

## CTAB/*n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH/H<sub>2</sub>O 体系对青霉素 G 钾盐 水解的抑制作用\*

钱俊红 张晓红 郭 荣

(扬州大学理学院化学系, 扬州 225002)

关键词: 微乳液, 青霉素 G 钾盐(Pen-K), 水解, 助溶作用

学科代码: B0305

微乳液是由表面活性剂、助表面活性剂、水、油等组成的各向同性、低粘度的热力学体系<sup>[1]</sup>, 在生物、环境及其相关领域有着十分重要的应用<sup>[2]</sup>. 近年来, 以微乳液为微反应器进行化学反应已引起重视<sup>[3-10]</sup>.

青霉素是一种很重要的抗生素药物, 它在阴暗干燥的空气中较稳定, 但是在水中易水解而失效<sup>[11,12]</sup>. 如何降低青霉素的水解作用增加其稳定性一直是令人感兴趣的问题<sup>[13-15]</sup>. 本文首次研究了微乳液体系(CTAB/*n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH/H<sub>2</sub>O)中青霉素 G 钾盐的水解作用. 结果表明, CTAB/*n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH/H<sub>2</sub>O 微乳液体系对青霉素 G 钾盐的水解有明显的抑制作用.

### 1 实验部分

#### 1.1 试剂和仪器

十六烷基三甲基溴化铵(CTAB, 进口分装,  $w = 0.99$ ), 十二烷基硫酸钠(SDS, 进口分装,  $w = 0.99$ ), Triton X-100 (Aldrich), 正戊醇(AR), 青霉素 G 钾盐(河北制药集团有限公司, 1, 000, 000Units), 二次蒸馏水, 溴化钾(AR). 740 型富立叶变换红外分光光度计(美国 Nicolet 公司), RF-540 型荧光分光光度计(日本岛津公司).

#### 1.2 实验方法

##### 1.2.1 部分相图的测定

在不同重量比的 *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH/CTAB 体系中滴加水, 或在不同重量比的 H<sub>2</sub>O/CTAB 体系中滴加 *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH, 仔细观察体系的清浊变化, 以确定 CTAB/*n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH/H<sub>2</sub>O 体系相图中的各相同性区域( $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ ).

##### 1.2.2 水解曲线的测定

红外吸收光谱图(图 1)表明, Pen-K 有两个很强的吸收峰. 其一在  $1770\text{cm}^{-1}$  附近( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 水解之后该吸收峰消失. 其二在  $2920\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-H}}$ )附近, 水解前后该吸收峰变化不大. 这两个吸收峰面积之比  $R(A_{1770}/A_{2920})$  可定量表示为 Pen-K 的相对浓度. 假设在刚开始反应时 Pen-K 的相对浓度为  $R_1$ , 时间  $t$  时青霉素的浓度为  $R_t$ , 则  $R_t/R_1$  可以表示为时间  $t$  时 Pen-K 的相对

浓度.

测定水解曲线时, Pen-K 的浓度固定为  $w = 0.20$ . 若 Pen-K 浓度太低, 其红外吸收峰较小, 测量误差较大. 水解反应温度为  $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ .

### 1.2.3 微极性的测定

用芘下, 测定芘在 CTAB 体系中的稳态荧光光谱. 作荧光探针, 在激发光波长  $338\text{nm}$ . 以芘在第一发射峰 ( $373\text{nm}$ ) 和第三发射峰 ( $384\text{nm}$ ) 附近的荧光强度之比值 ( $I_1/I_3$ ) 表示芘所处微环境极性的大小<sup>[16]</sup>. 实验温度为  $25 \pm 0.10^\circ\text{C}$ , 芘的浓度为  $3.5 \times 10^{-6}\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ .

## 2 结果与讨论

### 2.1 Pen-K 对 CTAB/*n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH/H<sub>2</sub>O 体系的助溶作用

图 2 是 CTAB/*n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH/H<sub>2</sub>O 和 CTAB/*n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH/Pen-K(aq) 体系的部分相图. L1 表示 O/W 微乳液区域, L2 表示 W/O 微乳液区域. 由图可知, 体系中加入 Pen-K 后, CTAB 和 *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH 在水中的溶解度同时增大, 并且水在正戊醇中的溶解度也略有增加; *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH 在 O/W 微乳液中的增溶量和水在 W/O 微乳液中的增溶量同时大幅度增加, 从而使得 O/W 和 W/O 区域相连. 这些结果表明 Pen-K 对 CTAB/*n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH/H<sub>2</sub>O 体系有助溶作用. 显然, Pen-K 的存在同时增加了 O/W 和 W/O 微乳液液滴的膜强度和稳定性. 通常, 助表面活性剂总是存在于微乳液液滴膜相内表面活性剂极性基团附近以降低极性基团之间的斥力, 增加液滴的稳定性<sup>[1]</sup>. 由此可以认为, 在 CTAB/*n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH/H<sub>2</sub>O 体系中, Pen-K 可能定位于 O/W 和 W/O 微乳液液滴膜相内表面活性剂的疏水基团附近, 因为只有这样才能同时增加 O/W 和 W/O 微乳液液滴的稳定性和膜强度.

Pen-K 在 CTAB/*n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH/H<sub>2</sub>O 体系 O/W 和 W/O 微乳液中的定位亦可从微极性 ( $I_1/I_3$ ) 的测定得到证实(表 1). 在 CTAB 胶束

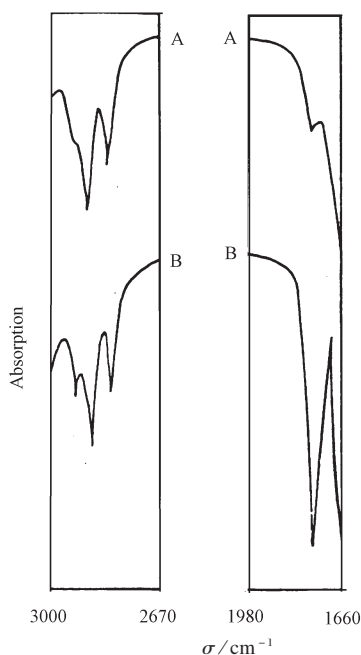


图 1 青霉素 G 钾盐水解前后的红外光谱图

Fig. 1 The FT-TR spectrum of Penicillin-G potassium before and after the hydrolysis processes in water

A: product after hydrolysis

B: Penicillin-G potassium salt (before hydrolysis)

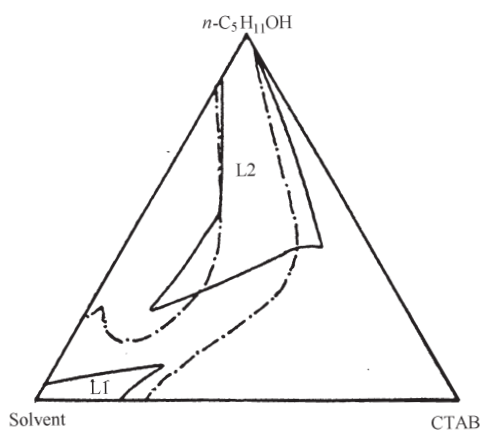


图 2 CTAB/*n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH/H<sub>2</sub>O (或 Pen-K 水溶液) 的部分相图

Fig. 2 Partial phase diagram of CTAB/*n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH/Solvent.

