

研究简报 ·

极谱法研究大黄酸-环糊精包结物

李向军 连军 张勇 潘景浩*

(山西大学化学系 太原 030006)

大黄酸是中药大黄中的有效成份,具有抗菌、止咳和抗肿瘤作用.近年来对大黄酸的研究日渐深入,其应用日趋广泛.由于其水溶性低,且对胃肠有刺激作用,导致生物利用度低,应用受到了限制.环糊精是由葡萄糖基以1,4糖苷键连成的中空筒状化合物,具有疏水的内腔和亲水的外表面,可有效地包结各种客体分子,从而能改变客体分子的状态、稳定性、溶解度等理化特性^[1],文献曾经报道 β -环糊精与药物形成包结物,可提高溶解度^[2]及降低对胃的刺激性^[3].近来用电化学方法研究环糊精的报道日渐增多^[4,5].本文用极谱法研究了 β -环糊精及其衍生物与大黄酸的包结作用,测定了不同温度下的包结常数及部分包结物的热力学参数,其 rG_m 、 rH_m 均为负值,表明大黄酸-羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)的包结自发进行,包结物的形成过程为放热过程,升高温度不利于包结物的形成及稳定.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

BAS-100A电分析仪(美国BAS公司);工作电极:PAR-303电极系统;参比电极:Ag/AgCl电极,SCE;对电极:铂电极.DMP-40绘图仪(U.S.A.);JP-2示波极谱仪(成都分析仪器厂).大黄酸(中国药品生物制品检定所)储备液, 5×10^{-4} mol/L,乙醇溶解.羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD,Aldrich Chem. Co.)、羧甲基- β -环糊精(CM- β -CD,本校双少敏博士合成)、 α -环糊精(α -CD,Aldrich Chem. Co.)储备液, 1×10^{-2} mol/L.其它试剂均为分析纯,实验用水为去离子交换水.

1.2 实验方法

10 mL比色管中准确加入5 mL 0.02 mol/L $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot \text{H}_3\text{BO}_3$ 为底液,加入所需浓度的药物及环糊精溶液,用水补足10 mL,放置24 h后,选择合适的仪器操作参数,记录极谱峰高和峰电位.

2 结果与讨论

2.1 线性扫描伏安图

大黄酸在 NaH_2PO_4 、 K_2HPO_4 、KCl、 Na_2CO_3 、NaAc、 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot \text{H}_3\text{BO}_3$ 等介质中,其伏安扫描

本文1998-12-07收到;山西省回国留学人员科研基金和山西省自然科学基金资助项目

* 通讯联系人

均有峰出现,其中在 0.01 mol/L 的 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7\text{-H}_3\text{BO}_3$ (pH = 7.6) 溶液中于 -0.61 V 处产生一灵敏的还原峰(图 1),峰形较好,灵敏度高.故选择 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7\text{-H}_3\text{BO}_3$ 做底液.在 $1 \times 10^{-7} \sim 5 \times 10^{-5}$ mol/L 范围内,峰电流与浓度呈良好的线性关系, $r = 0.9925$, -CD、CM- -CD、HP- -CD 在 -0.61 V 附近没有电流响应,不影响大黄酸的测定.

2.2 有机溶剂的影响

在溶液中加入乙醇,随着乙醇加入量的增加,大黄酸的峰电流逐渐降低.但溶液中少量乙醇的存在,有助于包结物的形成^[6].故实验过程中,保持水:乙醇 = 9:1.

2.3 扩散电流的确定

当大黄酸浓度为 2×10^{-5} mol/L 时,其一阶导数波的上峰高于下峰,测定不同扫描速度 (ν) 下峰电流 (i_{p_x}), $i_{p_x} \sim \nu^{1/2}$ 的线性优于 $i_{p_x} \sim \nu$ 的线性,说明电流受扩散控制.

