

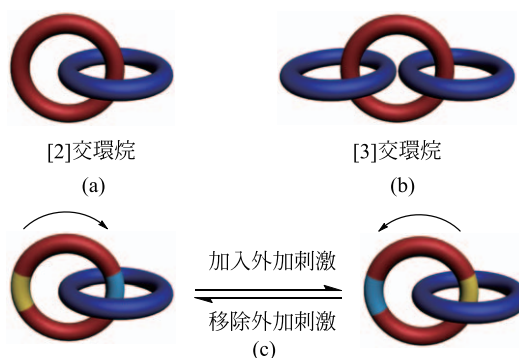
[研究成果報導]

利用鈉離子來導引交環烷的自組裝合成

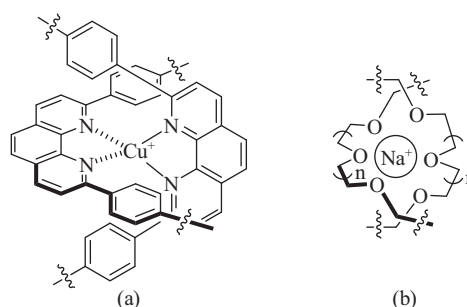
台灣大學化學系 董順德 邱勝賢

交環烷(catenane)是一種由兩(或更多)個環狀分子,藉由彼此互鎖而形成的化合物[1]。此一名稱源自於拉丁文“catena”,主要的涵意則是“鏈(chain)”,相當具象地表述了其獨特的分子結構(圖一(a)與(b))。在交環烷中,彼此互鎖的大環是無法在不破壞結構上任何一個共價鍵結的條件下來加以拆分的。因此,此類化合物雖不易合成,但其建構後的穩定性與一般分子並無太大差異。由於內鎖的大環,彼此間可藉由轉動來調整其相對構型(conformation),因此,在適當的結構設計下,化學家便可藉由光、電及化學等外加刺激來操控其構型變化,使之表達出類似機械的循環動作或開關(switch)的行為(圖一(c))。

如何在空間中交叉排列兩個(或更多)獨立分子單元是交環烷在建構時的首要課題[2]。儘管在少數結構特殊的分子辨識系統中,交環烷的合成可單純地使用分子間的氫鍵(hydrogen bond)[3]和芳香環疊合(aromatic stacking)[4]等作用力來引導,但利用離子模板來對辨識單元進行前置排列(preorganization)以協助交環烷的建構,仍然是目前廣泛使用的合成策略。撇開較少使用的陰離子模板[5]不談,在陽離子中,由於過渡金屬陽離子具有特定的配位數與配位型態,可以精準地將配基分子排列成特定的構型,在交環烷的合成中,是最常被使用的離子模板。此外,由於吡啶、雙吡啶及其衍生物與過渡金屬離子具有相當強的配位鍵結能力,許多新穎且具功能性之交環烷的建構,均是利用吡啶類配基與過渡金屬離子間的辨識排列來完成的[6](圖二(a))。相對來說,雖然寡聚乙二醇與鹼金屬離子的鍵結在冠醚的合成與應用上相當重要[7],利用鹼金屬離子作為模板來排列兩條寡乙二醇鏈成為正交結構並以其做為交環烷自組裝合成之手法可能性(圖二(b)),卻從未被證實過。不過,如果能夠證明化學上相對惰性,並容易衍生的寡乙二醇也可以作