Solvents:

--- Pen-K(aq),  $w_{\text{Pen-K}} = 0.2$  — H<sub>2</sub>O

表 1 芘在不同介质中的  $I_1/I_3$  值

Table 1  $I_1/I_3$  values of pyrene in the different media (25°C)

Composition w(%)				systems	$I_1/I_3$
CTAB	H <sub>2</sub> O	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> OH	Pen-K		
5.6	94.4			micelle	1.113
5.4	90.3	4.3		O/W	0.969
5.1	85.9	4.1	4.9	O/W	0.933
25	21.8	53.2		W/O	0.942
23.9	20.8	50.8	4.5	W/O	0.919

中, 微极性为 1.113, 在 CTAB/*n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH/H<sub>2</sub>O 体系 O/W 微乳液中, 微极性为 0.969, 表明 *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH 存在于 CTAB 胶束栅栏层的极性基团部分, 降低了芘所处微环境的极性. Pen-K 的存在, 则可进一步降低芘所处微环境的极性至 0.933. 表明在助表面活性剂 *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH 存在于 CTAB 胶束 栅栏 层极性基团附近的前提下, Pen-K 则存在于胶束栅栏层内侧, 从而使得芘所处微环境的极性进一步降低. 同样, 在 W/O 微乳液体系中, Pen-K 的加入亦使得芘所处微环境的极性降低. 表明在 W/O 体系中, 在 *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH 存在于反胶束栅栏层极性基团附近的前提下, Pen-K 则存在于反胶束栅栏层的外侧.

表 2 青霉素 G 钾盐溶液中各表面活性剂的溶解度

Table 2 Solubility of each surfactant in Pen-K aqueous at 25°C w(%)

System	CTAB	SDS	Triton X-100
Water	18.4	25.5	37.6
5% Pen-K (aq)	19.9	25.3	37.37
10% Pen-K (aq)	21.2	25.2	37.7
15% Pen-K (aq)	23.6	23.5	37.4
20% Pen-K (aq)	26.7	15.7	37.2

Pen-K 易溶于水, 其溶解度约为 83g/100g 水, 但在正戊醇中几乎不溶. Pen-K 的分子结构中有几个强的极性基团, 其中羰基上的氧和氨基上的氮都有孤电子对, 可以作为亲核试剂与缺电子基团反应. CTAB 的亲水基团季胺盐上的氮是个缺电子中心, 可以与 Pen-K 作用从而增加了 CTAB 的亲水性和溶解度. 此点亦可以从 Pen-K 对 CTAB、SDS、Triton X-100 的溶解度的影响得到证实(表 2).

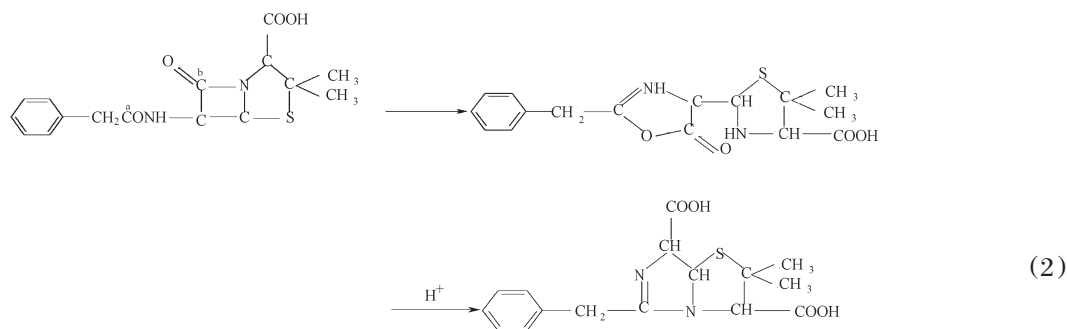
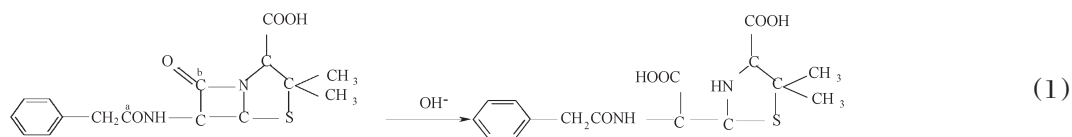
由表 2 可知, 随着 Pen-K 浓度的增大, CTAB 的溶解度增加, Triton X-100 的溶解度几乎不变, SDS 的溶解度降低. SDS 分子中的亲水基团 SO<sub>3</sub><sup>-</sup> 的电荷密度较高, 与 Pen-K 具有排斥作用, 因而 Pen-K 的存在降低了 SDS 的溶解度. Triton X-100 与 Pen-K 之间几乎没有电荷作用, 所以 Pen-K 的存在对 Triton X-100 的溶解度没有显著影响. 显然, 由于 CTAB 亲水基团与 Pen-K 的相互作用, 将 Pen-K 带入到胶束的栅栏层中, 使得表面活性剂分子之间的空间增大, O/W 微乳液液滴对极性增溶物的增容量增大, 从而使得正戊醇在 O/W 微乳液液滴中的增容量增大. 在 W/O 微乳液区域, Pen-K 在微乳液液滴中的定位, 增加了 W/O 微乳液液滴的膜强度, 从而增加了水在 W/O 微乳液中的增容量. 因此, 随着 Pen-K 浓度的增加, O/W 区域(L1) 和 W/O 区域(L2)同时增大直至两区域相连(图 2).

