

β -环糊精与联苯类衍生物的包合物研究

宋乐新 孟庆金 游效曾*

(南京大学配位化学研究所配位化学国家重点实验室 南京 210093)

摘要 本文研究了 β -环糊精(主体)与联苯及其衍生物(客体)的包合反应. 用多种谱学方法对固体包合物进行了表征, 由连续变量法确定了主-客体包合物组成均为 2:1, 根据高分辨核磁共振光谱主体内腔质子(3-H)化学位移的变化求出了包合物的稳定常数, 对包合物的形成进行了初步讨论.

关键词 联苯衍生物, β -环糊精, 主-客体包合物

β -环糊精(β -CD)是环状低聚葡萄糖, 呈筒状结构(图1), 其一定尺寸的疏水性内腔可与很多分子通过弱相互作用组装成主-客体包合物. 研究溶液中包合物生成的方法有紫外可见光谱^[1]、圆二色谱^[2]、量热滴定^[3]和荧光光谱^[4]等. 通过高分辨核磁研究溶液中的包合反应也有少量报道, Fronza 等用 PMR 谱讨论了吡氧噻嗪与 β -CD 的包合反应^[5], 温敬铨等研究了 1:1 型 β -CD 与氟脲嘧啶的包合平衡^[6]. 有关 2:1 型包合物研究也屡有报道. Le Bas 等通过 X 射线结构分析证明 β -CD 与联苯形成“头对头”管道状包合物^[7], 黄乃聚等研究了 β -CD 对联苯的气固相溴化反应的影响, 认为主客体分子形成 2:1 型包合物^[8]. 本文选择 β -CD 与联苯衍生物包合体系作为研究对象, 首次应用 ^1H NMR 谱推导了 2:1 型包合反应的平衡常数, 从分子设计角度出发, 对主客体分子的组装规律进行了初步探讨.

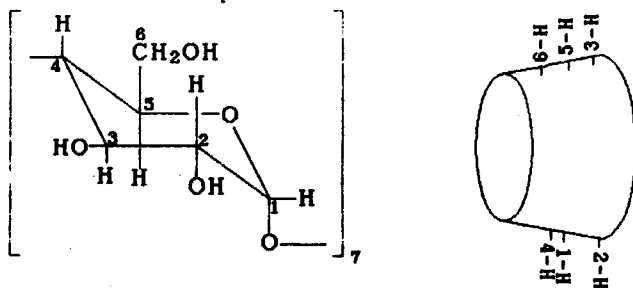


图1 β -环糊精分子

1 实验

1.1 试剂与仪器

β -环糊精系苏州味精总厂出品, 使用前经二次水重结晶两次, 真空干燥. 化学纯的联

苯、对羟基联苯、2,2'-二羟基联苯和 4,4'-二羟基联苯均经无水乙醇重结晶, 其余试剂为分析纯。

元素分析使用 Perkin-Elmer 240 C 型元素分析仪; 红外光谱为 Nicolet 170 SX 型傅立叶变换红外光谱仪; 粉末 X 射线衍射用 Rigaku D/Max-RA 型旋转阳极 X 射线衍射仪, Cu K α 射线; 差热-热重实验使用上海天平仪器厂 ZRY-1 型 TG-DTA 综合热分析仪, 参比物 Al₂O₃; ¹H NMR 谱使用 Bruker-Am-500 型核磁共振波谱仪, 23℃, D₂O 为溶剂, HDO 为外标^[9]。

1.2 包合物的制备与纯化

β -CD-联苯包合物的制备与纯化参见文献[8]。联苯衍生物的 β -CD 包合物是通过两种改进的共沉淀法^[10]在不同反应条件下合成的。方法 A: 将一定量客体直接加入 β -CD 水溶液中反应; 方法 B: 预先将一定量客体溶解在尽可能少的丙酮中, 再缓慢加入 β -CD 水溶液中反应^[8]。将反应所得粗产物滤出后, 用少量温水、丙酮各洗三次以分别除去残留的主、客体, 再经二次水重结晶得白色晶体, 干燥备用。

