

DOI:10.13364/j.issn.1672-6510.20180344

数字出版日期: 2020-01-14; 数字出版网址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1355.N.20200114.1413.004.html>

## 单-[6-氧-6-(4-氯苯)]- $\beta$ -环糊精形成螺旋柱状超分子的自组装行为

王廷廷, 解丰源, 王 晶, 翁美琪, 孙馨怡, 查亚东, 樊 志  
(天津科技大学化工与材料学院, 天津 300457)

**摘要:** 以 N,N-二甲基甲酰胺为溶剂, 利用对氯苯酚和单-[6-氧-6-(4-对甲苯磺酰基)]- $\beta$ -环糊精的反应得到 6-位单修饰环糊精——单-[6-氧-6-(4-氯苯)]- $\beta$ -环糊精, 通过 X 射线衍射分析及核磁共振波谱方法研究其在水溶液和固态中的分子自组装行为. 结果表明: 在固态结构中, 单-[6-氧-6-(4-氯苯)]- $\beta$ -环糊精通过氯苯基团从环糊精的第二面羟基连续插入到相邻环糊精的空腔中, 形成一种具有二重螺旋轴的柱状超分子, 而在水溶液中, 单-[6-氧-6-(4-氯苯)]- $\beta$ -环糊精也显示了相同的自组装行为.

**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(2020)03-0022-05

## The Self-assembly Behavior of Helical Columnar Superstructure Formed by Mono-[6-O-6-(4-chlorobenzene)]- $\beta$ -cyclodextrin

WANG Tingting, XIE Fengyuan, WANG Jing, WENG Meiqi, SUN Xinyi, CHA Yadong, FAN Zhi  
(College of Chemical Engineering and Materials Science, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China)

**Abstract:** A mono-modified  $\beta$ -cyclodextrin derivative, mono-[6-O-6-(4-chlorobenzene)]- $\beta$ -cyclodextrin was synthesized through the reaction of 6-OTs- $\beta$ -cyclodextrin and 4-chlorophenol in N,N-Dimethylformamide (DMF), and its self-assembly behavior was determined by single-crystal X-ray analysis and Nuclear Magnetic Resonance (NMR). The crystal structure showed that a cylindrical supermolecule with a double helix axis was formed through continuous inserting the chlorophenyl group of the modified  $\beta$ -cyclodextrin into the cavity of adjacent cyclodextrins from the second hydroxyl groups in the solid state. Mono-[6-O-6-(4-chlorobenzene)]- $\beta$ -cyclodextrin also showed the same self-assembly behavior in aqueous solution.

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

以结构稳定的化合物分子作为结构单元, 通过分子间弱相互作用(通常包括氢键、 $\pi$ - $\pi$  叠加、配位相互作用、静电相互作用、疏水相互作用等)构筑超分子体<sup>[1-2]</sup>, 可以设计并研究与特定功能相匹配的、具有稳定结构的目标产物<sup>[3-4]</sup>. 在目前研究的众多主体化合物中, 因在药物传输、不对称合成、手性分离、催化、酶的模拟等方面具有特殊优势, 以环糊精为母体的主客体化学研究受到科研人员的广泛关注<sup>[5-6]</sup>. 然

而,  $\beta$ -环糊精因其上下边缘的氢键网络导致的刚性结构限制了其应用, 因此利用不同的合成手段, 选择不同的功能基团取代环糊精分子中的羟基, 进而合成具有特定结构的新型化合物也就成为环糊精化学中的重点问题<sup>[7-12]</sup>.

本文以 N,N-二甲基甲酰胺为溶剂, 利用对氯苯酚和单-[6-氧-6-(4-对甲苯磺酰基)]- $\beta$ -环糊精的反应得到单-[6-氧-6-(4-氯苯)]- $\beta$ -环糊精, 并利用 X

收稿日期: 2018-10-05; 修回日期: 2018-12-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21602155)

作者简介: 王廷廷(1991—), 女, 山东人, 硕士研究生; 通信作者: 樊 志, 教授, zhifan@tust.edu.cn

射线衍射分析、核磁共振波谱方法研究其在水溶液及固态中的分子自组装行为。

## 1 材料与方法

### 1.1 试剂

$\beta$ -环糊精购自山东智源生物科技有限公司; 使用前重结晶 2 次, 在 100 °C 下干燥 18 h. N, N-二甲基甲酰胺 (DMF), 纯度 99.5%, 购自天津市北方天医化学试剂厂; 加入过量氯化钙搅拌 1 d, 在 40 °C 以下减压蒸出. 对甲苯磺酰氯, 纯度 99%, 购自百灵威科技有限公司; 在乙醚中重结晶, 经质量分数 5% 的氢氧化钠水溶液洗涤 2 次, 蒸馏水洗涤 4 次, 无水硫酸镁干燥后得到对甲苯磺酰氯白色结晶。