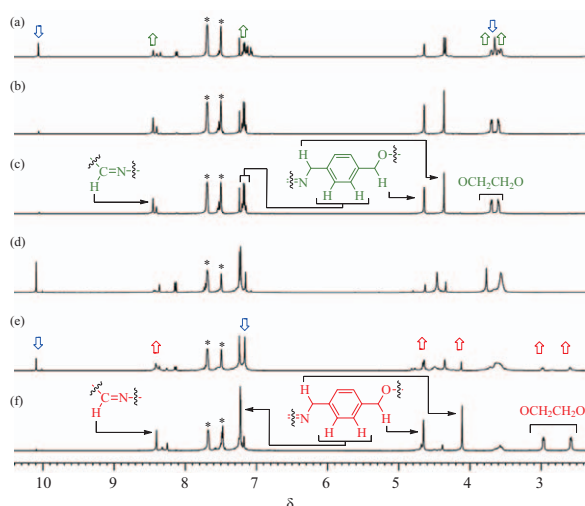
圖一 交環烷之內鎖結構(a)和(b)與其相對應之分子開關操控(c)之示意圖



圖二 以模板離子導引配基呈正交結構之示意圖。其中(a)由兩個鄰二氮菲單元和銅離子構成而(b)由兩條寡乙二醇鏈和鈉離子所組成

為建構內鎖分子的主要識別單元,那麼許多結構簡單且具特定功能的內鎖型分子開關或許便可以藉由此一系統來設計與合成了。

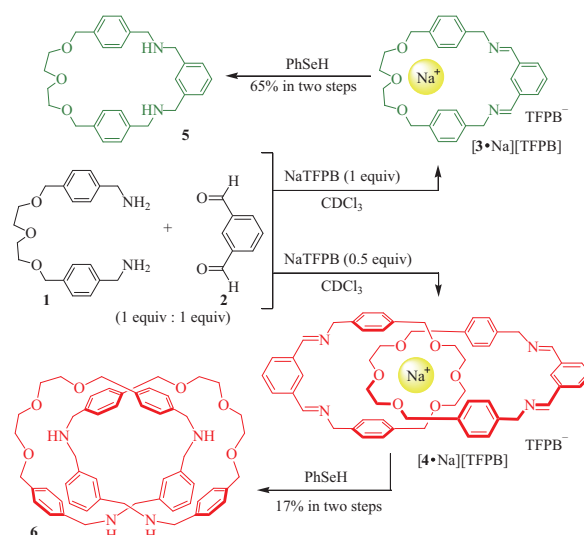
我們認為若要加強鹼金屬離子與線型寡乙二醇在有機溶液中的結合力,便需要削弱金屬陽離子與溶劑分子以及陰離子之間的作用力。此外,寡乙二醇鏈上的氧原子數目可能也需要受限制,以確保鹼金屬離子的配位數不會僅由單一寡乙二醇鏈來滿足,如此,才能留給第二條寡乙



圖三 二胺 **1**、二醛 **2** 與 NaTFPB 混合溶液之氫-核磁共振譜(400 MHz, CDCl₃, 298 K) [(a-c): 三者濃度均為 20 mM; (d-f) 三者濃度依序為 20, 20 以及 10 mM]維持在 323 K 溫度下的時間分別為(a, d) 0; (b, e) 0.33 和(c, f) 3 小時。星號標示者為 TFPB 陰離子的訊號

二醇鏈參與鍵結的空間。因此，中心結構上由僅具三個氧原子之二乙二醇所構成的二胺 **1** [8]，便成為我們的選擇。由於使用低極性溶劑（例如，氯仿，二氯甲烷）可以加強金屬離子與寡乙二醇間的作用，因此在鹼金屬鹽的選擇上，我們認為陰陽離子間作用力微弱且在低極性溶劑溶液中有較佳溶解度的四（3,5-二（三氟甲基）苯基）硼酸鈉 {sodium tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate; NaTFPB} [9]應可勝任作為提供鈉離子之模板鹽的任務。

因此，我們將等當量(20 毫莫耳)的二胺 **1**、二醛 **2** 與 NaTFPB 混合於氬-氯仿中，並在其氫-核磁共振光譜觀察到，隨著時間的推移，亞胺鍵訊號積分的增加與醛基訊號積分的減少，證實此反應在平衡時傾向將一級胺與醛類作用成為亞胺鍵的特性（圖三）。為加速反應，我們將此混合溶液在 323 K 下加熱 20 分鐘，發現其氫-核磁共振譜上只出現一組簡單的訊號。分析其訊號積分比與化學位移（圖三(b)），我們相信此一溶液中的主要產物，應是錯合鈉離子的大環化合物 [3•Na⁺]（流程圖一）。將此混合溶液在 323 K 下再加熱 3 小時，並未對其氫-核磁共振光譜造成



流程圖一 交環烷 **6** 的合成。

任何值得注意的變化。此一結果顯示反應在加熱 20 分鐘後已達平衡，而錯合鈉離子的大環化合物 [3•Na⁺]則是在此反應條件下，熱力學上最穩定的產物。利用電灑游離法(ESI)來分析此混合溶液，發現其質譜在對應於離子 [3•Na⁺]之荷質比 465.2 處，有強訊號峰，亦支持此一環化合物的形成。

