

合成与工艺技术

手性联萘酚功能化柱[5]芳烃的合成及手性识别

王繁盛,李璟雯,余冬艳,韦雪琴*,黄雪秋*

(广西医科大学药学院,广西南宁 530021)

摘要:设计合成了手性联萘酚(BINOL)功能化的柱[5]芳烃 3-*R/S* 和 6-*R/S*,通过核磁和质谱表征化合物结构。经 HPLC 拆分 6-*R* 获得非对映异构体 6-*RR_p* 和 6-*RS_p*,进一步通过紫外滴定法测定 6-*RR_p* 和 6-*RS_p* 对 *R/S*-1-苯乙醇和 *R/S*-1-苯乙胺的结合常数,以探究手性联萘酚功能化的柱[5]芳烃对手性分子的选择性识别能力。结果表明,在柱[5]芳烃的一个苯环单元两侧修饰上大位阻基团能够阻止其翻转,通过手性 HPLC 拆分可获得具有手性的柱[5]芳烃非对映异构体。其中非对映体 6-*RR_p* 对 *S*-1-苯乙醇和 *R*-1-苯乙醇的结合常数分别为 1.2×10^4 、 $2.6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, $K_s/K_R = 4.6$,可选择性识别 *S*-1-苯乙醇和 *R*-1-苯乙醇。

关键词:柱芳烃;手性联萘酚;超分子化学;手性识别;*R/S*-1-苯乙醇

中图分类号:O65 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2024)11-0114-07

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2024.0225

Chiral BINOL Functionalized Pillar[5] Arenes: Synthesis and Chiral Molecular Recognition WANG Fan-sheng, LI Jing-wen, YU Dong-yan, WEI Xue-qin*, HUANG Xue-qiu* (School of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract: The BINOL functionalized pillar[5] arenes (P[5]) 3-*R/S* and 6-*R/S* were designed and synthesized, and further characterized by using NMR and MS. Compound 6*R* was separated by chiral HPLC to obtain diastereomers of 6-*RR_p* and 6-*RS_p*. The binding constants of 6-*RR_p* and 6-*RS_p* to *R/S*-1-phenylethanol and *R/S*-1-phenethylamine were determined by UV titration to investigate the chiral molecular recognition ability of the chiral BINOL functionalized P[5]. A pair of configurational diastereomers are generated by modifying the P[5] scaffold with bulky subunits and further chiral HPLC separation. The binding constants of 6-*RR_p* with (*S*)- and (*R*)-1-phenylethanol are 1.2×10^4 and $2.6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, respectively. The enantiomer 6-*RR_p* can selectively recognize (*S*)- and (*R*)-1-phenylethanol with a $K_s/K_R = 4.6$.

Key words: pillararenes; chiral BINOL; supramolecular chemistry; chiral recognition; *R/S*-1-phenylethanol

柱芳烃(Pillararenes, PAs)是一类由对苯二酚醚通过亚甲基在苯环对位连接而成的大环主体化合物^[1]。作为继冠醚^[2]、环糊精^[3]、杯芳烃^[4]和葫芦脲^[5]之后的第五代超分子大环主体。柱芳烃由于具有独特的刚性结构,富电子空腔,空腔尺寸可调,易于功能化^[6,7],可提供多种超分子作用力(如疏水作用、范德华力、静电作用、 π - π 作用和 CH- π 作用)等优点,被广泛应用于主客体相互作用^[8-10]、自组装行为^[11-13]的研究,在材料、医药等领域表现出了巨大的潜力^[14-19]。特别重要的是,柱芳烃是一种重要的面手性大环分子,其结构单元的朝向有两种,存在 *R_p* 与 *S_p* 两种异构体^[20]。通常,柱芳烃的两个立体异构体由于环单元的快速翻转而失去旋光性,通过在柱芳烃上修饰具有显著空间效应的结构或基团能有效抑制其环单元的翻转,使其对映异构体能够获得高效的手性拆分^[21-23]。

手性是自然界的基本属性之一,如生命物质蛋白质、核酸等都是手性的。手性化合物的对映异构体虽然化学式相同,但许多手性化合物的对映异构体彼此间具有截然不同的性质^[24,25],例如,在自然界中,绝大多数生物体内的氨基酸都是 L-氨基酸,其在生物体内具有重要的功能,包括参

收稿日期:2024-04-06;网络首发日期:2024-08-01

基金项目:广西科技基地和人才专项项目(桂科 AD21159001);广西自然科学基金项目(2021GXNSFBA196053);2023 年广西硕士研究生创新项目(YCSW2023235)。

作者简介:王繁盛(1996-),男,重庆人,硕士生,主要研究方向为超分子化学、离子识别及纳米载药。

通讯作者:韦雪琴, E-mail: xqwei23@163.com;黄雪秋, E-mail: 113zhwall@163.com。

引用本文:王繁盛,李璟雯,余冬艳,等.手性联萘酚功能化柱[5]芳烃的合成及手性识别[J].化学试剂,2024,46(11):114-120。

与代谢过程、调节生理功能、构建细胞结构等;而 D-氨基酸很少被生物体利用。因此,研究手性分子的识别具有重要的意义。1,1'-联-2,2'-萘酚(BINOL)作为一种易于获得的具有轴手性的联芳基化合物,可以提供独特的手性环境,用于构建结构多样的有机材料以实现对手性氨基醇、 α -羟基羧酸和氨基酸衍生物的选择性识别^[26]。因此,本文将柱芳烃的平面手性与 BINOL 的轴手性相结合,以 BINOL 作为具有明显空间效应的基团阻止柱[5]芳烃环单元的翻转,固定柱芳烃的平面手性。并对合成的 BINOL 功能化的柱[5]芳烃进行手性拆分,研究其面手性非对映异构体对手性分子的识别性能。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