### 1.2 单-[6-氧-6-(4-氯苯)]- $\beta$ -环糊精的制备

#### 1.2.1 单-[6-氧-6-(4-甲基苯磺酰基)]- $\beta$ -环糊精 (6-OTs- $\beta$ -CD) 的合成

根据文献[9]进行 6-OTs- $\beta$ -CD 的合成(图 1). 在 1 500 mL 蒸馏水中加入 200 g  $\beta$ -环糊精, 在搅拌情况下, 于 6 min 内匀速滴加 8.3 mol/L 氢氧化钠水溶液 60 mL, 至水溶液变澄清后加入对甲苯磺酰氯 (30.3 g) 的乙腈溶液, 10 min 内滴加完毕, 反应液中立即有白色沉淀析出. 室温下搅拌 2.5 h, 反应完毕. 过滤, 利用盐酸 (2 mol/L) 调节滤液至微碱性, 温度保持在 5 °C 下, 白色沉淀逐渐析出. 在水中重结晶 2 次后, 70 °C 下干燥 6 h, 所得产物质量 18.6 g, 收率 9.2%.

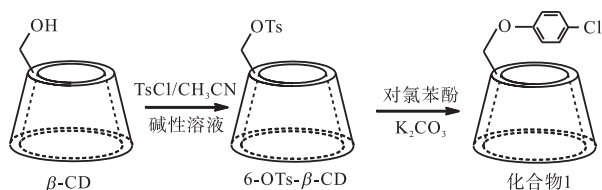


图 1 合成示意图

Fig. 1 Schema of synthesis

#### 1.2.2 单-[6-氧-6-(4-氯苯)]- $\beta$ -环糊精的合成

将对氯苯酚 (0.52 g, 4 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入干燥的 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.71 g, 5 mmol) 固体粉末, 在氮气保护下, 25 °C 下搅拌 2 h 后, 滴加单-[6-氧-6-(4-甲基苯磺酰基)]- $\beta$ -环糊精 (1.9 g, 1.5 mmol) 的 DMF 溶液, 在 75 ~ 80 °C 反应 24 h. 反应完毕, 减压蒸馏反应液得到黄色固体粉末, 将所得黄色固体粉末溶于热水中, 利用丙酮析出白色固体产物, 用 V(乙醇): V(水) = 2 : 1 的乙醇水溶液重结晶 2 次, 再使用 Sephadex-25 凝胶色谱柱分离纯化, 最后在水中进

行 2 次重结晶, 得到白色化合物 1, 产率 32%.

### 1.3 样品表征与分析

化合物 1 晶体结构用 Siemens SMART CCD 面探仪进行分析, Mo 靶 K $\alpha$ 射线 ( $\lambda = 0.071\ 073\ \text{nm}$ ), 石墨单色器  $\omega$  扫描方式进行测定. 选取尺寸为 0.30 nm  $\times$  0.20 nm  $\times$  0.15 nm 的单晶体, 在 113 (2) K 温度下, 用  $\omega/2\theta$  方式扫描, 在  $-15 < h < 13$ ,  $-21 < k < 13$ ,  $-31 < l < 31$  范围内共收集 24 337 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.

用 Varian Mercury VX300 型核磁共振仪进行样品的二维核磁共振氢谱分析; 使用 EA1108 型元素分析仪测定样品的元素含量.

## 2 结果与讨论

### 2.1 化合物的表征结果

两个化合物的核磁共振氢谱以及元素分析结果如下.

单-[6-氧-6-(4-甲基苯磺酰基)]- $\beta$ -环糊精. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS)  $\delta$  2.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.1 ~ 3.9 (m, 40H, C2H-C6H), 4.26 ~ 4.40 (m, 2H, C6'H), 4.74 (d, 1H, C1'H), 4.80 (m, 6H, C1H), 7.40 (d, 2H, ArH), 7.74 (d, 2H, ArH); 元素分析理论值 (C<sub>49</sub>H<sub>76</sub>O<sub>37</sub>S $\cdot$ 4H<sub>2</sub>O): C 43.24%、H 6.22%; 元素分析实测值: C 43.44%、H 6.25%.

