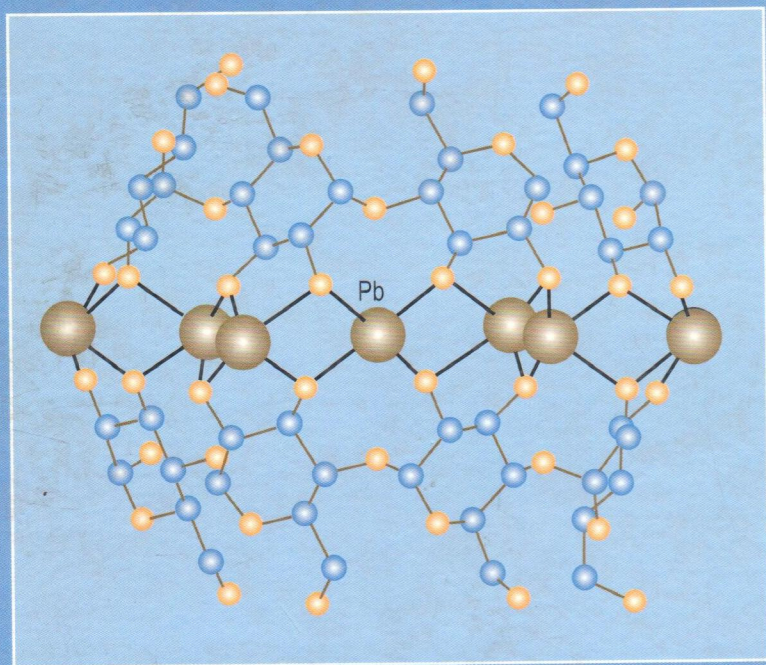


环糊精化学

——基础与应用

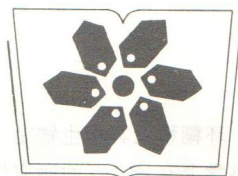
童林荟 著

CH



科学出版社

54.574
587



中国科学院科学出版基金资助出版

环糊精化学

——基础与应用

童林荟 著



科学出版社

2001



内 容 简 介

环糊精及其衍生物是一类极其重要的化合物,在工业上有广泛的应用,在科学上有极重要的研究价值。本书系统地叙述环糊精化学的基本概念、基本理论、结构、物化性质、制备和修饰方法、表征和分析及应用领域和发展前景,并介绍作者的科研成果和国内外最新进展。

本书可供从事生物有机、生物无机、超分子化学研究、新药设计、生物技术、食品等领域及化学工业、农业等部门的科研和生产技术人员以及大专院校教师、本科生、研究生阅读。

图书在版编目(CIP)数据

环糊精化学——基础与应用/童林荟著.-北京:科学出版社,2001

ISBN 7-03-008490-X

I. 环… II. 童… III. 环糊精-高分子化学 IV. O63611

中国版本图书馆CIP数据核字(2000)第07787号

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

新蕾印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2001年3月第一版 开本: B5(710×1000)

2001年3月第一次印刷 印张: 25

印数: 1—2 000 字数: 473 000

定价: 48.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈新欣〉)

前 言

著者计划写这本有关环糊精化学的书始于 20 世纪 80 年代中期。随着研究工作的不断进展,对环糊精的结构与性质的认识亦逐渐深入;近些年来,大量的实验证明了它在药物剂型、分析技术和临床诊断等方面有实际应用的可能和价值。在基础理论研究方面,环糊精及其衍生物作为天然和半合成人工受体越来越显示出诱人的光彩,环糊精化学在前沿学科领域中与其他学科互相渗透更增加了魅力,与已有的人工受体相比,在基础理论、生产和实际应用方面都更趋成熟。进入 90 年代之后,发表的相关论文、专利、专利应用、会议文摘和专著如雨后春笋,1996 年几乎每天有 4 篇新的关于环糊精文章问世。在生产方面,国外,日本主要的 4 家环糊精生产厂年产量达到 1000 吨;匈牙利仅 CHINOIN 药物化学厂每年就有吨级环糊精包结物出厂。20 世纪 80 年代后期,美国、法国等一些西方国家也相继生产环糊精衍生物;国内,目前已有 β -环糊精生产厂,产品用于药物配制、食品添加剂,并有部分出口。从事基础和应用研究的单位与 10 年前相比亦大有星罗棋布之势。现在有必要尽快出版这本书,向从事和准备从事有关环糊精基础研究和新产品开发的人员介绍、推荐,以促进我国环糊精和相关化学的发展以及高新技术产品的开发。

