

环糊精包结物的制备与研究方法^{*}

续浩, 陈亮^{**}

(山西大学分析测试中心, 山西太原 030006)

摘要:环糊精是由6,7,8个葡萄糖基构成的环状化合物,分别叫做 α , β , γ -CD. 它们具有亲水的外围及疏水的内腔,可与多种物质形成包结物,而改变物质的特性,因而被广泛应用于各行各业. 为了更好地研究环糊精包结物,在查阅大量文献的基础上,总结出环糊精包结物的多种制备方法及其研究方法.

关键词:环糊精;包结物;制备方法;研究方法

中图分类号:O655.4

文献标识码:A

文章编号:1006-3757(2001)03-0143-09

环糊精(CD)由于其结构具有“外亲水,内疏水”的特殊性及无毒的优良性能,可与多种客体包结. 采用恰当方法制备的包结物能使客体的某些性质得到改善,以便于进一步利用这种极具潜力的物质. 近年来,对环糊精的研究愈来愈热门,并已在各个领域取得相当的成就. 为了更深入全面地了解环糊精,本文在阅读大量有关文献的基础上,总结出制备环糊精包结物的方法. 研究环糊精包结物形成的方法有很多种,其溶液常采用紫外(UV)、荧光、核磁共振(NMR)、圆二色(CD)等方法;对于固体包结物更多地是使用红外(IR)、差示扫描量热(DSC)、X-射线衍射(XRD)、固体核磁共振(NMR)等方法. 此外,紫外(UV)、荧光、核磁共振(NMR)、圆二色(CD)、差示扫描量热(DSC)还是测定包结物的包结比及平衡常数的常用方法. 其中,NMR是最为有用和可靠的分析手段,它还可以提供包结物的有关结构方面的详细信息. 这对于深入研究包结行为是必要的. 近年来,随着计算机技术的发展,分子模拟也被大量采用,在推测包结物的结构方面是对NMR的有力补充.

1 环糊精包结物的制备

1.1 环糊精包结物形成的条件

由于CD结构的“内疏水,外亲水”特性,可与大

量客体分子:有机、无机、生物小分子发生包结^[1,2]. 但包结过程及包结物的稳定性受各种因素所影响^[3].

1.1.1 主客体分子尺寸的匹配性

CD可以与其空腔内径相匹配的化合物形成包合物^[4~7]. 不是化学因素而是分子大小决定着渗入CD腔内客体分子的种类. α , β , γ -CD具有大小不同的内径, α -CD为4.7~5.2 Å, β -CD为6.0~6.5 Å, γ -CD为7.5~8.3 Å,可以包结不同大小的分子. 对于萘, α -CD的腔径太小,对于蒽仅与 γ -CD相适应. 丙酸与 α -CD相适应, γ , β -CD由于腔径较大而不能包结丙酸分子. 表1中列出了一些客体分子与CD形成包结物的能力.

1.1.2 客体分子的几何形状

客体分子的立体效应对包结作用有很大影响^[8]. 下例是一个很好的证明^[9]. 图1显示出几种苯胺基萘磺酸(ANS)的结构.

比较上述物质,它们属于取代基团空间位置不同的构型异构体,所以导致其包结行为有很大的差别. 1,2-ANS,若包结采取equatorial方式(即分子的对称轴与CD的对称轴相平行),则受到苯胺基的阻碍,若采取axial方式(即分子的对称轴与CD的对称轴相垂直),从能量上讲不利,而且也受到磺酸基的阻碍. 所以,1,2-ANS与 β -CD形不成包结物. 磺酸

^{*} 山西省留学归国人员基金资助课题.

^{**} 通讯联系人.

收稿日期: 2001-02-19; 收到修改稿日期: 2001-04-25.

