

3,5-二硝基苯甲酸氧化纤维素酯的稳定性研究



DAI Xiao-feng

戴晓峰, 李俊业, 张锐, 方桂珍*

(东北林业大学材料科学与工程学院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘 要: 在模拟人体生理介质的条件下,采用 UV 法,以 238 nm 为测定波长,分析 pH 值、水解时间以及放置时间对 3,5-二硝基苯甲酸氧化纤维素酯(DCNB)稳定性的影响。研究结果表明,4~6 h 内,在 pH 值分别为 1、2、8 的缓冲溶液中,DCNB 的水解率分别为 0.06%~0.11%、0.01%~0.03%、3.01%~3.50%。室温放置 6 个月后,37℃ 时 DCNB 对肌酐、尿素的饱和吸附容量与新制的 DCNB 相比没有发生明显变化。由此证明,DCNB 具有较好的稳定性。

关键词: 3,5-二硝基苯甲酸氧化纤维素酯;3,5-二硝基苯甲酸;水解时间;水解率

中图分类号:TQ351.0;O636

文献标识码:A

文章编号:0253-2417(2009)S0-0097-04

Study on Stability of Dialdehyde Cellulose 3,5-Dinitrobenzoate

DAI Xiao-feng, LI Jun-ye, ZHANG Rui, FANG Gui-zhen

(College of Material Science and Engineering, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China)

Abstract: The stabilities of dialdehyde cellulose 3,5-dinitrobenzoate (DCNB) were studied under simulated biological conditions of human body and determined at 238 nm by UV spectroscopy. The influences of pH value and hydrolysis time on stability of DCNB were studied. The results showed that with 4-6 h in the buffer solution of pH values 1, 2, 8, the hydrolysis rates of DCNB were 0.06%~0.11%, 0.01%~0.03% and 3.01%~3.50% respectively. After the exposure of DCNB at room temperature for 6 months, the saturated adsorption capacity of DCNB for urea and creatinine didn't change compared with new-made DCNB. In conclusion, the DCNB had good stability.

Key words: dialdehyde cellulose 3,5-dinitrobenzoate;3,5-dinitrobenzoic acid;hydrolysis time;hydrolysis rate

慢性肾衰竭是由各种原因造成的肾功能的丧失。慢性肾衰竭的产生,主要是由于体内聚集了毒素,去除体内积聚的毒素是治疗慢性肾衰竭的关键。现代医学认为,肌酐和尿素是导致慢性肾衰竭的重要组成毒素。因此,采用口服吸附剂通过在胃肠道内吸附尿素和肌酐,并将其排出体外,在临床治疗中受到广泛关注。肌酐在常温及碱性条件下可与多种硝基苯衍生物发生 Jaffe'式络合反应^[1],如苦味酸、3,5-二硝基苯甲酸;尿素上的氨基与氧化纤维素上的醛基发生 Schiff's base 反应^[2]。以此出发,王献玲^[3]将 3,5-二硝基苯甲酰氯作为功能基键合到氧化纤维素上,制备一种新型治疗慢性肾衰竭的靶向吸附剂 3,5-二硝基苯甲酸氧化纤维素酯(DCNB)。研究表明,DCNB 对尿素和肌酐都有较好的吸附性能,在透析液中,对肌酐的饱和吸附容量为 2.98 mg/g,对尿素的饱和吸附容量为 14.75 mg/g。但是其稳定性不仅影响吸附性能,而且降解产物 3,5-二硝基苯甲酸为酸性物质,会刺激胃肠黏膜,对人体健康产生副作用。因此本研究在前期研究基础上,模拟人体生理介质的条件下,分析 pH 值、水解时间以及放置时间对 DCNB 稳定性的影响,为这类纤维素基吸附剂的应用研究提供基础数据。

1 实验

1.1 试剂与仪器

纤维素,上海恒信化学试剂有限公司提供,白色粉末;高碘酸钠、3,5-二硝基苯甲酰氯、吡啶、尿素、

收稿日期:2009-06-30

基金项目:高等学校博士学科点专项科研基金资助项目(20060225008);东北林业大学研究生科技创新项目(无编号)

