

• 专栏 •

联苯菊酯- β -环糊精包合物的制备及其光谱研究

胡奕俊¹, 徐妍¹, 马超¹, 薛其福², 吴学民^{* 1}

(1. 中国农业大学理学院, 北京 100193 2 环保部环境工程评估中心, 北京 100012)

摘要: 控制释放剂是农药制剂新的发展方向, 为了开发对生态与环境有益, 储运安全性高, 药效好, 节省溶剂的高效拟除虫菊酯的控制释放制剂, 研究了 β -环糊精 (β -CD) 对联苯菊酯的包合作用。采用液相法制备了联苯菊酯- β -CD 包合物, 并通过紫外光谱 (UV)、差示扫描量热分析 (DSC)、红外光谱 (IR) 及核磁共振 (^1H NMR) 等分析方法对其结构进行了表征。通过 UV 和 DSC 确定了包合物的形成, 用等物质的量连续变化法确定了包合物中联苯菊酯与 β -CD 最大包合比为 1:1; 经 IR 和 ^1H NMR 分析推测: 联苯菊酯- β -CD 包合物是一种靠疏水作用和分子间作用力结合的超分子结构, 包合过程未产生新化学键, 包合作用对联苯菊酯的结构未产生影响, 包合物是由联苯菊酯的苯环端从 β -CD 的较大端进入 β -CD 的空腔而形成的。

关键词: 联苯菊酯; β -环糊精; 包合物

DOI 10.3969/j.issn.1008-7303.2010.03.16

中图分类号: TQ450.0657.3

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2010)03-0324-05

Preparation and properties of an inclusion compound of β -cyclodextrin with bifenthrin

HU Yijun¹, XU Yan¹, MA Chao¹, XUE Qifu², WU Xuemin^{* 1}

(1 College of Science, China Agricultural University, Beijing 100193 China;

2 The State Environmental Protection Division Assessment Center, Beijing 100012 China)

Abstract In order to develop new sustained and controlled release formulation, an inclusion compound of β -cyclodextrin with bifenthrin was prepared by means of liquid phase method and characterized by UV, differential scanning calorimetry analysis (DSC), IR and ^1H NMR. UV and DSC proved that the inclusion compound has been produced. The host/guest ratio of inclusion compound between the β -CD and bifenthrin is 1:1 determined by Job's continuous variation method. The structure of the inclusion compound was characterized with IR and ^1H NMR spectrum. The results indicated that the association of the guest molecule with β -CD was favored by Van Der Waals force, hydrophobic interaction and hydrogen bonds etc. It's proposed that the benzyl rings of bifenthrin enter into the cavity of β -CD through the wider rim, but the other residues of the molecule are not included.

Key words bifenthrin; β -cyclodextrin; inclusion compound

收稿日期: 2010-03-02 修回日期: 2010-05-12

作者简介: 胡奕俊 (1986-), 男, 硕士研究生, E-mail: hooyijun@yahoo.cn; * 通讯作者 (Author for correspondence): 吴学民 (1968-), 男, 重庆人, 教授, 博士生导师, 主要从事农药剂型与使用技术的研究, 电话: 010-62734645 E-mail: wuxuemin@cau.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (40671096)。

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

环糊精 (CD) 是由至少 6 个葡萄糖单元通过 1, 4 糖苷键连接而成的筒状分子, 常见的有 α -CD, β -CD 和 γ -CD, 分别由 6, 7, 8 个葡萄糖单元连接构成, 其中以 β -CD 的应用最广泛。每个环糊精分子都有一个环状疏水空腔, 具有内亲油、外亲水的性质, 可以选择性地结合多种有机分子, 形成主-客体包合物, 因而具有识别作用^[1-3]。在包合物中, 进入 β -CD 空腔内的分子得到保护, 表现出分子稳定性提高、挥发性下降, 并具有缓释、增溶等特点。控制释放剂已是农药制剂研究的新方向。农药分子与环糊精形成包合物后, 可以借助其缓释、增溶的特点提高农药分子的持效期和在水中的溶解度, 同时也可以明显改善其理化性质, 如提高其生物利用率, 增加抗光解性及稳定性, 降低农药对环境造成的污染等^[4-6]。

