



# 苯硼酸衍生物的晶体工程: 用能量较高的 *syn,syn*-构象设计共晶

VARUGHESE Sunil, SINHA Shashi Bhushan, DESIRAJU Gautam R.\*

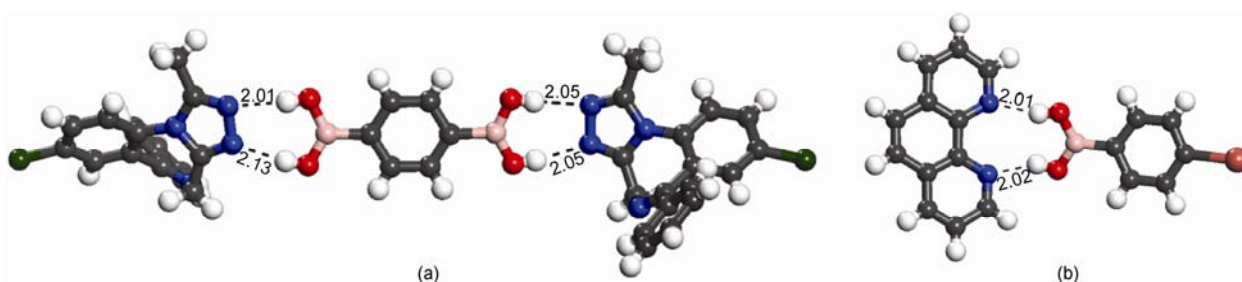
Solid State and Structural Chemistry Unit, Indian Institute of Science, Bangalore 560012, India

\*通讯作者, E-mail: desiraju@sscu.iisc.ernet.in

收稿日期: 2011-08-01; 接受日期: 2011-09-04; 网络版发布日期: 2011-11-19

全文见: Varughese S, Sinha SB, Desiraju GR. Phenylboronic acids in crystal engineering: Utility of the energetically unfavorable *syn,syn*- conformation in co-crystal design. *Sci China Chem*, 2011, 54(12): 1909–1919

**摘要** 研苯硼酸衍生物有 3 种不同构象(*syn,syn*-; *syn,anti*- 和 *anti,anti*-构象), 这 3 种构象能量非常不同. 苯硼酸衍生物通常是采用能量最低的 *syn,anti*-构象存在. 然而在配合物中, 苯硼酸衍生物展现了硼酸功能团的构象多样性. 在本文中, 我们采用 *syn,syn*-构象的硼酸衍生物作为结构单元, 与含氮给体化合物反应, 合成了一系列共晶配合物. 采用的含氮给体化合物包括含 1,2-重氮片段的化合物(阿普唑仑, 1*H*-四唑, 乙酰唑胺和苯并三唑)、邻菲罗啉和 2,2'-联吡啶. 结果表明, 只有 1,2-重氮片段不一定能与 *syn,syn*-构象的硼酸及衍生物生成共晶.

