

## 二次球形配位包结结晶法选择分离中 草药蒿本的肉豆蔻醚

鲁娜 郭放\* 赵丹 佟健 郭文生  
(辽宁大学化学学院 沈阳 110036)

**摘要** 采用 $[\text{CoCl}_4]^{2-}$ 为第一配体,质子化的 $N,N,N',N'$ -四(对甲基苄基)乙二胺为第二配体,构筑二次球形配位主体框架,选择性地蒿本挥发油中的肉豆蔻醚作为客体,与其形成超分子包结物晶体。采用红外光谱(IR)、核磁共振(NMR)、粉末X射线衍射(PXRD)等测试技术确定了包结物的形成及其主客体分子摩尔比为2:1,利用Kugelrohr真空蒸馏技术将肉豆蔻醚从包结物晶体中分离出来。用IR、NMR等方法确定了被分离的化学组分为肉豆蔻醚。用GC方法测定了选择分离挥发油化学组分,蒿本挥发油中肉豆蔻醚的含量为60.4%,分离的肉豆蔻醚气相色谱纯度为100%。

**关键词** 二次球形配位,肉豆蔻醚,蒿本挥发油,分离,包结结晶法

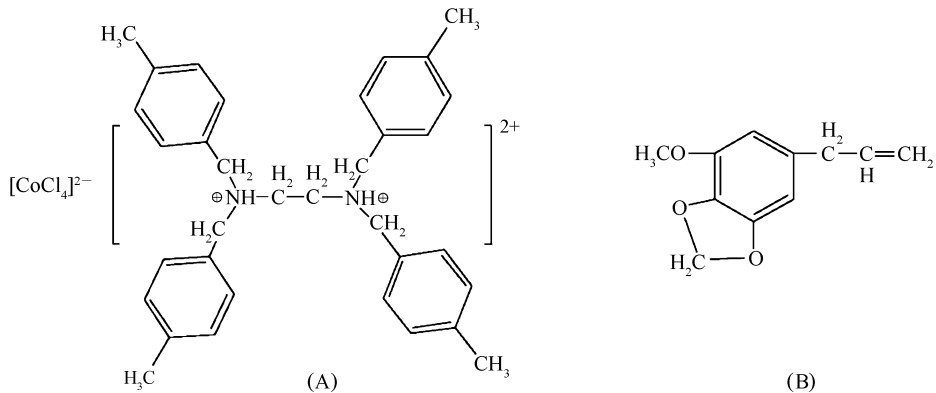
中图分类号:O658

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2010)08-0939-05

DOI:10.3724/SP.J.1095.2010.90615

设计合成功能固体材料的目标之一是构筑能够容纳并识别客体分子的孔穴或隧道,以满足材料的分子识别、分离和催化功能<sup>[1-3]</sup>。采用二次球形配位构筑超分子框架结构是最近几年发展起来的一个研究方向<sup>[4-11]</sup>。作者曾以 $[\text{MCl}_4]^{2-}$  ( $\text{M}:\text{Cu}, \text{Co}, \text{Mn}$ )作为第一配体、质子化的 $N,N,N',N'$ -四苄基乙二胺作为第二配体构筑超分子疏水孔穴框架使醇类分子等填入其中<sup>[12]</sup>。中草药挥发油的化学成分性质不稳定,成分复杂,物理性质相近(如沸点),因此对其单一化学组分的分离研究工作开展较少,作者曾利用超分子主客体包结法实现了对单一化学组分的选择性分离并取得了较好的效果<sup>[13-20]</sup>。本文首次将二次球形配位构筑的超分子主体框架结构应用到中草药化学组分的选择性识别。以 $[\text{CoCl}_4]^{2-}$ 为第一配体,质子化的 $N,N,N',N'$ -四(对甲基苄基)乙二胺为第二配体,构筑主体框架(Scheme 1A),以蒿本挥发油为分离对象,利用挥发油各化学组分的分子形状、大小(几何拓扑性质),官能团的数量和位置



Scheme 1 Host framework constructed by second-sphere coordination(A) and guest molecule Myristicine from *Ligustium sinense oliv*(B)

(键力性质)的不同,对其中化学组分肉豆蔻醚(Scheme 1B)选择识别,形成的超分子包结物以结晶方式析出。此法操作简单、快速、产品纯度高,为蒿本挥发油化学成分分离纯化提供了一条新途径。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和药品