600 MHz 型核磁共振波谱仪(德国 Bruker 公司);Cary 60 型紫外-可见分光光度仪、1260 型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司);J-1500 型圆二色光谱仪(日本分光 JASCO 公司);Thermo TSQ 型液-质联用色谱仪(美国赛默飞世尔科技公司)。

对甲氧基苯酚、S-联萘酚((S)-BINOL)、R-联萘酚((R)-BINOL)、R-1-苯乙胺、S-1-苯乙胺、R-1-苯乙醇、S-1-苯乙醇、多聚甲醛(上海阿达玛斯试剂有限公司);1,4-二甲氧基苯(日本东京化成工业株式会社);对苯二酚(上海麦克林生化科技股份有限公司)。所用试剂均为分析纯。

1.2 合成路线

1.2.1 化合物 3-R/S 的合成总路线

以对甲氧基苯酚为起始原料,与 1,4-二溴丁烷进行取代反应得到中间产物 1,其进一步与 1,4-二甲氧基苯聚合得到化合物 2,化合物 2 和 (R/S)-BINOL 反应得到目标产物 3-R/S。

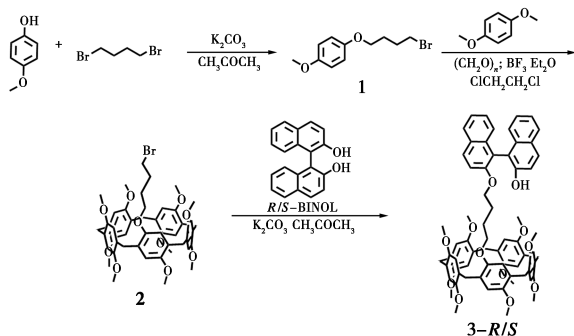


图 1 化合物 3-R/S 的合成路线图

Fig.1 Synthetic route of compounds 3-R/S

1.2.2 化合物 6-R/S 的合成总路线

以对苯二酚为起始原料,与 1,4-二溴丁烷进行取代反应得到中间产物 4,接着化合物 4 和 1,4-二甲氧基苯聚合得到化合物 5,最后化合物 5 和 (R/S)-BINOL 反应得到目标化合物 6-R/S。

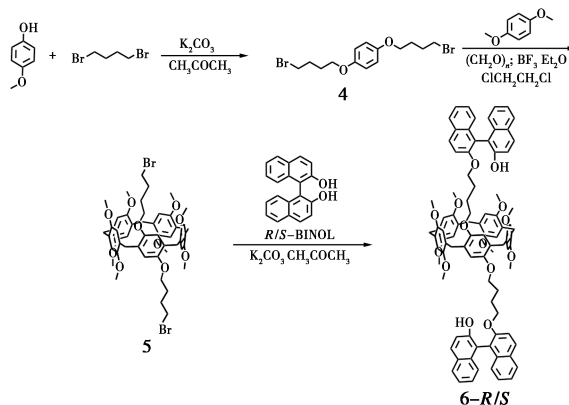


图 2 化合物 6-R/S 的合成路线图

Fig.2 Synthetic route of compounds 6-R/S

1.3 实验过程

1.3.1 化合物 1 的合成

室温下,在 250 mL 圆底烧瓶中依次加入 300 mL 丙酮、21.58 g (100.0 mmol) 4-甲氧基苯酚、20.7 g (96.0 mmol) 1,4-二溴丁烷和 21.75 g (156.0 mmol) K_2CO_3 ,置于 65 °C 下回流 48 h 后停止反应。待反应体系冷却至室温,抽滤,滤渣用二氯甲烷洗涤,收集滤液并旋蒸得粗产品。粗产品通过柱层析进行纯化,以石油醚(PE)和二氯甲烷(DCM) ($V(PE):V(DCM)=1:1$) 进行洗脱,得 5.95 g 白色固体化合物 1,产率为 63%。¹H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz), δ : 6.83 (s, 4H); 3.95 (t, 2H, $J=6.1$ Hz); 3.77 (s, 3H); 3.49 (t, 2H, $J=6.7$ Hz); 2.34 ~ 1.99 (m, 2H); 1.92 (dd, 2H, $J=8.5, 6.3$ Hz)。¹³C NMR ($CDCl_3$, 151 MHz), δ : 153.85, 153.02, 115.41, 114.67, 67.47, 55.75, 33.58, 29.52, 28.02。

1.3.2 化合物 2 的合成

室温下,在 250 mL 圆底烧瓶中依次加入 100 mL 1,2-二氯乙烷、1.0 g (4.3 mmol) 化合物 1、3.56 g (25.8 mmol) 1,4-二甲氧基苯和 2.3 g (77.4 mmol) 多聚甲醛,搅拌 5 min 后加入 3 mL (21.5 mmol) 三氟化硼乙醚,进行 TLC 监测发现反应 30 min 后原料反应完全,停止反应。加入 100 mL 纯水洗涤 3 次,分液,取有机层,加入无水 Na_2SO_4 干燥;抽滤,收集滤液并旋蒸得粗产品。

