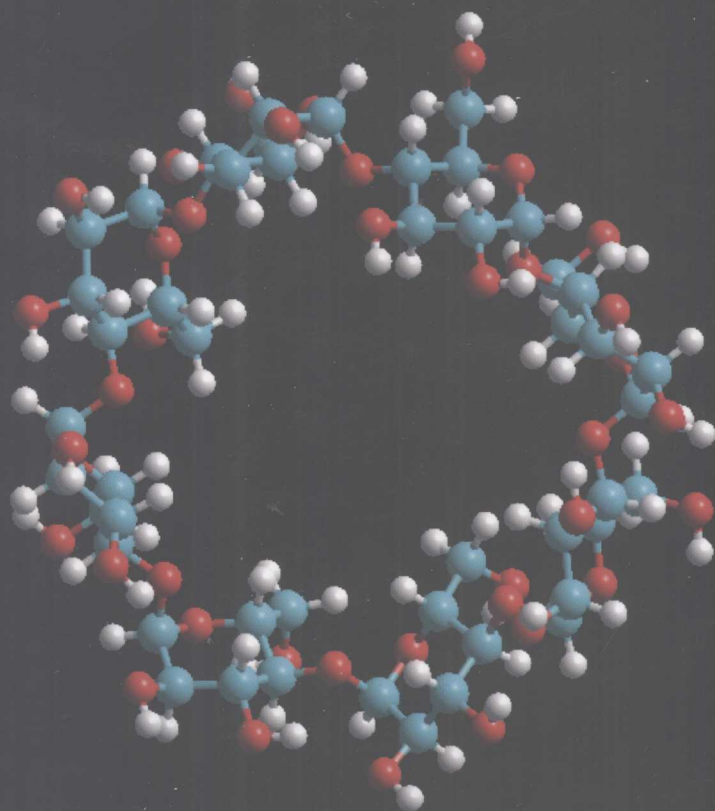


金征宇 徐学明 陈寒青 李学红 著

# 环糊精化学

## ——制备与应用

Cyclodextrin Chemistry:  
Preparation and Application

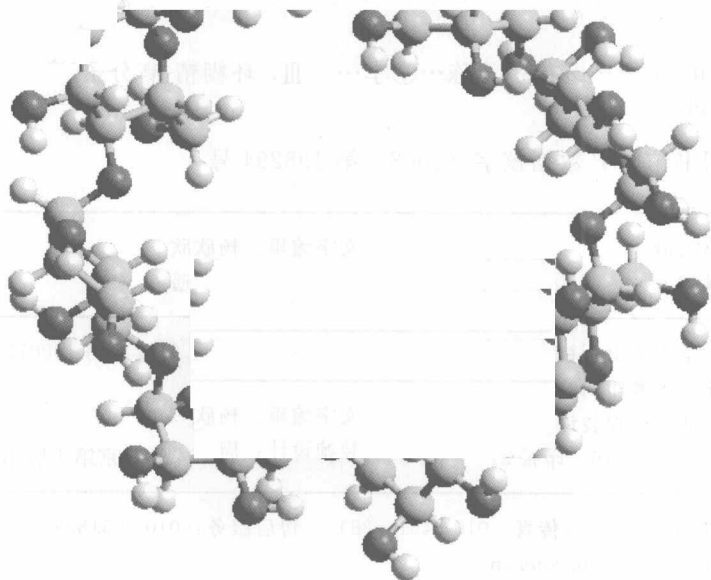


化学工业出版社

金征宇 徐学明 陈寒青 李学红 著

# 环糊精化学 ——制备与应用

**Cyclodextrin Chemistry:  
Preparation and Application**



化学工业出版社

·北京·

作为碳水化合物化学的一个重要分支,环糊精的研究亦是当前超分子化学研究的热点之一。中国科学院徐光宪院士指出:环糊精超分子科学是本世纪化学领域 11 个突破口之一。作者将多年从事环糊精科学研究的成果加以整理,并结合国内外最新资料,编写成本书。

本书共分为八章,主要介绍了环糊精的概念、种类、结构、性质,环糊精及其衍生物的制备、表征及应用。

本书可作为高校化工、食品、医药等专业的本科生和研究生的参考书,亦可供高校、科研院所从事环糊精研究的教研科研人员以及环糊精生产企业的技术人员参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

环糊精化学——制备与应用/金征宇,徐学明,陈寒青,李学红著. —北京:化学工业出版社,2009.1

ISBN 978-7-122-04340-5

I. 环… II. ①金…②徐…③陈…④李… III. 环糊精-高分子化学 IV. 0636.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 198294 号

---

责任编辑:赵玉清

文字编辑:杨欣欣

责任校对:顾淑云

装帧设计:周 遥

---

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷:北京永鑫印刷有限责任公司

装 订:三河市前程装订厂

720mm×1000mm 1/16 印张 21 字数 441 千字 2009 年 4 月北京第 1 版第 1 次印刷

---

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址:<http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

---

定 价:49.00 元

版权所有 违者必究

# 前 言

环糊精是由 D-吡喃型葡萄糖单元通过  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)-糖苷键连接而成的一类环状低聚麦芽糖。根据葡萄糖单元数目的不同，环糊精可以分为  $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -、 $\delta$ -...环糊精，其中最常见的是聚合度分别为 6、7、8 的  $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -环糊精。

环糊精最显著的特征是具有一个环外亲水、环内疏水且有一定尺寸的立体手性空腔，这种特殊结构使其具有许多特殊的理化性质。其环状结构和空腔可以包络不同的化合物，如有机分子、稀有气体、无机化合物等，形成包合物，被包络的化合物称为客体，环糊精称为主体。

