

# 基于动态组合化学的重金属离子催化信号放大

贺文彬, 赵劲松, 詹莹, 江云宝\*

(厦门大学 化学化工学院, 现代分析科学重点实验室, 福建 厦门 361005)

**摘要:** 构建了一个简单的亚胺席夫碱动态体系, 应用吸收光谱法研究了二价过渡金属离子  $Zn^{2+}$ 、 $Cd^{2+}$  存在时席夫碱各动态组分之间的胺交换过程. 实验表明, 金属离子与脂肪胺席夫碱的亚胺氮原子的配位结合, 活化了亚胺碳原子, 有利于芳香胺的亲核取代反应, 进而提高了该动态过程的动力学过程, 动力学影响成为制约动态平衡的主要因素. 研究还表明, 金属离子的循环催化作用极大地促进了脂肪亚胺向芳香亚胺转换, 即微量金属离子的引入, 便能使动态过程的反应速率和转化率发生显著变化, 增强转换过程中的光学输出信号, 达到信号放大的目的.

**关键词:** 动态组合化学; 席夫碱; 金属催化; 信号放大

**中图分类号:** O 657. 39

**文献标志码:** A

**文章编号:** 0438-0479(2012)03-0377-04

动态组合化学(dynamic combinatorial chemistry)<sup>[1]</sup>是组合化学的新兴分支, 利用可逆反应构建动态组合化学库(DCL), 库中组分间在不同的温度、酸度和靶标存在条件下通过共价或者非共价作用实现相互转变, 最终达到热力学更为稳定的组分<sup>[2-4]</sup>. 自 1996 年 Sanders 等首次明确提出动态组合化学概念以来<sup>[5]</sup>, 动态组合化学的研究获得了长足发展. 动态组合化学中涉及的可逆反应包括酰胺键交换、亚胺键交换、缩醛交换、Diels-Alder 反应、二硫键交换、烯/炔复分解反应等共价键交换反应以及金属配位、氢键结合等非共价键交换反应<sup>[6]</sup>, 其中亚胺席夫碱体系研究得较为广泛. 该动态体系中组分之间可发生胺交换和醛交换过程, 生成热力学更为稳定的产物. 由于脂肪胺氮原子较芳香胺氮原子具有更强的亲核力, 缩合反应所形成的脂肪亚胺较芳香亚胺更为稳定, 在 DCL 中往往处于优势产物<sup>[4]</sup>, 所占比例较高. 通常借助质谱(MS)、高效液相色谱(HPLC)、核磁共振(NMR)等技术定性、定量检测 DCL 中某一组分的生成和含量, 通过对特定组分的跟踪而确定该动态反应的进行程度<sup>[7]</sup>.

本文构建了一个简单的对二甲氨基苯甲醛亚胺席夫碱动态体系, 应用吸收光谱研究二价过渡金属离子存在下, 席夫碱各动态组分间的胺交换过程. 实验表明, 金属离子与脂肪胺席夫碱 S2 的亚胺氮原子配位后, 提高了亚胺碳原子的正电性, 从而有利于芳香胺的亲核取代反应, 提高该动态过程的动力学速率, 动力学

影响成为制约动态平衡的主要因素. 研究还表明金属离子的循环催化作用极大地促进脂肪亚胺 S2 向芳香亚胺 S1 转换, 即微量金属离子的引入, 便能使动态过程的反应速率和转化率发生显著变化, 增强转换过程中的光学信号输出, 达到信号放大的目的.

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

Bruker AV 400, 500 MHz 核磁共振仪(TMS 为内标), ESI-MS(电喷雾)质谱仪, Thermo Evolution 300 紫外-可见分光光度计.

对二甲氨基苯甲醛、对苯二胺(PPDA)、乙二胺(en)、无水乙醇、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)均为国药化学试剂公司产品, 实验所用阳离子均为高氯酸盐(分析纯).