粗产品通过柱层析进行纯化,以 $V(\text{PE}):V(\text{DCM}):V(\text{EA})=4:1:0.08$ 进行洗脱,得 0.96 g 白色固体化合物 2,产率为 27%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz), δ : 6.80 (m, 10H); 3.82 ~ 3.60 (m, 41H), 1.58 ~ 1.42 (m, 4H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz), δ : 150.54, 150.50, 149.66, 128.22, 128.17, 128.12, 114.34, 113.79, 113.62, 113.50, 113.42, 67.17, 55.60, 55.55, 55.51, 55.48, 39.44, 33.45, 29.49, 29.35, 29.24, 28.42, 26.94。ESI-MS, m/z : 893.28 [$\text{C}_{48}\text{H}_{55}\text{O}_{10}\text{Br}+\text{Na}$] $^+$ 。

1.3.3 化合物 3-*R/S* 的合成

室温下,在 500 mL 圆底烧瓶中依次加入 250 mL 丙酮、0.81 g (2.8 mmol) *R*-BINOL、2.0 g (2.4 mmol) 化合物 2 和 1.64 g (11.9 mmol) K_2CO_3 ,置于 65 °C 中回流,TLC 监测反应,反应 48 h 后停止反应,冷却至室温,抽滤,收集滤液并旋蒸得粗产品。粗产品通过柱层析进行纯化,以 $V(\text{PE}):V(\text{DCM}):V(\text{EA})=2:1:0.2$ 进行洗脱,得 0.55 g 白色固体化合物 3-*R*,产率 22%;当 BINOL 原料为 *S*-BINOL 时,得 0.49 g 化合物 3-*S*,为白色固体,产率 19%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz), δ : 6.80 ~ 6.71 (m, 8H); 6.62 (d, 2H, $J=12.6$ Hz); 5.06 (s, 1H); 4.10 ~ 3.99 (m, 2H); 3.78 (dd, 8H, $J=9.3, 4.9$ Hz); 3.72 (s, 2H); 3.67 ~ 3.59 (m, 24H); 3.54 ~ 3.48 (m, 5H); 1.70 ~ 1.51 (m, 4H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz), δ : 155.44, 150.89, 150.79, 149.95, 129.75, 128.30, 128.12, 125.07, 123.21, 117.45, 114.24, 114.21, 114.18, 114.14, 114.08, 114.04, 69.31, 67.50, 55.82, 55.81, 55.77, 55.75, 31.53, 29.84, 29.78, 29.70, 29.50, 26.95, 26.05, 25.68, 22.58。ESI-MS, m/z : 1099.46 [$\text{C}_{68}\text{H}_{68}\text{O}_{12}+\text{Na}$] $^+$ 。

1.3.4 化合物 4 的合成

室温下,在 500 mL 圆底烧瓶中,依次加入 300 mL 丙酮、5.5 g (50.0 mmol) 对苯二酚、24 mL (192.0 mmol) 1,4-二溴丁烷和 43.5 g (315.0 mmol) K_2CO_3 ,置于 65 °C 中回流,TLC 监测反应,反应 36 h 后停止反应;冷却后,抽滤,用 DCM 洗涤滤渣,收集滤液并旋蒸得粗产品。粗产品通过柱层析进行纯化,以 $V(\text{PE}):V(\text{DCM})=1:1$ 进行洗脱,得到 8.8 g 白色化合物 4,产率 47%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz), δ : 6.81 (s, 1H); 3.94 (t, 1H, $J=6.1$ Hz); 3.49 (t, 1H, $J=6.7$ Hz); 2.07 (dd, 1H, $J=14.3, 7.3$ Hz); 1.99 ~ 1.83 (m, 1H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz), δ : 153.06, 115.38, 67.43, 33.54, 29.49, 27.99。

1.3.5 化合物 5 的合成

室温下,在 500 mL 圆底烧瓶中依次加入 200 mL 1,2-二氯乙烷、2.0 g (6.2 mmol) 化合物 4、5.1 g (37.2 mmol) 1,4-二甲氧基苯、3.3 g (111.6 mmol) 多聚甲醛,搅拌 15 min 后,加入 4 mL (31.0 mmol) 三氟化硼乙醚,TLC 监测反应,反应 4 h 后加入饱和 NaHCO_3 溶液淬灭反应,重复用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤 2 次,分液,取有机层,加入无水 Na_2SO_4 干燥;抽滤,收集滤液并旋蒸得粗产品。粗产品通过柱层析进行纯化,以 $V(\text{PE}):V(\text{DCM}):V(\text{EA})=4:1:0.1$ 进行洗脱,得到 0.98 g 白色固体化合物 5,产率 17%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz), δ : 7.00 ~ 6.50 (m, 10H); 3.78 (d, 14H, $J=12.6$ Hz); 3.68 (d, 18H, $J=4.9$ Hz); 3.63 (s, 6H), 3.10 (s, 4H), 1.67 (s, 8H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz), δ : 150.63, 150.59, 150.56, 150.46, 149.72, 128.27, 128.17, 128.07, 114.54, 113.80, 113.66, 113.47, 67.18, 55.83, 55.76, 55.65, 55.59, 33.48, 29.57, 29.41, 28.38。ESI-MS, m/z : 1015.66 [$\text{C}_{51}\text{H}_{60}\text{O}_{10}\text{Br}_2+\text{Na}$] $^+$ 。