自 1891 年 Villiers 发现环糊精至今已有一百多年，环糊精化学的发展主要经历了三个阶段：

① 发现阶段（1891 年~20 世纪 30 年代）：继 Villiers 发现环糊精后，1903 年 Schardinger 成功地分离出了环糊精的产生菌株——软化芽孢杆菌，并用来消化淀粉得到两种晶体化合物，通过与碘-碘化钾反应得到的晶体晶型和颜色为依据，分别命名为  $\alpha$ -和  $\beta$ -环糊精；接下来 Pringsheim 研究发现，这种结晶性环糊精及其乙酰化产物能结合各种有机化合物生成复合体。

② 系统研究环糊精及其包合物阶段（20 世纪 30~70 年代）：Freudenberg 最先得到纯环糊精，并于 1935 年与合作者一起根据乙酰溴和多甲基化反应产物的水解结果，提出环糊精是葡萄糖单元以麦芽糖方式结合的环状分子，分子内只含  $\alpha$ -1,4 配糖键；在 1948~1950 年间，他们又发现  $\gamma$ -环糊精并确认了其结构；与此同时，French 和 Cramer 等分离、表征了环糊精的物理化学性质，指出还可能存在环更大的分子以及与其他有机分子生成的复合体。这一时期的研究结果使人们认识到环糊精在工业领域的应用潜力。

③ 环糊精的工业化生产及应用阶段（20 世纪 70 年代至今）：20 世纪 70 年代初，具有法定资格单位出示了环糊精毒理学研究报告后，环糊精化学研究进入了鼎盛时期。据统计，1970~1997 年这 27 年间共发表了 13000 篇有关环糊精的论文、专利和会议摘要。1971 年，Szejtli 和 CHINOIN 药物化学工厂组建生物化学研究实验室（BRL），开展环糊精在药物、食品、化妆品和分析化学领域的研究，1991 年成立的 CYCLOLAB 股份有限公司，推出了大量环糊精在食品、医药等领域的应用技术；1971 年，日本人 Horikoshi 在碱性发酵条件下分离出环糊精葡萄糖基转移酶，在无溶剂条件下生产环糊精可实现 75%~80% 收率，从而使  $\beta$ -环糊精的价格大幅度下降；Kobayashi 致力于  $\alpha$ -环糊精生成酶作用机理的研究，提出了用软化芽孢杆菌生产  $\alpha$ -环糊精的最佳工艺，建立了由超滤膜反应器组成的连续生产工艺，

由于采用稀淀粉溶液为底物，提高了产品收率；德国的 wacker-chemic 公司筛选得到一株分泌  $\gamma$ -环糊精生成酶的碱性杆菌，用遗传工程方法有望使酶的收率提高、价格大幅下降。

环糊精由淀粉转化生成，是一个高附加值的产品。我国是淀粉生产大国，2007 年淀粉产量近 1650 万吨，居世界第二位。以 1kg 玉米为例，加工成粉条可增值 80%，转化成环糊精则增值 20 倍。近几年来，全球环糊精生产量已经突破 1 万吨，其中 90% 以上为  $\beta$ -环糊精。环糊精及其衍生物在食品、医药、化工、香精香料、农业等领域得到广泛应用。作为碳水化合物化学的一个重要分支，环糊精的研究亦是当前超分子化学研究的热点之一。中国科学院徐光宪院士指出：环糊精超分子科学是 21 世纪化学领域 11 个突破口之一。但长期以来，国内关于环糊精研究方面的科技专著极少。作者多年来一直从事环糊精的科学研究工作，指导的从事环糊精研究的博士、硕士研究生已有 7 位毕业，他们主要从事环糊精糖基转移酶、 $\gamma$ -环糊精、麦芽糖基环糊精、半乳糖基环糊精、羟丙基环糊精以及环糊精在活性食品包装中的应用等研究。作者将这些研究成果加以整理，并结合国内外最新资料，汇集本书。

本书共分为八章，主要介绍了环糊精的概念、种类、结构、性质，环糊精及其衍生物的制备、表征及应用。本书可作为高校化工、食品、医药等专业的本科生和研究生的参考书，亦可供高校、科研院所从事环糊精研究的教研科研人员以及环糊精生产企业的技术人员参考。

