

化学实验

综合化学实验

——DMB 的绝对不对称合成和表征

俞芸

(龙岩学院化学与材料工程系 福建龙岩 364000)

王雨嘉 宣为民 林丽榕 章慧

(厦门大学化学化工学院化学系 福建厦门 361005)

摘要 介绍一个可用于化学系本科生开设的综合化学实验。该实验构思源于手性对二甲氨基苯甲醛缩氨基苯硫脲 (DMB) 的绝对不对称合成。学生可通过实验发现、观察和探究手性对称性破缺的奇妙现象,并掌握标题化合物组成、结构和手性性质的各种表征方法,特别是固体圆二色 (CD) 光谱方法。

在立体化学中,手性 (Chirality) 是对分子与其对映体具有如同左右手的关系、互为镜像的形象描述。特别值得一提的是,手性还是自然界的本质属性之一,已知构成地球上一切生物大分子的基元材料,都具有特定的手性。例如,已知天然蛋白质几乎都是由 *L* 构型的氨基酸所构成的,其二级结构主要为右手螺旋;核酸的糖类单元则为 *D* 核糖;DNA 呈右手双螺旋构象。现已基本明确:地球上生物体普遍且必须存在的生物手性均一 (Bi homochirality) ——自然界中的手性对称性破缺 (Chiral Symmetry Breaking, 简称 CSB), 是为了最有效地发挥其生物学功能,例如进行自我复制、蛋白质合成、调控和最终基因表达等。然而,生物分子手性均一性的起源仍是一个不解之谜。据科学家推测,在自然界的 CSB 中,可能有一个从非手性到手性的选择过程,也就是说,当分子或结构基元通过相互作用进行有序组装形成手性有序组装体时,不一定要求分子或结构基元本身都必须具有手性,非手性分子也可能形成手性聚集体^[1]。近年来,无机和有机合成中的 CSB 现象不断地被发现,继推出上一个配位化学 CSB 的综合实验后^[2],本文再介绍一个适合于本科生完成的有机化学综合实验。通过采用非手性原料合成对二甲氨基苯甲醛缩氨基苯硫脲 (简称 DMB) 的手性晶体^[3],并对所得产物进行各种分析和谱学方法表征 (特别是固体 CD 光谱表征),由获得的结构和手性信息,让学生领略奇妙的 CSB 现象,从理论和实验等多方面探讨 CSB 的成因及其表达。

1 实验目的

- (1) 合成对二甲氨基苯甲醛缩氨基苯硫脲的手性晶体。
- (2) 了解和掌握与自发拆分及绝对不对称合成有关的一些基本概念。
- (3) 对所合成的 DMB 进行组成和结构分析表征。
- (4) 学习和掌握固体 CD 光谱的测试方法。

(5) 学会应用各种表征结果从多方面探讨手性对称性破缺的成因及其表达。

2 实验原理

所谓手性对称性破缺,是指在一个热力学非平衡体系(可能是一种远离平衡态的耗散结构)中非 $0 e e$ 值(对映体过量百分率)可以自发地从非手性或消旋态中产生的现象^[4]。

由相等物质的量的一对对映体所组成的混合物或化合物称为外消旋体。在气态、液态以及溶液中,外消旋体通常为理想的或接近于理想的混合物。因此,在这些状态之下,除了对偏振光的辐射会呈现不同的性质外,外消旋体和纯对映体一般具有相同的性质。例如,它们具有相同的沸点、折射率、液态密度和红外光谱(由于对映体识别和作用,这些非光学性质也可能会有细微的差别^[5])。

然而,在结晶状态下,对映体分子之间的晶间相互作用却有明显差别,存在以下 3 种情况。同一种外消旋体所得到的结晶可分属于下述 3 种中的 2 种不同情况。

(1) 外消旋混合物(Racemic Mixture)。当同种对映体之间的作用力大于相反的对映体之间的作用力(称为同手性识别作用)时,(+)和(-)分子将分别结晶,宏观上呈现两种对映体晶体的机械混合物,称为外消旋混合物,又称为外消旋聚集体(Conglomerate,简称 Congl)。外消旋混合物的单晶一般属于手性空间群(11 对对映异构体)或 Sohncke 空间群^[6,7],即每一颗独立的晶体(非孪晶)都具有手性。该现象可以理解为外消旋体在结晶过程中发生了自发拆分(Spontaneous Resolution),是本实验认定的一种局部的手性对称性破缺现象。