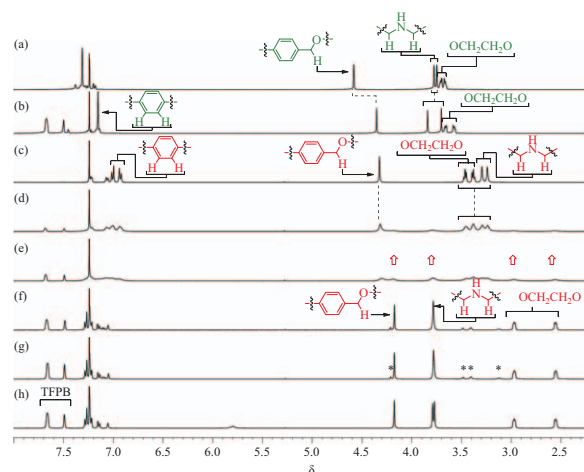
另一方面，將上述混合溶液中的 NaTFPB 減為 0.5 當量並在 323 K 下加熱 3 個小時，其氫-核磁共振光譜則出現截然不同的訊號（圖三(f)）：其中一般在 3.50-3.70 出現的二乙二醇單元訊號，顯著地位移到 2.59 和 2.98 的高磁場方向。此現象暗示了在此反應中，由於僅有 0.5 當量的鈉離子可供鍵結，兩個不同二胺單元上的二乙二醇受導引而正交（圖二）並與二醛作用形成封閉的交環烷。因為在此一結構中，二乙二醇上的氫原子將因位於由對二甲苯單元形成的遮蔽區域中而大幅地朝高磁場方向移動。此溶液之電灑游離法質譜分析亦在荷質比為 907.4 處顯示了強烈的訊號，證明了溶液中的主要物種應具有兩個大環結構。另一方面，在完全屏除 NaTFPB 使用的條件下，將二胺 **1** 和二醛 **2** 混合並在 323 K 下加熱 3 小時，則會得到一個相對混亂且無可對應大環 **3** 或交環烷 **4** 之特徵訊號的氫-核磁共振光譜，顯示鈉離子模板的存在與否，與當量數的多少對於最終產物的結構具有決定性的影響。

藉由還原大環化合物 [3•Na⁺]和交環烷

[4•Na⁺]結構上不穩定的亞氨基成爲較穩定的胺基，我們便可以利用純化與鑑定其衍生物結構的方式來證實此兩化合物在溶液相的存在。因此，我們先將等濃度(20 mM)的二胺 **1**、二醛 **2**，和 NaTFPB 的氯仿混合溶液在 323 K 下加熱 16 小時，以生成大環[3•Na⁺]，並在其冷卻到室溫後加入苯硒酚(PhSeH; 160 毫莫耳)來還原其結構上的亞胺鍵[10]。利用管柱層析法純化反應後的產物，可得到 65%產率的大環 **5**。利用苯硒酚在類似的條件下來還原由二胺 **1** (20 mM)、二醛 **2** (20 mM)與 NaTFPB (10 mM)所生成的[4•Na⁺]亦可得到 17%的交環烷 **6**。交環烷 **6** 在合成上相對較低的產率可能是因爲亞胺鍵的不穩定性所導致。由於自還原後的產物中，可分離得到高達 41%產率的大環 **5**，顯示有相當大量的交環烷[4•Na⁺]在被還原成爲交環烷 **6** 的過程中產生結構的分解斷裂。以電灑游離法對交環烷 **6** 進行分析，可觀察到在荷質比爲 893.5 處有屬於[6•H]⁺的強烈信號。以串聯式質譜(nanoESI-MS/MS)對此一訊號進行分析，則可在荷質比爲 893.5 與 447.3 處看見可分別對應於[6•H]⁺與[5•H]⁺兩種離子的清晰訊號峰，證明了交環烷 **6** 在結構上確爲一對大環 **5** 所組成。

由於在交環烷 **6** 的氫-核磁共振光譜中(圖四(c))並未看到任何對應於 TFPB 陰離子的訊號，顯示在水相萃取和管柱層析條件下，交環烷 **6** 並無法保存原先與其鍵結的鈉離子模板。對照需要利用氰化鉀溶液，來移除模板離子的二價銅離子與雙吡啶內鎖系統，運用無毒且可輕易除去的鈉離子模板，應也是此系統的優點之一。從交環烷 **6** 的氫-核磁共振光譜中可看出，其二級胺基鄰近質子的訊號顯然比起同樣的質子在單一大環 **5** 中有明顯的高磁場方向位移。我們猜測這是因爲兩個互鎖大環彼此間主要通過二級胺與二乙二醇單元間的[N-H...O]氫鍵作用力相互作用而使二級胺旁的質子受到二乙二醇所連接之對二甲苯單元的遮蔽所造成(流程圖一)。