参加本书编写工作的还有：袁超博士、沈汪洋博士和于博博士。

在本书编辑出版过程中，得到了化学工业出版社赵玉清编辑的大力支持和帮助，特致谢意。

由于编者水平有限，书中难免有不妥之处，敬请读者批评指正。

金征宇

2008 年 11 月于江南大学

# 缩 略 语

AE	氨乙基	DDS	药物传输系统
AITC	异硫氰酸烯丙酯	DE	葡萄糖值
ALA	硫辛酸	DE- $\beta$ -CD	二乙基- $\beta$ -环糊精
APE	烷基酚乙氧基醚	DEAE	二乙基氨基乙基
APTES	$\gamma$ -氨丙基三乙氧基硅烷	DM- $\beta$ -CD	二甲基- $\beta$ -环糊精
$\gamma$ - APTS	$\gamma$ -氨丙基三乙氧基硅烷	DMAP	4-二甲氨基吡啶
ATP	三磷酸腺苷	DMF	二甲基甲酰胺
AUC	给药后大鼠正常收缩压 (SAP) 下降百分率-时间曲线下面积	DMSO	二甲亚砜
BAC	溴乙酰纤维素	DP	聚合度
BSA	牛血清白蛋白	DPPH	1,1-二苯基苦基苯肼
CA	环状淀粉	DS	取代度
cAMP	环磷酸腺苷	DSC	差示扫描量热法
CAS	溴化氰活化的琼脂糖	DTA-TGA	差热-热重分析
CC	纤维素碳酸盐	EC	电色谱
CD	环糊精 (cyclodextrin)	EDTA	乙二胺四乙酸
$\alpha$ -CD	$\alpha$ -环糊精	EHEN	<i>N</i> -乙基- <i>N</i> -羟乙基-亚硝酸胺
$\beta$ -CD	$\beta$ -环糊精	EPI	环氧氯丙烷
$\gamma$ -CD	$\gamma$ -环糊精	ESI-MS	电喷雾电离质谱
CDn	大环糊精	FAB-MS	快速原子轰击质谱
CDP	环糊精聚合物	FID	氢火焰离子化检测器
CGE	毛细管凝胶电泳	Gal- $\alpha$ -CD	半乳糖基 $\alpha$ -环糊精
cGMP	环磷酸鸟苷	Gal- $\beta$ -CD	半乳糖基 $\beta$ -环糊精
CGTase	环糊精葡萄糖基转移酶	Gal- $\gamma$ -CD	半乳糖基 $\gamma$ -环糊精
CM	羧甲基	GC	气相色谱
CM- $\beta$ -CD	羧甲基- $\beta$ -环糊精	G <sub>2</sub> -CD	麦芽糖基环糊精
CM- $\beta$ -CDP	羧甲基 $\beta$ -环糊精聚合物	G <sub>1</sub> -CD	葡萄糖基环糊精
CS	环糊精合成	$\alpha$ -G <sub>2</sub> F	麦芽糖基氟化物
CTAC	十六烷基三甲基氯化铵	GSC	气-固色谱
CZE	毛细管区带电泳	GLC	气-液色谱
DA	多巴胺	GPx	谷胱甘肽过氧化物酶
		GTP	三磷酸鸟苷
		GUG	葡萄糖醛基-葡萄糖基- $\beta$ -环糊精

HEMA	甲基丙烯酸-2-羟乙酯	PEG	聚乙二醇
HMDI	1,6-六亚甲基二异氰酸酯	PGE1	前列腺 E1
HPAEC	高效离子色谱	PIB	聚异丁烯
HP- $\beta$ -CD	羟丙基- $\beta$ -环糊精	PIF	光化学诱导荧光
HPLC	高效液相色谱	PM	吡哆胺
HPMC	羟丙基甲基纤维素	PMP	磷酸吡哆胺
IR	红外光谱	PMVE	聚甲基乙烯基醚
LAE	脂肪醇聚氧乙烯醚	PNPG	对硝基苯酚- $\alpha$ -半乳糖苷
LC-MS	液相色谱-质谱	PP	聚丙烯
LD <sub>50</sub>	半数致死量	PPG	聚丙二醇
L-HPC	低取代羟丙基纤维素	PVC	聚氯乙烯
LR-CD	大环-环状糊精	PVP	聚乙烯吡咯烷酮
Mal- $\beta$ -CD	麦芽糖基- $\beta$ -环糊精	PVPP	聚乙烯聚吡咯烷酮
M- $\beta$ -CD	甲基- $\beta$ -环糊精	QAE	季铵基乙基
MCT- $\beta$ -CD	一氯三嗪- $\beta$ -环糊精	RO	反渗透
MFM	微孔滤膜	RSD	相对标准偏差
MIC	最小抑菌浓度	SAM	自组装单分子膜
MID	最小抑菌量	SBE- $\beta$ -CD	磺丁基醚- $\beta$ -环糊精
MIP	分子印迹聚合物	SDS	十二烷基硫酸钠
MTD	最大耐受量	SDS-PAGE	变性聚丙烯酰胺凝胶电泳
MWCO	截留分子量	SE	磺酸乙基
MWNTs	多壁碳纳米管	SFC	超临界流体色谱
NAD	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	SP	磺酸丙基
NADH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸	TA- $\beta$ -CD	三乙酰基- $\beta$ -环糊精
NAP	萘普生	TBDMs	叔丁基二甲基硅烷
NF	纳滤	TBDMsCl	叔丁基二甲基氯硅烷
NMR	核磁共振	TC- $\beta$ -CD	三苯氨羰基- $\beta$ -环糊精
<i>p</i> -NPAC	对硝基苯基醋酸酯	TDI	甲苯二异氰酸酯
NR	中性红	TEAE	三乙基氨基乙基
OP	辛基苯酚聚氧乙烯醚	TE- $\beta$ -CD	三乙基- $\beta$ -环糊精
OV-17	苯基甲基聚硅氧烷	TGA	热重分析
P	磷酸基	TLC	薄层色谱
PAB	对氨基苄基	TM- $\beta$ -CD	三甲基- $\beta$ -环糊精
PAE	邻苯二甲酸酯	TMS	四甲基硅烷
PAGE	聚丙烯酰胺凝胶电泳	TNS	2-对甲苯胺基-6-萘磺酸钠
PCMB	对氯汞苯甲酸	Tris	三羟甲基氨基甲烷
PE	聚乙烯	TsCl	对甲苯磺酰氯
		UF	超滤