环糊精(cyclodextrin,简称 CD)早期叫沙丁格糊精(Sharding dextrin),发现于 1891 年,20 年后第一个包结物问世。1959 年 Cramer 最早评述了环糊精分子内的手性空腔有不对称诱导、选择结合和催化某些有机反应的特性,并明确提出可以作为受体借助分子间力制备包结物,以改变这些化合物的物理化学性质。由 Atwood 和 Lehn 主编于 1996 年出版的系列丛书——《超分子化学总论》(comprehensive supramolecular chemistry)共 11 卷,环糊精是惟一单列分卷,其中详细地评述了环糊精的结构、性质、基础和应用研究发展及生产实用现状。由此可见,环糊精作为人工受体与此后发展起来的冠醚、穴醚、环璠、杯芳烃等大环化合物相比,堪称超分子化学的先驱。母体环糊精可以用生物技术方法大量制备,生产成本上有很大竞争力。本身没有毒副作用,可以在医药、食品、化妆品等方面作为辅剂广为应用,这些都极大地促进了环糊精化学的发展。

超分子化学已发展成概念明确和极具生命力的一个化学前沿学科,其根基可以追溯到早期的受体概念、配位理论和锁-钥学说。20 世纪 60 年代后期聚醚和穴醚的出现以及它们表现出来对金属离子的识别和结合能力,促进了超分子化学的进展。在分子识别、分子间作用力和分子自集的基础上环糊精化学与超分子化学互相滋润,交叉繁殖,并向纳米技术等前沿学科渗透。

本书在编写过程中吸取有关专著的长处,立足环糊精结构、性质特点和实际应用,收入最新成果,力求给以理论解释。在横的方面着眼于超分子化学的新进展,在拓宽的领域中沟通环糊精化学与超分子化学的联系,预示其发展前景。

本书第一章概括了环糊精的发展历史、现状和发展前景;第二章详细介绍环糊精的类别、结构特点和性质。这些是人工受体和超分子结构设计,新材料开发和建立新的物理研究方法的基础,也是开发医药、食品、分析技术等应用的依据。

事实证明,对于设计某些具有优异性能的超分子和分子聚集体,母体环糊精已不能完全胜任。在用于改变某些有机物的物理、化学性质以适应开发新产品、新材料的要求方面也表现出一定的局限性。因此,母体环糊精的修饰、改性和与其他受体的杂化(hybrid)等成为重要的研究课题。本书第三章列举了合成环糊精衍生物的各种途径、常用的方法和效果。

超分子化学已经发展为化学前沿中的一个重要领域,环糊精是首选骨架,用于构筑各种聚集体和复杂的超结构,已发表的研究结果表明,环糊精具备许多独特性质是其他大环化合物无可匹敌的。第四章介绍现今超分子化学最新研究进展中有关环糊精的内容。

环糊精化学、主客体化学和超分子化学在 20 世纪 80 年代后期的迅速发展,得益于许多物理分析方法的进步。只要翻阅一下类似的研究报道,就可一目了然,原有的方法也已注入了新的内容。计算机应用和各种软件的开发,在原有光谱测定基础上发展了差谱、导数光谱和动态谱学研究,时间分辨光谱和停-流技术的应用为研究动态和构象变化提供了可能。二维和三维核磁共振技术的出现,成为研究超分子体系中互相作用和空间结构的重要手段。理论化学和计算(机)模拟,分子动态(MD)和分子力学(MM)在结构和构象研究中的应用为研究超分子化学提供了新手段,环糊精化学的发展使超分子化学研究在理论上提高一步。对于固态超分子体系的测定,X 射线晶体结构研究一直是最有用的工具,粉末衍射技术对于确定包结物的形成和晶型仍然被广泛应用。最新发展的固体核磁技术,对于复杂超分子和分子聚集体的研究无疑是非常重要的。近年一些电化学技术,如环电流、电极测定等方法被引进,为研究超分子内各物种间的互相作用和诱导出的性质提供了又一新手段。最后还应当指出,测定体系热力学参数变化,研究热力学稳定性仍然是设计优异超分子体系、分子聚集体的一个重要依据。在第五、六章中将介绍研究分子识别与结合的最新物理方法。

在第七章中简要地概括了环糊精生成酶的制备。

对映体、立体异构体的分离制备是有机合成操作、新化合物合成中的重要难题之一,与外消旋化合物相比,对映体有其独特的性质和应用价值,尤其是在医药等精细化工(如新药开发)中极有价值。自从各种色谱技术发展之后,特别是制备型装置的出现,使这一问题的解决有了快速进展,Armstrong 利用 CD 分子结构特点和