单-[6-氧-6-(4-氯苯)]- $\beta$ -环糊精 (化合物 1). <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  3.4 ~ 4.4 (m, 42H); 4.9 ~ 5.0 (m, 7H); 6.9 ~ 7.0 (d, 2H); 7.2 ~ 7.3 (d, 2H). 元素分析理论值 (C<sub>48</sub>H<sub>71</sub>ClO<sub>35</sub> $\cdot$ 6H<sub>2</sub>O): C 42.59%、H 6.33%; 元素分析实测值: C 42.77%、H 6.48%.

### 2.2 化合物 1 的自组装行为

化合物 1 晶体结构数据如下. 分子式为 C<sub>48</sub>H<sub>71</sub>ClO<sub>35</sub>; 相对分子质量 1 243.5; 晶系: 正交; 空间群: P2 (1) 2 (1) 2 (1); 晶胞参数:  $a = 1.364\ 8(7)\ \text{nm}$ ,  $b = 1.936\ 0(10)\ \text{nm}$ ,  $c = 2.881\ 0(15)\ \text{nm}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $V = 7.612(7)\ \text{nm}^3$ ;  $Z = 4$ ; 最终的  $R[I > 2\sigma(I)]$  因子:  $R_1 = 0.222\ 6$ ,  $wR_2 = 0.431\ 6$ .

化合物 1 的分子结构如图 2 所示, 尽管环糊精母体上的一个 6-位羟基被氯苯基团取代, 6-位羟基之间的氢键部分遭到破坏, 然而由于相邻葡萄糖单元中 2, 3-位 (大口端) 羟基间的氢键依然保持, 每个葡萄糖单元的 <sup>4</sup>C<sub>1</sub> 椅式构象依然保持, 分子中的 7 个糖苷

氧原子在 0.005 2 nm 范围内共平面, 环糊精依然保持原有的圆形结构, 并拥有一个近似的七重轴. 每个环糊精单元的夹角即  $C4(n)-O4(n)-C1(n+1)$  的角度比较接近(见表 1). 苯环通过氧原子与葡萄糖单元(G7)的六位碳相连, 苯环平面与 7 个糖苷氧原子所在的平面成  $50.7^\circ$  的夹角. 受氧原子所成键角的限制, 氯苯取代基沿着环糊精的侧面伸展, 指向环糊精空腔的外侧, 这种构型有利于苯环从第二面羟基连续插入到另外环糊精的空腔中, 形成头对尾式的一维螺旋柱状超分子.

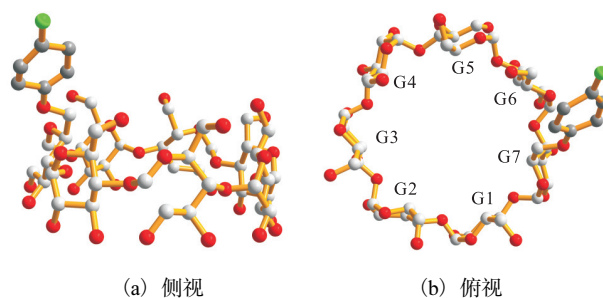


图 2 化合物 1 的分子结构图

Fig. 2 Molecular structure of compound 1

表 1 化合物 1 中  $\beta$ -环糊精的几何构型Tab. 1 Geometrical structure of  $\beta$ -CD in compound 1

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	0.431 7	133.4	117.9	121.6	16.8	-0.009 2
G2	0.445 2	131.2	118.1	117.3	4.1	-0.002 1
G3	0.433 6	123.9	119.0	115.2	13.2	0.008 0
G4	0.436 4	125.6	118.9	112.7	6.8	-0.001 5
G5	0.434 2	131.3	118.3	117.8	5.9	-0.005 6
G6	0.456 3	132.8	117.7	116.4	6.8	0.000 5
G7	0.424 5	118.7	119.5	112.6	10.7	0.009 8

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.

分子中引入氯苯基团, 疏水作用的存在使得其在溶液中容易进入环糊精的疏水空腔, 如图 3 所示.

