

β -环糊精衍生物的超分子体系识别机理 及其在手性分离中的应用

李霞, 周智明*, 孟子晖

(北京理工大学化工与环境学院, 北京 100081)

摘要 :为了深入系统地研究和揭示 β -CD 衍生物对客体分子的作用机制和一般规律, 本文综合评述了 β -环糊精 (β -CD) 衍生物超分子体系的识别机理, 分析了主客体结构、溶剂小分子、溶液 pH 值及固定相连接方式对其机理的影响, 以及紫外-可见光谱、荧光光谱、圆二色光谱、核磁共振、热力学分析、X-射线及分子动力学模拟等机理研究方法, 并介绍了 β -CD 衍生物在色谱手性分离中的应用。

关键词 β -环糊精衍生物; 超分子体系; 识别机理; 手性分离

中图分类号: O658 文献标识码: A 文章编号: 1000-8713(2010)04-0413-09

Recognition mechanism of supramolecular systems of β -cyclodextrin derivatives and applications in chiral separation

LI Xia, ZHOU Zhiming*, MENG Zihui

(School of Chemical Engineering & Environment, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China)

Abstract : β -cyclodextrin (β -CD) has the cavity in which the exterior is relatively hydrophilic and the interior is relatively lipophilic and multi-hydroxyl groups on it. So β -CD can be modified by different substituent groups and form supramolecular systems with guests, and are applied to many fields. Recognition mechanism of β -CD derivatives supramolecular systems is reviewed herein. Effects of structures of host and guest, solvent, buffer pH and linkage styles of stationary phase and study methods of ultraviolet-visible, fluorescence spectroscopy, circular dichroism spectrum, nuclear magnetic resonance, thermodynamics, X-ray and molecular dynamics simulation on mechanism are expounded. The applications in chiral separation are also introduced. This might lay a foundation for studying the general law of recognition mechanism.

Key words : β -cyclodextrin derivatives; supramolecular system; recognition mechanism; chiral separation

超分子体系是两个或两个以上分子通过分子间超分子作用连接起来的实体。超分子作用是一种具有分子识别能力的分子间作用, 其表现形式为范德华力、静电引力、氢键力、 π - π 相互作用与疏水相互作用等非共价键作用力。

环糊精(CD)为 6~8 个吡喃葡萄糖单元通过 1,4-糖苷键以椅式构象相连组成的环状化合物, 呈上狭下宽两端开口的中空环筒状立体结构^[1]。CD 具有以下特征 (1) 位于环筒窄边处的伯羟基(C6-

OH)和位于宽边处的仲羟基(C2-, C3-OH)使其外腔具有“亲水性”; (2) 内腔由成桥氧原子及 C3, C5 上氢原子构成, 具有“疏水性”; (3) 组成 CD 的每个葡萄糖单元有 5 个手性碳原子, 可为客体分子提供良好的不对称环境, 尤其对手性化合物具有很好的识别能力。CD 的这些特性决定了其不仅可被不同的取代基团修饰形成 CD 衍生物, 且可与客体分子形成超分子复合物, 改变客体分子的理化性质^[2]。

β -环糊精(β -CD)是由 7 个吡喃葡萄糖单元组

* 通讯联系人: 周智明, 教授, 博士生导师. Tel: (010) 68918982, E-mail: zzm@bit.edu.cn.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 20572009).

收稿日期: 2009-11-05

成的化合物(见图 1),由于其空腔尺寸适合于相对分子质量为 200~800 的客体分子,以及价格合理、容易制备等特点而得到广泛应用。本文主要从影响因素、研究方法及手性分离三方面对 β -CD 衍生物对客体分子的识别机理进行阐述,旨在更好地研究和揭示 β -CD 衍生物对客体分子的作用机制和一般规律。

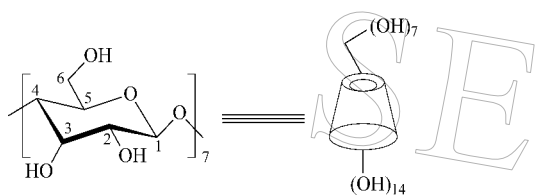


图 1 β -CD 的结构

Fig. 1 Chemical structure of β -CD

1 识别机理

到目前为止,关于 β -CD 衍生物对客体分子的识别机理主要有两种,第一种是“内识别”和“外识别”机理,第二种是包结作用、缔合作用及构象诱导作用机理。

1.1 “内识别”和“外识别”机理

“内识别”机理是指客体分子通过空间匹配效应、范德华力及疏水作用进入 CD 空腔形成部分或完全包结物;Armstrong^[3]认为此机理主要适于反相体系,主客体间的匹配程度是影响该机理的主要因素。“外识别”机理是指改性 β -CD 通过氢键作用、 π - π 电子作用、偶极-偶极作用及静电作用等与客体分子在腔外形成超分子体系;该机理与包结物的形成无关,只取决于 CD 衍生基团及空腔边缘的 -OH,适于空穴被流动相的非极性组分所占据的正相体系及结构尺寸较大的客体分子的识别。

1.2 包结作用、缔合作用及构象诱导作用机理

1.2.1 包结作用机理

CD 分子结构的显著特征是存在 1 个立体手性疏水空腔,可依据空间匹配效应、疏水亲脂作用、氢键作用、偶极-偶极作用及释出高能水等和许多客体分子形成包结物。CD 衍生基团对空腔结构的影响,客体分子的几何形状、极性大小、反相模式中 CD 空腔内水分子被客体分子取代引起的体系自由能变化,及在形成包结物时 CD 大环张力的释放是影响包结物形成的主要因素。只要客体分子与 CD 衍生物间构象匹配且有相互作用,包结作用就既可发生在笼中,也可发生在表面。

1.2.2 缔合作用机理

客体分子与改性 CD 可通过 π - π 电子作用、静

电作用、偶极-偶极作用及氢键作用等形成部分或不完整的包结结构,即形成缔合物。例如:含有芳环的 β -CD 衍生物可与具有 π 电子给体如萘环、烷基苯和极性基团的客体分子通过 π - π 键形成缔合物。

1.2.3 构象诱导作用机理

手性分子在接近 β -CD 的过程中会对其手性区域产生诱导,使得 β -CD 的构象变得适合客体分子的构象;衍生基团可增强 CD 空腔的柔韧性,使客体分子的手性中心易于接近 CD 的手性部位,有利于增强主客体间的相互诱导作用。这种作用机理更适应于取代基团较小的 β -CD 衍生物,这是因为这类衍生物分子的柔韧性较大,可增强主客体间诱导作用;对于取代基团较大的 β -CD 衍生物来说,空间位阻较大,构象诱导作用反而降低。