### 1.2 动态组分 S1 和 S2 的合成与鉴定

称取 3.0 g 对二甲氨基苯甲醛于 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 20 mL 乙醇, 搅拌使之溶解; 逐渐加入 1.0 g PPDA, 缓慢升温至 80 °C, 搅拌回流反应 4 h, 待溶液中析出大量橙红色固体时, TLC 跟踪至反应完全. 冷却抽滤, 滤渣用无水乙醇洗涤数次, 抽滤, 干燥, 得橙红色固体粉末 S1, 产率约 90%. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.41(s, 2H), 7.81(d, J = 8.8 Hz, 4H), 7.29(s, 4H), 6.77(d, J = 8.8 Hz, 4H), 3.09(s, 12H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.24, 152.43, 150.09, 130.36, 124.69, 121.79, 111.62, 40.19; ESI-MS: *m/z* 实测值: 371.3; 计算值: [C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>

收稿日期: 2011-08-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(20835005)

\* 通信作者: ybjjiang@xmu.edu.cn

$N_4^+$ ]; 371. 2.

称取 3.0 g 对二甲氨基苯甲醛于 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 20 mL 乙醇, 搅拌使之溶解; 逐渐加入 0.6 mL en, 缓慢升温至 80 °C, 搅拌回流反应 4 h. 待溶液中析出大量白色固体时, 冷却抽滤, 滤渣用无水乙醇洗涤数次, 抽滤, 干燥, 得到白色固体粉末 S2, 产率约 90%.  $^1H-NMR(400\text{ MHz}, CDCl_3)$ :  $\delta$  8. 16(s, 2H), 7. 57(d,  $J=8. 6\text{ Hz}$ , 4H), 7. 26(s, 1H), 6. 67(d,  $J=8. 6\text{ Hz}$ , 4H), 3. 87(s, 4H), 2. 99(s, 12H);  $^{13}C-NMR(101\text{ MHz}, CDCl_3)$ :  $\delta$  162. 45, 152. 03, 129. 49, 124. 56, 111. 59, 62. 10, 40. 25. ESI-MS:  $m/z$  实测值: 323. 2; 计算值:  $[C_{20}H_{27}N_4^+]$ : 323. 2.

## 2 结果与讨论

### 2.1 动态组分的胺交换反应

DMF 中动态组分 S1、S2 和 PPDA 的吸收光谱示于图 1. 由于对二甲氨基苯甲醛席夫碱分子存在分子内电荷转移(CT)过程, S1 和 S2 的吸收峰相对于苯甲醛类席夫碱显著红移: S1 的吸收峰位于 320 和 390 nm 处, S2 的吸收峰位于 325 nm, PPDA 的吸收峰位于 329 nm. 比较 3 个组分的吸收光谱发现, S2 和 PPDA 在大于 375 nm 的波长范围内并无吸收, 因此, 不干扰 S1 在大于 375 nm 波长范围内的检测, 为动态过程的光谱研究提供了有利的条件.

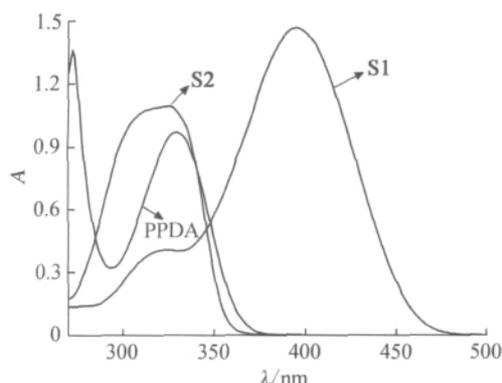


图 1 DMF 中动态组分 S1、S2 和 PPDA 的吸收光谱  
Fig. 1 Absorption spectra of PPDA, Schiff bases S1 and S2 in DMF

亚胺席夫碱之间能进行胺交换, 生成热力学稳定性更好的产物. 如图 2, en 存在下 S1 逐渐向 S2 的转化为反应 I, PPDA 存在下 S2 逐渐向 S1 的转化为反应 II. 当温度、酸度、溶剂等外界条件一定且反应 I、II 达到化学平衡时, 热力学更为稳定的产物所占比例较大.

