

② 368-374

第4期
1997年12月无机化学学报
JOURNAL OF INORGANIC CHEMISTRYVol. 13, No. 4
Dec., 1997

环糊精和环糊精包合物

宋乐新^a 孟庆金^b 游致曾^b

0636-12

^a 苏州大学化学化工学院, 苏州 215006)^b 南京大学配位化学研究所, 南京 210093)

本文作者结合自己的工作,扼要介绍了环糊精化学几个主要领域的研究概况,着重叙述了环糊精的包合作用与环糊精的修饰,描绘了环糊精化学的发展前景。

关键词: 环糊精 包合物 修饰 超分子 主-客体化学

0 引言

环糊精(cyclodextrin, CD)也称作环聚葡萄糖,是由若干D-吡喃葡萄糖单元环状排列而成的一组低聚糖的总称。Villiers于1891年通过用酶降解淀粉发现了环糊精。1904年, Schardinger首次对环糊精的制备作了较为详尽的描述。由于这个描述,早期文献也把环糊精称作Schardinger糊精。

通过环糊精转葡萄糖基酶作用于麦芽糖溶液,可以得到一系列聚合度不等的由6,7,8,9……13个葡萄糖单元组成的环状低聚糖,分别命名为 α -, β -, γ -, δ -…… ν -CD,图1示出 β -环糊精的分子结构。圆筒中各个葡萄糖单元皆处于椅式构象,C-2和C-3位上十四个仲羟基位于锥形圆筒外侧较大的开口端,C-6位上七个伯羟基位于这锥形圆筒外侧较小的开口端,因而外侧边框是亲水性的。虽然在环糊精空腔中的一圈糖苷键上有 n 个类醚氧原子,但由于它们处于空腔内侧C-3(H)和C-5(H)构成的两圈共 $2n$ 个C-H键的屏蔽之下,因此其内腔是疏水性的。到目前为止,研究较多的是 α -, β -和 γ -环糊精。

环糊精化学在过去二、三十年内获得了突飞猛进的发展。到目前为止,已有不少专著与若干长篇综述、多于1400个以上的专利和数以千计的文章描述环糊精及其包合物的结构、性质和应用^[1]。作为一种简单的有机大分子,环糊精具有与范围极其广泛的各类客体,比如有机分子、无机离子、配合物甚至惰性气体、通



图1 环糊精的分子结构图示

Fig. 1 Molecule structure of cyclodextrin

收稿日期:1997-01-19, 收修改稿日期:1997-05-22。

国家自然科学基金青年基金和江苏省教委自然科学基金资助项目。

* 通讯联系人。

第一作者:宋乐新,博士,男,33岁,副教授,主要从事环糊精包合物、CD的修饰与聚合以及CD衍生物的分子组装和多重识别等方面的研究。

过分子间相互作用形成主-客体包合物^[2]。环糊精及其衍生物是主-客体化学的重要研究对象,作为主体的环糊精与作为客体的过渡金属配合物作用形成的包合物,也称为第二配位层化合物(second sphere coordination compound)^[3]。

环糊精包合物的制备、结构、性质和应用研究是环糊精化学的一个重要内容,除此以外,有关环糊精的修饰、聚合和多重识别研究也方兴未艾。这方面工作不仅能提供研究超分子领域中弱相互作用和分子组装主体,同时修饰后的 CD 衍生物或 CD 聚合物也可以作为很好的催化剂和酶模型,而广泛应用于仿生化学、催化和有机合成等众多领域。此外,环糊精在药物、香料和调味剂的增溶、改性以及分子包装方面,已向世人展示了广阔的应用前景。

1 环糊精与有机客体的包合作用

与客体分子形成包合物是环糊精最重要的性质之一,所谓“包含”就是主体与客体通过分子间相互作用,完成彼此间的识别过程,最终使得客体分子部分或全部嵌入主体内部的现象。第一个认识包含现象的是 Mylius, 1886 年,在研究了氢醌与若干挥发性物质之间的相互作用后,他断言挥发性物质分子嵌入到氢醌晶格的间隙中,这一推测为很多年后的 X-射线衍射所证实。首次将这一类型化合物称之为包合物(inclusion compounds)的是 schlenk。此外,也有人将它们称作“吸留物”(occlusion compounds),“加合物”(adducts)和“笼状物”(clathrates)等。