图 1 为联苯菊酯的结构式, 其具有触杀及胃毒作用。由于联苯菊酯具有广谱、高效、低残留和对人体毒性较小等优点, 已被广泛用于农作物害虫和家庭白蚁、羊毛蛀虫等的防治, 同时也是防治茶园害虫的首选药剂。由于联苯菊酯水溶性差, 其主要剂型一直是以芳烃类有机溶剂为溶剂的乳油, 亟待开发其水性化制剂与控制释放剂。笔者采用液相法研究了 β -环糊精 (β -CD) 对联苯菊酯的包合作用, 并对其包合物的结构进行了表征, 现将结果报道如下。

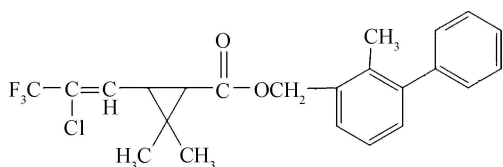


图 1 联苯菊酯结构式

Fig 1 The structure of bifenthrin

1 材料与方法

1.1 主要试剂和仪器

联苯菊酯 (bifenthrin), 工业级, 陕西西大华特科技实业公司产品, 用乙醇重结晶后纯度大于 98%; β -CD 为生化试剂, 纯度大于 99%, 武汉远城科技发展有限公司产品, 用热水重结晶 2 次后真空干燥保存; 其余试剂均为分析纯。

UV-2450 型日本岛津紫外-可见分光光度计; Magna-IR 750 型傅立叶变换红外光谱仪; Dupont 1090B 型热分析仪; Bruker Avance DPX 300 核磁共振波谱仪。

1.2 固体包合物的制备

采用液相法^[7-10]制备联苯菊酯- β -CD 包合物。称取 5 g 联苯菊酯于 50 mL 烧杯中, 用 10 mL 丙酮溶解; 另用 50 °C 蒸馏水配制 100 mL β -CD 饱和溶液。将联苯菊酯溶液缓慢滴入 β -CD 饱和溶液中, 室温下搅拌 4 h 后抽滤。滤饼经乙醇及 50 °C 蒸馏水多次洗涤, 干燥至恒重, 得到白色疏松状包合物粉末。

1.3 包合物的表征

1.3.1 紫外吸收光谱 (UV) 分别配制浓度为 1×10^{-4} mol/L 的联苯菊酯乙醇溶液和 β -CD 水溶液, 准确移取 5 mL 联苯菊酯乙醇溶液于 50 mL 容量瓶中, 按照 β -CD 与联苯菊酯物质的量之比为 0:1, 0.2:1, 0.4:1, 0.6:1, 0.8:1, 1:1, 1.2:1, 1.5:1, 2:1 的比例分别加入对应的 β -CD 水溶液, 以水定容, 摇匀, 室温下静置 24 h, 分别测定其紫外吸收光谱。为了进一步证实包合物中联苯菊酯与 β -CD 的包合比, 采用等物质的量连续变化法^[1]进行了研究。测量时固定 β -CD 与联苯菊酯的总物质的量不变 [$n(\text{联苯菊酯}) + n(\beta\text{-CD}) = 2 \times 10^{-5}$ mol/L], 通过连续改变主、客体组份的比例, 测定各组混合液的紫外吸收强度与相同条件下联苯菊酯自身吸收强度的差值 ΔA , 以 ΔA 对 $n(\text{联苯菊酯}) / [n(\text{联苯菊酯}) + n(\beta\text{-CD})]$ 作图, 得到联苯菊酯- β -CD 包合物的化学计量比。

1.3.2 红外光谱 (IR) 用 KBr 分别将联苯菊酯、 β -CD 及 β -CD 与联苯菊酯的物理混合物和包合物压片, 在 $500 \sim 4\,000\text{ cm}^{-1}$ 处进行 IR 测定。

1.3.3 差示扫描量热分析 (DSC) 分别对联苯菊酯、 β -CD 及 β -CD 与联苯菊酯的物理混合物和包合物进行 DSC 测定, 升温速率为 $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$, 扫描范围为 $50 \sim 400\text{ }^{\circ}\text{C}$, 测定气体为氮气。