2 结果与讨论

联苯衍生物的 β -CD 包合物合成方法、条件和反应产率列于表 1。

表 1 β -CD 与联苯衍生物包合物产率

| 主体 | 客 体 | 反应物摩尔比 (主体：客体) | 产 率 | | | | 包合物组成 (主体：客体) |
|-------------|------------|-------------------|------|------|-----|-----|------------------|
| | | | 方法 A | 方法 B | | | |
| | | | | a * | a * | b * | |
| β -CD | 联 苯 | 1：1 | 28 | 37 | — | — | 2：1 |
| | | 1：2 | 45 | 36 | — | — | 2：1 |
| | | 2：1 | 37 | 45 | — | — | 2：1 |
| | 对羟基联苯 | 1：1 | 35 | 48 | 46 | 56 | 2：1 |
| | | 1：2 | 60 | 75 | 70 | 77 | 2：1 |
| | | 1：3 | 45 | 55 | 61 | 65 | 2：1 |
| | | 2：1 | 44 | 60 | 60 | 65 | 2：1 |
| | 2,2'-二羟基联苯 | 1：2 | 75 | 85 | — | — | 2：1 |
| | 4,4'-二羟基联苯 | 1：2 | 81 | 95 | — | — | 2：1 |

* a 表示 25℃, 搅拌 4h; b 表示 25℃, 搅拌 8h; c 表示 60℃, 搅拌 4h。

表 1 显示包合反应随着联苯环上 OH 基团增加, 产率明显提高; 主客体起始摩尔比为 1: 2 时产率较高; 升高温度与延长反应时间产率改变不大; 方法 B 比方法 A 产率明显提高。

本文研究的客体联苯衍生物均呈疏水性且有与空腔体积匹配的芳环, 除联苯外, 芳环上尚有一个或两个 OH 基团。因此在被主体包合过程中, 疏水-疏水、Vander Waal-London 色散力以及主客体分子间氢键与主体内腔包合水的释出^[11]都可能起作用。根据包合物产率随联苯环上 OH 基团数增加而增加, 推断主客体分子间氢键相互作用大于疏水-疏水相互作用。客体分子在 β -CD 水溶液中有较大溶解度, 因此方法 A 即直接法也能获得一定产率。使用丙酮作为溶剂产率高于直接法, 这是由于丙酮与 β -CD 相互作用使得疏水性 β -CD 空腔微极性减小^[12], 有利于客体分子的嵌入。

应用粉末 X 射线衍射法对主客体单一成份、主客体物理混合物和包合物的固体粉末进

行了物相分析. 图 2 是 β -CD 与对羟基联苯体系的粉末 X 射线衍射图.

由图 2 可见, 主客体物理混合物 (2:1, w/w) 与原料相比图形完全一一对应, 包合物图谱则与原料及其混合物图谱差别很大.

前已述及, Le Bas 等报道^[7]这类 2:1 型晶体包合物采用“头对头”包含, 结合文献数据^[13]并根据衍射图谱推算出各体系的层间距列于表 2.

包合物的层间距越小, 表明客体分子被包含程度越大, 即苯环嵌入 β -CD 内腔越深. 其顺序为 4,4'-二羟基联苯 > 对羟基联苯 > 2,2'-二羟基联苯 > 联苯.

表 2 列出的元素分析结果表明固体包合物的组成均为 2:1.

