

伯氨喹在乙醇—水混合溶剂中离解常数的测定及其与维生素 C 的配合比研究

杨秀岑 李耀根 肖志芳 刘惠佳* 刘鹏先

(华西医科大学药学院化学部, 成都 610041)

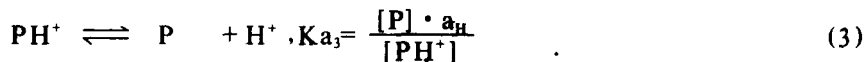
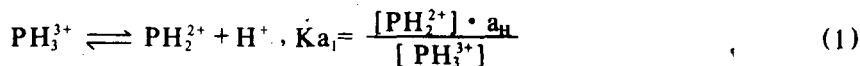
摘要 本文推导出用 pH 滴定法测定三元弱酸离解常数的方程, 测得 25 ± 0.01 °C 时, 伯氨喹在乙醇—水的体积比为 1:1 的混合溶剂中, 离子强度范围 $5 \times 10^{-3} \sim 5 \times 10^{-2}$ mol/L 时逐级离解常数为 $K_{a1} = (3.84 \pm 2.35) \times 10^{-2}$ (归属于仲铵基), $K_{a2} = (1.50 \pm 1.17) \times 10^{-8}$ (归属于叔铵基), $K_{a3} = (2.07 \pm 0.27) \times 10^{-10}$ (归属于伯铵基)。并用 pH 法及电导法测得伯氨喹与维生素 C 在上述溶剂中的配合比为 1:1。

关键词 伯氨喹; 维生素 C; 离解常数

伯氨喹学名 8-(4-氨基-1-甲基丁胺基)-6-甲氧基喹啉, 多年来一直在全世界用作抗疟药物^(1,2), 但有红细胞溶血等毒副作用。伯氨喹难溶于水, 通常使用的是它的磷酸盐。为了降低其毒副作用, 近年试验将伯氨喹与维生素 C 配合使用。伯氨喹系三元弱碱, 其离解常数未见报道。我们推导了用 pH 滴定法测定三元弱酸离解常数的计算式, 并测定了伯氨喹在乙醇—水的等体积混合溶剂中的逐级离解常数, 用 pH 法及电导法测定了伯氨喹与维生素 C 的配合比。

原理

向伯氨喹溶液 (以 P 表示伯氨喹) 滴入 HClO₄ 溶液后, 将逐级生成它的共轭酸 PH⁺, PH₂²⁺ 和 PH₃³⁺。PH₃³⁺ 依次按以下表达式离解:



参照测定 EDTA 离解常数的滴定曲线法⁽³⁾, 我们推导得有关公式用于测定伯氨喹的离解常数。

$$\text{当 } a = \frac{C_{HClO_4}}{C_p} < 1 \text{ 时, } C_p = [P] + [PH^+] \quad (4)$$

其中 [] 表示平衡时的浓度, C_p 表示 P 的总浓度。

由电荷平衡

本文于 1990 年 4 月 6 日收到。

* 本校药学院 1983 级毕业生

$$[\text{OH}^-] + [\text{ClO}_4^-] = [\text{PH}^+] + [\text{H}^+]$$

$$\therefore [\text{PH}^+] = [\text{OH}^-] + a C_p - [\text{H}^+] = [\text{OH}^-] + a C_p \quad (5)$$

因此时系碱性溶液, $[\text{H}^+]$ 相对可以忽略。(4)-(5)得

$$(1-a) C_p - [\text{OH}^-] = [\text{P}] \quad (6)$$

由(4)得

$$C_p = [\text{P}] + [\text{P}][\text{H}^+]/K_{a3} = [\text{P}](1 + [\text{H}^+]/K_{a3})$$

$$\therefore [\text{P}] = C_p / (1 + [\text{H}^+]/K_{a3}) \quad (7)$$

将(7)式代入(6)中, 整理, 用 a_H 代替 $[\text{H}^+]$, 得

$$K_{a3} = \frac{(1-a)C_p a_H - K_w}{a C_p + K_w/a_H} \quad (8)$$

式中 K_w 为水的离子积常数, 25℃时为 1.00×10^{-14} 。

当 $a < 1$ 且考虑有 PH_2^{2+} 存在时,

$$C_p = [\text{P}] + [\text{PH}^+] + [\text{PH}_2^{2+}] = [\text{P}](1 + a_H/K_{a3} + a_H^2/K_{a2}K_{a3}) \quad (9)$$

$$\therefore [\text{P}] = C_p / (1 + a_H/K_{a3} + a_H^2/K_{a2}K_{a3}) \quad (10)$$