## 2.2 Pen-K 的水解

图 3 表示了 Pen-K 在不同介质中的水解曲线. 由图可见, Pen-K 在 Triton X-100/

$n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  以及  $\text{SDS}/n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  体系 O/W 微乳液中的水解趋势与其在水中一致,而在  $\text{CTAB}/n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  体系 O/W 微乳液中的水解速率较低。

Pen-K 是  $\beta$ -内酰胺类化合物。Pen-K 的水解与其侧链上的酰胺基对  $\beta$ -内酰胺环有分子内的酸性催化水解作用有关。在碱性或酸性条件下,其反应方程式如下



Pen-K 分子中 b 处羰基上的碳很容易与亲核试剂反应而导致环的破裂。在碱性介质中,  $\text{OH}^-$  作为亲核试剂进攻该碳原子而生成青霉素酸<sup>[13-15]</sup>(式 1)。在酸性介质中,水的亲核能力比 a 处羰基上氧的亲核能力小,反应按式(2)进行。Pen-K 按式(2)进行水解的反应速率与下列两个因素有关。1)式(2)中 a 处羰基上的氧是亲核试剂,其电荷密度越高,反应速率越快。2)只有在一定质子浓度下反应式(2)才会发生。质子浓度变化较大时,将影响第二步反应的速率从而影响到整个水解反应的速率。本实验中 pH 变化较小(pH 约 5.5 左右),质子浓度的变化对第二步反应的影响可以忽略。因此,可以认为 Pen-K 水解反应的速率只与反应式(2)中的第一步反应有关。

在水体系中, Pen-K 分子 a 处羰基上的氧具有较高的电荷密度,易与水分子形成分子间氢键。在 CTAB 体系中,阳离子表面活性剂 CTAB 具有吸引负电荷的能力,较易与 a 处羰基上的氧反应,从而使得 a 处羰基上氧的电荷密度以及亲核进攻的能力降低,进而导致在 CTAB 体系中 Pen-K 水解反应的速率降低。在 Triton X-100 和 SDS 的 O/W 微乳液体系中, Triton X-100 的亲水基团  $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$  具有较高的电荷密度, SDS 的亲水基团  $\text{SO}_4^{2-}$  显负电性。两者与 Pen-K 之间均没有电荷引力,因而 Pen-K 不能被显著地增溶于 Triton X-100 和 SDS 的微乳液液滴中。因此, Pen-K 在 SDS 和 Triton X-100 O/W 微乳液中的水解趋势与其在水中相似(图 3)。