X4 型显微熔点测量仪(北京第三光学仪器厂),温度计未校正;Perkin-Elmer Spectrumh 型红外光谱仪(美国 PE 公司);Mercury-Vx-300 型超导核磁共振仪(美国 Varian 公司);惠普(HP)-5890-2 型气相色谱仪(美国惠普公司);HP5890 型微型单丝热导检测器,Bruker D8 Advance 型自动粉末 X 射线衍射仪(德国 Bruker 公司),自制 Kugelrohr 真空蒸馏器。

蒿本(购于沈阳北京同仁堂药店),*N,N,N',N'*-四(对甲基苄基)乙二胺(自制,mp 95 ~ 97 °C)、甲醇、浓盐酸、氯化钴和无水硫酸钠均为分析纯试剂。实验用水为蒸馏水。

### 1.2 挥发油的提取

称取 500 g 蒿本,将其粉碎后置于装有挥发油提取分离器的 1000 mL 圆底烧瓶中,再向烧瓶中加入适量蒸馏水,水蒸气蒸馏提取 24 h,分离出油层,用无水硫酸钠干燥,得淡黄色透明油状物 7.13 g,收率 1.43%。

### 1.3 二次球形配位主体的制备

配体分子 *N,N,N',N'*-四(对甲基苄基)乙二胺的合成:在装有回流冷凝管的 250 mL 三口瓶中,依次加入 8 g NaOH 和 20 mL 水,再加入 7 mL 乙二胺,缓慢升温至 45 °C,搅拌下缓慢滴加 30 mL 对甲基苄氯(纯度 99%),待滴加完毕后,升温至 95 °C,搅拌反应 4 h 后,冷却至室温。乙醚萃取,蒸馏水洗涂乙醚萃取液数次。蒸出乙醚得到粗品,用乙醇重结晶,得白色晶体 18.7 g,产率 77.9%,mp 95 ~ 97 °C。

称取 0.5 g 配体分子 *N,N,N',N'*-四(对甲基苄基)乙二胺,置于 100 mL 烧杯中,加入 30 mL 甲醇后缓慢滴加 4.5 mL 浓盐酸将其溶解,再加入 0.5 g CoCl<sub>2</sub>,超声使之完全溶解,制备二次球形配位主体(A),待用。

### 1.4 包结晶析及主客体的分离

将上述配置的二次球形配位主体(A)0.5 g,加入到 1 g 蒿本挥发油中,室温放置,待晶体析出后,按照上述条件进行重结晶,得到蓝色针状晶体。抽滤,晶体用少量乙醇洗涤数次,以除去表面残留的杂质,真空干燥得包结物 0.5926 g,mp 113 ~ 114 °C,收率 39.5%。

采用 Kugelrohr 真空蒸馏器,分离包结物中选择包结的化学组分。称取 1.0 g 包结物置于 10 mL 圆底烧瓶中,串联上 4 个 Kugelrohr 瓶,送入管状炉,加热至 120 °C,蒸馏得 0.124 g 无色油状液体,收率 12.4%。按蒿本挥发油加入量计算收率 7.35%,基于生药的收率为 0.105%。根据重量法分析,1.0 g 包结物分离出的 0.124 g 肉豆蔻醚为 0.00065 mol,剩余的 0.876 g 残余物中约含主体 A 0.00129 mol。采用尝试法得到主体 A 与客体分子肉豆蔻醚的摩尔比为 2:1。

### 1.5 选择分离效果的检测

用气相色谱仪对蒿本挥发油及分离出组分进行色谱分析。石英毛细管 HP-Ultra-1 (30 m × 0.32 mm × 1.0 μm),柱温 100 °C 开始,保持 2 min,然后以 10 °C/min 升至 280 °C,保持 15 min,载气流速为 40 mL/min,进样口温度 280 °C,检测器温度 300 °C,少量试样加丙酮进样 0.4 μL。

## 2 结果与讨论

### 2.1 包结化合物形成的确认

主体 A、客体以及所形成的包结化学物的红外特征吸收峰数据列于表 1。由表 1 可知,包结物的红外谱图比主体分子 A 的红外谱图多了 1089 cm<sup>-1</sup> 的 C—O—C 伸缩振动吸收峰和 1632 cm<sup>-1</sup> 的 C=C 伸缩振动吸收峰,多出的吸收峰正是肉豆蔻醚的吸收峰。