2.4 包结物的形成及包结比的测定

客体分子与 CD 形成包结物后,峰电流 i_p 降低,峰电位 E_p 负移. i_p 之降低,表明形成包结物后,扩散系数减小; E_p 之负移,表明形成包结物后,其还原需克服更大的活化能.大黄酸溶液中加入 -CD、HP- -CD 后, i_p 、 E_p 都发生变化,表明形成包结物,而加入 CM- -CD 后, i_p 、 E_p 均未发生变化,说明没有形成包结物.用等摩尔系列法,在大黄酸- -CD 体系中,配制总摩尔浓度相同,而大黄酸摩尔数与总摩尔数比值为 0~1 的系列溶液,以同浓度大黄酸溶液作对照,分别测定未加和加入 -CD 后的峰电流,即 i_{p_x} 及 $i_{p_{x-CD}}$,以相应的峰电流之差 ($i_{p_x} - i_{p_{x-CD}}$) 对大黄酸的摩尔分数 X_A 作图(图 2),由图知,当大黄酸的摩尔分数 X_A 为 0.5 时, i_{p_x} 最大,表明其包结比为 1:1,由于 -CD 的空腔口径与 HP- -CD 相似,故推知后者与大黄酸也形成 1:1 的包结.

2.5 电流法测定包结物包结常数

根据公式(包结比为 1:1)^[7]

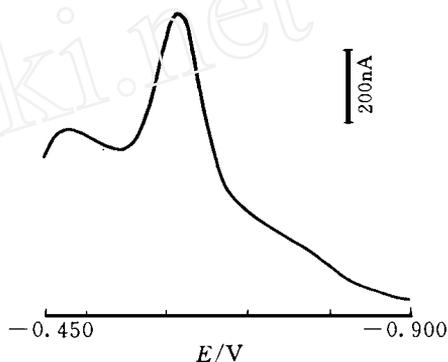


图 1 大黄酸的线性扫描示波极谱图

Fig. 1 The linear sweep oscillogram of rhein

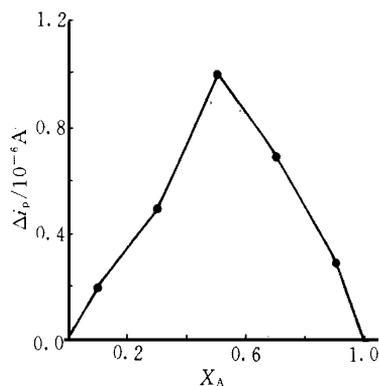


图 2 大黄酸-体系连续递变曲线(20)

Fig. 2 The series change curve of rhein - -CD system (20)
 X_A : The molar ratio of rhein

$$i_p^2 = \frac{K_d}{[CD]} (i_{p_x}^2 - i_p^2) + i_{p_x-CD}^2$$

式中 i_p 为包结物的峰电流值, i_{p_x} 为自由客体分子的峰电流值, K_d 为包结物的离解常数, $[CD]$ 为环糊精浓度. 由实验测定 i_p 和 i_{p_x} , 并以 i_p^2 对 $(i_{p_x}^2 - i_p^2) / [CD]$ 作图, 得一直线, 其斜率为 K_d , 则包结常数 $K = 1 / K_d$. 大黄酸与 CD 包结物的包结常数列于表 1.

表 1 大黄酸与 CD 包结物的包结常数(20 °C)

Tab. 1 The inclusion constants of Rhein-CD inclusion complexes(20 °C)

	Rhein- (-CD)	Rhein- (CM- -CD)	Rhein- (HP- -CD)
$K/L \cdot mol^{-1}$	3.36×10^2	—	1.93×10^3

由表 1 知, 大黄酸与 -CD、HP- -CD 形成了包结物, 而与 CM- -CD 不形成包结物.