### 2.3 微乳液组成对青霉素 G 钾盐水解速率的影响

#### 2.3.1 水含量

图 4 表示了 CTAB/ $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  体系 O/W 微乳液中,在固定 CTAB/ $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{OH}$  重量比条件下, Pen-K 水解反应曲线随水含量的变化。在 CTAB/ $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  体系 O/W 微乳液中, Pen-K 部分溶于水,其水解反应速率很快。另一部分 Pen-K 增溶于液滴膜相的内侧,由于液滴膜相外侧醇的空间作用,阻隔了 Pen-K 与水的接触。所以,在恒定重量比 CTAB/

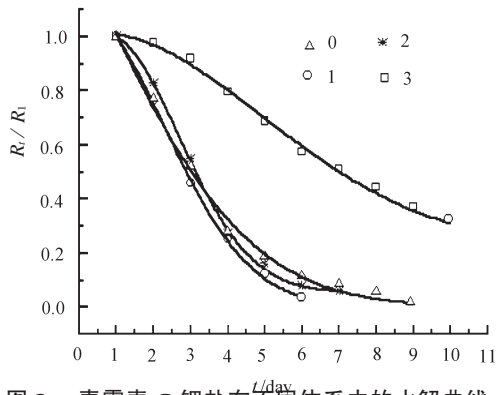


图 3 青霉素 G 钾盐在不同体系中的水解曲线

**Fig. 3 The hydrolytic curves of Pen-K in different media (weight ratio of Surfactant:  $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{OH}:\text{H}_2\text{O} = 0.08:0.02:0.9$ )**

0) water, 1) O/W microemulsion of Triton X-100/ $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  system, 2) O/W microemulsion of SDS/ $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  system  
3) O/W microemulsion of CTAB/ $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  system

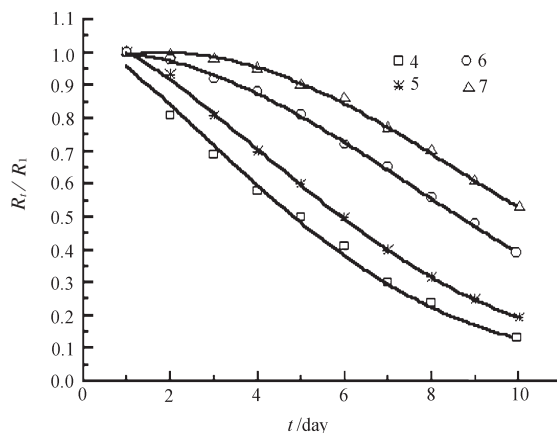


图 4 青霉素 G 钾盐在 O/W 微乳液中的水解曲线

**Fig. 4 The hydrolytic curves of Pen-K in the O/W microemulsion**

The weight ratio 3: 7 of CTAB/ $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  Water content ( $w_{\text{H}_2\text{O}}$ ):  
4) 0.95; 5) 0.90; 6) 0.80; 7) 0.734

$n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{OH}$  下, 随水含量增加, 溶于水连续相中 Pen-K 的量增加, 定位于微乳液液滴膜相内 Pen-K 的量减少, 导致了 Pen-K 的表观水解反应速率增大。

在 W/O 微乳液区域, 水含量对 Pen-K 水解反应速率的影响规律与其在 O/W 微乳液中一致。显然, 当水含量增加时, W/O 微乳液液滴的体积增大<sup>[17,18]</sup>, 增溶于 W/O 微乳液液滴核内 Pen-K 的量增加, 因而其表观水解反应速率增大。

### 2.3.2 CTAB 浓度

在 O/W 和 W/O 微乳液区域, CTAB 的浓度对 Pen-K 水解速率的影响也是一致的。恒定  $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  重量比下, Pen-K 的水解反应速率随 CTAB 浓度的增加而降低。显然, 随着 CTAB 浓度的增加, W/O 和 O/W 微乳液液滴的数目增多, 增溶于液滴膜相内 Pen-K 的量也增多, 表观水解反应速率降低。另一方面, 随着 CTAB 浓度的增加, 微乳液液滴表面电荷密度增大, CTAB 与 Pen-K 的相互作用增强, 从而降低了羰基氧上的电荷密度, 即降低了其亲核进攻的能力, 使得 Pen-K 的水解反应速率降低。