表 1 主体分子、客体分子以及它们所形成包结物的红外特征吸收峰  
Table 1 Major IR bands of the host, guest and their inclusion complex

Compound	IR, $\sigma/\text{cm}^{-1}$						
	Ar	Ar—H	—CH <sub>2</sub>	—CH <sub>3</sub>	—C—O	C=C	—NH <sup>+</sup>
Host	1616	3053	2921	2951			
	1517	3029		1442			
	1456	810	2862	1325			2597
Inclusion complex	1616	3054	2921	2952	1089	1632	2590
	1517	3028					
	1451	812	2863	1321			
Guest	1612	3079	2938	2975	1092	1634	
	1508			1434			
	1450	3060	2842	1358			

包结物的<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz),  $\delta$ : 2.32 ~ 2.39 (12H, s, 主体 CH<sub>3</sub>), 3.25 ~ 3.27 (1H, d, 客体 =C—CH<sub>2</sub>), 3.39 (4H, s, 主体 CH<sub>2</sub>), 3.79 (1.5H, s, 客体 —OCH<sub>3</sub>), 4.13 (8H, s, 主体 CH<sub>2</sub>), 5.04 (1H, m, 客体 H<sub>2</sub>C=), 5.93 (1H, s, 客体 Ar—缩甲醛 CH<sub>2</sub>), 5.93 ~ 6.46 (1.5H, m, 客体 =CH—, Ar—H), 7.20 ~ 7.34 (16H, m, 主体 Ar), 11.32 (2H, s, 主体 NH)。积分面积的计算结果表明, 主体分子与客体分子肉豆蔻醚的摩尔比为 2:1, 与重量分析法的结构一致。

对主体 A 及其形成的包结物进行了 XRD 分析, 如图 1 所示。主体 A 的 X 射线衍射角  $2\theta/(\circ)$  ( $I/I^0$ ): (1) 13.248 (100.0), (2) 17.721 (82.6), (3) 7.343 (77.5), (4) 17.965 (40.3), (5) 11.751 (34.7), (6) 26.713 (31.6), (7) 19.999 (29.2), (8) 6.540 (27.6), (9) 6.517 (27.1), (10) 24.102 (25.2), 共有 33 个衍射峰; 包结物的 X 射线衍射角  $2\theta/(\circ)$  ( $I/I^0$ ): (1) 6.442 (100.0), (2) 19.485 (21.7), (3) 26.169 (19.5), (4) 17.353 (18.8), (5) 17.688 (17.9), (6) 23.020 (17.7), (7) 22.029 (17.3), (8) 23.638 (16.7), (9) 24.752 (16.2), (10) 20.246 (16.1), 共有 28 个衍射峰。由于液态挥发油为非晶态, 不具有晶体的 X 射线衍射性质, 如果主体没有对挥发油中的化学组分进行选择性识别并形成包结物晶体, 那么测得的包结物衍射结果只能呈现主体分子晶体的数据。分析两组衍射数据可以看出, 衍射峰的位置和强度几乎完全不同, 说明主体分子与挥发油组分形成的包结物的相互作用形成了新的晶格。因此, 综合 IR、NMR 和 PXRD 的分析结果, 表明主体与挥发油的组分形成了包结化合物。