表 2 包合物含量及有关常数

| β -CD 包合物 | C (%) | | H (%) | | 组成 (主体: 客体) | 稳定常数 ($\text{mol}^{-2} \cdot \text{dm}^2$) | 层间距 (nm) | 熔融分解温度 ($^{\circ}\text{C}$) |
|-----------------|-------|-------|-------|------|----------------|---|-------------|----------------------------------|
| | 实测值 | 计算值 | 实测值 | 计算值 | | | | |
| 联 苯 | 47.48 | 47.56 | 6.21 | 6.19 | 2:1 | 2.9×10^2 | 1.588 | 319 |
| 对羟基联苯 | 47.24 | 47.25 | 6.09 | 6.15 | 2:1 | 3.8×10^2 | 1.527 | 325 |
| 2,2'-二羟基联苯 | 46.83 | 46.94 | 6.20 | 6.11 | 2:1 | 4.6×10^2 | 1.561 | 330 |
| 4,4'-二羟基联苯 | 46.96 | 46.94 | 6.13 | 6.11 | 2:1 | 5.1×10^2 | 1.506 | 338 |

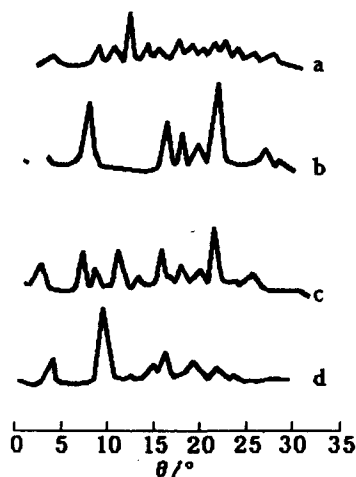


图 2 β -CD 与对羟基联苯体系的粉末衍射图

a— β -CD; b—对羟基联苯;
c—两者混合物; d—包合物

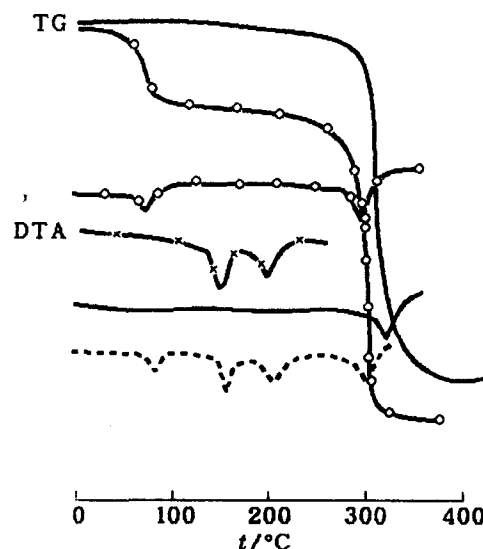


图 3 β -CD 与对羟基联苯体系的 TG-DTA 热谱图

—x—x—对羟基联苯; —o—o— β -CD;
----- 物理混合物; — 包合物

固体包合物的热谱图如图 3 所示.

图 3 显示对羟基联苯分子 DTA 曲线 164°C 有一个熔融-蒸发共存的相变吸热峰, 在 220°C 汽化; β -CD 的 DTA 热谱曲线 89°C 为脱水吸热峰, 310°C 为熔融-分解吸热峰; 主客体物理混合物 (2:1, w/w) DTA 热谱图在 89°C , 164°C , 220°C 和 310°C 各有一个相变吸热峰, 表明物理混合的叠加作用, 这与粉末 X 射线结论一致. 包合物 DTA 热谱曲线仅于 325°C 有一个熔融-分解相变吸热峰, 89°C 没有出现 β -CD 脱水吸热峰, 推断单一 β -CD 于 89°C 失去的水分子是包合水而非结晶水^[14]. 与 β -CD 比较, 主客体分子间作用使得 β -CD 包合物熔融分解温度向高温区迁移了大约 15°C .

从 TG 曲线可以看出: 由于包合物在 300℃ 以内无失重, TG 曲线呈现一平台, 从 300.1℃ 开始至 339℃ 时止约失重 80%, 单一主体在 89℃ 附近有脱水失重, 由图 3 算出主体内腔包含有四个水分子. 此外, β -CD 熔融-分解在 282–321℃ 区间失重 81%, 与包合物相比, β -CD 熔融-分解始温与终温均降低了大约 18℃, 这表明包合物的形成提高了主客体分子的热稳定性. 联苯衍生物的 β -CD 包合物热分解温度列于表 2.

