

感受氢键魅力：磺酰胺类AIE分子的制备与性质

郭雯雯[†], 曾焱青[†], 劳梓晋, 武明涛, 高丹丹, 李秋莲, 龚时琼, 罗钊, 龚跃法, 王龙^{*}
华中科技大学化学与化工学院, 武汉 430074

摘要: 氢键在化学和生命科学中意义重大, 聚集诱导发光(AIE)是有机化学和材料科学的前沿科研方向, 开展相关的教学实验有助于学生创新能力的培养。本文设计了一个教学实验, 将基础有机化学中的缩合反应和兴斯堡反应结合, 从简单廉价的原料出发, 快速高效构建了基于氢键作用的磺酰胺类AIE分子**3**, 并对其进行了结构表征和性质测试。

关键词: 氢键; 聚集诱导发光; 磺酰胺; 喹啉; 荧光

中图分类号: G64; O6

Exploring the Charm of Hydrogen Bonding: Synthesis and Properties of Sulfonamide AIE Molecule

Wenji Guo [†], Yanqing Zeng [†], Zijin Lao, Mingtao Wu, Dandan Gao, Qiulian Li, Shiqiong Gong, Fan Luo, Yuefa Gong, Long Wang ^{*}

School of Chemistry and Chemical Engineering, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China.

Abstract: Hydrogen bonding plays a significant role in both chemistry and life science. Aggregation-induced emission (AIE) is a cutting-edge area in organic chemistry and material research. Engaging students in related experimental practices can enhance their innovative capabilities. In this article, a practical experiment was designed. Merging the condensation reaction and the Hinsberg reaction from basic organic chemistry course, we efficiently synthesized a sulfonamide AIE molecule **3** with hydrogen bonding from simple and inexpensive starting materials. The synthesized compound was characterized and its properties were measured.

Key Words: Hydrogen bonding; Aggregation-induced emission; Sulfonamide; Quinoline; Fluorescence

1 引言

氢键是一个与高电负性的原子(如氟、氮和氧等)共价结合的氢原子和邻近高电负性原子之间的相互作用力^[1]。氢键在生命和化学过程中有极其重要的作用, 如影响水的独特性质、蛋白质的结构与功能^[2]、DNA的结构和酶催化活性^[3]等与生命息息相关的问题, 在合成化学^[4]和材料科学^[5,6]中也有非常重要的应用。值得一提的是, 2013年我国科学家在*Science*上报道了通过用自主创制的非接触原子力显微镜首次拍摄到氢键^[7]。而在有机化学教学中, 氢键^[8]影响分子的极性、酸碱性、熔沸点、溶解性、 β -二羰基化合物的互变异构、红外光谱和核磁共振谱, 是学生理解化合物性质的一个重要的概念。然而, 氢键相互作用在实验教学中涉及很少^[9,10], 并且很难让学生直观地感受到氢键——看到或者检测到氢键的存在。因此, 设计合适的教学实验, 让学生直观地感受氢键在化学教学中具有

收稿: 2024-04-10; 录用: 2024-07-25; 网络发表: 2024-08-06

[†]共同第一作者, 对本文工作同等贡献

^{*}通讯作者, Email: wanglo@hust.edu.cn

基金资助: 国家自然科学基金(NSFC21901079); 华中科技大学自主创新基金(2019kfyXJJS069)

迫切需求和重要意义。

聚集诱导发光(Aggregation-induced emission, AIE)是分子在溶液中没有或仅有弱荧光发射,而在溶液中聚集或者固体状态下,发射强烈荧光的性质^[11]。AIE现象由唐本忠院士于2001年首先发现并报道,经历了近20年的发展,AIE分子已被广泛应用于荧光探针、生物成像、有机光电材料制备等诸多领域,被国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)评为2020年度化学领域十大新兴技术。开展AIE教学实验有助于将科技前沿与教学相结合,打造化学学科思政教育载体^[12]。聚集诱导发光的一种普遍接受的原理是分子内运动受限。分子内氢键相互作用能够限制分子内的转动和振动,防止激发态能量的耗散,因而可以用于设计AIE分子。

