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

韩聪 徐喆 刁春华 陈鑫 刘靖 郭敏杰 樊志*

(天津科技大学理学院 天津 300457)

摘要 利用单-(6-氧-对甲基苯磺酰基)- β -环糊精和 2-呋喃甲硫醇反应得到单修饰环糊精, 单[6-硫-6-(2-甲基呋喃)]- β -环糊精. 通过 X-ray 衍射分析及核磁共振等方法研究了其在溶液和固态中形成线状超分子的分子自组装行为. 结果表明, 化合物在固态中通过呋喃基团从第二面羟基连续插入到另一个环糊精的空腔, 形成了互锁式螺旋柱状超分子, 而且在溶液中也显示了相似的自组装行为, 其键合常数 K 及聚合度 n 分别为 $450 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}$ 和 1.9.

关键词 修饰环糊精; 2-呋喃甲硫醇; 自组装; 晶体结构; 超分子

Self-assembly Behavior of Interlocked Helical Supramolecule of Cyclodextrin Modified by 2-Furanmethanethiol

Han, Cong Xu, Zhe Diao, Chunhua Chen, Xin Liu, Jing
Guo, Minjie Fan, Zhi*

(College of Sciences, Tianjin University of Science and Technology, Tianjin 300457)

Abstract The mono-modified β -cyclodextrin, mono-[6-S-6-(2-methylfuran)]- β -cyclodextrin, was synthesized by the substituting 2-furanmethanethiol for toluenesulfonyl group at the primary rim of β -cyclodextrin. Its self-assembly behavior was measured in both solution and the solid state by X-ray crystallography and ^1H NMR spectroscopy. In the crystal structure, the complex, $\text{C}_{47}\text{H}_{106}\text{O}_{51}\text{S}$, crystallizes in the orthorhombic space group $P212121$. The furan group is located above the primary rim of β -cyclodextrin and stretches slantwise along the side wall of β -cyclodextrin with the dihedral angle of 104.4° between furan ring and the plane of glycosidic oxygen atoms O(4) of β -cyclodextrin. The furan group is inserted deeply into the hydrophobic cavity of the adjacent β -cyclodextrin from the second hydroxyl rim and makes an angle of 67.6° with the O(4) atoms plane of the adjacent β -cyclodextrin. The dihedral angle of the O(4) atoms plane between the adjacent β -cyclodextrin is 38.4° . The consequence is the formation of an interlocked helical columnar superstructure formed by the self-assembly of the complex molecules in which the modified cyclodextrins are stacked along a two-fold screw axis parallel to the a crystal axis. Thus each molecule behaves both a host and a guest molecule. And the position and orientation of the furan ring within the cyclodextrin cavity is determined by host guest interactions which include the van der Waals contacts and hydrogen bonds between the furan ring and cyclodextrin. The interlocked helical column is stabilized by the hydrogen bonds formed between the primary and secondary hydroxyl groups of the adjacent cyclodextrin or through intervening water molecules. Furthermore, ROESY data indicate that the furan ring is included in the cyclodextrin cavity, which is in accordance with the conformation of the solid state structure. ^1H NMR concentration dependent studies show that the complex molecule forms a dimer at concentrations of $>10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$. And the effective binding constant K and the aggregation number n were calculated to be $450 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}$ and 1.9, respectively.

Keywords modified cyclodextrin; 2-furanmethanethiol; self-assembly; crystal structure; supramolecule

1 引言

近年来, 以大环化合物作为主体分子, 利用主客体弱相互作用构筑功能性的超分子组装体, 如轮烷^[1,2]、囊泡^[3]、线状聚合物^[4-6]等一直是研究的热点. 作为第二代主体化合物的环糊精, 其具有亲水的外壁和刚性的疏水空腔, 可以与尺寸匹配的无机、有机、生物小分子以及线形聚合物形成包结络合物^[7-9], 一直用于分子识别、分子组装的研究^[10-12]. 基于这种包结络合作用, 科研工作者利用环糊精及其衍生物、以及选择合适的客体分子进行超分子体系的构筑, 并广泛应用于化学^[13-16]、生物

学^[17-19], 以及材料科学^[20, 21]等多个领域. 借助功能基团的引入, 使得修饰环糊精的合成及组装更富有挑战性^[22-24]. 尤其是通过非共价键作用构筑的螺旋结构, 用来模拟生物体系中普遍存在的互锁螺旋结构, 比如 DNA 分子, 更具有重要意义.