综上所述,在 β -CD 衍生物的客体分子识别过程中,空间匹配效应、范德华力、疏水作用、 π - π 电子作用、氢键作用及静电作用等是主要驱动力。

2 识别机理的影响因素

β -CD 衍生物与客体分子间的相互作用主要受 CD 衍生基团、客体分子结构、溶剂、溶液 pH 值的影响。在色谱分离中,除以上影响因素以外,CD 键合固定相链接方式也会影响主客体间的相互作用,进而影响分离效果。

2.1 β -CD 衍生基团的影响

CD 衍生物化的目的是为了增加主客体间的识别位点,在大环骨架保持不变的情况下,在 CD 分子的 2,3,6-位碳上引入不同种类和性质的基团即制得 CD 衍生物。C6-OH 的反应活性一般大于 C2-OH 和 C3-OH,C2-OH 和 C3-OH 虽都位于宽口边缘,但由于指向不同而使 C2-OH 活性大于 C3-OH,所以,C2-,C6-取代的 CD 衍生物较易生成。通常是将卤代烃、环氧化合物、酰基衍生物、异氰酸酯、无机酸衍生物等与 CD 反应生成醚或酯。

根据引入 CD 中取代基性质的不同可将衍生基团分为疏水性基团、亲水性基团和离子基团。(1)疏水性基团,包括烷基^[4-6]、芳环、酯基等。这些基团的引入,不仅可破坏 CD 原有的氢键网络,改变 CD 疏水空腔的大小,且可与客体分子形成氢键作用、 π - π 电子作用、偶极-偶极作用等。(2)亲水性基团,主要指亚胺基^[7-9]、羟丙基^[10,11]及一些极性基团^[12]。尤其是羟丙基的引入可提供新的氢键结合位点及手性中心,有利于分离手性中心离 CD 包结物平面距离较远的手性物质。(3)离子基团,包括阳离子修饰的^[13]和阴离子修饰的 β -CD 衍生

物^[14-16]。离子基团可增加主客体间的静电作用。

在研究天然 β -CD 和衍生化 β -CD 对氨基酸对映异构体的选择性时, Inoue 等^[17-19]和 Liu 等^[20-22]发现:天然 β -CD 对 L-色氨酸和 D-色氨酸的包结常数比为 $K_L/K_D = 2.5$, 嘧啶羧酸及苯羧酸修饰的 β -CD 对 L-色氨酸和 D-色氨酸的包结常数比为 $K_L/K_D = 1.2 \sim 2.1$, 对映选择性发生了逆转。认为是衍生基团的结构及扩大了 CD 的疏水空腔所致^[23]。

由于手性希夫碱作为配体在不对称催化反应中具有很好的应用^[24], 因此本课题组将 α -希夫碱的刚性 C=N 片段引入到 CD 中制成键合固定相^[25]。研究了单-6-异丙亚胺- β -CD (YBCD) 和七[2-戊氧基]-六[6-戊氧基]-6-异丙亚胺- β -CD (WYBCD) 键合固定相在高效液相色谱 (HPLC) 中对多个氨基酸手性化合物的分离, 结果表明: WYBCD 上由于烷基的增多改变了 CD 空腔的大小, 使主客体分子间的范德华力、疏水作用增强, 因而保留值增大。

朱小波等^[26]在研究气相色谱中全甲基- β -CD 与不同链长烷基衍生的 CD 混合固定相时发现: 随着与全甲基- β -CD 混涂的 CD 烷基链长加长, 客体分子的分离效果减弱。原因是短链烷基固定相与客体分子的构象诱导作用较强, 客体分子的手性中心更接近 CD 的手性部位, 手性选择性较强, 而长链烷基固定相由于较大的空间位阻使固定相和客体分子间的构象诱导作用减弱, 同时也阻碍了手性分子向 CD 手性区域靠近, 因而手性选择性较弱。

Nakamura 等^[27]的研究表明, 将苯胺羰基引入到 CD 上可提供氢键、 π - π 作用、偶极-偶极作用位点。周婕等^[28]合成了全苯异氰酸酯化 β -CD 键合硅胶手性固定相 (CSP) (见图 2), 用于 HPLC 中对帕罗西汀、萘普生、氟西汀、普萘洛尔、心得舒 5 种药物进行手性分离, 分离效果较好, 是 CD 空腔及开口边缘衍生基团共同作用的结果。

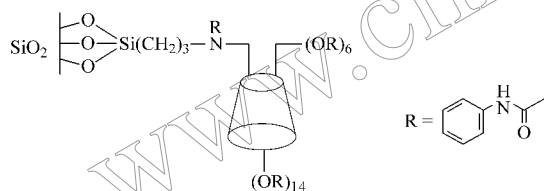


图 2 全苯异氰酸酯化 β -CD 键合硅胶手性固定相的结构

Fig. 2 Structure of perphenylcarbamoylated β -CD bonded silica gel chiral stationary phase (CSP)

Ma 等^[29]通过振动圆二色光谱和分子模拟分析了硫酸盐 β -CD (S- β -CD) 对 *N,N*-2-乙基-2-苯基-丙胺异构体的分离机理, 认为分离机理为苯环与 CD

空腔的疏水作用以及质子化了的氮与 $-\text{SO}_3^-$ 负离子间的静电作用, 其中 *R*-对映体与 S- β -CD 的相互作用比 *S*-对映体的强。

2.2 客体分子结构的影响

客体分子的极性、结构特征、在水溶液中存在的形态等都会影响 β -CD 衍生物的识别能力。客体分子的极性越小, 疏水性就越大, 越易与溶剂分子竞争 CD 空腔而形成包结物。而含 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 等基团的客体分子易与 CD 衍生物通过氢键、静电、偶极-偶极作用形成复合物; 含芳环的客体分子与衍生化 CD 之间存在空间匹配效应、疏水作用、范德华力和 π - π 电子作用, 作用力强弱取决于芳环取代基的性质。

客体分子中取代基位置对 β -CD 衍生物识别能力的影响主要体现在位置异构体的分离上。一般而言, 保留因子 (k) 的大小符合 $k_{\text{邻}} > k_{\text{对}} > k_{\text{间}}$, 这是因为邻位基团比间位和对位基团更靠近客体分子的手性中心, 而对位取代化合物分子线性较好, 因而与 CD 腔体的空间适应性较好, 包结作用又较间位强^[24]。取代基碳链长度和结构不同的客体分子在 β -CD 衍生物固定相中分离时, 含烷基碳链较长的客体分子与固定相间的偶极相互作用较弱, 分离效果较差, 而含支链的烷基分子极性较大, 与固定相间的偶极相互作用较强, 可达到较好的分离效果。