(2) 外消旋化合物(Racemic Compound)。当同种对映体之间的晶间力小于相反的对映体之间的晶间力(称为异手性识别作用)时,两种相反的对映体总是配对地结晶,就像真正的化合物一样在晶胞中出现,共存于同一晶格中,故称为外消旋化合物。外消旋化合物的单晶所属空间群具有中心或镜面对称性。

(3) 假外消旋体(Pseudoracemate)。这是外消旋化合物的一种特殊情况。其中两种对映异构体以非等量的形式存在于晶格中,形成的是一种固体溶液,也称为外消旋固体溶液。产生的主要原因是自手性识别作用和异手性识别作用之间的差别很小,结晶时两种构型的分子以任意比例相互混杂析出。在假外消旋体中,两种对映体分子的排列是混乱的。

根据手性化合物自身的性质,对不同的外消旋体形式可以采取不同的拆分方法^[8]。

由于确定手性晶体及相应手性产物的绝对构型比较困难(特别是当化合物不含重原子时),在尚未获得绝对构型信息时,一般规定生成(+)旋光符号产物的晶体为(+)手性晶体,生成(-)旋光符号产物的晶体为(-)手性晶体^[9];当用溶液或固体 CD 光谱表征时,则取具有特征 Cotton 效应(简称 CE)^[10]的 CD 峰符号来规定手性构型相反的一对异构体,例如,(+)CD 或(-)CD 手性晶体^[11]。迄今已报道的固态中的 CSB 研究大多局限于所获得手性晶体的结构或固体 CD 表征,其中不乏利用手性晶体的晶格中的手性环境来进行固态光化学反应,诱导分子产生新手性中心的实例^[12]。

绝对不对称合成是指在非手性环境中将非手性原料转化为产率大于 50%的具有一定 $e e$ 值或单一构型的手性产物。自发拆分和绝对不对称合成既有区别又有联系:对大宗反应产物而言,前者的 $e e$ 值为零,而后的手性获取具有随机性;在一定条件下,以绝对不对称合成形式获得的手性晶体必须首先具有形成自发拆分的外消旋混合物性质^[8],例如,在恒速定向搅拌下使 NaCD_3 析晶,可以获得单一手性的晶体^[4,13]以及本实验所获得的手性 DMB 晶体^[3]。

3 实验内容

本实验首先合成苯基氨基硫脲中间体,继而采用缩合反应,获得目标产物手性 DMB。可采用元素分析、质谱、核磁共振、溶液和固体漫反射紫外可见光谱、固体 CD 光谱等,来表征所得产物的组成、结构和光谱性质。有条件的综合化学实验室还可以进一步测定样品的溶液和固体荧光性质。

4 仪器与试剂

4.1 仪器

磁力搅拌器,抽滤装置,回流冷凝装置,紫外可见分光光度计(带积分球),红外光谱仪,元素分析仪,核磁共振波谱仪,质谱仪,圆二色光谱仪,熔点测定仪,精密电子天平。

4.2 试剂

异硫氰酸苯酯,50%水合肼,对二甲氨基苯甲醛,乙酸,*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF),无水乙醇,无水乙醚,无水 KCl,氘代二甲基亚砷($\text{DMSO}-d_6$),石蜡油。所用试剂纯度均为 A. R。其中,异硫氰酸苯酯具有腐蚀性且易潮解,50%水合肼具有毒性、强还原性和腐蚀性,均须小心使用。建议在通风橱中进行实验,实验者应戴手套进行操作。

5 实验步骤

5.1 合成^[3]

5.1.1 苯基氨基硫脲的制备

称取 0.405 g (3 mmol)异硫氰酸苯酯,溶解在 20 mL 乙醇中,在搅拌下慢慢将此溶液加入含 0.750 g (7.5 mmol) 50%水合肼的乙醇溶液中,混合溶液在室温下搅拌反应 1 h,将析出的沉淀抽滤,用乙醇洗涤,得白色固体。