^1H NMR 实验有力地证实了主客体分子间包合物的生成. 在客体分子存在时, 由于主客体分子相互作用, 客体分子苯环嵌入主体内腔, 苯环 π 电子环流效应以及含有孤对电子的 OH 基团的屏蔽作用, 导致 β -CD 腔内质子 (3-H, 5-H, 6-H) 化学位移向高场移动, 而腔外质子 (1-H, 2-H, 4-H) 受影响较小 (图 4, 图 5).

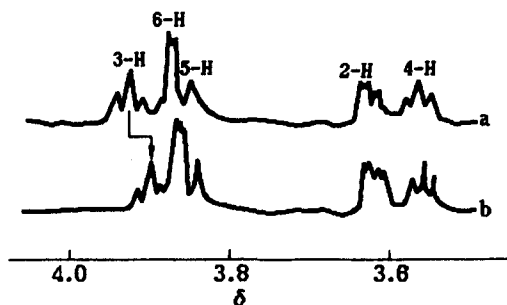


图 4 ^1H NMR 的部分谱图
a— β -CD; b— β -CD 与对羟基联苯包合物

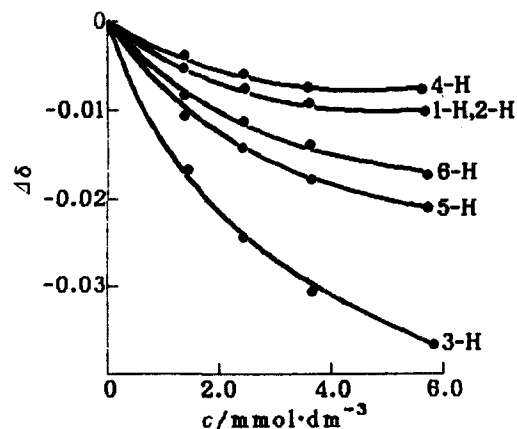


图 5 在 2,2'-二羟基联苯存在下, β -CD ($4.2 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$) 腔内外质子化学位移的变化
负号表示移向高场, c 为客体 2,2'-二羟基联苯浓度

根据连续变量法^[15], 维持主客体起始浓度和为常量 ($22 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-1}$), 以 $\Delta \cdot [\beta\text{-CD}]_0$ 对主客体摩尔分数作图 (图 6), Δ 是观察位移 δ_{obs} 与主体位移 (以 3-H 为对象) δ_{H} 之间的差值; $[\beta\text{-CD}]_0$ 为 β -CD 的起始浓度. 图中曲线表明, 溶液中各体系均形成 2:1 型包合物.

联苯及其衍生物被 β -CD 包合后紫外吸收光谱变化很小, 难以准确测定其稳定常数. 本文首次尝试应用 ^1H NMR 谱探求 2:1 型包合反应的平衡常数.

在溶液中, 客体分子 (G) 与主体分子 (H) 形成主-客体包合物 (HG , H_2G) 是一个快速平衡过程.

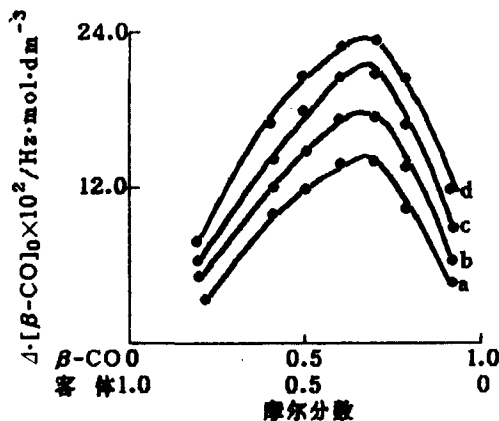
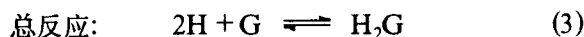
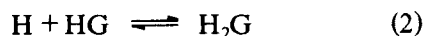


