

## 一类新型手性表面活性剂的研究\*

黄建滨 高 强 王传忠

(分子动态与稳态结构国家重点实验室, 北京大学化学与分子工程学院, 北京 100871)

**摘要** 制备了一对旋光异构的两亲分子 L-C<sub>10</sub>HL( *N*-(4- 癸氧基 -2- 羟基苯亚甲基)-L- 亮氨酸)和 D-C<sub>10</sub>HL( *N*-(4- 癸氧基 -2- 羟基苯亚甲基) -D- 亮氨酸). 对相应的表面活性和聚集体研究发现, C<sub>10</sub>HL 与传统羧酸盐表面活性剂有很大的不同, 在较高 pH 时仍具有较高的表面活性和聚集能力. 利用荧光激发光谱和圆二色性谱研究了 L-C<sub>10</sub>HL 和 D-C<sub>10</sub>HL 与环糊精之间的相互作用.

**关键词:** 手性表面活性剂, 囊泡, 表面活性, 荧光光谱, 圆二色谱

**中图分类号:** O647.2

因为在立体选择性合成和对手性材料如药物的分离上的应用, 手性两亲分子的研究已逐渐成为胶体化学的一个热点. Boyd 等人<sup>[1]</sup>发现, 由于非对映异构体在分子形状上有很大的不同, 使得它们的混合物的许多性质随这两个非对映异构体的比例的不同而变化. Alonso 等人<sup>[2]</sup>则发现手性对分子排列有很大的影响.

环糊精是药物传递体系中一个常见的化合物, 在超分子化学领域内也有重要地位<sup>[3]</sup>. 它有一个内部为疏水性外部为亲水性的桶形结构, 使它可以包结小分子. 我们制备了一对手性异构的两亲分子 L-C<sub>10</sub>HL[ *N*-(4- 癸氧基 -2- 羟基苯亚甲基) -L- 亮氨酸] 和 D-C<sub>10</sub>HL[ *N*-(4- 癸氧基 -2- 羟基苯亚甲基) -D- 亮氨酸]. 发现 L-C<sub>10</sub>HL 和 D-C<sub>10</sub>HL 可以和环糊精形成包结物, 利用荧光激发光谱和圆二色性谱研究了它们之间的相互作用. 对这一类手性化合物的表面和聚集性质进行了相关研究.

## 1 实验部分

### 1.1 试剂

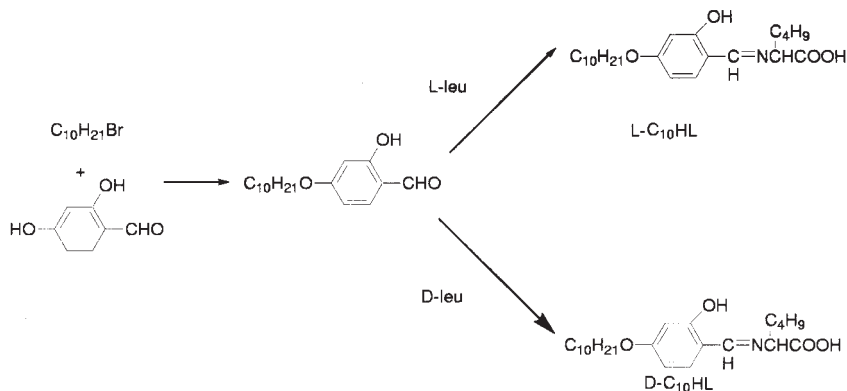
2, 4- 二羟基苯甲醛( 98% ), L- 亮氨酸( 99% ), D- 亮氨酸( 99% )为 Acros 产品. 氢氧化钾,  $\beta$ - 环糊精, 乙醇, 甲醇, 乙酸乙酯, 氯仿, 石油醚均为北京化工厂分析纯产品. 水为去离子水加入高锰酸钾放置 24 h 后蒸馏得到.