自从第一个单修饰环糊精(6-脱氧-6-叔丁硫基- β -环糊精)的螺旋结构报道以来^[25], 一些单修饰环糊精衍生物的组装结构相继通过 X-射线衍射方法得到^[26-33]. 根据取代基与环糊精之间相互作用的模式可以把单修饰环糊精的自组装分为三类^[26]: 第一种类型是自包结形

* E-mail: zhifan@tust.edu.cn; Tel.: 022-60600679

Received December 19, 2012; published January 11, 2013.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

式, 取代基插入母体环糊精的疏水空腔中, 这类结构被形象地称为“睡着的天鹅”. 第二种类型是层状堆积结构, 环糊精单元形成层状结构, 取代基不是插入环糊精的空腔, 而是寄居于层与层之间的空隙. 第三种类型是一维自组装结构, 取代基从第二面羟基连续插入到另外一个环糊精的空腔, 按二重或四重螺旋轴排列形成一维螺旋柱状结构. 在修饰环糊精的晶体结构中, 拥有二重螺旋轴的一维自组装体较为常见. 这些研究发现取代基的疏水性、以及主-客体间的几何互补、尺寸匹配是形成自组装体的前提条件, 而取代基和环糊精单元之间的相互作用则决定了分子以何种方式进行排列.

由于疏水取代基总是趋向于插入环糊精的疏水空腔, 因此取代基在环糊精空腔中的排列受两方面因素的影响^[28]: 首先, 取代基的大小应该适合于环糊精空腔, 即要满足尺寸匹配的要求; 其次是连接环糊精和取代基共价链的性质. 刘育课题组^[29~31]对修饰环糊精的自组装进行了深入研究, 结果发现, 连接于环糊精与取代基之间的支点原子可以部分地控制组装的形式, 即通过调节取代基可以控制线形多聚超分子的形成. 然而目前有限的数据还无法揭示单修饰环糊精的自组装机理. 因此, 作为修饰环糊精自组装研究的内容, 本文合成了单[6-硫-6-(2-甲基呋喃)]- β -环糊精(**1**), 合成路线见图 1, 利用 X-ray 衍射分析及核磁共振等方法讨论了其在溶液和固态中形成线性超分子聚合物的分子自组装行为.

图 1 化合物 **1** 的合成示意图

Figure 1 The synthetic route of the compound **1**

2 结果与讨论

2.1 化合物 **1** 在固态中的分子自组装行为

化合物 **1** 晶体结构数据如下: 分子式 $C_{47}H_{106}O_{51}S$; 分子量 1519.38; 晶系: 正交; 空间群: $P2(1)2(1)2(1)$; 晶胞参数: $a=13.170(3)$ Å, $b=18.964(4)$ Å, $c=28.183(6)$ Å, $V=7039(2)$ Å³; $Z=4$; 最终的 $R[I>2\sigma(I)]$ 因子: $R_1=0.0505$, $wR_2=0.1185$.

在化合物 **1** 的分子结构, 如图 2 所示, 七个葡萄糖单元都呈 ⁴C₁ 椅式构象, 七个糖苷氧原子在 0.0537 Å 范围内共平面. 尽管在环糊精母体上引入一个取代基, 然

而由于相邻葡萄糖单元中众羟基间的氢键依然存在, 使得环糊精单元依然保持原有的圆形结构, 并拥有一个近似的七重轴. 呋喃环通过硫原子与一个葡萄糖单元的六位碳相连, 环平面与七个糖苷氧原子所在的平面成 104.4° 的夹角. 呋喃环指向环糊精空腔的外侧, 并沿着环糊精的侧面伸展, 这种构型有利于呋喃环从第二面羟基连续插入到另外环糊精的空腔中, 形成头对尾式的超分子.