1.3.6 化合物 6 的合成

室温下,在 250 mL 圆底烧瓶中依次加入 60 mL 丙酮、0.31 g (1.1 mmol) *R*-BINOL、0.5 g (0.5 mmol) 化合物 5 和 0.74 g (5.3 mmol) K_2CO_3 置于 65 °C 下回流,反应 36 h,冷却至室温,抽滤,用 DCM 洗涤滤渣,收集滤液并旋蒸得粗产品。粗产品通过柱层析进行纯化,以 $V(\text{PE}):V(\text{DCM}):V(\text{EA})=5:1:0.5$ 进行洗脱,得到 0.2 g 白色固体 6-*R*,产率 28%;当原料为 *S*-BINOL 时,得 0.18 g 白色固体化合物 6-*S*,产率 25%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz), δ : 8.03 (dd, 1H, $J=8.8, 7.1$ Hz), 7.98 ~ 7.71 (m, 3H); 7.47 (dd, 1H, $J=9.0, 3.6$ Hz); 7.40 (dd, 1H, $J=19.0, 11.8$ Hz); 7.34 ~ 7.25 (m, 3H); 7.26 ~ 7.19 (m, 2H); 7.11 ~ 7.04 (m, 1H); 6.78 ~ 6.68 (m, 3H); 6.59 (d, 2H, $J=14.6$ Hz); 4.07 (dt, 1H, $J=9.6, 6.1$ Hz); 4.00 (dt, 1H, $J=15.3, 7.6$ Hz); 3.81 ~ 3.70 (m, 4H); 3.65 ~ 3.49 (m, 12H); 3.49 (s, 3H); 1.66 (tt, 2H, $J=13.3, 6.8$ Hz); 1.55 (s, 2H); 1.48 ~ 1.37 (m, 2H); 1.35 (dd, 2H, $J=13.7, 6.7$ Hz); 1.22 (d, 1H, $J=28.9$ Hz); 0.87 (t, 2H, $J=7.1$ Hz)。 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz), δ : 155.42, 151.32, 150.91, 150.78,

150.73, 150.69, 149.87, 149.82, 134.06, 128.18, 126.38, 123.18, 117.46, 115.21, 114.88, 114.23, 113.91, 69.29, 67.57, 67.41, 55.89, 55.77, 55.74, 29.95, 29.70, 29.58, 29.54, 29.10, 26.03, 25.71, 25.62, 22.66。HR-MS, m/z : 1 425.594 1 $[\text{C}_{91}\text{H}_{86}\text{O}_{14}+\text{Na}]^+$ 。

1.3.7 化合物 6-*R* 和 6-*S* 的 HPLC 拆分

将化合物 6-*R* 和 6-*S* 用 DCM 溶解, 经 0.45 μm 滤膜过滤, 后通过配备大赛璐 CHIRALPAK IA-3 手性色谱柱的制备液相色谱仪进行拆分。色谱条件: 流动相为 $V(\text{DCM}) : V(\text{hexane}) : V(\text{EA}) = 3:12:5$, 柱温 25 $^{\circ}\text{C}$, 流速 4 mL/min, 检测波长 293 nm。

1.3.8 圆二色谱测定

称取 0.43 mg 手性拆分获得的组分, 加入 3 mL 氯仿溶解, 配成 1×10^{-4} mol/L 的母液, 后取 0.9 mL 的母液加氯仿稀释至 3 mL, 得浓度为 0.03 mmol/L 的测试溶液。色谱条件: 检测波长范围为 250~400 nm, 扫描速度为 200 nm/min。

1.3.9 Job-plot 的测定

分别配制 0.1 mmol/L 的 6-*RR*_p、6-*RS*_p 和 *S*-1-苯乙醇溶液。滴定时, 首先向标准比色皿中加入 2 mL 的主体溶液, 扫描紫外吸收光谱图, 然后从比色皿吸出 200 μL , 然后加入 200 μL 浓度为 0.1 mmol/L 的客体溶液, 保持比色皿中溶液总体积不变, 分别测出其紫外吸收光谱图。

1.3.10 紫外滴定法测定结合常数

主体溶液的配制: 分别称取 2.12 mg (0.001 5 mmol) 主体化合物 6-*RR*_p、6-*RS*_p 于烧杯中, 加入氯仿溶解, 后转移至 50 mL 容量瓶中, 用氯仿定容至 50 mL, 配制浓度为 0.03 mmol/L 的主体溶液。

客体溶液的配制: 分别取 0.91 mL (0.007 5 mmol) *R/S*-1-苯乙醇和 0.95 mL (0.007 5 mmol) *R/S*-1-苯乙胺于 5 mL 容量瓶中, 并用 0.03 mmol/L 的主体溶液定容至 5 mL, 配制浓度为 1.5 mmol/L 的客体溶液 (含 0.03 mmol/L 的主体)。

滴定条件: 紫外-可见分光光度计的检测波长范围设置为 250~400 nm, 数据间隔为 0.5 nm, 扫描速度为 300 nm/min, 并用氯仿进行基线校正。