### 1.2 样品合成

**4- 癸氧基 -2- 羟基苯甲醛**<sup>[4-5]</sup> 合成 2.76 g 2, 4- 二羟基苯甲醛 (20 mmol) 和 1.3 g KOH(23 mmol)溶于 30 mL 甲醇, N<sub>2</sub> 保护下回流 1 h 后, 滴加 6.63 g 1- 溴癸烷(20 mmol)的甲醇溶液, 回流 20 h. 溶液浓缩至干后得到红棕色粉末. 粗产品用柱色谱纯化 [石油醚: 乙酸乙酯: 氯仿 = 30 : 1 : 5 (V/V/V)], 得到 4.46 g 浅黄色固体, 产率 80%. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.88 (t, CH<sub>3</sub>, 3H), 1.27 (m, CH<sub>2</sub>, 14H), 1.79 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 4.00 (t, CH<sub>2</sub>O, 2H), 6.41 ~ 7.43 (m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3H), 9.70 (s, HC = O, 1H)和 11.48 (s, OH, 1H).

***N*-(4- 癸氧基 -2- 羟基苯亚甲基) -L- 亮氨酸 (L-C<sub>10</sub>HL)** ***N*-(4- 癸氧基 -2- 羟基苯亚甲基) -D- 亮氨酸 (D-C<sub>10</sub>HL)** 合成 0.20 g KOH(3.6 mmol) 和 0.47 g L- 亮氨酸或 D- 亮氨酸 (3.6 mmol) 溶于 17 mL 乙醇后加入 1.00 g 4- 癸氧基 -2- 羟基苯甲醛 (3.6 mmol)溶液, 室温下搅拌 6 h 后浓缩至干, 得到粘稠的液体. 溶于水后加入稀盐酸酸化, 得到黄色沉淀, 过滤, 丙酮洗涤后得 0.7 g L-C<sub>10</sub>HL(或 D-C<sub>10</sub>HL), 产率 51%. FT-IR(KBr 压片): 3149, 2955, 2920, 2853, 1682, 1644, 1617, 1228 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.88 (m, CH<sub>3</sub>, 6H), 1.27 (m, CH<sub>2</sub>, 18H), 1.79(m, CH<sub>2</sub>, 4H), 4.01 (t, CH<sub>2</sub>O, 2H), 4.05 (t, NCH, 1H), 6.42 ~ 7.43 (m,

2002-07-10 收到初稿, 2002-09-26 收到修改稿. 联系人: 黄建滨 (E-mail: JBHuang@chem.pku.edu.cn; Tel: (010)62751722). \*国家自然科学基金(20233010 20073002) 和国家教委骨干教师资助项目

图1 L-C<sub>10</sub>HL 和 D-C<sub>10</sub>HL 的合成路线Fig. 1 Synthesis of L-C<sub>10</sub>HL and D-C<sub>10</sub>HL

C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3H), 9.71 (s, HC=N, 1H) 和 10.33 (s, OH, 1H). UV-Vis(nm, pH=12.0): 270.

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 溶液表面张力的测定<sup>[6-7]</sup>

采用滴体积法测定溶液的表面张力. 溶液表面张力由下式求得:

$$\gamma = F \frac{V \rho g}{R}$$

式中  $\gamma$  为表面张力,  $V$  为每滴体积,  $R$  为滴头半径,  $\rho$  为溶液密度,  $g$  为重力加速度,  $F$  为校正因子 ( $R$  和  $V$  的函数). 所有溶液的表面张力均在  $(30.0 \pm 0.1)^\circ\text{C}$  下测得.

#### 1.3.2 电镜实验

JEOL JEM-200CX II 型透射电子显微镜观察制成样品. 制样方法如下.

1) 负染色法 4% 醋酸双氧铀酰溶液染色 1~2 min.