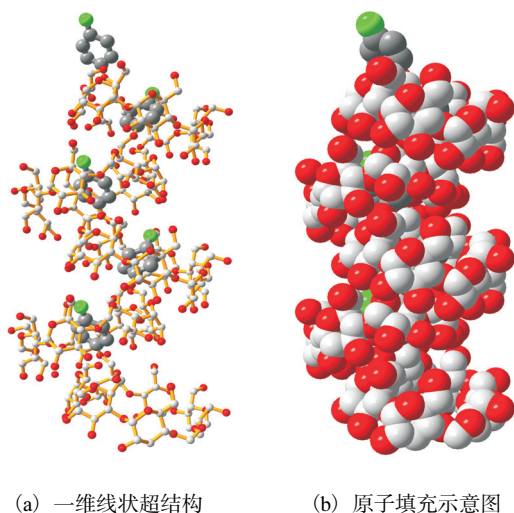


图 3 化合物 1 的自组装结构

Fig. 3 The self-assembly structure of compound 1

氯苯基团从第二面羟基(即大口端)连续插入到相邻环糊精的空腔中, 在空间上沿着二重螺旋轴(a 轴)进行排列, 形成螺旋柱状超分子. 在本文构筑的分子组装体中, 氯苯基团既作为主体又作为客体将环糊精单元连接起来. 相邻环糊精之间 O4 平面所成的夹角为  $39.5^\circ$ , 芳香环与穿入环糊精糖苷氧原子的平

面间夹角为  $57.2^\circ$ , 其环中心与糖苷氧原子平面间的距离为 0.021 1 nm, 可以看出, 芳香环深深插入相邻环糊精空腔中, 以满足氯苯基团的疏水要求. 另一方面, 环糊精单元之间通过羟基间的氢键(表 2), 以及由水分子介入而形成的分子间氢键一起维持超分子结构的稳定. 而相邻的螺旋柱状结构均以反方向排列, 体现了超分子组装体形成的另一个特征, 即结构的互补特性.

表 2 化合物 1 中  $\beta$ -环糊精羟基之间的氢键Tab. 2 Hydrogen-bonding interaction between adjacent  $\beta$ -CD hydroxyls in compound 1

D-H...A	$d(\text{H}\cdots\text{A})/\text{nm}$	$d(\text{D}\cdots\text{A})/\text{nm}$	$\angle \text{D-H}\cdots\text{A}/^\circ$
O21-H21B...O37	0.216	0.298 39(16)	178
O21-H21B...O47	0.251	0.283 53(15)	105
O22-H22B...O31	0.213	0.291 59(15)	161
O22-H22B...O41	0.247	0.289 59(15)	114
O23-H23B...O64 <sup>i</sup>	0.202	0.283 84(15)	177
O24-H24B...O43	0.239	0.278 11(14)	110
O25-H25B...O34	0.209	0.287 51(15)	159
O25-H25B...O44	0.229	0.275 76(14)	117
O27-H27B...O36	0.233	0.314 23(16)	169
O27-H27B...O46	0.234	0.278 76(15)	115
O32-H32B...O22	0.256	0.290 57(15)	107
O32-H32B...O66 <sup>ii</sup>	0.200	0.278 61(15)	161
O33-H33B...O24	0.198	0.280 43(15)	178
O33-H33B...O43	0.260	0.294 14(15)	107
O34-H34B...O25	0.206	0.287 51(15)	176

续表

D-H...A	$d(\text{H}\cdots\text{A})/\text{nm}$	$d(\text{D}\cdots\text{A})/\text{nm}$	$\angle\text{D-H}\cdots\text{A}/(^{\circ})$
O34-H34B...O44	0.254	0.291 52 (15)	109
O35-H35B...O26	0.293	0.274 80 (14)	179
O35-H35B...O45	0.252	0.286 84 (15)	107
O36-H36B...O27	0.232	0.314 23 (16)	177
O36-H36B...O46	0.249	0.285 14 (15)	108
O37-H37B...O21	0.216	0.298 39 (16)	179
O37-H37B...O47	0.258	0.292 99 (15)	107
O61-H61C...O41	0.248	0.299 85 (16)	122
O61-H61C...O52	0.203	0.284 56 (15)	175
O37-H37B...O47	0.258	0.292 99 (15)	107
O61-H61C...O41	0.248	0.299 85 (16)	122
O61-H61C...O52	0.203	0.284 56 (15)	175
O64-H64C...O54	0.244	0.288 93 (15)	115
O64-H64C...O23 <sup>iii</sup>	0.206	0.283 84 (15)	158
O66-H66C...O32 <sup>iv</sup>	0.297	0.278 61 (15)	178
O35-H35A...O44	0.259	0.295 18 (15)	102
O42-H42A...O62	0.255	0.293 28 (15)	103
O45-H45A...O65	0.238	0.280 47 (15)	105
O47-H47A...O68	0.259	0.291 49 (15)	100
O54-H54A...O43	0.248	0.286 58 (15)	103
O57-H57A...O46	0.249	0.283 54 (15)	101
O74-H74A...O43 <sup>iv</sup>	0.246	0.338 15 (18)	169