在有机化学理论教学中,羰基化合物的缩合反应是重要的内容,同时兴斯堡(Hinsberg)反应^[13]利用伯、仲、叔胺与苯磺酰氯的反应结果不同来区分他们。我们将理论学习和实验相结合,利用弗里德兰德(Friedländer)喹啉合成反应^[14],在碱性条件下将2-氨基苯乙酮(**1**)转化为伯胺2-(2-氨基苯基)-4-甲基喹啉(**2**);再利用兴斯堡反应,使之与对甲苯磺酰氯反应生成磺酰胺化合物(**3**) (如图1所示)。由于对甲苯磺酰基的强拉电子效应,酰胺氮上的氢原子显示酸性,进而与喹啉的氮原子形成较强的分子内氢键,限制了分子内运动,使得化合物**3**具有AIE性质。利用红外、核磁共振氢谱和荧光发射谱等仪器方法可以检测氢键存在,利用氟离子、氢氧根离子和锌离子对化合物**3**中氢键的影响导致的荧光变化让学生能够直观地定性“操纵”氢键。

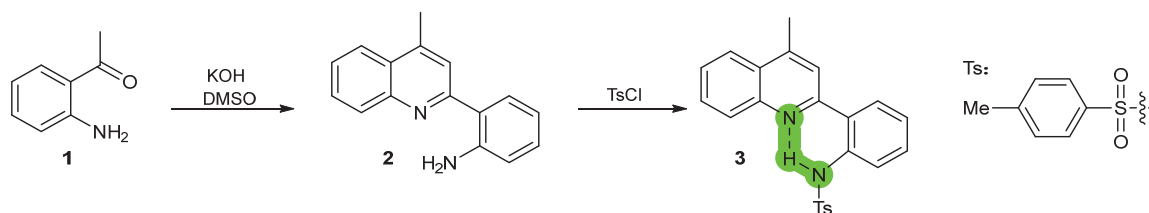


图1 AIE分子3的设计与合成

2 实验部分

2.1 实验原理

化合物**3**的合成原理如图2所示。首先是弗里德兰德喹啉合成反应:两分子2-氨基苯乙酮在碱性条件下发生羟醛缩合反应再脱水,生成 α,β -不饱和酮中间体**A**,然后中间体**A**中的氨基和羰基发生分子内加成消除反应,形成碳氮双键,生成喹啉类化合物**2**。接着化合物**2**与对甲苯磺酰氯发生兴斯堡