2) 冷冻断裂复型法 将样品溶液滴加至样品槽中, 快速插入到液氮中使其充分冷冻后, 用 Balzers BAF-400D 制样. 压力小于  $10^{-4}$  Pa, 制样温度为  $-120^\circ\text{C}$ .

#### 1.3.3 荧光光谱和圆二色性谱

荧光光谱和圆二色性谱分别用 Hitachi F-4000 荧光光谱仪 (扫描范围: 350~600 nm,  $20^\circ\text{C}$ ) 和 Jobin Yvon-CD6 圆二色光谱仪 (扫描范围从 250~

450 nm,  $20^\circ\text{C}$ ) 测量. L-C<sub>10</sub>HL 和 D-C<sub>10</sub>HL 浓度均为  $1.0 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ .

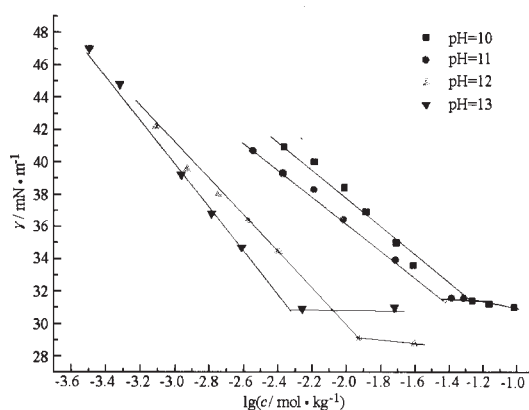
## 2 结果与讨论

### 2.1 L-C<sub>10</sub>HL 的表面活性

一定温度时, 由 Gibbs 方程可知, 表面吸附量 ( $\Gamma$ ) 与溶液表面张力 ( $\gamma$ ) 表面活性剂活度 ( $\alpha$ ) 有

$$-d\gamma/RT = \sum \Gamma_i^j d \ln \alpha_i \quad (1)$$

式中  $j$  和  $i$  分别代表溶剂和溶质. 根据体系活度及溶液的表面张力  $\gamma$ , 可求出表面吸附量. 根据下

图2 不同 pH 值时 L-C<sub>10</sub>HL 的表面张力曲线Fig. 2 Surface tension curves of L-C<sub>10</sub>HL at different pH

$T = (30.0 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ ,  $I = 0.1 \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$  (KCl)

表1 L-C<sub>10</sub>HL 的表面化学性质Table 1 Surface chemical properties of L-C<sub>10</sub>HL,  $T = (30.0 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ ,  $I = 0.1 \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$  (KCl)

pH	$10^6 \Gamma_{\max} / \text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$	$10^2 \text{ cmc} (\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1})$	$A_{\min} / \text{nm}^2$
10	1.6	5.40	1.00
11	1.4	3.50	1.20
12	1.9	1.20	0.89
13	2.5	0.55	0.67

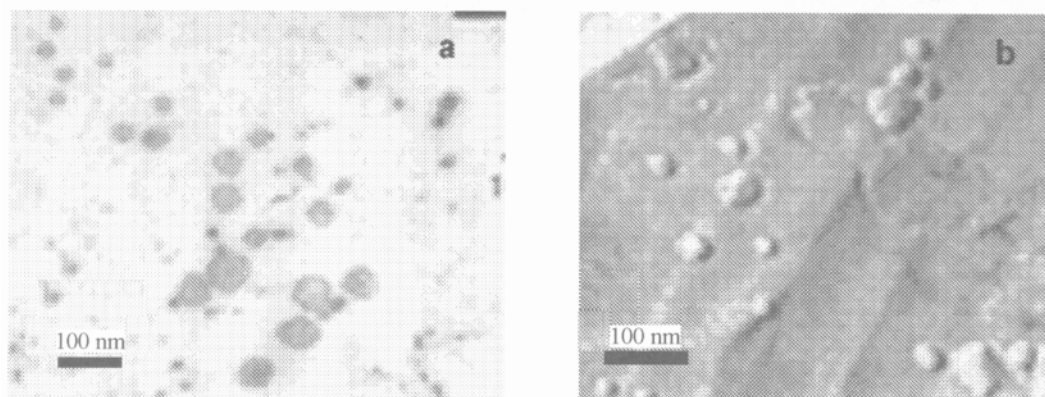


图3 L-C<sub>10</sub>HL的电镜照片 (a)负染法; (b)冷冻断裂复型法

Fig. 3 Telescope image of L-C<sub>10</sub>HL

a)negative method ; b)freeze-fracture method; (pH = 12,  $I = 1.0 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ )

式

$$A_{\min} = \frac{1}{\Gamma_{\infty} N_0} \quad (N_0 \text{ 为 Avogadro 常数}) \quad (2)$$

自饱和和吸附量  $\Gamma_{\infty}$  可求得表面活性剂在表面所占的极限平均面积  $A_{\min}$ . 对于易水解类表面活性剂体系, 恒定 pH 与离子强度时, 可以按照式(1)的 Gibbs 方程处理, 进而了解体系的表面性质.

30 °C 时用滴体积法<sup>[6, 9]</sup>测定了 L-C<sub>10</sub>HL 不同 pH 值的表面张力曲线(见图 2). KCl 调节体系离子强度为  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ . 由图 2 中数据得出的  $\Gamma_{\max}$ , cmc 和  $A_{\min}$  列于表 1 中.

由表 1 可以发现, 当溶液 pH 值大于 11 时, 平均分子面积变小. 根据几何规则<sup>[10]</sup>: 临界排列参数  $P = V_c / l_c A_0$  ( $V_c$  为两亲分子疏水链的体积,  $A_0$  为亲水基的平均所占面积,  $l_c$  为疏水链的长度.  $P < 1/3$  时, 易形成球状胶团;  $1/3 < P < 1/2$  时, 易形成棒状胶团;  $1/2 < P < 1$  时, 易形成囊泡;  $P > 1$  时, 易形成层状结构或反向胶团).  $A_0$  变小,  $P$  值会变大, 可能有利于囊泡的形成. 在 pH 值大于 11 的溶液中, 可观察到囊泡形成(图 3). 这与传统羧酸盐表面活性剂只在低 pH 值范围形成囊泡有很大不同.

## 2.2 与环糊精的相互作用

### 2.2.1 荧光光谱

利用荧光光谱研究了 C<sub>10</sub>HL 与环糊精的相互作用. 图 4 中的曲线是 L-C<sub>10</sub>HL 在 pH=9.2 溶液中不断加入  $\beta$ -环糊精( $\beta$ -CD)的荧光光谱. 可以看出, 随着  $\beta$ -环糊精的加入, 荧光强度逐渐增强. 这可能是由于 L-C<sub>10</sub>HL 的发光体进入  $\beta$ -环糊精空腔内部, 微环境的极性减弱所致<sup>[11]</sup>.

体系的化学计量数  $n$  可以由下式求得<sup>[3]</sup>.

$$\ln \frac{I - I_0}{I_{\infty} - I} = n \ln [\beta\text{-CD}] + \ln K \quad (3)$$

其中,  $I_0$ 、 $I$ 、 $I_{\infty}$  分别是  $\beta$ -环糊精浓度为 0、 $[\beta\text{-CD}]$  和大大过量时的荧光强度,  $K$  为结合常数. 由于  $\beta$ -环糊精浓度大于  $1.37 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$  后, 强度几乎不再变化, 因此  $I_{\infty}$  为  $1.37 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$  时的强度代替. 从(3)式可知,  $\ln((I - I_0)/(I_{\infty} - I))$  与  $\ln [\beta\text{-CD}]$  成线性关系. 线性拟合可得  $n = 1.028$ , 因此可认为 L-C<sub>10</sub>HL 与  $\beta$ -环糊精是按 1:1 缔合的.