1.3.4 核磁共振谱 (^1H NMR) 以 CDCl_3 作溶剂, 分别测定 β -CD、联苯菊酯及其包合物的 ^1H NMR 图, 并对主要峰的位移值进行比较。

2 结果与讨论

2.1 UV 分析

图 2 是一系列物质的量之比 (计量比) 下 β -CD 联苯菊酯的紫外光谱图。可以发现: 当联苯菊酯溶液中未加入 β -CD 时, 其在波长 219.60 nm 下有最大吸收; 但在联苯菊酯中加入 β -CD 后, 其最大吸收波长发生蓝移, 变成 211.60 nm , 且随着 β -CD 的加入, 其紫外吸收强度呈规律性地上升。紫外吸收峰的蓝移, 说明客体所在的化学微环境随着主体

β -CD 的加入而发生了变化,即由联苯菊酯的极性环境进入到了环糊精疏水空腔的非极性环境中而形成了包合物。当物质的量之比大于 1 时,吸光度趋于稳定,推测当联苯菊酯/ β -CD 的计量比为 1:1 时,包合作用达到最大化。

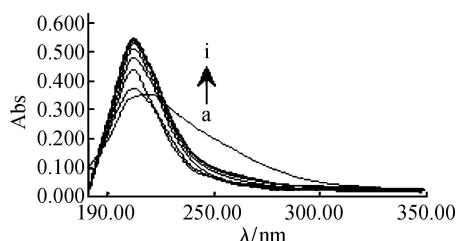


图 2 β -CD 联苯菊酯系列计量比的紫外吸收光谱图

Fig 2 UV absorption spectrum of various β -CD /bifenthrin

$n_{\beta\text{-CD}}:n_{\text{bifenthrin}}$: a 0:1 b 0.2:1; c 0.4:1 d 0.6:1; e 0.8:1; f 1:1 g 1.2:1; h 1.5:1 i 2:1

等物质的量连续变化法也称为 Job's 连续变化法 (Job's continuous variation method), 是确定超分子中主-客体化学计量比的常用方法。由 β -CD 联苯菊酯包合物体系的连续变化物质的量之比的曲线 (如图 3) 可以看出: 该曲线中 ΔA 的最大值所对应的计量比为 1, 证明了 β -CD 与联苯菊酯是形成了计量比为 1:1 型的包合物。这与图 2 中当联苯菊酯/ β -CD 的计量比为 1:1 时吸光度趋向稳定的现象相符合。

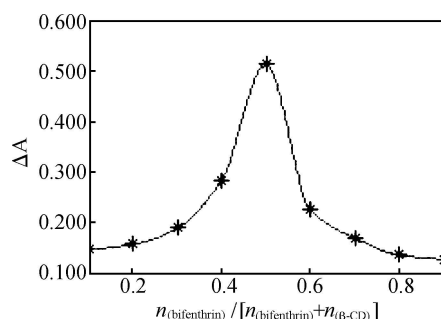


图 3 β -CD/联苯菊酯包合物体系的连续变化紫外吸收差值曲线

Fig 3 Job's plot for β -CD /bifenthrin system

2.2 IR 分析

图 4 给出了联苯菊酯、 β -CD、 β -CD 与联苯菊酯物理混合物和联苯菊酯- β -CD 的包合物的红外光谱图。理论上讲,若联苯菊酯和 β -CD 形成包合物,在 IR 谱图中,就不应是这两种物质谱图的简单叠加。由图 4b 可以看出: 在 1750 cm^{-1} 附近有明显吸收峰,可以判断此为饱和酯的 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动; 在