客体分子存在的形态也会对 β -CD 衍生物的识别能力产生影响, 水溶液中客体分子存在的形态还受溶液 pH 值的影响。Leea 等^[30]研究了不同形态缩氨酸与 CD 复合物间的相互作用, 结果表明在溶液中疏水作用 (范德华力) 是形成复合物的主要驱动力, 而对于气态缩氨酸, 氨基酸的质子化部位或含 N 部位更易与 CD 发生作用, 形成非共价键复合物的主要驱动力为离子-偶极相互作用。这是因为: 气态时没有溶剂效应存在, CD 的质子化部位与疏水部位竞争, 从热力学角度分析, 离子-偶极作用比范德华力所需能量低, 所以客体分子的质子化部位与 CD 发生作用而非芳环进入 CD 空腔。

2.3 有机溶剂及溶液 pH 值的影响

有机溶剂主要影响 CD 与客体分子间的疏水作用^[31]。一般情况下, 用甲醇做溶剂, 随甲醇浓度的增加主客体间的疏水作用减弱; 乙腈由于其极性较甲醇弱, 与客体分子的竞争性更强, 故使主客体间的疏水作用更弱。有人^[32,33]认为有两个过程可能会导致该现象: 一是小分子对 β -CD 空腔的竞争作用致使空腔内的客体被置换到水相中; 二是 β -CD、客体分子及小分子形成三元超分子包结物^[34-36]。

溶液 pH 值对 β -CD 衍生物与客体分子识别机理的影响主要有两方面:一是影响客体分子的疏水性和电子云密度^[37]。冯钰琦等^[38]在研究 2,4,6-三硝基苯酚衍生化 β -CD 键合硅胶固定相对硝基酚类异构体的分离时发现:随着流动相 pH 值的增加,邻硝基酚形成分子内氢键的趋势变小,而与 CD 间的氢键作用增强,故与间硝基酚相比,保留时间变长。二是对 CD 产生质子化作用^[39-41]。根据文献^[42],当 $\text{pH} < 12.0$ 时 CD 中 $-\text{OH}$ 不能形成 O^- ;当 pH 增大时,C6-OH 比 C2-,C3-OH 更易脱去质子形成 O^- ,从而加强与客体分子间的静电作用。

2.4 固定相链接方式的影响

不同链接方式的链接链不同,因而会对客体分子的分离产生影响。将 CD 键合到硅胶上的方法有(1)通过氨基链接。即将 CD 链接到聚丙烯酰胺硅胶上^[43]。这种方法存在的缺点是:反应过程复杂、CD 的键合率较低、易发生水解。(2)通过醚键链接。Armstrong 首次成功地合成了由环氧醚链接的 CD 键合硅胶固定相^[44]。目前绝大多数商业 CD 柱都用此种方法制成。这种键合方法的不足是:反应没有选择性,易生成多部位链接,产物的重现性较低。(3)通过 Staudinger 反应将 CD 链接到硅胶上^[45]。这类反应因 CD 边缘的 $-\text{OH}$ 易引起副反应而不能将天然 CD 键合到硅胶上。(4)通过“Click”反应将 CD 链接到硅胶上^[46-49]。另外,先把空间臂键合到硅胶上再和 β -CD 偶联,或先以硅烷为空间臂和 β -CD 中的 $-\text{OH}$ 偶联,然后再把空间臂的另一端键合到硅胶上,也会影响主体对客体的识别。

Bai 等^[50]合成了 4 种 β -CD 衍生物固定相 A~D (见图 3)用于 HPLC 中,并与其他衍生化固定相 E 及 F^[51](见图 4)对手性化合物的分离性能进行对比。结果表明:A~D 的分离性能较 E 和 F 好。这可能是由于固定相 E 中 CD 空腔周围的空间位阻较大,不易于与客体分子形成包结物;固定相 F 上

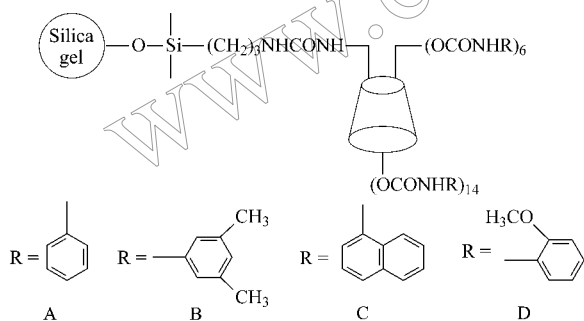


图 3 β -CD 衍生物固定相 A~D 的结构

Fig. 3 Structures of β -CD derivatives bonded silica gel CSPs A~D

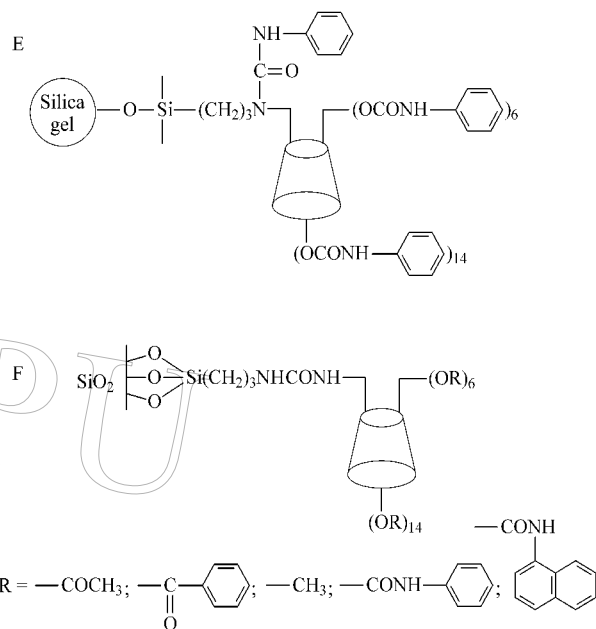


图 4 β -CD 衍生物固定相 E 和 F 的结构

Fig. 4 Structures of β -CD derivatives bonded silica gel CSPs E and F

有未与 CD 键合的 3-氨基丙基存在,可与客体分子通过氢键、偶极等相互作用致使客体分子不易分离。

3 机理研究方法

到目前为止,用于 β -CD 及其衍生物对客体分子识别机理的研究方法主要分为两大类:(1)宏观机理研究方法,主要包括:紫外-可见光谱(UV-Vis)、红外光谱(IR)、荧光光谱、圆二色光谱(CD)、核磁共振(NMR)、质谱(MS)^[52-53]、电化学法^[54]、热分析方法^[55-56]等;(2)微观机理研究方法,主要包括 X-射线和分子动力学(MD)模拟。