### 2.3.3 $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{OH}$ 含量

醇含量的增加对 Pen-K 水解反应速率的影响可能取决于两方面的因素: 增加了微乳液液滴的体积和降低了微乳液液滴表面的电荷密度。前者将使得增溶于微乳液液滴膜相中 Pen-K 的量增加, 从而抑制其水解。后者则降低了 Pen-K 与 CTAB 的相互作用, 使得反应速率增加。在 O/W 微乳液体系中, 随着  $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{OH}$  含量的增加, 水解反应速率降低(图 5), 表明  $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{OH}$  含量的变化对 O/W 微乳液液滴体积的影响起主导作用。在 W/O 微乳液体系中, Pen-K 的水解反应速率随  $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{OH}$  含量的增加而增加(图 6), 说明醇含量的变化对 W/O 微乳液液滴内界面电荷密度的影响起主导作用。因为在 W/O 微乳液体系中, 醇在作为助表面活性剂存在的

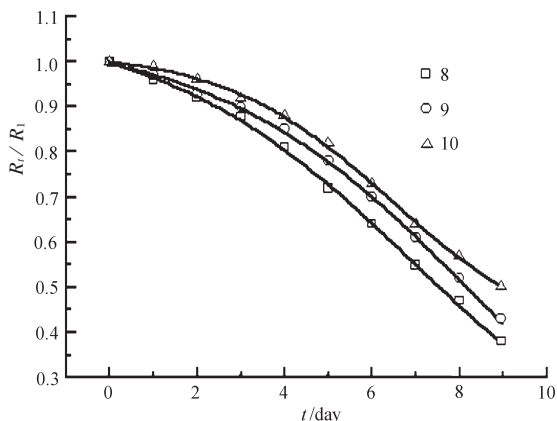


图 5 青霉素 G 钾盐在 O/W 微乳液中的水解曲线

Fig. 5 The hydrolytic curves of Pen-K in the O/W microemulsion

The weight ratio 6. 4: 93. 6 of CTAB/H<sub>2</sub>O

*n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH content (w)

8)0. 047; 9)0. 103; 10)0. 155

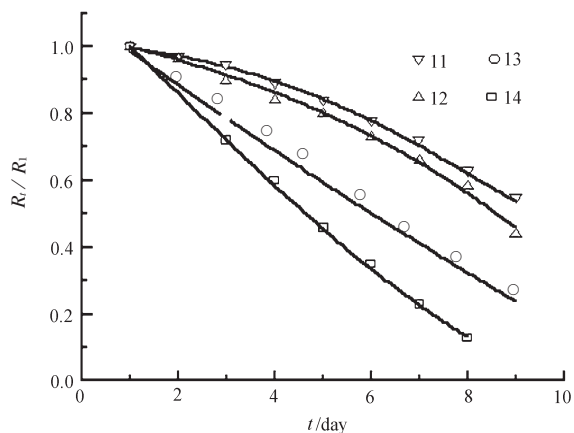


图 6 青霉素 G 钾盐在 W/O 微乳液中的水解曲线

Fig. 6 The hydrolytic curve of Pen-K in the W/O microemulsion

The weight ratio of CTAB/H<sub>2</sub>O 1: 1

*n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH content (w)

11)0. 41; 12)0. 49; 13)0. 59 14)0. 70

同时,更多的是作为连续相存在,醇含量的变化对 W/O 微乳液液滴的体积没有显著影响。

### 3 结 论

青霉素 G 钾盐与 CTAB 极性基团之间的相互作用使得青霉素 G 钾盐对 CTAB/*n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH/H<sub>2</sub>O 体系有助溶作用。青霉素 G 钾盐存在于 CTAB/*n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH/H<sub>2</sub>O 体系 O/W 和 W/O 微乳液液滴膜相内表面活性剂疏水基团附近,*n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH 存在于液滴膜相内表面活性剂亲水基团附近,阻隔了水与青霉素 G 钾盐的接触,增加了青霉素 G 钾盐的稳定性,使得青霉素的水解受到显著抑制。

