

碱性水溶液中 β -环糊精的选择性磺酰化

黄 怡, 范晓东

(西北工业大学 化学工程系, 陕西 西安 710072)

摘要:在碱性水溶液中采用不同反应物摩尔配比、NaOH 浓度及不同的分离方法, 制备了 6 位碳伯羟基和 2 位碳仲羟基单对甲苯磺酰 β -环糊精酯(β -CD-6-OTs 和 β -CD-2-OTs)。通过讨论反应条件对两种异构体产率的影响, 并结合产物结构的 $^1\text{H NMR}$, DSC 和 TGA 分析, 推测了可能的反应机理。

关键词:单对甲苯磺酰 β -环糊精酯; 选择性磺酰化机理; 合成

中图分类号:O657.32 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-274 X (2003)01-0041-04

环糊精(Cyclodextrin, CD)及其衍生物以其独特的包结特性, 日益引起人们的关注, 已广泛应用于制药, 食品、生物医学和生物技术等领域^[1~3]。修饰环糊精在构筑功能化超分子结构中起着十分重要的作用。单磺酰化环糊精是对环糊精进行修饰的一个重要的重要的中间体。 β -CD 是由 7 个葡萄糖残基以(1,4)-糖苷键连接而成的中空筒状化合物, 对其进行酰化涉及分子中的 3 种羟基。其伯羟基的单对甲苯磺酰化(β -CD-6-OTs)通常由两种方法得到, 即吡啶法和碱性水溶液法^[4]。2 位碳仲羟基的单对甲苯磺酸酯(β -CD-2-OTs)可以由 3-硝基苯酚对甲基苯磺酸酯的磺酰基转移反应得到^[5], 也可以通过二正丁基锡氧化物与 β -CD 在反应过程中形成一个环状过渡态选择性地得到^[6]。1991 年, 申宝剑等^[7]采用碱液法方便地得到了 β -CD-2-OTs。碱性水溶液法合成 β -CD-6-OTs 是一个简便易得的方法, 但产率较低。文献^[4]对反应条件稍作改变, 使 β -CD-6-OTs 的产率由 11% 增加到 28%。经分析推测, 该反应经历了与 β -CD-2-OTs 机理不同的非包结机理。

1 实 验

1.1 仪器与试剂

INOVA-400 型核磁共振仪(溶剂: d_6 -DMSO 内

标: TMS); 国产 UV-1200 型紫外可见分光光度计; SPECORD-75 红外光谱仪; USA TA MDSC 2910 型仪器。 β -环糊精: 汕头市光华化学厂(生化试剂), 重结晶两次, 110℃ β -CD 真空干燥 12 h。对甲苯磺酰氯(分析纯), 苯和石油醚混合溶剂重结晶两次。

1.2 单 6-对甲基苯磺酰 β -环糊精酯(β -CD-6-OTs)

β -CD 3 g (2.64 mmol) 悬浮在 25 mL 水中, NaOH 0.337 g (8.2 mmol) 溶解在 1 mL 水中, 在搅拌下加到 β -CD 溶液中, 将对甲基苯磺酰氯(p -TsCl) 0.75 g (3.96 mmol) 溶解在 1.5 mL 乙腈中后, 在 0℃ 下滴加到 β -CD 的混合溶液中, 25℃ 下搅拌反应 2 h 后, 用稀 HCl 中和至 pH=6, 过滤沉淀, 滤液在 4℃ 下放置过夜。收集沉淀, 将两次所得沉淀重结晶, 真空干燥, 得白色固体为 β -CD-6-OTs, 产率 28%。 $^1\text{H NMR}$ (399.75 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 ($d, J=8.07$ Hz 2 H), 7.43 ($d, J=8.02$ Hz 2 H), 5.84~5.65 (m, 14 H), 4.85 (brs, 5 H), 4.77 (brs, 2 H), 4.56~4.16 (m, 6 H), 3.65~3.43 (m, 28 H), 3.38~3.19 (m, HOD), 2.42 (s, 3 H) $\times 10^{-6}$; 异头碳氢 $\text{H}_1 \delta$ $4.85 \times 10^{-6} \sim 4.77 \times 10^{-6}$ 与苯环氢 δ $7.75 \times 10^{-6} \sim 7.43 \times 10^{-6}$ 氢峰比值为 7:4, 表示单取代。IR (KBr) $\nu_{(\text{S}=\text{O})} = 1\ 170\ \text{cm}^{-1}$, $\nu_{(\text{S}=\text{O})} = 1\ 368\ \text{cm}^{-1}$, $\nu_{(\text{C}=\text{O})} \text{cm}^{-1} = 1\ 630\ \text{cm}^{-1}$; UV (DMF): $\lambda_{\text{max}} = 267.5\ \text{nm}$, 274 nm。