3.1 宏观机理研究方法

3.1.1 紫外-可见光谱、荧光光谱及圆二色光谱法

这三种方法^[57-59]都是根据客体分子被 β -CD 衍生物包结前后吸收光谱的变化来推测溶液中主客体间相互作用的强弱。通常 β -CD 衍生物对客体分子的包结性能越强,光谱的吸收峰就越大。包结常数是判断不同客体分子与 CD 分子间包结作用大小的一个参数指标,包结常数越大,说明 CD 与客体分子间的作用越强。

吴玉群等^[60]用圆二色光谱研究了 β -CD 对酪氨酸的立体选择包结行为。发现 β -CD 选择性的包结了 L-酪氨酸,这是因为 β -CD 的 7 个 D(+) -吡喃葡萄糖单元产生的不对称静电场与 L-酪氨酸的静电场相容,所形成的包结体系稳定,因此在 β -CD 溶液中 L-酪氨酸溶解的量大于 D-酪氨酸。

3.1.2 核磁共振波谱法

NMR 波谱可用于分析溶液中的 CD 包结复合物及结构特征,主要有 ^1H NMR^[61]、 ^{13}C NMR、扩散排序核磁共振谱(DOSY)^[62]及二维核磁共振谱(2D NMR)^[63]。 ^1H NMR 是根据 CD 包结客体分子前后 3-H、5-H 化学位移的变化来判断是否形成包结物以及包结情况。5-H 化学位移值较 3-H 移动大表明客体分子从 CD 空腔的小口端插入,芳环进入空腔会由于芳香环的各向异性屏蔽效应使 CD 疏水空腔内的 3-H、5-H 化学位移出现不同程度地向高场漂移^[64]; ^{13}C NMR 是根据包结物中客体分子不同碳原子在不同温度下吸收峰的变化来判断包结情况;DOSY 是根据客体分子包结前后在溶液中扩散速度的差异来判断包结物的形成,一般客体分子中包结部分的碳原子在高温下变化不大,而未包结部分碳原子的吸收峰变得较尖锐,这是因为 CD 空腔限制了基团的自由转动,2D NMR 可推测包结物的空间结构,由于一般 β -CD 衍生物与客体分子形成的复合物的相对分子质量为 1 000 ~ 3 000,因此旋转坐标系 NOE(ROESY)谱被主要用于确定包结物的几何构型。Anzai 等^[65]用 ^{13}C NMR、2D ^1H - ^{13}C NMR 研究了 β -CD 对化合物 TG44 的包结行为,表明客体分子中的联苯部分进入 CD 空腔(见图 5)。

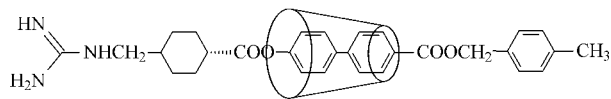


图 5 β -CD-TG44 包结物的空间构型

Fig. 5 Steric configuration of β -CD-TG44 complex

3.1.3 热力学分析法

热力学分析法是指通过测定热力学参数来研究主客体间的相互作用以及构型匹配程度。 ΔH 反映主客体间相互作用的大小,称为极性效应; ΔS 反映两种不同客体分子与固定相间的体积效应,称为构型效应。 ΔH 和 ΔS 的数值可根据 Van't-Hoff 方程 $\ln K_c = -\Delta H/(RT) + \Delta S/R$,从 $\ln K_c$ 与 $1/T$ 线性关系的斜率和截距中求出,再根据 $\Delta G = -RT \ln K_c$ 求出自由能变化情况。对于 β -CD 衍生物对客体分子的分离来说, ΔH 越大,说明主客体间的相互作用越强; ΔS 越大,说明主客体间的构型越匹配。 $-\Delta G$ 越大,客体分子的保留时间越长。Armstrong 等^[66]提出,在对映体的分离中存在对映选择温度 T_{iso} , $T_{iso} = \Delta(\Delta H)/\Delta(\Delta S)$,当体系温度等于 T_{iso} 时 $\Delta(\Delta G) = 0$,对映体不能拆分;而高于 T_{iso} 时对映体洗脱顺序将会颠倒。但对刚性分子或分子刚性部分来说, $\Delta(\Delta H)$ 和 $\Delta(\Delta S)$ 与温度无关^[67]。曾昭睿等^[68]研

究了毛细管电泳中全甲基化 2,3,6-三-(*O*-2'-羟丙基)- β -CD 固定液分离一些对映异构体及位置异构体的热力学性质及机理,结果表明: $\Delta(\Delta S)$ 、 $\Delta(\Delta H)$ 越大,分离效果越好;极性效应与构型效应的比值趋于常数,两种客体分子的分离机理一致。其中,偶极-偶极作用是对映体分离的主要影响因素,空腔内氧原子与客体分子中氢原子的氢键作用是位置异构体分离的主要影响因素。

3.2 微观机理研究方法

以上方法都是从宏观实验现象通过计算主客体间的包结比例、稳定常数、焓焓补偿关系以及推测客体进入空腔的方向及位置等来研究分子间的相互作用。对主客体微观结构的研究可实现从分子水平甚至原子和电子水平上去研究分子间的相互作用。

3.2.1 X-射线衍射分析法

X-射线衍射分析法是利用晶体形成的 X-射线衍射,对物质内部原子的空间分布状况进行结构分析的方法,可获得化合物存在的状态及原子间的相互结合方式。用此方法研究 CD 主客体复合物,可为了解主客体超分子组装^[69]、分子识别^[70,71]和立体识别^[72]间的相互作用提供详细信息。其中,晶体堆砌中主要相互作用的强弱可通过晶体中原子间距、扭转角的大小来判断。Malpezzi 等^[73]通过 X-射线衍射法分析了 β -CD 与化合物新橘皮苷二羟基查耳酮(NDC)包结物的结构特征及分子间相互作用,结果发现原来 CD 上的 C2-OH 与 C3-OH 间的氢键作用变成了 CD 分子间的氢键作用,两个客体分子在这个延长的空腔内形成二聚体,每个客体分子的异香兰素部分从 CD 较窄的一边进入空腔,其余部分互相堆砌在一起(晶面间距为 0.364 nm)。整个晶体柱的形成主要是通过疏水作用、C-H...O 及 O-H...O 的氢键作用、 π - π 作用及构象诱导作用,客体分子在其中起着非常重要的作用。

3.2.2 MD 模拟

MD 模拟可直接给出主客体分子的三维结构,证实实验中的结果,进而解释或预测超分子体系的某些宏观性质。MD 模拟^[74-76]是通过计算机从原子水平的分子模型来模拟分子的结构与行为,进而模拟分子体系的各种物理和化学性质。可从微观的角度动态地研究主客体分子复合物的瞬间取向结构、自由能及结构参数,这对了解分子间的作用驱动力有着重要意义。在手性分离中,通过比较不同对映体在固定相中的自由能变化情况,可判断出对映体的分离顺序,即整体自由能高的先被分离,自由能低的后被分离。

