

NaCl 对有机化合物水溶液可溶性影响的评价

何跃进(安庆 246001 安庆石化医院药剂科)

1 简介

可溶性资料可用来提示药理学的重要参数,诸如溶解速率、吸收率、组织分布率等,而强电介质盐类既可提高又可减慢有机化合物的可溶性。所观察到的反应依赖于溶液及盐的极性。其结果是经过增加水对非极性溶质的“压榨”作用而起作用。“盐化”作用常用 Scatchard 方程: $\log S/S_0 = K \text{ 盐} C \text{ 盐}$ ——公式 1 来表示, S 及 S_0 是有机溶质在盐水溶液及水中的溶解度, C 盐是电解质的摩尔浓度, K 盐是经验的 Scatchard 常数。

有几篇试图定量分析盐类有机化合物中的作用文章发表。包括:1. 电子稳态 Debye-Hückel 理论(DMT)^[2]; 2. Conway-Desnoyers-Smith 理论(CDST)^[3]; 3. McDevit 及 Long 的内压理论(ITP)^[4]; 4. Masterton 及 Lec 的称重颗粒理论^[5]; 及 5. Xie 及 Yang 所修订的内部压力理论(XIPT)^[6]。Xie 及 Mackay^[7]在复习上述理论过程中发现上述各种方法都要应用几个参数来计算 K 盐,只有这样结果才很精确。而且还认为 Scatchard 常数更能简单精确地由溶质摩尔体积 V 来估计,即由 $K \text{ 盐} = 0.0018V$ (V 为溶质摩尔体积)来确定。Xie 及 Mackay 体积计算法(XMV)是基于 Le Bas 方法演化而来的^[8]。

此文建议应用辛烷水中溶质分隔系数来预示 K 盐的结

构依赖性,并应用新的实验性资料及文献资料将此关系分析结果与上述 6 种方法相比较。

2 理论部分

已知共同溶剂能增加非极性复合物在水溶液中的溶解性。药物溶解性及共同溶剂浓度之间关系可应用 Yalkowsky 的 \log —线性模型表示: $\log S/S_0 = \sigma C$ 共同溶剂——公式 2。 S, S_0 是溶质分别在溶剂、水中的溶解度。 C 为共同溶剂的浓度, σ 是经验性共同溶剂对于溶质的溶解力。 $\sigma = S \log kow + T$ ——公式 3。 S, T 为分别表示多溶剂的特征常数,公式 2, 3 合并即为 $\log S/S_0 = (S \log kow + T)C$ 共同溶剂——公式 4。可用于表示极性溶质的“析出”及非极性溶质的“盐化”。将盐及共同溶剂与水充分混合形成同源性溶液,会有不同的作用。共同溶剂能减少水的极性,即减少水的“挤出”非极性溶质的能力,从而引起非电解质溶解度增加。另一方面,盐也增加水的极性来减少非电解质的可溶性。方程式 1, 2 分别表示溶质可溶性及盐或共同溶质浓度的 \log —线性关系。类似的是 K 可与 $\log K \text{ 盐}$ 相关联, $K \text{ 盐} = A \log K \text{ 盐} + B$ ——公式 5。 A, B 为常数, σ 表示各种盐的特征,公式 1 与公式 5 合并即得: $\log S/S_0 = (A \log K \text{ 盐} + B)C$ 盐——公式 6。此研究旨在评价公式 5 在评价 NaCl 的 Scatchard 常数区分非电解质溶质从辛烷水分隔共同系数的效果。

3 实验部分

3.1 物品:

所有化合物皆有化学反应梯度。可溶性的确定:

苯妥英、茶硷、胞嘧啶在不同浓度 NaCl 水中确定。将多余量的药物直接加入不同浓度 NaCl 水中确定。将多余量的药物直接加入不同浓度的 NaCl 溶液中,饱和溶液经 45- μ m 微量膜滤过和应用均衡性及在室温下对端旋转 3 天来达到。Beckman DV640,UV-VIS 分光光度计(茶硷在 220nm 显示及胞嘧啶在 256nm 处显示)或变量溶液分析仪(HPLC:苯妥英)。所有实验数值皆是双重实验的平均值,误差 < 3%。

HPLC 分析:

Beckman Gold 的 HPLC 系统,配有 16 号探测器,定于 254nm 处分析。Econosphere C85U 系列(250nm;4.6nm i. d.)应用由 70%磷酸二氢钾 30%乙腈组成,流率为 1ml/