由电荷平衡得

$$[\text{OH}^-] + [\text{ClO}_4^-] = [\text{PH}^+] + 2[\text{PH}_2^{2+}] + a_H$$

在碱性溶液中 a_H 相对可忽略, 得

$$[\text{OH}^-] + a C_p = [\text{PH}^+] + 2[\text{PH}_2^{2+}] \quad (11)$$

(11)-(9)得

$$[\text{OH}^-] + (a-1)C_p = [\text{PH}_2^{2+}] - [\text{P}] = [\text{P}](a_H^2/K_{a2}K_{a3} - 1) \quad (12)$$

将(10)代入(12), 整理, 得

$$K_{a3} = \frac{1}{K_{a2}} \times \frac{(2-a)C_p a_H^2 - K_w a_H}{a C_p + K_w/a_H} + \frac{(1-a)C_p a_H - K_w}{a C_p + K_w/a_H} \quad (13)$$

当 $a > 2.5$ 时, $[\text{P}]$ 及 $[\text{PH}^+]$ 相对可忽略, 得

$$C_p = [\text{PH}_2^{2+}] + [\text{PH}_3^{3+}] \quad (14)$$

由电荷平衡, 且在酸性溶液中 $[\text{OH}^-]$ 相对可以忽略, 得

$$a C_p = 2[\text{PH}_2^{2+}] + 3[\text{PH}_3^{3+}] + a_H \quad (15)$$

(15)-2×(14), 得

$$\text{由(14), 得} \quad (a-2)C_p = [\text{PH}_3^{3+}] + a_H \quad (16)$$

$$[\text{PH}_3^{3+}] = \frac{C_p}{1 + K_{a1}/a_H} \quad (17)$$

将(17)代入(16), 整理得

$$K_{a1} = \frac{a_H + (3-a)C_p}{(a-2)C_p/a_H - 1} \quad (18)$$

通过测量滴定过程中不同 a 及 C_p 时溶液的 pH 值, 经校正溶剂效应后得 pa_H^* (见后), 再算得 a_H , 分别代入(8), (13), (18)式, 即求得 K_{a3} , K_{a2} 和 K_{a1} 。

实 验 部 分

一. 仪器与试剂

酸度计 Research pH M84(丹麦); 电导仪 DDS-11 型(上海); 恒温槽 Höppler NB (西德); 磷酸伯氨喹标示纯度 98.5% (西南制药二厂); 其余试剂均系分析纯。容量瓶、移液管和滴定管均经校正。

二. 方法

(一) 伯氨喹的制备和精制

在避光条件下取磷酸伯氨喹置于烧杯中, 加重蒸馏水溶解, 逐滴加新配 NaOH 溶液至 pH 11, 转入分液漏斗, 用 5℃ 苯萃取 5 次, 合并萃取液, 用 5℃ 重蒸馏水洗涤 10 次, 弃去洗涤水液, 于萃取液中加入适量无水 Na_2SO_4 , 充 N_2 密闭避光置冰箱内 24 h。过滤, 滤液减压蒸馏除尽苯, 得精制伯氨喹。按中华人民共和国药典(1985 年版)方法测得纯度为 $99.0 \pm 0.2\%$ 。

(二) 伯氨喹离解常数的测定

在暗室中精确称取一定量伯氨喹溶解成一定体积的乙醇-水(体积比 1:1)溶液, 吸取一定量于小烧杯中, 用固定有电极、导气管和滴定管的带孔塑料塞塞住杯口, 置于恒温槽中, 通入经除氧、干燥、再用乙醇-水溶液蒸气饱和的氮搅拌, 于 $25 \pm 0.01^\circ\text{C}$ 保持 10 min, 用标准 HClO_4 溶液滴定, 每次滴入 2 min 后测定 pH 值。

(三) 伯氨喹与维生素 C 的配合比测定

1. 制备溶液 在暗室中用称重法配制伯氨喹及维生素 C 的储备液, 用校正后容积计算浓度, 溶剂(包括储备液及工作溶液)均为 1:1 体积比的乙醇-水。

2. 摩尔比例法测定 在暗室中由储备液配制混合的工作溶液, 使各混合液中伯氨喹(或维生素 C)浓度均为 0.0100 mol/L , 其中维生素 C(或伯氨喹)浓度由 0 逐步增大到 0.0200 mol/L 。置于 $25 \pm 0.01^\circ\text{C}$ 恒温槽中, 通入经前法处理的氮搅拌, 10 min 后, 分别测定各混合溶液的 pH 值和电导。

