



# 喹啉修饰 $\beta$ -环糊精键合胆酸客体的热力学研究

李楠, 陈湧, 张瀛溟, 李志强, 刘育\*

元素有机化学国家重点实验室; 南开大学化学系, 天津 300071

\*通讯作者, E-mail: yuliu@nankai.edu.cn

收稿日期: 2010-04-30; 接受日期: 2010-06-02

**摘要** 采用微量热滴定、核磁共振和分子模拟等方法研究了三唑基喹啉修饰 $\beta$ -环糊精(**1**)和羟基喹啉基修饰 $\beta$ -环糊精(**2**)同胆酸(CA)、脱氧胆酸(DCA)、甘胆酸(GCA)和牛磺胆酸(TCA)的键合行为。二维核磁和分子模拟研究表明胆酸客体分子的尾链和D环部分从大口端进入了环糊精空腔。微量热滴定研究表明两种喹啉基修饰环糊精键合胆酸客体的过程由焓驱动, 并且伴随着明显的熵损失, 说明主-客体间键合的驱动力主要来自于氢键和范德华相互作用。与天然环糊精相比, 喹啉基修饰环糊精对胆酸客体的键合有着更为有利的焓变和更为不利的熵变。

**关键词**  
环糊精  
喹啉  
胆酸  
热力学  
量热滴定

## 1 引言

环糊精是由多个D-吡喃葡萄糖单元通过 $\alpha$ -1,4糖苷键首尾相连形成的大环化合物, 具有疏水的空腔和亲水的表面, 可以包结各种客体分子形成超分子配合物。因此, 环糊精及其衍生物在分子识别、分子组装和药物传输等多个领域中发挥着广泛的作用<sup>[1-6]</sup>。众所周知, 环糊精在水溶液中与客体分子形成包结配合物的驱动力主要包括疏水相互作用、范德华相互作用、氢键、偶极-偶极相互作用、静电相互作用等几种分子间弱相互作用<sup>[7]</sup>。通过对环糊精的化学修饰可以调节环糊精主体与客体分子间弱作用力的协同效果, 从而有效地扩展天然环糊精对客体的键合能力和选择性。因此, 设计和合成各种新型的环糊精衍生物受到了化学家的广泛关注<sup>[8]</sup>。另一方面, 环糊精键合客体分子的热力学行为可以通过多种实验方法进行检测, 其中微量热滴定<sup>[9, 10]</sup>是最有效的方法之一。通过一次微量热滴定可以同时得到主-客体键合的稳定常数和焓变, 从而推测环糊精和客体分子进行包结配位时各种弱相互作用力的贡献, 这在医药和食品等领域有着重要的应用价值<sup>[11, 12]</sup>。

在众多的客体分子中, 胆酸是一种非常重要的

生物两亲分子。它不仅可以帮助消化脂肪, 还可以与治疗高血脂类疾病的药物相互作用<sup>[13]</sup>。因此环糊精与胆酸类客体分子键合行为被广泛地研究<sup>[13-21]</sup>。Breslow<sup>[22]</sup>, Cooper<sup>[23]</sup>, Ollila<sup>[24]</sup>等人分别报道了在不同条件下天然 $\beta$ -环糊精或修饰 $\beta$ -环糊精对胆酸客体的键合热力学。结果显示 $\beta$ -环糊精非常适合包结胆酸客体分子。近来, 我们也报道了一些 $\beta$ -环糊精衍生物对胆酸客体分子选择键合行为的热力学起源<sup>[22-28]</sup>。在本文中, 我们选择两种喹啉基修饰 $\beta$ -环糊精, 即三唑基喹啉修饰 $\beta$ -环糊精(**1**)和羟基喹啉基修饰 $\beta$ -环糊精(**2**), 作为主体, 采用微量热滴定、核磁共振和分子模拟等方法研究了他们对四种胆酸客体, 即胆酸(CA)、脱氧胆酸(DCA)、甘胆酸(GCA)和牛磺胆酸(TCA)的键合行为和热力学参数。本文旨在考查含有刚性喹啉侧臂的修饰环糊精键合客体分子的驱动力和热力学起源, 特别是从热力学的角度分析主-客体结构和热力学参数之间的关系。

## 2 实验部分

### 2.1 试剂与仪器

胆酸(CA: Cholate)、脱氧胆酸(DCA:

Deoxycholate)、甘胆酸(GCA: Glycochate)、牛磺胆酸(TCA: Taurocholate)均为市售产品, 未加处理直接使用, 其分子结构见图 1. 喹啉修饰环糊精 **1** 和 **2** 根据文献[29, 30]合成, 其结构见图 2. 磷酸缓冲溶液(pH 7.20,  $I = 0.1$  M)用二次蒸馏水配制, 在量热滴定实验中作为溶剂. 荧光光谱在 Edinburgh Analytical Instruments FL900CD 荧光光谱上测定. 二维核磁谱在 Varian Mercury VX300 核磁光谱上测定.