收稿日期: 2002-06-01

基金项目: 陕西省自然科学基金资助项目(2000H11)

作者简介: 黄 怡(1963-), 女, 浙江丽水人, 西北工业大学博士生, 从事有机合成及功能高分子材料研究。

1.3 单 2-对甲基苯磺酰 β -环糊精酯 (β -CD-2-OTs)^[7]

将 4 g (3.53 mmol) β -CD 溶于 160 mL NaOH (0.15 mol/L) 溶液中, 再将 4 g (20.98 mmol) *p*-TsCl 溶于乙腈中, 将所得溶液在 25°C 下滴加到搅拌的上述 β -CD 溶液中。在滴加过程中, 不断加入 1 mol/L NaOH 水溶液, 使反应液 pH > 12, 滴加完后, 再搅拌 2 h。然后, 向反应液加入 1 mol/L HCl 中和至 pH = 6, 滤去少量未反应的 *p*-TsCl。滤液用 200 mL 丙酮沉淀, 过滤后再用 100 mL 甲醇萃取, 滤去不溶物, 减压蒸除溶剂得产物 β -CD-2-OTs。最后, 经硅胶柱纯化 (Φ 3 cm \times 60 cm, 洗脱液 H₂O), 产率: 32%。IR (KBr) $\gamma_{(s=O)}$ = 1 178 cm⁻¹, $\gamma_{(s=O)}$ = 1 368 cm⁻¹, $\gamma_{(C=O)}$ = 1 600 cm⁻¹; UV (DMF): λ_{max} = 271

nm。

2 结果与讨论

2.1 β -CD-6-OTs 的结构分析

从 β -CD-6-OTs 的 ¹H NMR 谱上看出 β -CD-6-OTs 的芳环质子 [δ = 7.75 \times 10⁻⁶ (2H), δ = 7.43 \times 10⁻⁶ (2H)] 的峰形是对称的, 这与文献[7]所报道的 β -CD-2-OTs 中处于环糊精腔内的芳环质子成不对称的“山”字形是不一样的。另外, 从图 1 中我们看到处于环糊精内的质子 H₃ 和 H₅ 的化学位移与母体环糊精中 H₃ (δ = 3.64 \times 10⁻⁶) 和 H₅ (δ = 3.59 \times 10⁻⁶)^[8] 的化学位移相比, 没有发生明显的变化, 说明 β -CD-6-OTs 中的芳环是处于环糊精的腔外。

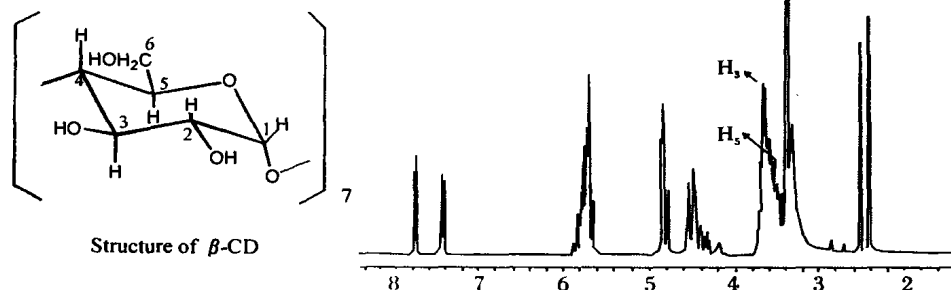


图 1 β -CD-6-OTs 的 ¹H NMR 谱; 溶剂: DMSO-d₆

Fig. 1 ¹H NMR spectra of β -CD-6-OTs; solvent: DMSO-d₆

为了进一步判断 β -CD-6-OTs 的结构, 我们用 DSC 和 TGA 测定了 β -CD-6-OTs 和 β -CD-2-OTs 的热行为曲线。其中由 β -CD-6-OTs 的 DSC (图 2) 和 TG (图 3) 表明, 大约在 180°C 时, 有一强分解峰, 而 β -CD-2-OTs 虽然在 182°C 也有一吸热峰, 但从 TGA 曲线知道这不是它的分解峰, 直到 237.2°C 时才分解。 β -CD-6-OTs 的热稳定性低于 β -CD-2-OTs

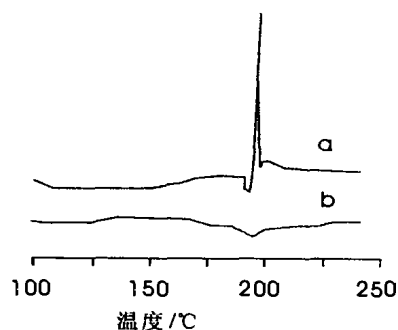


图 2 β -CD-6-OTs (a) 和 β -CD-2-OTs (b) 的 DSC 曲线

Fig. 2 DSC curves of β -CD-6-OTs (a) 和 β -CD-2-OTs (b) at a scanning speed of 10/min