3. 等摩尔比例法测定 在与上项相同的条件下, 配制伯氨喹与维生素 C 的摩尔比不同而总浓度均为 0.0300 mol/L 的一系列混合溶液, 按上项方法测量 pH 值和电导。

结 果 与 讨 论

一. 伯氨喹在混合溶剂中的离解常数

pH 滴定的代表性结果列于表 1。

表中 $\text{p}a_{\text{H}}^*$ 是以等体积乙醇与水的混合溶剂为 pH 计定位所得的值, 由下式算得^(4,5):

$$\text{p}a_{\text{H}}^* = \text{pH} - \delta$$

实验中用常规的以水为溶剂的两种标准缓冲溶液, 在 25°C 将 pH 计定位后进行测定, 得上式中 pH 值。所用混合溶剂相当于 44% (g/g) 乙醇的水溶液, 由文献⁽⁵⁾算得这时溶剂效应的校正值 $\delta = 0.13$ 。再由上式求出 $\text{p}a_{\text{H}}^*$ 值, 算出 H^+ 活度 a_{H} , 与 C_p 及 a 的数值分别代入 (8), (13), (18) 式, 即可求得相应的逐级离解常数。由表 1 中 No. 1 ~ 6 的数值代入 (8) 式可得 $\text{K}a_1'$ 的值 $[(1.84 \pm 0.17) \times 10^{-10}]$ 。将 No. 1 ~ 6 的数值代入 (13) 式, 亦算得 $\text{K}a_2'$ $[(1.78 \pm 0.09) \times 10^{-10}]$ 及 $\text{K}a_3'$ $[(1.04 \pm 0.22) \times 10^{-8}]$, 得平均值 $\text{K}a_3' = (1.81 \pm 0.13) \times 10^{-10}$ 。

Tab 1. Titration of 10.04 ml of 0.02376 mol/L primaquine with 0.1076 mol/L HClO₄

No.	VHClO ₄ (ml)	pa _H [*]	C _p (mol/L)	a
1	0.475	10.277	0.02269	0.2142
2	0.745	10.033	0.02212	0.3360
3	1.085	9.768	0.02144	0.4890
4	1.405	9.528	0.02084	0.6337
5	1.660	9.262	0.02039	0.7488
6	1.940	8.818	0.01991	0.8750
7	6.300	2.110	0.01460	2.8417
8	6.485	2.074	0.01444	2.9251
9	6.730	2.038	0.01422	3.0356
10	6.985	2.004	0.01401	3.1506
11	7.230	1.972	0.01381	3.2611
12	7.540	1.937	0.01357	3.4010

将表 1 中 No. 7 ~ 12 的数值代入 (18) 式, 算得 $Ka_1' = (1.35 \pm 0.30) \times 10^{-2}$ 。

与表 1 数据平行的测定结果共 13 次, 将 13 次结果平均, 最后得

$$Ka_1 = (3.84 \pm 2.35) \times 10^{-2}$$

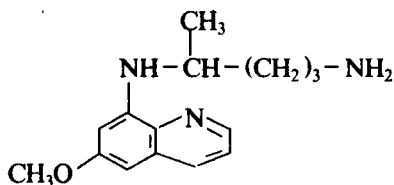
$$Ka_2 = (1.50 \pm 1.17) \times 10^{-8}$$

$$Ka_3 = (2.07 \pm 0.27) \times 10^{-10}$$

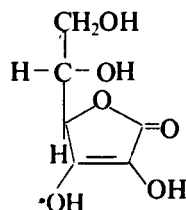
相应的离子强度由 HClO₄ 浓度估算, 约为 $5 \times 10^{-3} \sim 5 \times 10^{-2}$ mol/L。

在乙醇—水混合溶剂中酸的离解常数 Ka 与在水中的 $Ka(aq)$ 数值不相同。对阳离子酸, 已知通常 $Ka > Ka(aq)$ (4,6)。由文献 (4,7) 数据推算, 在 25 °C 的 44% (g/g) 乙醇的水溶液中, 甲胺及 *N*-甲苯胺的 Ka 分别为 1.12×10^{-10} 及 8.24×10^{-5} (比水溶液中的相应常数约大 5 倍)。

