

DOI:10.13364/j.issn.1672-6510.20150144

6-全脱氧-6-全氯代- β -环糊精的合成及自组装行为

严冬青, 王聪聪, 王冬雪, 高俊杰, 赵鑫涛, 孙蕊, 樊志
(天津科技大学化工与材料学院, 天津 300457)

摘要: 为了获得需要的结构分子, 利用 β -环糊精、咪唑和苯磺酰氯反应合成了 6-全脱氧-6-全氯代- β -环糊精. 通过 X 射线衍射分析、核磁共振及热重分析等方法进行了表征. 晶体结构显示, 化合物分子利用 β -环糊精小口端的头-对-头相互作用以及大口端的尾-对-尾相互作用沿着 a 轴进行排列, 形成线状超结构, 其中在小口端通过 Cl—Cl 相互作用和氢键作用形成了疏水层, 而在大口端通过羟基之间的氢键形成了亲水层. 热重分析结果表明 β -环糊精分子间相互作用的减弱导致化合物不同的热力学特性.

关键词: 修饰环糊精; 合成; 自组装; 晶体结构; 超分子

中图分类号: O624 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-6510(2016)05-0042-05

Self-assembly Behavior and Synthesis of Per (6-chlorin-6-deoxy)- β -cyclodextrin

YAN Dongqing, WANG Congcong, WANG Dongxue, GAO Junjie, ZHAO Xintao,
SUN Rui, FAN Zhi

(College of Chemical Engineering and Materials Science, Tianjin University of Science & Technology,
Tianjin 300457, China)

Abstract: In order to obtain the molecule with a needed structure, the modified β -cyclodextrin, per (6-chlorin-6-deoxy)- β -cyclodextrin, was synthesized through the reaction of β -cyclodextrin, benzenesulfonyl chloride and imidazole in N,N-dimethylformamide (DMF). Its molecular structure was measured by X-ray crystallography, ^1H NMR spectroscopy, and thermogravimetric analysis (TGA). The crystal structure shows that the molecules of the compound are aligned on the a -axis to form a linear superstructure through head-to-head interactions at the primary side and tail-to-tail interactions at the secondary side. At the primary side, the chlorine atoms, through Cl—Cl interaction and that of hydrogen bonds, form hydrophobic layers, and at the secondary, the hydroxyl groups interact through hydrogen bonds to form hydrophilic layers. Thermogravimetric analysis shows that the different thermodynamic character results from the weakening of the interaction between the adjacent β -cyclodextrins.

Key words: modified cyclodextrin; synthesis; self-assembly; crystal structure; supramolecule

近年来, 利用单一分子或多种分子作为结构单元, 通过分子间弱相互作用 (如疏水作用、氢键、盐键、van der Waals 作用等) 构筑超分子体^[1-3], 进而设计并合成具有所希望的稳定结构及功能性的超分子成为超分子化学领域研究的目标^[4]. 虽然环糊精在药物传输、不对称合成、分子开关、手性分离、催化、模拟酶、分子识别等方面具有的实际应用及巨大的、潜

在的应用价值^[5-8], 但是由于环糊精自身结构无法满足研究的需要, 为了合成具有所希望的结构功能的单元分子, 人们选择各种反应对环糊精进行修饰, 并引入具有特殊功能的一些官能团, 以期获得需要的结构分子^[9-11].

本文利用苯磺酰氯、咪唑与 β -环糊精反应得到 6-全脱氧-6-全氯代- β -环糊精, 并利用 X 射线衍射

收稿日期: 2015-10-08; 修回日期: 2016-01-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21373150)

作者简介: 严冬青 (1991—), 女, 新疆人, 硕士研究生; 通信作者: 樊志, 教授, zhifan@tust.edu.cn.