Zoppi 等^[77]通过 MD 模拟研究了 β -CD 对化合物 Z -(*cis*)和 E -(*trans*)-ENA (益心降压胶囊)的识别,发现在中性条件下, Z -(*cis*)-ENA 为优势构象;研究了 Z -(*cis*)-ENA 中不同基团进入 CD 空腔(见图 6)的自由能值,发现苯环进入空腔时自由能值最低,这是因为苯环为疏水性基团,与空腔内的水分子发生竞争,使水分子离开而使复合物能量降低。客体分子中羧基的氧原子可与空腔边缘的羟基形成氢键作用,使复合物更稳定。

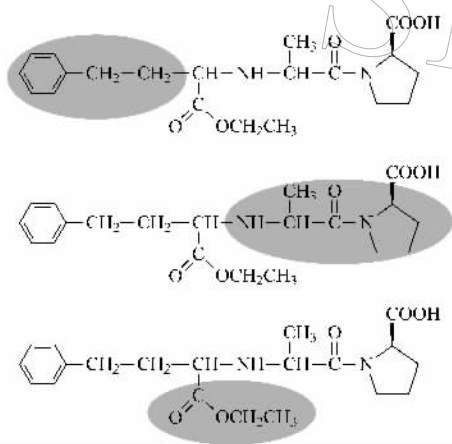


图 6 Z -(*cis*)-ENA 中不同基团进入 β -CD 空腔的构型
Fig. 6 Conformation of the complexes between the Z -*cis* isomer of ENA and β -CD

本课题组采用 MD 模拟研究了 HPLC 中 S -苯甘氨酸修饰的 β -CD 亚胺(L-PGCD)对苯甘氨酸苯甲酰胺对映异构体的分离过程,揭示了 L-PGCD 与 L -苯甘氨酸苯甲酰胺的相互作用主要是极性基团之间及含孤电子对原子间的氢键作用以及苯环之间的 π - π 相互作用;而与 D -苯甘氨酸苯甲酰胺相互作用主要是氢键作用和包结作用。并发现 D -苯甘氨酸苯甲酰胺与 L-PGCD 体系的整体自由能较低,因而先得到分离。MD 模拟结果见图 7。

4 β -CD 衍生物在手性分离中的应用

CD“外亲水、内疏水”的空腔结构及多个手性识别位点决定了其及衍生物可通过氢键、范德华力、疏水作用及静电作用等与客体分子形成超分子化合物,因而得到广泛的应用,应用的领域包括:食品^[78]、化学品^[79,80]、医药^[81,82]、环保^[83,84]、自组装膜^[85-87]、人工仿酶^[88-90]、光学传感^[91]、催化工程^[92,93]、分子印迹技术^[94,95]等。

CD 作为手性选择器可通过 HPLC、气相色谱(GC)、超临界流体色谱(SFC)、毛细管电泳(CE)、薄层色谱(TLC)等对手性对映体分子进行分离。根据 Pirkle 等^[96]的“三点作用”原理,手性分

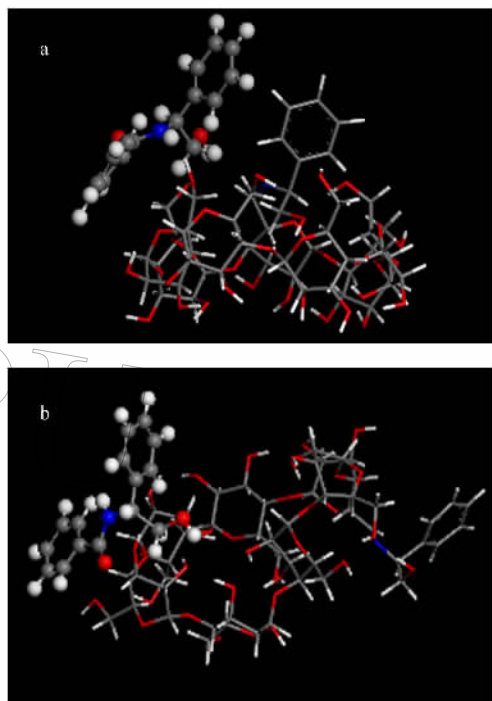


图 7 L-PGCD 与 (a) L -苯甘氨酸苯甲酰胺和 (b) D -苯甘氨酸苯甲酰胺的 MD 模拟图

Fig. 7 Side view of energy minimized structures of (a) L-PGCD and L - N -benzoyl-phenylglycinol and (b) L-PGCD and D - N -benzoyl-phenylglycinol and complexes in MD simulations

离需要手性选择器与对映异构体中的一个至少有 3 个相互作用,包括氢键作用、 π - π 作用、偶极-偶极作用、空间效应等。大量文献报道^[97-103]也证实了各类 β -CD 衍生物固定相对不同类型化合物异构体具有良好的色谱分离能力。

傅若农等^[104-106]制备了烷基、苄基等修饰的 β -CD 衍生物及 CD 聚合物,并用于 CE 及 GC 分析时对一些位置异构体及手性化合物进行分离。其分离机理为疏水作用、 π - π 相互作用以及 CD 空腔分子内协同作用。

Wang 等^[107]通过“Click”反应制备了 β -CD 手性固定相 CCN-CSP(click chemistry derived native β -cyclodextrin chiral stationary phase)(见图 8),将其用于反相色谱分离柱,对三甲氨基萘磺酰(Dns)-氨基酸、取代苯、类黄酮及一些药物化合物进行了分离。结果表明:Dns-氨基酸中二甲基氨基萘基团与 CD 空腔的包结作用,以及客体分子手性中心的 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}-$ 与 CD 边缘的 $-\text{OH}$ 形成的氢键作用;类黄酮中甲氧基的空间位阻效应、氢键作用等是手性识别的主要机理。

Gong 等^[108]合成了两种二氮-18 冠醚 6 - β -CD 键合硅胶固定相,并将其用于超高压毛细管液相色谱(ultrahigh pressure capillary liquid chromatog-

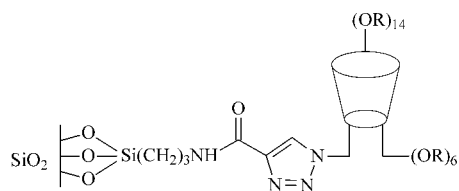


图 8 CCN-CSP 的结构

Fig. 8 Structure of the CCN-CSP

raphy),用 8-氨基喹啉-2-亚甲基-二氮-18 冠-6-[3-(2-*O*-环糊精)-2-羟丙基]丙基甲基硅烷基硅胶(AQ2D18C6-CD-HPS)(见图 9)对 2-苯基丙醛进行了分离,其识别机理为 CD 空腔与客体分子疏水部位的疏水作用,以及冠醚与客体分子间的氢键作用、偶极相互作用,其分离效果比单独的 CD 键合硅胶固定相和冠醚键合硅胶固定相要好。