的原因可解释为: 在 β -CD-6-OTs 结构中, 易分解的苯磺酰基处于环糊精的腔外, 而 β -CD-2-OTs 中的苯磺酰基处于环糊精的腔内, 因受空腔的屏蔽提高了热稳定性^[8], 而进一步证明 β -CD-6-OTs 是与 β -CD-2-OTs 包结型结构不同的非包结型结构。

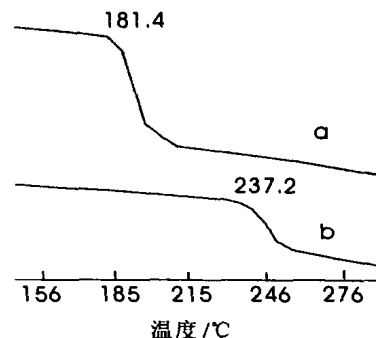


图 3 β -CD-6-OTs (a) 和 β -CD-2-OTs (b) 的 TG 曲线

Fig. 3 TG curves of β -CD-6-OTs (a) 和 β -CD-2-OTs (b) at a scanning speed of 10/min

2.2 反应条件对 β -CD-6-OTs 产率的影响

β -环糊精和对甲苯磺酰氯在碱性水溶液中反应

可以得到两种不同位置上取代的异构体 β -CD-6-OTs 和 β -CD-2-OTs, 表 1 是这两种异构体合成反应条件的比较。从表中我们可以看出, 合成条件中差异最大的是反应物的摩尔配比, 即反应物摩尔比对所得产物的产率有直接的影响。为此, 我们考查了不同反应物摩尔比对 β -CD-6-OTs 产率的影响, 从表 2 看出, 当 β -CD : p -TsCl 为 1 : 1.5 时, 产率

表 1 β -CD-6-OTs 与 β -CD-2-OTs 的合成条件比较

Tab. 1 Comparison of preparation conditions of β -CD-6-OTs and β -CD-2-OTs

化合物	NaOH 的浓度 /mol · L ⁻¹	摩尔比 (β -CD : p -TsCl)	反应时间 /h	反应温度 /°C
β -CD-6-OTs	0.328 (pH > 12)	1 : 1	2	25
β -CD-2-OTs	0.15 (pH > 12)	1 : 6	3	25

表 2 β -CD/ p -TsCl 摩尔比对合成 β -CD-6-OTs 产率的影响

Tab. 2 Effect of molar ratio of β -CD and p -TsCl on yield of β -CD-6-OTs

摩尔比 (β -CD : p -TsCl)	1 : 1	1 : 1.5	1 : 2	1 : 3
25°C 下的产率* /%	11.0	24.5	17.5	—
0°C 下的产率* /%	18.4	28.0	21.7	14.0

* p -TsCl 的滴加温度

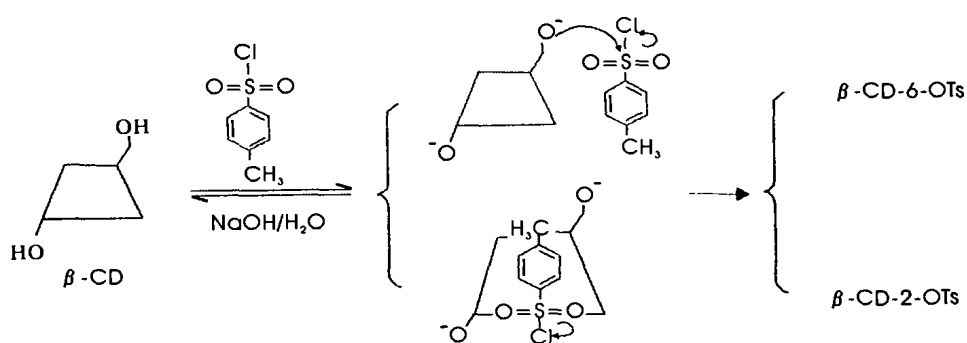
反应温度为 25°C, NaOH 浓度为 0.328 mol · L⁻¹

2.3 选择性磺酰化的反应机理

从以上 β -CD-6-OTs 的非包结型结构以及反应

最高为 28%, 随着 TsCl 量的增加产率呈下降趋势。可见适当地提高 p -TsCl 的量有利于提高产率, 但 p -TsCl 量过大会增大多酰化副产物和 β -CD-2-OTs 的生成。在实验中, 我们发现对甲苯磺酰氯的滴加温度对产率有一定的影响, 从表 2 看出, 0°C 滴加所得产物的产率均高于 25°C 时的产率。