作者简介:戴晓峰(1985-),男,黑龙江哈尔滨人,硕士生,主要从事纤维素功能材料的研究;E-mail:daixiaofeng8888@163.com

*通讯作者:方桂珍,博士生导师,从事木材化学方面的研究和教学工作;E-mail:fanggz_0@163.com。

肌酐、对二甲氨基苯甲醛、苦味酸、硫酸、氢氧化钠等均为分析纯。Tu-1800PC 型紫外分光光度计;SHZ-82A 型恒温振荡器。

1.2 3,5-二硝基苯甲酸标准曲线的测定

用 pH 值为 2、7、8 的缓冲溶液分别配制 3,5-二硝基苯甲酸 10 mg/L 的溶液,在 190~400 nm 范围内进行吸光度-波长扫描,选定待测波长。再配制质量浓度为 0、5、10、15、20、25、30 mg/L 的 3,5-二硝基苯甲酸溶液,分别在选定的波长内测定其吸光度,绘制标准曲线。

1.3 3,5-二硝基苯甲酸氧化纤维素酯(DCNB)的合成

按照文献[3]的方法合成 3,5-二硝基苯甲酸氧化纤维素酯(DCNB),取代度为 0.93。

1.4 DCNB 稳定性分析原理

DCNB 的不稳定性主要是在酸或碱的催化作用下发生酯水解生成氧化纤维素和 3,5-二硝基苯甲酸,或 DCNB 在室温下放置一段时间,可能会发生一系列的断键反应。酯水解反应方程式如下图 1 所示。

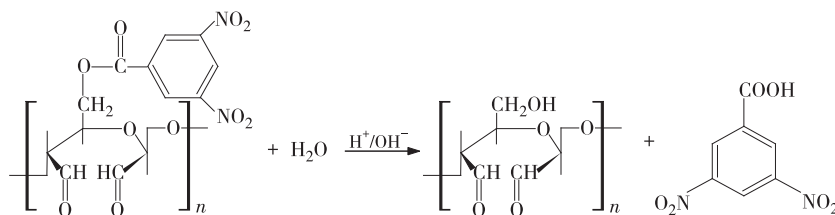


图 1 3,5-二硝基苯甲酸氧化纤维素酯的水解反应方程式

Fig. 1 Equation of hydrolysis reaction of DCNB

因此 DCNB 的稳定性变化可以通过测定脱落的 3,5-二硝基苯甲酸浓度变化进行分析。

1.5 DCNB 的稳定性分析

1.5.1 DCNB 在模拟人体生理条件下水解稳定性分析 按照文献[4]分别配制 pH 值 1、2、8 的缓冲溶液待用,在 5 个 10 mL 磨口带塞试管中,分别加入 50 mg DCNB 试样和 10 mL pH 值 1 的缓冲溶液,在 37 ℃ 的恒温振荡水浴中分别水解 2、4、6、8 和 24 h,过滤。以 pH 值 1 的缓冲溶液为空白,用紫外分光光度法测定溶液中 3,5-二硝基苯甲酸的质量浓度,根据下式计算不同水解时间 DCNB 的水解率:

$$n = (C_i V_i / M_0) / (m / M) \times 100 \%$$

式中: C_i —第 i 次取样测得 3,5-二硝基苯甲酸的质量浓度, g/L; V_i —第 i 次取样时溶液的体积, L; M_0 —3,5-二硝基苯甲酸的分子质量, g/mol; m —称取 DCNB 的干基质量, g; M —DCNB 的分子质量, 数值为 340.42, g/mol。

DCNB 在 pH 值 2、8 的缓冲溶液中水解率的测定方法同上。

1.5.2 DCNB 放置稳定性分析 将 DCNB 在空气中放置 6 个月(6~11 月),分别用苦味酸法^[5]和对二甲氨基苯甲醛比色法^[6]测定其对肌酐和尿素吸附容量的变化。

2 结果与讨论

2.1 3,5-二硝基苯甲酸标准曲线的绘制

图 2 中 1、2、3 曲线分别为 25、20、10 mg/L 的 3,5-二硝基苯甲酸溶液(以蒸馏水为空白)在 190~400 nm 范围内进行吸光度-波长扫描的紫外吸收曲线。从图中可以看出,3,5-二硝基苯甲酸溶液在 206 和 238 nm 处有吸收峰,且吸光度随着溶液质量浓度的变化而变化。图 3 中 1、2、3 曲线分别为 pH 值 2、7、8 缓冲溶液中 10 mg/L 的 3,5-二硝基苯甲酸溶液的紫外吸收光谱。从图 3 中可以看出,206 nm 处吸收峰受 pH 值的影响,导致同一质量浓度 3,5-二硝基苯甲酸溶液在不同 pH 值的缓冲溶液中吸光度不同,不能作为测定波长,而在 238 nm 的吸光度值基本为定值,说明 238 nm 处 3,5-二硝基苯甲酸溶液的吸光度基本不受溶液介质的影响,故选择 238 nm 为测定波长。