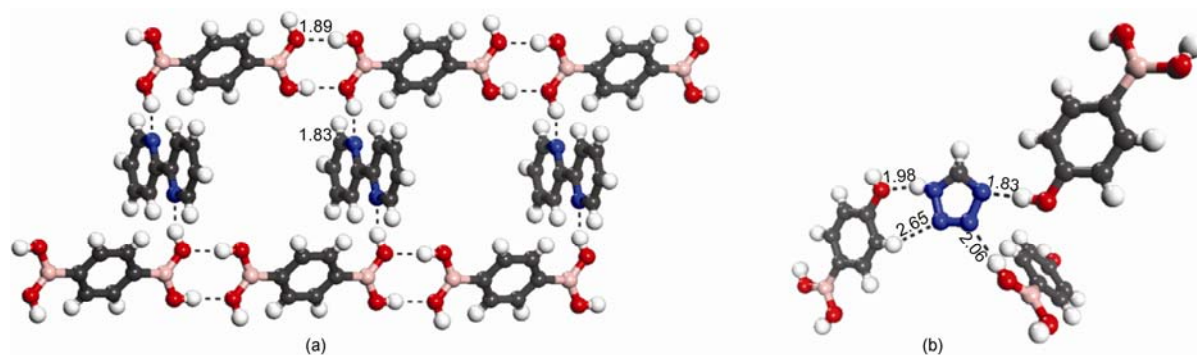


硼酸与(a)阿普唑仑和(b) 1,10-菲罗啉形成的典型 O-H...N 环形氢键

B(OH)<sub>2</sub> 片段与阿普唑仑(ALP)和 1,10-菲罗啉(PHEN)生成不对称的 O-H...N 结构单元. 在苯硼酸衍生物与 1*H*-四唑(TETR)和 2,2'-联吡啶(BPY)所成的共晶中, 硼酸对称二聚体是主要的结构单元. 在与 BPY 所成的共晶中, 硼酸形成线性链; 吡啶化合物与硼酸二聚体外侧的-OH 作用. 硼酸二聚体起桥连作用, 从而形成了梯形结构. 在与 TETR 所形成的共晶中, 每个杂环与 3 个硼酸成键, 其中两个硼酸用-OH 成键, 第三个硼酸用 B(OH)<sub>2</sub> 片段形成二聚体后剩下的-OH 基团与 TETR 成 O-H...N 键. 因此, 虽然含 1,2-重氮片段或有杂原子的分子是通过反合成的方法挑选出来, 与 *syn,syn*-构象的 B(OH)<sub>2</sub> 功能团形成共晶, 但是共晶形成的实质是有选择性的, 且其驱动力可能来源于不同构象的能量差异.

乙酰唑胺(ACET)的分子中包含自我互补功能团, 可以形成稳定的单一结构单元(homosynthons). 苯硼酸衍生物相比则没有这种功能团, 无法打开单一结构单元, 采取各成份单独结晶的方式. 因此, 除了氢键受体需在所需位置上和所需的定向上这个条件外, 苯硼酸衍生物能断裂已有相互作用的键的能力也是形成共晶一个先决条件. 这一点在下表中说明. ALP, PHEN 和 BPY 本身的结构是由较弱的相互作用来稳定的, 也就有可能受

硼酸片段的影响, 从而生成共晶. 这些共晶中, 环形 O-H $\cdots$ N 氢键比 ALP, PHEN 和 BPY 本身的相互作用强, 从而使分子配合物的晶格能低于单个晶体的晶格能.



苯硼酸衍生物与 (a) 2,2'-联吡啶和 (b) 1*H*-四唑所形成单一结构单元.

苯硼酸衍生物与 N-杂环化合物生成共晶的反应有一定的选择性, 但其溶解度的差异无法解释该选择性. 这些衍生物都为弱酸, 但  $\Delta pK_a$  无法为这种选择性提供任何确凿证据. 3 种构象中, *syn,anti*-构象是最稳定的. *syn,anti*-; *syn,syn*-和 *anti,anti*-三种构象的相对稳定性分别为 0.0, 2.18 和 3.14 kcal/mol. 理论计算表明, 只有能量低的结构单元可诱发形成单一结构单元, 这一点在与 ALP 和 PHEN 生成分子配合物共晶中已经观察到. 理论及结构分析表明, 当杂环与酸性基团的作用能打断单一结构单元时, 苯硼酸衍生物就与含氮给体化合物作用; 但是这种相互作用能量较小, 如果附近存在竞争官能团(如-OH 或-COOH), 很容易受到干扰.

| Co-crystal (R: -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )   | Interaction energy (kcal/mol) | BSSE correction (kcal/mol) |
|---------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| RCOOH $\cdots$ HOOCR                              | -18.27                        | 0.725                      |
| RB(OH) <sub>2</sub> $\cdots$ B(OH) <sub>2</sub> R | -3.39                         | 0.724                      |
| RB(OH) <sub>2</sub> $\cdots$ ALP                  | -8.64                         | 0.871                      |
| RB(OH) <sub>2</sub> $\cdots$ PHEN                 | -11.26                        | 0.860                      |

**关键词** 晶体工程 苯硼酸衍生物 超分子结构单元 构象的灵活性