识别与选择结合有机分子能力,开拓了色谱技术中应用的各种添加剂,表现出极好的基线分离性能,许多已成为商品。本书第八章将着重介绍 CD 在用各种色谱和毛细管电泳技术分析分离对映体中应用的各种方式和可能的机理。生物样品的微量快速诊断技术对于药理研究、临床试验、疾病诊断、刑事案件分析都极为重要。将 CD 的衍生物与一些新技术、新方法结合,成为有效的工具。第八章中将介绍有关这方面现有的进展。

在 21 世纪中生物技术仍然是领头学科,第九章中概括地介绍了环糊精在生物技术、发酵工程中应用的现状,提示这是一个极有潜力的待开发领域。最后在第十章中综述了环糊精作为高新技术产品在开发各种药物包括抗癌药物新剂型、食品添加剂、特殊功能材料生产以及在农业方面的应用。

由于这个领域的研究发展迅速,本书尽可能收入 1999 年前的研究成果与报道。至于国内情况,限于没有完整的检索手段难以收集完全,必有疏漏。著者虽多年从事此项研究工作,但由于水平和时间等条件所限,难免存在欠缺乃至错误,请各界同仁指正。

本书的出版得到中国科学院科学出版基金及中国科学院兰州化学物理研究所所长基金的资助,著者在此谨致谢意。

童林荟

于中国科学院兰州化学物理研究所

目 录

前言

第一章 概论	(1)
1.1 环糊精的发现与发展	(1)
1.2 未来的环糊精化学	(5)
1.2.1 概念和范围	(5)
1.2.2 技术路线和物理方法	(5)
1.2.3 学科间的互相渗透	(6)
1.2.4 开辟新的应用领域	(6)
参考文献	(8)
第二章 环糊精的结构与性质	(10)
2.1 环糊精的结构与化学性质	(10)
2.1.1 化学结构特点	(10)
2.1.2 对热、酸、碱的稳定性	(12)
2.1.3 化学反应活性	(14)
2.2 环糊精的物理性质	(15)
2.2.1 水中结晶与吸湿性	(15)
2.2.2 溶解度	(17)
2.2.3 其他性质	(19)
2.3 环糊精的生物学性质	(21)
2.3.1 酶对环糊精的降解	(21)
2.3.2 环糊精的吸收、代谢与毒副作用	(22)
2.3.3 环糊精对种子发芽、发育的影响	(27)
参考文献	(28)
第三章 修饰环糊精	(30)
3.1 引言	(30)
3.2 化学修饰环糊精	(34)
3.2.1 酯衍生物	(34)
3.2.2 醚衍生物	(43)
3.2.3 去氧环糊精	(48)
3.2.4 特殊功能化的修饰环糊精	(57)
3.3 酶法修饰环糊精	(68)

3.3.1	分支环糊精	(68)
3.3.2	酶法引入修饰基	(76)
3.4	环糊精聚合物	(77)
3.4.1	线形聚合物	(77)
3.4.2	交联聚合物	(78)
3.4.3	环糊精聚合物的改性	(79)
3.4.4	包结缔合聚合物	(80)
3.4.5	修饰天然高分子和合成聚合物	(82)
3.4.6	环糊精聚合物的应用	(83)
	参考文献	(84)
第四章	超分子体系中的环糊精	(92)
4.1	引言	(92)
4.2	人工酶	(95)
4.2.1	酶的作用原理	(95)
4.2.2	酶的模拟	(97)
4.2.3	典型的酶模型	(100)
4.3	分子识别与自集	(109)
4.3.1	索烃和轮烷	(111)
4.3.2	金属配位自集形成的纳米结构	(115)
4.3.3	修饰环糊精自集形成的聚集体	(115)
4.3.4	人工膜	(115)
4.4	人工管道	(121)
4.5	展望	(124)
	参考文献	(126)
第五章	溶液中包结物的形成与分子识别作用研究表征方法	(132)
5.1	引言	(132)
5.2	波谱变化	(135)
5.2.1	紫外-可见 (UV-vis) 吸收光谱	(135)
5.2.2	圆二色性 (circular dichroism, CD)	(139)
5.2.3	荧光和磷光光谱	(145)
5.2.4	核磁共振谱 (NMR)	(148)
5.2.5	电子自旋共振 (ESR)	(162)
5.3	包结复合过程的热力学	(163)
5.4	结合的动态与速度常数	(176)
5.5	其他各种物理化学性质	(180)
5.5.1	质子解离常数的变化	(180)
5.5.2	表面张力	(181)