2.6 大黄酸与 HP- -CD 包结物的热力学参数

分别在 20 °C、25 °C、30 °C 用电流法测定了大黄酸 - (HP- -CD) 包结物的包结常数, 根据公式 $\ln K_m = 2.303 RT \ln K$, 可计算 $\ln K_m$. 又据 $\ln K = - \Delta_r H_m / 2.303 RT + \Delta_r S_m / 2.303 R$, 以 $\ln K$ 对 $1/T$ 作图, 由直线的斜率和截距可以计算 $\Delta_r H_m$ 、 $\Delta_r S_m$, 大黄酸 - (HP- -CD) 包结物的热力学参数列于表 2:

表 2 大黄酸 - (HP- -CD) 包结物的热力学参数

Tab. 2 The thermodynamics parameter of rhein-HP- -CD inclusion complexes

t/°C	$K/L \cdot mol^{-1}$	$\ln K_m / KJ \cdot mol^{-1}$	$\Delta_r H_m / KJ \cdot mol^{-1}$	$\Delta_r S_m / J \cdot mol^{-1}$
20	1.93×10^3	- 18.4		
25	1.10×10^3	- 17.2	- 187.20	- 573.07
30	1.15×10^2	- 12.0		

2.7 讨论

(1) 表 1 给出, 大黄酸 - HP- -CD 的 $\ln K_m$ 为负值, 表明在此温度下, 包结过程自发进行. 但随着温度升高, 包结常数减小, $\Delta_r H_m$ 为负值, 表明包结物的形成为放热过程, 升高温度不利于包结物的形成及稳定.

(2) 由于 CM- -CD 在 pH = 7.6 时离解为带负电荷的基团, 而大黄酸在碱性条件下也以负电荷基团存在 (颜色由中性时的黄色变为紫红色), 二者之间存在着排斥作用, 在相同条件下, 大黄酸与 CM- -CD 的包结比与 HP- -CD 包结要困难一些, 与实验事实相符. 说明客体分子与环糊精的包结, 除了疏水-疏水相互作用以外, 还有电荷的相互作用. 因此, 制备环糊精包结物除了要考虑溶剂、投料比外, 选择适当温度及 pH 值都十分重要. 本文为进一步研究大黄酸-CD 包结物, 提供了依据.

Studies on the Inclusion Complexes of Rhein with CDs by Oscilloscope Polarography

Li Xiangjun Lian Jun Zhang Ying Pan Jinghao *

(Dept. of Chem., Shanxi Univ., Taiyuan 030006)

Abstract Inclusion action of rhein with CDs was studied by linear sweep oscilloscope polarography. The molar ratio of inclusion complexes of rhein with CDs are 1 : 1, the inclusion constants in different temperature have been determined and the thermodynamics parameter of some inclusion complexes have also been obtained. It indicates that in normal temperature, the inclusion procedure go on spontaneously, improving temperature is unfavorable to the formation of inclusion complexes.

Key words Oscilloscope polarography, Inclusion complexes, Rhein cyclodextrins

References

- 1 古俊,常雁,潘景浩.环糊精的实际应用进展.应用化学,1996,13(4):5~9
- 2 双少敏,潘景浩,郭祀远,李琳,蔡妙颜.溶解度法测定-环糊精芦丁包结物的形成常数.分析化学,1998,26(5):564~567
- 3 盛坤贤,蔡普生与-环糊精包合物降低致溃疡性.国外医学药学分册,1991,18(6):374
- 4 刘淑琴,刘志敏,潘景浩.环糊精包结物的电化学性质及其应用.电化学,1996,2(4):430
- 5 Shuqin Liu(刘淑琴),Huizhi Fan(樊惠芝),Wenhui Jia(贾文惠),Jinghao Pan(潘景浩). Study inclusion complex using hydroxypropyl- cyclodextrin as host molecule. Chinese Chemical Letters, 1997, 8(3):219
- 6 双少敏.药物-环糊精超分子体系包含行为的研究:[博士学位论文].广州:华南理工大学,1998
- 7 董绍俊,张东波.环糊精包络物的循环伏安法研究.化学学报,1998,46:335