# 目 录

<b>第一章 绪论</b> .....	1
第一节 环糊精的概念、分类与发展历史 .....	1
一、环糊精的发现与发展历史 .....	1
二、环糊精的概念与范围 .....	3
三、环糊精的分类 .....	3
第二节 环糊精的结构与性质 .....	8
一、环糊精的结构 .....	8
二、环糊精的性质 .....	10
第三节 环糊精的包埋特性与表征 .....	17
一、环糊精的包埋特性 .....	17
二、液体中环糊精包合物的形成及其表征 .....	17
三、环糊精固体包合物的制备及其晶体结构 .....	24
四、环糊精固体包合物的表征方法 .....	28
参考文献 .....	30
<b>第二章 环糊精制备用酶</b> .....	32
第一节 环糊精糖基转移酶 .....	32
一、环糊精糖基转移酶概述 .....	32
二、发酵法制备环糊精糖基转移酶 .....	49
三、环糊精糖基转移酶的分离纯化 .....	55
第二节 分支环糊精制备用酶 .....	66
一、分支环糊精种类及其制备用酶 .....	66
二、普鲁兰酶转化底物的特性及其来源 .....	68
三、异淀粉酶转化底物的特性及其来源 .....	70
四、半乳糖苷酶的来源及其转移酶活性 .....	71
第三节 环糊精制备用酶的固定化 .....	75
一、固定化酶的制备方法 .....	76
二、固定化酶的特性及应用 .....	85
参考文献 .....	91
<b>第三章 环糊精的制备技术</b> .....	96
第一节 环糊精的制备基础 .....	96



一、不同环糊精糖基转移酶对淀粉质原料的生物转化 .....	96
二、环糊精的酶法制备技术 .....	98
三、影响环糊精收率的因素与过程控制 .....	100
四、酶转化产物中环糊精的分离纯化 .....	105
五、环糊精含量的分析 .....	106
第二节 $\alpha$ -环糊精的制备 .....	107
一、 $\alpha$ -环糊精糖基转移酶的反应工艺条件 .....	107
二、 $\alpha$ -环糊精的分离纯化工艺 .....	108
三、 $\alpha$ -环糊精的工业化制备流程 .....	108
第三节 $\beta$ -环糊精的制备 .....	109
一、 $\beta$ -环糊精糖基转移酶的反应工艺条件 .....	109
二、 $\beta$ -环糊精的分离纯化工艺 .....	111
三、 $\beta$ -环糊精的工业化制备流程 .....	112
第四节 $\gamma$ -环糊精的制备 .....	113
一、 $\gamma$ -环糊精糖基转移酶的反应工艺条件 .....	113
二、 $\gamma$ -环糊精的分离纯化工艺 .....	116
三、 $\gamma$ -环糊精的工业化制备流程 .....	116
第五节 大环糊精的制备 .....	118
一、大环糊精制备基础 .....	118
二、大环糊精的分离纯化工艺 .....	119
三、展望 .....	120
参考文献 .....	120

<b>第四章 分支环糊精的制备 .....</b>	<b>122</b>
第一节 分支环糊精的制备基础 .....	123
一、分支环糊精的合成机制 .....	123
二、以环糊精和麦芽糊精/淀粉为原料酶法制备分支环糊精 .....	123
三、以环糊精和麦芽低聚糖氟化物为原料酶法制备分支环糊精 .....	123
四、半乳糖苷酶的制备及其酶法合成半乳糖基分支环糊精 .....	124
第二节 麦芽糖基环糊精的制备 .....	124
一、普鲁兰酶逆向合成麦芽糖基环糊精的条件 .....	124
二、麦芽糖基环糊精的分离纯化工艺 .....	129
三、麦芽糖基环糊精的分析检测技术 .....	136
第三节 半乳糖基环糊精的制备 .....	140
一、半乳糖苷酶的制备技术 .....	141
二、半乳糖苷酶制备半乳糖基环糊精的条件 .....	158
三、半乳糖基环糊精的分析检测技术 .....	166
第四节 其他酶修饰环糊精的制备 .....	173
一、葡萄糖基环糊精的制备技术 .....	173

二、甘露糖基环糊精的制备技术	173
三、 $\alpha$ -半乳糖基-葡萄糖基环糊精的制备技术	173
四、 $\alpha$ -半乳糖基-麦芽糖基环糊精的制备技术	173
参考文献	174
<b>第五章 环糊精化学衍生物的制备</b>	176
第一节 环糊精化学衍生物的制备基础	176
一、环糊精化学修饰方法及途径	176
二、环糊精醚衍生物	179
三、环糊精酯衍生物	181
四、特殊功能化修饰环糊精	183
五、环糊精聚合物	187
第二节 甲基环糊精的制备	192
一、甲基环糊精	192
二、甲基环糊精的化学制备工艺条件	193
三、甲基环糊精的分离纯化	194
四、甲基环糊精的分析检测技术	194
第三节 羟丙基- $\beta$ -环糊精的制备	197
一、羟丙基- $\beta$ -环糊精	197
二、羟丙基- $\beta$ -环糊精的化学制备工艺条件	199
三、羟丙基- $\beta$ -环糊精的分离纯化	204
四、羟丙基- $\beta$ -环糊精的分析检测技术	204
第四节 环糊精聚合物的制备	216
一、环糊精聚合物的种类	216
二、环糊精聚合物的制备技术	217
三、环糊精聚合物的分析方法	225
参考文献	228
<b>第六章 环糊精在超分子化学中的应用基础</b>	230
第一节 概述	230
一、超分子化学的概念及研究范围	230
二、环糊精在超分子化学中的地位	230
三、环糊精超分子化学研究内容与现状	230
第二节 环糊精模拟酶	230
一、生物酶的结构及催化机理	231
二、环糊精模拟酶的制备原理	233
三、典型的环糊精模拟酶的模式	235
第三节 分子识别与自集	240
一、环糊精及其衍生物的分子识别作用	240