滴定过程: 首先在标准比色皿中加入 3 mL 氯仿进行基线校正。然后进行紫外滴定: 在标准比色皿中加入 2 mL 浓度为 0.03 mmol/L 的主体溶液, 用移液枪逐次向主体溶液中滴加浓度为 1.5 mmol/L 的客体溶液 ($[\text{G}]/[\text{H}] = 0 \sim 20$, $[\text{G}]$ 为主体浓度, $[\text{H}]$ 为客体浓度), 每次滴加后充分混合,

再进行扫描, 分光光度计记录混合溶液在 250~400 nm 处吸光度值。由于氯仿易挥发导致溶液浓度变化而影响结果准确性, 因此主客体溶液均需现配现用。

1.3.11 建模及计算方法

柱芳烃的结构参照文献[27]建立, 在此基础上, 借助 Gaussview6.0 可视化软件建立 6-*RR*_p 及其与 *R*-1-苯乙醇和 *S*-1-苯乙醇的模型。接着应用密度泛函理论 (Density Functional Theory, DFT), 对结构中的所有原子 (即 C、H、O 原子) 均采用 6-31g(d) 基组在 Gaussian16 下进行结构优化及电子能计算。电子能的计算结果单位为 Hartree, 结合能 (kJ/mol) = (结合物的总电子能 - 未结合前各物质的总电子能) $\times 2625.5$ kJ/mol。

2 结果与讨论

2.1 主体的手性拆分

按照 1.3.7 的方法对化合物 3-*R/S* 和 6-*R/S*

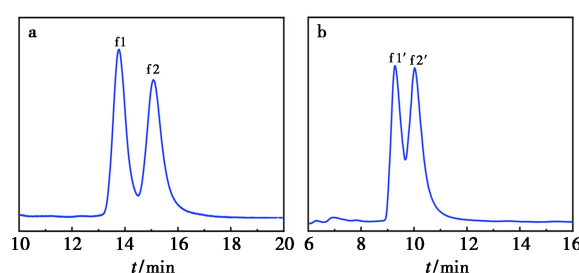
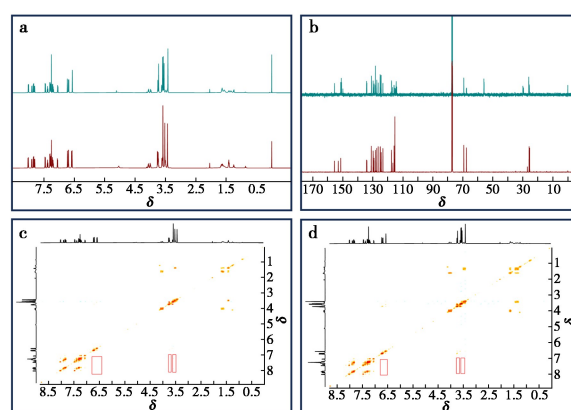


图 3 化合物 6-*R*(a) 和 6-*S*(b) 的手性拆分数谱图

Fig.3 Chiral separation spectra of compounds 6-*R*(a) and 6-*S*(b)



a. 化合物组分 f1 (上) 和组分 f2 (下) 的 ^1H NMR 谱图;
b. 化合物组分 f1 (上) 和组分 f2 (下) 的 ^{13}C NMR 谱图;
c. 化合物组分 f1 的 NOESY 谱图;
d. 化合物组分 f2 的 NOESY 谱图

图 4 化合物 6-*R* 手性拆分组分 f1 和 f2 的表征信息
Fig.4 Characterization of chiral resolution fractions f1 and f2 of 6-*R*

进行拆分。由于 3-*R/S* 中环单元的一侧为 BINOL 取代,另一侧为甲氧基取代,甲氧基可通过环内侧自由翻转,无法固定柱芳烃的平面手性,因此无法通过手性 HPLC 将其拆分。如图 3 所示,6-*R* 和 6-*S* 可通过手性 HPLC 拆分分别得组分 f1 和 f2、f1' 和 f2',并用 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 NOESY 对组分 f1 和 f2 进行结构表征(图 4),拆分得到的组分通过测定圆二色谱确定其构型。

2.2 主体 6 的光谱性质

按照 1.3.8 的方法对拆分获得的 f1 和 f2、f1' 和 f2' 组分进行圆二色谱测定。如图 5 所示,在波长 283、308、336 nm 附近出现 CD 信号峰,其中 283、336 nm 为 BINOL 的 CD 谱带;308 nm 处为柱 [5] 芳烃的 CD 谱带,其中正信号对应 R_p 构型,负信号对应 S_p 构型^[28]。因此,f1 和 f2、f1' 和 f2' 所对应的构型分别为 6- RS_p 、6- RR_p 、6- SR_p 、6- SS_p (图 6)。

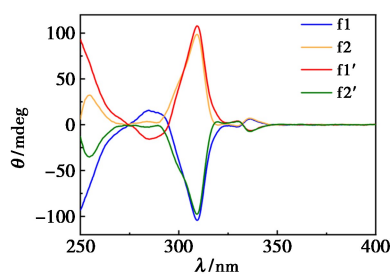


图 5 6-*R* 和 6-*S* 的手性拆分组分 f1 和 f2、f1' 和 f2' (0.03 mmol/L) 在氯仿中的圆二色谱图

Fig.5 CD spectra of chiral resolution fractions of f1, f2, f1' and f2' (0.03 mmol/L) in chloroform