图 2 化合物 **1** 的分子结构图

Figure 2 The molecular structure of the compound **1**

由于呋喃环的疏水性, 使得其在水溶液中容易进入环糊精的疏水空腔, 如图 3 所示. 呋喃环从第二面羟基连续插入到相邻环糊精的空腔中, 沿着一个二重螺旋轴进行排列, 形成了互锁式螺旋柱状超分子, 其中呋喃环起到桥的作用, 将环糊精单元连接起来, 使得化合物分子既作为主体又作为客体分子. 相邻环糊精之间 O(4) 平面所成的夹角为 38.4°, 呋喃环与穿入环糊精糖苷氧原子的平面间夹角为 67.6°, 其环中心与糖苷氧原子平面

图 3 化合物 **1** 的一维互锁式螺旋超结构. (a) 拥有二重螺旋轴的螺旋结构; (b) 原子填充示意图

Figure 3 The one-dimensional interlocked helical superstructure of the compound **1**. The column is located on a 2-fold screw axis. (a) Helical columnar structure on a 2-fold screw axis. (b) The spacefilling view

间的距离为 2.068 Å. 在这种互锁式螺旋超分子结构中, 由于呋喃环插入相邻环糊精空腔较深, 使得呋喃环与第三个环糊精第二面的羟基氧原子形成氢键 ($d_{C47C-H47C\cdots O33A} = 3.309\text{Å}$, $\angle_{C47C-H47C\cdots O33A} = 170.9^\circ$), 这个氢键的形成不但有利于超结构的稳定, 而且控制了呋喃环在互锁式螺旋超分子结构中的位置和取向. 同时环糊精之间通过羟基间的氢键, 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. 而在这种结构中, 较好地体现了分子间的结构互补特性. 而相邻的螺旋柱状结构均以反方向排列, 再一次体现了分子间结构的互补特性.

2.2 化合物 1 在溶液中的分子自组装行为

化合物的固态结构与溶液结构存在着紧密关系, 然而由于溶剂分子的作用, 往往又有所不同. 为了比较化合物 1 在溶液和固态中的自组装行为, 我们利用二维核磁共振光谱研究了其在水溶液中的构象. 如图 4a 所示, ^1H ROESY 光谱清楚地显示了环糊精内腔的 H-3, H-5 质子与呋喃环质子的 NOE 相关峰(峰 A, B, C, D, E, F), 表明

图 4 (a) 化合物 1 在水溶液中的 ^1H ROESY 谱; (b) 化合物 1 在水溶液中的可能结构

Figure 4 (a) ^1H ROESY spectrum of compound 1 in D_2O at 298 K; (b) The plausible complex structure of compound 1 in aqueous solution

呋喃环进入了环糊精的空腔. 图中呋喃环上的质子($\text{H}_{\text{F}5}$, $\text{H}_{\text{F}4}$)与环糊精空腔质子(H-3)的较强相关峰(A, C), 强于质子($\text{H}_{\text{F}5}$, $\text{H}_{\text{F}4}$)与环糊精空腔质子(H-5)的相关峰(B, D); 这些质子相关峰的强弱说明了取代基呋喃环更靠近环糊精的质子 H-3, 即呋喃环位于环糊精的第二面羟基. 同时在谱图中我们能看到, 呋喃环质子 $\text{H}_{\text{F}3}$ 与 H-3 之间存在较弱的相关峰(E), 以及 $\text{H}_{\text{CH}2}$ 与 H-3 的弱相关峰(F), 这进一步说明了呋喃环是从环糊精第二面羟基进入了另外一个环糊精的空腔, 如图 4b 所示. 由此可见, 化合物 1 在水溶液中展示了和固态相同的键合方式.

2.3 化合物 1 自聚集的键合能力

在二维核磁研究的基础上, 即取代基呋喃环从第二面羟基穿入另一个环糊精的空腔, 形成了聚集结构. 而在这些结构中, 随着化合物 1 浓度的增加, 可能形成二聚体($n=2$)、三聚体($n=3$)以及多聚体($n>2$)等. 因此我们可以根据 Benesi-Hildebrand 方程, 运用核磁滴定的方法^[34]测定化合物 1 在水溶液中的自聚集常数(K_a)以及单体分子的聚合数即聚合度(n).

以 D_2O 为溶剂, 配置不同浓度的化合物溶液, 并测定各个浓度下的化学位移. 只观测呋喃取代基上的质子($\text{H}_{\text{F}5}$)的化学位移 δ_{obs} , 利用核磁位移 δ_{obs} 对总浓度 C_{tot} 作图, 并倒推至 $C_{\text{tot}}=0$ 得到化合物 1 的单体化学位移 δ_{m} ($\delta_{\text{m}}=7.543$). 然后利用化学位移 δ_{obs} 对总浓度 C_{tot} 的倒数作图, 并倒推至 $1/C_{\text{tot}}=0$ 得到聚集体的化学位移 δ_{agg} ($\delta_{\text{agg}}=7.292$).