二、环糊精及其衍生物的分子自集与组装·····	242
三、我国在环糊精的分子识别与组装领域的研究进展·····	247
参考文献·····	247
<b>第七章 环糊精的工业应用</b> ·····	249
第一节 环糊精在食品及活性食品包装中的应用·····	249
一、环糊精在食品中的应用·····	249
二、环糊精在活性食品包装中的应用·····	266
第二节 环糊精在医药工业中的应用·····	279
一、环糊精在药物配方中的应用·····	282
二、环糊精对药物释放的影响·····	283
三、环糊精在靶向药物中的应用·····	284
四、环糊精衍生物在前列腺素E药剂制备中的应用实例·····	284
第三节 环糊精在日用化学品工业中的应用·····	291
一、环糊精在化妆品中的应用·····	291
二、环糊精在纺织品中的应用·····	293
三、环糊精在涂料工业上的应用·····	295
参考文献·····	297
<b>第八章 环糊精的非工业应用</b> ·····	299
第一节 环糊精在分析化学中的应用·····	299
一、环糊精在色谱和电泳分离对映体中的应用·····	299
二、环糊精的荧光增强、协同增敏和诱导室温磷光作用·····	303
三、制备新型化学传感器·····	304
四、痕量金属的测定·····	307
第二节 环糊精在环境保护中应用·····	307
一、环糊精促进污染物的生物转化，降低污染物的毒性·····	307
二、环糊精对土壤的生物修复作用·····	308
三、环糊精对环境污染物的催化降解·····	313
四、用环糊精去除环境中有机污染物和重金属·····	314
五、环糊精在环境检测中的应用·····	315
第三节 环糊精在农业中的应用·····	316
一、对农作物及蔬菜的增产效应·····	316
二、农药的调节、增溶和长效作用·····	317
三、植物生长素·····	319
四、在饲料中的应用·····	320
参考文献·····	320
<b>索引</b> ·····	321

# 第一章 绪 论

环糊精 (cyclodextrins, CDs) 是由芽孢杆菌属 (*Bacillus*) 的某些种产生的葡萄糖基转移酶 (CGTase) 作用于淀粉而生成的一类环状低聚糖, 由 Villiers 在 1891 年首次发现, 并于 1935 年由 Freudenberg 和 French 表征了其结构。环糊精最显著的特征是具有一个环外亲水、环内疏水且有一定尺寸的立体手性空腔, 这种特殊结构使其具有许多特殊的理化性质。其环状结构和空腔可以包络不同的化合物, 如有机分子、稀有气体、无机化合物等, 形成包合物, 被包络的化合物称为客体, 环糊精称为主体。客体分子通过范德华引力和氢键被环糊精所“束缚”, 产生包合物新物相。

目前, 环糊精及其衍生物已经发展成为超分子化学中最重要的主体, 并在医药、食品、化工、材料、环保和分析化学等领域应用广泛。

## 第一节 环糊精的概念、分类与发展历史

### 一、环糊精的发现与发展历史

#### 1. 环糊精的发现

自 1891 年 Villiers 发现环糊精, 至今已有一百多年, 目前它已发展成为超分子化学最重要的主体。Villiers 最早从芽孢杆菌属 (*Bacillus*) 淀粉杆菌 (*Bacillus amylobacter*) 的 1kg 淀粉消化液中分离出 3g 可以在水中重结晶的物质, 确定其组成为  $(C_6H_{10}O_5) \cdot 3H_2O$ 。由于其没有还原性且能被酸分解, 故叫它“木粉”(cellulosine), 当时还不能确证它的结构和许多特殊性质。12 年后, 也就是在 1903 年, Schardinger 用分离的菌株消化淀粉得到两种晶体化合物, 并且确认它们与 Villiers 分离出的“木粉”是同一种物质。为了区别, 将与碘、碘化钾反应生成蓝灰色晶体的称作  $\alpha$ -环糊精 ( $\alpha$ -cyclodextrin), 生成红棕色晶体的称作  $\beta$ -环糊精 ( $\beta$ -cyclodextrin), dextrin 取自 dextrose, 后者是葡萄糖的早期名称。这种用碘液反应生成晶体的晶型和颜色判断  $\alpha$ -、 $\beta$ -环糊精的方法沿用至今。Schardinger 成功地分离出纯芽孢杆菌, 取名软化芽孢杆菌 (*Bacillus macerans*), 至今仍然是生产和研究中经常使用的菌种。为了纪念他对建立环糊精化学基础的贡献, 环糊精也曾被称为“Schardinger (沙丁格) 糊精”。继 Schardinger 之后, 在环糊精化学研究中起领导作用的是 Pringsheim, 他发现这种结晶性糊精和它的乙酰化产物能结合各种

有机化合物,生成复合体(complexes)。由于使用不适宜的冰点降低法确定分子量<sup>①</sup>,以及许多推测缺乏事实依据,这一时期的研究工作进展很慢。

## 2. 环糊精化学的发展历史

自1891年Villiers发现环糊精至今,环糊精化学的发展主要经历了三个阶段:

(1) 发现阶段(1891年~20世纪30年代) 继Villiers发现环糊精后,1903年Schardinger成功地分离出了环糊精的产生菌株——软化芽孢杆菌,并用来消化淀粉得到两种晶体化合物,通过与碘-碘化钾反应得到的晶体晶型和颜色为依据,分别命名为 $\alpha$ -和 $\beta$ -环糊精;接下来Pringsheim研究发现,这种结晶性环糊精及其乙酰化产物能结合各种有机化合物生成复合体。

(2) 系统研究环糊精及其包合物阶段(20世纪30~70年代) Freudenberg最先得到纯环糊精,并于1935年与合作者一起根据乙酰溴和多甲基化反应产物的水解结果,提出环糊精是葡萄糖单元以麦芽糖方式结合的环状分子,分子内只含 $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)糖苷键;在1948~1950年间,他们又发现 $\gamma$ -环糊精并确认了其结构;与此同时,French和Cramer等分离、表征了环糊精的物理化学性质,指出还可能存在环更大的分子以及与其他有机分子生成的复合体。这一时期的研究结果使人们认识到环糊精在工业领域的应用潜力。

