

研究简报

 β -环糊精与巴比妥类化合物包合作用

何坚刚 方惠群*

(南京大学化学化工学院, 南京大学配位化学国家重点实验室, 南京 210093)

关键词: β -环糊精 巴比妥类化合物 包合物
分类号: O629.1 O641.4

环糊精是一类内腔疏水而外端亲水的环状寡聚糖, 由于它的特殊结构, 它可以依据范德华力、疏水作用力以及主客体分子间尺寸的匹配等与许多有机或无机化合物形成包合化合物, 从而成为超分子化学工作者感兴趣的研究热点^[1]。人们采用了多种手段来研究环糊精与客体分子的相互作用^[2]。环糊精已被广泛应用于医药、食品、化学工业等领域。

在医药中, 环糊精及其衍生物可用作配合剂或辅助添加剂以改善药物的物理和化学性质。巴比妥是一类在医药领域广泛使用的镇静安眠药, 人们已经研究了水溶液中 β -CD 与巴比妥的包合行为, 但固态下的包合物及其性质报道甚少^[3]。M. Kurozumi 用冻干的方法合成了 β -CD 与巴比妥类化合物的包合物, 而在乙酸乙酯中共沉淀未得到包合物^[3]。近年来我们研究了 β -CD 与巴比妥在水溶液中的包合行为^[4,5]。本文报道首次用水溶液中共沉淀法制备了巴比妥类化合物与 β -CD 的固态包合物。用红外光谱等分子光谱技术对水溶液包合物进行研究较少^[6]。我们用傅立叶变换红外光谱研究了固态主客体分子间的相互作用, 还用差示扫描量热分析技术研究了包合物的热性质, 研究了包合行为。这些研究揭示了包合化合物的一些普遍性质, 扩充了红外光谱在包合物体系研究中的适用范围。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

β -CD 购自南京发酵厂, 使用前在蒸馏水中重结晶两次, 巴比妥 (BAT) 与苯巴比妥 (PBT) 为分析纯 (北京化工厂)。元素分析采用 Perkin Elmer 240c 型元素分析仪, 核磁共振采用 Bruker Am-500 型核磁共振光谱仪。红外光谱采用 Nicolet 170sx 型傅立叶变换红外光谱仪, 差示扫描量热分析采用 Perkin Elmer DSC-2c 型量热仪。

1.2 包合物的合成

将 11.35 g β -CD 和 2.32 g 苯巴比妥 (各 0.01 mol) 加入到 90 ml 蒸馏水中, 控温 80 °C, 电磁搅拌约 2 小时后固体溶解, 再控温约 2 小时后静置在室温下, 包合物中呈微晶状晶体析出。

收稿日期: 1997-11-11。 收修改稿日期: 1998-03-19。

中国科学院长春应用化学研究所电分析化学开放实验室基金资助课题。

* 通讯联系人。

第一作者: 何坚刚, 男, 24 岁, 硕士研究生, 研究方向: 电分析化学。

在 60°C 下将产物烘干得到包合物约 3.2 g (以 β -CD-PBT 表示)。

β -CD 与巴比妥包合物的合成步骤与上述方法类似,唯一不同的是各 0.01 mol 的 β -CD 和巴比妥溶于 45 ml 控温 60°C 的水中,最终得到包合物约 4.5 g (以 β -CD-BAT 表示)。

2 结果与讨论

2.1 元素分析

若 β -CD 与 BAT 生成 1:1 包合物,则元素分析理论值为 C: 45.52%, H: 6.27%, N: 2.12%。我们在水溶液中用共沉淀法制得包合物 β -CD-BAT,实际元素分析结果为 C: 45.20%, H: 6.35%, N: 2.25%,与理论值相近,其包合比可视为 1:1,这与水溶液中荧光淬灭法得出的结论一致^[5]。

2.2 核磁共振谱

图 1 中 a, b, c 分别为 β -CD, β -CD-BAT 和 β -CD-PBT 的 ¹H NMR 谱。从 ¹H NMR 谱上可以看出, BAT 与 β -CD 相应质子的积分面积之比为 1:1,确证其包合比为 1:1,这与元素分析和荧光法得出的结论一致。

在重水溶液中, β -CD ¹H NMR 谱的主要峰归属为 H₁ (双峰, δ 5.07), H₃ (三重峰, δ 3.97), H₅ 和 H₆ (δ 3.90~3.85), H₂ (两个双峰, 分别为 δ 3.66 与 δ 3.64), H₄ (三重峰, δ 3.58)。重水峰 (HDO) 位置为 δ 4.84。在 β -CD-BAT 包合物的 ¹H NMR 谱中, H₅ 与 H₆ 谐振峰明显分开, H₁ 峰向高场移动 0.01 ppm, 而 H₃ 质子峰则向高场移动 0.05 ppm, 由于 H₃, H₅ 质子为 β -CD 腔内质子, 质子峰向高场移动表明巴比妥分子与 β -CD 内侧质子发生了相互作用。