图 6 连续变量图
a— β -CD—联苯; b— β -CD—对羟基联苯;
c— β -CD—2,2'-二羟基联苯;
d— β -CD—4,4'-二羟基联苯

游离态主体与包合态主体之间的交换快于 NMR 时标, 实验测定的观察位移 (δ_{obs}) 可表示为它们的加权平均值^[16].

$$\delta_{\text{obs}} = \frac{H_0 - m - 2n}{H_0} \delta_{\text{H}} + \frac{m}{H_0} \delta_{\text{HG}} + \frac{2n}{H_0} \delta_{\text{H}_2\text{G}} \quad (4)$$

式中 H_0 为主体起始浓度 (客体起始浓度 G_0 的两倍), δ_{HG} , m 和 $\delta_{\text{H}_2\text{G}}$, n 分别为 HG 和 H_2G 的极限化学位移和平衡浓度.

研究表明, 游离态主体分子的二聚以及主体与溶剂、主体与游离态客体之间的交换可以忽略不计^[17]. 对于这种“头对头”的包合结构可以合理地认为不同包合态中的主体是磁等价的^[18]. 即:

$$\delta_{\text{HG}} = \delta_{\text{H}_2\text{G}} \equiv \delta_{\text{M}} \quad (5)$$

$$\text{令} \quad x = m + 2n \quad (6)$$

将式 (5) 和 (6) 代入式 (4) 得

$$\delta_{\text{obs}} = \frac{H_0 - x}{H_0} \delta_{\text{H}} + \frac{x}{H_0} \delta_{\text{M}} \quad (7)$$

重排式 (7), 并设

$$\Delta = \delta_{\text{obs}} - \delta_{\text{H}} \quad (8)$$

$$\Delta_0 = H_0 \cdot \Delta / \Delta_0 \quad (9)$$

$$\text{则} \quad x = H_0 \cdot \Delta / \Delta_0 \quad (10)$$

包合反应平衡常数可表示为

$$K = \frac{n}{(H_0 - m - 2n)^2 (G_0 - m - n)} \quad (11)$$

在本研究体系中, 包合物主要以 H_2G 形式存在, 假定 m 可以忽略不计, 因为 $1/2 H_0 = G_0$, 从而由式 (6), (10) 和 (11) 得到简单的线性关系:

$$\Delta = 1/2 \Delta_0 - 1/2 (\Delta / H_0^2)^{1/3} \cdot (\Delta_0^2 / K)^{1/3} \quad (12)$$

以 $\Delta - (\Delta / H_0^2)^{1/3}$ 作图得到一条直线 (图 7, H_0 在 $1.5 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-1} \sim 1.0 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-1}$ 之间), 其斜率为 $-1/2 (\Delta_0^2 / K)^{1/3}$, 截距为 $-1/2 \Delta_0$. 由此求出 K 值列于表 2.

从包合物稳定常数 K 的大小可知, β -CD 包合物稳定性顺序为 4,4'-二羟基联苯 > 2,2'-二羟基联苯 > 对羟基联苯 > 联苯. 这一次序与固体包合物层间距大小顺序不完全相同. 我们认为尽管 2,2'-二羟基联苯被 β -CD 包合程度比对羟基联苯小, 但它可以与 β -CD 分子形成两个 $\text{OH} \cdots \text{O}$ 氢键, 加强了主客体分子间的结合, 因而包合物稳定性较大. 稳定常数顺序进一步证实了氢键相互作用大于疏水-疏水相互作用的推断. 此外, 从表 2 中四个包合物熔融分解温度可以看出, 包合物的热稳定性与其在水溶液中的稳定性顺序一致. 作为客体的联苯及其衍生物部分或全部嵌入 β -CD 内腔后, 在 IR 谱上表现为峰形变宽, 峰强度减弱, 联苯环的骨架振动仅有几个波数的红移. 在