(3) 环糊精的工业化生产及应用阶段(20世纪70年代至今) 20世纪70年代初,具有法定资格单位出示了环糊精毒理学研究报告后,环糊精化学研究进入了鼎盛时期。据统计,1970~1997年这27年间共发表了13000篇有关环糊精的论文、专利和会议摘要。1971年,Szejtli和Chinoin药物化学工厂组建生物化学研究实验室(BRL),开展环糊精在药物、食品、化妆品和分析化学领域的研究;1991年成立的Cyclolab股份有限公司,推出了大量环糊精在食品、医药等领域的应用技术;1971年,日本人Horikoshi在碱性发酵条件下分离出环糊精葡萄糖基转移酶,在无溶剂条件下生产环糊精,可实现75%~80%收率,从而使 $\beta$ -环糊精的价格大幅度下降;Kobayashi致力于 $\alpha$ -环糊精生成酶作用机理的研究,提出了用软化芽孢杆菌生产 $\alpha$ -环糊精的最佳工艺,建立了由超滤膜反应器组成的连续生产工艺,由于采用稀淀粉溶液为底物,提高了产品收率;德国的Wacker-Chemic公司筛选得到一株分泌 $\gamma$ -环糊精生成酶的碱性杆菌,用遗传工程方法有望使酶的收率提高、价格大幅下降。

在环糊精的生产应用中,被称为第一代产物的母体 $\beta$ -环糊精在食品加工或医药等领域应用时,常由于溶解性和一些物理性质方面的缺陷而受到一定限制;而 $\alpha$ -环状糊精空腔内径小,常只能包接较小分子的客体物质,应用范围小; $\gamma$ -环状糊精的孔穴内径大,但生产成本高,其应用也受到限制。因此,为了扩大环糊精的应用领域,常需对其进行改性修饰,利用化学修饰或酶法修饰的方法将取代基引入环糊精分子中,对其理化性质加以改进。目前许多修饰环糊精,诸如甲基化环糊精、羟丙基化环糊精、葡萄糖基和麦芽糖基环糊精,都已经实现商品化生产并投放市场。

一般将化学修饰环糊精以及酶法修饰生成的均分支环糊精叫作第二代产物,而

<sup>①</sup> 指相对分子质量,全书同。

由糖基修饰的杂分支环糊精称为第三代环糊精。

## 二、环糊精的概念与范围

环糊精是由芽孢杆菌 (*Bacillus*) 的某些种产生的环糊精葡萄糖基转移酶 (CGTase) 作用于淀粉而生成的一类环状低聚糖。

关于环糊精化学的范围, 长期以来仅限于常用的  $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -环糊精。虽然在 20 世纪 50 年代就已证明存在大于 8 个吡喃葡萄糖环的  $\delta$ -、 $\epsilon$ -、 $\zeta$ -、 $\eta$ -环糊精, 但是直到进入 90 年代后才陆续证明这些环更大的环糊精的构象和性质。大环分子借助非共价键互相作用, 识别与结合各种底物, 这种奇妙的性质给化学家以机会, 可以设计优异的分子受体, 像生物体中存在的环肽、抗生素。而环糊精的各种惊人性质和糖类的生理活性, 诱发化学家去创造种类繁多的环状低聚糖。它们的组成单元不限于  $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖, 而是扩展到用化学法由  $\alpha$ -D-吡喃阿卓糖、 $\alpha$ -D-吡喃甘露糖等以  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4) 链连接的环状低聚糖, 以及以环 (1 $\rightarrow$ 3)、(1 $\rightarrow$ 2)、(1 $\rightarrow$ 6) 键连接的低聚吡喃糖苷。随后又合成出由 L-糖和 L-、D-吡喃糖交替组成的环状低聚糖等。这些从二糖衍生物通过环二聚生成环葡四糖, 到由 17 个乃至更高葡萄糖基组成的环状低聚糖, 它们的大环拓扑多种多样, 不仅为在生物药物和材料科学方面的应用扩大了范围, 其合成操作也为新超分子构筑提供了方法。

## 三、环糊精的分类

### 1. 常见环糊精

环糊精是由 D-吡喃型葡萄糖单元通过  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4) 糖苷键连接而成的一类环状低聚麦芽糖。根据葡萄糖单元数目的不同 (6~13 个), 环糊精可以分为  $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -、 $\delta$ -…… $\theta$ -环糊精等, 其中最常见的是聚合度分别为 6、7 和 8 的  $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -环糊精 (图 1-1)。

### 2. 分支环糊精

分支环糊精也可用化学法合成, 但在绝大多数情况下还是用酶法制备。按结构上的差异, 分支环糊精主要分为两种: 均分支环糊精和杂分支环糊精。具体分类见图 1-2。

### 3. 环糊精化学衍生物

环糊精化学衍生物主要包括环糊精醚衍生物、环糊精酯衍生物、环糊精聚合物、环糊精高分子衍生物以及其他衍生物。具体分类如图 1-3 所示。

### 4. 大环糊精

大环糊精是一类由 9 个以上葡萄糖基组成的环状糊精混合物的总称。第一次报道聚合度在 9~13 的大环糊精是 1965 年, 但却没有引起人们的高度重视。1996 年 T. Takaha 等人的研究表明, D-酶 (EC 2.4.1.25) 以直链淀粉作为底物时, 直链淀粉可以发生环化反应, 生成环状  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)-葡聚糖, 亦即大环糊精, 其聚合度从 17 到几百不等。该研究小组于 1998 年再次证实 D-酶作用于支链淀粉也能进行分子内糖基转移而发生环化反应。由于麦芽糖转糖基酶 (EC 2.4.1.25) 和 D-酶这两种酶的结构和催化相似性, 提示如果用麦芽糖转糖基酶作用于淀粉, 也可能催化淀粉糖基的分子