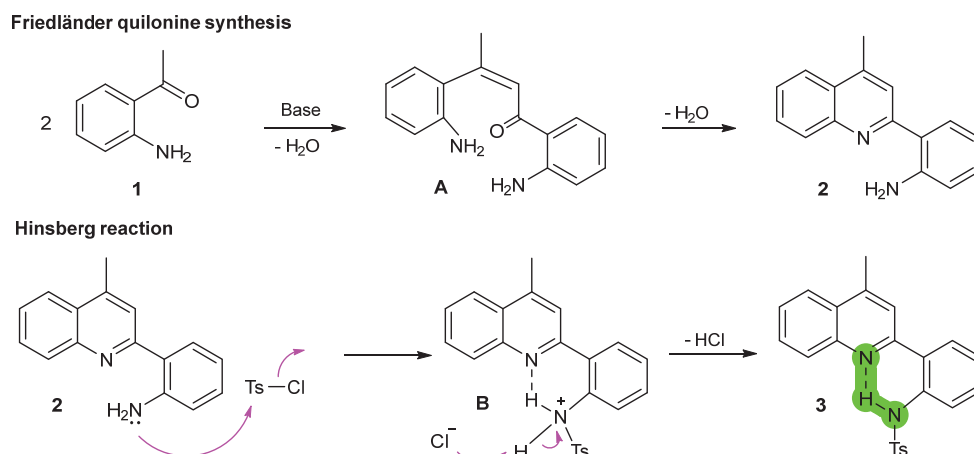


图2 化合物3的合成原理

反应，首先化合物**2**中氨基对磺酰氯发生亲核取代反应，生成盐类中间体**B**，中间体**B**中氯离子夺去氮上的质子，形成最终磺酰胺类产物**3**。

化合物**3**可以与氟离子、氢氧根离子和锌离子等相互作用，从而破坏N—H···N之间的氢键相互作用，进而对它的荧光发射发生影响，如图3所示。

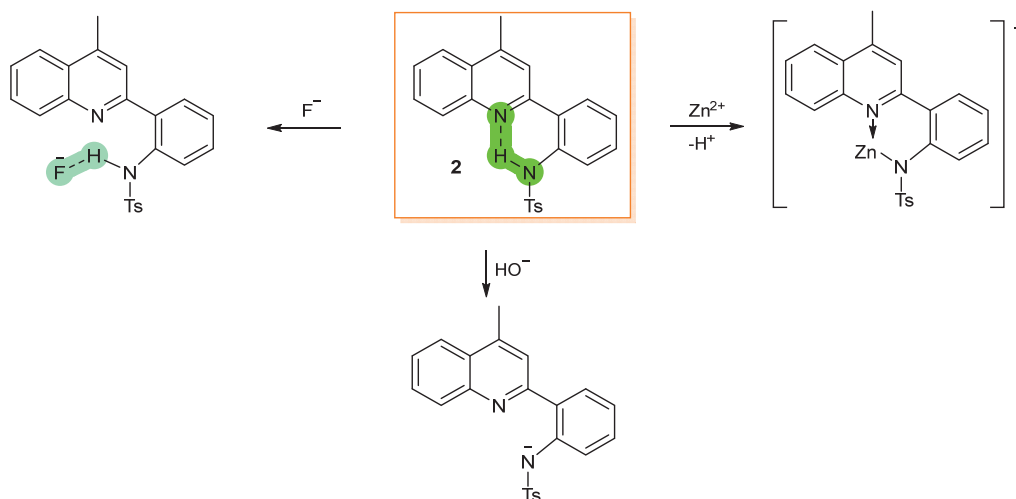


图3 化合物**3**的氢键与阴阳离子的相互作用

2.2 实验试剂

实验中所需要的试剂如表1所示，所用到的溶剂如乙醇、四氢呋喃(THF)、二甲亚砜(DMSO)等，均购自国药试剂，四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液($1 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)不在列表中。

2.3 实验仪器

实验中所用仪器如表2所示，常用玻璃仪器不在列表中。

表1 实验试剂列表

试剂	CAS号	试剂公司	纯度
2-氨基苯乙酮	551-93-9	安耐吉	99%
对甲苯磺酰氯	98-59-9	迈瑞尔	99%
氢氧化钾	1310-58-3	安耐吉	97%
氯化锌	7646-85-7	麦克林	98%
氟代氯仿	865-49-6	Actis	99%

表2 实验仪器列表

仪器	公司	型号
熔点仪	济南海能仪器	MP340
红外光谱仪	德国布鲁克	ALPHA II
分析天平	上海舜宇	AE224
电磁加热搅拌器	上海司乐	B13-3
核磁共振仪	瑞士布鲁克	AVANCE III 400 MHz
荧光光谱仪	日本岛津	RF-5301PC
暗箱式紫外分析仪	上海锦歧仪器	ZD-20D
移液枪	北京大龙仪器	20–200, 100–1000 μL

2.4 实验步骤

2.4.1 化合物3的合成

如图4, 向5 mL圆底烧瓶中加入磁子、2-氨基苯乙酮(560 mg, 4 mmol)和催化量氢氧化钾(56 mg, 1 mmol), 再加入二甲亚砜(2 mL)。塞上氧化钙干燥管, 室温搅拌15 min, 得到深绿色混合液。将反应液倒在冰水(约15 mL)中, 搅拌, 得到黄色悬浊液, 抽滤, 用蒸馏水(1 mL × 3)洗涤固体, 干燥后得到化合物2 (337 mg, 1.44 mmol, 产率72%)。