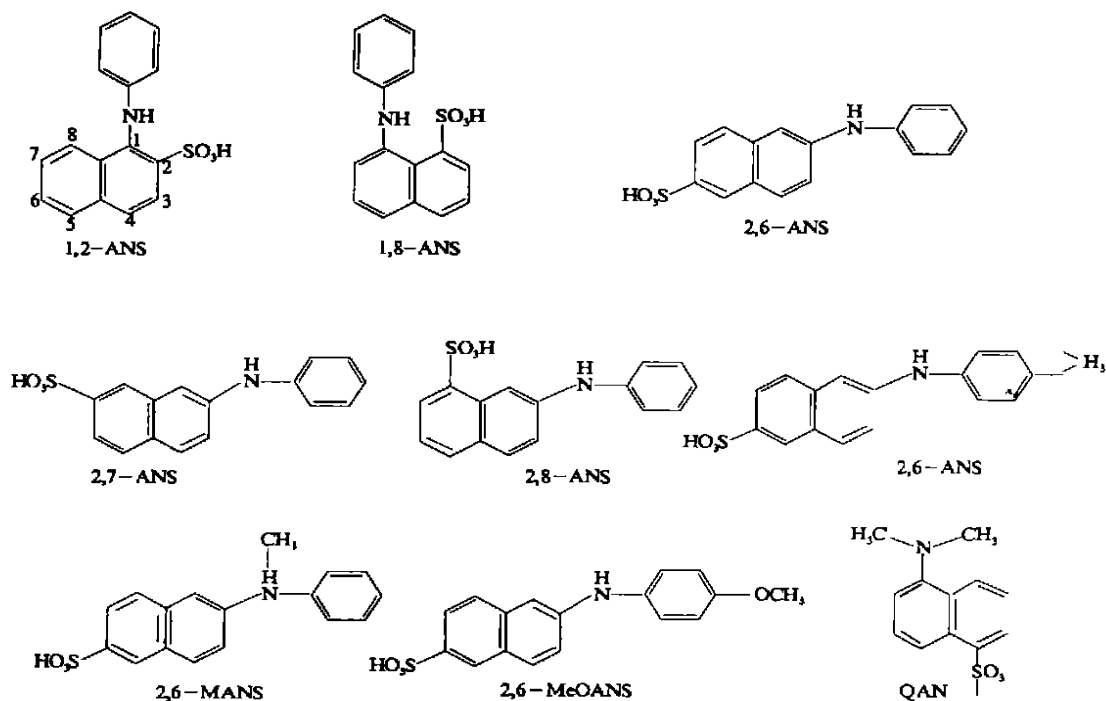


图 1 几种 ANS 的结构

Figure. 1 Structure of ANS and its derivatives

表 1 三种 CD 与不同客体包含物形成能力
Table 1 Forming ability for inclusion complexes of three types of CDs

	α -CD	β -CD	γ -CD
丙酸	+	-	-
丁酸	+	+	-
联苯	+	+	+
环己烷	+	+	+
萘	-	+	+
蒽	-	-	+
氯	+	-	-
溴	+	+	-
碘	+	+	+

注: + 代表能形成包结物, - 代表不能形成包结物。

基分别在萘环 6,7,8 位的 2,6-ANS、2,7-ANS 和 2,8-ANS 均属于几何异构体。然而由于磺酸基集团的不同却严重影响了包结,表现出不同的包结特性。2,6-ANS,磺酸基位于苯胺对位,呈直线形 β -CD 分子很容易滑过磺酸基而靠近萘环,将磺酸基留在溶液中,采取 equational 方式。2,7-ANS、2,8-ANS 中,磺酸基对 equational 方式有阻碍,只能采取 axial 方式,但 2,8-ANS 包结弱。2,6-TNS、2,6-MANS 是在

2,6-ANS 基础上,用甲基取代,但取代位置不同。2,6-TNS,甲基位于苯胺对位,2,6-MANS,甲基被 N 取代,二者均形成 2:1 包结物。2,6-MANS 更稳定。因为形成 2:1 包结物,受 N 上甲基阻碍,不易形成氢键。

1. 1. 3 极性,电荷

CD 包结物形成的程度也依赖于客体分子的极性^[10~12]。即客体分子的疏水性。一般来说,强亲水性、强水合性使得离子化客体化合物与 CD 形成包结物的能力很弱,只有极性比水小的客体分子才能与 CD 包结。因为 CD 分子的空腔为疏水的,客体分子在 CD 空腔中所处的位置总是有利于疏水基团与疏水空腔有最大的接触,而客体的亲水基团尽量远离 CD 疏水空腔。这条规律在很多例子中都得到了证明。例如奈普生(naproxen)的酸式与中性形式和 β -CD、 β -OH-CD、Me- β -CD 形成的包结物的平衡常数分别为:1950 M^{-1} ,620 M^{-1} ;2 600 M^{-1} ,540 M^{-1} ;6 100 M^{-1} ,700 M^{-1} ;可见酸式的奈普生的稳定常数比其中性形式大得多^[13]。但也有例外。其次,Masson^[14]指出:衍生的离子型 CD 与带有相反电荷客体形成的包结物比与带有相同电荷客体形成的包结物更稳定。当 CD 和客体带有相反电荷,客体分子不得不在 CD 的空腔中重排,以便于离子相互作用

用,但与此同时,客体分子与 CD 在腔中的作用力减弱.在某些例子中,在正常条件下,客体分子的疏水部分位于 CD 腔中,但为了主客体间的离子相互作用,客体分子的疏水部分向腔外伸展.

1. 1. 4 界质^[15]

原则上,包结物的形成不需要溶剂.对于易升华的物质,可将粉状晶体 CD 与粉状客体混合,制备 CD 包结物.例如:β-CD 和水杨酸储存在一个密闭容器中,几个月后,形成 1:1 的包结物.但是对于不易升华的物质,这种过程是不切实际的.因为这种过程缓慢.这就需要水或其他溶剂.在水溶液中的包结是一个快速过程,但易溶于水的物质,其包结配合物通常稳定性差,为了达到水溶液中的平衡,要么需要长的反应时间,要么需要将客体分子溶于有机溶剂中.溶剂的选择是有限制的^[15]:除了有些小分子的,强亲水的溶剂,如:甲醇,2-甲氧基-乙醇,大多数溶剂不能用,因为它们也能与 CD 形成稳定的包结物,与主要客体分子形成竞争过程或三组份体系.通常有机溶剂的存在是不利的,但有时候又是必不可少的.溶解度非常低的客体分子,在无溶剂时,不能与 CD 包结.例如:V_{D3}与 CD 包结物必须在乙醇或丙酮存在下制备^[15].

1. 1. 5 氢键与释放出高能水^[16]

一些客体分子与 CD 羟基形成氢键,增加了包结物的稳定性.因 CD 空腔的疏水性,使得主客体间非极性—非极性结合在热力学上有较大的稳定性,这种相互作用,必然是客体疏水性部分进入 CD 空腔,取代 CD 高能水,以降低 CD 空腔与水分子的非极性—极性相互作用能量.

1. 2 环糊精包结物的制备方法

尽管制备环糊精包结物的方法很简单,然而对不同的客体,应选择适合的条件和方法.没有一个通用的方法适用于所有的包结客体.下面我们讨论一些在实验室和工业生产中最常用的制备路线.

1. 2. 1 环糊精包结物在水溶液中的制备方法

当在溶液中制备 CD 包结物时,水的存在是必须的.有时根据需要,含有有机溶剂的水体系也可以使用.尤其是当客体分子是疏水的或其熔点高于 100 °C 的,不能很好地分散在 CD 的水溶液中,用有机溶剂来溶解客体分子.

