b-环糊精与对苯二酚包合物的合成与晶体结构

马世坤^① 王瑾玲^② 李爱秀^③ 郁 铭^② 孙 命^② 宿秀梅^② 缪方明^{②*}

(^①南开大学化学系, 天津 300070; ^②天津师范大学化学与生命学院, 天津 300074;

^③武警医学院基础部, 天津 300300. *联系人)

摘要 合成了环糊精与对苯二酚包合物 $[(C_{42}H_{70}O_{35})_2 \cdot (C_6O_2H_6)_3 \cdot (H_2O)_{21.2} \cdot (CH_3OH)_2]$, 并用 X 射线单晶衍射法测定了晶体结构. 该晶体属三斜晶系, 空间群为 P1, 晶胞参数: $a = 1.550\ 0\ (1)\ nm$, $b = 1.553\ 6\ (1)\ nm$, $c = 1.824\ 6\ (1)\ nm$, $\alpha = 113.17\ (2)^\circ$, $\beta = 99.12\ (2)^\circ$, $\gamma = 103.37\ (3)^\circ$, $V = 3.773\ 9\ (4)\ nm^3$, $Z = 1$; $D_c = 1.343\ g/cm^3$, $m = 0.124\ mm^{-1}$, $F(000) = 1\ 594$, $R = 0.079\ 5$, $S = 0.963\ 9$. 晶体结构测定表明, 客体分子在主体分子空腔内的位置以及主-客体包合物稳定存在的一个重要因素是客体分子的极性基团的溶剂化程度.

关键词 超分子化学 环糊精 对苯二酚 晶体结构

超分子是由两个分子通过分子间的弱相互作用(氢键、van der Waals 力、静电作用、偶极力或短程斥力等)生成的复杂有组织体系^[1]. 超分子化学作为广义配位化学, 将配位化学中配合物的“中心原子(离子)”和“配体”两个主要组成部分的内容变得更宽, 分别采用两个更加广义的专门术语“底物(客体)”与“接受体(主体)”. 环糊精(cyclodextrins, CD)是由环糊精转葡萄糖基酶作用于麦芽糖溶液所产生的一组环状低聚糖, 首次发现于 1891 年. 最常见的 α -CD、 β -CD 和 γ -CD 分别由 6, 7 或 8 个葡萄糖单元以 1, 4-糖苷键结合而成. 分子形状都是略呈锥形的圆环, 其空腔内侧由两圈氢原子(H-3 和 H-5)及一圈处于 C—H 键屏蔽之下的糖苷键的氧原子组成, 所以 CD 内侧是疏水的, 而 CD 分子的外侧边框则由于羟基的聚集而呈亲水性. 正是由于 CD 这种“内疏水, 外亲水”的特殊分子结构, 使得 CD 能作为“主体”包含不同“客体”化合物, 形成结构特殊的包合物(inclusion complex), 由此而形成的主客体分子化学, 属于超分子化学的一部分. 环糊精及其包合物常用来作为研究分子间非键相互作用及酶作用机理的模型^[2], 并且由于 CD 分子对挥发性、有毒、敏感、活泼的底物具有微囊作用, 使其在药物、食品、环保、生物医学等领域具有广泛的实际应用价值^[3]. 可见, 由于环糊精及其包合物的分子结构的特殊性, 使得环糊精无论在理论研究上, 还是在实际应用中都有特殊的作用. 而通过晶体结构的解析, 不仅有助于了解主体分子结构和大小等数据, 还可以精确地得到客体分子在主体空腔内的确切位置, 以及主-客体分子的构型和构象等大量信息. 从而在分子、原子水平上(既在主-客体分子内部的微观结构基础上)研究其相互作用的本质和位点. 例如, 张力能(构象应变能)的释放, 这种弱相互作用就是在对比研究“空” α -CD 和 α -CD 包合物的单晶结构的基础上提出来的^[4].

1 实验

本文所使用的溶剂均为分析纯, β -CD 使用前, 经二次蒸馏水重结晶 2 次, $80^\circ C$ 干燥 24 h, 存放于干燥器中备用.

(i) β -CD 与对苯二酚包合物的合成. 将 1 mmol β -CD 溶于 30 mL 水中, 搅拌, 温度控制在 $60\sim 70^\circ C$, 缓慢滴加 1.5 mmol 的对苯二酚的甲醇溶液, 温度保持 2 h 后, 反应溶液趁热过滤至一干净的大试管中, 里层用锡纸, 外层用石蜡封口, 将大试管放入内含 $60^\circ C$ 水的杜瓦瓶

中,控制缓慢降温,10 d 左右即出现无色透明的斜方形小单晶,此晶体在空气中极不稳定.