我们测得伯氨喹的 $Ka_3 = 2.07 \times 10^{-10}$, 与甲胺 Ka 相近, 故应归属于伯氨喹中的伯铵基。



伯氨喹



维生素 C

除伯氨基外, 伯氨喹中其余两个 N 的酸碱性强弱可与 8-氨基喹啉相比较。在 8-氨基喹啉中, 两个 N 原子间可形成氢键 (9)。但当 8-氨基喹啉或 8-氨基-6-甲氧基喹啉与 H⁺ 结合形成 QH⁺ 时, 总是环上的叔 N 原子先质子化, 即其叔 N 碱性较强或质子化后其酸性较弱 (即其 Ka_2 应归属于叔铵基); 但叔 N 质子化后, 即可发生质子转移, 形成少部分含 -NH₃⁺ 的互变异构体, 其互变异构平衡常数为 0.62 (-NH₃⁺ 异构体占少数); 8-氨基喹啉两个 N 都质子化后形成的二元酸 QH₂²⁺ 离解形成 QH⁺ (为两种异构体的混合物) 时, 总离解常数 (macro-equilibrium constant) $Ka_1 = 1.32$, QH⁺ (两种异构体) 再离解形成中性分子 Q 时, 总离解常数 $Ka_2 = 1.23 \times 10^{-4}$, 而 8-氨基-6-甲氧基喹啉 $Ka_1 = 3.24$, $Ka_2 =$

1.26×10^{-4} (均见参考文献⁽¹⁰⁾)。

我们测得伯氨喹的 K_{a_2} 及 K_{a_1} 应分别与8-氨基-6-甲氧基喹啉的 K_{a_2} 及 K_{a_1} 对应, K_{a_1} 应归属于伯氨喹中的叔铵基,而 K_{a_2} 应归属于伯氨喹中的仲铵基。但由于伯氨喹中仲N上连有4-氨基-1-甲基丁胺基而产生明显的空间位阻,我们测得的 $K_{a_2}=1.50 \times 10^{-8}$ 较8-氨基-6-甲氧基喹啉的相应常数小。我们测得伯氨喹的 $K_{a_1}=3.84 \times 10^{-2}$,也小于8-氨基-6-甲氧基喹啉的 K_{a_1} ,除上述支链的空间位阻外,还由于伯氨喹中8位N上支链(包括1-甲基在内)的诱导效应,致使其仲N上的电子云密度明显增大。但测得的 K_{a_1} 却明显大于前面推算得的N-甲苯胺的 K_a (也是芳香仲胺),这与8-氨基-6-甲氧基喹啉中 K_{a_1} 远大于一般芳香伯胺属同一原因,可能是喹啉环上N与 H^+ 结合后与8位上N原子形成氢键而引起后者的电子云密度明显下降所致。

二. 伯氨喹与维生素C的配合比

(一) 固定伯氨喹浓度的摩尔比例法 pH法及电导法测定结果见图1a。

(二) 固定维生素C浓度的摩尔比例法 pH法及电导法测定的结果见图1b。

(三) 等摩尔比例法(续变法) 用pH法及电导法测定的结果见图1c。

由图1a~c可见,突跃或转折发生在伯氨喹与维生素C的摩尔比为1:1~1:1.05处。

酸碱配合物在溶液中可呈不同比例存在。如在苯中羧酸与吡啶反应,除生成碱:酸摩尔比为1:1的配合物外,还生成1:2配合物;用2,4,6-三甲基吡啶,甚至有1:3配合物生成⁽⁶⁾。我们的实验结果表明,伯氨喹与维生素C在乙醇-水(1:1)的混合溶剂中基本上只生成1:1配合物,但也可能同时生成少量1:2配合物。

中国药典⁽⁸⁾中伯氨喹与磷酸的配合比为1:2,这是因为1个 H_3PO_4 分子只能与伯氨喹分子中的1个N配位,伯氨喹中伯N及叔N两处碱性较强,故每分子需2个 H_3PO_4 分子配位。维生素C中两个活性H原子间有一定距离,可以同时与伯氨喹中的伯N及叔N配位,因而主要形成1:1配合物。