分析等方法研究了其分子结构及形成线性超分子聚合物的分子自组装行为。

1 材料与方法

1.1 试剂

β -环糊精,化学纯,山东滨州智源生物科技有限公司,使用前经二次蒸馏水重结晶2次,95℃干燥24h,置于干燥器中备用;N,N-二甲基甲酰胺(DMF),分析纯,天津化学试剂一厂,使用前在氯化钙存在下于室温下搅拌1d,在低于40℃条件下减压蒸出;咪唑、苯磺酰氯,分析纯,天津化学试剂一厂,未经纯化直接使用。

1.2 实验过程

将 β -环糊精(1.9g, 1.5mmol)和咪唑(1.5g, 22.5mmol)溶于60mL DMF中,在氮气保护下加入无水苯磺酰氯(3.9g, 22.5mmol),室温下搅拌2h后,升温至70℃反应24h。反应完毕,将反应液减压蒸馏除去溶剂,加入200mL水,再加入2mol/L NaOH水溶液直至溶液完全呈现碱性,继续搅拌2h。过滤,收集沉淀,并分别用H₂O和丙酮进行洗涤,得到初产物。然后在DMF-H₂O溶剂中重结晶,得到目标化合物1(1.7g,产率79%),合成路线如图1所示^[12]。

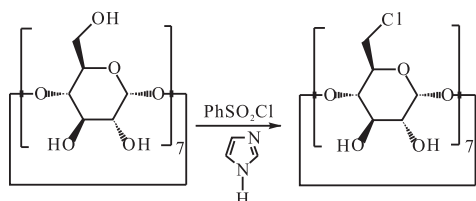


图1 化合物1的合成示意图

Fig. 1 Synthetic route of compound 1

1.3 分析与仪器

化合物1晶体结构用Siemens SMART CCD面探仪,使用Mo靶K α 射线($\lambda=0.071\ 073\ \text{nm}$),石墨单色器 ω 扫描方式进行测定。选取尺寸为0.26mm \times 0.24mm \times 0.20mm的单晶体,在显微镜下,迅速将其置于含有少许母液的硬质毛细管中,在113(2)K温度下,用 $\omega/2\theta$ 方式扫描,在 $-20 < h < 20$, $-23 < k < 28$, $-23 < l < 23$ 范围内共收集63 053个衍射点用于结构测定和修正。晶体结构的解析和结构修正分别用SHELX97(Sheldrick, 1990)和SHELX97(Sheldrick, 1997)程序完成。

核磁共振氢谱采用Varian Mercury VX300型核

磁共振仪进行测定;元素分析采用EA1108型元素分析仪进行测定。

2 结果与讨论

2.1 化合物1的表征

利用核磁共振仪及元素分析仪对化合物进行了表征,其数据如下:¹H NMR(DMSO-d₆, TMS): δ 7.93(s, 1H, H-DMF), 5.81~6.01(m, 14H, OH), 4.867~4.946(d, 7H, H-1), 4.058(d, 7H, H-4), 3.77~3.93(m, 14H, H-2, H-3), 3.59~3.62(m, 7H, H-5), 3.24~3.34(m, 14H, H-6), 2.89(s, 6H, H-DMF)。元素分析理论值(C₄₂H₆₃O₂₈Cl₇·C₃H₇ON·9H₂O): C 36.05, H 5.92, N 0.93, Cl 16.55;实测值: C 36.08, H 5.87, N 0.88, Cl 16.59。

2.2 化合物1的自组装行为

化合物1的晶体结构数据如下:分子式C₄₅H₈₄Cl₇NO₃₆;相对分子质量1471.28;单斜晶系;空间群P2(1);晶胞参数 $a=1.317\ 0(3)\ \text{nm}$, $b=1.896\ 4(4)\ \text{nm}$, $c=2.818\ 3(6)\ \text{nm}$, $\alpha=90^\circ$, $\beta=101.69^\circ$, $\gamma=90^\circ$, $V=7.039(2)\ \text{nm}^3$; $Z=4$;最终的 $R [I > 2\sigma(I)]$ 因子 $R_1=0.050\ 5$, $wR_2=0.118\ 5$ 。

化合物1的分子结构存在两种不同的构型,如图2所示。

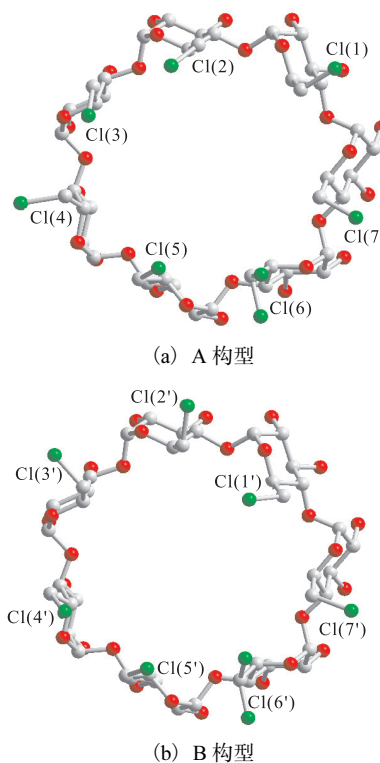


图2 化合物1的分子结构图(俯视)