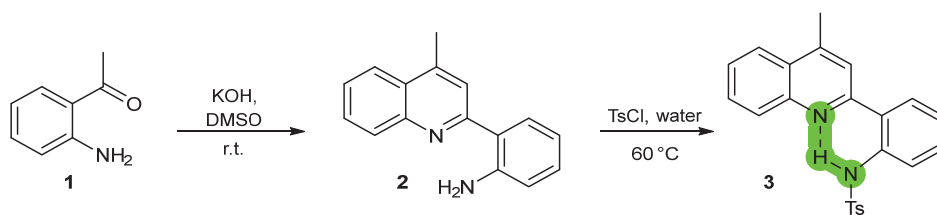


图4 化合物3的合成

在5 mL圆底烧瓶中加入磁子、化合物2 (234 mg, 1.0 mmol)和对甲基苯磺酰氯(190 mg, 1.0 mmol), 再加入水(2.5 mL)。塞上氧化钙干燥管, 水浴60 °C下搅拌反应15 min, 得到黄色悬浊液。将反应混合物减压过滤, 并用蒸馏水(1 mL × 2)和乙醇(1 mL)洗涤固体, 干燥后得到化合物3 (330 mg, 0.85 mmol, 产率85%)。

2.4.2 化合物3的表征

测定化合物3的熔点和固体红外光谱。并称取适量样品溶解于氘代溶剂, 送样测试核磁共振氢谱。

2.4.3 化合物3性质的定性展示

在通风橱快速称取化合物3 (约10 mg)溶解在四氢呋喃(THF, 25 mL)中备用($1 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 以下实验均在通风橱中进行。

人造日食: 用滴管在滤纸上滴一滴所配化合物3的溶液, 在暗箱式紫外分析仪365 nm紫外灯光下观察斑点随时间的变化。

静待花开: 用小毛笔蘸取化合物3的溶液, 在滤纸上画一朵花的形状, 在365 nm紫外灯光下观察滤纸上图案随时间的变化。

有“氟”橡皮: 在紫外光灯下, 用小毛笔蘸取四丁基氟化铵的THF溶液($1 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 在“静待花开”后的滤纸花瓣上点上小圆点, 等溶液挥发干后观察花朵变化。

路灯开关: 在3支3 mL玻璃样品管A、B、C中, 均分别加入0.1 mL化合物3的溶液。A中再加入2.4 mL THF稀释; B和C中再加入水2.4 mL。最后在C中加入50 μL 氢氧化钾水溶液($1 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。分别在室内灯光和365 nm紫外光等下观察3个样品变化。

一键倾“铍”: 在两支3 mL玻璃样品管中, 分别加入2.5 mL的化合物3的THF溶液, 向其中一支中加入一小粒氯化铍, 超声分散均匀, 在紫外光灯下观察两支样品管的颜色差异。

2.4.4 化合物3的AIE性质仪器测试

精确称量化合物3 (9.7 mg, 0.025 mmol), 用50 mL容量瓶配制成乙醇溶液($5 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 依次取40 μL 此溶液, 分别加入到8支样品管中。再分别加入4 mL含水百分比不同的乙醇溶液, 配制成 $5 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的化合物3待测溶液8份(含水量依次为0%、20%、40%、60%、80%、90%、95%、98%)。依次取3 mL不同含水量的化合物3的待测溶液加入到石英比色皿中, 使用岛津RF-5301荧光光谱仪, 在365 nm入射光, 入射狭缝宽度5 nm, 出射狭缝宽度3 nm下, 测定荧光发射光谱。

3 结果与讨论

3.1 化合物3的合成反应讨论

第一步喹啉合成反应中,为缩短反应时长,满足实验教学需要,我们对文献报道的以过量的氢氧化钾为碱、正丁醇为溶剂加热80 °C反应6 h的方法^[15]进行了优化。发现反应仅以催化量氢氧化钾为碱,以二甲亚砜为溶剂,室温下即可在15 min内反应完全。这是由于氢氧化钾的二甲亚砜溶液是一个超强碱^[16],碱性的提升使得反应速率得到了极大的提高,降低了反应温度和碱用量,极大缩短了反应时间。第二步酰化反应中,反应物在水中先团聚成块,再继续搅拌后最终变成有细小颗粒的黄色悬浊液。说明兴斯堡反应中胺和酰氯先成盐结块,最后脱除盐酸形成细小颗粒状的磺酰胺。两步反应分别产生碱性废液和酸性废液,废液中废碱和废酸可以互相中和,提高反应环保性。