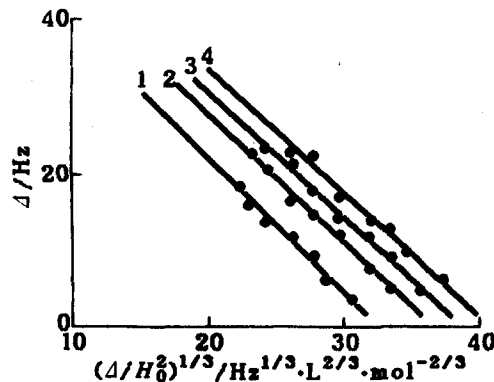


图 7 $\Delta - (\Delta / H_0^2)^{1/3}$ 作图
(以腔内质子 3-H 为探针)

- 1— β -CD—联苯; 2— β -CD—对羟基联苯;
3— β -CD—2,2'-二羟基联苯;
4— β -CD—4,4'-二羟基联苯

^1H NMR 谱上苯环质子化学位移不同程度地移向低场 (图 8), 这是由于苯环质子与 β -CD 腔内质子接触紧密产生空间压迫效应^[19]的结果.

前已述及, 有客体分子存在时主体腔内外质子化学位移移向高场, 腔内质子比腔外质子移动显著 (图 5), 就腔内质子而言, 3-H 比 5-H 和 6-H 化学位移迁移值大得多. 据此推导客体分子苯环是从 β -CD 二级羟基开口端进入主体内腔^[20]. 这从 IR 谱得到了证实. 主体 β -CD 分子中伯醇 C—OH 的 C—O 伸缩振动带出现在 1029cm^{-1} , 当主体与对羟基联苯, 4,4'-二羟基联苯形成包合物时移至 1034cm^{-1} ; β -CD 仲醇 C—O 伸缩振动带在 1075cm^{-1} , 与 2,2'-二羟基联苯包合后移到 1081cm^{-1} . 联苯分子不含有 OH 基团, IR 谱上没有这些变化.

综合上述分析结合 CPK 分子模型, 推测四个包合物具有如图 9 所示的结构. 其中 β -CD 与联苯包合物的结构与 Le Bas 的 X 射线结构分析结果一致, 两个 β -CD 分子通过二级羟基形成氢键, “头对头”的方式缔合在一起^[8]. 由于对羟基联苯分子结构不对称, 预计分子中两个苯环嵌入 β -CD 内腔深度不等.

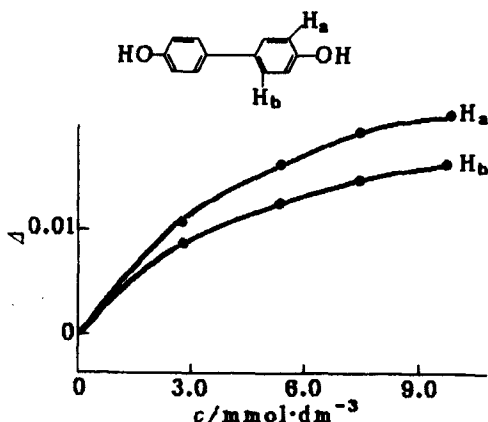


图 8 β -CD 存在下, 4,4'-二羟基联苯 ($2.0 \times 10^{-3} \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$) 的化学位移变化
 c 为 β -CD 的浓度