5.1.2 对二甲氨基苯甲醛缩氨基苯硫脲的合成

将 0.298 g (2 mmol)对二甲氨基苯甲醛置于装有回流冷凝装置的 100 mL 三颈瓶中,加入 20 mL 乙醇,搅拌使其溶解;再加入含有 0.334 g (2 mmol)苯基氨基硫脲的乙醇溶液 20 mL 和 2 mL 乙酸,将混合溶液回流反应 4 h,有黄色沉淀析出。将所析出的沉淀抽滤,用乙醚洗涤沉淀几次。粗产物用 DMF 重结晶,得纯品,称量产物并计算产率。将少量 DMB 溶于适量 DMF 和乙醇的混合溶剂中,过滤,保留滤液。采用溶剂自然挥发法,一周后长出黄色晶体。熔点 212 ~ 213。

对二甲氨基苯甲醛缩氨基苯硫脲的合成路径如图 1 所示。

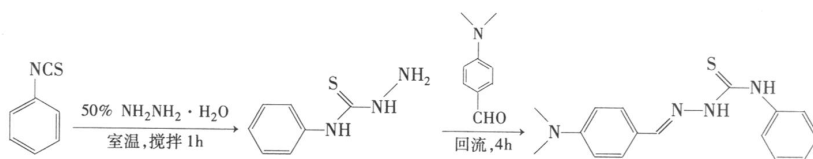


图 1 DMB 的合成路线

5.2 产物表征

采用 JASCO J-810 型圆二色光谱仪、Nicolet 360 FT-R 红外光谱仪、SHMADZU UV2501

PC紫外可见分光光度计(带积分球)、VARIAN UNITY 500M 超导核磁共振仪、Elementar Vario EL II型元素分析仪、Finnigan LCQ质谱仪等对所合成样品分别做固体 CD、红外(IR)、溶液和固体漫反射紫外可见光谱(UV-Vis)、NMR等波谱分析及元素分析、质谱等表征。在200~500 nm波长范围内进行固体 CD光谱以及溶液(乙醇为溶剂)和固体样品漫反射 UV-Vis光谱测定。在固体 CD光谱测定中,采用KCl为稀释剂,以0.2%质量百分浓度在红外光谱仪所配置压片机上压制成片膜^[13]。分别做一颗单晶和大宗产物固体粉末样品的固体 CD光谱进行比较。

6 实验结果与讨论

6.1 实验结果

目前判断是否形成外消旋混合物主要是依靠 X射线单晶衍射测定绝对结构以及采用固体 CD光谱测定作为佐证。固体 CD光谱测试方法有单晶法、KBr(或KCl CsI)压片法或石蜡油糊法、固态漫反射(积分球)和固体薄膜等方法^[14]。

通过单晶 X射线衍射分析测定了同一份 DMB 重结晶产物中随机选择的 5 颗单晶的分子结构,结果表明它们都是同一种对映异构体(记为 $(+)$ ₂₉₈^{CD}-DMB)^[2]。而在不同批次重结晶样品的固体 CD光谱表征中,也发现得到的是同一构型的对映异构体 $(+)$ ₂₉₈^{CD}-DMB。由于绝对不对称合成所形成手性产物的绝对构型具有随机性,理论上讲,按统计规律,所形成 $(+)$ ₂₉₈^{CD}-DMB 和 $(-)$ ₂₉₈^{CD}-DMB 的概率应各为 50%,但是,在前文研究中,一直未发现 DMB 的外消旋体 *rac*-DMB 和 $(+)$ ₂₉₈^{CD}-DMB 的对映异构体 $(-)$ ₂₉₈^{CD}-DMB^[3]。直到最近的重复实验中,才找到了 $(-)$ ₂₉₈^{CD}-DMB。这一对对映异构体的固体 CD光谱如图 2 所示。研究表明:在同一份 DMB 的合成产物中,只能获得同一种手性构象。对于其他表征结果及其分析讨论^[3],由于篇幅所限,此处不予赘述。