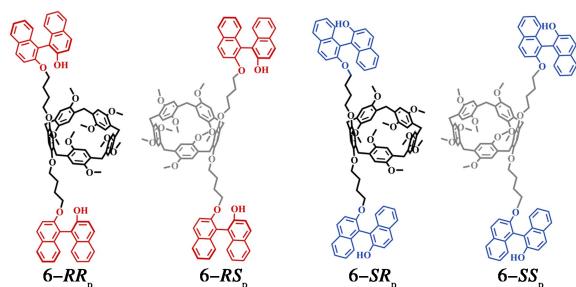


图 6 化合物 6- RR_p 、6- RS_p 、6- SR_p 、6- SS_p 的结构图

Fig.6 Structure of compounds 6- RR_p 、6- RS_p 、6- SR_p and 6- SS_p

2.3 主体 6- RR_p 、6- RS_p 与手性客体分子的主客体作用

选取了 *R/S*-1-苯乙醇和 *R/S*-1-苯乙胺(图 7) 作为手性客体分子,探究手性联萘酚修饰的柱 [5] 芳烃的手性识别能力。

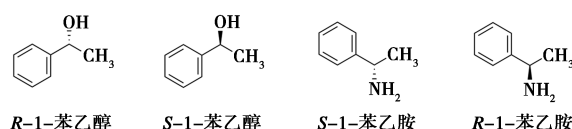
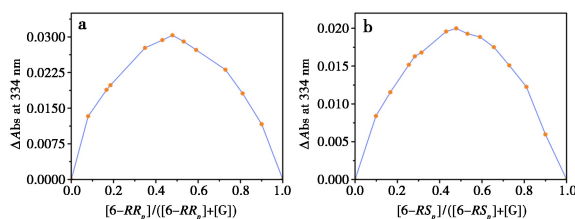


图 7 客体分子的化学结构

Fig.7 Structure of guest molecules

Job-plot 结果(图 8)表明,6- RR_p 、6- RS_p 与 *S*-1-苯乙醇的物质的量结合比为 1:1。为了研究主体 6- RR_p 、6- RS_p 与手性客体分子的结合强弱,进行了主客体紫外滴定研究。向主体溶液中逐步滴加客体溶液,可观察到主体的吸收变强并表现出轻微的蓝移,表明性客体分子与 BINOL 功能化柱 [5] 芳烃之间可能存在 π - π 相互作用。根据滴定曲线的变化,以 334 nm 处的紫外变化按照物质的量之比 1:1 的结合进行非线性拟合,以 6- RR_p 与 *R*-1-苯乙醇的结合为例(图 9),可以计算出 6- RR_p 、6- RS_p 与 *R/S*-1-苯乙醇和 *R/S*-1-苯乙胺的结合常数(表 1)。

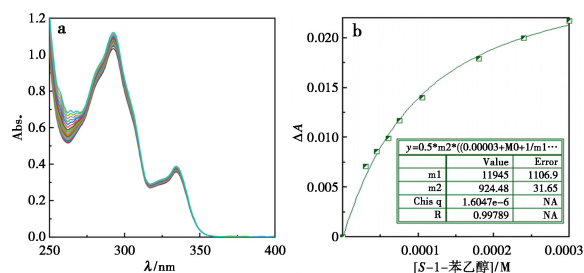


a. 主体 6- RR_p 与 *S*-1-苯乙醇的 Job-plot 图;

b. 主体 6- RS_p 与 *S*-1-苯乙醇的 Job-plot 图

图 8 6- RR_p 、6- RS_p 与 *S*-1-苯乙醇([H]+[G]=0.1 mmol/L) 的 Job-plot 滴定

Fig.8 Job-plot of 6- RR_p and 6- RS_p ([H]+[G]=0.1 mmol/L) with *S*-1-phenylethanol



a. 主体 6- RR_p 与 *S*-1-苯乙醇的紫外滴定图;

b. 334 nm 处的紫外吸光度变化的非线性拟合图

图 9 化合物 6- RR_p 与 *S*-1-苯乙醇在氯仿中的紫外滴定([6- RR_p]=0.03 mmol/L) 以及在 334 nm 处的非线性拟合

Fig.9 UV-Vis spectra of 6- RR_p ([6- RR_p]=0.03 mmol/L) upon titration of *S*-1-phenylethanol in chloroform and nonlinear least-squares fit of the absorbance changes (ΔA) at 334 nm

表 1 主体 6-RR_p、6-RS_p 与 R/S-1-苯乙醇、R/S-1-苯乙胺的结合常数^注

Tab.1 Binding constants of host 6-RR_p and 6-RS_p with R/S-1-phenylethanol and R/S-1-phenethylamine

主体	客体	结合常数 $K/(\text{M}^{-1})$	K_S/K_R
R-BINOL	R-1-苯乙醇	nd	—
R-BINOL	S-1-苯乙醇	nd	—
6-RR _p	R-1-苯乙醇	$2\ 600 \pm 200$	4.6
6-RR _p	S-1-苯乙醇	$12\ 000 \pm 1\ 100$	
6-RR _p	R-1-苯乙胺	$5\ 060 \pm 230$	1.2
6-RR _p	S-1-苯乙胺	$6\ 160 \pm 280$	
6-RS _p	R-1-苯乙醇	4.01 ± 70	0.34
6-RS _p	S-1-苯乙醇	135 ± 25	
6-RS _p	R-1-苯乙胺	435 ± 110	0.88
6-RS _p	S-1-苯乙胺	382 ± 72	