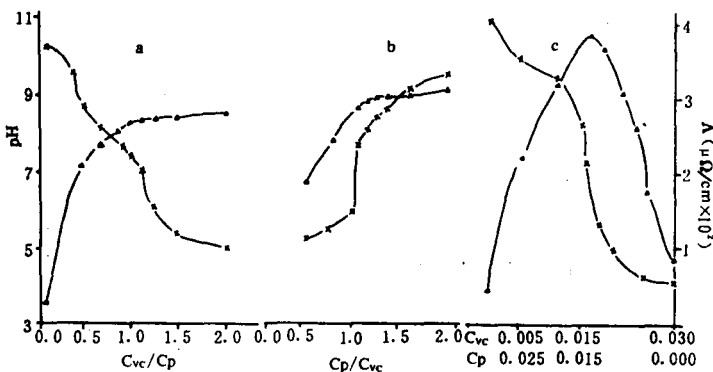


Fig 1. Results of pH and conductance methods for molar ratio systems with $C_p=0.0100$ mol/L, $C_{vc}=0.0100$ mol/L (a), C_p/C_{vc} (b) and for continuous variation systems with $C_p+C_{vc}=0.030$ mol/L (c). $\times-\times$ pH; $\triangle-\triangle$ Conductance.

参 考 文 献

1. Lefler CF, et al. Inhibition of aminoacylation and polypeptide synthesis by chloroquine and primaquine in rat liver *in vitro*. *Biochem-Pharmacol* 1973; 22: 715.

2. Prasad RN, et al. Spectrophotometric assay of primaquine in plasma. *Indian J Med Res* 1983; 77: 338.
3. 严志弦. 络合物化学. 第1版. 北京: 人民教育出版社, 1960: 152~56.
4. Bates RG. *Determination of pH*. 2nd ed. New York: John Wiley and Sons, 1973: 222~45.
5. Gutbezahl B and Grunwald E. Effect of solvent on equilibrium and rate constants. (II) Measurement and correlation of acid dissociation constants of anilinium and ammonium salts in the system EtOH-H₂O. *J Am Chem Soc* 1953; 75: 559.
6. 大滝志仁, 他. 余开钰译. 溶液反应的化学. 第1版. 北京: 高等教育出版社, 1985: 92~102.
7. Albert A and Serjeant EP. *The Determination of Ionization Constants*. 3rd ed. London: Chapman and Hall, 1984: 136~66.
8. 中华人民共和国药典. 1985年版. 二部. 北京: 化工出版社, 1985: 658.
9. Bruvers Z, Mo SCF. Calculation of quinoline and its derivatives. *Khim Geterotsikl Soedin* 1980; 3: 387.
10. Zavala PJ, et al. Fluorometric detection of tautomeric equilibria in 8-aminoquinolines. *Talanta* 1985; 32: 285.

DETERMINATION OF IONIZATION CONSTANTS OF PRIMAQUINE AND STUDY OF ITS COORDINATION RATIO WITH VITAMIN C

XC Yang, YG Li, ZF Xiao, HJ Liu and PX Liu

(Department of Chemistry, School of Pharmacy, West China University of Medical Sciences, Chengdu 610041)

ABSTRACT Primaquine (P) has long been used as an antimalarial drug. The following formulas are derived for determination of the ionization constants of PH₃³⁺ by pH-titration method:

$$\begin{aligned}
 K_{a1} &= [a_H + (3-a)C_p] / [(a-2)C_p/a_H - 1] \\
 K_{a2} &= [(1-a)C_p a_H - K_w] / (a C_p + K_w/a_H) \\
 &= (1/K_{a2}) \{ (2-a)C_p a_H^2 - K_w a_H \} / (K_w/a_H + a C_p) \\
 &\quad + [(1-a)C_p a_H - K_w] / (K_w/a_H + a C_p)
 \end{aligned}$$

in which K_w is the ionic product of water, a is the mole ratio of HClO₄ to primaquine and C_p is the total concentration of primaquine.

The ionization constants of primaquine in 50% (v/v) ethanol in water determined at 25 °C in the ionic strength range of $5 \times 10^{-3} \sim 5 \times 10^{-2}$ mol/L are:

$K_{a1} = (3.84 \pm 2.35) \times 10^{-2}$ (attributed to the secondary ammonium group of primaquine);

$K_{a2} = (1.50 \pm 1.17) \times 10^{-8}$ (attributed to the tertiary ammonium group);

$K_{a3} = (2.07 \pm 0.27) \times 10^{-10}$ (attributed to the primary ammonium group).

The coordination ratio of primaquine to vitamin C in the above solvent is determined by continuous variation and mole ratio methods based on pH and conductance measurements to be 1:1, indicating that the coordination compound formed in the solution is mainly a 1:1 compound.

Key words Primaquine; Vitamin C; Ionization constant