3.2 红外与核磁数据与讨论

化合物3红外光谱: 2922, 2852, 1597, 1581, 1323, 1152, 1089, 755, 740, 664, 545 cm^{-1} 。

化合物3熔程: 152.7–143.8 °C。

化合物3核磁共振氢谱表征数据: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 13.38 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.79–7.69 (m, 3H), 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38–7.31 (m, 3H), 7.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

对于红外光谱,文献报道的对甲基苯磺酰基苯胺(TsNHPh)的N–H伸缩振动^[17]位于3250 cm^{-1} ,化合物3的红外光谱中,N–H吸收峰在2922 cm^{-1} ,比TsNHPh的波数小,表明分子中存在氢键相互作用,削弱了N–H共价键,吸收峰红移。

在核磁共振氢谱中,在 δ 13.39处有一个单峰氢,对应分子中N–H键,而文献报道的对TsNHPh在氘代氯仿中的 ^1H NMR中,N–H键化学位移^[18]在 δ 6.63,两者之间有6.76的差值。表明了化合物3中N–H键的氢原子受到强烈的去屏蔽效应,存在较强的氢键相互作用,如图5所示。

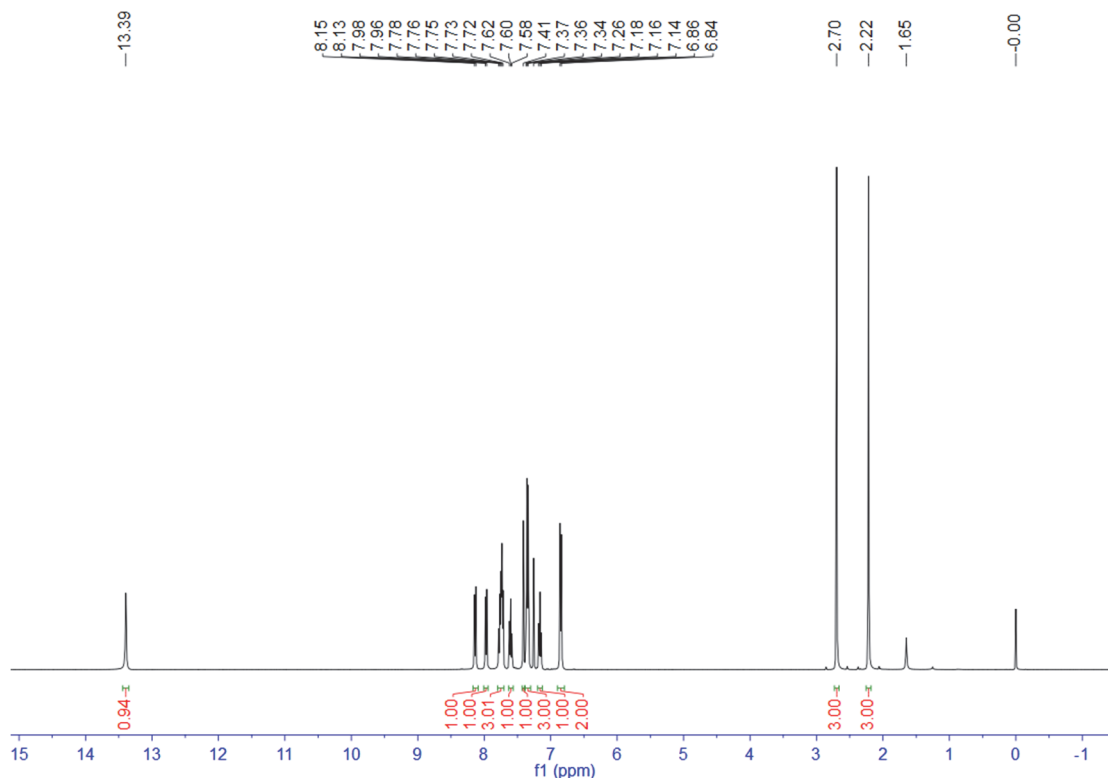


图5 化合物3的核磁共振氢谱

3.3 化合物3性质的定性展示结果

人造日食：当化合物3溶液滴在滤纸上，在紫外光灯下，圆斑呈现非常微弱的荧光，随着时间变化，圆斑周围逐渐开始出现亮黄色的色环，并逐渐向圆心扩展，最终呈现一个亮黄色荧光圆斑，如图6所示。如图日食整个过程约60 s (与实验时温度与空气湿度相关)，如图6所示。