表 1 被测化合物 logKow 及实验性 K 盐值

名称	logKow	K 盐	参考文献	名称	logKow	K 盐	参考文献
苯已烷	3.17	0.234	12	m-氮酚	1.85	0.147	12
异丙苯并蒽	3.57	0.316	12	p-氮酚	1.85	0.165	12
1,2,4-三甲苯	3.59	0.293	12	p-氮甲苯	2.38	0.163	12
1,2,3-三甲苯	3.54	0.321	12	p-甲氮苯	1.41	0.170	12
1,3,5-三甲苯	3.64	0.318	12	苯酸	1.88	0.177	12
sec-苯丁烷	4.10	0.288	12	o-氯苯酸	2.00	0.182	12
Tert-苯已烷	3.97	0.243	12	m-氯苯酸	2.70	0.180	12
1-甲萘	3.81	0.200	12	o-羟苯酸	2.19	0.172	12
1-萘烷	4.34	0.273	12	苯已酸	1.41	0.190	12
二苯	4.03	0.276	12	n-已烷	1.88	0.232	12
二萘	3.77	0.238	12	环已烷	0.86	0.202	12
黄烷	4.08	0.267	12	丙酮	-0.21	0.110	12
菲	4.49	0.272	12	乙酰乙酸	0.71	0.172	12
蒽	4.49	0.326	12	苯酰胺	0.75	0.184	12
2-甲蒽	4.99	0.336	12	丙酸	0.33	0.132	6
1-乙蒽	5.52	0.313	12	丁酸	0.79	0.166	6
苊	4.95	0.320	12	己酸	1.92	0.220	6
氟蒽	4.95	0.339	12	七酸	2.45	0.242	6
Chrysene	5.66	0.336	12	乙酸	-0.17	0.064	6
1,2-苯萘	5.66	0.354	12	甲烷	1.09	0.127	5
苯苊	6.12	0.328	12	乙烷	1.81	0.162	5
o-双氯	3.45	0.247	12	乙烯	1.13	0.127	5
n-戊烷	3.34	0.221	12	胱氨酸	-4.46	-0.068	14
n-已烷	3.87	0.276	12	酪氨酸	-2.22	0.048	14
环戊烷	2.79	0.182	12	亮氨酸	-1.67	0.114	14
环已烷	3.35	0.277	12	甘氨酸	-3.21	0.002	14
环庚烷	3.91	0.343	12	苯胺	0.91	0.136	14
甲环戊烷	3.31	0.273	12	苯二酸	0.73	0.178	15
甲环已烷	3.87	0.274	12	苯甲胺	1.09	0.112	15
酚	1.47	0.111	12	六氢吡啶	0.66	0.156	15
o-氮酚	1.85	0.136	12	m-甲酚	1.97	0.182	16

此关系可描述为:

$K \text{ 盐} = 0.039 \log Kow + 0.117 (n = 62, r = 0.9257)$, 坡度及截距皆为 NaCl 特异性。方程 1 及 7 合并可得出: $\log S / So = -(0.039 \log Kow + 0.117) C \text{ 盐}$ ——公式 8。方程式 8 显示若溶质的 logP 值大于 0, K 盐值为正, NaCl 在水中的可溶性

降低。若 logP 值远小于 0 (即 $< -0.117 / 0.039$), K 盐为负, NaCl 水溶性增加。

logKow 值:

所有 logKow 值由 ClogP. 软件 (Pomona 学院) 分析。Clog P 值易于确定便于重复。而实验值难以得出。但只要得到, 计算出的 (Clog P) 值及 Mlog P 值相容性很好。

训练体系资料:

logKow 值由 Clogp(r) 软件得出, K 盐值从文献中得出。

表 1 示 62 种化合物训练体系 logKow 及 K 盐。

试验体系资料:

表 2~5 示 15 种化合物测定体系的 logKow 及 K 盐。

3.2 结果及讨论:

从文献中收集到 62 种不同化合物的 NaCl 的 K 盐值, 并用 ClogP 软件决定 logKow 值。计算出的辛烷水分隔系数及已发表的在 NaCl 化合物中的 Setschenow 常数列在表 1。