## 2.2 微量热滴定实验

微量热滴定在美国 Microcal 公司生产的 VP-ITC 型微量量热仪上进行, 使用前首先对仪器进行校正. 校正方法为, 以文献报道的热力学数据为标准, 进行 $\beta$ -环糊精和环己醇的包结配位反应的微量热滴定实验, 得到了与文献值一致的结果<sup>[31]</sup>. 喹啉修饰环糊精与胆酸客体的微量热滴定实验于一个大气压, 298.15 K 下在 pH 7.20 的磷酸缓冲溶液中进行. 在滴定实验前, 所有溶液都进行减压排气. 实验中采取主体滴定客体的方式, 即将主体溶液加到 250  $\mu\text{L}$  的注射器中, 客体溶液注射到 1.4227 mL 的样品池中. 在 300 r/min 转速下, 经过温度平衡和基线平衡后, 以每滴 10  $\mu\text{L}$

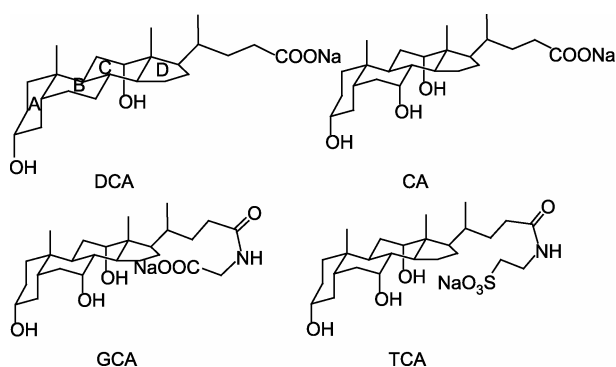


图 1 客体分子的结构

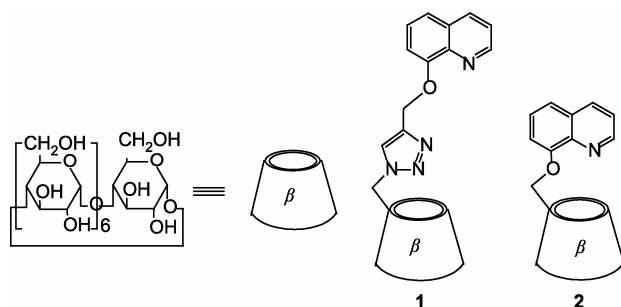


图 2 喹啉修饰环糊精 **1** 和 **2** 的结构

的体积以等时间间隔(25.6 s)将主体溶液缓缓滴入样品池中, 连续滴加 25 滴. 主体化合物的浓度为 8.14~9.00 mM, 客体分子的浓度为 0.24~0.58 mM, 低于胆酸的临界胶束浓度(CMC)<sup>[23, 32]</sup>. 图 3 为典型的量热滴定曲线图. 由反应热减去稀释热得到的“净反应热”用量热仪附带的 Origin 软件采取“单位点”键合模式进行数据拟合. 图 4 给出了主体 **1** 与客体分子 GCA 的滴定拟合结果.

为了保证实验的可靠性, 每组数据都平行测定两次. 表 1 中给出的每组主-客体键合的热力学参数和误差.

## 2.3 $pK_a$ 值的测定

为确定在中性条件下(pH 7.20)时主体 **1** 和 **2** 是否质子化, 我们测定了不同 pH 值主体化合物的荧光发射光谱. 在 pH 1.68 时主体 **2** 的发射峰为 483 nm. 随着 pH 值的升高在 406 nm 左右出现新峰, 碱性条件下基本达到平衡. 我们选择 406 nm 和 483 nm 两个波长

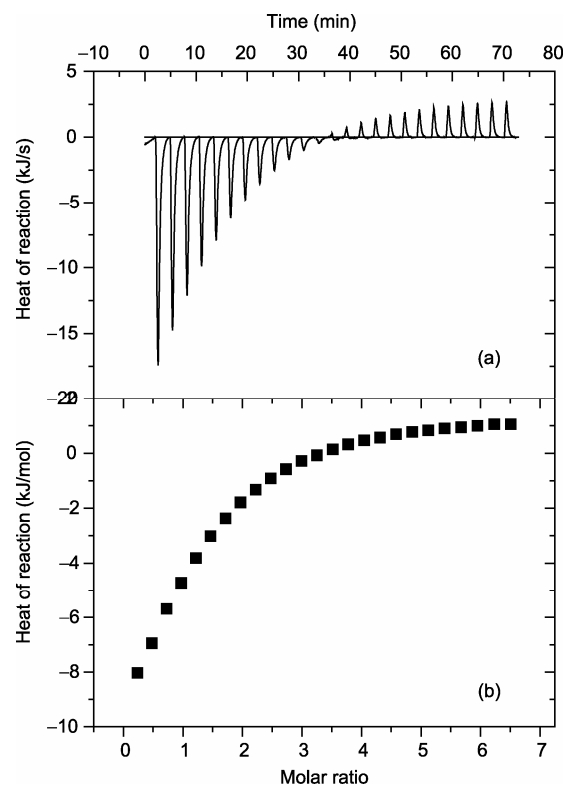


图 3 磷酸缓冲溶液中, 298.15 K 时主体 **1** 与客体 GCA 的量热滴定曲线. (a) 将主体 **1** 溶液(9.00 mM)以每滴 10  $\mu\text{L}$  的体积连续滴加到 GCA 客体溶液(0.26 mM)中的原始滴定曲线. (b) 对(a)图滴定曲线积分得到的反应热

