

文章编号:1000-582X(2003)06-0109-03

氯苯那敏与β-环糊精相互作用的电化学表征*

陈国华, 夏之宁, 郭宝元, 廖凤霞, 刘芬妮

(重庆大学化学化工学院, 重庆 400044)

摘要:以氯苯那敏和β-环糊精为研究对象,利用电化学方法测定了它们相互作用形成超分子化合物的结合常数。实验考察了氯苯那敏在不同pH的Na₂HPO₄介质中的伏安行为,发现吸附还原峰电流和峰电位随pH的不同而发生变化,证明H⁺离子参加了氯苯那敏的电极反应,并且pH为4.47时,氯苯那敏在-1.337 V有较敏锐的吸附还原波。利用β-环糊精结合氯苯那敏后,其表观扩散系数的变化引起还原峰电流改变的原理,采用线性扫描伏安法研究了氯苯那敏与β-环糊精的相互作用,测得它们的结合常数为2.83 × 10² mol⁻¹ · L。这为进一步研究药物分子与受体相互作用的电化学研究建立了基础。

关键词:氯苯那敏; β-环糊精; 结合常数; 线性扫描伏安法

中图分类号: O657.1

文献标识码: A

研究药物与生物大分子之间的相互作用具有重要的意义。电化学方法是研究相互作用的一种方法^[1-2],它是通过研究电活性物质受作用前后电化学性质的变化来进行测量的,即作用后,电活性物质与作用物发生反应生成非电活性物质,或者电活性物质与作用物的氢键力的作用和静电力的作用,这些作用从而导致了电活性物质的扩散系数变化,使它峰电流*i_p*发生变化,因而可利用这种变化来计算作用分子之间结合常数和结合比^[3-4]。

氯苯那敏(Chlorpheniramine malate, CPA)化学全名为N,N-二甲基-γ[-(4-氯苯基)-2-吡啶]丙胺顺丁烯二酸盐,简称扑尔敏,是一种作用较强的抗组织胺药,具有缓解、消除某些过敏反应或过敏性疾病的功能。分子药理学研究表明氯苯那敏作用的受体是组织胺的H₁受体,因此氯苯那敏是H₁受体的拮抗剂,即H₁受体阻断药。它与组织胺竞争H₁受体而产生作用,但这只是一种功能上的竞争,不是完全相同受点上的竞争。虽然现在还不明白H₁受体上的辅助基团是什么,但一般认为它们之间的作用是H₁受体上的多位点上的Van der Waals作用和静电作用而引起的。β-环糊精(β-CD)作为一类超分子主体分子,在与客体分子结合时,也往往存在多重相互作用。因此以β-CD为结合对象,研究药物与β-CD的相互作用已越来越多地被人们所接受。

1 实验原理

将CPA作为电化学特性的考察对象,即作为客体分子,当其与β-CD作用形成包络物CPA_o-CD_m时,存在平衡过程:



CPA_{ox}在电极表面的电极过程可以表示为:



CPA_{red}为客体分子还原态,CPA_{ox}为客体分子氧化态,*m*为结合比。由式(2)得:

$$K_d = \frac{[\text{CPA}_{ox}]_o [\text{CD}]_o^m}{[\text{CPA}_{ox} - \text{CD}_m]_o} = \frac{[\text{CPA}_{ox}]_o [\text{CD}]^m}{[\text{CPA}_{ox} - \text{CD}_m]} \quad (3)$$

“o”下标表示电极表面浓度,当CD的本体浓度很大时[CD]_o = [CD]。如果包络比为1:1,即*m* = 1,则有:

$$D = \frac{D_{\text{CPA}_{ox}} - D_{\text{CPA}_{ox} - \text{CD}} \alpha}{1 + \alpha} \quad (4)$$