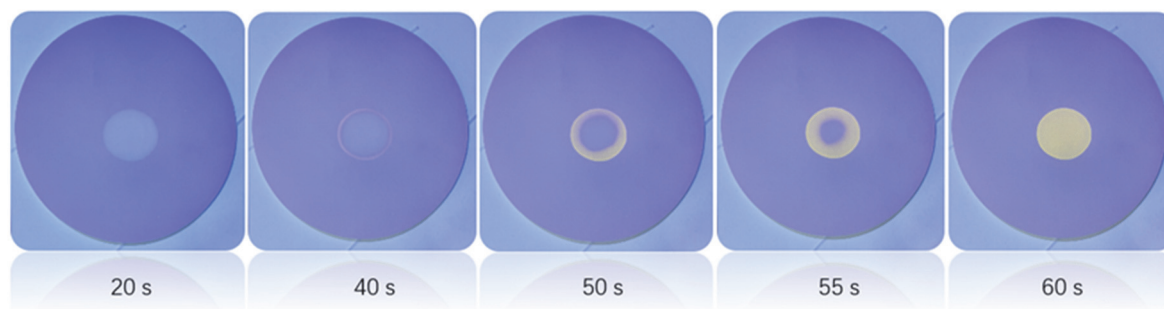


图6 紫外光下化合物3液滴在滤纸上随时间变化

这个实验展示了化合物3的AIE现象，在溶液状态下，化合物3仅有微弱荧光，当溶剂从边缘向圆心挥发时，化合物3从溶液状态转变为固体聚集态。由于氢键的存在促进了激发态分子内质子转移，限制了分子内运动，从而呈现强烈荧光发射。

静待花开：当化合物3溶液在滤纸上绘制出一朵花的形状时，同样由于溶剂的挥发和每个花瓣画的早晚，依次出现花瓣被点亮的状态，如图7所示。原理同样是氢键的存在促进了激发态分子内质子转移，限制了分子内运动。

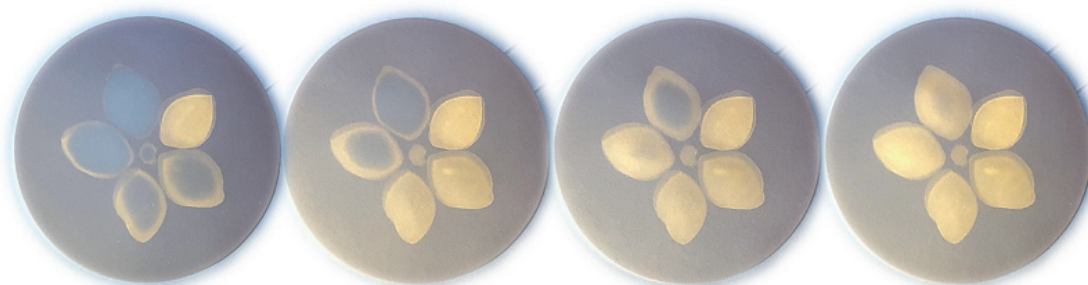


图7 紫外光灯下化合物3溶液在滤纸上所绘花朵随时间变化

有“氟”橡皮：紫光灯下，花瓣四丁基氟化铵溶液点上的斑点，在溶剂挥发后，荧光消失，呈现暗色，“氟离子橡皮”擦除了荧光。因为氟离子与N-H键间强的分子间氢键相互作用削弱了原本的分子内氢键，分子内氢键破坏导致了荧光的淬灭，如图8a所示。