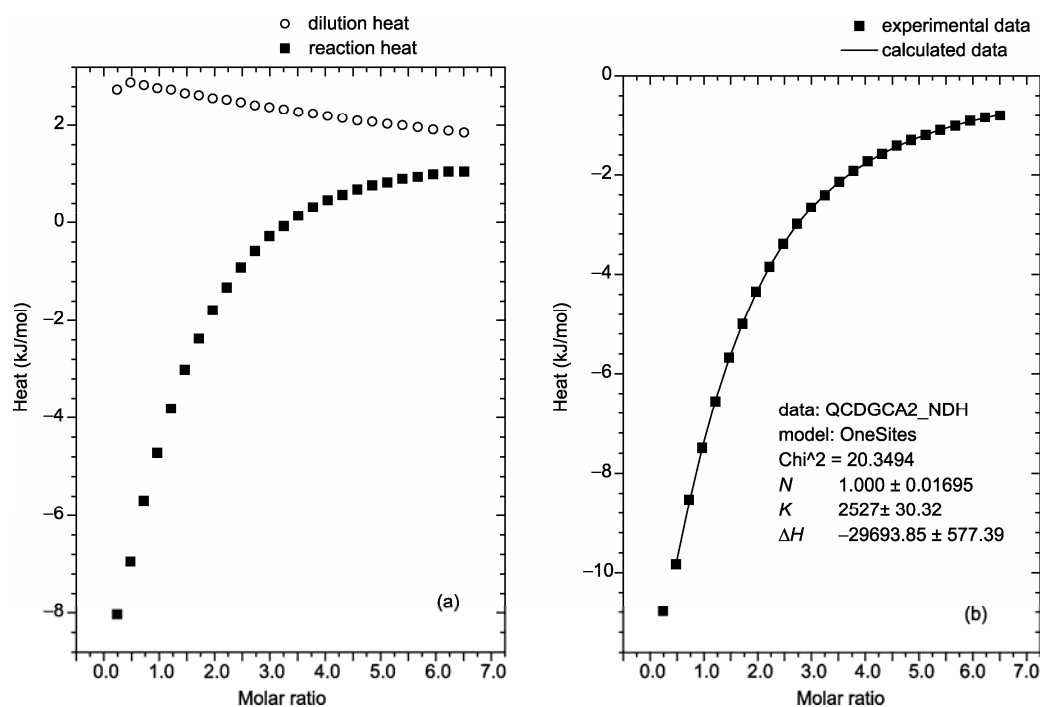


图4 (a) 主体2的稀释热和主体2与客体GCA的反应热. (b) 由反应热扣除稀释热后得到的净热量及通过“单位点”键合模式进行拟合的结果

表1 主体1和2及天然环糊精与客体分子在pH 7.20的磷酸缓冲溶液中包结配位的稳定常数( $K_s$ )、吉布斯自由能变化( $\Delta G^\circ$ )、焓变( $\Delta H^\circ$ )和熵变( $T\Delta S^\circ$ )

主体	客体	$K_s$ ( $M^{-1}$ )	$\Delta G^\circ$ ( $kJ\ mol^{-1}$ )	$\Delta H^\circ$ ( $kJ\ mol^{-1}$ )	$T\Delta S^\circ$ ( $kJ\ mol^{-1}$ )
$\beta$ -CD <sup>a)</sup>	CA	4070 ± 80	-20.6	-23.0 ± 0.5	-2.4
	DCA	4840 ± 20	-21.0	-25.8 ± 0.0	-4.8
	GCA	2350 ± 70	-19.3	-23.0 ± 0.1	-3.7
	TCA	2290 ± 10	-19.2	-23.8 ± 0.1	-4.6
1	CA	2216 ± 99	-19.09 ± 0.11	-25.04 ± 1.61	-5.94 ± 1.72
	DCA	2007 ± 49	-18.85 ± 0.06	-51.92 ± 1.21	-33.07 ± 1.28
	GCA	2434 ± 94	-19.33 ± 0.10	-31.07 ± 1.38	-11.74 ± 1.47
	TCA	3478 ± 80	-20.21 ± 0.06	-23.98 ± 0.35	-3.76 ± 0.40
2	CA	2443 ± 123	-19.33 ± 0.12	-35.60 ± 3.07	-16.25 ± 3.19
	DCA	3177 ± 17	-19.99 ± 0.01	-33.89 ± 0.34	-13.90 ± 0.36
	GCA	2811 ± 33	-19.68 ± 0.03	-34.94 ± 0.93	-15.24 ± 0.96
	TCA	2809 ± 46	-19.68 ± 0.04	-30.37 ± 0.39	-10.68 ± 0.43

a) 文献[26]

拟合出不同pH值下的主体2水溶液的荧光发射强度图, 如图5. 根据Henderson-Hasselbach公式 ( $pK_a = pH -$

$\log \frac{F_a - F}{F - F_b}$ ,  $F_a$ 、 $F_b$ 分别为平衡时和起始的荧光强度),

用两个波长下的荧光强度分别对pH作图, 所拟合出的直线与横坐标的交点即为 $pK_a$ . 两波长下求得的 $pK_a$ 分别为5.75和4.28, 说明主体2在中性环境内不会发生质

子化. 根据文献报道, 主体1的 $pK_a$ 为4.09, 所以主体1在中性环境内也没有质子化<sup>[29,30]</sup>.