## 2.2 选择分离出蒿本挥发油化学组分的表征

包结结晶法分离出蒿本挥发油化学组分采用 IR、<sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 进行表征。IR (KBr),  $\sigma/\text{cm}^{-1}$ : 3079 ( $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 3006 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2937, 2895 ( $\nu_{\text{CH}_3}$ ,  $\nu_{\text{CH}_2}$ ), 1635 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1612, 1508 ( $\nu_{\text{Ar}}$ ), 1450 ( $\nu_{\text{O-CH}_2\text{-O}}$ ), 1434 ( $\nu_{\text{ArCH}_2}$ ), 1242, 1194, 1133, 1092, 1047 ( $\nu_{\text{Ar-OCH}_3}$ , 缩甲醛  $\nu_{\text{Ar-O-CH}_2\text{-O}}$ ), 993, 919 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz),  $\delta$ : 3.28 ~ 3.30 (2H, d,  $J = 6$  Hz, =C—CH<sub>2</sub>), 3.89 (3H, s, —OCH<sub>3</sub>), 5.05 ~ 5.11 (2H, t,  $J = 18$  Hz, H<sub>2</sub>C=), 5.93 (2H, s, Ar—缩甲醛 CH<sub>2</sub>), 5.86 ~ 6.39 (3H, m, =CH—, Ar—H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz),  $\delta$ : 40.165 (C-1'), 56.399 (—OCH<sub>3</sub>), 101.168 (Ar—缩甲醛 CH<sub>2</sub>), 102.576 (C-2), 107.483 (C-6), 115.778 (C-3'), 133.357 (C-1), 134.517 (C-4), 137.291 (C-2'), 143.403 (C-5), 148.726 (C-3)。结果表明, 分离出的化学组分为蒿本中的肉豆蔻醚 B。

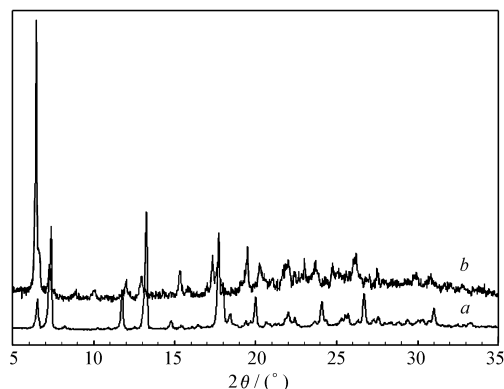


图 1 主体 A(a)与包结物(b)的粉末衍射图  
Fig. 1 X-ray diffraction patterns of host A(a) and the inclusion complex(b)

### 2.3 选择分离效果分析

蒿本挥发油及其分离出组分的气相色谱分析结果如图2、图3所示。结果表明,蒿本挥发油的主要化学成分的保留时间在2~20 min,分别为6.348 min(2.1299%),9.840 min(60.3679%),10.032 min(4.2654%),10.498 min(5.2796%),11.248 min(2.8397%),11.398 min(5.1195%),12.282 min(2.5391%),12.382 min(3.2916%)。其中,肉豆蔻醚的保留时间为9.840 min,含量为60.4%。而由包结物分离出来的化学组分的保留时间为9.682 min,恰与肉豆蔻醚的保留时间相吻合且含量提高到100%。这说明主体对肉豆蔻醚具有优良的识别能力,通过二次球形配位包结结晶法处理后,使肉豆蔻醚的纯度有了很大的提高,达到非常好的选择分离效果。

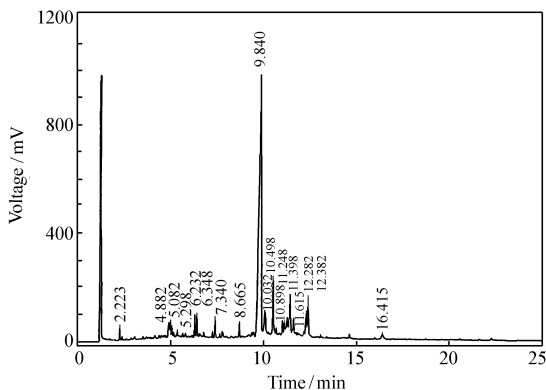


图2 蒿本挥发油的气相色谱图

Fig. 2 GC chromatogram of the volatile oil of the *Ligustium sinense oliv*

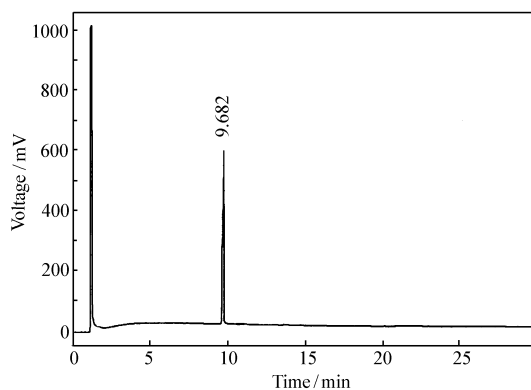


图3 分离出的挥发油化学组分的色谱图

Fig. 3 GC chromatogram of the separated volatile oil from the *Ligustium sinense oliv*