降低。若 logP 值远小于 0 (即 $< -0.117 / 0.039$), K 盐为负, NaCl 水溶性增加。

表 2 给出的 12 种溶质试验系数辛烷水分隔系数及所观察到的 NaCl 的 Setschenow 常数。

表 2 被测化合物的实验性 Setschenow 常数及各自系数

溶质	实验性	LogKow
苯	0.195	2.41
甲苯	0.228	2.64
o-二甲苯	0.227	3.09
m-二甲苯	0.248	3.14
p-二甲苯	0.251	3.14
萘	0.220	3.32
CB	0.198	2.86
1,3-DCB	0.226	3.57
1,4-DCB	0.240	3.57
1,2,4-TCB	0.250	4.16
2,4-DCP	0.218	2.96
2,4,6-TCP	0.228	3.37

a:参考文献 7,13

表 3 示的 Setschenow K 盐值预示了苯、甲苯、o-m-p-二甲苯、萘、氯苯(CB)、1,3-二氯苯(1,3-DCB)、1,4-二氯苯(1,4-DCB)、1,2,4 三氯苯(1,2,4-TCB)、2,4-二氯苯(2,4-DCP)、及 2,4,6-三氯苯(2,4,6-TCP)由前面提及的理论及实验性 NaCl 资料演化而来的数值。表 4 所示为计算

表 4 不同方法计算得出的 12 种化合物的百分比误差

溶质	方 法						估计值
	DMT	CDST	IPT	SPD	XIPT	XMV	
苯	11.2	-21.0	116.9	-4.62	-16.41	-11.38	2.80
甲苯	13.6	-22.8	121.4	-10.09	17.98	-6.68	-3.53
o-二甲苯	29.0	-14.5	152.4	-5.29	-8.81	11.33	4.63
m-二甲苯	20.5	-20.1	135.4	-11.29	-15.32	1.90	-3.44
p-二甲苯	19.5	-21.1	133.4	-11.95	-16.33	0.68	-4.60
萘	22.7	-17.2	140.4	-21.36	-11.82	20.76	12.04
CB	19.1	-14.1	143.9	11.11	-8.58	6.56	15.42
1,3-DCB	18.1	-19.9	139.8	-2.65	-12.83	9.73	13.38
1,4-DCB	15.8	-23.3	125.8	-6.67	-17.92	3.33	6.76
1,2,4-TCB	16.0	-23.6	136.4	-13.60	-15.20	14.40	11.70
2,4-DCP	26.1	-24.3	152.7	-31.19	-8.26	19.72	8.41
2,4,6-TCP	40.3	-19.7	175.0	-0.88	-2.63	31.14	14.40
平均误差	21.0	20.1	139.5	10.89	12.68	11.47	8.43

a:百分比误差=(预计值-实验值)/100/实验值 b:平均误差=总和(ABS(百分比误差))/12

表 5 应用方程式 7 所求的三种化合物的 K 盐值

溶质	实验性的	V _{Le Bas} ^a	LogK _{ow}	XMV	估计值
苯妥英	0.191	263.7	2.08	0.457	0.198
茶 硷	0.100	169.4	-0.06	0.298	0.115
胞嘧啶	-0.005	100.8	-1.65	0.181	0.053

计算出的 Le Bas 摩尔体积来于参考文献 8

表 5 显示的是我们所得到的实验性资料及 NaCl 溶液中苯妥英、氨茶碱、胞嘧啶与 Xie 及 Mackay 建议的方法及方程式之比较(因不能确定统一的参数,理论方法未能应用)。在胞嘧啶的例子中,负的 K 盐值表示“盐化”效应。但 K 盐值非常小,显示 NaCl 对胞嘧啶可溶性无显著作用。显示本方法比 XMV 法要精确得多,后者不能解释溶质、溶剂、溶剂-溶质之间的相互作用。因此, XMV 法不能用来预示极性化合物的“盐化”。而且,不能用来区别不同异构体或有相同摩尔体积而极性不同的同型体。

Setschenow 常数的误差,其未行为文献中的平均误差。本法比其他理论及经验方法要显著精确。

表 3 12 种被测溶于 NaCl 溶液中的化合物应用不同方法所估计的 K 盐值

溶质	方 法						估计值
	DMT	CDST	IPT	SPD	XIPT	XMV	
苯	0.217	0.154	0.423	0.186	0.163	0.173	0.200
甲苯	0.259	0.176	0.505	0.205	0.187	0.213	0.220
o-二甲苯	0.293	0.194	0.573	0.215	0.207	0.253	0.237
m-二甲苯	0.299	0.198	0.584	0.220	0.210	0.253	0.239
p-二甲苯	0.300	0.198	0.586	0.221	0.210	0.253	0.239
萘	0.270	0.182	0.529	0.173	0.194	0.266	0.246
CB	0.236	0.170	0.483	0.220	0.181	0.211	0.228
1,3-DCB	0.267	0.181	0.542	0.220	0.197	0.248	0.256
1,4-DCB	0.278	0.184	0.542	0.224	0.197	0.248	0.256
1,2,4-TCB	0.290	0.191	0.591	0.216	0.212	0.286	0.279
2,4-DCP	0.275	0.165	0.551	0.150	0.200	0.261	0.236
2,4,6-TCP	0.320	0.183	0.627	0.226	0.222	0.299	0.261