### 3 结果与讨论

#### 3.1 二维核磁

二维核磁光谱是研究环糊精空腔和客体分子间

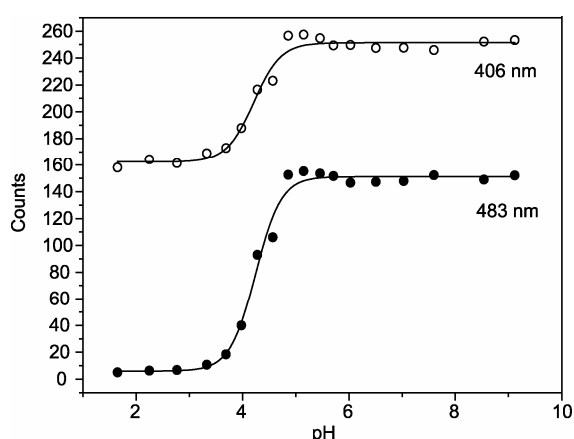


图5 406 nm 和 483 nm 两个波长下不同 pH 值的主体 **2** 水溶液的荧光发射强度图.  $[2] = 2.0 \times 10^{-5} \text{ M}$ ,  $\lambda_{\text{ex}} = 303 \text{ nm}$

键合模式的一种非常有效的手段. 根据二维核磁原理, 两个距离足够近的质子能给出 NOE 信号, 而通过指认 NOE 相关峰, 可以推断环糊精取代基或客体分子在环糊精空腔内的位置<sup>[33, 34]</sup>. 图 6 给出了主体 **2** 的 NOESY 谱图, 图中峰 A 对应于 8-羟基喹啉基上的芳香质子与环糊精空腔中的 H3/H5/H6 质子间的 NOE 相关, 说明了 8-羟基喹啉基自包结于环糊精的空腔内. 通过比较可以发现 8-羟基喹啉质子与环糊精 H5/H6 质子的 NOE 相关强度大于它与环糊精 H3 质子的 NOE 相关强度. 由于 H3 质子位于环糊精的大口端而 H5/H6 质子位于环糊精的小口端, 因此可以推断 8-羟基喹啉基从小口端自包结进入环糊精空腔中. 另外二维核磁实验还证明, 主体 **1** 在溶液中不存在自包结.

图 7 给出了 **1**/DCA 体系在  $\text{D}_2\text{O}$  中 ROESY 光谱. 图中相关峰 B 代表 DCA 的 C18 位上的 G18 质子(用 Gn 表示胆酸上的质子)与环糊精 H3/H5/H6 质子的 NOE 相关, 相关峰 C 代表 DCA 的 G21 质子与环糊精 H3/H5/H6 质子的 NOE 相关. 峰 D, E 代表 DCA 的 D 环上的部分质子及疏水尾部与环糊精上 H3/H5/H6 的 NOE 相关. 通过比较相关峰的强度, 我们发现环糊精的 H3 质子给出与 DCA 质子更强的 NOE 相关. 由此可以推断, DCA 的 D 环和疏水尾链从大口端进入到环糊精空腔中.

**2**/DCA 体系的 ROESY 光谱见图 8. 相关峰 B 代表 DCA 的 G18 质子与环糊精 H3/H5/H6 质子的 NOE 相关, 相关峰 C 代表 DCA 的 G21 质子与环糊精 H3/H5/H6 质子的 NOE 相关. 相关峰 E 是 DCA 的 D

环上部分质子及疏水尾部与环糊精上 H3/H5/H6 质子的 NOE 相关. 通过比较相关峰的强度, 我们发现环糊精的 H3 质子给出与 DCA 质子更强的 NOE 相关. 由此可以推断, DCA 同样是通过 D 环和疏水尾链从大口端进入到环糊精空腔中. 需要注意的是, 图 6 中对应于 8-羟基喹啉基上的芳香质子与环糊精 H3/H5/H6 质子间的 NOE 相关消失了, 这说明喹啉基在键合客体后移出了环糊精的空腔.

### 3.2 键合计量比

众所周知, 天然环糊精及其衍生物和结构匹配的客体分子可以形成计量比 1:1 的包结配合物<sup>[26, 27, 35-37]</sup>. 本文实验中, 微量热滴定拟合结果的 N 值均在 1 左右, 表明主-客体之间形成了计量比 1:1 的包结配合物. 同时, 我们对主-客体包结配合物进行了分子模型研究(图 9). 结果表明, 主体 **1** 和 **2** 的疏水空腔中只能包结一个胆酸客体分子.