$1500\sim 1400\text{ cm}^{-1}$ 有明显吸收峰,可以判断此为芳烃的 $\text{C}=\text{C}$ 伸缩振动; 在 $1690\sim 1660\text{ cm}^{-1}$ 有明显吸收峰,可以判断此为烯烃的 $\text{C}=\text{C}$ 伸缩振动。在物理混合的图 4c 中,虽然有 β -CD 的干扰,但还是能清楚地分辨出 1750 cm^{-1} 的 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动, $1500\sim 1400\text{ cm}^{-1}$ 的芳烃的 $\text{C}=\text{C}$ 伸缩振动及在 $1690\sim 1660\text{ cm}^{-1}$ 的烯烃的 $\text{C}=\text{C}$ 伸缩振动。在包合物的图 4d 中,处于 $1500\sim 1400\text{ cm}^{-1}$ 的芳烃的 $\text{C}=\text{C}$ 伸缩振动峰的峰形明显变宽,吸收变弱,但 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动与烯烃 $\text{C}=\text{C}$ 的伸缩振动却未发生变化,说明联苯菊酯中的苯环端进入了 β -CD 的空腔内,使得芳烃的 $\text{C}=\text{C}$ 伸缩振动峰峰形变宽、吸收变弱,加上 β -CD 的影响,使得包合物中 $1500\sim 1400\text{ cm}^{-1}$ 的峰看似消失了; 而分子中的 $-\text{COO}-$ 和 $\text{C}=\text{C}$ 基团未进入腔内,所以 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动在 1750 cm^{-1} 吸收和 $\text{C}=\text{C}$ 伸缩振动在 $1690\sim 1650\text{ cm}^{-1}$ 的吸收未受影响,但受空间结构影响,吸收有所减弱。

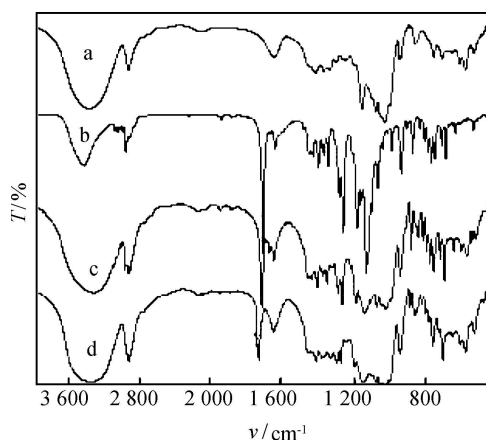


图 4 β -CD、联苯菊酯、 β -CD 与联苯菊酯物理混合物及联苯菊酯与 β -CD 包合物的红外图谱

Fig 4 IR spectrum of β -CD, bifenthrin β -CD /bifenthrin physical mixture and bifenthrin- β -CD inclusion compound

a β -CD; b 联苯菊酯; c β -CD 联苯菊酯物理混合物; d 联苯菊酯- β -CD 包合物。

a β -CD; b bifenthrin; c β -CD/bifenthrin physical mixture; d bifenthrin- β -CD inclusion compound.

2.3 DSC 分析

热分析是鉴别包合物形成与否的重要手段。通过 DSC 图 (图 5) 可以发现: 在曲线 a 中, $100\sim 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之间有一吸热峰,这是由于 β -CD 有 11 个结晶水^[2],其中笼内 6 个,笼外 5 个,笼外的 5 个结晶水通过恒温干燥处理即可脱去,因此, β -CD 在

150℃之前的吸热峰是脱去6个笼内结晶水的形成吸热峰;在300℃左右的吸热峰是β-CD的气化峰。在曲线b中,69℃的吸收峰是联苯菊酯的熔点峰,在245℃的峰应是联苯菊酯的气化峰^[2]。在曲线c中,可以明显地看到70℃联苯菊酯的熔点峰、145℃β-CD脱去笼内结晶水的吸热峰和250℃左右的气化峰。而在曲线d中,脱去笼内结晶水的吸收峰都已消失,说明笼内的结晶水已经被取代;联苯菊酯的熔点吸收峰变弱,只有一个小的吸收峰,这很好地说明联苯菊酯的一些分子部位取代了β-CD的

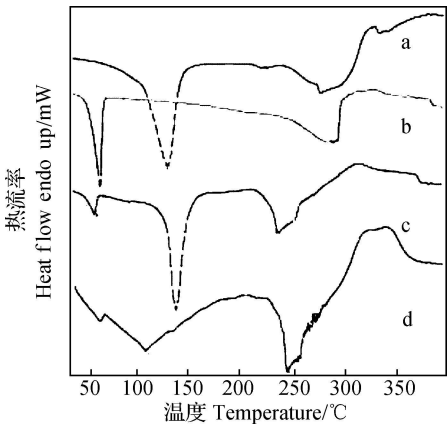


图5 β-CD、联苯菊酯、β-CD与联苯菊酯物理混合物及包合物的DSC图

Fig 5 DSC thermograms of β-CD, bifenthrin, β-CD/bifenthrin physical mixture and bifenthrin-β-CD inclusion compound
a β-CD; b 联苯菊酯; c β-CD与联苯菊酯物理混合物;
d 联苯菊酯与β-CD包合物。
a β-CD; b bifenthrin; c β-CD/bifenthrin physical mixture;
d bifenthrin-β-CD inclusion compound