式中*D*为表观扩散系数,*D*_{CPA_{ox}}为自由客体分子扩散系数,*D*_{CPA_{ox}-CD}为包络物扩散系数。

$$\alpha = [\text{CD}] / K_d \quad (5)$$

由于*i_p*² ∝ *D*,实验过程中保持其他参数不变,则有:

$$i_p^2 = \frac{K_d}{[\text{CD}]} (i_{\text{CPA}_{ox}}^2 - i_p^2) + i_{\text{CPA}_{ox} - \text{CD}}^2 \quad (6)$$

* 收稿日期:2003-01-08

基金项目:国家自然科学基金资助项目(20175038);教育部跨世纪优秀人才培养计划基金(教技函[2001]3)资助项目

作者简介:陈国华(1976-),男,湖南湘潭人,重庆大学硕士研究生,主要从事电化学分析研究。

i_p 为包结物和电活性物的总体表观峰电流值, $i_{CPA_{ox}}$ 为自由客体分子的峰电流值, K_d 为包结物的离解常数, $[CD]$ 为环糊精在试液中的本体浓度。由实验可以测得 i_p 和 $i_{CPA_{ox}}$, 并以 i_p^2 对 $(i_{CPA_{ox}}^2 - i_p^2)/[CD]$ 作图得一直线, 其斜率即为 K_d , 而包结物常数为 $K = 1/K_d$ [5]。

笔者利用 CPA 在悬汞电极的极限扩散电流进行测量, 首先考察了 pH 对它电化学性质的影响, 然后分析了它同 β -CD 的相互作用, 获得了结合常数, 同时也对这种包结现象进行了初步的解释。

2 实验

CHI630A 电化学分析仪(上海辰华仪器公司); 工作电极为悬汞电极(自制); 辅助电极为铂丝电极($\varphi = 0.5 \text{ mm}, L = 1 \text{ cm}$); 参比电极为 232 型饱和甘汞电极(SCE, 上海康宁电光技术有限公司); 电解池为一直径为 25 mm, 高 20 mm 的玻璃杯; pH-S-3C 型精密 pH 计(上海雷磁仪器厂); 氯苯那敏(原料药, 色谱法证明纯度达 98.5%, 成都制药一厂); β -CD(CP, 上海化学试剂公司); Na_2HPO_4 (AR, 重庆北碚化学试剂厂); 盐酸(AR, 重庆无机化学试剂厂); 所用水均为 2 次蒸馏水。实验前调节悬汞电极汞滴的大小, 使表面保持新鲜, 多次试验中的汞滴的表面积大小应一致。电解液为 $0.100 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 Na_2HPO_4 , 并用稀盐酸调节所需 pH 值。

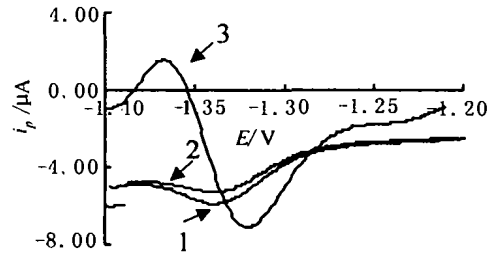
3 结果和讨论

3.1 氯苯那敏的伏安特性

前人研究发现[6], 氯苯那敏在 $\text{pH} = 4.47$ 的 $\text{HAc} - \text{NaAc}$ 缓冲液中, 在 -1.350 V 处有一敏锐的吸附还原波。笔者获得的 CPA 的伏安图, 如图 1 曲线 1 所示, CPA 在 $\text{pH} = 4.47$ 的 Na_2HPO_4 的缓冲溶液中有一不可逆的还原峰, 在含 β -CD 的电解液中峰电位基本一致(见图 1 曲线 2)。CPA 的峰电位随扫描速度的增加而稍向负方向移动, 其 E_p 与 $v^{1/2}$ 成直线关系, 其回归方程为 $E_p = -0.0904v^{1/2} - 1.307$, $R^2 = 0.998$ (如图 2)。当 $\text{pH} = 4.47$ 时, 其还原峰电流最敏锐, 其中在扫描速度等于 $0.100 \text{ V} \cdot \text{s}^{-1}$ 时, 峰电位为 -1.337 V (vs. SCE), 与文献[6]基本相符。在不同 pH 溶液中 CPA 还原峰电位变化, 说明溶液中有 H^+ 参加了电化学反应[7]。