1932 年,Pringsheim 首次提出了这一类环状低聚糖(CD)作为主体分子具有很强的识别客体分子的能力。后来 Freudenberg 对此作了进一步研究,他的合作者 Crame^[4]选择有机分子为客体,先后合成了 54 个 α 、 β -和 γ -CD 的主-客体包合物,并研究了环糊精与这些客体在水溶液中的相互作用,揭示出无论主、客体起始摩尔比如何变化,形成的包合物在液相和固相均有确定的组成。

根据客体分子溶解性的差异,可以采取不同的方法制备环糊精包合物,例如以水或水与某些有机溶剂构成的混合溶液为介质,通过将环糊精与有机客体直接作用,可以制备 4,4'-联吡啶、安息香和对羟基联苯等有机分子为客体的环糊精包合物^[5]。用于表征固体包合物的手段很多,例如 X-射线粉末衍射是一种快而简捷的方法,差热、热重分析能很好地反映包合物的形成;红外光谱、薄层色谱和固体 NMR 等也是鉴定包合物的常用方法^[6]。环糊精包合物的结构主要有两种类型^[7]。(a)笼型,CD 分子非同轴排

列,被包含的客体分子充塞于 CD 腔内;(b)管道型,CD 分子沿轴向堆积,空腔形成大约 0.5-0.8 nm 的隧道,客体分子寄宿于隧道内(图 2)。

环糊精包合物不仅能以固体状态存在,也能存在于水以及某些有机溶剂中。溶液中环糊精与客体分子的相互作用可以用吸收光谱,荧光光谱,核磁共振谱,微量量热,电导和圆二色谱等^[8]多种方法进行分析。在包含反应中环糊精与客体之间的结合力主要有范德华力、氢键、包合水的释出和疏水作用等。几种力往往

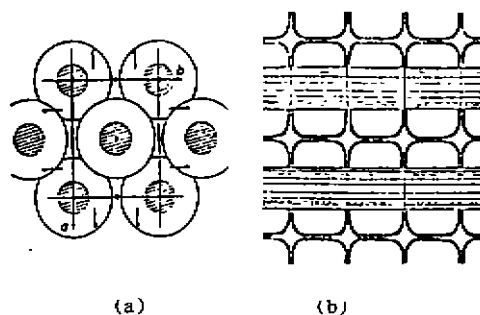


图 2 α -CD 包合物的两种结构类型
Fig. 2 Packing scheme of α -CD inclusion compounds

是同时起作用的,每一种力的相对大小与客体分子的形状、体积、极性、取代基的数目与性质以及反应介质和温度等因素有关。无机离子及水溶性有机小分子作为第三组份,往往也存在于包合体系中,由于它们能与主体分子产生特殊作用,因而对主-客体包合物的形成与稳定也起一定作用。

2 环糊精与过渡金属配合物的包合作用

1975 年 Costes^[9]选择冠醚作为受体分子,过渡金属与配合物作为给体分子,首次从分子识别角度阐述了第二配位层概念,从那以后类似的报道日渐增多。最早发现环糊精作为主体能对过渡金属配合物产生识别作用形成第二配位层化合物的是 Breslow。1975 年,他报道^[10]了二茂铁及其衍生物与 β -CD 可形成 1:1 型包合物,二茂铁分子插入了 CD 分子内腔。不久,Harada^[11]通过园二色谱进一步考察了二茂铁在 α 、 β -和 γ -CD 内腔中的取向,并制备了二茂铁及其衍生物的 CD 包合物,发现 α -CD 可与客体形成 2:1 型包合物茂基平面几近与 α -CD 的 C_6 轴垂直; β -和 γ -CD 与客体形成 1:1 型包合物,前者茂基平面差不多与 β -CD 的 C_7 轴垂直,而后的茂基平面则几乎与 γ -CD 的 C_8 轴平行。这表明三种环糊精的二茂铁包合物具有不同的空间构型(图 3)。穆斯堡尔谱,固体 NMR 与循环伏安研究^[12],进一步证实了上述结论。