1. 2. 1. 1 共沉淀法^[17,18] 共沉淀法即搅拌或振荡 CD 的溶液与客体分子或其溶液的混合物^[19].这是比较常用的方法. CD 的溶液可以是凉的、热

的、中性的、碱性的、酸性的,根据客体分子的性质而定.将计算好配比的主客体加到一起,在升高温度下(60~80 °C)强烈搅拌,以达到对主客体均呈饱和溶液.然后将溶液冷却至室温,在室温下搅拌 8~16 h 后,放至冰箱(3~5 °C)存放一夜.因 CD 包结物在冷却过程中会从均相溶液中结晶析出,用沉降法或用烧结玻璃漏斗过滤,收集包结物晶体.晶状产物可以在空气中自然干燥或冷冻干燥或喷雾干燥至恒重.

1. 2. 1. 2 逐步滴加法^[17,18] 此法与上述方法类似.将计算好配比的客体分子单独溶解于适当的溶剂中,逐步滴加到不断搅拌的均匀的 CD 溶液中.由于在滴加客体物质的过程中,可能会引起客体物质的细小沉淀,需要更长时间和更剧烈的搅拌,至少搅拌 16~24 h.

1. 2. 2 环糊精包结物非均相条件下的制备

1. 2. 2. 1 浆状法^[17,18] 所谓浆状法,即 CD 和客体分子不需溶解,只是在临近温度下通过剧烈搅拌,将它们悬浮于少量水中.使用超声波,可促进固相的分散.通常 CD/H₂O 为 1:2,在 20 °C 搅拌悬浮液.客体物质溶于恰当的溶剂中后,加入到搅拌好的 CD 悬浮液中;或将客体物质直接加入到 CD 悬浮液中.反应混合物在轻油中搅拌 4~8 h,在重油中搅拌几天(24~72 h).

1. 2. 2. 2 揉捏法^[17,18] 此法的特点为所需的水更少. CD 先与少量的水揉捏,然后将计算好配比的客体分子直接加入,不需要任何溶剂.因为从能量上讲,原始的 CD/H₂O 包结物,不如 CD/客体包结物有利,CD 的空腔水分子被客体取代.除此之外,包结物的晶体结构也发生变化.由于晶体结构不同,在母体 CD 表面形成的包结物的分子层将从晶体中溶解,这样一来,CD 的晶体迅速变得无序,转变成 CD/客体包结物.水则从糕状的产物中在气流中干燥除去.

1. 2. 2. 3 固体混合法^[17,18] 客体分子升华后,与 CD 粉末混合.但是,客体的升华温度不能超出 CD 的热降解温度.此法仅用于易升华的物质.

1. 2. 3 环糊精包结物在固相中的制备^[17,18]

晶体 CD 与晶体或液体客体,在正常的湿度条件下(RH=60%~75%),加热或不加热,进行简单的机械混合.

2 研究方法

2.1 可见紫外吸收谱(UV)^[20]

当包结物形成时,从谱图上看,其最大吸收峰的位置、强度、峰形会发生某些变化。例如 CD 加入到甲基橙溶液中吸收会下降,甲基橙颜色消失。当向其中加入乙醇时,指示剂的颜色又重现。这是由于乙醇和甲基橙与 CD 间存在竞争,最终乙醇将甲基橙从 CD 腔中驱逐出去。说明乙醇与 CD 形成更稳定的包结物。

一般地说,溶液的 pH 值对最大吸收峰的位置、强度、峰形产生重大影响。当客体分子为非酸碱指示剂时(例如:碱性亚甲基蓝,甲苯胺蓝),改变 CD 的浓度,吸收峰的强度将增大或减小,但不受 pH 值的影响。当客体分子为酸碱指示剂时,改变 pH 值或加入 CD,最大吸收改变。例如:甲基橙、中性红、刚果红、酚酞、孔雀石绿,增加 pH 值与增加 CD 浓度呈现出相同的变化。甲基橙与 CD 的包结,结果使指示剂的 pK 值减小,与无 CD 的水溶液中的变色范围相比,在更低的 pH 值范围变色。客体分子的 pK 值越大,形成的包结物越稳定。

除此之外,由 Scott 或 Benesi-Hildebrand 公式可以得到包结物的包结常数 K 。摩尔比率法和连续递变浓度法也常用来测定包结反应中主客体的比例关系^[21~23]。

2.2 荧光,磷光光谱

大多数物质在有机溶剂中有强荧光,但在水中无荧光或荧光很弱。将 CD 加入到它们的水溶液中时,导致荧光发生。一般来说,CD 与被分析的化合物形成包结物后,对客体分子的荧光有以下几方面的影响:CD 的结构保护了客体分子的荧光激发单重态和磷光三重态,使之不被外界因素所淬灭,即 CD 在一定程度上起到了屏蔽作用;形成包结物后,客体分子的自由旋转受到阻碍,同时溶剂分子所引起的弛豫效应也大大减弱,减少了因弛豫而失活的客体激发分子;CD 空腔的疏水性使被包结的化合物类似于在有机溶剂中,即 CD 为客体分子的发色团提供了一个非极性环境。这种微环境的极性改变以及由此产生的酸碱平衡的改变也导致了量子产率的提高,因此增加了荧光强度^[24,25]。

由于荧光光谱灵敏度高,操作简单,因而荧光光谱法用得普遍。尤其是与荧光量子产率有关的荧光双倒数法和 Benesi-Hildebrand 法,广泛用于测定包结比和包结常数^[26,9]。