5.5.3	电化学性质	(183)
5.5.4	与稳定常数有关的其他物理量	(183)
	参考文献	(186)
第六章	固体包结物的形态与表征	(191)
6.1	引言	(191)
6.2	固体包结物的制备与分离	(191)
6.2.1	在溶液中制备固体包结物	(191)
6.2.2	固相法制备包结物	(193)
6.3	环糊精与其包结物的晶体结构	(194)
6.3.1	单晶的制备	(194)
6.3.2	大环构象与晶体堆砌	(195)
6.3.3	水合环糊精及其包结物的晶体结构	(197)
6.3.4	修饰环糊精的晶体结构	(204)
6.3.5	修饰环糊精结合对映体的晶体结构	(209)
6.3.6	环糊精的金属配合物	(210)
6.4	固体包结物的表征方法	(211)
6.4.1	X射线粉末衍射图	(211)
6.4.2	红外与拉曼光谱	(214)
6.4.3	固体核磁共振谱	(216)
6.4.4	热分析	(219)
6.4.5	质谱	(223)
6.4.6	其他方法	(224)
	参考文献	(225)
第七章	环糊精的制备与生产	(230)
7.1	引言	(230)
7.2	环糊精的制备	(234)
7.2.1	菌种的培养和酶的制备	(235)
7.2.2	酶活性分析	(240)
7.2.3	环糊精的制备	(241)
7.2.4	环糊精含量的分析	(244)
7.2.5	影响环糊精收率的因素	(247)
7.2.6	CGTase 固相化	(250)
7.3	环糊精的生产工艺	(252)
7.3.1	α -, β -, γ -环糊精的生产	(252)
7.3.2	分支环糊精及其他	(255)
7.4	展望	(255)
	参考文献	(256)

第八章 环糊精在色谱与电泳方法分离对映体中的应用	(259)
8.1 引言	(259)
8.2 色谱方法	(260)
8.2.1 高效液相色谱 (HPLC)	(260)
8.2.2 薄层色谱 (TLC)	(272)
8.2.3 气相色谱 (GC)	(274)
8.2.4 超临界流体色谱 (SFC)	(281)
8.3 毛细管电泳方法	(283)
8.3.1 毛细管区带电泳 (CZE)	(284)
8.3.2 胶束电动色谱 (MEKC)	(299)
8.3.3 毛细管电色谱与毛细管凝胶电泳 (EC, CGE)	(303)
8.3.4 等速电泳 (IPT)	(303)
8.4 环糊精在色谱和毛细管电泳中应用的未来发展	(304)
参考文献	(307)
第九章 环糊精及其生成酶在生物技术中的应用	(311)
9.1 引言	(311)
9.2 含环糊精介质中的生物转化	(313)
9.3 环糊精的添加方式与改善生物转化的机理	(318)
9.4 环糊精在细胞培养和发酵中的应用	(319)
9.4.1 无血清动物细胞的培养	(319)
9.4.2 微生物细胞的培养	(320)
9.5 发酵法进行生物合成	(321)
9.5.1 生产抗生素	(321)
9.5.2 生产毒素	(322)
9.6 产物分离和环糊精的回收	(323)
9.7 CGTase 的利用	(323)
9.7.1 耦合糖	(323)
9.7.2 向配糖体转移葡萄糖基	(325)
9.8 环糊精在生物转化和发酵过程中应用的前景	(327)
参考文献	(328)
第十章 环糊精在食品、日用品、医药、化学工业和农业中的应用	(330)
10.1 引言	(330)
10.2 在食品方面的应用	(331)
10.2.1 在香料和香辛料方面的应用	(331)
10.2.2 去除不希望有的成分或异味	(337)
10.2.3 改进工艺和品质	(340)

10.2.4	防腐与包装	(342)
10.3	在化妆品及卫生用品中的应用	(343)
10.4	在日用化学品方面的应用	(346)
10.4.1	生产芳香和消臭树脂	(346)
10.4.2	生产芳香纤维	(347)
10.4.3	生产着色材料	(349)
10.4.4	在感光材料方面的应用	(349)
10.4.5	其他	(349)
10.5	在环境保护方面的应用	(350)
10.5.1	环境监测	(350)
10.5.2	有害物质的分离和消除	(351)
10.6	在农业上的应用	(354)
10.6.1	对春小麦、大麦的增产效应	(354)
10.6.2	对蔬菜的增产效应	(356)
10.6.3	农药的调节、增溶和长效作用	(356)
10.6.4	植物生长素	(359)
10.6.5	在饲料中的应用	(360)
10.7	在各种药物配方中的应用	(360)
10.7.1	环糊精作药物载体	(364)
10.7.2	药物包结物的各种剂型	(368)
10.7.3	药物配方中应用环糊精在药学和技术方面的概况	(373)
10.7.4	环糊精应用中的限制因素	(377)
	参考文献	(378)
	缩写词	(382)