### 3.3 键合能力和热力学参数

大量文献报道表明, 主-客体之间的诱导适合在环糊精的包结过程中起着至关重要的作用. 客体分子与环糊精主体空腔的尺寸或形状的匹配程度直

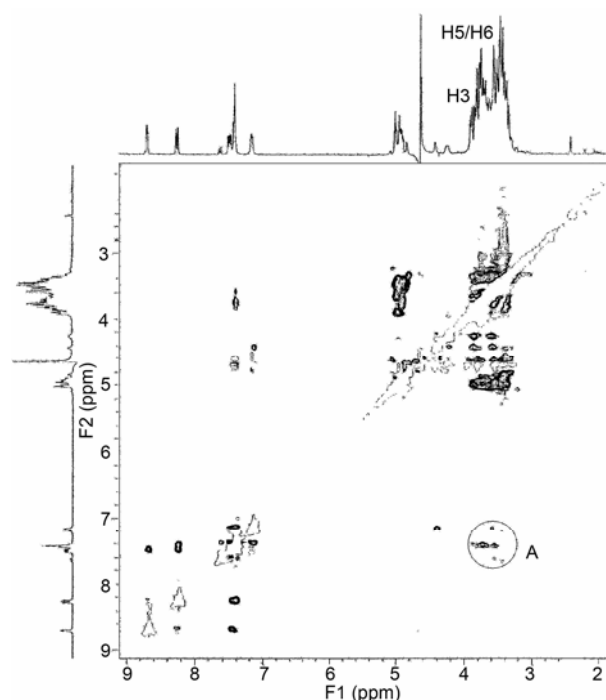


图6 主体 **2** 在  $\text{D}_2\text{O}$  中的 NOESY 谱图

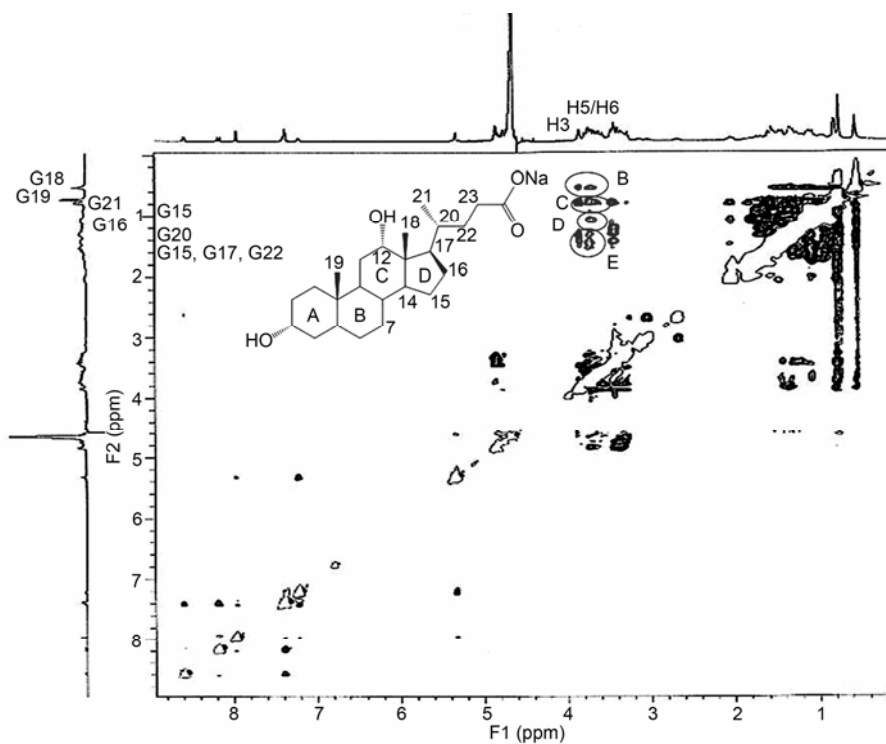


图7 1/DCA体系在D<sub>2</sub>O中的ROESY光谱

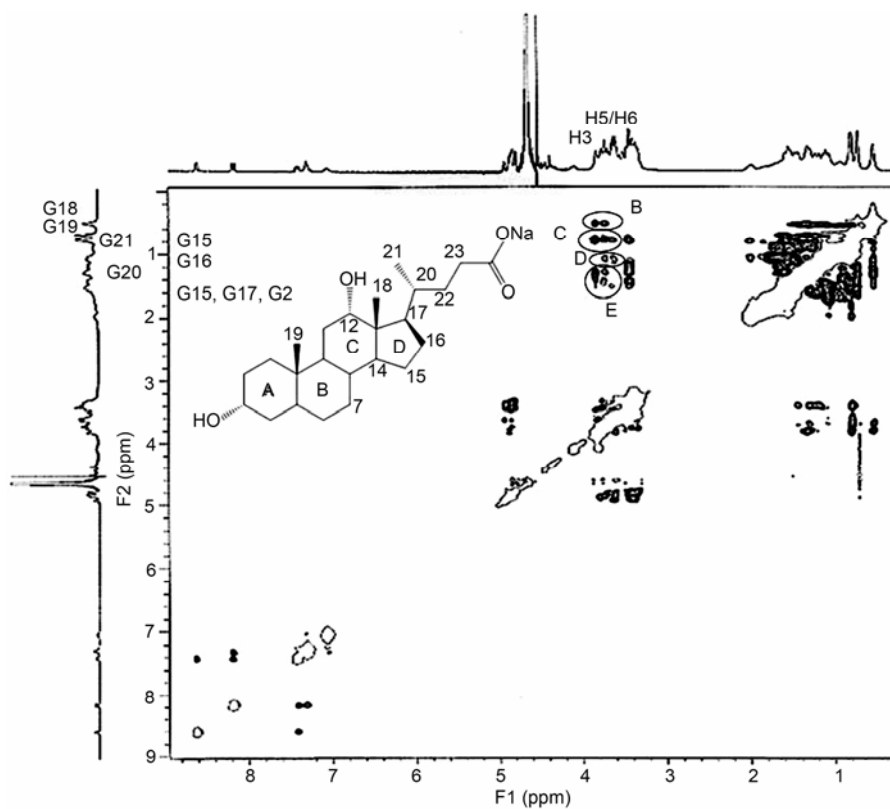


图8 2/DCA体系在D<sub>2</sub>O中的ROESY光谱

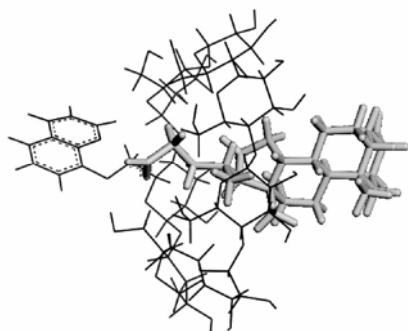
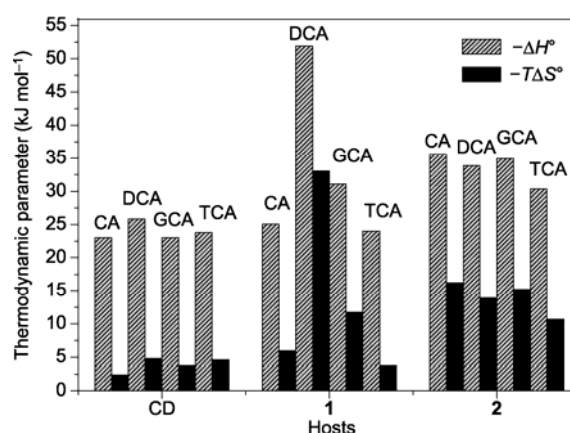


图9 主体2键合客体分子DCA的分子模型

接影响着键合能力的强弱<sup>[37]</sup>. 表1列出了喹啉修饰环糊精**1**和**2**以及天然环糊精键合各种胆酸客体的键合常数和热力学参数. 从表1可以看出, 主体**1**和**2**对四种胆酸客体键合均给出了有利的焓变和不利的熵变, 说明喹啉修饰环糊精**1**和**2**与胆酸客体的包结配位过程主要由焓控制. 由于在众多的主-客体非共价弱相互作用中, 范德华相互作用和氢键等主要贡献于焓, 而疏水相互作用主要贡献于熵, 因此我们推测喹啉修饰环糊精键合胆酸客体的驱动力主要来源于主-客体间的范德华相互作用和氢键.