注:nd 表示由于结合常数过小无法测出。

通过紫外滴定和非线性拟合探究了手性杂化主体对客体结合常数以研究主体的手性识别能力。从表 1 可以得出,主体 6-RR_p 与 R/S-1-苯乙胺、R/S-1-苯乙醇的结合常数均在 10^3 M^{-1} 以上,而 6-RS_p 与 R/S-1-苯乙胺、R/S-1-苯乙醇的结合常数在 10^2 M^{-1} 左右,表明柱芳烃的手性对主客体的相互作用具有重要影响。值得注意的是,6-RR_p 与 S-1-苯乙醇的结合常数在 $1.2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$,而与 R-1-苯乙醇的结合常数为 $2.6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$,其对 R/S-1-苯乙醇的结合选择性差异达 4.6。另外,R-BINOL 对苯乙醇的结合常数无法通过紫外滴定测出,这充分说明了柱芳烃的空腔在结合苯乙醇中提供了重要的空间匹配效应和 π - π 相互作用,且柱芳烃的面手性和 BINOL 的轴手性的有效结合能够选择性识别手性分子。

为了探究杂化主体的手性识别机理,我们通过 DFT 计算研究了柱芳烃复合物的优化结构。从图 10 可知,当 6-RR_p 与 R-1-苯乙醇结合时,亲酯性的苯环偏向于进入柱芳烃环,而亲水性的羟基偏向环外,6-RR_p 的 BINOL 羟基氧原子 O1 与苯乙醇的羟基氧 O2 间距为 $4.62 \text{ \AA}$,两氧原子之间几乎没有作用力;而与 S-1-苯乙醇结合时,O1 和 O2 间距为 $2.79 \text{ \AA}$,有一定的作用力,且 BINOL 羟基与 O2 几乎处于同一直线(O1—H1...O2),形成了一定的氢键作用力。所以 6-RR_p 对 S-1-苯乙醇的结合能力大于对 R-1-苯乙醇的结合能力。对结合能的模拟计算也证明了这一点,如表 2 所示,当 6-RR_p 与 S-1-苯乙醇结合时,放出了 50.79 kJ/mol 的能量,比与 R-1-苯乙醇结合放出的热量

(18.33 kJ/mol) 要高出两倍多,说明 6-RR_p 更易与 S-1-苯乙醇结合,形成更稳定的结构。

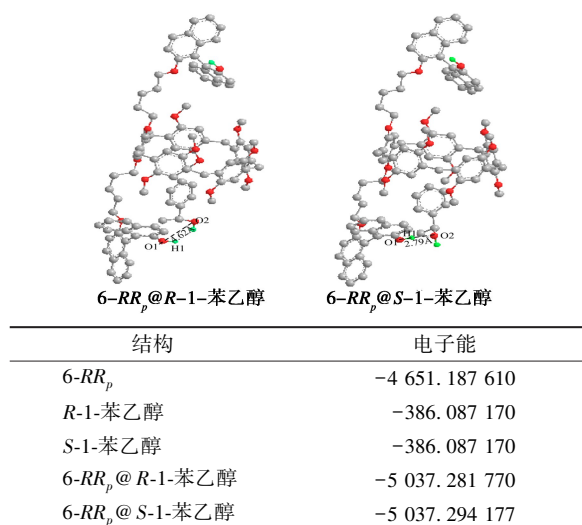


图 10 主体 6-RR_p 分别与客体 R-1-苯乙醇和 S-1-苯乙醇结合的结构优化结果

Fig.10 Optimized structure of 6-RR_p combined with R-1-phenylethanol and S-1-phenylethanol, respectively

表 2 主体 6-RR_p 对 R-1-苯乙醇和 S-1-苯乙醇的结合能

Tab.2 Binding energy of 6-RR_p to R-1-phenylethanol and S-1-phenylethanol

主体	客体	结合能/($\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$)
6-RR _p	R-1-苯乙醇	-18.33
6-RR _p	S-1-苯乙醇	-50.79

3 结论

以柱芳烃为骨架分子,成功设计合成了含手性联萘酚功能化的柱[5]芳烃。大位阻的联萘酚阻止面手性柱芳烃对映异构化,HPLC 拆分得到轴手性连萘酚修饰的面手性柱芳烃的杂化主体,该主体对苯乙醇和苯乙胺表现出强烈的亲和力,且对苯乙醇表现出优秀的手性识别能力, K_S/K_R 高达 4.6。柱芳烃的面手性协同联萘酚增强了对苯乙醇的手性识别能力。计算结果表明杂化主体的手性识别能力来源于手性柱芳烃空腔及萘酚基团与苯乙醇作用的结构差异导致了非对映异构复合物结合能的差异。本研究为超分子手性识别的深入研究提供了新思路。

参考文献:

- [1] MATTIA E, OTTO S. Supramolecular systems chemistry [J]. *Nat. Nanotechnol.*, 2015, **10**(2): 111-119.
- [2] FENG L, CHEN X, CAO M, et al. Decorating channel walls in metal-organic frameworks with crown ethers for