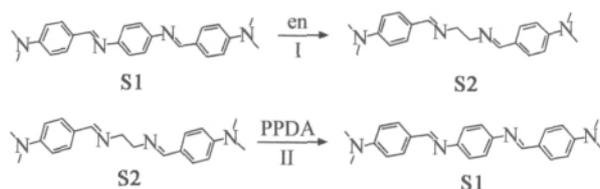
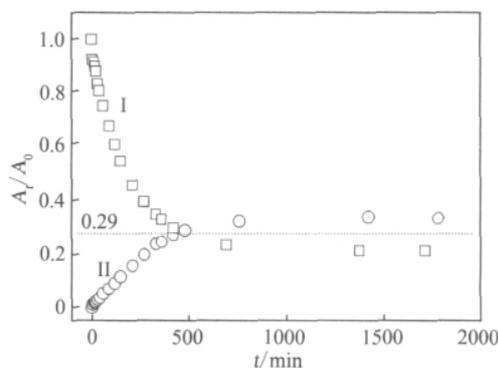


图 2 动态反应 I 和 II

Fig. 2 Dynamic reaction of I and II

本研究以动态体系于 390 nm 处的吸光度变化来考察动态反应的胺交换过程.

芳香胺席夫碱 S1 与 en 以 1 : 1 摩尔比混合后, 390 nm 处吸光度随时间增加逐渐减弱, 同时 325 nm 处吸光度逐渐增大, 表明 en 存在下 S1 逐渐向 S2 发生转化. 反应 I 达到平衡时, 约有 70% S1 转化为 S2. 脂肪胺席夫碱 S2 与 PPDA 以 1 : 1 摩尔比混合后, 390 nm 处吸光度逐渐增强、325 nm 处吸光度逐渐减弱, 表明 PPDA 存在下 S2 逐渐向 S1 发生转化. 反应 II 达到平衡时, 约有 30% S2 转化为 S1. 比较反应 I 和 II 体系之 390 nm 处吸光度发现, 反应达到平衡时, 反应 I 和 II 中 S1 和 S2 所占的比例几乎相同(图 3), S1 约占 30%, S2 约占 70%, 与理论预计吻合, 即 S2 较 S1 为热力学更为稳定的产物. 因 en 碱性更强, 较 PPDA 具有更高的亲核性, 反应 I 速率快于 II, 约为后者的 2.3 倍.



以 S1 在 390 nm 的最大吸收为  $A_0$ . 进行归一化.

图 3 在 25 °C 下 DMF 中反应 I、II 体系 390 nm 处吸光度随反应时间的变化曲线

Fig. 3 Time profiles of absorbance at 390 nm of reaction I and II in DMF at 25 °C

### 2.2 金属离子催化与信号放大

动态胺交换实验表明, S2 热力学稳定性高于 S1, PPDA 亲核进攻下较难进行 S2 至 S1 的转化(500 min 达到平衡时, 转化率仅为 30%, 图 3), 平均反应速率仅为  $3 \times 10^{-7}\text{ mol}/(\text{L} \cdot \text{min})$ . 加入 0.1 倍(摩尔量, 下同)

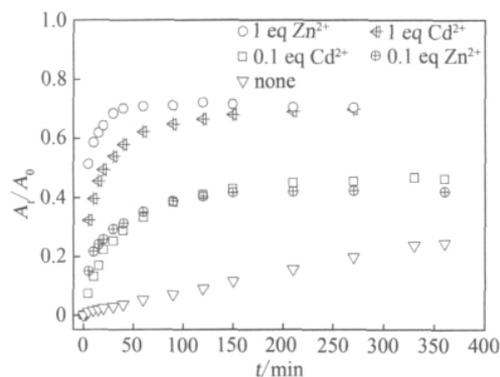
的  $Zn^{2+}$  或  $Cd^{2+}$  时,反应速率显著加快,达到平衡的时间明显缩短,150 min 即达到平衡,平均反应速率约为  $3 \times 10^{-6}$  mol/(L·min),且转化率(45%)也有较大提高.两种金属离子对反应 II 的影响相近(图 4),加入 1 倍量  $Zn^{2+}$  时,40 min 后反应 II 即达到动态平衡,转化率达到 70%,平均反应速率为  $1.75 \times 10^{-5}$  mol/(L·min);相同条件下,1 倍量的  $Cd^{2+}$  使反应 II 达到平衡的时间约为 150 min,转化率为 70%,平均反应速率为  $4.7 \times 10^{-6}$  mol/(L·min).

较之于传统的金属配位光学信号输出模式,金属离子催化席夫碱动态体系胺交换过程体现出信号放大特征.图 5(a)表明,1 倍量  $Zn^{2+}/Cd^{2+}$  的引入,动态组分 S2 的吸收光谱变化极其微弱;引入 1 倍量的 PPDA 时, $Zn^{2+}/Cd^{2+}$  与 S2 配位,促进了 S2 向 S1 的转化,390 nm 处吸光度显著增大;相同当量的  $Zn^{2+}/Cd^{2+}$  所产生的光学信号相对于配位作用显著增强,表现为信号放大效应(图 5(b)).