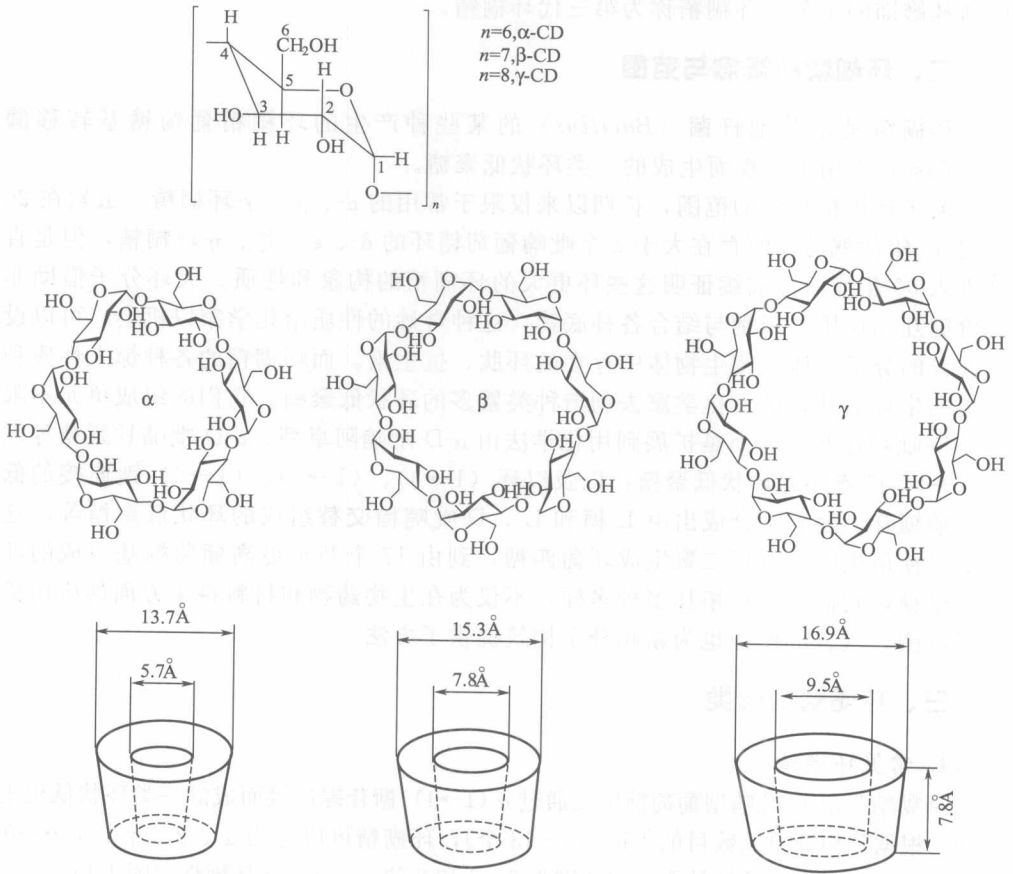


图 1-1 三种常见环糊精的分子结构  
 $(1\text{\AA}=10^{-10}\text{m}=0.1\text{nm})$

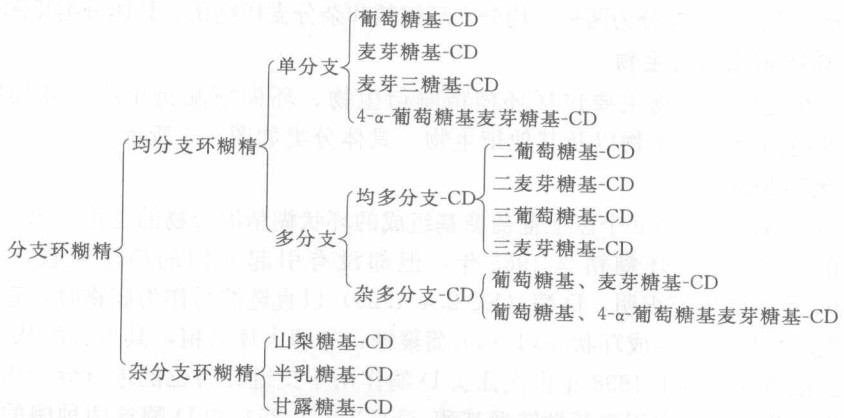


图 1-2 分支环糊精 (CD) 的分类

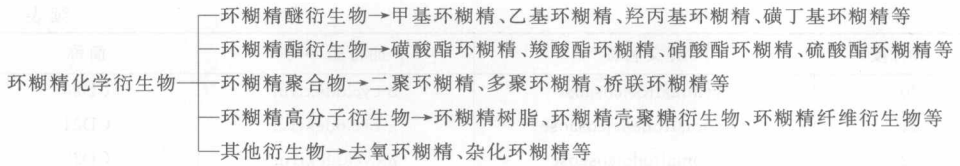


图 1-3 环糊精化学衍生物的分类

内转移生成大环糊精。Y. Terada (1998) 等人利用从 *Thermus aquaticus* ATCC 33923 克隆的麦芽糖转糖基酶基因，在 *E. coli* 中表达获得的麦芽糖转糖基酶，作用于直链淀粉，证实该酶同样可以像 D-酶一样催化淀粉分子内的糖基转移形成大环糊精。同时，有研究证实，不仅麦芽糖转糖基酶和 D-酶可以作用于淀粉生产大环糊精，而且几乎所有的 4- $\alpha$ -糖基转移酶如 CGT 酶 (EC 2. 4. 1. 19)、分支酶 (EC 2. 4. 1. 18) 和 GDE 酶 (EC 2. 4. 1. 25/EC 3. 2. 1. 33) 都可以催化淀粉形成大环糊精。