笼内结晶水,形成了新的晶体,产生了新的热吸收特征。

2.4 NMR 分析

β-CD、联苯菊酯及其包合物的主要¹H NMR数据对比见表1。在β-CD的¹H NMR图谱中,4.82(7H, d)为单位葡萄糖C₁位上的氢,3.63(7H, t)是C₃位上的氢,3.38~3.27(14H, m)是C₂和C₄上的氢,而3.54~3.40(2H, m)是C₅和C₆位上的氢。对于联苯菊酯,7.42~7.24(8H, m)为2个苯环上的8个氢;2.22(3H, s)为苯环上甲基上的3个氢。通过对比发现,包合物图谱上有β-CD和联苯菊酯的综合表现,但有细微不同。根据Corey-Pauling-Koltun分子模型^[7-8],从原子的范德华半径外缘算起,β-CD疏水腔内C₃和C₅环的直径分别为0.60 nm和0.64 nm,而联苯菊酯苯环端的分子宽度约为0.4~0.5 nm,显然β-CD的疏水腔可以允许苯环端进入其中。由于受到芳环的环流引起的各向异性效应、客体对质子的范德华作用以及客体的立体微扰因素的影响^[8],其化学位移会向高场或低场发生迁移,而环外质子则不受影响。因此,进入空腔的苯环端质子的化学位移出现了较大的变化:苯环上的8个氢向高场移动,而苯环上甲基3个氢的化学位移向低场移动;在β-CD上,C₃与C₅的氢由于在空腔内部,化学位移也发生了改变。而处于空腔外部的C₂、C₄及C₆上的氢及未进入空腔内部的联苯分子上的氢化学位移均未发生显著变化。而且,由于C₃的化学位移偏差大于C₅的,推断苯环结构是从β-CD的较大开口端进入空腔的^[1]。化合物上质子的比例也证明了β-CD和联苯菊酯是以1:1包含的结论。

表1 β-CD、联苯菊酯和联苯菊酯与β-CD包合物的¹H NMR主要化学位移对比

Table 1 The main difference of the ¹H NMR between β-CD, bifenthrin and bifenthrin-β-CD inclusion compound

β-环糊精 β-CD	联苯菊酯 bifenthrin	联苯菊酯与β-CD包合物 bifenthrin-β-CD	Δδ
	7.42~7.24(8H, m)	7.38~7.20(8H, m)	-0.04
4.82(7H, d)		4.82(7H, d)	-
3.63(7H, t)		3.49(7H, t)	-0.14
3.54~3.40(2H, m)		3.50~3.32(7H, m)	-0.08
3.38~3.27(14H, m)		3.38~3.27(14H, m)	-
	2.22(3H, s)	2.52(3H, s)	+0.3

这一现象也可以通过考察环糊精的结构及包含原理来解释。环糊精分子具有环状结构及非极性的疏水性内腔,因此可以容纳非极性分子或具有非极性基团的分子。在环糊精与联苯菊酯的包合物中,

联苯菊酯非极性的烃基链处于内腔中,极性的羧基则露在外面^[11-13]。因此,环糊精主分子和药物客分子进行包合时,并未发生化学反应,也不存在离子键、共价键或配位键的作用,其包合作用主要是一种物理过程,分子大小适中的客体药物分子在外力作用下进入主体分子空腔内,通过分子间范德华力和A llinger构象能量使之形成稳定的包合物,药物被包合之后应具有明显的缓释作用。