- efficient and selective separation of radioactive strontium (II) [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, **62**(45): e202 312 894.
- [3] LIU Z, LIU Y. Multicharged cyclodextrin supramolecular assemblies [J]. *Che. Soc. Rev.*, 2022, **51**(11): 4 786-4 827.
- [4] GAO Y, GUO J, LAI Y, et al. Polyoxometalate-organic hybrid “calixarenes” as supramolecular hosts [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2024, **63**(4): e202 315 691.
- [5] WANG Z, SUN C, YANG K, et al. Cucurbituril-based supramolecular polymers for biomedical applications [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2022, **61**(38): e202 206 763.
- [6] TOMOKI O, SUGURU K, SHUHEI F, et al. Para-bridged symmetrical pillar[5] arenes: Their lewis acid catalyzed synthesis and host-guest property [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**(15): 5 022-5 023.
- [7] 聂永欣, 王繁盛, 刘泽恩, 等. 基于柱芳烃的超分子催化研究进展 [J]. *化学试剂*, 2023, **45**(3): 10-21.
- [8] SHI T H, OHTANI S, KATO K, et al. Host-guest behavior of pillar[n] arene-based supramolecular assemblies [J]. *Trends. Chem.*, 2023, **5**(7): 537-550.
- [9] SHAO L, PAN Y, HUA B, et al. Constructing adaptive photosensitizers via supramolecular modification based on pillararene host-guest interactions [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, **59**(29): 11 779-11 783.
- [10] MUHAMMED M A H, CRUZ L K, EMWAS A H, et al. Pillar[5] arene-stabilized silver nanoclusters: Extraordinary stability and luminescence enhancement induced by host-guest interactions [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**(44): 15 665-15 670.
- [11] LI X, ZHOU S, ZHAO Q, et al. Supramolecular enhancement of charge transport through pillar[5] arene-based self-assembled monolayers [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, **62**(19): e202 216 987.
- [12] STRUTT N L, ZHANG H, GIESENER M A, et al. A self-complexing and self-assembling pillar[5] arene [J]. *Chem. Commun.*, 2012, **48**(11): 1 647-1 649.
- [13] LI X, ZHOU S, ZHAO Q, et al. Supramolecular enhancement of charge transport through pillar[5] arene-based self-assembled monolayers [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, **62**(19): e202 216 987.
- [14] CHEN J F, TIAN G, LIU K, et al. Pillar[5] arene-based neutral radicals with doublet red emissions and stable chiroptical properties [J]. *Org. Lett.*, 2022, **24**(10): 1 935-1 940.
- [15] CAI Y, YAN X, WANG S, et al. Pillar[5] arene-based 3D hybrid supramolecular polymer for green catalysis in water [J]. *Inorg. Chem.*, 2021, **60**(5): 2 883-2 887.
- [16] WANG Y, PEI Z, FENG W, et al. Stimuli-responsive supramolecular nano-systems based on pillar[n] arenes and their related applications [J]. *J. Mater. Chem. B.*, 2019, **7**(48): 7 656-7 675.
- [17] LI X, SHEN M, YANG J, et al. Pillararene-based stimuli-responsive supramolecular delivery systems for cancer therapy [J]. *Adv. Mater.*, 2024, **36**(16): e2 313 317.
- [18] MEI Y, ZHANG Q W, GU Q, et al. Pillar[5] arene-based fluorescent sensor array for biosensing of intracellular multi-neurotransmitters through host-guest recognitions [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2022, **144**(5): 2 351-2 359.
- [19] WU Y, TANG M, WANG Z, et al. Pillararene incorporated metal-organic frameworks for supramolecular recognition and selective separation [J]. *Nat. Commun.*, 2023, **14**(1): 4 927.
- [20] KATO K, FA S, OGOSHI T. Alignment and dynamic inversion of planar chirality in pillar[n] arenes [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, **62**(47): e202 308 316.
- [21] TOMOKI O, KAE M, RYOHEI S, et al. Planar-chiral macrocyclic host pillar[5] arene: No rotation of units and isolation of enantiomers by introducing bulky substituents [J]. *Org. Lett.*, 2011, **13**(5): 1 264-1 266.
- [22] WADA K, SUZUKI M, KAKUTA T, et al. Dynamic-to-static planar chirality conversion in pillar[5] arenes regulated by guest solvents or amplified by crystallization [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, **62**(19): e202 217 971.
- [23] AL-AZEMI T F, VINODH M, ALIPOUR F H, et al. Chiral discrimination of 2-heptylammonium salt by planar-chiral monohydroxy-functionalized pillar[5] arenes [J]. *Org. Chem. Front.*, 2019, **6**(5): 603-610.
- [24] 赵云德, 解妍, 徐佳伟, 等. 基于联萘酚的荧光探针对接氨酸的手性识别研究 [J]. *当代化工研究*, 2023, (12): 167-169.
- [25] 旷文祝, 杨洋, 罗红霞, 等. 碳纳米管原生手性电化学传感器应用研究进展 [J]. *化学试剂*, 2023, **45**(6): 69-77.
- [26] SUN M X, NI C Z, ZHANG F Q, et al. Chiral amino acid recognition in water: A BINOL-based fluorescent probe [J]. *Chin. Chem. Lett.*, 2023, **34**(12): 108 345.
- [27] ZUILHOF H, SUE A C, ESCORIHUELA J. On the stability and formation of pillar[n] arenes: A DFT study [J]. *J. Org. Chem.*, 2021, **86**(21): 14 956-14 963.
- [28] YAO J, WU W, LIANG W, et al. Temperature-driven planar chirality switching of a pillar[5] arene-based molecular universal joint [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**(24): 6 869-6 873.