为了更明显地显示焓熵的变化, 图10给出了实验测得的焓变和熵变的柱状图. 可以看出, 虽然主体**1**和**2**对四种胆酸客体的键合常数与天然环糊精基本相似, 但其与胆酸客体键合时的焓变( $\Delta H^\circ$ )和熵变( $T\Delta S^\circ$ )明显高于天然环糊精的数据. 例如, 主体**1**键合DCA的焓变和熵变的绝对值比天然 $\beta$ -环糊精的相应值分别高26.1 kJ mol<sup>-1</sup>和28.3 kJ mol<sup>-1</sup>. 我们推测, 喹啉修饰环糊精键合胆酸客体时较负的焓变主要源于主-客体间强的氢键作用. 如前文所述, 胆酸客体的尾链和D环被包结在环糊精的空腔中, 使得胆酸尾链上的羧基或磺酸基靠近环糊精上的喹啉基团. 这样的键合模式有利于胆酸尾链上的羧基或磺酸基与主体**1**和**2**的喹啉基上N或O原子以及环糊精小口端的众多羟基形成氢键, 从而导致有利的焓变. 另外, 胆酸尾链与主体**1**和**2**的喹啉基团间的范德华作用也是形成有利焓变的重要原因. 但是从图中也能看到主体**1**和**2**键合胆酸客体时产生了

图10 主体**1**和**2**及天然环糊精键合胆酸客体的焓变和熵变柱状图

更为不利的熵变. 这可能同样是主体**1**和**2**与胆酸客体间较强的氢键相互作用所导致的. 由于氢键相互作用具有一定的方向性, 主-客体间大量氢键的形成很大程度上限制了主-客体包结配合物的构型, 降低了胆酸客体的平动和转动自由度, 从而导致了熵损失. 另一方面, 主-客体包结配位过程中的脱溶剂化效应会导致体系的熵增. 然而, 由于主体**1**和**2**在中性条件下并无电荷存在, 其自身的溶剂化较弱, 所以主-客体包结配位时发生的脱溶剂效应也随之减弱. 作为构型固定和脱溶剂效应两个方面的综合结果, 主体**1**和**2**键合胆酸的过程给出了更为不利的熵变.