2.3 核磁共振光谱(NMR)

最初用 NMR 研究 CD 包结物是由 Demarco 和 Thakkar 提出的^[27],以后许多人纷纷仿效。研究者们发现在不同客体存在下,CD 腔内的 H-3, H-5 由于受到客体的屏蔽,苯环的环电流的各相异性,范德华力等影响,其化学位移会有变化,外层的 H-2, H-4, H-6 不受影响^[28~30]。由此可以推断出客体在 CD 空腔发生了包结。在客体存在下,如果只有 CD 的 H-3 化学位移改变,说明客体在 CD 空腔中插入较浅,而同时 CD 的 H-5 也发生了位移,说明客体在 CD 空腔中插入较深。利用 CD 的 H-3, H-5 化学位移变化值,可计算出客体在 CD 腔体内的构象^[31],从而了解水溶液中客体渗入 CD 疏水腔中的平衡位置。

利用 NMR 不仅可以求得包结物的包结常数,而且摩尔比率法和连续递变浓度法也常用来证明形成包结物时各组份间的摩尔比^[32,33]。

NMR 是研究分子包结使用较多的工具之一,不仅适用于液态^[34],固态、粉末也同样适用。尤其是近年来,固态 NMR 引起人们的极大注意,因为它可以弥补 X-射线的某些不足^[35,36]。

随着高分辨率的 NMR 及 NMR 二维技术的出现,对包结现象的研究起了巨大的推动作用。利用高磁场及特定技术,可以提供有关溶液中客体分子相对于主体分子的位置的大量有用信息。客体分子距离 CD 腔内质子 3~4 Å 时,有去偶作用。NOESY 实验(二维核欧沃毫斯交换谱)或更灵敏的 ROESY 实验(旋转坐标中的二维核欧沃毫斯交换谱),可以用来说明包括通过空间交换信息的相互作用类型^[37]。在研究有机分子与 CD 包结时,如果它们之间存在弱的去偶相互作用,ROESY 技术就更为有用了。所以说 2D-ROESY, NOESY 技术是研究分子间相互作用及主客体包结的更灵敏的工具^[38,39]。用 2D-ROESY, NOESY 研究奈普生时发现^[13]:奈普生的 H-1, H-3, 和 H-5, H-7 与 β -CD 的 H-3, H-5 都有交叉峰,与位于 β -CD 腔外的 H-2, H-4 无相互作用。很明显,奈普生与 β -CD 发生了包结,而且,奈普生的羧基与 β -CD 的伯羟基,仲羟基都能形成强度相对的氢键,所以奈普生可以采取两种包结方式:一种是羧基位于 β -CD 伯羟基一侧(β -CD 的窄口端),一种是羟基接近 β -CD 仲羟基末端(β -CD 的宽口端)(奈普生结构见图 2)。除此之外,通过测定与相关时间有关的自旋晶格弛豫时间,还可提供 CD 包结物的热力学,动力学方面的信息。此方法是由 Behr 和

Lehn 首先提出并应用的^[40]. 他研究了 4-甲基肉桂酸、3-甲基肉桂酸、4-丁基苯酚盐与 α -CD 的包结. 游离客体的相关时间为 $2 \times 10^{-11} \sim 3.2 \times 10^{-11}$ s, 游离 α -CD 的相关时间为 34×10^{-11} s, 当它们与 α -CD 包结后, 客体的相关时间增加了 4 倍, α -CD 增加了 25%~85%. 甲基在包结时, 再定向减慢 20 倍. Hirayama^[41]提出了前列腺素- $F_{2\alpha}$ (prostaglandin- $F_{2\alpha}$) 与 α -CD 和 β -CD 的包结物的不同结构 (prostaglandin- $F_{2\alpha}$ 结构如图 3). 在 α -CD 包结物中, C-19, C-20 的相关时间增加了 3 倍, 而 C-2, C-3 增加不足 2 倍, C-10 有微弱降低. C-16-C-20 烷基链伸入 CD 腔中, COOH 与 CD 存在某种腔外相互作用, 使得另一条链的运动降低. 在 β -CD 的包结物中, 主要的变化发生在 C-10, 两条链从腔中伸出. 几种二羟基胆酸盐

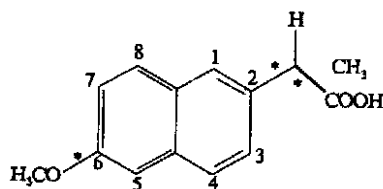


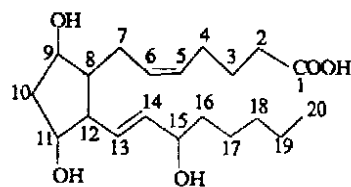
图2 Naproxen 分子结构式

Fig. 2 Structure of naproxen

2.4 圆二色谱

将诱导的圆二色用于研究 CD 包结物是在 Kirkwood & Tinoco 的极化理论的基础上发展起来的, Harata 等^[43]在这方面作出了巨大的贡献. 虽然大多数客体分子是非手性的, 但当 CD 加入到非手性的客体分子水溶液中时, 它的手性会转变, 在圆二色谱上产生诱导的考顿效应 (COTTON 效应). 这主要是由于客体包结进 CD 手性腔中, 诱导出客体的光学活性, 同时 CD 腔的构象也发生转变. 只有当客体分子, 更确切地说, 是客体的发色团包结进 CD 的空腔中时, 才可观察到考顿效应. 当客体分子与 CD 的外表面作用时, 其它波谱性质可能会改变, 但并没有诱导的考顿效应. 诱导的考顿效应的信号, 强度对客体分子的发色团在 CD 腔中的定向非常敏感. 如果电子偶极矩与 CD 轴方向一致, 观测到正的考顿效应; 如果它们互相垂直, 为负的考顿效应. 鉴于此现象, 圆二色是推测溶液中包结物结构及其组成的很有用的物理化学方法. Zhdanov^[44]对此做