在同一汞滴下进行多次循环伏安扫描, 发现第 1 次循环扫描时有峰电流出现, 随之峰电流消失, 这可能是 CPA 在汞电极上产生了一种复合物, 改变了汞电极表面的电化学性质, 阻碍了 CPA 在电极上的反应。

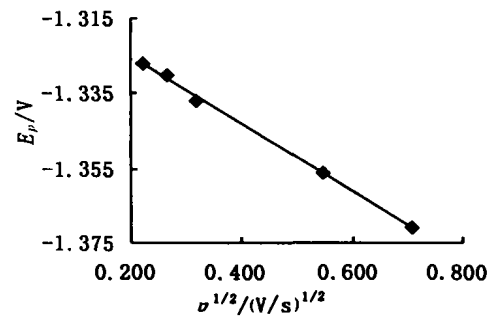
在静止的悬汞电极上, 不同扫描速度 v ($0.050 \sim 0.500 \text{ V} \cdot \text{s}^{-1}$) 下循环伏安法扫描显示 i_p 与 $v^{1/2}$ 成直线关系(图 3), 回归方程为 $i_p = -20.899v^{1/2} + 3.308$, $R^2 = 0.996$; 同时 CPA 的一阶导数峰(图 1, 曲线 3)上峰高于下峰, 可以证明 CPA 的峰电流是由扩散控制的, 这



CPA 浓度为: $1.0 \times 10^{-4} \text{ M}$, 曲线 1, 2, 3 分别为无 β -CD 和 β -CD 浓度为 $3.010 \times 10^{-3} \text{ M}$ 线性扫描伏安图, 以及无 β -CD 时 CPA 的线性扫描伏安图的一阶导数峰。电解液: Na_2HPO_4 , $\text{pH} 4.47$, 扫描速度: $0.100 \text{ V} \cdot \text{s}^{-1}$

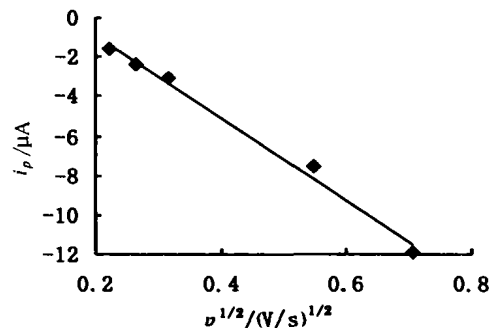
图 1 氯苯那敏的伏安图

成为本文研究相互作用的必要条件[8]。



[CPA] = $1.00 \times 10^{-4} \text{ M}$, $\text{pH} = 4.47$, Na_2HPO_4 (0.100M)

图 2 E_p 与 $v^{1/2}$ 关系图



[CPA] = $1.00 \times 10^{-4} \text{ M}$, $\text{pH} = 4.47$, Na_2HPO_4 (0.100M)

图 3 i_p 与 $v^{1/2}$ 关系图

3.2 β -CD 作用对氯苯那敏 E_p 和 i_p 的影响

笔者研究相互作用的另一前提是: 起作用另外一个分子(作为主体分子的 β -CD)没有电活性, 或者其峰电位与作为客体分子的 CPA 的峰电位有明显差别, 而不干扰 CPA 峰电流的测量。研究发现环糊精在研究的电压范围内没有电活性, 不产生氧化还原反应, 没有观察到扩散电流。文献中 β -CD 无直流极谱波[9], 但 β -CD 在电极表面吸附, 因而在循环伏安图上产生吸附、解吸电流峰[10]。将所有试液中 β -CD 浓度保

持大于 CPA 浓度, 以便 β -CD 在电极表面上饱和吸附, 这样既确保氯苯那敏分子到达电极表面的迁移过程受扩散控制, 并且峰电流测量不受 β -CD 的吸附电流的影响。