#### 4 结论

本文选择了两种刚性喹啉基修饰的 $\beta$ -环糊精作为主体化合物, 研究了它们对四种胆酸客体的键合模式、键合能力和热力学参数. 二维核磁和分子模拟研究给出了精确的包合物结构, 显示出胆酸客体的尾链从大口端进入到环糊精的空腔中. 从热力学角度来讲, 主体**1**和**2**对胆酸客体的包结是焓驱动的, 伴随着不利的熵变, 其键合客体的焓变和熵变明显高于天然环糊精, 这主要归因于主-客体之间较强的氢键相互作用.

**致谢** 本工作得到国家重点基础研究发展计划重大研究计划(2006CB932900)、国家自然科学基金(20932004, 20721202 & 20772062)资助, 特此致谢.

## 参考文献

- 1 Szejtli J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chem Rev*, 1998, 98: 1743—1753
- 2 Connors KA. The stability of cyclodextrin in complexes in solution. *Chem Rev*, 1997, 97: 1325—1357
- 3 Vyas V, Saraf S, Saraf S. *J Inclusion Phenom. & Macrocyclic Chem*, 2008, 62: 23—42
- 4 Chen Y, Liu Y. Cyclodextrin-based bioactive nanosupramolecules. *Chem Soc Rev*, 2010, 39: 495—505
- 5 赵彦利, 刘育. 苯基修饰 $\beta$ -环糊精的自组装行为. 中国科学 B 辑: 化学, 2005, 5: 378—384
- 6 李媛, 吉丽, 王刚, 宋丽晴, 何斌, 李莉, 聂宇, 吴尧, 顾忠伟.  $\alpha$ -环糊精/聚乙二醇自组装超分子纳米药物载体. 中国科学 B 辑: 化学, 2010, 3: 247—254
- 7 Matsui Y, Nishioka T, Fujita T. Quantitative structure-reactivity analysis of the inclusion mechanism by cyclodextrins. *Top Curr Chem*, 1985, 128: 61—89
- 8 Li J, Loh XJ. Cyclodextrin-based supramolecular architectures: synthesis, structures, and applications for drug and gene. *Adv Drug Delivery Rev*, 2008, 60: 1000—1017
- 9 Rekharsky MV, Inoue Y. Complexation thermodynamics of cyclodextrins. *Chem Rev*, 1998, 98: 1875—1917
- 10 Martin C, Sanchez F, Jimenez R, Prado R, Perez-Tejeda P, Lopez-Cornejo P. Salt and solvent effects on the kinetics and thermodynamics of the inclusion of the ruthenium complex  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(4,4'\text{-bpy})]^{2+}$  in  $\beta$ -cyclodextrin. *J Phys Chem B*, 2006, 110: 12959—12963
- 11 Messner M, Kurkov SV, Jansook P, Loftsson T. Self-assembled cyclodextrin aggregates and nanoparticles. *Int J Pharm*, 2010, 387: 199—208
- 12 Zhao MM, Wang HY, Yang B, Tao H. Identification of cyclodextrin inclusion complex of chlorogenic acid and its antimicrobial activity. *Food Chem*, 2010, 120: 1138—1142
- 13 Sjovall J, Setchell KDR. Techniques for extraction and group separation of bile acids. In: Setchell KDR, Kritchevsky D, Nair PP, Eds. *The Bile Acids-Chemistry, Physiology, and Metabolism*. New York: Plenum Press, 1988
- 14 Drechsler U, Belma Erdogan D, Rotello VM. Nanoparticles: Scaffolds for molecular recognition. *Chem Eur J*, 2004, 10: 5570—5579
- 15 Wang H, Chen Y, Li XY, Yu L. Synthesis of oligo(ethylenediamino)- $\beta$ -cyclodextrins modified gold nanoparticle as a DNA concentrator. *Mol Pharm*, 2007, 4: 189—198
- 16 Bogan AA, Thorn KS. Anatomy of hot spots in protein interfaces. *J M Biol*, 1998, 280: 1—9
- 17 Tsumoto K, Ogasahara K, Ueda Y, Watanabe K, Yutan K, Kumagai I. Role of Tyr residues in the contact region of anti-lysozyme monoclonal antibody HyHEL10 for antigen binding. *J Biol Chem*, 1995, 270: 18551—18557
- 18 Irie T, Uekama K. Cyclodextrins in peptide and protein delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 1999, 36: 101—123
- 19 Schaschke N, Fiori S, Weyher E, Escricuet C, Fourmy D, Müller G, Moroder L. Cyclodextrin as carrier of peptide hormones. Conformational and biological properties of beta-cyclodextrin/gastrin constructs. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 7030—703
- 20 Ueoka R, Matsumoto Y, Harada K, Akahoshi H, Ihara Y, Kato Y. Cyclodextrin-mediated deacylation of peptide esters with marked stereoselectivity. *J Am Chem Soc*, 1992, 114: 8339—8340
- 21 Hossain MA, Mihara H, Ueno A. Novel peptides bearing pyrene and coumarin units with or without  $\beta$ -cyclodextrin in their side chains exhibit intramolecular fluorescence resonance energy transfer. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 11178—11179
- 22 Yang Z, Breslow R. Very strong binding of lithocholic acid to  $\beta$ -cyclodextrin. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38: 6171—6172
- 23 Cooper A, Nutley MA, Cammilleri P. Microcalorimetry of chiral surfactant-cyclodextrin interactions. *Anal Chem*, 1998, 70: 5024—5028
- 24 Ollila F, Pentikäinen OT, Forss S, Johnson MS, Slotte JP. Characterization of bile salt/cyclodextrin interactions using isothermal titration calorimetry. *Langmuir*, 2001, 17: 7107—7111
- 25 Liu Y, Song Y, Wang H, Zhang HY, Wada T, Inoue Y. Selective binding of steroids by bridged bis( $\beta$ -cyclodextrin)s with 2,2'-biquinoline-4,4'-dicarboxylate: Fluorescence enhancement induced by chiral guest molecules. *J Org Chem*, 2003, 68: 3687—3690
- 26 Liu Y, Yang YW, Cao R, Song SH, Zhang HX, Wang LH. Thermodynamic origin of molecular selective binding of bile salts by aminated  $\beta$ -cyclodextrins. *J Phys Chem B*, 2003, 107: 14130—14139
- 27 Wang H, Cao R, Ke CF, Liu Y, Wada T, Inoue Y. Diastereomeric molecular recognition and binding behavior of bile acids by L/D-tryptophan-modified  $\beta$ -cyclodextrins. *J Org Chem*, 2005, 70: 8703—8711
- 28 Lin Y, Yun HM, Chen Y, Zhao YL. Synthesis of bridged and metallobridged bis( $\beta$ -cyclodextrin)s containing fluorescent oxamidobisbenzoyl linkers and their selective binding towards bile salts. *Chem Eur J*, 2006, 12: 3858—3868
- 29 Zhang YM, Chen Y, Li ZQ, Li N, Yu L. Quinolotriazole- $\beta$ -cyclodextrin and its adamantanecarboxylic acid complex as efficient water-soluble fluorescent  $\text{Cd}^{2+}$  sensors. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18: 1415—1420
- 30 Liu Y, Han BH, Sun SX, Wada T, Inoue Y. Molecular recognition study on supramolecular system. 20. Molecular recognition and