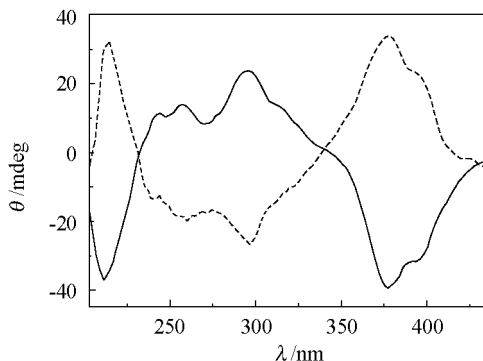


图 2 $(+)$ ₂₉₈^{CD}-DMB(实线)和 $(-)$ ₂₉₈^{CD}-DMB(虚线)的固体 CD 光谱

0.1 mg 固体粉末和 50 mg KCl 压片

6.2 结果讨论

图 1 和图 3 分别给出了缩氨基硫脲衍生物 DMB 的结构式和分子结构图^[3],可以看出,DMB 分子中虽然不含不对称碳原子,但其苯基可以绕 Ar-N 键旋转,分子具有潜在手性轴。由于在固体状态下,Ar-N 键旋转受阻使苯环偏转,破坏了 N(1)原子上的孤对电子和苯环之间的共轭,苯环所在的平面与分子基平面不共面,两个平面形成 49.2° 夹角,使整个分子没有

对称中心和对称面,成为在固体状态下被固定住的一种手性构象。在晶体中,分子间靠范德华力头尾相接呈锯齿型排列形成具有手性的晶体,属正交晶系,空间群 $P2_1 2_1 2_1$ 。而在溶液中,这种手性构象是易变的。

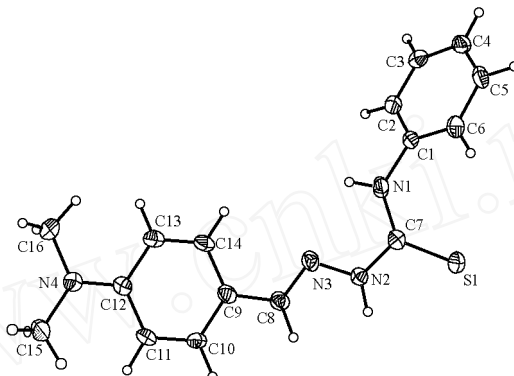


图 3 单键旋转受阻的 (+)- $^{298}_{\text{CD}}$ -DMB 分子结构图

当构象上易变的外消旋体快速结晶时,所得晶体一般呈现外消旋的性质。然而就外消旋混合物体系而言,自然发生的或利用对映纯晶种诱导的缓慢结晶,都有可能只有惟一对映体的析出^[8],这种过程被称为“结晶诱导的不对称转化”或“完全自发拆分”,这种转化的特点是对映体之一以大于 50%的产率从外消旋体中被分离出来(亦可称之为绝对不对称合成),其可能发生的过程如图 4 所示。在这类情况下,形成外消旋混合物是发生完全自发拆分的前提条件。对于自然发生的完全自发拆分,产物手性取决于结晶过程中首先析出的外消旋混合物晶体的手性,因此其手性分布具有随机性;而对于对映纯晶种诱导的不对称转化,则产物手性取决于晶种的手性。有趣的是,试图从这类体系中获得外消旋产物总是比获得单一手性产物的难度更大。已有的实验事实表明,不同的实验操作者对一个特定的完全自发拆分反应会得到截然相反的实验结果,因此,对一位实验者而言,(+)或(-)对映体各 50%的随机统计分布可能难以出现^[2,3,15],其原因尚不清楚。但用本文介绍的多人同时进行的综合化学实验,应该能获得较为客观的统计实验结果。

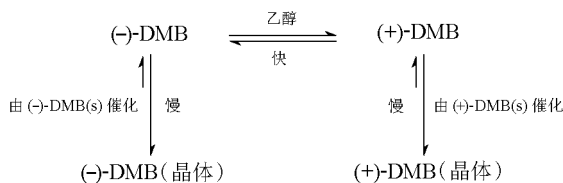


图 4 外消旋体结晶化诱导 (+)- $^{298}_{\text{CD}}$ -DMB 或 (-)- $^{298}_{\text{CD}}$ -DMB 不对称转化的可能途径

在 DMB 分子中,分别存在着甲亚胺、取代苯基和硫酮发色团^[16],在固体状态,它们处在被固定的刚性分子手性构象环境中。从图 2 可以看到,其固体 CD 光谱呈现不同生色团的 $\pi-\pi^*$ 跃迁之间的激发态耦合而产生的两对不典型激子裂分峰^[8]:第一对裂分峰的第一 CE 出现在 375 nm 附近,而第二 CE 在 298 nm 处,考虑到相互作用的发色团的 λ_{max} 必须靠近,则这种裂分可能对应于甲亚胺基与 N,N -二甲基取代苯基这两个发色团之间的激子相互作用;位于短波处的第二对裂分峰则可能是苯基氨基硫脲部分的硫酮和苯基之间的 $\pi-\pi^*$ 激子相互作用所引起。