当向含 CPA 溶液中逐步加入不同浓度的 β -CD 时, 得到表 1 数据。由于 β -CD 对 CPA 有包结作用从而使得它向电极上的扩散系数的减小, 还原峰电流减小。随着 β -CD 加入量的增加, CPA 被包结的量增

加, 因而峰电流进一步降低。

但是, 在 CPA 溶液中, 无论加入或是不加入一定量的 β -CD, CPA 在电极上的还原峰电位几乎保持不变。这是因为 CPA 的两个苯环结构在其疏水作用和范德华力的作用下竞争的插入 β -CD 的疏水性空腔, 形成包结物。从而 β -CD 仅仅影响了 CPA 的扩散能力进而影响 CPA 在电极上的还原峰电流的大小。

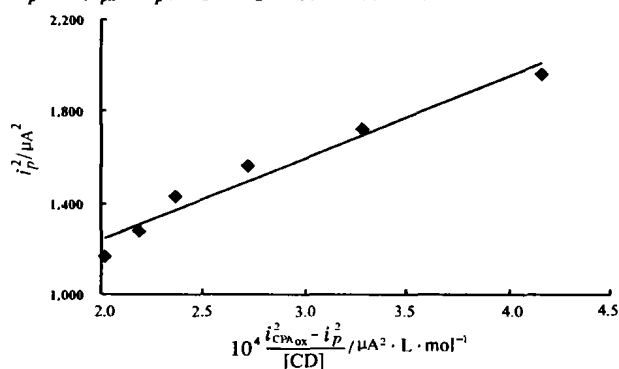
表 1 不同浓度 β -CD 条件下 CPA 的峰电流 i_p

β -CD/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	0	1.003	2.007	3.010	4.010	5.016	6.020
$i_p/\mu\text{A}$	1.543	1.401	1.312	1.250	1.197	1.132	1.079
E_p/mV	-1.327	-1.326	-1.324	-1.324	-1.324	-1.325	-1.326

说明: $[\text{CPA}] = 1.0 \times 10^{-4} \text{M}$, $\text{pH} = 4.47$, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 (0.1 \text{M})$, 扫描速度 $v = 0.050 \text{V} \cdot \text{s}^{-1}$

3.3 β -CD 与 CPA 的结合常数

研究中采用“拟合法”, 即先假设 CPA 与 β -CD 形成 1: 1 的包结物, 再根据结果验证各 i_p^2 测量值是否可以全面满足公式(6)的要求, 实验结果见表 1。利用 i_p^2 对 $(i_{pa}^2 - i_p^2)/[\text{CD}]$ 的作图(图 4)。



$[\text{CPA}] = 1.00 \times 10^{-4} \text{M}$, $\text{pH} = 4.47$, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 (0.100 \text{M})$.

扫描速度 $v = 0.050 \text{V} \cdot \text{s}^{-1}$

图 4 β -CD 和 CPA 相互作用分析曲线图

最后按公式(6)计算可得包结物的离解常数 $K_d = 3.54 \times 10^{-3}$, β -CD 与 CPA 的结合常数 $K = 1/K_d = 2.83 \times 10^2 \text{mol}^{-1} \cdot \text{L}$ 。K 的大小取决于客体分子与主体分子的匹配程度, 匹配得越好, 包结物越稳定。在氯苯那敏分子中, 具有两个苯环结构, 由于空间位阻的关系, 其中一个苯环结构可以比较容易的插入 β -CD 的空腔而形成包结物。结合后的 β -CD, 由于空间位阻的增大, 阻碍了另一苯环结构的插入, 因此结合常数比为 1: 1; 同时根据图 4 直线的 $R^2 = 0.97$, 说明计算模型中假设 CPA 与 β -CD 形成 1: 1 的包结物是比较合理的。

参考文献:

- [1] MICHAEL T, CARTER, MARISOL RODRIGUEZ, et al. Voltammetric Studies of the Interaction of Metal Chelates with DNA 2 Tris-Chelated Complexes of Cobalt(III) and Iron(II) with 1,10-Phenanthroline and 2,2'-Bipyridine[J]. J Am Chem, 1989, 111: 8901-8911.
- [2] MARISOL RODRIGUEZ, ALLEN J BARD. Electrochemical Studies of the Interaction of Metal Chelates with DNA 4 Voltammetric and Electrogenerated Chemiluminescent Studies of the Interaction of Tris(2,2'-bipyridine) osmium(II) with DNA[J]. Anal Chem, 1990, 62: 2658-2662.
- [3] 古俊, 张勇, 潘景浩. 电化学方法研究环糊精与酮洛芬的包结行为[J]. 电化学, 1998, 4(4): 394-399.
- [4] DAI WEN PANG, HÉCTOR D ABRUÑA. Micromethod for the Investigation of the Interactions between DNA and Redox-Active Molecules[J]. Anal Chem, 1998, 70: 3162-3169.
- [5] 董绍俊, 张东波. 环糊精包结物的循环伏安法研究[J]. 化学学报, 1988, 46: 335-339.
- [6] 刘家欣, 谭羽英. 扑尔敏的示波极谱测定[J]. 分析测试学报. 1995, 14(4): 38-41.
- [7] 桂伟志, 桂彪. 有机电化学合成与机理研究指南[M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1992.
- [8] ANTONIO DOMÉNECH, ENRIQUE GARCÍAESPANA, PILAR NAVARRO, et al. Electrochemical determination of the stability of complexes formed by proton-ionizable ligands of 3,5-disubstituted 1H-pyrazole with phenethylamine[J]. Talanta, 2000, 51: 625-636.
- [9] ZOFIA BORKOWAKA. The adsorption of β -cyclodextrin on dropping mercury electrode from aqueous solutions[J]. J Electroanal Chem, 1988, 246: 423-436.
- [10] PIERRE M, BERSIER, JACQUES BERSIER, et al. Electrochemistry of cyclodextrins and cyclodextrin inclusion complexes[J]. Electroanalysis, 1991, 3: 443-452.

(下转第 115 页)

Preparation Zirconium Oxychloride from Concentrated Zr Tails of Nb - Ta Ore by Lime

TONG Ji-zao, ZHANG Yi-bing

(Chemistry Department, Shangrao Normal College, Shangrao 334001, China)

Abstract: The preparation of $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ by fusing concentrated Zr tails of Nb - Ta ore with solid CaO powder and following a series of chemical process were investigated. It was found that the leaching percentage of Zr can be great increased by adding a little NaOH in the fusing process of concentrated Zr tails reacting with CaO. And then, a new method for production of $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ by adding a little NaOH as reaction promoter in the process of concentrated Zr tails reacting with inexpensive lime is proposed. The suitable conditions for the fusing process were determined as follow: the mass ratio of reactants (NaOH; CaO; tails) is 0.2:1.5:1; fusion reaction temperature is 1 250 °C; reaction time is 2 h.

Key words: concentrated zirconium tails; zirconium oxychloride; zircon; CaO

(编辑 吕赛英)

(上接第 111 页)

Electrochemical Characterization on the Interaction between Chlorpheniramine and β - Cyclodextrin

CHEN Guo-hua, XIA Zhi-ning, GUO Bao-yuan, LIAO Feng-xia, LIU Fen-ni

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China)

Abstract: Electrochemical characterization of chlorpheniramine and its interaction with β - Cyclodextrins in Na_2HPO_4 buffer solutions with different pH values were studied with linear sweep voltammetry. The electrochemical results indicate that absorptive peak current (i_p) is changed in buffer solution with different pH values, which illuminates that the reduction of Chlorpheniramine on the electrode is related to H^+ . Chlorpheniramine gives a sensitive adsorptive peak at -1.337 V (vs. SCE), when pH is 4.47. The interaction of β - cyclodextrin and chlorpheniramine was also studied. The inclusion constant is determined as $2.83 \times 10^2 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}$.

Key words: chlorpheniramine; β - cyclodextrin; binding constant; linear sweep voltammetry

(编辑 张 苹)