综上所述,该法分离中草药挥发油化学组分具有选择性高、速度快、方法简单等优点,为单一组分的分离纯化提供了一种新方法。

### 参 考 文 献

- 1 Thomas J M, Raja R, Sankar G, Bell R G. *Acc Chem Res*[J], 2001, **34**:191
- 2 Yu J H, Xu R R. *Acc Chem Res*[J], 2003, **36**:481
- 3 Taylor J M, Mahmoudkhani A H, Shimizu G K H. *Angew Chem Int Ed*[J], 2007, **119**:809
- 4 Zamaraev K. *New J Chem*[J], 1994, **3**:18
- 5 Crumbliss A L, Batinic-Haberle I, Spasojevic I. *Pure Appl Chem*[J], 1996, **68**:1225
- 6 Russell V A, Evans C C, Li W, Ward M D. *Science*[J], 1997, **276**:575
- 7 Dalrymple S A, Parvez M, Shimizu G K H. *Chem Commun*[J], 2001:2672
- 8 Ferlay S, Félix O, Hosseini M W, Planeixa J, Kyritsakas N. *Chem Commun*[J], 2002:702
- 9 Blight B A, Wisner J A, Jennings M C. *Chem Commun*[J], 2006:4593
- 10 Crawford P C, Gillon A L, Green J, Orpen A G, Podesta T J, Pritchard S V. *Cryst Eng Comm*[J], 2004, **6**:419
- 11 Reddy D S, Duncan S, Shimizu G K H. *Angew Chem Int Ed*[J], 2003, **42**:1360
- 12 YUAN Lei(袁雷), GUO Fang(郭放), ZHANG Shuang(张爽). *Chem J Chinese Univ(高等学校化学学报)*[J], 2007, **28**(10):1897
- 13 GUO Wen-Sheng(郭文生), WANG Zhong-Hua(王忠华), GUO Fang(郭放). *Acta Chim Sina(化学学报)*[J], 2007, **65**(23):2731
- 14 GUO Wen-Sheng(郭文生), GUO Fang(郭放). *Chem J Chinese Univ(高等学校化学学报)*[J], 2005, **26**(5):883
- 15 TONG Jian(佟健), WANG Zhong-Hua(王忠华), XU He-Nan(徐赫男). *Acta Chim Sin(化学学报)*[J], 2007, **65**(3):222
- 16 GUO Fang(郭放), XU He-Nan(徐赫男). *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*[J], 2003, **15**(3):192
- 17 Guo F, Guo W S, Toda F. *Cryst Eng Comm*[J], 2003, **5**(8):45

- 18 GUO Wen-Sheng(郭文生), GUO Fang(郭放). *Acta Chim Sin*(化学学报)[J], 2001, **59**(11):2007  
19 GUO Wen-Sheng(郭文生), GUO Fang(郭放). *Acta Pharm Sin*(药学报)[J], 2000, **35**(11):864  
20 GUO Wen-Sheng(郭文生), GUO Fang(郭放). *Acta Chim Sin*(化学学报)[J], 2000, **58**(8):996

## Selective Isolation of Myristicine from *Ligustium Sinense Oliv* by Second-Sphere Coordination Inclusion Crystallization

LU Na, GUO Fang\*, ZHAO Dan, TONG Jian, GUO Wen-Sheng  
(College of Chemistry, Liaoning University, Shenyang 110036)

**Abstract** The first ligand of  $[\text{CoCl}_4]^{2-}$  and the second ligand of protonated *N,N,N',N'*-tetra-*p*-methylbenzyl-ethylenediamine were used to construct a second-sphere coordination complex as the host framework. Myristicine was selectively isolated from the volatile oil of *Ligustium sinense oliv* by the inclusion crystalline method as the guest molecules. IR, NMR, X-ray diffraction were used to determine the structure of the inclusion complex, and the host-guest molar ratio in the complex was found to be 2:1. The myristicine was isolated from the inclusion complex *via* Kugelrohr vacuum distillation technique and was characterized by IR, NMR and GC. According to the result of GC, the content of myristicine in the volatile oil of *Ligustium sinense oliv* is 60.4%, and the purity of isolated myristicine reaches 100%.

**Keywords** second sphere coordination, myristicine, volatile oil of *Ligustium sinense oliv*, isolation, inclusion crystalline method