Fig. 2 Molecular structure of compound 1 (top side)

在分子的两构型中,氯原子的相对位置不同, A 构型中, Cl(2)、Cl(3)、Cl(5) 采取偏转-反式取向指向 β -环糊精的空腔,而 Cl(1)、Cl(4)、Cl(7) 采取偏转-偏转取向指向空腔外侧,而无序的 Cl(6) 占据两个位置,分别采取偏转-反式和偏转-偏转取向. B 构型中, Cl(1')、Cl(4')、Cl(5') 采取偏转-反式取向指向 β -环糊精的空腔,而 Cl(2')、Cl(3')、Cl(7') 采取偏转-偏转取向指向空腔外侧,无序的 Cl(6') 依然占据两个位置,分别采取偏转-反式和偏转-偏转取向. 值得注意的是,采取偏转-偏转取向指向空腔外侧的氯原子均与相邻的 C—H 形成氢键

$$\begin{aligned}d_{C14-H14 \cdots Cl1} &= 0.337 \text{ nm}, \Phi_{C14-H14 \cdots Cl1} = 164^\circ, \\d_{C44-H44 \cdots Cl4} &= 0.322 \text{ nm}, \Phi_{C44-H44 \cdots Cl4} = 108^\circ, \\d_{C74-H74 \cdots Cl7} &= 0.317 \text{ nm}, \Phi_{C74-H74 \cdots Cl7} = 107^\circ, \\d_{C24'-H24' \cdots Cl2'} &= 0.322 \text{ nm}, \Phi_{C24'-H24' \cdots Cl2'} = 106^\circ, \\d_{C34'-H34' \cdots Cl3'} &= 0.321 \text{ nm}, \Phi_{C34'-H34' \cdots Cl3'} = 108^\circ, \\d_{C74'-H74' \cdots Cl7'} &= 0.323 \text{ nm}, \Phi_{C74'-H74' \cdots Cl7'} = 108^\circ.\end{aligned}$$

表 1 化合物 1 中 β -环糊精的几何构型Tab. 1 Geometrical data of β -CD

葡萄糖单元	$d_{O4(n)-O4(n-1)}/\text{nm}$	O4 之间的夹角/ $^\circ$	$\angle C4(n)-O4(n)-C1(n+1)/^\circ$	扭曲角/ $^\circ$	倾斜角/ $^\circ$	O4 原子偏离平面的距离/nm
G1	0.434 3	124.9	117.7	123.2	11.6	0.000 4
G2	0.433 1	130.3	118.1	115.0	9.7	-0.004 3
G3	0.446 6	130.6	118.5	117.3	12.1	0.002 6
G4	0.436 7	135.2	118.5	126.7	7.7	0.001 2
G5	0.432 2	128.5	117.5	116.8	7.5	-0.001 0
G6	0.442 2	130.0	117.0	112.4	11.6	-0.002 4
G7	0.439 6	130.0	117.3	112.9	10.3	0.003 7
平均值	0.437 8	129.9	117.8	117.8	10.1	
G1'	0.434 2	126.0	118.8	126.6	8.5	-0.003 9
G2'	0.442 4	129.5	117.2	118.3	9.0	0.005 5
G3'	0.439 3	130.3	116.8	121.6	11.2	-0.001 1
G4'	0.436 2	127.0	118.5	120.3	5.1	-0.002 1
G5'	0.435 0	128.4	117.0	113.9	8.0	-0.000 6
G6'	0.439 1	129.0	117.8	121.5	9.0	0.004 2
G7'	0.438 6	129.7	118.8	123.0	14.4	-0.001 9
平均值	0.437 8	128.6	117.8	120.7	9.3	

注: 扭曲角按 $|\Phi(C1-C2)|+|\Phi(C2-C3)|-|\Phi(C3-C4)|-|\Phi(C4-C5)|+|\Phi(C5-O5)|+|\Phi(O5-C1)|$ 进行计算; 倾斜角为 O4 平面与 C1n、C4n、O4n、O4(n+1) 平面之间的角度.