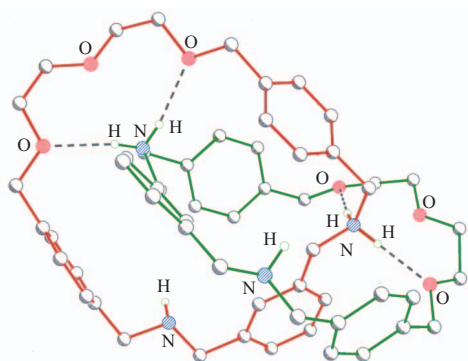
若是如此，加入等當量的鈉離子到交環烷 **6** 中，應會將其構型改變爲與具亞氨基之交環烷[4•Na⁺]類似的狀況，而其二乙二醇鏈附近的訊號，在氫-核磁共振光譜上的吸收位置亦應該相當近似才對。事實上，當我們逐漸將溶在少量氬-乙腈(CD₃CN)中的 NaTFPB 滴定到溶液



圖四 氫-核磁共振光譜(400 MHz, CDCl₃, 298 K)分別對應(a)大環 **5**、(b)等當量大環 **5** 和 NaTFPB (5 mM)之混合、(c)交環烷 **6** (5 mM)以及其連續加入(d) 0.3, (e) 0.65, (f) 1.0 以及(g) 1.5 當量 NaTFPB 以及(h) 在溶液(g)中加入 NaOH(10 mg)之實驗條件

中(0.30, 0.65, 1.0 當量)，我們觀察到訊號先變寬胖再轉尖細的情形(圖四(d)-(f))。且額外加入更多 NaTFPB(總數 1.5 當量)到溶液中並無法在其氫-核磁共振光譜中產生值得注意的變化，顯示交環烷 **6** 與鈉離子的錯合當量比應爲 1:1。由於錯合物[6•Na⁺]中二乙二醇(2.55/2.97)及其鄰近的苜基(4.17)的質子，與同樣條件下相同質子在交環烷[4•Na⁺]的訊號位置相當近似。此一結果也從另一個角度證明了在二胺 **1** (20 mM)、二醛 **2** (20 mM)與 NaTFPB (10 mM)的混合溶液中，確實是以產生具互鎖結構的交環烷[4•Na⁺]爲主。而等當量鈉離子的加入造成交環烷 **6** 上二乙二醇質子訊號以及二級胺鄰近的質子訊號分別朝高磁場與低磁場方向移動的現象，顯示兩個互鎖的大環確實使用他們的二乙二醇單元來協同鍵結鈉離子。

透過將己烷以液體擴散的方式加入到交環烷 **6** 和 NaTFPB 的等莫耳氯仿溶液中，我們得到了適用於 X-射線單晶繞射解析的單晶。有趣的是，鈉離子並未如預期般出現在晶體結構中，而交環烷中兩個互鎖的大環則各有一個二級胺單元被質子化，且與另一個大環的二乙二醇鏈上的氧原子藉由[N-H...O]氫鍵相互作用(圖五)。我



圖五 交環烷 $[6-H_2]^{2+}$ 的固態球-棒模型結構

們認為交環烷 **6** 的內鎖性質讓大環上的二乙二醇單元與另一個大環上質子化後的二級胺離子的 $[N-H\cdots O]$ 氫鍵作用變得相對容易，因此增加了二級胺的鹼性，使之得以在氯仿溶液中被質子化。

此結晶在氘氯仿中的氫-核磁共振光譜訊號恰恰類似於在等莫耳交環烷 **6** 與 NaTFPB 以及其 1:1.5 (圖四(f)) 的混合物中可發現的微小不純物訊號 (圖四(g), 以星號標示)。因此，我們認為在此實驗條件下應已有少許的交環烷 **6** 被質子化了。當我們把氫氧化鈉固體 (10 毫克) 加入交環烷 **6** 和 NaTFPB (1:1.5) 的氯仿溶液中時，此不純物訊號立即消失，而其他主要的訊號未受影響 (圖四(h))。由於我們在實驗中的氘氯仿在使用前已先以硫代硫酸鈉和碳酸鉀處理並加以蒸餾，我們懷疑氯仿中難以完全避免的 HCl/DCI 分解以及交環烷 **6** 上二級胺基較高的鹼性，是在此實驗條件下難以完全避免微量酸化不純物產生的原因。