路灯开关：A管中加入THF稀释，紫外灯下荧光极微弱，室内光下，溶液澄清。紫外灯下，B管和C管随着水的加入，橙黄色荧光逐渐出现，样品被点亮；同时B管和C管随着水的加入，室内光线下变浑浊。在C中加入碱液后，C管紫外灯下荧光消失，并且在室内光线下溶液从浑浊变澄清。最终三支样品管状态如图8b(室内光线)和8d(紫外灯下)所示。原因如下，B和C管中大量水的加入让化合物3出现了聚集，产生了浑浊，聚集后氢键的作用限制了分子内运动，紫外光照射下呈现强烈荧光。而C管加入碱液后，与理论教学中兴斯堡反应鉴别一样，N-H键与氢氧根反应成盐，溶于水而溶液澄清；并且由于N-H键变成了氮负离子，分子内氢键被破坏，因而荧光也消失。

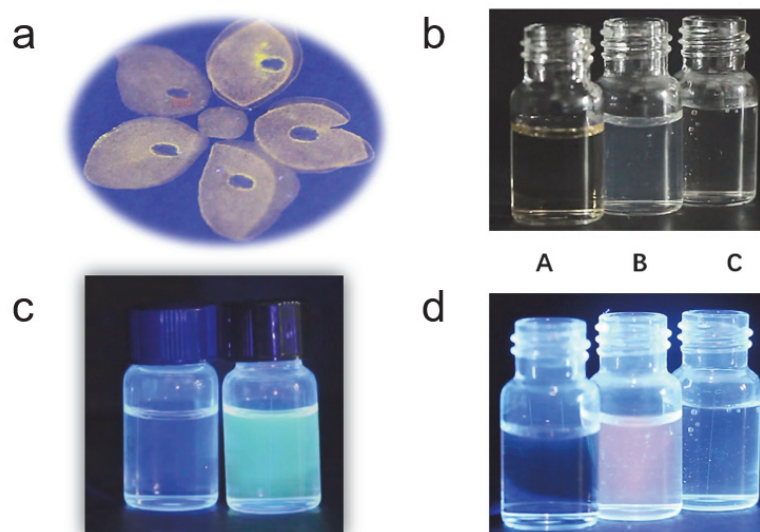


图8 室内光线和紫外光灯下化合物5对金属离子的响应

电子版为彩图，下同

一键倾“铟”：在两支化合物3的THF溶液样品管中，加入铟离子的溶液呈现天青色荧光，而未加入铟离子的溶液荧光很弱。如图8c所示。铟离子与化合物3有配位作用，破坏了原有的氢键；同时，通过螯合荧光增强效应，产生了新的荧光信号。

3.4 化合物3的AIE性质仪器测试实验结果

如图9所示，在水的浓度低于80%时候，化合物3在乙醇水混合溶剂中，仅有微弱的荧光发射。当含水量达到90%时，555 nm处荧光发射急剧增强。从90%、95%到98%，555 nm处荧光依次缓慢增强。这体现了化合物3典型的AIE性质。磺酰胺难溶于水，因此，当含水量达到90%以上时，化合物3大量聚集，分子内氢键限制了分子内运动，从而显示出强烈的荧光。

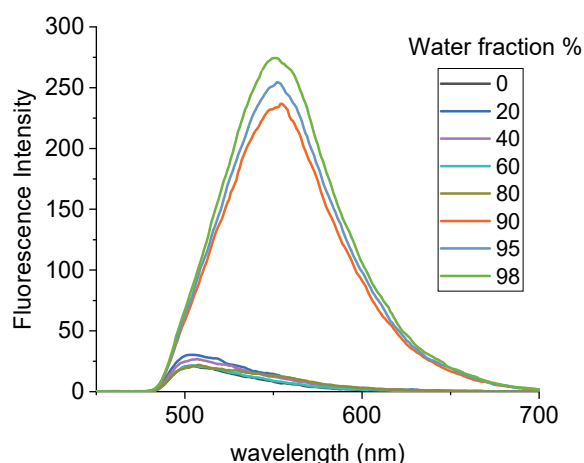


图9 化合物3在不同含水量乙醇中荧光发射光谱图

4 教学组织

通常本科生实验教学最优时间为半天，4学时。在教学组织上，我们根据实际教学需要，精心设计和优化，合理安排实验时间，4学时完成实验：其中化合物合成2学时；化合物表征与定性展示1学时；荧光光谱测定1学时。本实验将理论教学与实验教学相结合，将芳香胺、酮、缩合反应、偶极非质子性溶剂、互变异构、氢键、超强碱等有机理论课教学中的内容融入到实验教学之中。