化合物 1 的分子利用分子间的弱相互作用自组装成线状超结构,如图 3 所示. 在组装结构中,化合物 1 依然沿未修饰 β -环糊精的组装形式,即大口端对大口端,小口端对小口端. 可以看出,在组装体中存在着两亲特性,分别为由相邻 β -环糊精小口端的氯原子形成的疏水层,及由 2, 3-位羟基形成的亲水层. 同时还有溶剂分子水和 DMF 插入其间,DMF 位于疏水层,而水分子除了占据 β -环糊精的空腔外疏水层外,更多的位于亲水层.

这些氢键作用有助于稳定氯原子的取向.

化合物 1 中 β -环糊精构型的几何参数见表 1. 在分子结构中,所有的 6-位羟基均被氯原子取代, β -环糊精小口端的氢键消失,但由于大口端的氢键依然存在,因此使得 β -环糊精分子依然保持原有的截锥状结构,而葡萄糖单元依然呈 4C_1 椅式构象,糖苷氧原子共平面的特性也没有改变,构型 A、B 中的 7 个糖苷氧原子分别在 0.002 7、0.002 8 nm 范围内共平面,形成近似正七边形的结构,其半径平均值均为 0.504 nm,与未修饰 β -环糊精相同^[35], O4(n+1)⋯O4(n)⋯O4(n-1) 之间的键角平均值分别为 129.9°和 128.5°,相比较而言,构型 B 的结构更接近于正七边形(128.571 4°). O4(n)⋯O4(n-1) 间距离分别为 0.437 nm 和 0.438 nm,均略大于未修饰 β -环糊精的 0.431 nm,这可能是由于 6-位羟基间氢键消失,导致 β -环糊精小口端向外扩展造成的.

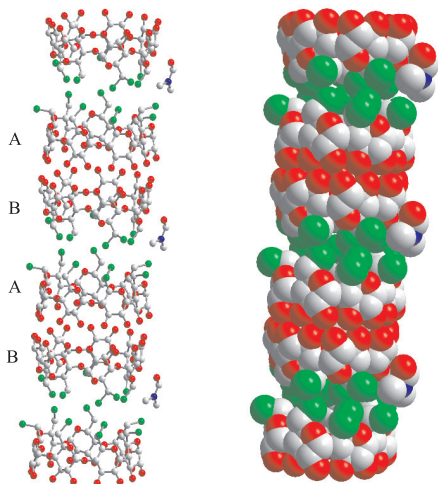
在线状超分子体中,分子 A 和 B 利用 β -环糊精小口端的氯之间的非键作用形成头-对-头的二聚体,两个 β -环糊精的糖苷氧原子所成平面之间的夹角为 0.3°,几乎平行; β -环糊精之间的距离为 0.619 9 nm,而环糊精的高度为 0.784 3 nm,与未修饰 β -环糊精相比依然没有明显变化. 相邻 β -环糊精之间存在着较强的弱相互作用,其中在 β -环糊精小口端之间存在着氢键

$$d_{C16-H16B \cdots Cl4'} = 0.359 \text{ nm}, \Phi_{C16-H16B \cdots Cl4'} = 128^\circ,$$

$d_{C76'-H76D...Cl5} = 0.357 \text{ nm}$, $\Phi_{C76'-H76D...Cl5} = 132^\circ$ 和氯原子间的相互作用^[13]. $d_{Cl11-C14'} = 0.366 \text{ nm}$, $d_{Cl13-C11'} = 0.342 \text{ nm}$, $d_{Cl15-C17'} = 0.394 \text{ nm}$, 同时由于 DMF 分子插入其间, 也与相邻 β -环糊精中的氯原子形成了氢键

$$d_{C78-H78A...Cl7} = 0.363 \text{ nm}, \Phi_{C78-H78A...Cl7} = 158^\circ,$$

$d_{C79'-H79B...Cl6B} = 0.353 \text{ nm}$, $\Phi_{C79'-H79B...Cl6B} = 126^\circ$, 如图 4(a) 所示.