(ii) 晶体结构的测定. 选用大小为 $0.3\text{ mm} \times 0.4\text{ mm} \times 0.5\text{ mm}$ 的单晶体,在显微镜下,迅速将其置于含有少许母液的硬质玻璃毛细管内,封口.在 MAC DIP 2030K 面探仪上(50 kV, 90 MA)收集衍射数据.用 $\text{MoK}\alpha$ 射线,石墨单色器 ω 扫描方式,回摆角 5° ,步长 5° ,扫描次数 2 次,收集 36 个画面. $0^\circ 2\theta \leq 50^\circ$,获得独立衍射点 6 422 个,其中可观察点 ($|I| \geq 2\sigma |I|$) 6 325 个.强度数据经 LP 校正、衰减校正和经验吸收校正.晶体的化学式为 $[(\text{C}_{42}\text{H}_{70}\text{O}_{35})_2 \cdot (\text{C}_6\text{O}_2\text{H}_6)_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_{21.2}(\text{CH}_3\text{OH})_2]$, 分子量为 3 043.6, 三斜晶系,空间群 $P1$, $a = 1.550\ 0(1)$, $b = 1.553\ 6(1)$, $c = 1.824\ 6(1)$ nm, $\alpha = 113.17(2)^\circ$, $\beta = 99.12(2)^\circ$, $\gamma = 103.37(3)^\circ$, $V = 3.773\ 9(4)\text{ nm}^3$, $Z = 1$; $D_c = 1.343\text{ g/cm}^3$, $F(000) = 1\ 594$, $m = 0.124\text{ mm}^{-1}$.

在 WinGX 界面上^[5],使用 shelx-97 软件包进行结构解析和修正.借助同晶包合物 $\beta\text{-CD}$ /ethyl cinnamate^[6]晶体结构数据中 $\beta\text{-CD}$ 分子(不包含客体分子和水分子)的原子坐标作为待解晶体的起始坐标,其余非氢原子坐标由差值 Fourier 图得到.采用全矩阵最小二乘修正程序,全部氧原子采用各向异性温度因子,主体分子的氢原子通过理论计算加入.对 6 422 个衍射点修正的最终偏差因子 $R = 0.079\ 5$, $S = 0.963\ 9$,差值图上最大峰值为 $553\text{ e} \cdot \text{nm}^{-3}$.

2 结果与讨论

使用 ORTEP-3^[7]绘制结构透视图(图 1).包合物的晶体结构测定结果表明,该包合物形成 2 : 3 的二聚体,其中两个对苯二酚分子分别寄居在两个 $\beta\text{-CD}$ 分子的空腔内,第 3 个对苯二酚分子存在于 $\beta\text{-CD}$ 分子小口端的外侧,起到连接两个相邻二聚体的桥梁作用.两个独立的 $\beta\text{-CD}$ 分子通过其大口端仲羟基上的 $\text{O}(n3)\text{-O}(n3A)$ 氢键形成了头对头(head to head)的二聚体.

图 1 $\beta\text{-CD}$ 与对苯二酚包合物的晶体结构图
不含 H 原子

<https://engine.scichina.com/doi/10.1360/csb2000-45-13-1383>

从剑桥小分子晶体学数据库及文献[8~11]提供的数据可知,大多数 β -CD 包合物单晶以二聚体形式存在. 因为二聚的 β -CD 空腔疏水性加强,有利于客体分子的疏水性基团在其空腔中的稳定存在. 通常二聚体的分子堆积方式有 4 种: (1) 管道形式(channel, CH); (2) 棋盘形式(chessboard, CB); (3) 中间形式(intermediate, IM); (4) 螺旋管道形式(screw channel, SC). 本文的二聚体在空间为层状分布,这些层与 XY 平面几乎平行(二面角为 9.2°). 相邻层面的两个二聚体相对平均位移为 0.59 nm ,与 β -CD 分子内直径相近,表明此二聚体分子以 IM 方式堆积.

溶剂分子形成了密集的氢键网络. 整个空间存在两个独立的子水网,一个子水网以 β -CD 的伯羟基为中心,另一个以仲羟基为中心,这两个水网之间至今还未发现有任何联系. 包合物的单晶在空气中容易部分地失去这些水分子,使原有晶格遭到破坏,这也许正是环糊精及其包合物的单晶不能在空气中稳定存在的根本原因.