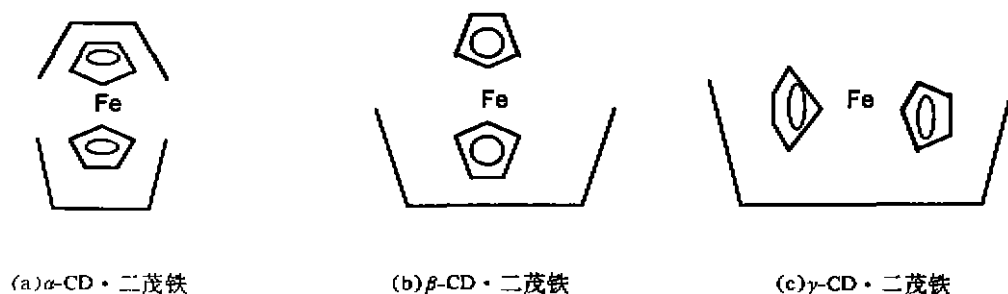


图 3 α 、 β 和 γ -环糊精-二茂铁包合物的结构

Fig. 3 Disposition of ferrocene within of α -CD, β -CD and γ -CD

利用 ^1H NMR, 我们研究了水溶液中 β -环糊精与一茂基三羰基合锰配合物的相互作用, 由此获得了包合平衡常数及自由能、熵和焓的变化规律, 认识到 β -环糊精与过渡金属配合物的包合驱动力主要是范德华引力, 其次才是疏水相互作用^[13]。对环糊精与一苯基三羰基合铬^[14]、 β -CD 与吡咯及其衍生物的三羰基合锰配合物^[15]的包合反应研究显示, 苯环或吡咯环上取代基数目的多寡直接影响包合反应的产率, 甚至决定包合反应能否进行, 由此说明进入 CD 空腔中的基团正是客体疏水性的芳环, 配合物中芳香性成份与 CD 空腔结构的匹配是决定第二配位圈化合物能否稳定存在的重要因素。

碱性溶液中环糊精可直接与二价过渡金属离子作用, 例如环糊精分子内部两个葡萄糖单元的四个二级羟基与铜离子或者锰离子通过羟桥而形成双核配合物^[16]。1981 年 Ogino^[17]报道了一个非常有趣的实验, 他们实现了环糊精、二氯二乙二胺合钴与长链脂肪胺在二甲亚砜中的自组装, 长链胺在穿过 CD 内腔后再分别各与一个 Co^{2+} 配位, 由于 CD 开口端有大体积配合物的存在, 保护了长链不致于脱离空腔。1986 年, Alston 等^[18]利用 X-射线首次解析了过渡金属配

合物的环糊精包合物的晶体结构,结果显示配合物中的疏水性配体进入了环糊精空腔,暴露于CD腔外的某些配体,若含有电负性较大的基团或原子如果距离合适,还能进一步与环糊精的端羟基形成分子间氢键。1987年,Kamitor^[19]发现 γ -CD、12-冠-4与 K^+ 可以形成2:2:1型包合物,其晶体结构中二个 γ -CD各自包合一个冠醚, K^+ 被两个冠醚上下夹住,CD与CD之间通过二级羟基彼此形成氢键使得整个分子趋于稳定(图4)。

1993年,Shimada等^[20]制备了以 α 、 β -和 γ -CD为主体, $Fe(CO)_5$ 、 $Mn_2(CO)_{10}$ 和 $CoNO(CO)_3$ 为客体的第二配位层化合物,指出配合物 $Mn_2(CO)_{10}$ 能与 γ -CD以较高产率形成包合物,其结构如图5所示。最近的研究表明,象 C_{60} 这样的分子也能部分地嵌入 γ -CD空腔中^[21]。随着第二甚至第三配位层研究的进一步展开将使配位化学有着更为广阔的发展前景。

通过修饰在环糊精端口接上配体,再与金属离子作用便将过渡金属配合物连接到环糊精一端,形成CD衍生物的过渡金属配合物。包含过渡金属配合物的环糊精衍生物、环糊精聚合物等^[22]主体分子对有机客体或有机金属配合物的识别作用,作为超分子化学的一个重要生长点,在不久的将来,伴随着更大腔径CD研究的开展,预计将有新的发现和突破。