离子 chenodeoxycholate (CDC)、glycochenodeoxycholate (GDCC)、ursodeoxycholate (UDC) 与 β -CD 的包结反应的动力学研究也是通过 NMR 来完成的^[42]. 在包结物形成和分解过程中, 通过观察 NMR 信号随浓度和温度的变化, 得到动力学数据. 研究表明: 它们的包结反应的交换速率通过对得到的 NMR 信号进行线性模拟得到. 双分子机理对交换速率没有贡献, 分解过程是单分子机理. 从它们的包结物的分解反应中得出一级速率常数. 当温度范围为 283~315 K 时, 它们具有类似的速率常数: $7\text{--}63\text{S}^{-1}$, 及类似的 $H^\ddagger$, $S^\ddagger$, $G^\ddagger$. 动力学结果进一步证明二羟基胆酸盐离子是通过疏水侧链深入 β -CD 腔中的, 强的疏水作用及范德华相互作用力是包结的主要驱动力^[42].

图3 Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ 分子结构式Fig. 3 Structure of prostaglandin- $F_{2\alpha}$

了详细的综述.

用圆二色来研究 β -CD 与单取代及对位二取代苯在水溶液中的包结行为时^[45], 若已知客体分子的跃迁矩方向, 通过比较旋转强度的计算值和实验值, 能估计客体分子在环糊精空腔中的取向; 计算表明, 旋转强度计算值的符号不随客体分子沿 x 、 y 及 z 轴的平移变化, 而它们的量值受平移的影响. 客体分子在 x - y 平面的转动对旋转强度的计算值没有影响, 而在 x - z 平面的转动对旋转强度的计算值却很灵敏, 从而确定了 β -CD 包结物是采取取代苯的长轴与 β -CD 分子腔的轴 (z 轴) 平行那样一种轴向包结. 借助于 Kirkwood & Tinoco 方程^[46]还确定了邻苯二酚在 β -CD 分子腔中 x - z 平面的转动角约为 50° . 所以圆二色以及旋转强度的理论计算对非手性客体分子与包结物的结构是很有用的. 胡靖^[47]等用圆二色研究六种非手性芳香冠醚, 苯并-15-C-5, 苯并-18-C-6, 4-叔丁基苯并-15-C-5, 二苯并-18-C-6, 二苯并-24-C-8 及 4,4'-二叔丁基二苯并-30-C-10 与 β -CD

的包结过程发现这些冠醚的邻苯二酚基生色团的 $^1A_1 \leftarrow ^1A_1$ 及 $^1B_2 \leftarrow ^1A_1$ 跃迁区的每一个谱带区均诱导出负正交替的圆二色性。经用Job连续变量法及摩尔比法确定系有两种配合物生成,一种是2:1 β -CD-冠醚配合物,另一种是1:2 β -CD-冠醚配合物;还根据理论结果确定了对于2:1的 β -CD-冠醚配合物,本质上是一种亲脂(疏水)相互作用,这遵循环糊精包结物的一般规律;但对于1:2的 β -CD-冠醚配合物,不存在 β -CD分子腔对冠醚的邻苯二酚基生色团的包结作用,推断出1:2配合物的结构可能是二个冠醚分子分别从 β -CD圆筒的两端将环糊精的分子包结起来,彼此间的作用是一种亲水相互作用。

2.5 红外光谱法(IR)^[48]

包结物的形成,在某些例子中,可用红外光谱来研究。有时由于形成包结物后,CD特征带并未发生大的改变,这时候,用红外光谱来研究受到了限制。理论上讲,由于客体的包结,通常会有位移或强度的变化,但由于客体分子的质量小,约占总的包结物质量的5%~15%,微小的变化在谱图上表现得不是很明显。据文献报道^[48],用红外光谱研究的包结物,客体大多具有羰基官能团。

2.6 X-射线晶体衍射(XRD)^[49]

当客体分子为固体,将合成的包结物的晶体衍射图与同样条件下,主客体机械混合物的晶体衍射图作比较。如果图有差别(在合成的包结物中,某组份的特征峰消失,出现了新的峰),说明很可能形成了包结物。对于一些小分子客体,晶体结构可能与CD水合物类似,而难以定论。

对于 β 、 γ -CD粉末状包结物的衍射方式与样品中水含量密切相关。当样品完全干燥后,粉末状衍射方式与晶体衍射方式相同,与客体无关。而对于干燥的 α -CD的粉末状包结物的衍射方式与晶体的衍射方式,有时相同,有时不同,随客体的不同而改变。这是由于客体包结进 α -CD腔中后,腔变得紧密,立体形状略有改变。此现象在干态 β 、 γ -CD中未见过^[49]。

原则上,粉末X-射线也可用来推测结构,但目前还很难将此技术用于象CD包结物这样的复杂体系。

单晶X-射线结构分析是检测包结物形成的最好的方法。由此可知主客体分子的精确的几何关系及相互作用。但此技术太复杂,必须分离出大小合适的单晶,这是非常困难的,尤其对不能完全包结进

CD中的客体分子。

胆固醇,香兰素,癸二酸与 β -CD的包结物用XRD分析了包结物晶体的轴向结构周期,得到较明显的2倍于 β -CD内腔高度的结构周期和头对头排列的通道型堆积结构。为最终推断出包结物的结构模型打下了基础^[50]。