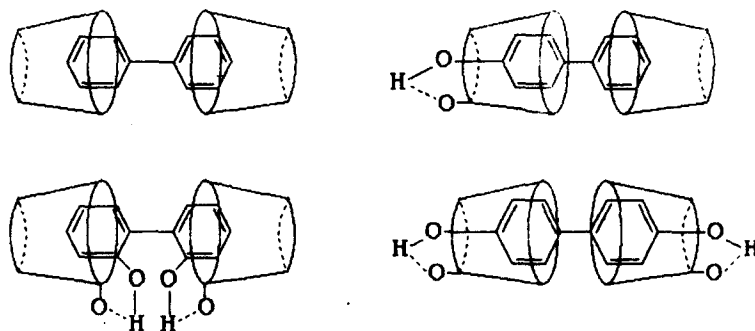


图 9 主客体包合物可能的分子结构

参考文献

- 1 H. Yamaguchi, N. Ikeda, *Chem. Phys. Lett.*, **1977**, 55, 75.
- 2 N. Kobayashi, T. Osa, *Chem. Lett.*, **1986**, 421.
- 3 Y. Inoue, T. Hakushi, Y. Liu, L.H. Tong, B.J. Shen, D.S. Jin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 475.
- 4 F. Cramer, W. Saenger, H. Spatz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 1.
- 5 G. Fronza, A. Mele, E. Redenti, P. Ventura, *J. Pharm. Sci.* **1992**, 81(12), 1162.
- 6 温敬铨, 崔文, *药学报*, **1990**, 25(5), 345.
- 7 G. Le Bas, C. Rango, N. Rysanek, G. Tsoucaris, *J. Incl. Phenom.*, **1984**, 2, 861.
- 8 黄乃聚, 郭清, 章道道, *高等学校化学学报*, **1988**, 9(3), 290.
- 9 T. Nakajima, M. Sunagawa, T. Hirohashi, K. Fujioka, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 383.
- 10 T. Tokumura, H. Ueda, Y. Tsushima, M. Kayano, I. Amada, Y. Machida, T. Nagai, *J. Incl. Phenom.*, **1984**, 2, 511.
- 11 S. Hamai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1992**, 65, 2323.
- 12 G. Nelson, G. Patonay, I.M. Warner, *J. Incl. Phenom.*, **1988**, 6, 277.
- 13 S. Li, C.P. William, *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 1457.

- 14 K. Harata, K. Uekama, M. Otagiri, F. Hirayama, *Bull. Chem. Soc., Jpn.*, **1982**, 55, 407.
- 15 P. Job, *Ann. Chem.*, **1928**, 9, 113.
- 16 D.R. Alston, P.R. Ashton, T.H. Lilley, J.F. Stoddart, R. Zarzycki, A.Z. Slawin, D.J. Williams, *Carbohydr. Res.*, **1989**, 192, 259.
- 17 R.J. Bergeron, M.A. Channing, G.J. Gibeily, D.M. Pillor, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5146.
- 18 R.E. Sievers, "Nuclear Magnetic Resonance Shift Reagents", Academic, New York, **1973**, p. 344.
- 19 D.J. Wood, F.E. Hruska, W. Saenger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 1735.
- 20 J. Nishijo, M. Yasuda, M. Nagai, E. Ohno, *Chem. Pharm. Bull.*, **1992**, 40, 2591.

Study on the Inclusion Compounds of β -Cyclodextrin with Diphenyl and Its Derivates

SONG Le-Xin MENG Qin-Jing YOU Xiao-Zeng *

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

Abstract The inclusion compounds of β -cyclodextrin(host) with diphenyl and its derivatives (*p*-hydroxydiphenyl; 2,2'-dihydroxydiphenyl; 4,4'-dihydroxydiphenyl) (guest) were prepared. The properties of these compounds were investigated by using the thermogravimetry-differential thermal analyses, powder X-ray diffractometry, nuclear magnetic resonance and infrared spectroscopy. The experimental results demonstrated that all the inclusion compounds were found to be 2: 1 and their inclusion equilibrium constants (K) were obtained approximately by NMR method. The possible structure and the driving force for these compounds were discussed.