5 结语

本文报道了一个简单高效的磺酰胺类AIE分子**3**的合成方法,使用廉价易得的原料2-氨基苯乙酮、氢氧化钾和对甲苯磺酰氯,利用超强碱提高了反应效率,注重废弃物处理,符合绿色化学和实验安全的要求。通过对化合物**3**的核磁共振氢谱、红外光谱测试,使学生掌握氢键的表征。通过化合物**3**与氢氧根反应的反应及其荧光变化,加深了学生对兴斯堡反应的理解;通过化合物**3**与氟离子和锌离子的相互作用,使学生理解化合物**3**的氢键改变对荧光的影响。本实验将有机化学、配位化学、分析化学、化学信息学和波谱学有机地结合在一起。在理论上,既加深了学生对有机理论教学中基础知识的掌握;又拓宽了学生对聚集诱导发光、荧光探针、配位荧光增强等相关科研领域的视野。在实践上,既提高了学生实施合成反应、打浆、过滤、干燥的基本操作技能,又提高了学生用波谱学方法探测微观结构的能力和利用快速定性方法与仪器定量方法相结合,研究实验现象背后科学原理的创新能力。

参 考 文 献

- [1] Chen, D.; Oezguen, N.; Urvil, P.; Ferguson, C.; Dann, S. M.; Savidge, T. C. *Sci. Adv.* **2016**, 2 (3), e1501240.
- [2] Gao, J.; Bosco, D. A.; Powers, E. T.; Kelly, J. W. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2009**, 16 (7), 684.
- [3] Dai, S.; Funk, L.-M.; von Pappenheim, F. R.; Sautner, V.; Paulikat, M.; Schröder, B.; Uranga, J.; Mata, R. A.; Tittmann, K. *Nature* **2019**, 573, 609.
- [4] Forbes, K. C.; Jacobsen, E. N. *Science* **2022**, 376 (6598), 1230.
- [5] Ligger, S. J. D.; Houben, S. J. A.; Foelen, Y.; Debije, M. G.; Schenning, A. P. H. J.; Mulder, D. J. *Chem. Rev.* **2022**, 122 (5), 4946.
- [6] Song, X.; Wang, Y.; Wang, C.; Wang, D.; Zhuang, G.; Kirlikovali, K. O.; Li, P.; Farha, O. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144 (24), 10663.
- [7] Zhang, J.; Chen, P.; Yuan, B.; Ji, W.; Cheng, Z.; Qiu, X. *Science* **2013**, 342 (6158), 611.
- [8] 李艳梅, 赵圣印, 王兰英. 有机化学. 第2版. 北京: 科学出版社, 2021: 10–11.
- [9] 金剑, 杨雪苹, 程景, 任鹏. 大学化学, **2023**, 38 (1), 220.
- [10] 吴萍萍, 宋磊, 殷长龙, 李军, 白鹏. 化学教育, **2022**, 43 (4), 75.
- [11] Zhao, Z.; Zhang, H.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59 (25), 9888.
- [12] 李恺, 何占航, 李中军, 臧双全. 大学化学, **2021**, 36 (3), 2009025.
- [13] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学(下册). 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2019: 678–679.
- [14] Ghobadi, N.; Nazari, N.; Gholamzadeh, P. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2020**, 132, 85.
- [15] Anand, N.; Koley, S.; Ramulu, B. J.; Singh, M. S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13 (37), 9570.
- [16] Yuan, Y.; Thomé, I.; Kim, S. H.; Chen, D.; Beyer, A.; Bonnamour, J.; Zuidema, E.; Chang, S.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352 (17), 2892.
- [17] Deng, W.; Zhang, C.; Liu, M.; Zou, Y.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Chin. J. Chem.* **2005**, 23 (9), 1241.
- [18] Youn, S. W.; Ko, T. Y.; Jang, Y. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56 (23), 6636.