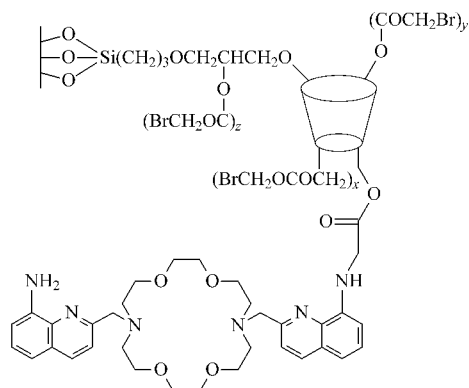


图 9 AQ2D18C6-CD-HPS 的结构

Fig. 9 Structure of AQ2D18C6-CD-HPS

周美杨等^[109]制备了喹啉环衍生的 CD 手性固定相 GCSP1(gas chromatography chiral stationary phase)(见图 10),实现了对多手性中心的菊酯类农药及其中间体的分离。分离机理为芳环的 π - π 共轭体系增强了 CD 分子的诱导作用,CD 上 -OH 以及芳环上杂原子作为强氢键电子受体与客体分子间形成氢键作用。

Tian 等^[110]合成了 CD 衍生物 4-二甲基氨基-1,

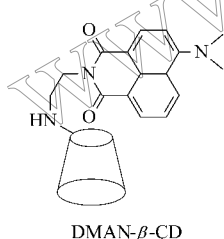
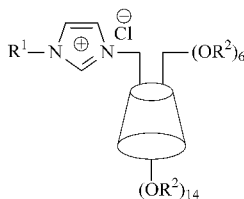
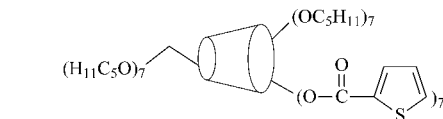
DMAN- β -CD(OR²)₁₄

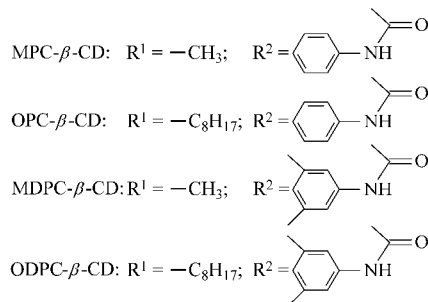
图 10 GCSP1 的结构

Fig. 10 Structure of GCSP1

8-萘二甲酰亚氨基- β -CD(DMAN- β -CD)(见图 11)并用于 CE 中,对布洛芬和萘普生对映体进行了分离,分离机理为 CD 手性固定相与酸性被分析物之间的疏水作用及静电作用;Ng 等^[111]合成了 4 种烷基-苯胺羰基和烷基咪唑阳离子修饰的 β -CD 衍生物:单-6-(3-甲基咪唑氯盐)-6-脱氧-全苯胺羰基- β -CD(MPC- β -CD)、单-6-(3-辛基咪唑氯盐)-6-脱氧-全苯胺羰基- β -CD(OPC- β -CD)、单-6-(3-甲基咪唑氯盐)-6-脱氧-全(3,5-二甲基苯胺羰基)- β -CD(MDPC- β -CD)和单-6-(3-辛基咪唑氯盐)-6-脱氧-全(3,5-二甲基苯胺羰基)- β -CD(ODPC- β -CD)(见图 11),并键合到硅胶上形成固定相用于 HPLC 和 SFC,对 18 种芳环对映异构体进行了分离。结果表明:CD 衍生基团的烷基链长、空间结构可改变 CD 空腔的大小,进而影响与客体分子间的包结作用;客体分子中吸电子基团对 π - π 作用的影响,卤素取代的化合物与固定相间的静电作用等是客体分子被分离的主要机理。

5 总结和展望

机理是实现应用的基础 β -CD 衍生物与客体分子间的识别机理一直是科研工作者研究的热点,这对于 β -CD 衍生物的研制与应用具有非常重要的意义。对 CD 分子识别机理的研究到目前还没有一个统一的定论,分子动力学模拟有望实现根据客体分子的结构特征有目的制备 CD 衍生物;离子基团和手性基团修饰的 CD 由于静电作用及增加手性识别位点,可在对手性分子的分离中得到进一步的应用;功能性 CD 复合物由于其分子识别性能优于单体 CD 衍生物而将得到更加广泛地应用。

图 11 DMAN- β -CD、MPC- β -CD、OPC- β -CD、MDPC- β -CD 及 ODPC- β -CD 的结构Fig. 11 Structures of DMAN- β -CD, MPC- β -CD, OPC- β -CD, MDPC- β -CD and ODPC- β -CD

参考文献:

- [1] Chankvetadze B. *Chem Soc Rev*, 2004, 33(6): 337
- [2] Szejtli J. *Pure Appl Chem*, 2004, 76(10): 1825
- [3] Armstrong D W, Stalcup A M, Hilton M L, et al. *Anal Chem*, 1990, 62(15): 1610
- [4] Ng S C, Ong T T, Fu P, et al. *J Chromatogr A*, 2002, 968(1/2): 31
- [5] Lai X H, Ng S C. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45(23): 4469
- [6] Ruan Y P, Zhang X M, Chen A Q, et al. *Chinese Journal of Chromatography* (阮源萍, 张雪曼, 陈安齐, 等. 色谱), 2004, 22(4): 420
- [7] Chen X P, Zhou Z M, Yuan H, et al. *Chin Chem Lett*, 2008, 19(7): 797
- [8] Fang M, Zhou Z M, Luo A Q. *Chemical Journal of Chinese Universities* (方敏, 周智明, 罗爱芹. 高等学校化学学报), 2005, 26(8): 1443
- [9] Chen X P, Zhou Z M, Yuan H, et al. *J Chromatogr Sci*, 2008, 46(9): 777
- [10] Soukup R J, Rozhkov R V, Larock R C, et al. *Chromatographia*, 2005, 61(5/6): 219
- [11] Chen D Y, Chen Y Y, Hu Y Z. *Chinese Journal of Chromatography* (陈德英, 陈玉英, 胡育筑. 色谱), 2004, 22(6): 595
- [12] Grini G, Torri G, Lekechiri Y, et al. *Chromatographia*, 1995, 41(7/8): 424
- [13] Tang W H, Ong T T, Ng S C, et al. *J Chromatogr A*, 2005, 1091(1/2): 152
- [14] Stalcup A M, Gahm K H. *Anal Chem*, 1996, 68(8): 1360
- [15] Sun Y, Cabovska B, Evans C E, et al. *Anal Bioanal Chem*, 2005, 382(3): 728
- [16] Ruan Z Q, You J M, Li J B, et al. *Chinese Journal of Chromatography* (阮宗琴, 尤进茂, 李菊白, 等. 色谱), 2000, 18(2): 183
- [17] Fujimoto T, Nakamura A, Inoue Y, et al. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42(45): 7987
- [18] Wang Y L, Qiao X N, Li W C, et al. *Anal Chim Acta*, 2009, 650(1): 124
- [19] Yuan D Q, Izuka A, Fukudome M, et al. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48(19): 3479
- [20] Zhang Q, Liu Y. *Chemical Journal of Chinese Universities* (张强, 刘育. 高等学校化学学报), 2004, 25(3): 458
- [21] Liu Y, Li L, Zhang H Y, et al. *Carbohydr Res*, 2003, 338(17): 1751
- [22] Liu Y, Yang Y W, Chen Y, et al. *Bioorg & Med Chem*, 2005, 13(4): 963
- [23] Liu Y, Li B, Wada T, et al. *Bioorg Chem*, 2001, 29(1): 19
- [24] Yoon T P, Jacobsen E N. *Science*, 2003, 299(5613): 1691
- [25] Zhou Z M, Fang M, Yu C X. *Anal Chim Acta*, 2005, 539(1/2): 23
- [26] Zhu X B, Chen F L, Yin M M. *Journal of Instrumental Analysis* (朱小波, 陈福良, 尹明明. 分析测试学报), 2009, 128(14): 409
- [27] Nakamura K, Fujima H, Kitagawa H, et al. *J Chromatogr A*, 1995, 694(1): 111
- [28] Zhou J, Wang Y Z, Zhang Z Z. *Chinese Journal of Applied Chemistry* (周婕, 王艳芝, 张振中. 应用化学), 2009, 26(3): 355
- [29] Ma S L, Shen S, Haddad N, et al. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(8): 1232
- [30] Leea S, Ahnb S, Parka S, et al. *Int J Mass Spectrom*, 2009, 279(1): 47
- [31] Meo P L, D'Anna F, Riela S, et al. *Tetrahedron*, 2009, 65(10): 2037
- [32] Barra M, Bohne C, Scaiano J C. *J Am Chem Soc*, 1990, 112(22): 8075
- [33] Van Stam J, De Feyter S, De Schryver F C, et al. *J Phys Chem*, 1996, 100(51): 19959
- [34] Milewski M, Augustyniak W, Maciejewski A. *J Phys Chem A*, 1998, 102(38): 7427
- [35] Partyka M, Au B H, Evans C H. *J Photochem Photobiol A*, 2001, 140(1): 67
- [36] Zhang H R, Zhao Z. *Chinese Journal of Spectroscopy Laboratory* (张海容, 赵州. 光谱实验室), 2005, 22(5): 901
- [37] Zhao Y, Liu X Q, Zhao Y. *Chinese Journal of Analytical Chemistry* (赵焱, 刘晓青, 赵勇. 分析化学), 2006, 34(7): 959
- [38] Fan Y, Feng Y, Da S L. *Journal of Instrumental Analysis* (范毅, 冯钰琦, 达世禄. 分析测试学报), 2001, 20(1): 5
- [39] Eddaoudi M, Coleman A W, Junk P C. *J Inclusion Phenom Mol Recognit Chem*, 1996, 26(1/2/3): 133
- [40] Darj M, Malinowski E R. *Appl Spectrosc*, 2002, 56(2): 257
- [41] Norkus E, Grinciene G, Vuorinen T, et al. *J Inclusion Phenom*, 2004, 48(3/4): 147
- [42] Gaidamauskas E, Norkus E, Butkus E, et al. *Carbohydr Res*, 2009, 344(2): 250
- [43] Fujimura K, Ueda T, Ando T. *Anal Chem*, 1983, 55(3): 446
- [44] Armstrong D W. *US Patent* 4 539 399, 1985
- [45] Poon Y F, Muderawan I W, Ng S C. *J Chromatogr A*, 2006, 1110(1/2): 185
- [46] Zhang Y, Guo Z, Ye J, et al. *J Chromatogr A*, 2008, 1191(1/2): 188
- [47] Wang Y, Xiao Y, Tan T T Y, et al. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49(35): 5190
- [48] Guo Z, Jin Y, Liang T, et al. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(2): 257
- [49] Biswas A, Cheng H N, Selling G W, et al. *Carbohydr Polym*, 2009, 77(3): 681
- [50] Bai Z W, Lai X H, Chen L, et al. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45(39): 7323
- [51] Zhang L F, Wong Y C, Lei C, et al. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40(9): 1815
- [52] Bongiorno D, Ceraulo L, Mele A, et al. *J Mass Spectrom*, 2001, 36(11): 1189
- [53] Huang K, Daniel W. *Org Geochem*, 2009, 40(2): 283
- [54] Wintersteiger R, Macher M. *Chromatographia*, 1995, 40(5/6): 247
- [55] Iñigo X G Z, Gustavo G G, José R I. *J Colloid Interface Sci*, 2009, 337(1): 11
- [56] Chen F, Mo W M. *Chinese Journal of Chromatography* (陈帆, 莫卫民. 色谱), 2000, 18(3): 247
- [57] Liu X P, Yang Y, Zhang G M, et al. *Chinese Journal of Analytical Chemistry* (刘秀萍, 杨郁, 张国梅, 等. 分析化学), 2003, 31(8): 996
- [58] Bonenfant D, Niquettea P, Mimeaultb M, et al. *Water Res*, 2009, 43(14): 3575