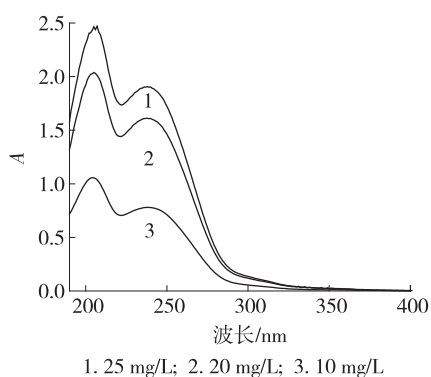


图2 不同质量浓度的3,5-二硝基苯甲酸溶液的紫外吸收光谱

Fig. 2 UV spectra of 3,5-dinitrobenzoic acid solution in different mass concentrations

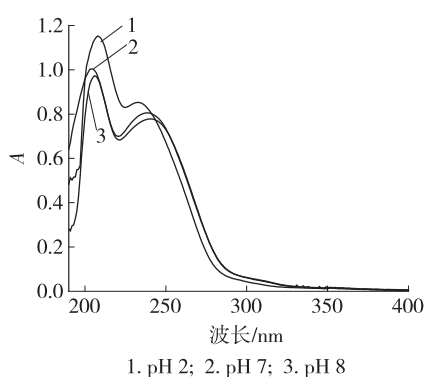


图3 不同pH值缓冲溶液中3,5-二硝基苯甲酸溶液的紫外吸收光谱

Fig. 3 UV spectra of 3,5-dinitrobenzoic acid solution in different pH value buffer solutions

将不同质量浓度梯度的3,5-二硝基苯甲酸标准溶液,以蒸馏水为空白,在238 nm处测其吸光度,绘制标准曲线如图4所示。当3,5-二硝基苯甲酸质量浓度在0~30 mg/L时,吸光度与质量浓度之间存在很好的线性关系,线性回归方程为: $y = 0.00781x + 0.02$,线性相关系数 $R^2 = 0.9988$,可以用标准曲线法测定3,5-二硝基苯甲酸的质量浓度。

2.2 DCNB在不同pH值条件下的稳定性

图5(a)是在37℃时,DCNB在pH值1的缓冲溶液中的水解率曲线。从图中可以看出,开始阶段,DCNB的水解率随水解时间的增加迅速增大,随着水解时间的继续增加,6h之后水解速率逐渐减缓,24h时仍未达到平衡,此时水解率为0.16%。这意味着DCNB在37℃时的水解平衡时间远比食物在胃中的停留时间(约为4~6h)长,而4~6h DCNB的水解率仅为0.06%~0.11%。

图5(b)是在37℃时,DCNB在pH值2的缓冲溶液中的水解率曲线。从图中可以看出,DCNB的水解趋势与DCNB在pH值1的缓冲溶液中的水解趋势一致,随着水解时间的继续增加,8h之后水解速率逐渐减缓,24h时仍未达到平衡,此时水解率为0.07%。

从图5(a~b)中可看出酸度增大,导致水解率有所增大,这是由于 H^+ 对酯水解反应有催化作用,故 H^+ 浓度越大,水解效果越明显。DCNB在酸中的水解程度均很低,在酸性环境中稳定性较好,说明DCNB作为口服药物,在模拟胃的酸性条件下稳定性较好。