H₅ 峰向高场移动而 H₆ 质子 (窄口端质子) 峰位置不变, 表明巴比妥分子与 β -CD 的包合方式是客体分子从截锥型腔体的宽端进入主体腔内并与 β -CD 形成包合物。另一方面, 巴比妥分子的甲基和亚甲基上的质子峰分别向低场移动 0.06 ppm 和 0.04 ppm, 表明巴比妥分子的取代基也参与了与 β -CD 的配合。

β -CD-PBT 包合物的 ¹H NMR 谱也表明 β -CD 与 PBT 分子间的包合比为 1:1, β -CD 的 H 和 H₄ 峰明显分开, 表明 β -CD-PBT 的包合方式与 β -CD-BAT 一致。PBT 苯环上的质子峰在被 β -CD 包合后发生明显分裂, 表明苯巴比妥分子的苯环部分也被包含入 β -CD 腔内, 并在主体内腔的作用下使苯环上质子的化学环境发生变化。

2.3 红外光谱

巴比妥类化合物与 β -CD 的包合物及 1:1 物理混合物的傅立叶变换红外光谱 (FTIR) 图如图 2 和图 3 所示, 从图 2 中可以看出巴比妥 1679 cm⁻¹ 与 1761 cm⁻¹ 处的羰基振动峰 (也称酰胺 I 带) 在与 β -CD 包合后红移至 1715 cm⁻¹ 和 1785 cm⁻¹。由于内酰胺的羰基伸缩振动峰在环张力增强的情况下会向高频移动^[7], 因此从红外光谱上可知巴比妥已被包含进 β -CD 腔内并在主体分子内腔的作用下使六元环张力增加。1380 cm⁻¹ 处的峰为巴比妥的 C-H 峰, 包合后此峰消失而在 1371 cm⁻¹ 处出现一新峰, 说明巴比妥的 -CH₃ 基团也被包含于 β -CD 腔内。此外, 巴比妥的其它红外峰都在包合后或多或少发生了改变, 说明随着巴比妥整个分子包合进 β -CD 后, 客体分子的振动和转动受到了主体分子的阻碍。图 3 中苯巴比妥在包合后羰基红外峰的位置有两种趋势, 1770 cm⁻¹ 和 1667 cm⁻¹ 处的伸缩振动峰蓝移至 1756 cm⁻¹ 和 1643 cm⁻¹, 而 1710 cm⁻¹ 处的峰则红移至 1714 cm⁻¹, 说明苯巴比妥进入 β -CD 腔内后环的张力增加, 同时又与