我們證明了鈉離子可以被用來作為將兩條二乙二醇鏈正交排列的模板，也因此可以讓交環烷藉由自組裝的方式，由包含兩個二胺、兩個二醛及一個 NaTFPB 等五個部件來簡單而有效地構築。由於寡二乙二醇相當容易取得且具有較高的化學惰性，利用它們來作為內鎖分子在建構上的主要辨識單元應可提供功能性分子或開關在結構設計上的高度彈性，這也是我們現在正在努力的方向。

參考資料

[1] J.-P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker, Eds.,

Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots, Wiley, Weinheim, 1999.

- [2] For reviews, see: (a) K. E. Griffiths, J. F. Stoddart, *Pure Appl. Chem.* **80**, 485 (2008); (b) Z. Niu, H. W. Gibson, *Chem. Rev.* **109**, 6024 (2009); (c) N. H. Evans, P. D. Beer, *Self-Assembled Links: Catenanes. Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*; Wiley: Chichester, U.K., 2012; (d) J.-C. Chambron, J.-P. Sauvage, *New J. Chem.* **37**, 49 (2013).
- [3] For reviews, see: (a) R. Jager, F. Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **36**, 930 (1997); (b) G. A. Breault, C. A. Hunter, P. C. Mayers, *Tetrahedron*, **55**, 5265 (1999); (c) E. R. Kay, D. A. Leigh, *Top. Curr. Chem.* **262**, 133 (2005).
- [4] For reviews, see: (a) M. Fujita, M. Tominaga, A. Hori, B. Therrien, *Acc. Chem. Res.* **38**, 369 (2005); (b) F. B. L. Cougnon, J. K. M. Sanders, *Acc. Chem. Res.* **45**, 2211 (2012); (c) G. Barin, A. Coskun, M. M. G. Fouda, J. F. Stoddart, *ChemPlusChem* **77**, 159 (2012).
- [5] (a) A. Caballero, F. Zapata, N. G. White, P. J. Costa, V. Felix, P. D. Beer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 1876 (2012); (b) G. T. Spence, P. D. Beer, *Acc. Chem. Res.* **46**, 571 (2013).
- [6] For reviews, see: (a) B. Champin, P. Mobian, J.-P. Sauvage, *Chem. Soc. Rev.* **36**, 358 (2007); (b) J. E. Beves, B. A. Blight, C. J. Campbell, D. A. Leigh, R. T. McBurney, *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**, 9260 (2011).
- [7] (a) G. W. Gokel, *Crown Ethers and Cryptands*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1991**; (b) *Crown Ethers and Analogous Compounds* (Ed.: M. Hiraoka), Elsevier, Amsterdam, **1992**.
- [8] Y.-L. Huang, W.-C. Hung, C.-C. Lai, Y.-H. Liu, S.-M. Peng, S.-H. Chiu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**, 6629 (2007).
- [9] (a) S. H. Strauss, *Chem. Rev.* **93**, 927 (1993); (b) I. Krossing, I. Raabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 2066 (2004); (c) J. Pérez, L. Riera, L. Ion, V. Riera, K. M. Anderson, J. W. Steed, D. Miguel, *Dalton Trans.* 878 (2008); (d) C.

Gaeta, F. Troisi, P. Neri, *Org. Lett.* **12**, 2092 (2010); (e) N.-C. Chen, C.-J. Chuang, L.-Y. Wang, C.-C. Lai, S.-H. Chiu, *Chem. Eur. J.* **18**, 1896 (2012); (f) L.-Y. Wang, J.-L. Ko, C.-C. Lai, Y.-H. Liu, S.-M. Peng, S.-H. Chiu, *Chem.*

Eur. J. **19**, 8850 (2013); (g) Y.-H. Lin, C.-C. Lai, Y.-H. Liu, S.-M. Peng, S.-H. Chiu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**, 10231 (2013).
[10] S. J. Cantrill, S. J. Rowan, J. F. Stoddart, *Org. Lett.* **1**, 1363 (1999).