寄居于 β -CD 二聚体空穴内的两个客体分子,完全被主体分子所包围. 两个苯环平面的中心基本上与两个主体分子的中心分别重合,且客体分子略微倾斜. 这样的取向可以尽可能多的占用主体分子的空腔. 由此可见,就立体效应而言,主体分子有足够的空间容纳客体分子. 也就是说,客体分子只要取向合理,在主体空腔中不存在很大的空间位阻. 从这一点考虑,客体分子可自由出入 β -CD 空腔,但它们却形成了比较稳定的包合物. 晶体学数据显示,客体分子的酚羟基以溶剂分子作桥,与 β -CD 的羟基形成了分子内氢键(如图 2 所示).

图 2 二聚体及二聚体间部分氢键示意图

由此可见,客体分子在主体分子的空腔内稳定存在的主要作用除了 van der Waals 力以外,氢键的作用不可忽视. 这一点从其他 β -CD 包合物的晶体结构中也有体现. 由于缺少极性基团,客体分子不能与主体或第 3 组分形成氢键,所以客体分子具有较高的热振动(对异丁基甲苯)^[12],甚至根本不能确定客体分子的位置(联苯)^[13]. 由此可见,客体分子在主体分子空腔内的位置以及主-客体包合物稳定存在的一个重要因素是客体分子的极性基团的溶剂化程度.

参 考 文 献

- 1 孟庆金,戴安邦. 配位化学的创始与现代化. 北京: 高等教育出版社, 1998. 135 ~ 136
- 2 Caira R M, Griffith J V, Nassimbeni R L. X-ray structure and thermal analysis of a 1:1 complex between sulfathiazole and β -cyclodextrin. *J Incl Phen and Mole Recog in Chem*, 1994, 17: 187 ~ 201
- 3 古 俊,常 雁,潘景浩. 环糊精的实际应用进展. *应用化学*, 1996, 13(4): 5 ~ 9
- 4 Lindner K, Saenger W. Crystal and molecular structure of cyclohepta-amylose dodecahydrate. *Carbohydrate Research*, 1982, 99: 103 ~ 115
- 5 Farrugia L J. WinGX. A Windows Program for Crystal Structure Analysis. Scotland: University of Glasgow, 1998
- 6 Hursthouse M B, Smith C Z, Thornton M, et al. The X-ray crystal structure of an ethyl cinnamate- β -cyclodextrin guest-host complex. *J Chem Soc, Chem Comm*, 1982, 182: 881 ~ 882
- 7 Farrugia L J. ORTEP-3 for windows. *J Appl Cryst*, 1997, 30: 565 ~ 575
- 8 Rysanek N, Bas L G, Villain F, et al. Inclusion of the main pheromone component of *dacus oleae*, 1,7-dioxaspiro[5,5]undecane, in β -cyclodextrin. *Acta Cryst*, 1996, C52: 2932 ~ 2936

<https://engine.scichina.com/doi/10.1360/csb2000-45-13-1383>

- 9 Rontoyianni A, Mavridis I M. The crystal structure of the inclusion complex of cyclomaltoheptaose (β -Cyclodextrin) with 3,5-dimethylbenzoic acid. *J Incl Phen and Mole Recog in Chem*, 1994, 18: 211 ~ 227
- 10 Rontoyianni A, Mavridis I M. β -cyclodextrin nonanoic acid 1 : 1 complex. *Acta Cryst*, 1996, C52: 2277 ~ 2281
- 11 Klingert B, Rihs G. Molecular encapsulation of transition metal complexes in cyclodextrins. Part 3. Structural consequences of varying the guest geometry in channel-type inclusion compounds. *J Chem Soc, Dalron Trans*, 1991, 2749 ~ 2760
- 12 Mavridis I M, Hadjoudis E. The crystal structure of the inclusion complex of cyclomaltoheptaose (β -Cyclodextrin) with 4-tert-butyltoluene. *Carbohydrate Research*, 1992, 229: 1 ~ 15
- 13 Bas L G, Rango D C, Rysanek N, et al. Chiral conformations induced by cyclodextrin. *J Incl Phen and Mole Recog in Chem*, 1984, 2: 861 ~ 877

(1999-11-02 收稿, 2000-05-09 收修改稿)