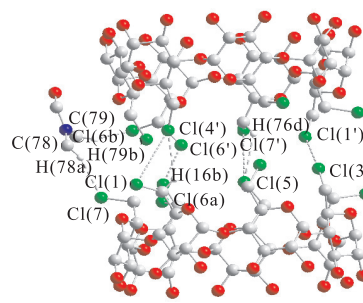


(a) 一维线状超结构 (b) 原子填充示意图

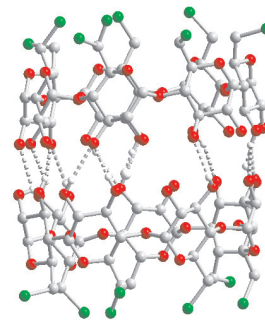
图 3 化合物 1 的自组装结构

Fig. 3 Self-assembly structure of compound 1

而在 β -环糊精的大口端, 则通过 2, 3-位的羟基形成了众多的氢键, 形成了尾-对-尾的亲水层, 如图 4(b) 所示, 氢键列于表 2.



(a) 小口端的相互作用



(b) 大口端的相互作用

图 4 化合物 1 中环糊精之间的相互作用

Fig. 4 The intermolecular interaction between β -CD in compound 1

表 2 化合物 1 中环糊精羟基之间的氢键

Tab. 2 Hydrogen-bonding interaction between adjacent β -CD in compound 1

D-H...A	$d_{(D-H)}/\text{nm}$	$d_{(H...A)}/\text{nm}$	$d_{(D...A)}/\text{nm}$	$\angle D-H...A/(\circ)$
O12' - H12'...O43	0.084	0.242	0.325	169
O13 - H13...O42'	0.084	0.259	0.307	117
O13 - H13...O43'	0.084	0.200	0.276	151
O13' - H13'...O43	0.084	0.214	0.386	143
O22 - H22...O33'	0.084	0.243	0.313	141
O23' - H23'...O33	0.084	0.200	0.278	157
O32 - H32...O23'	0.084	0.228	0.308	160
O33 - H33...O23'	0.084	0.196	0.278	168
O43' - H43'...O13	0.084	0.214	0.276	131
O53' - H53'...O73	0.084	0.223	0.279	125
O62' - H62'...O63	0.084	0.227	0.308	164
O63' - H63'...O63	0.084	0.191	0.273	169
O72' - H72'...O42	0.084	0.259	0.286	101
O73' - H73'...O53	0.084	0.211	0.277	136

2.3 化合物 1 的热力学性质

官能团的变化会影响化合物的稳定性, 本文利用 TGA 技术比较了化合物 1 与天然 β -环糊精的热稳定性, 结果如图 5 所示. 从图 5 可以清楚看出: 化合物 1 与未修饰 β -环糊精的热稳定性存在明显差异. 未修饰 β -环糊精在 100°C 左右出现一个失重台阶, 这对应的是 β -环糊精晶格和空腔中的水分子脱去, 此

时失重 13.96%; 紧接着在 $100 \sim 280^\circ\text{C}$ 出现一个较长温区平台, 亦即在 β -环糊精熔融之前整个体系不再有质量的减少, 直至 280°C 开始快速失重, 这是由于 β -环糊精的分解造成的质量减少; 在 $290 \sim 320^\circ\text{C}$ 失重 45.86%, 然后随着温度的升高, 未修饰 β -环糊精不断碳化而缓慢失重. 然而, 化合物 1 则与未修饰 β -环糊精表现不同, 在 100°C 以下并没有明显的失重台

阶,而且在 100~200 °C 也没有出现温度平台,仅仅在 100~200 °C 之间表现为缓慢失重,直至温度升高到化合物 1 熔融分解前,体系一直表现为这种极缓慢失重状态,当体系达到 220 °C 时出现了急剧失重,即化合物 1 开始熔融分解,在 228~235 °C 极窄区间内失重达到 27.54%,然后随着温度升高而发生碳化,从而缓慢失重.这种差异的出现,源于化合物 1 中 6-位羟基的卤代,原有的亲水性发生了改变,变为疏水性,使得化合物 1 的溶剂水分子较未修饰 β -环糊精少,因此在 100 °C 以下并没有出现明显的失重.而化合物 1 出现急剧失重的温度明显低于未修饰 β -环糊精,这可能是由于羟基被氯原子取代之后,6-羟基形成的分子内氢键消失,而分子间的氢键也大为减少,因而导致分子内和分子间的相互作用减弱.