得到 δ_{m} 和 δ_{agg} 之后, 根据方程式

$$\ln(\delta_{\text{mon}} - \delta_{\text{obs}})C_{\text{tot}} = n \ln(\delta_{\text{obs}} - \delta_{\text{agg}})C_{\text{tot}} + \ln k + \ln n - (n-1) \ln(\delta_{\text{mon}} - \delta_{\text{agg}})$$

利用 $\ln(\delta_{\text{mon}} - \delta_{\text{obs}})C_{\text{tot}}$ 对 $\ln(\delta_{\text{obs}} - \delta_{\text{agg}})C_{\text{tot}}$ 作图, 得到一条直线, 如图 5 所示. 通过斜率得到呋喃修饰环糊精的分子聚合度 $n=1.9$, 利用截距计算自聚集常数 $K_a=450 \text{ mol}^{-1}\cdot\text{L}$.

3 结论

利用 X-ray 衍射分析及核磁共振等方法研究了单修饰环糊精(单[6-硫-6-(2-甲基呋喃)]- β -环糊精)在溶液和固态中的分子自组装行为. 研究结果显示存在于分子内的主客体间的相互作用是形成互锁式螺旋柱状超分子的主要原因, 而在溶液和固态中相同的组装形式有助于揭示分子从溶液聚集到固态组装的机理, 这些数据的积累有助于为构筑超分子材料提供设计思路.

4 实验部分

单[6-硫-6-(2-甲基呋喃)]- β -环糊精(1), 通过单-(6-氧-对甲基苯磺酰基)- β -环糊精和 2-呋喃甲硫醇反应得到. 将 2-呋喃甲硫醇(0.65 g, 5 mmol)溶于 10 mL DMF

图5 以核磁位移作为化合物浓度的函数计算聚集常数(K)及聚合度(n)

Figure 5 Plot from ^1H NMR data of **1** as a function of total concentration to determine the aggregation equilibrium constant and aggregation number

中, 加入无水 K_2CO_3 (0.71 g, 5 mmol), 在氮气保护下室温搅拌 4 h 后, 逐滴加入单-(6-氧-对甲基苯磺酰基)- β -环糊精(1.9 g, 1.5 mmol)的 DMF 溶液, 同时加热到 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 36 h. 反应完毕, 将反应液减压浓缩至黑色溶液后, 倾入到 150 mL 丙酮中, 收集生成的沉淀, 再溶于少量的热水中, 搅拌下滴入 200 mL 丙酮中, 再收集生成的沉淀, 使用 Sephadex G-25 凝胶色谱柱分离纯化, 得到目标化合物 **1** 0.64 g, 产率 35%. ^1H NMR (D_2O) δ : 3.277 (t, $J=13.8$ Hz, 2H), 3.505~4.073 (m, 42H), 4.905~5.122 (m, 7H), 6.150 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.364 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.432 (s, 1H). Anal. calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{74}\text{O}_{35}\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$: C 40.52, H 6.66, S 2.30; found C 40.48, H 6.62, S 2.27.