(下转第 47 页)

(1) 采用 $9\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl 代替浓 HCl, 减少了氯化氢向环境的逸散量, 减少了污染。

(2) 盐酸浓度降低, 反应体系加热后逸出的氯化氢气体较少, 从而避免了白雾的产生, 也减少了进入 A 管的氯化氢气体的量, 使盐酸与二氧化锰反应比较充分。又由于滴液漏斗下端有一段液柱, 使滴液漏斗中的盐酸能均匀地滴入蒸馏烧瓶中, 易于控制产生氯气的速率, 气流也比较恒定, 从而减少了反应过程中产生倒吸的可能。

(3) 由于制备氯气时反应速率适中, 二氧化锰又事先用水湿润, 避免了气流夹带二氧化锰粉末进入 A 管, 从而可制得无色有光泽的氯酸钾晶体。

(4) 反应结束后, 先关闭螺旋夹 E, 停止加热氯气发生器, 再拆除制备装置, 这样的操作顺序可避免在拆除装置过程中的倒吸现象。

(5) 将锥形瓶中用于吸收尾气的部分氢氧化钠通过滴液漏斗加入蒸馏烧瓶中, 比加大量水更容易除去残留在蒸馏烧瓶中的少量盐酸和未排出的氯气, 而且没有增加化学试剂用量。

(6) 节约了药品。二氧化锰由原实验中的 15g 减少为 10g, 盐酸由原实验中的 30mL 浓 HCl 改为 35mL $9\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl, 但产量却有所提高, 由原来的 0.5g 提高到 1.3g, 能满足后续性质实验对氯酸钾的需要量。

实验改进后, 经过两个年级约 120 人的学生实验, 没有出现改进前常出现的异常现象, 表明改进后的实验方案效果良好。

参 考 文 献

- 1 北京师范大学无机化学教研室, 东北师范大学无机化学教研室, 华中师范大学无机化学教研室, 等. 无机化学实验. 第 3 版. 北京: 高等教育出版社, 2004
- 2 北京师范大学无机化学教研室, 华中师范大学无机化学教研室, 南京师范大学无机化学教研室, 等. 无机化学. 第 4 版. 北京: 高等教育出版社, 2003

(上接第 44 页)

参 考 文 献

- 1 张锁江, 吕兴梅. 离子液体——从基础研究到工业应用. 北京: 科学出版社, 2006
- 2 方雪明, 章慧, 陈雷奇, 等. 大学化学, 2006, 21(2): 48
- 3 俞芸, 林丽榕, 杨开冰, 等. 有机化学, 2006, 26(7): 933
- 4 Kondepudi D K, Asakura K. *Acc Chem Res*, 2001, 34(12): 946
- 5 李越兰, 关焯第. 大学化学, 1997, 12(1): 19
- 6 Flack H D. *Helv Chim Acta*, 2003, 86(4): 905
- 7 Müller U. *Inorganic Structural Chemistry*. 2nd Ed. West Sussex: John Wiley & Sons, 2007
- 8 伊莱尔 E L, 威伦 S H, 多伊尔 M P. 基础有机立体化学. 邓并主译. 北京: 科学出版社, 2005
- 9 丁奎岭, 王洋, 吴养洁, 等. 有机化学, 1996, 16(1): 1
- 10 王尊本. 综合化学实验. 北京: 科学出版社, 2003
- 11 Azumaya I, Okamoto I, Nakayama S, et al. *Tetrahedron*, 1999, 55(37): 11237
- 12 Koshima H, Ding K L, Chisaka Y, et al. *J Am Chem Soc*, 1996, 118(48): 12059
- 13 Kondepudi D K, Kaufman R J, Singh N. *Science*, 1990, 250(4983): 975
- 14 章慧, 陈渊川, 王芳, 等. 物理化学学报, 2006, 22(6): 666
- 15 章慧, 王宪营, 陈雷奇, 等. 物理化学学报, 2006, 22(5): 609
- 16 黄量, 于德泉. 紫外光谱在有机化学中的应用. 北京: 科学出版社, 2000