为了更精确地计算平衡常数  $K$ , 采用下面方程<sup>[3]</sup>:

$$\frac{I}{I_0} = \frac{1 + K'K[\beta\text{-CD}]}{1 + K[\beta\text{-CD}]} \quad (4)$$

其中  $K'$  为常数. 通过非线性拟合, 得到平衡常数

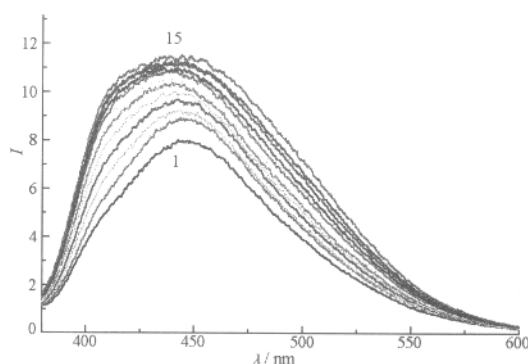
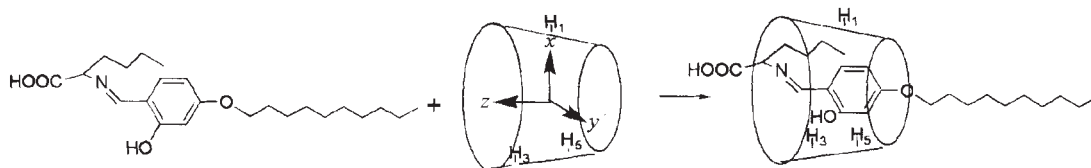


图4 L-C<sub>10</sub>HL 在  $\beta$ -环糊精存在时的荧光发射光谱

Fig. 4 Fluorescence spectra of L-C<sub>10</sub>HL with the existence of  $\beta$ -CD

$c(\beta\text{-CD})/\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$  (1~15) are 0,  $2.5 \times 10^{-5}$ ,  $7.5 \times 10^{-5}$ ,  $1.5 \times 10^{-4}$ ,  $2.5 \times 10^{-4}$ ,  $3.75 \times 10^{-4}$ ,  $5.25 \times 10^{-4}$ ,  $7.0 \times 10^{-4}$ ,  $9.0 \times 10^{-4}$ ,  $1.1 \times 10^{-3}$ ,  $1.4 \times 10^{-3}$ ,  $1.6 \times 10^{-3}$ ,  $1.9 \times 10^{-3}$ ,  $2.2 \times 10^{-3}$ ,  $2.6 \times 10^{-3}$ ,  $3.1 \times 10^{-3}$  from bottom to top, respectively; pH = 9.2

图5 环糊精与 C<sub>10</sub>HL 的结合过程Fig. 5 Possible process of  $\beta$ -CD-C<sub>10</sub>HL complex formation

$K$  为  $2.74 \times 10^3$ .

D-C<sub>10</sub>HL 在 20 °C 时 pH=9.2 溶液中的荧光光谱与 L-C<sub>10</sub>HL 相似. 随着  $\beta$ -环糊精的加入, 荧光强度逐渐增强. 这仍然是由于 D-C<sub>10</sub>HL 的发光体进入  $\beta$ -环糊精空腔内部, 微环境的极性减弱所致<sup>[11]</sup>. 同理可得  $n=1.092$ , 也可以认为 L-C<sub>10</sub>HL 与  $\beta$ -环糊精是按 1:1 缔合的. 由式(5)得平衡常数  $K$  为  $2.49 \times 10^3$ . 由此可以看出旋光异构体 L-C<sub>10</sub>HL 和 D-C<sub>10</sub>HL 与手性化合物  $\beta$ -环糊精在同一条件下的作用也是不完全相同的.