目前,有些实验是用XRD来证明包结物的形成。例如酮洛芬(ketoprofen), β -CD, ketoprofen- β -CD包合物,及二者的物理混合物的X-衍射谱显示:其物理混合物的衍射峰位表现为两组分的各自峰位的重叠,而包结物的衍射峰位显示出与其各自单体或混合物有显著不同,表现出漫射衍射型,表明了一种新的固相的存在^[51]。

2.7 差示扫描量热(DSC)

DSC也是研究包结现象常用的一种方法。从DSC图上,可以看出吸热峰变化的情况及失重情况。通常情况下,包结物形成后,由于组分间存在相互作用,与单纯的主客体相比,DSC表现出一定的差异^[52]。比较glisentide- α 、 β 、 γ -CD、glisentide-CD及其二者的物理混合物的DSC图,glisentide在160

熔化,表现出吸热峰,物理混合物的吸热峰也出现在此,用共沉淀法制备的包结物的DSC图上,此峰消失,这样的事实说明包结物是不同于glisentide的新物种^[53]。

2.8 分子模拟^[54]

近年来,随着计算机技术的飞速发展,计算机在化学领域的应用也越来越广泛。用计算机来进行分子模拟就是一个很好的例子。

为了预测水溶液中CD的包结行为,分子模型的建立是重要的。而分子模型是建立在分子力学及docking能量的基础上的。能量最小的包结物最稳定。对不同的客体,采用不同的分析方法。Golankiewicz等^[55]研究antiretroviral nucleoside 2',3'-dideoxyinosine(ddI)、2',3'-dideoxyadenosine(ddA)、2',3'-dideoxyguanosine(ddG)与 β -CD的包结物结构时,先采用Sybyl软件包,Tripes力场方法,得出包结物的初始结构,再由分子动力学(MD)计算将包结物结构精确化。药物tenilsetam与 α 、 β 、 γ -CD包结物结构测定所采用的程序是:MACROMODEL程序,MMZ力场分析法^[56]AM1程序通常用来研究有机分子的几何特征和热力学特征,尤其是当分子间存在氢键时AM1更为有用。在研究包结现象时,通过半经验的分子轨道计算将分

子模型能量最小化,得到最优化包结物的结构^[26]。此结果可以同实验结果(通常来自 NMR 结果)相对照,以检验实验结果的合理性,进而为实验结果的合理性提供依据。Juan 等^[57]依据电位法、吸收光谱法、荧光光谱的分析,得出双氯芬酸钠(diclofenac)与 β -CD 以 1:1 的化学计量比反应,并得出平衡常数,结构方面的信息来自 NMR 测定。同时,他还提出几种不同的包结模型,分别用 MO 法计算其能量。其中,生成热最小的那一种模型表明:与醋酸根相连的芳香环位于 β -CD 腔内。这样的结果与 NMR 的结论完全符合。因为对于 β -CD 包结物,最可能的键合模型就是分子的弱极性部分插入 β -CD 腔中,而极性部分暴露在腔外的溶剂中。而且从立体效应方面考虑,不利于以 1:2 配合。

参考文献:

- [1] 马学毅, 李晓明, 潘惠平. 大蒜精油 β -CD 包合物的特性研究[J]. 高等学校化学学报, (Chem. J. Chinese Universities), 1994, 15(8) 1172~1174.
- [2] 龙远德, 黄天宝. β -CD 聚合物膜拆分氨基酸对映体[J]. 高等学校化学学报, (Chem. J. Chinese universities), 1999, 20(6) 884~886.
- [3] 潘祖亭, 姚礼峰. Study and application on fluorescent spectrum of the inclusion complexation of β -CD and acid degraded product of oxytetracycline[J]. 武汉大学学报(自然科学版), 1996, 42(6) 669.
- [4] Li S, Purdy W C. Cyclodextrins and their applications in analytical chemistry[J]. Chem. Rev, 1992, 92(6) 1457.
- [5] Szejtli J. Comprehensive supramolecular Chemistry[M]. New York, 1996, 587~592.
- [6] Szejtli J. Cyclodextrins and their inclusion complexes[M]. Akademiai kiado, Budapest, 1982.
- [7] Duchene D. Cyclodextrins and their industrial uses[M]. Edition dela Sante, Paris, 1988.
- [8] Havata K, Uedaria H. The circular dichroism spectra of the β -CD complex with naphthalene derivatives[J]. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1975, 48(2) 375~378.
- [9] Catena G, Bright F V. Thermodynamic study on the effects of β -CD inclusion with anilino naphthalenesulfonates[J]. Anal. Chem., 1989, 61(8) 905~909.
- [10] Munoz da la pena, Ndou T T, Zung J B, Greene K L, Live D H, Warner I M. Alcohol size as a factor in the ternary complexes formed with pyrene and β -CD[J]. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113(5) 1572.
- [11] Scypinski S, Cline Love L J. Cyclodextrin-induced room temperature phosphorescence of nitrogen heterocycles and bridges biphenyls[J]. Anal. Chem., 1984, 56(3) 331~336.
- [12] Munoz de la pena A, Duran I, Slinas M S F, Warner I M, Ndou T T. CD-induced fluid solution room temperature phosphorescence from anenaphthene in the presence of 2-bromoethanol[J]. Anal. Chim. Acta., 1991, 255(2) 351~357.
- [13] Sadlej-sosnowska N, Kozerski L, Bednarek E, Sitkowski J. Fluoremetric and NMR studies of the naproxen-cyclodextrin inclusion complexes in aqueous solutions[J]. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2000, 37 383~394.
- [14] Masson M, Loftsson T, Jonsdottir S, Fridriksdottir H, Petersen D. Stabilization of drugs through complexation with non-ionic and ionic cyclodextrins[J]. International Journal of Pharmaceutics, 1998, 164 45~55.
- [15] Szejtli J. Cyclodextrins Technology[M]. Chapter 2, 84~85, Kluweeer Academic Publishers, 1988.
- [16] 张海容. 环糊精及其应用[J]. 忻州师专学报, 1997, 1 33~38.
- [17] Froming Kaarl-Heinz. Cyclodextrins in pharmacy[M]. Chapter 5, 83~87 Kluweeer Academic publishers, 1994.
- [18] Szejtli J. Cyclodextrins Technology[M]. Chapter 2, 86~90, Kluweeer Academic Publishers, 1988.
- [19] 陈亮, 钞建宾, 马丽花. 氟哌酸羟丙基环糊精固体包结物的制备及其性质研究[J]. 波谱学杂志, 2000, 17(3) 203~210.
- [20] Fromming Kari-Heinz. Cyclodextrins In Pharmacy[M]. Chapter 4, 57~63, Kluwer Academic Publishers, 1994.
- [21] Jimenez Sanchez J C. A new method for determining the composition and stability constant of complex of the form AmBn[J]. Anal. Chim. Acta, 1977, 90 223~231.
- [22] Nakajima N, Hirohashi M. Studies of cyclodextrin inclusion complexes. 1. Complex between cyclodextrins and benzylane in aqueous solution[J]. Chem. Pharm. Bull, 1984, 32(2) 383.
- [23] 王烈群, 景舒, 张宏宇, 彭艳, 林析粤, 孟静. β -环糊精与蔡普生在水溶液中的包合作用[J]. 中国药理学杂志, 1995, 30(1) 25~27.
- [24] 潘祖亭, 孔凤华, 左超. β -CD 与 naproxen 的包络反应及荧光分析[J]. 武汉大学学报(自然科学版), 1999, 6 807~810.
- [25] Raymond P F, Thimmaiah K N, Wille L H. Evaluation of the relative effectiveness of different water soluble β -CD media to function as fluorescence enhancement agents[J]. Anal. Chem., 1991, 63(24) 2924~2933.
- [26] Graciela M escandar. Spectrofluorometric determination of piroxicam in the presence and absence of β -cyclodextrin[J]. The Analyst, 1999, 124 587~591.
- [27] Memarco P V, Thakkar A L. Cycloheptaamylose inclusion complexes. Proton magnetic resonance study[J]. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1970, 1 2~4.
- [28] Bergeron R, Channing M A, MCGovern K A. Dependence of cycloamylose-substrates binding on charge[J]. J. Am. Chem. Soc., 1978, 100(9) 2878~2883.
- [29] Bergeron R, Channing M A, Gibeily G J, Pillor D M. Disposi-