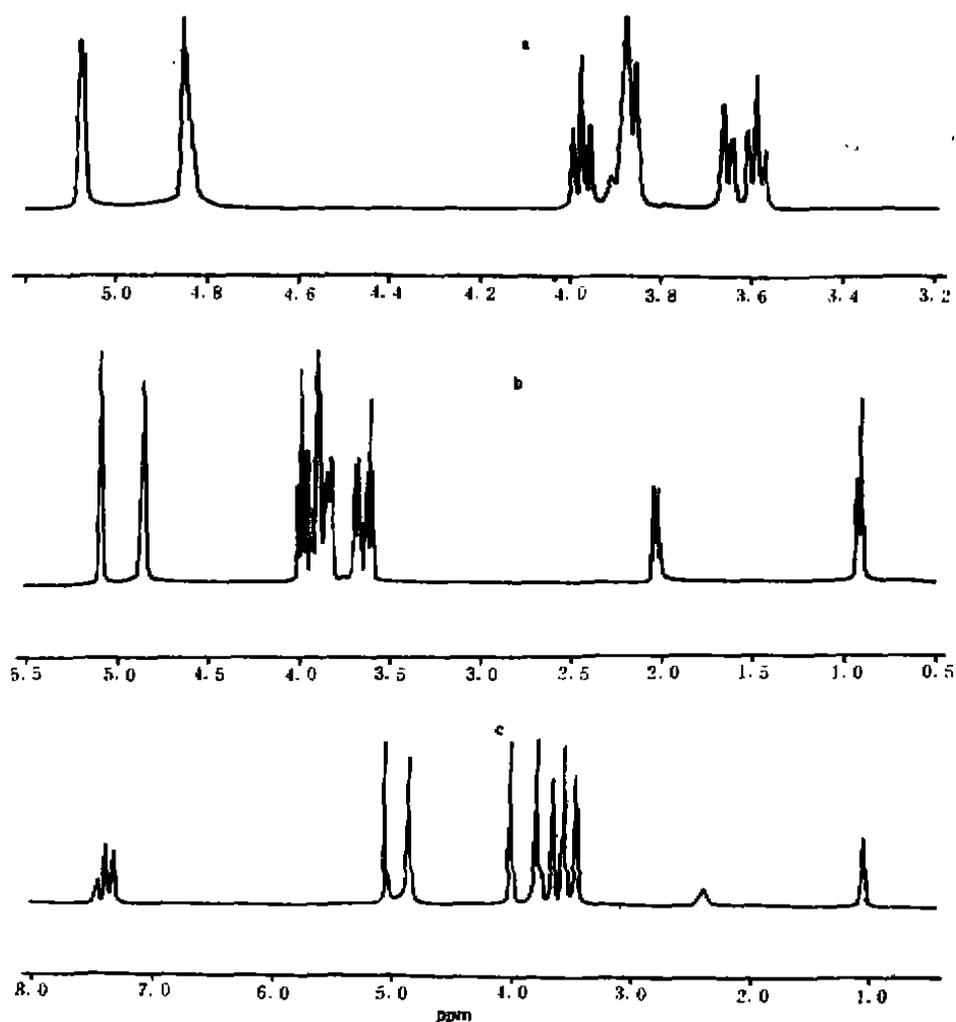


图 1 β -CD, β -CD-BAT 和 β -CD-PBT 的 ^1H NMR 谱
 Fig. 1 ^1H NMR spectra of β -CD, β -CD-BAT and β -CD-PBT
 a: β -CD b: β -CD-BAT c: β -CD-PBT

β -CD 产生了氢键作用。苯巴比妥中单取代苯环的特征峰位于 769 cm^{-1} 和 716 cm^{-1} , 包合后移动至 760 cm^{-1} 和 701 cm^{-1} , 说明苯巴比妥中的苯环部分也被 β -CD 包合, 红外光谱的结果与 ^1H NMR 谱的结论一致。

包合物与 1:1 物理混合物的傅立叶变换红外光谱的明显差异表明尽管客体分子的振动被主体分子部分掩蔽, 红外光谱仍能清晰地反映出包合前后微环境的变化。

2.4 差示扫描量热分析

图 4 为 β -CD、巴比妥, 包合物与 1:1 物理混合物 DSC 曲线, 从图中可以看到 β -CD 在温度 398 K 处的峰为腔内高能水分子的释放峰, 巴比妥的熔点峰在 468 K , 分解峰在 553 K (图中未标)。1:1 物理混合物的 DSC 谱明显为两个单组分谱图的简单叠加, 而在包合物的谱图中我们可以看到: (1) c 中 468 K 处的巴比妥熔点峰在 d 中完全消失, 说明包合物确已合成。(2) β -CD

的腔内高能水分子释放峰在 d 中完全消失,说明在 β -CD 与巴比妥形成包合物的同时,腔内水分子被客体分子“挤”出腔外。(3) β -CD 在 498K 处的峰在形成包合物后完全消失,包合物在 418K 处却出现一个新峰。从图 5 的 DSC 谱也可以看出, β -CD-PBT 包合物和 1:1 物理混合物的图谱有明显不同,其中最显著的一点是 β -CD 腔内高能水分子释放峰消失。差示扫描量热分析表明包合物确已合成,腔内高能水分子的释放是形成包合物的前提,本实验的 DSC 图谱为鉴别包合物是否得到提供了直接证据。

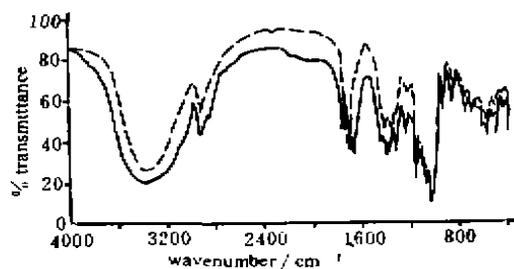


图 2 β -CD 与 BAT 1:1 物理混合物及包合物的傅立叶变换红外光谱图
Fig. 2 FTIR spectra of (a) β -CD, BAT 1:1 physical mixture (—) (b) β -CD-BAT inclusion complex (-----)