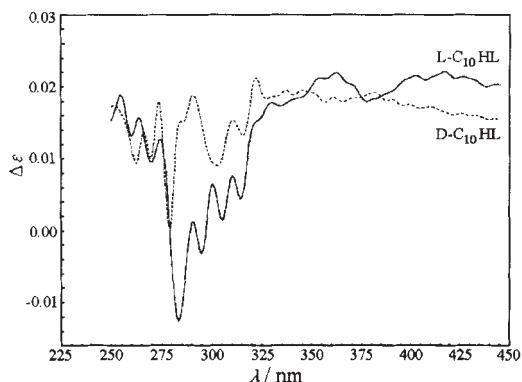
L-C<sub>10</sub>HL 和 D-C<sub>10</sub>HL 都能和  $\beta$ -环糊精形成包结物. L-C<sub>10</sub>HL 和 D-C<sub>10</sub>HL 的分子大小也相等, 因此将感受到相同的洞穴周围环境. 在以前的工作中利用分子模型和 <sup>1</sup>HNMR 位移滴定的方法给出了 C<sub>10</sub>HL 与  $\beta$ -环糊精形成包结物的构像和结合过程<sup>[12]</sup>(见图 5).

由于 L-C<sub>10</sub>HL 和 D-C<sub>10</sub>HL 的手性中心处在  $\beta$ -环糊精洞口边缘, 所以它所连的羰基很容易和洞口边缘的第二和第三 C 上的二级羟基形成氢键. 因此造成相互作用不同的原因可能就是 L-C<sub>10</sub>HL 的羰基在空间构型上更有利于形成氢键.

### 2.2.2 圆二色性谱

利用圆二色性谱研究了 L-C<sub>10</sub>HL 和 D-C<sub>10</sub>HL 与  $\beta$ -环糊精的相互作用.  $\Delta\varepsilon$  为左旋圆偏光和右旋圆偏光的吸收系数之差.

与同浓度 L-C<sub>10</sub>HL 和 D-C<sub>10</sub>HL 的圆二色性谱对比, 图 6 中与  $\beta$ -环糊精结合的 L-C<sub>10</sub>HL 和 D-C<sub>10</sub>HL 的峰强显著降低, 而且没有观察到典型的 Cotton 效应. 这可能是由于  $\beta$ -环糊精带有 7 个手性中心, L-C<sub>10</sub>HL 和 D-C<sub>10</sub>HL 的发光体进入环糊精空腔内部, 它们对 L-C<sub>10</sub>HL 和 D-C<sub>10</sub>HL 的诱导作用有正有负, 综合的效果就使得峰强显著地降低. Cotton 效应的消失则说明 C<sub>10</sub>HL 的二聚结构消失, 说明只有一个 C<sub>10</sub>HL 分子进入  $\beta$ -环糊精的空腔内, 这同前面荧光和核磁的结果相符.

图6 L-C<sub>10</sub>HL 和 D-C<sub>10</sub>HL 与  $\beta$ -环糊精按 1:1 混合后扣除  $\beta$ -环糊精的影响的圆二色性谱Fig. 6 CD spectra of 1:1 L-C<sub>10</sub>HL/ $\beta$ -CD and 1:1 D-C<sub>10</sub>HL/ $\beta$ -CD

Effect of  $\beta$ -CD was already deducted, concentrations of L-C<sub>10</sub>HL, D-C<sub>10</sub>HL and  $\beta$ -CD are 0.01 mol·kg<sup>-1</sup>

## 3 结论

两亲分子 L-C<sub>10</sub>HL 和 D-C<sub>10</sub>HL 在水溶液中的表面活性和聚集性质与传统羧酸盐表面活性剂有较大不同, pH 较高时仍具有较高的表面活性与聚集能力. 在 pH=12 时发现了囊泡的形成. 同时 C<sub>10</sub>HL 与  $\beta$ -环糊精存在着相互作用, 随  $\beta$ -环糊精的加入, L-C<sub>10</sub>HL 和 D-C<sub>10</sub>HL 的荧光强度逐渐增强, 这是由于 L-C<sub>10</sub>HL 和 D-C<sub>10</sub>HL 的发光体进入  $\beta$ -环糊精空腔内部, 微环境的极性减弱所致. 由于  $\beta$ -环糊精是手性化合物, 旋光异构体 L-C<sub>10</sub>HL 和 D-C<sub>10</sub>HL 与  $\beta$ -环糊精在同一条件下的作用不尽相同. 通过荧光光谱的定量计算和圆二色的结果可以得到 C<sub>10</sub>HL 和  $\beta$ -环糊精是按 1:1 结合的.