- enantioselectivity of aliphatic alcohols by L-tryptophan-modified  $\beta$ -cyclodextrin. *J Org Chem*, 1999, 64: 1487—1493
- 31 Rekharsky MV, Schwarz FP, Tewari YB, Goldberg RN, Tanaka M, Yamashoji Y. Thermodynamic and NMR study of the interactions of cyclodextrins with cyclohexane derivatives. *J Phys Chem*, 1994, 98: 4098—4103
- 32 Liu Y, Zhang N, Chen Y, Chen GS. Secondary assembly of bile salts mediated by  $\beta$ -cyclodextrin-terbium(III) complex. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14: 6615—6620
- 33 Bothner-By AA, Stephens RL, Lee JM, Warren CD, Jeanloz RW. Structure determination of a tetrasaccharide: transient nuclear Overhauser effects in the rotating frame. *J Am Chem Soc*, 1984, 106: 811—813
- 34 Neuhaus D, Williamson M. *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*. New York: VCH Publishers, 1989. 123—135
- 35 Tan ZJ, Zhu XX, Brown GR. Formation of inclusion complexes of cyclodextrins with bile-salt anions as determined by NMR titration studies. *Langmuir*, 1994, 10: 1034—1039
- 36 de Jong MR, Engbersen JFJ, Huskens J, Reinhoudt DN. Cyclodextrin dimers as receptor molecules for steroid sensors. *Chem Eur J*, 2000, 6: 4034—4040
- 37 Pistolis G, Balomenou I. Cyclodextrin cavity size effect on the complexation and rotational dynamics of the laser dye 2,5-diphenyl-1,3,4-oxadiazole: From singly occupied complexes to their nanotubular self-assemblies. *J Phys Chem B*, 2006, 110: 16428—16438

## Binding thermodynamics of quinolinyl-modified $\beta$ -cyclodextrins with bile salts

LI Nan, CHEN Yong, ZHANG YingMing, LI ZhiQiang & LIU Yu

State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry; Department of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China

**Abstract:** The binding behaviors of two  $\beta$ -cyclodextrin derivatives bearing 8-hydroxyquinolino and triazolylquinolino groups with bile salts were studied in aqueous buffer solution (pH 7.20) by means of microcalorimetric titration, 2D NMR spectroscopy and molecular modeling. The results showed that the side chain and D-ring of bile salts were encapsulated in the  $\beta$ -CD cavity from the wide opening. Thermodynamically, the host-guest binding behaviors were mainly driven by the favorable enthalpic changes, accompanied by the unfavorable entropic changes, and the hydrogen-bonding interactions and van der Waals interactions were the main driven forces governing the host-guest binding.

**Keywords:** cyclodextrin, quinoline, bile salt, thermodynamic, calorimetric titration