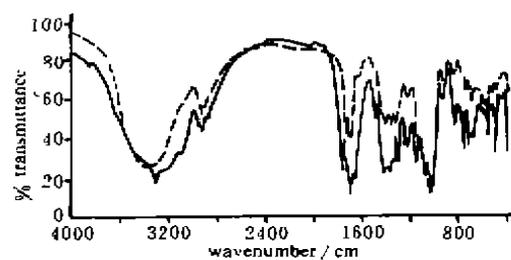


图 3 β -CD 与 PBT 1:1 物理混合物及包合物的傅立叶变换红外光谱图
Fig. 3 FTIR spectra of (a) β -CD, PBT 1:1 physical mixture (—) (b) β -CD-PBT inclusion complex (-----)

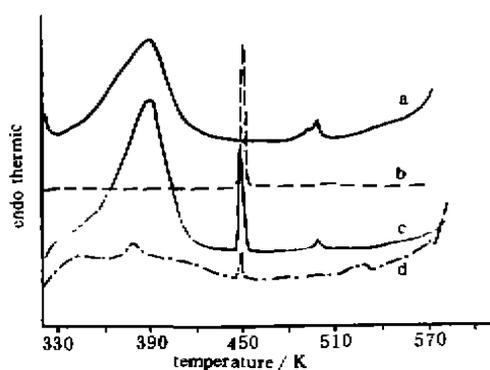


图 4 (a) β -CD (b) BAT (c) β -CD, BAT 1:1 物理混合物 (d) β -CD-BAT 包合物的差热分析曲线
Fig. 4 DSC traces of (a) β -CD (b) BAT (c) β -CD, BAT 1:1 physical mixture (d) β -CD-BAT inclusion complex

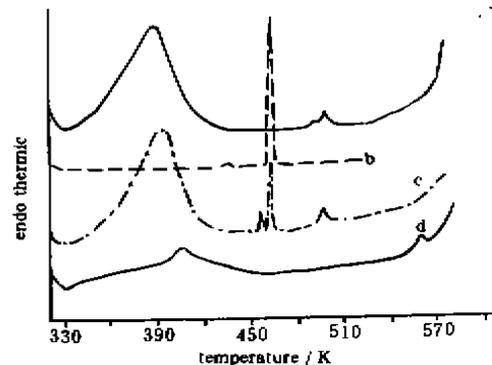


图 5 (a) β -CD (b) PBT (c) β -CD, PBT 1:1 物理混合物 (d) β -CD-PBT 包合物的差热分析曲线
Fig. 5 DSC traces of (a) β -CD (b) PBT (c) β -CD, PBT 1:1 physical mixture (d) β -CD-PBT inclusion complex

总之,水溶液中共沉淀法为巴比妥类药物提供了一个简便的包合方法,固态包合物有利于提高药物的溶解度和药效,具有良好的应用前景。

参 考 文 献

- [1] SONG Le-Xin(宋乐新), MENG Qing-Jin(孟庆金), YOU Xiao-Zeng(游效曾) *Huq Huaxue Xuebao (Chinese J. Inorg. Chem.)*, **1997**, **13**(4), 368.
- [2] Saenger W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1980**, **19**, 311.
- [3] Kurozumi M., Nambu N., Nagai T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1975**, **23**, 3062.
- [4] Wang Xuemei, Chen Hongyuan, Li Shengyong, Wang Junde *Anal. Chim. Acta.*, **1994**, **290**, 319.
- [5] Wang Xuemei, Chen Hongyuan, Li Shengyong, Wang Junde *Spectrosc. Lett.*, **1994**, **27**, 489.
- [6] Wang Xuemei, Chen Hongyuan, Li Shengyong, Wang Junde *Spectrosc. Lett.*, **1994**, **27**, 1129.
- [7] Socrates G. *Infrared Characteristic Group Frequencies*, Wiley-Interscience, Chichester, **1980**, 78.

THE INCLUSION COMPOUNDS OF β -CYCLODEXTRIN WITH BARBITURATES

HE Jian-Gang FANG Hui-Qun*

(College of Chemistry and Chemical Engineering, State Key Laboratory of Coordination Chemistry,
Nanjing University, Nanjing 210093)

The inclusion compounds of β -Cyclodextrin (β -CD) with barbiturates were prepared by the coprecipitation method. The properties of these compounds were studied by nuclear magnetic resonance spectrometry (NMR), differential scanning calorimetry (DSC) and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR). Experimental results indicate that barbiturates form the inclusion compounds with β -CD by hydrogen bonds. The results also suggest that FTIR is a valuable tool to investigate the inclusion complex system.

Keywords: β -cyclodextrin barbiturate inclusion compounds