- [59] Xiao Y M , Wu Y H , Liu J P , et al. Spectroscopy and Spectral Analysis (肖玉梅 , 吴燕华 , 刘吉平 , 等. 光谱学与光谱分析) , 2008 , 28(10) : 2370
- [60] Wu Y Q , Jin J. Journal of Sichuan University (吴玉群 , 晋军. 四川大学学报) , 1996 , 33(5) : 560
- [61] Kokkinou A , Yannakopoulou K , Mavridis I M , et al. Carbohydr Res , 2001 , 332(1) : 85
- [62] Johnson C S. Prog Nucl Mag Res Sp , 1999 , 34(3-4) : 203
- [63] Li J X , Hua J , He C C , et al. Chinese Journal of Analytical Chemistry (李建新 , 华嘉 , 何翠翠 , 等. 分析化学) , 2007 , 35(7) : 988
- [64] Hirai H , Shiraishi Y , Mihori H , et al. Polym J , 1996 , 28(1) : 91
- [65] Anzai K , Kono H , Mizoguchi J , et al. Carbohydr Res , 2006 , 341(4) : 499
- [66] Berthod A , Li W , Armstrong D W. Anal Chem , 1992 , 64(8) : 873
- [67] Castello G , Vezzani S , Moretti P. J Chromatogr A , 1996 , 742(1/2) : 151
- [68] Zeng Z R , Liu M , Ding Y Q , et al. Chinese Journal of Analytical Chemistry (曾昭睿 , 刘敏 , 丁玉强 , 等. 分析化学) , 1998 , 26(8) : 940
- [69] Saenger W , Steiner T. Acta Crystallogr A , 1998 , 54(1) : 798
- [70] Wang E J , Lian Z X , Cai J. Carbohydr Res , 2007 , 342(5) : 767
- [71] Tsorteki F , Bethanis K , Mentzafos D. Carbohydr Res , 2004 , 339(2) : 233
- [72] Harata K. Chem Rev , 1998 , 98(5) : 1803
- [73] Malpezzi L , Fronz G , Fuganti C , et al. Carbohydr Res , 2004 , 339(12) : 2117
- [74] Melania O , Aura T , Daniela G , et al. J Phys Chem B , 2002 , 106(2) : 257
- [75] Wang Z B , Shen X J , Zhao B. Journal of Molecular Science (王志斌 , 沈旭杰 , 赵斌. 分子科学学报) , 2002 , 18(4) : 187
- [76] Gastón J A R , Szerman N , Costa H , et al. Enzyme Microb Technol , 2009 , 45(1) : 36
- [77] Zoppi A , Quevedo M A , Marcela R. Bioorg Med Chem , 2008 , 16(18) : 8403
- [78] Maragos C M , Appell M D , Lippolis V , et al. J Food Addit Contam , 2008 , 25(2) : 164
- [79] Asztembo rska M , Nowakowski R , Sybilska D. J Chromatogr A , 2000 , 902(2) : 381
- [80] Li L , Shi X Y , Dai R J. Chinese Journal of Analytical Chemistry (李良 , 史雪岩 , 戴荣继. 分析化学) , 2003 , 31(11) : 1322
- [81] Franca C , Schwingel L , Lula I , et al. Int J Pharm , 2009 , 369(1/2) : 5
- [82] Rezende B A , Cortes S F , De Sousa F B , et al. Int J Pharm , 2009 , 367(1/2) : 133
- [83] Berto S , Bruzzoniti M C , Cavalli R , et al. J Inclusion Phenom Macrocyclic Chem , 2007 , 57(1/2/3/4) : 631
- [84] Gerbaud G , Hediger S , Gadelle A , et al. Carbohydr Polym , 2008 , 73(1) : 64
- [85] Yung F C , Banerjee I A , Yu L , et al. Langmuir , 2004 , 20(20) : 8409
- [86] Olga C B , Barbara D , David N R , et al. J Am Chem Soc , 2005 , 127(20) : 7594
- [87] Zhou Z Z , Xiao Y C , Alan Hatton T , et al. J Membr Sci , 2009 , 339(1/2) : 21
- [88] Creus M , Pordea A , Rossel T , et al. Angew Chem Int Edit , 2008 , 47(8) : 1400
- [89] Thomas C M , Ward T R. Chem Soc Rev , 2005 , 34(4) : 337
- [90] Villalonga R , Cao R , Fragoso A. Chem Rev , 2007 , 107(7) : 3088
- [91] Hu Y Y , Liu B. Progress in Chemistry (胡惠媛 , 刘波. 化学进展) , 2008 , 20(12) : 1951
- [92] Legrand F X , Sauthier M , Flahaut C , et al. J Mol Catal A : Chem , 2009 , 303(1/2) : 72
- [93] Zhou Y H , Zhao M , Sun H , et al. J Mol Catal A : Chem , 2009 , 308(1-2) : 61
- [94] Ng S M , Narayanaswamy R. Sensors and Actuators B : Chem , 2009 , 139(1) : 156
- [95] Alexander C , Andersson H S , Andersson L I , et al. J Mol Recognit , 2006 , 19(2) : 106
- [96] Pirkle W H , Pochapsky T C. Chem Rev , 1989 , 89(2) : 347
- [97] Zhang L N , Huang J , Yang G , et al. Chinese Journal of Chromatography (张俐娜 , 黄进 , 杨光 , 等. 色谱) , 2000 , 18(1) : 52
- [98] Feng Y Q , Da S L. Chinese Journal of Chromatography (冯钰琦 , 达世祿. 色谱) , 2000 , 18(3) : 224
- [99] Bicchi C , D ' Amato A , Rubiolo P. J Chromatogr A , 1999 , 843(1/2) : 99
- [100] He L F , Beesley T E. J Liq Chromatogr Relat Technol , 2005 , 28(7/8) : 1075
- [101] Yu J G , Huang K L , Jiao F P , et al. Chinese Journal of Chromatography (于金刚 , 黄可龙 , 焦飞鹏 , 等. 色谱) , 2005 , 23(4) : 431
- [102] Gubitz G , Schmid M. Biopharm Drug Dispos , 2001 , 22(7/8) : 291
- [103] Ngim K K , Gu Z T , Catalano T. J Pharm Biomed Anal , 2009 , 49(3) : 660
- [104] Zhang Y Q , Fu R N , Zhang H B , et al. Journal of Instrumental Analysis (张月琴 , 傅若农 , 张汉邦 , 等. 分析测试学报) , 2002 , 21(3) : 31
- [105] Ma L Y , Han J H , Wang H , et al. Chinese Journal of Chromatography (麻丽媛 , 韩江华 , 王洪 , 等. 色谱) , 1999 , 17(6) : 567
- [106] Ge X X , Qi M L , Li L , et al. Chinese Journal of Chromatography (葛晓霞 , 齐美玲 , 李良 , 等. 色谱) , 2005 , 23(3) : 305
- [107] Wang Y , Ong T T , Li L S , et al. J Chromatogr A , 2009 , 1216(12) : 2388
- [108] Gong Y H , Xiang Y Q , Yue B F , et al. J Chromatogr A , 2003 , 1002(1/2) : 63
- [109] Zhou M Y , Ling Y , Shen G Y , et al. Chemical Journal of Chinese Universities (周美杨 , 凌云 , 申刚义 , 等. 高等学校化学学报) , 2008 , 29(3) : 493
- [110] Tian Y , Zhong C , Fu E , et al. J Chromatogr A , 2009 , 1216(6) : 1000
- [111] Wang R Q , Ong T T , Ng S C. J Chromatogr A , 2008 , 1203(2) : 185