注:i 对称码为  $x+1/2, -y+1/2, -z+1$ ; ii 对称码为  $-x-1, y+1/2, -z+3/2$ ; iii 对称码为  $x+1/2, -y-1/2, -z+1$ ; iv 对称码为  $-x, y+1/2, -z+3/2$ .

环糊精上下边缘拥有众多的既可以作为氢键给体也可以作为受体的羟基, 因此可以形成丰富的氢键网络, 从而可以把一维螺旋柱状超分子连接起来, 使化合物的自组装结构扩展到更复杂的程度, 如图 4 所示.

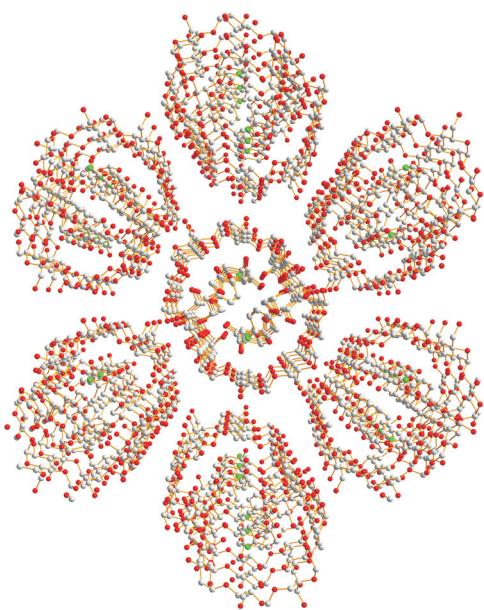


图 4 化合物 1 形成的三维超结构

Fig. 4 Three-dimension structure of compound 1

另外, 环糊精的亲水性使得大量的水分子填充到组装体中的空隙, 使得组装体中的氢键因水分子的加入而得到强化. 从晶体结构中可以看到, 通过环糊精众多羟基间的氢键相互作用稳定了其有序高级结构, 同时晶格空隙中存在大量的水分子, 形成了密集的氢键网络, 进一步稳定链状结构. 但组装体的排列受限于一维自组装的结构互补, 化合物 1 相邻的螺旋柱状结构均以反方向排列. 然而环糊精的晶体在空气中容易失去部分水分子, 破坏了原有的氢键网络, 导致晶体塌陷, 这也许正是环糊精衍生物及其包合物的单晶不能在空气中稳定存在的根本原因, 这一缺陷也导致了环糊精衍生物在固体状态下吸附能力的减弱.

### 2.3 化合物 1 在溶液中的分子自组装行为

在核磁技术中, 通过二维核磁给出的分子内的 NOE 相关归属质子, 进而通过各个质子相关的强弱来确定氯苯取代基与环糊精母体的相对位置 (形成分子内或分子间化合物). 根据这一信息, 不但可以分析分子间空间上的相互作用, 同时还可以提供主-客体络合物的作用方式. 因此, 二维核磁常用于分析环糊精化合物在水溶液中的结构<sup>[13]</sup>.

为了分析化合物 1 的自组装机理, 采用核磁波谱探究其在水溶液中的构象. 根据一维核磁结果可知, 随着化合物 1 浓度的增加, 苯环质子的化学位移向高场移动, 说明化合物 1 在水溶液中逐渐聚集, 形成二聚体、三聚体或多聚体<sup>[13]</sup>. 而聚集体的结构可通过二维核磁得到, 如图 5 所示.