根据上述分析,推测联苯菊酯- β -CD 环糊精包合物的分子结构如图 6所示。

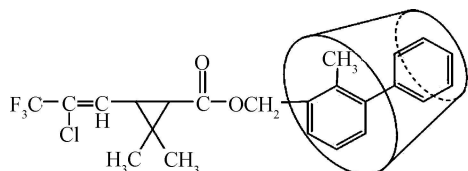


图 6 联苯菊酯- β -CD 环糊精包合物的推测分子结构

Fig 6 The structure of the bifenthrin- β -CD inclusion complex

3 结论

(1)用液相法制备了联苯菊酯- β -CD 环糊精包合物,通过等物质的量连续变化法确定了联苯菊酯与 β -CD 形成了最大计量比为 1:1的包合物。

(2)通过紫外光谱法、差示扫描量热法、红外光谱法及核磁共振法等分析方法对其进行了表征发现包合物是联苯菊酯的苯环端从 β -CD 的较大端进入 β -CD 的空腔而形成的。

谨以此文敬贺钱传范教授八十华诞!

参考文献:

- [1] DENG Shu-hai (邓树海). Modern Technique of Drug Preparation(现代药物制剂技术) [M]. Beijing (北京): Chemical Industry Press(化学工业出版社), 2005
- [2] WU Ke-gang (吴克刚), CHAI Xiang-hua (柴向华). Food Microencapsulation(食品微胶囊技术) [M]. Beijing(北京): China Light Industry Press(中国轻工业出版社), 2006
- [3] TONG Lin-hui(童林荟). Cyclodextrin Chemistry: Foundation and Application (环糊精化学: 基础与应用) [M]. Beijing (北京): Science Press(科学出版社), 2001
- [4] HADOT F, TILLOY S, MONFLIER E. Cyclodextrins as supramolecular hosts for organometallic complexes [J]. Chem Rev, 2006 106 (3): 767-781
- [5] EERONZIM C, BILLA A R, BARIL D, et al Studies on the interactions between some flavonols and cyclodextrins [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2007 17: 5744-5748.
- [6] XIAO Yu-mei(肖玉梅), WANG Jian(王健), LIU Ji-ping(刘吉平), et al β -环糊精对丁吡吗啉的包合作用 [J]. Chem J Chinese Univ (高等学校化学学报), 2009 30(4): 720-723.
- [7] YIN Kai-liang(殷开梁), LIU Jia-geng(刘加庚), XU Duan-jun(徐端钧). β -环糊精和甲酚包结体动态结构及平衡常数的 NMR 研究 [J]. Chinese J Inorg Chem (无机化学学报), 2000 16(1): 147-150
- [8] VANETTEN R L, SABASTIEN J F, CLOWER G A, et al Acceleration of phenylester cleavage by cyclodextrins: a model for enzymatic specificity [J]. JACS, 1967, 89(13): 3242-3253.
- [9] FENG Guang-zhu(冯光柱), LU Kui(卢奎), LI He-ping(李和平). 紫外-可见光谱研究 β -环糊精与 β -胡萝卜素的包结作用 [J]. Spectroscopy and Spectral Analysis(光谱学与光谱分析), 2004, 24(19): 1099-1102
- [10] XIE Wen-ke(谢文磊), XU Wei-he(徐卫河), FENG Guang-zhu(冯光柱). 紫外光谱法研究 β -环糊精与卵磷脂的包结作用 [J]. Spectroscopy and Spectral Analysis(光谱学与光谱分析), 2001 21(5): 707-709.
- [11] SADDY S R L, NICOLAS Y, PAUL J et al The structure of the first supramolecular α -cyclodextrin complex with an aliphatic monofunctional carboxylic acid [J]. Eur J Org Chem, 2007 26 4298-4300
- [12] HE Hua(何华), TANG Yao(汤瑶), SUN Cheng(孙成), et al 光谱法及热力学法研究环糊精与三氟氯氰菊酯的包合作用 [J]. Acta Chimica Sinica(化学学报), 2006 64(2): 175-181
- [13] ZHANG Yi-min(张毅民), LI Xiao(李潇), SUN Cong-shan(孙聪善), et al 羟丙基- β -环糊精/格列吡嗪包结物的制备及其光谱研究 [J]. Spectroscopy and Spectral Analysis(光谱学与光谱分析), 2008 28(3): 711-714.

(责任编辑: 金淑惠)