### 参 考 文 献

- 1 Li Ganzuo, Guo rong, *et al.* Theoretics and Application of Microemulsion. Beijing: Petroleum Industry Publishing House. 1995, 40-47pp[李干佐,郭荣等.微乳液理论及应用.北京:石油工业出版社,1995,40-47pp]
- 2 Evans D F, Wennerstrom H. The Colloid Domain: Where physics, Chemistry, Biology and Technology Meet, New York: VCH Publishers, 1994, 56p
- 3 Guo Rong, Song Gengping, Yu Weili. *Chemical Journal of Chinese Universities*, **1997**, **18**: 600 [郭荣,宋根萍,于卫里.高等学校化学学报(*Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*), **1997**, **18**: 600]
- 4 Garti N, Lichtenberg D, Silberstein T. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **1997**, **128**: 12
- 5 Zeng Xiancheng, Li Qilin, Wang Qian, *et al. J. Dispersion Sci. Technology*, **1995**, **16**: 553
- 6 Zeng Xiancheng, Chen Xiaonan, Qin Ziming, *et al. J. Dispersion Sci. Technology*, **1996**, **17**: 339
- 7 Zeng Xiancheng, Li Qilin, He Yingke, *et al. J. Dispersion Sci. Technology*, **1996**, **17**: 101
- 8 Braro C. *J. Phys. Chem.*, **1992**, **96**: 1957
- 9 Kazimiera A W. *J. Phys. Chem.*, **1989**, **93**: 7432
- 10 Fadnavis. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, **106**: 2636

- 11 Hore J P. *J. Pharm Sci.*, **1971**, **60**: 503
- 12 Cheng Lübo, Hu Jiazhen, Yao Mengzhent, *et al.* The Synthesis and Application of Fine Chemical Products, Dalian: Dalian Institute of Technology Press, 1987, 200p[程侣柏, 胡家振, 姚蒙正等. 精细化工产品的合成及应用, 大连: 大连科技出版社; 1987, 200p]
- 13 Ullmenn E, Thoma K, Zelfel G. *Pharm Acta Hel*, **1963**, **38**: 557
- 14 Tsuji A, Miyamoto E, Matsuda M, *et al.* *J. Pharm Sciences*, **1982**, **71**: 1313
- 15 Menger F M, Portnoy C E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, **89**: 4698
- 16 Kalynasundaram K, Thomas J K, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1977**, **99**: 2039
- 17 Cazabat A, Langevin D. *J. Chem. Phys.*, **1981**, **74**: 3148
- 18 Cazabat A, Langevin D, Meunier J, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**: 74

## Inhibition of Microemulsion of CTAB/ *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH/H<sub>2</sub>O System on the Hydrolysis of Penicillin-G Potassium\*

Qian Junhong      Zhang Xiaohong      Guo Rong  
(*Chemical Department, Yangzhou University, Science College, Yangzhou      225002*)

**Abstract** Penicillin-G potassium salt (Pen-K) shows hydrotropic action to the system of CTAB/ *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH/H<sub>2</sub>O, due to the interaction between the polar groups of Pen-K and CTAB. Pen-K can be solubilized in the pro-oil side of the interphase of O/W and W/O microemulsion droplets, the water penetrating into the interphase of the droplets is prevented from contacting with Pen-K by *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH which is solubilized in the polar group side, so that the stability of Pen-K was enhanced compared with that in water. However, Pen-K can not show hydrotropic action in SDS and Triton X-100 systems, and the hydrolytic rate of the Pen-K in the system of SDS and Triton X-100 is the same as that in water because of the effect of surfactant charge.

**Keywords:** Microemulsion, Penicillin-G, Hydrolytic, Hydrotropic