3 环糊精的修饰、聚合和多重识别

所谓化学修饰就是将环糊精的伯或仲羟基中的一个、两个……甚至全部通过生成醚、酯或者进一步转换成含有其它功能团的CD衍生物的过程。1982年Veno和Breslow报道在DMF溶液中通过磺酰化反应,可以得到 β -CD-单-2-对甲苯磺酸酯^[23]。1987年Murakami等^[24]也报道烷基锡的氧化物能与 β -CD作用,由于反应过程中形成了一个环状过渡态,从而选择性地得到了 β -CD-单-2-对甲苯磺酸酯。磺酰化反应得到磺酰基-环糊精,其主要目的是用作进一步修饰的反应物。到目前为止,全烷基-、部分烷基-以及单烷基-CD的制备均有报道。

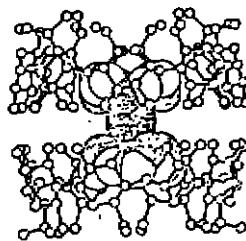


图4 γ -CD、12-冠-4与 K^+ 形成2:2:1型包合物的晶体结构

Fig. 4 Crystal structure of the inclusion compounds formed between γ -CD, 12C4, and a K^+ ion viewed from the side

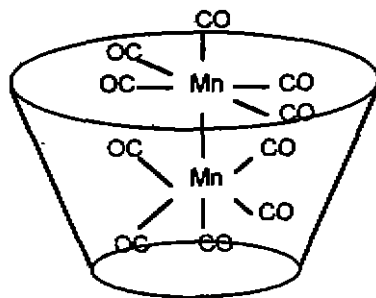


图5 $Mn_2(CO)_{10}$ - γ -CD包合物的可能结构

Fig. 5 Proposed structure of the inclusion compound of $Mn_2(CO)_{10}$ with γ -CD

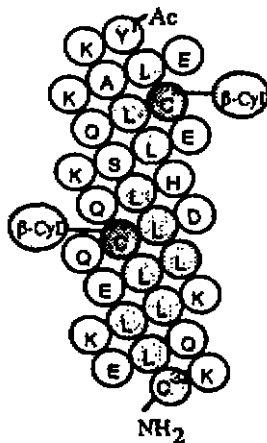


图6 肽- β -CD连接物的结构

Fig. 6 Structure of peptide- β -CD hybrids

随着酰基-、烷基-环糊精的不断合成,制备方法得到了很大的发展。将氨基化合物、叠氮化合物等含氮类化合物,通过形成 C-N 键可以很方便地连接到环糊精 C-2、C-3 或 C-6 位的碳原子上^[24]。环糊精的卤代衍生物是由磺酰基-CD 与碱金属卤化物直接作用得到,这一类 CD 衍生物也常被用作进一步修饰的中间体。含咪唑基的 CD 衍生物,是一种很好的酶模型物。含有吡啶成份以及含有醇、醛、酮、羧酸等功能团的 CD 衍生物也均有报道^[25]。最近,Harata 等^[27]报道他们已成功地将 β -CD 连接到肽链上,如图 6 所示。Harata 声称与 CD 比较,包含肽链的 CD 衍生物对手性分子有更强的识别作用。

修饰环糊精与金属离子作用便得到环糊精衍生物的配合物^[28]。用两个乙二胺作桥将两个 β -CD 分子串联起来可以得到桥联的环糊精二聚体(图 7)。

由于疏水场的增加和疏水区域的扩展,CD 二聚体对有机客体(分子或离子)的包合过程中,存在多重识别机制。以 A、B 方式成桥的两个乙二胺与 Cu^{2+} 配位后,通过库仑引力对插入 CDs 空腔中的酚钠盐有着很强的识别能力^[29]。

4 环糊精包合物的应用及环糊精化学的前景

尽管环糊精的发现已逾百年,但由于早期环糊精生成酶稳定性差;产量低;分离、提纯时加入的有机沉淀剂产生毒性等原因,从而使环糊精的研究与应用受到限制。直至七十年代中期,在解决了产量和毒性两大问题以后,才实现了一定规模的工业生产。短短二十年,环糊精的研究达到了前所未有的地步。