### 2.3 机理探讨

金属离子的引入对反应 II 的活性具有显著的促进作用,但反应活性的提高并不与金属离子的量呈现正比关系,表现为微量的金属离子所产出的效果与等当量的金属离子相近,这种放大效应说明金属离子的引入并不仅仅与动态组分存在配位作用.金属离子由于自身的路易斯酸特性和配位性质,对动态组合化学的动态过程具有催化作用<sup>[8-10]</sup>,能提高反应 II 的反应速率和转化率,从而促进动态体系的胺交换过程.

图 6 为  $Zn^{2+}/Cd^{2+}$  离子催化作用下动态组分之间的胺交换过程. $Zn^{2+}/Cd^{2+}$  与 S2 亚胺氮原子配位后,



反应条件: S2 与 PPDA 等物质的量混合,反应温度为 25 °C.

以 S1 在 390 nm 的最大吸收为  $A_0$ . 进行归一化.

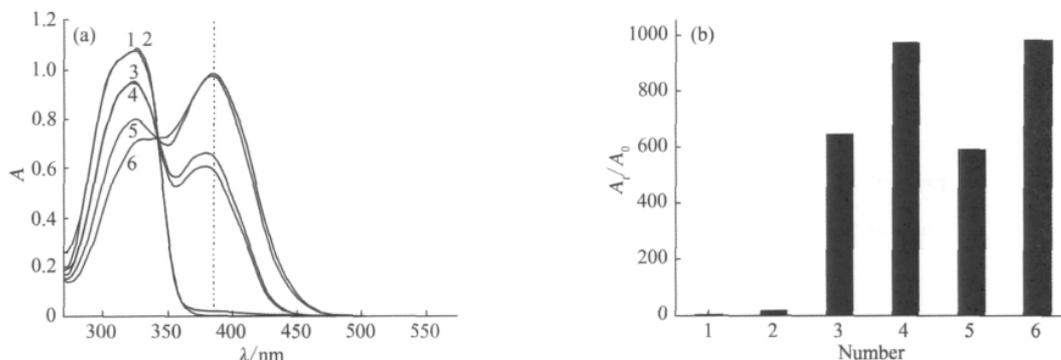
图 4  $Zn^{2+}$ 、 $Cd^{2+}$  催化条件下 DMF 中反应 II 体系于 390 nm 处吸光度随反应时间的变化曲线

Fig. 4 Plots of absorbance variation of  $A_t/A_0$  at 390 nm versus reaction time of reaction II in the presence of  $Zn^{2+}$  and  $Cd^{2+}$  in DMF

活化亚胺碳原子,提高其碳原子的正电性,有利于 PPDA 对亚胺碳原子的亲核进攻,从而更快地发生胺交换反应,形成 S1. 金属离子的这种循环催化作用极大地提高反应速率和转化率,增强体系的光学信号输出,呈现显著的信号放大效应.

## 3 结 论

重金属离子由于其高毒性、易富集等特性对生命环境构成极大的威胁,发展新型、高效、实用的化学传感器对重金属离子的监测尤为重要.本文通过构建简单的亚胺席夫碱动态体系,利用重金属离子的配位催



1~6 依次为: S2; S2+1 倍量  $Zn^{2+}/Cd^{2+}$ ; S2+PPDA+0.1 倍量  $Cd^{2+}$ ; S2+PPDA+0.1 倍量  $Zn^{2+}$ ; S2+PPDA+1 倍量  $Cd^{2+}$ ; S2+PPDA+1 倍量  $Zn^{2+}$ . 反应条件: S2 与 PPDA 等物质的量混合,反应温度为 25 °C.

(b)图是以(a)图中 S2 在 390 nm 的极弱吸收为  $A_0$ . 进行比较.