- tion requirements for binding in aqueous solution of polar substrates in the cyclohexaamylose cavity[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99(15) 5146 ~ 5151.
- [30] Inoue Y, Okuda T, Miyata T, Chujo R. NMR studies of cyclodextrin inclusion complexes with *p*-substituted phenols[J]. *Carbohydr. Res.* 1984, 125 65 ~ 76.
- [31] Komiyama M, Hirai H. Carbon-13 NMR study on the CD inclusion complex in solution. 4-nitrophenolate, benzoic acid, 4-nitrophenol, 2, 6-dimethyl-4-nitrophenolate- α -CD [J]. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1981, 54(3) 828 ~ 831.
- [32] Kimura K, Hirayama F, Arima H, Uekama K. Solid-state ^{13}C NMR spectroscopic study on amorphous solid complexes of tolbutamide with 2-hydroxypropyl- α - and - β -cyclodextrins[J]. *Pharmaceutical research*, 1999, 16(11) 1729 ~ 1734.
- [33] Mura P, Bettinetti G P, Manderoli A, Faucci M T, Bramanti G, Sorrenti M. Interactions of ketoprofen and ibuprofen with β -cyclodextrins in solution and in the solid state[J]. *International Journal of pharmaceuticals*, 1998, 166 189 ~ 203.
- [34] Inoue Y. NMR studies of the structure and properties of cyclodextrins and their inclusion complexes[J]. *Annu. Rep. NMR Spectroscopy.*, 1993, 27 59 ~ 101.
- [35] Bugay D E. Solid state nuclear magnetic resonance spectroscopy: theory and pharmaceutical applications [J]. *Pharm. Res.*, 1993, 10 317 ~ 327.
- [36] Gao P. Determination of the composition of delavirdine mesylate polymorph and pseudopolymorph mixtures using ^{13}C CP/MAS NMR[J]. *Pharm. Res.*, 1996, 12 945 ~ 954.
- [37] Perly B, Djedaini F. New trends in cyclodextrins and derivatives [M]. Editions de sante, Paris, 1991, Chapter 6.
- [38] Djedaini F, Perly A. Nuclear magnetic resonance of cyclodextrins, derivatives and inclusion compounds, Chapter 6 in *New Trends in Cyclodextrins and derivatives* [M]. D. Duchene (ed.), Editions de Sante, Paris, 1991.
- [39] Redenti E, Fronza G, Spinsi A. Nuclear overhauser effect, a powerful tool for the investigation of the geometry in solution of different complexes with β -CD[M]. 5th Int. symp. Cyclodextrins, pp. 220 ~ 225.
- [40] Behr J P, Lehn J M. Molecular dynamics of α -cyclodextrin inclusion complexes[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98(7) 1743 ~ 1747.
- [41] Hirayama F, Uekama K, Koinuma H. Molecular dynamics of prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ -cyclodextrin complexes in aqueous solution[J]. *Chem. Pharm. Bull.*, 1980, 28(7) 1975 ~ 1980.
- [42] Yim C T, Zhu X X, Brown G R. Kinetics of inclusions of β -cyclodextrin with several dihydroxycholate ions studied by NMR spectroscopy[J]. *J. Phys. Chem. B.*, 1999, 103 597 ~ 602.
- [43] Harata K, Uedaria H. The circular dichroism spectra of β -cyclodextrin complex with naphthalene derivatives [J]. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1975, 48(2) 375 ~ 378.
- [44] Zhdanov Y A, Alekseev Y E, Kompantseva E V, Vergichik E N. Induced optical activity in cyclodextrin complexes[J]. *Usp. Khim.*, 1992, 61(6) 1025 ~ 1046.
- [45] Shimizu H, Kaito A, Hatano M. Induced circular dichroism of β -cyclodextrin complexes with substituted benzenes [J]. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1979, 52(9) 2678 ~ 2684.
- [46] Tinoco Jr I. Advances in chemical physics[J]. Newyork, Interscience, 1962, 4 113.
- [47] 胡靖, 郭志全, 童林芸. 非手性芳香冠醚同 β -环糊精配位时所诱导出的圆二色性研究[J]. *化学学报*, 1984, 42(3) 246 ~ 252.
- [48] Fromming Kari-Heinz. Cyclodextrins In Pharmacy[M]. Chapter 5, 94, Kluwer Academic Publishers, 1994.
- [49] Fromming Kari-Heinz. Cyclodextrins In Pharmacy[M]. Chapter 5, 96, Kluwer Academic Publishers, 1994.
- [50] 雍国平, 李光水, 郑飞, 周会舜. β -环糊精包合物的结构研究[J]. *高等学校化学学报*, 2000, 21(7) 1124 ~ 1126.
- [51] 吕万良, 屠锡德, 曹文瑾, 吴安宇等. 酮洛芬 β -CD 包合物的结构研究[J]. *中国药科大学学报*, 1998, 29(3) 176 ~ 178.
- [52] Kim K H, Frank M J, Henderson N L. Application of differential scanning calorimetry to the study of solid drug dispersions [J]. *J. Pharm. sci.*, 1985, 74 283 ~ 289.
- [53] Zornoza A, Martin C, Sanchez M, Velaz I, Piquer A. Inclusion complexation of glisentide with α , β , and γ -cyclodextrins [J]. *Int. J. Pharm.*, 1998, 169 239 ~ 244.
- [54] Melani F, Mulinacci N, Romani A, Mazzi G, Francesco V F. Molecular dynamics simulation and docking energy to forecast the stability of β -cyD-complexes in water solution [J]. *Int. J. Pharm.*, 1998, 166 145 ~ 155.
- [55] Golankiewicz B, Perlovich G, Poznanski J, Sitkowski J, the late Stefaniak L, Zeidler J, Zielenkiewicz W. Complexation of antiretroviral nucleosides 2', 3'-dideoxyinosine, 2', 3'-dideoxyadenosine, and 2', 3'-dideoxyguanosine with β -cyclodextrin. A ^1H -NMR Study[J]. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1999, 2 2533-2538.
- [56] Maria E Amato, Florence Djedaini-Pilard, Perly B, Scarlata G. High field NMR techniques and molecular modeling study of the inclusion complexes of the nootropic drug tenilsetam (CAS-997) in cyclodextrins[J]. *J. Chem. soc. Perkin Trans.*, 1992, 2 2065 ~ 2069.
- [57] Juan A, Arancibia, Graciela M Escandar. Complexation study of diclofenac with β -cyclodextrin and spectrofluorimetric determination[J]. *The Analyst.*, 1999, 124 1833 ~ 1838.

Preparation and Study Methods of Cyclodextrin Inclusion Complexes

XU Hao , CHEN Liang

(The Analysis and Test Center of Shanxi University , Taiyuan 030006 , China)

Abstract : Cyclodextrins (CDs) are cyclic oligosaccharides , mostly consisting of six , seven , and eight glucoses units for α , β , γ -CD respectively. They have the unique character , so they can include various substances to form inclusion compound. Because of different synthesis methods , properties of CD inclusion complexes may be greatly changed. In this article , various preparation methods about CD inclusion complexes depending on references were discussed. In addition , in studying the inclusive behavior of cyclodextrins , many approaches were employed , such as UV , fluorometric , NMR , circular dichroism , IR , DSC , XRD et al. Many evidences proved they are useful tools for investigating the formation of inclusion complexes , equilibrium constants and spatial configuration.

Key words : cyclodextrin ; inclusion complex ; preparation methods ; study methods

Classifying number : O655.4

(上接 133 页)

量测定报告进行评审和原子量修正。世界先进国家都对此进行了大量的工作,同时原子量的精确测定也反映了一个国家的技术水平。1950年,美国质谱学家 A. O. Nier 首创采用 ^{36}Ar 和 ^{40}Ar 两种高浓缩同位素校正质谱计,从而得出 Ar 的原子量。1962年至 1989 年美国国家标准局共发表了 16 种元素用校正质谱法测量的原子量,其不确定度优于十万分之一。

自 1989 年起,国家标准物质研究中心与北京大

学合作开展用校正质谱法测量元素原子量的工作。经过潜心研究和大量实验,到目前为止,已完成 Sb、Eu、Ce、Er、Dy 和 Zn 这 6 个元素原子量的测量。其中 Sb、Eu、Ce、Er 的测量结果已被 IU-PAC 原子量与同位素丰度委员会确认作为新的国际标准,测量方法被评为最佳方法。Dy 和 Zn 的测量结果正等待评审。

摘自《科学时报》