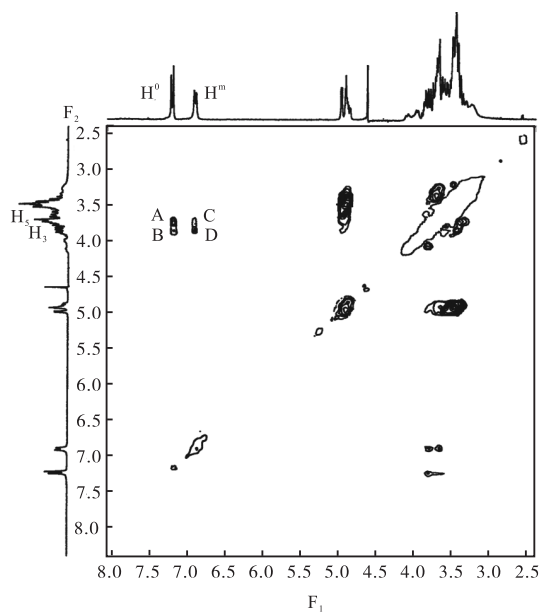


图 5 化合物 1 的二维核磁谱图

Fig. 5 <sup>1</sup>H ROESY spectrum (300 MHz) of compound 1



$^1\text{HROESY}$  光谱清楚地显示了环糊精内腔的  $\text{H}_3$ 、 $\text{H}_5$  质子与苯环质子的 NOE 相关(峰 A、B、C、D),表明在水溶液中分子进行了聚集,氯苯基团进入了环糊精的空腔. 图中:苯环上的质子( $\text{H}^m$ )与环糊精空腔质子( $\text{H}_3$ )的相关(峰 C),弱于质子( $\text{H}^m$ )与环糊精空腔质子( $\text{H}_5$ )的相关(峰 D),说明  $\text{H}^m$  更接近于  $\text{H}_3$ ;苯环上的质子( $\text{H}^o$ )与环糊精空腔质子( $\text{H}_3$ )的相关(峰 A),强于质子( $\text{H}^o$ )与环糊精空腔质子( $\text{H}_5$ )的相关(峰 B),说明  $\text{H}^o$  更接近于  $\text{H}_5$ . 这说明氯苯基团是从环糊精第二面羟基(大口端)进入了另外一个环糊精的空腔. 由此可见,化合物 1 在水溶液中的聚集结构和固态的分子组装行为相似.

### 3 结 论

利用 X 射线衍射分析及核磁共振方法研究单-[6-氧-6-(4-氯苯)]- $\beta$ -环糊精在水溶液和固态中的分子自组装行为. 结果表明,单-[6-氧-6-(4-氯苯)]- $\beta$ -环糊精通过氯苯基团从环糊精的第二面羟基连续插入到相邻环糊精的空腔中,形成螺旋柱状超分子,这些数据的积累有助于理解分子从溶液聚集到固态组装的形成过程,进而为设计分子组装提供思路.

#### 参考文献:

- [1] Liu Z, Nalluri S K M, Stoddart J F. Surveying macrocyclic chemistry: From flexible crown ethers to rigid cyclophanes[J]. *Chemical Society Reviews*, 2017, 46(9): 2459–2478.
- [2] Zhang Z J, Zhang Y, Wang H, et al. A twin-axial hetero[7] rotaxane[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2011, 50: 10834–10838.
- [3] 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.
- [4] Zhang D, Martinez A, Dutasta J P. Emergence of hemicycphanes: From synthesis to applications for recognition, molecular machines, and supramolecular catalysis[J]. *Chemical Reviews*, 2017, 117(6): 4900–4942.
- [5] Liu Y, Yu Z L, Zhang Y M, et al. Supramolecular architectures of  $\beta$ -cyclodextrin-modified chitosan and pyrene derivatives mediated by carbon nanotubes and their DNA condensation[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2008, 130(31): 10431–10439.
- [6] Hu Q D, Tang G P, Chu P K. Cyclodextrin-based host-guest supramolecular nanoparticles for delivery: From design to applications[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2014, 47(7): 2017–2025.
- [7] 樊志, 刁春华, 宋海斌, 等.  $\beta$ -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.  $\beta$ -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 beta-cyclodextrins with aromatic tethers: Factors governing the helical columnar versus linear channel superstructures[J]. *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  $\beta$ -cyclodextrin substituted by benzoic acid derivatives[J]. *Science in China (Series B: Chemistry)*, 2010, 53(5): 1089–1094.
- [12] Ma X, Zhao Y. Biomedical applications of supramolecular systems based on host-guest interactions[J]. *Chemical Reviews*, 2015, 115(15): 7794–7839.
- [13] Li W J, Fan Z, Diao C H, et al. The binding behavior of a helical column supramolecule formed by 6-deoxy-6-(2-pyrimidinethio)- $\beta$ -cyclodextrin in both solution and the solid state[J]. *Carbohydrate Research*, 2012, 349: 103–107.

责任编辑: 周建军