图 5 DMF 中  $Zn^{2+}$ 、 $Cd^{2+}$  催化反应 II 5 min 后的吸收光谱(a)和 390 nm 处的吸光度信号(b)

Fig. 5 Absorption spectra (a) and spectral output at 390 nm (b) of reaction II in the presence of  $Zn^{2+}$  and  $Cd^{2+}$  in DMF

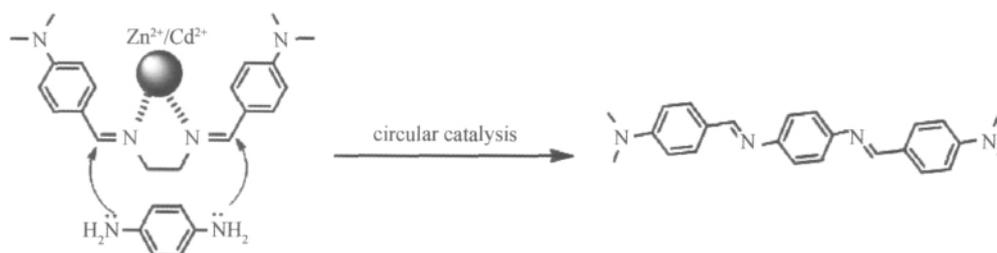


图 6 金属离子催化信号放大机理

Fig. 6 Proposed mechanism of signal amplification induced by metal ion circular catalysis

化特性实现了动态胺交换过程中的光学信号放大. 实验表明, 该动态体系对重金属离子响应较为灵敏, 有望发展成为一类高灵敏的新型化学传感体系.

### 参考文献:

- [1] Lehn J M. Dynamic combinatorial chemistry and virtual combinatorial libraries[J]. *Chem Eur J*, 1999, 5(9): 2455-2463.
- [2] Giuseppone N, Schmitt J L, Lehn J M. Generation of dynamic constitutional diversity and driven evolution in helical molecular strands under lewis acid catalyzed component exchange[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43(37): 4902-4906.
- [3] Ulrich S, Lehn J M. Reversible switching between macrocyclic and polymeric states by morphological control in a constitutional dynamic system[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47(12): 2240-2243.
- [4] Giuseppone N, Schmitt J L, Schwartz E, et al. Scandium (III) catalysis of transimination reactions. Independent and constitutionally coupled reversible processes [J]. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(15): 5528-5539.
- [5] Brady P A, Bonar-Law R P, Rowan S J, et al. Living macrolactonisation: thermodynamically-controlled cyclisation and interconversion of oligocholates [J]. *Chem Comm*, 1996, 3: 319-320.
- [6] Corbett P T, Leclaire J, Vial L W, et al. Dynamic combinatorial chemistry [J]. *Chem Rev*, 2006, 106(9): 3652-3711.
- [7] Au-Yeung H Y, Pantos G D, Sanders J K M. Amplifying different [2] catenanes in an aqueous donor-acceptor dynamic combinatorial library [J]. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(44): 16030-16032.
- [8] Barboiu M, Lehn J M. Dynamic chemical devices; modulation of contraction/extension molecular motion by coupled-ion binding/pH change-induced structural switching [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2002, 99(8): 5201-5206.
- [9] Schultz D, Nitschke J R. Dynamic covalent and supramolecular direction of the synthesis and reassembly of copper(I) complexes [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2005, 102(32): 11191-11195.
- [10] Skene W G, Lehn J M. Dynamers; polyacylhydrazone reversible covalent polymers, component exchange, and constitutional diversity [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2004, 101(22): 8270-8275.

## Heavy Metal Ions Catalyzed Signal Amplification Based on Dynamic Combinatorial Chemistry

HE Wen-bin, ZHAO Jin-song, ZHAN Ying, JIANG Yun-bao\*

(Ministry of Education Key Laboratory of Analytical Sciences, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

**Abstract:** A simple dynamic combinatorial library (DCL) of Schiff bases was constructed that allow the use of absorption spectroscopy to evaluate the amine exchange process in the DCL in the presence of heavy metal ions. Experiments establish that the imine carbon atom of the aliphatic amine Schiff base can be activated and becomes more electrophilic upon metal coordination that affords entry to sense metal ions by following the exchange reaction kinetics. Amine exchange rate in the dynamic system was found to be enhanced remarkably by the metal ions such as Zn<sup>2+</sup> and Cd<sup>2+</sup>, and the optical signals were amplified dramatically even in the presence of a trace amount of the metal ion which suggests that a circular catalysis of the metal ions operates in the dynamic combinatorial chemistry.

**Key words:** dynamic combinatorial chemistry; Schiff base; metal ion catalysis; signal amplification