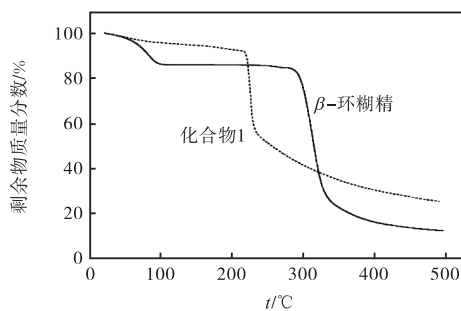


图5 不同样品的 TGA 曲线
Fig. 5 TGA curves of different samples

3 结 语

利用氯原子取代 β -环糊精的 6-位羟基,得到了 6-全脱氧-6-全氯代- β -环糊精,通过核磁共振氢谱和 X 射线衍射分析进行了结构表征,同时采用 TGA 研究了其热力学稳定性.结果表明:6-全脱氧-6-全氯代- β -环糊精依然可以利用环糊精小口端的头-对-头相互作用以及大口端的尾-对-尾相互作用沿着 a 轴进行排列,形成线状超结构.整个超结构表现了两亲特性,在小口端氯原子间相互作用及氢键相互作用构成了疏水层,而在大口端利用羟基的作用形成了亲水层.同时由于氯原子的取代,使得分子间的非共价键相互作用减弱,进而降低了分子的热稳定性.这些数据的积累有助于理解分子结构及热稳定性与分子间弱相互作用之间的关系,可以为构筑超分子材料提供设计思路.

参考文献:

[1] Guo D S, Wang K, Wang Y X, et al. Cholinesterase-

responsive supramolecular vesicle[J]. Journal of the American Chemical Society, 2012, 134(24): 10244-10250.

[2] Zhang Z J, Zhang H Y, Wang H, et al. A twin-axial hetero[7]rotaxane[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2011, 50(46): 10834-10838.

[3] Yan H, Zhu L L, Li X, et al. Photothermal-responsive [2]rotaxanes[J]. RSC Advances, 2013, 3(7): 2341-2350.

[4] Yan H, Teh C, Sreejith S, et al. Functional mesoporous silica nanoparticles for photothermal-controlled drug delivery in vivo[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2012, 51(33): 8373-8377.

[5] Fan Z, Diao C H, Song H B, et al. Encapsulation of quinine by β -cyclodextrin: Excellent model for mimicking enzyme-substrate interactions[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2006, 71(3): 1244-1246.

[6] 崔兰玉, 王敏, 申雁冰, 等. HP- β -CD 对脂质体和真核细胞通透性的影响[J]. 天津科技大学学报, 2012, 27(4): 7-11.

[7] 樊志, 刁春华, 宋海斌, 等. β -环糊精与水杨酸包合物的合成与结构[J]. 化学学报, 2007, 65(15): 1449-1453.

[8] 樊志, 郭敏杰, 董斌, 等. β -环糊精与麝香草酚超分子化合物在固态和溶液中的结构[J]. 化学学报, 2010, 68(8): 798-802.

[9] 韩聪, 徐喆, 刁春华, 等. 2-呋喃甲硫醇修饰环糊精形成互锁式螺旋柱状超分子的自组装行为[J]. 化学学报, 2013, 71(3): 439-442.

[10] Liu Y, Fan Z, Zhang H Y, et al. Supramolecular self-assemblies of β -cyclodextrins with aromatic tethers: Factors governing the helical columnar versus linear channel superstructures[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2003, 68(22): 8345-8352.

[11] Fan Z, Guo M J, Dong B, et al. Different self-assembly behaviors of mono-modified β -cyclodextrin substituted by benzoic acid derivatives[J]. Science China: Chemistry, 2010, 53(5): 1089-1094.

[12] Khan A R, D'Souza V T. Synthesis of 6-deoxychlorocyclodextrin via vilsmeier-haack-type complexes[J]. The Journal of Organic Chemistry, 1994, 59(24): 7492-7495.

[13] Jagarlapudi A R, Sarma P, Desiraju G R. The role of Cl...Cl and C-H...O interactions in the crystal engineering of 4 Å. short-axis structures[J]. Accounts of Chemical Research, 1986, 19: 222-228.

责任编辑: 周建军