条件对产率影响的分析, 我们推断 β -CD-6-OTs 的反应是与 β -CD-2-OTs 的反应机理不同的非包结机理, 如式(1)所示。在强碱性水溶液中进行环糊精的磺酰化反应时, 由于溶液 pH 值 > 12, CD 的羟基解离, 不易形成稳定的包结物^[8], 因此在该反应介质中反应进行的是非包结机理, 此时, 由于 C-6 位氧负离子的亲核性最大, 主要产物是 β -CD-6-OTs。当对甲苯磺酰氯 (p -TsCl) 的浓度远远大于 β -CD (β -CD : p -TsCl = 1 : 6) 时, 也能形成稳定的包结物, 因此, β -CD-2-OTs 的形成被认为是包结反应机理^[7]。



3 结 论

环糊精的磺酰化反应是酰化剂与羟基的反应, 磺酰化产物的结构不仅受反应试剂活性的影响, 还受环糊精包结效应的影响。在碱性水溶液中, 反应物的摩尔配比较小时, 对甲苯磺酰氯因不易与环糊精

形成包结物, 表明进行的是非包结反应, 主要产物因受羟基亲核性的影响为 6 位碳伯羟基取代产物, 即 β -CD-6-OTs。当反应物的摩尔配比增大到对甲苯磺酰氯能与环糊精形成稳定的包结物时, 反应进行的是包结反应, 主要产物是 2 位碳仲羟基取代产物, 即 β -CD-2-OTs。

参考文献:

- [1] BRESLOW R, DONG S D. Biomimetic reactions catalyzed by cyclodextrins and their derivatives [J]. Chem Rev, 1998, 98(5): 1 997-2 011.
- [2] HIRAYAMA F, UEKAMA K. Cyclodextrin-based controlled drug release system [J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 1999, (36): 125-141.
- [3] 陈敏, 蔡同一, 阎红. β -环糊精的化学改性及其在食品工业中的应用前景[J]. 食品与发酵工业, 1999, 24(5): 68-71.
- [4] PETTER R C, SALEK J S, SIKORSKI C T. *et al.* Cooperative binding by aggregated mono-6-(alkylamino)- β -cyclodextrins [J]. J Am Chem Soc, 1990, 112 (10): 3 860-3 868.
- [5] UENO A, RSBELOW R. Selective sulfonation of a secondary hydroxyl group of β -cyclodextrin [J]. Tetrahedron Lett, 1982, 23(34): 3 451-3 454.
- [6] MURAKAIM T, HARATA K, MORIMOTO S. Regioselective sulfonation of a secondary hydroxyl group of cyclodextrins [J]. Tetrahedron Lett, 1987, 28(3): 321-324.
- [7] 申宝剑, 童林荟, 张宏伟, 等. β 环糊精 2 位碳仲羟基的选择性磺酰化[J]. 有机化学, 1991, 11(3): 265-268.
- [8] 童林荟. 环糊精化学——基础与应用[M]. 北京: 科学出版社, 2001, 38; 132; 221;

(编辑 姚远)

Regioselective sulfonation of β -cyclodextrin in an alkaline aqueous solution

HUANG Yi, FAN Xiao-Dong

(Department of Chemical Engineering, Northwestern Polytechnic University, Xi'an 710072, China)

Abstract: Two kinds of β -cyclodextrin sulfonate isomers, mono-(6-O-tosyl)- β -cyclodextrin and mono-(2-O-tosyl)- β -cyclodextrin were synthesized under the conditions with changing reactant ratio, the concentration of alkaline aqueous solution and different separation techniques for isomes. The reaction mechanism was discussed on basis of the influence of reaction conditions on yield of β -cyclodextrin sulfonate and the structure of β -CD-6-OTs and β -CD-2-OTs analyzed via $^1\text{H NMR}$, DSC and TGA technologies.

Key words: β -cyclodextrin sulfonate; regioselective sulfonation mechanism; synthesis

· 学术动态 ·

我校舒德干教授当选第五届教育部科学技术委员会委员

近日,第五届教育部科学技术委员会委员名单揭晓。此届有 70 家单位的 99 名专家当选,陕西省有 4 所高校的 6 位专家当选,舒德干教授位列其中。

教育部科学技术委员会是教育部指导高等学校科学技术工作的高级咨询机构,担负着对高校在科技工作中贯彻中央的重大决定,以及拟议中的有关方针政策进行研究,提出咨询建议;筹划我国高等学校科学技术的发展战略;实施创新人才的培养;搞好重大项目的评审和部级奖励的审核等重要任务。该委员会委员每届任期 3 年。

(薛 鲍)