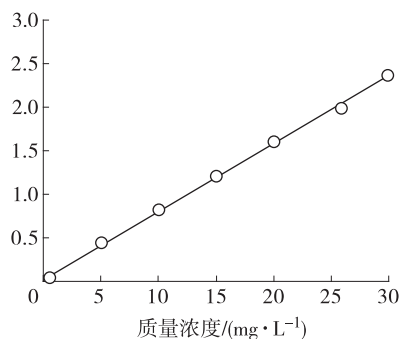


图4 3,5-二硝基苯甲酸溶液的标准浓度曲线

Fig. 4 Standard curve of 3,5-dinitrobenzoic acid solution

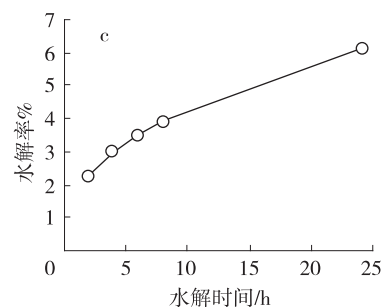
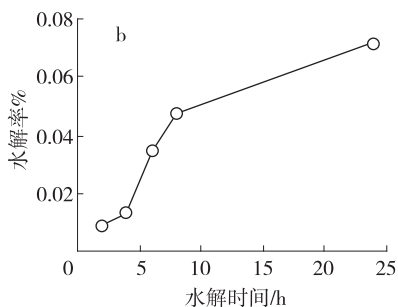
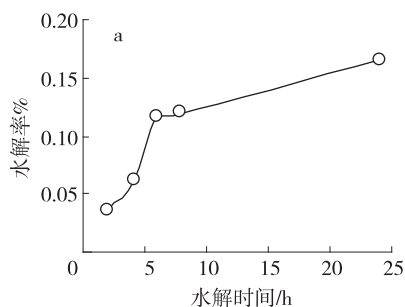


图5 DCNB在pH值1(a)、2(b)、8(c)缓冲溶液中的水解率曲线

Fig. 5 Hydrolysis rate curves of DCNB in buffer solution of pH values 1(a), 2(b) and 8(c)

图5(c)是在37℃时,DCNB在pH值8的缓冲溶液中的水解率曲线。从图中可以看出,开始阶段,DCNB的水解率随水解时间的增加而增大,24h时仍未达到平衡,此时水解率为6.12%。而食物在肠中的停留时间约为4~6h,这段时间内DCNB的水解率为3.01%~3.50%。

DCNB在pH值8的缓冲溶液中水解率远高于其在酸性环境中的水解率,这是由于碱除了催化作用外,还可以与水解得到的3,5-二硝基苯甲酸反应生成3,5-二硝基苯甲酸钠,使水解平衡朝着水解方向移动,使酯的水解更完全。如DCNB作为口服吸附剂运用于临床,其在肠中的停留时间为4~6h,而这段时间内DCNB的水解率为3.01%~3.50%,具有较好的稳定性。

2.3 DCNB放置稳定性的研究

经测定,DCNB在空气中放置6个月后,37℃时对肌酐、尿素的饱和吸附容量分别为2.91和14.12 mg/g,与新制的DCNB在相同条件下对二者的饱和吸附容量(分别为2.98和14.75 mg/g^[3])相比没有明显变化,可见DCNB在室温下放置较为稳定。

3 结论

3.1 3,5-二硝基苯甲酸在206和238 nm处存在两个吸收峰,206 nm处的吸收峰受pH值的影响较大,238 nm处吸收峰受pH值的影响较小,故选择238 nm作为3,5-二硝基苯甲酸的测定波长。

3.2 以238 nm为测定波长,当3,5-二硝基苯甲酸质量浓度在0~30 mg/L时,吸光度与质量浓度存在较好的线性关系,可以用标准曲线法测定3,5-二硝基苯甲酸的质量浓度。

3.3 在4~6 h内,在pH值分别为1、2、8的缓冲溶液中,DCNB的水解率分别为0.06%~0.11%、0.01%~0.03%、3.01%~3.50%,DCNB具有较好的稳定性。

3.4 DCNB在空气中放置6个月后,对肌酐、尿素的饱和吸附容量与新制的DCNB的饱和吸附容量相比没有明显变化,在室温下有较好的稳定性。

参考文献:

- [1] BLASS K G. The entire Jaffe' reaction mechanism[J]. *Clinical Biochemistry*, 2000, 33(3): 225-226.
- [2] MACHO V, KRALIK M, HUDEC J. One stage preparation of Schiff's bases from nitroarenes, aldehydes and carbon monoxide at presence of water[J]. *Journal of Molecular Catalysis (A): Chemical*, 2004, 209(12): 69-73.
- [3] 王献玲. 3,5-二硝基苯甲酸氧化纤维素酯的制备及其对尿毒症毒素的吸附性能研究[D]. 哈尔滨: 东北林业大学硕士论文, 2007.
- [4] 楼书聪, 杨玉玲. 化学试剂配制手册[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2002: 1279-1283.
- [5] 王继贵. 临床生化检验[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2002: 565-567.
- [6] 蒋荫阳, 包淼清. 对二甲氨基苯甲醛比色法在常量尿素测定中的应用[J]. *浙江化工*, 2005, 36(2): 36-38.