(1) 大环糊精的命名与分类 目前，大环糊精还没有很统一的名称，大环糊精的英文名称比较多，其专业术语有 cycloamyloses (环状淀粉，简称 CA)、large-ring cyclodextrins (大环-环状糊精，简称 LR-CD)、large cyclodextrins (大环糊精，简称 CD<sub>n</sub>) 和 cyclic  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)-glucans (环状  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)-葡聚糖)。当前未见标准的中文译名，通过研究有关资料并考察该化合物的分子构成，参考现有的英文名称，认为译为“大环糊精”比较合适。其“大环”用于区别普通意义的  $\alpha$ -、 $\beta$ -和  $\gamma$ -环糊精，糊精是“经酸或酶降解的淀粉制品”。此外，由于大环糊精是一类聚合度不同的混合物的总称，很难像聚合度是 6、7、8 的  $\alpha$ -、 $\beta$ -和  $\gamma$ -环糊精一样具体给予特定的希腊字母前缀；尽管有的资料给出了由聚合度而来的部分大环糊精名称的希腊字母前缀 (见表 1-1)，但显得不实用和烦琐，而且当聚合度更大，甚至几百时，很难通过希腊字母前缀来命名。现在比较通用的是缩写成 CD<sub>n</sub>，其中 CD 意为环糊精 (cyclodextrin)，*n* 代表聚合度，比如聚合度为 20 的大环糊精可以称为 CD<sub>20</sub>。

表 1-1 大环糊精的英文名称及简称

聚合度	英文名称	加希腊字母	简称
9	cyclomaltononaose	$\delta$ -cyclodextrin	CD9
10	cyclomaltodecaose	$\epsilon$ -cyclodextrin	CD10
11	cyclomaltoundecaose	$\zeta$ -cyclodextrin	CD11
12	cyclomaltododecaose	$\eta$ -cyclodextrin	CD12
13	cyclomaltotridecaose	$\theta$ -cyclodextrin	CD13
14	cyclomaltotetradecaose	$\iota$ -cyclodextrin	CD14
15	cyclomaltopentadecaose	$\kappa$ -cyclodextrin	CD15
16	cyclomaltohexadecaose	$\lambda$ -cyclodextrin	CD16
17	cyclomaltoheptadecaose	$\mu$ -cyclodextrin	CD17
18	cyclomaltooctadecaose	$\nu$ -cyclodextrin	CD18
19	cyclomaltotonadecaose	$\xi$ -cyclodextrin	CD19



续表

聚合度	英文名称	加希腊字母	简称
20	cyclomaltoeicosaose	$\alpha$ -cyclodextrin	CD20
21	cyclomaltoheneicosaose	$\pi$ -cyclodextrin	CD21
22	cyclomaltodoicosaose	$\rho$ -cyclodextrin	CD22
23	cyclomaltotriicosaose	$\sigma$ -cyclodextrin	CD23
24	cyclomaltotetraicosaose	$\tau$ -cyclodextrin	CD24
25	cyclomaltopentaicosaose	$\upsilon$ -cyclodextrin	CD25
26	cyclomaltohexaicosaose	$\phi$ -cyclodextrin	CD26
27	cyclomaltoheptaicosaose	$\psi$ -cyclodextrin	CD27
28	cyclomaltooctaicosaose	$\omega$ -cyclodextrin	CD28
29	cyclomaltononaicosaose	—	CD29
30	cyclomaltotriacontaose	—	CD30
31	cyclomaltohentriacontaose	—	CD31
$n$	—	—	CD $n$

(2) 大环糊精的结构和性质 大环糊精一般认为是聚合度大于 9 的环状葡萄糖，通常情况，聚合度较小的大环糊精都形成一个独立的环，立体结构为一圆筒，但是，当聚合度较大时，形成的环比较复杂。随着聚合度不同，所形成的环的大小和结构也不同。目前尚不知道当聚合度上升到多少时大环糊精具有 2 个环状疏水内腔，但知道聚合度小于 14 的具有一个较大的疏水内腔；聚合度为 26 折叠成“8”字形状，具有 2 个疏水内腔（见图 1-4）。然而，即使同样是一个疏水内腔，其结构和性质差异也非常大，对客体分子也会具有不同的俘获能力，这正是大环糊精的奇异之处。

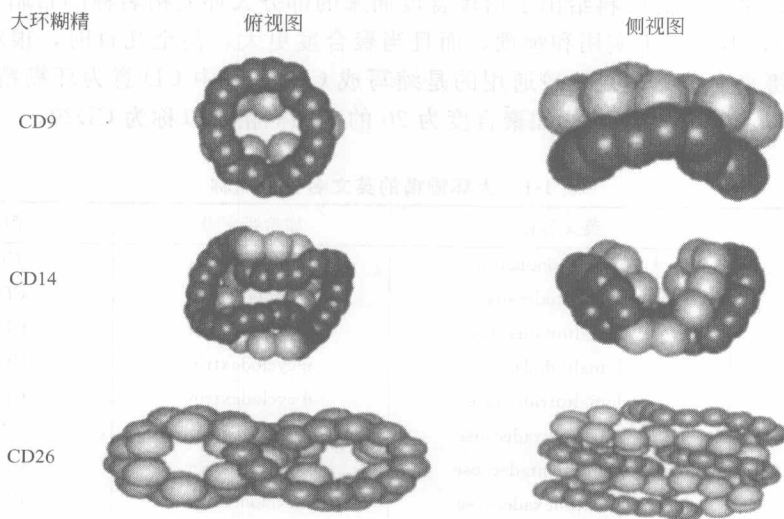


图 1-4 部分大环糊精环状结构模型图