环糊精对客体有较强的识别能力,被包合的客体处于一个低介电常数的疏水环境中;并且 CD 上的基团也能促进包合的客体分子进行反应,所以在 CD 存在下,化学反应的速率往往会显著增加,并且有特异选择性。环糊精及其衍生物对有机合成反应的选择性及催化作用已有很多报道,1984 年, Hirai 等报道用 β -CD 催化 Reimer-Tiemann 反应时,不仅产率大为增加,引用醛基的对位选择性也由 34% 提高到 100%。环糊精内腔是手性的,这为不对称合成提供了手性条件。在 β -CD 催化下,经光化学重排得到旋光性产物的例子也有报道。此外,环糊精还可以加速某些异构化反应,以及用于配位催化反应。

酶的高效催化性能是通过其与底物形成包合物而获得。与冠醚比较,环糊精的结构、性能和酶所具有的微环境更为相似。CD 作为酶模型研究已有很多报道^[30],例如用于羧基酸、氨基酸的脱羧反应等。可以预料,随着这方面研究的深入,必将有更多的在通常条件下难以进行的反应,在 CD 催化下得以顺利实现。

环糊精除了应用于农业、食品、香料和化妆品工业外,在药剂学领域的应用也日渐增多。CD 能有效地增加药物在水中的溶解度与溶解速度;减少药物的不良气味或苦味;降低药物的刺激性和毒副作用;增加药物的稳定性和生物利用度。此外,制成环糊精包合物还可以达到使药物缓释和改善剂型的作用^[31]。

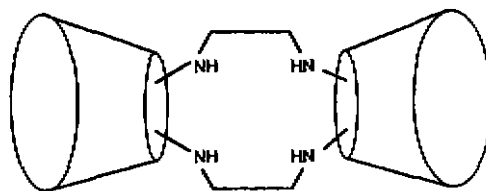


图 7 乙二胺桥联的环糊精二聚体

Fig. 7 Cyclodextrin dimer bridged with two 1,2-diaminoethane

鉴于环糊精奇特的理化性质和优良的生物学特性,可以预料在今后若干年内,有关环糊精的修饰、包合、配位、聚合和应用研究仍将是人们非常感兴趣的课题。特别值得提出的是环糊精作为酶模型以及作为自组装与分子识别的主体将有着不可估量的发展前景。

仿生化学的一个重要目标就是合成具有酶那样功能的各类主体分子,通过在环糊精分子中引入合适的功能团,改变环糊精的结构与理化性能,可以为一些生物体内的反应在实验室中重现提供一条重要的途径。随着合成技术的进步,必将在关于酶的理论和实践研究方面,有新的发现和突破。

环糊精与聚合物在室温的水溶液中混合,便实现自组装^[32],通过用较大基团接到聚合物两端,可使环糊精固定在聚合物链上^[33](图8)。这类奇特的聚合物转轮,可望对分子工程和材料科学研究产生深刻启示。1992年,德国的 Wenz 等在聚(亚胺基寡亚甲基)链上串上了40个环糊精^[34],同一年日本的 Harada^[35]等报道他们已将20个环糊精串到聚乙二醇链上。通过串上环糊精将烃聚合物组装成碳水化合物,由此极大地改进了聚合物的性能。这方面研究可望得到一些具有奇异性质的材料。

就环糊精的工业应用而言,注意力将集中于敏感性较强的芳香性物质的微包裹研究,主要应用于药物、食品、除草剂、杀虫剂和化妆品等工业领域。预计随着环糊精价格的下降。在不久的将来,有关环糊精化学的基础与应用研究还将有新的更大的发展。