a:参考文献 7,12 及 13.

表 3、表 4 中的理论及 6~8 方程式中最可与用来称重颗粒理论(SPT)相比较,用来处理非电解质活动系数为自由能总和的术语,来描述成腔及溶质、溶剂间的相互作用,如 2~4 方程 SPT 可用来解释共同溶剂如何增加一个有机化合物在水中的溶解度。Masterton 及 Lee 将 SPT 应用于三种组成成分的系数中,由此得出一个非常复杂的方程式。本方法,也是建立在 SPT 之上,只用了 3 个简单系数(logKow, A, B)而得到了更精确的预示 K 盐值。分隔系数反映了溶质与水之间的相互作用关系,而常数 A、B 可用来表示盐对于水的作用。

3.3 结论:

辛烷水分隔系数的 log 常数、logKow 及 Setchenow 常数, K 盐值被推荐并被应用于 77 种有机溶质测定中。他们之间的关系为 NaCl 对有机化合物的水溶性的预示提供了简单、精确的方法。

参考文献

- 1 Setschenow JZ. 1889. Über Die Konstitution Der Salzlosungen Anf Grund Ihres Verhaltens Zu Kohlensaure. Z Physik Chem 4: 117.
- 2 Debye P, MacAulay IJ. 1925. Das Elekrische Feld Der Ionen Und Die Neutralsalzwirking. Physik Z 26: 22.
- 3 Conway BE, Desnoyers JE, Smith AC. 1964. Hydration of simple ions and polyions. Philos Trans R Soc 256: 389.
- 4 McDevitt WF, Long FA. 1952. The activity coefficient of benzene in aqueous salt solutions. J Am Chem, Soc 74: 1773.
- 5 Masterton WL, Lee TP. 1970. Salting coefficients from scaled particle theory. J Phys Chem 74: 1776.
- 6 Xie WH, Ji HW, Li WJ. 1985. The calculation method of a modified equation of the internal pressure salt effect theory. Acta Physicochim Sin 1: 304.
- 7 Xie WH, Su JZ, Xie XM. 1990. Studies on the activity coefficient of benzene and its drivatives in aqueous salt solutions. Thermochim Acta 169: 271.
- 8 Reid RC, Pransnitz JM, Poling BE. 1984, In: The Properties of Gases and Liquids. 3rdedition. New York: McGraw Hill.
- 9 Yalkowsky SH, Rosemn TJ. 1981. Solubilization of drugs by cosolvents. In: Yalkowsky SH. Editor. Techniques of Solubilization of Drugs. New York: Dekker. Chapter 3, pp91.
- 10 Yalkowsky SH, Rubino JT. 1987. Cosolvency and cosolvent polarity. Pharm Res 4: 200.
- 11 Yalkowsky SH, Rubino JT. 1985, Solubilization by cosolvents 1: Organic solutes in propylene glycolwater mixtures. J Pharm Sci 74: 416.
- 12 Xie WH, Shiu WY, Mackay D. 1997. A review of the salts on the solubility of organic compounds in sea-water. Marine Environ Res 44(4): 429.
- 13 Xie WH, Zheng ZQ, Mackay D. 1994. Solubilities and activity coefficients of chlorobenzenes and chlorophenols in aqueous salt solubility. J Chem Eng Data 39: 568.
- 14 Carta R. 1998. Solubilities of L-cystine, L-tyrosine and L-leucine, and glycine in sodium chloride solutions at various pH values. J Chem Thermodynamics 30: 379.
- 15 Bergen RL, Jr, Long FA. 1956, The salting in of substituted benzenes by large ion salts. J PchA 60: 1131.
- 16 Carter JS, Hardy RK. 1928. The salting-out effect: Influence of electrolytes on the solubility of mcesol in water. J Chem Soc 131: 127.