## References

- Boyd, B. J.; Krodkiewska, I.; Drummond, C. J.; Grieser, F. *Langmuir*, **2002**, *18*: 597
- Alonso, C.; Artzner, F.; Suchod, B.; Berthault, M.; Konovalov, O.; Pécaut, J.; Smilgies, D.; Renault, A. *J. Phys. Chem. B*, **2001**, *105*: 12778

- 3 Merino, C.; Junquera, E.; Jiménez-Barbero, J.; Aicart, E. *Langmuir*, **2000**, **16**: 1557
- 4 Claramunt, R. M.; Forfar, I.; Cabildo, P.; Lafuente, J.; Barberá, J.; Giménez, R.; Elguero, J. *Heterocycles*, **1999**, **51**: 751
- 5 Wang, C. Z.; Huang, J. B.; Tang, S. H.; Zhu, B. Y. *Langmuir*, **2001**, **17**: 6389
- 6 Zhu, B. Y.; Zhao, G. X. *Chemistry*, **1981**, (6): 341 [朱玮瑶, 赵国玺. 化学通报 (*Huaxue Tongbao*), **1981**, (6): 341]
- 7 Zhao, G. X. Physical chemistry of surfactant. Revision. Beijing: Peking University Press, 1991: 13 [赵国玺. 表面活性剂物理化学, 修订版. 北京: 北京大学出版社, 1991: 13]
- 8 You, T. B. Modern research methods of chiral compounds. Hefei: Chinese Science and Technology University Press, 1993: 231 [尤田耙. 手性化合物的现代研究方法. 合肥: 中国科学技术大学出版社, 1993: 231]
- 9 Huang, J. B.; Mao, M.; Zhu, B. Y. *Colloids and Surfaces A*, **1999**, **155**: 339
- 10 Israelachvili, J. N. Intermolecular and surface force. London: Academic Press, 1985, Chapter 12
- 11 Kaneko, M.; Tsuchida, E.; Imai, Y. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, **1991**, **87**: 83
- 12 Wang, C. Z.; Gao, Q.; Huang, J. B. *Langmuir* (in press)

## The Research of a Novel Kind of Chiral Surfactant\*

Huang Jian-Bin      Gao Qiang      Wang Chuan-Zhong

(State Key Laboratory for Structural Chemistry of Unstable and Stable Species, College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871)

**Abstract** A pair of optical isomerism amphiphilic molecules L-C<sub>10</sub>HL( N-(4-decaoxygen-2-hydroxybenzene methylene) -L-leucine ) and D-C<sub>10</sub>HL( N-(4-decaoxygen-2-hydroxybenzene methylene) -D-leucine ) were synthesized. It was found that these two compounds showed superior surface activity and aggregation capability at higher pH value, which is so different from the traditional carboxylate surfactants. Furthermore, the interaction of L-C<sub>10</sub>HL and D-C<sub>10</sub>HL with cyclodextrin was also investigated by fluorescence excitation spectrum and circular dichroism spectrum.

**Keywords:** Chiral surfactant, Vesicle, Surface activity, Fluorescence spectrum, Circular dichroism spectrum

Received: July 10, 2002; Revised: September 26, 2002. Correspondent: Huang Jian-Bin (E-mail: JBHuang@chem.pku.edu.cn). \*The Project Supported by NSFC(20233010 20073002) and Foundation for University Key Teacher by the Ministry of Education