References

- [1] Liu, Y.; Shi, J.; Chen, Y.; Ke, C.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7293.
- [2] Zhang, Z.-J.; Zhang, H.-Y.; Wang, H.; Liu, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 10834.
- [3] Guo, D.-S.; Wang, K.; Wang, Y.-X.; Liu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10244.
- [4] Zhang, Z.; Luo, Y.; Chen, J.; Dong, S.; Yu, Y.; Ma, Z.; Huang, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1397.
- [5] Dong, S.; Luo, Y.; Yan, X.; Zheng, B.; Ding, X.; Yu, Y.; Ma, Z.; Zhao, Q.; Huang, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1905.
- [6] Yan, X.-Z.; Wang, F.; Zheng, B.; Huang, F.-H. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6042.
- [7] Liu, Y.; Zhao, Y.-L.; Zhang, H.-Y.; Song, H.-B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 3260.
- [8] Liu, Y.; Yu, Z.-L.; Zhang, Y.-M.; Guo, D.-S.; Liu, Y.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10431.
- [9] Duan, W.-S.; Liu, B.; Sun, Z.-G.; Yang, B.-S. *Acta Chim. Sinica* **2011**, *69*, 1789. (段文胜, 刘斌, 孙占国, 杨斌盛, 化学学报, **2011**, *69*, 1789.)
- [10] Shen, H.-M.; Ji, H.-B. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 975. (沈海民, 纪红兵, 有机化学, **2012**, *32*, 975.)
- [11] Li, S.-J.; Zhang, X.-J.; Liang, H.-Y.; Wang, X.-R. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1031. (李姝静, 张小军, 梁海燕, 王心蕊, 化学学报, **2012**, *70*, 1031.)
- [12] Zhu, L.-L.; Yan, H.; Nguyen, K.-T.; Tian, H.; Zhao, Y.-L. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4290.
- [13] Ke, C.-F.; Yang, C.; Mori, T.; Wada, T.; Liu, Y.; Inoue, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6675.
- [14] Liu, Y.; Ke, C.-F.; Zhang, H.-Y.; Cui, J.; Ding, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 600.
- [15] Wang, H.-S.; Peng, J.-T.; Wei, J.-P.; Jiang, A. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1355. (王怀松, 彭江涛, 魏纪平, 姜安, 化学学报, **2012**, *70*, 1355.)
- [16] Tang, K.-W.; Li, H.-J.; Liu, Y.-B. *Acta Chim. Sinica* **2011**, *69*, 2696. (唐课文, 李洪建, 刘永兵, 化学学报, **2011**, *69*, 2696.)
- [17] Yang, C.; Ke, C.-F.; Liang, W.-T.; Fukuhara, G.; Mori, T.; Liu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13786.
- [18] Du, P.; Chen, G.-S.; Jiang, M. *Sci. China, Ser. B-Chem.* **2012**, *42*, 723. (杜萍, 陈国颂, 江明, 中国科学 B 辑: 化学, **2012**, *42*, 723.)
- [19] Zhou, Y.-H.; Mao, Z.-W. *Sci. China, Ser. B-Chem.* **2009**, *39*, 289. (周映华, 毛宗万, 中国科学 B 辑: 化学, **2009**, *39*, 289.)
- [20] Yan, H.; Teh, C.; Sreejith, S.; Zhu, L.-L.; Kwok, A.; Fang, W.-Q.; Ma, X.; Nguyen, K. T.; Korzh, V.; Zhao, Y.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8373.
- [21] Zhu, L.-L.; Yan, H.; Zhao, Y.-L. *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, *13*, 10132.
- [22] Chen, Y.; Liu, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 805. (陈湧, 刘育, 有机化学, **2012**, *32*, 805.)
- [23] Zhang, H.-C.; Liu, Z.-N.; An, W.; Hao, A.-Y.; Sun, L.-Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1279. (张华承, 刘召娜, 安伟, 郝爱友, 孙立臻, 有机化学, **2010**, *30*, 1279.)
- [24] Jiang, J.-Q.; Chen, X.; Yin, M.; Wang, Z.-P.; Liu, X.-Y.; Chen, M.-Q. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 525. (江金强, 陈欣, 殷明, 王周平, 刘晓亚, 陈明清, 化学学报, **2012**, *70*, 525.)
- [25] Hirotsu, K.; Higuchi, T.; Fujita, K.; Ueda, T.; Shinoda, A.; Imoto, T.; Tabushi, I. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1143.
- [26] Harata, K. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1803.
- [27] Kamitori, S.; Hirotsu, K.; Higuchi, T.; Fujita, K.; Yamamura, H.; Imoto, T.; Tabushi, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, *7*.
- [28] Harata, K.; Takenaka, Y.; Yoshida, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 1667.
- [29] Liu, Y.; You, C.-C.; Zhang, M.; Weng, L.-H.; Wada, T.; Inoue, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2761.
- [30] Liu, Y.; Fan, Z.; Zhang, H.-Y.; Yang, Y.-W.; Ding, F.; Liu, S.-X.; Wu, X.; Wada, T.; Inoue, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8345.
- [31] Zhao, Y.-L.; Liu, Y. *Sci. China, Ser. B-Chem.* **2006**, *49*, 230.
- [32] Fan, Z.; Guo, M.-J.; Dong, B.; Diao, C.-H.; Jing, Z.-L.; Chen, X. *Sci. China, Ser. B-Chem.* **2010**, *53*, 1089.
- [33] Li, W.-J.; Fan, Z.; Diao, C.-H.; Wang, M. *Carbohydr. Res.* **2012**, *349*, 103.
- [34] McAlpine, S. R.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4269.

(Cheng, B.; Fan, Y.)