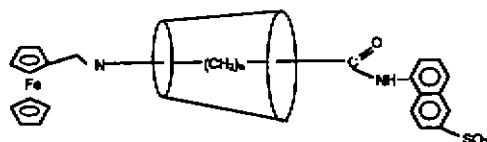


图8 穿过环糊精空腔的亲水性

Fig. 8. Hydrophilic [2]rotaxanes from cyclodextrin

参 考 文 献

- [1] Szejtli, J. *Cyclodextrin Technology*, Kluwer Academic, Boston 1988.
- [2] Tabushi, I. *Inclusion Compounds*, Academic Press, New York, 1984.
- [3] Colquhoun, H. M.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1987, 25, 487.
- [4] Cramer, F.; Bergmann, U.; Noltemeyer, M.; Saenger, W. *Ann. Chem.*, 1978, 1169.
- [5] 宋乐新、孟庆金,无机化学学报 10,370(1994);第二届全国配位化学会议论文集,南京 1993. 化学学报, 1995, 53, 916.
- [6] Clayden, N. J.; Heyes S. J.; Wiseman, P. J. *J. Incl. Phenom.*, 1987, 5, 65.
- [7] (a) Noltemeyer, M.; *Nature*, 1976, 259, 629; (b) Harata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1977, 50, 1259.
- [8] Harada, A.; Takahashi, S. *J. Incl. Phenom.*, 1984, 2, 791.
- [9] Costes, R.; Folcher, G. M.; Keller, N.; Plurien, P.; Rigny, P. *Inorg. Nucl. Chem. Lett.*, 1975, 11, 469; 1976, 12, 13; 1977, 13, 341.
- [10] Siegel, B.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 6869.
- [11] Harada, A.; Takahashi, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1984, 645.
- [12] Maeda, Y.; Ogawa, N.; Tahshima, Y. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1987, 627.
- [13] Song, L. X.; Meng, Q. J.; You, X. Z. *Chin. J. Chem.*, 1985, 13, 311.
- [14] Harada, A.; Saeki, K.; Takahashi, S. *Chem. Lett.*, 1985, 1157.
- [15] Song, L. X.; Meng, Q. J.; You, X. Z. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 1995, 25, 671.
- [16] Matsui, Y.; Suemitsu, D. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1985, 58, 1658.
- [17] Ogino, H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 1303; *Inorg. Chem.*, 1984, 23, 3312.
- [18] Alston, D. R.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1985, 24, 786.

- [19] Kamitori, S.; Hirotsu, K.; Higuchi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, **109**, 2409.
- [20] Shimada, M.; Morimoto, Y.; Takahashi, S. *J. Organomet. Chem.*, **1993**, **443**, C8.
- [21] Andersson, G.; Westman, G.; Wennerstrom, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 604.
- [22] (a) Trainor, G. L.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, **103**, 154; (b) Song, L. X.; Meng, Q. J.; You, X. Z. *J. Organomet. Chem.*, **1995**, **498**, C1.
- [23] Ueno, A.; Breslow, R. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, **23**, 3451.
- [24] Murakami, T.; Harata, K.; Morimoto, S. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, **28**, 321.
- [25] Binder, W. H.; Menger, F. M. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, **37**, 8063.
- [26] Breslow, R.; Zhang, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, **114**, 5882.
- [27] Moru, H.; Kanegae, H.; Harata, K. *Peptide Chemistry*, Kitada, Osaka, **1997**.
- [28] Johnson, M. D.; Bernard, J. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 185.
- [29] 宋乐新、孟庆金、游效曾, 化学学报, **1990**, **54**, 777.
- [30] Ye, H.; Tong, W.; D'Souza, V. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1994**, **2**, 2431.
- [31] Uekama, K. *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, **32**, 275; *Pharm. Acta Helv.*, **1983**, **58**, 338.
- [32] Henke, C.; Steinem, C.; Janshoff, A.; Sieber, M.; Galla, H. J. *Anal. Chem.*, **1996**, **68**, 3158.
- [33] Wylie, R. S.; Macartney, D. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, **114**, 3136.
- [34] Wenz, G.; Keller, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, **31**, 197.
- [35] Harada, A.; Li, J. A.; Kamachi, M. *Nature*, **1992**, **356**, 325.

CYCLODEXTRINS AND THEIR INCLUSION COMPOUNDS

Song Lexin^a Meng Qingjin^b You Xiaozeng^b

(^aCollege of Chemistry and Chemical Engineering, Suzhou University, Suzhou 215006)

(^bCoordination Chemistry Institute, State Key Laboratory of Coordination Chemistry, Nanjing University, Nanjing 210093)

The present work was aimed at presentint developments in cyclodextrin chemistry in the past several decades. Emphasis has been given to the binding of organic molecules to cyclodextrins, the interaction between cyclodextrins and organotransition metal complexes, and the modification and application of cyclodextrins. These developments in cyclodextrin science offer exciting perspectives which have been depicted in the review article.

Keywords: cyclodextrin inclusion compound modification host-guest chemistry
supramolecule