

黄芩苷 - Fe() 配合物的合成与表征

李思睿 董慧茹* 毕鹏禹
(北京化工大学理学院,北京 100029)

摘要: 合成了黄芩苷-Fe() 配合物。采用正交实验法优化合成条件,选定在质量分数为 60% 的乙醇-水溶液中,pH 值为 9,水浴温度 65 条件下进行合成。通过元素分析和原子吸收光谱分析确定其组成为 $Fe(NaL)_2 \cdot 5H_2O$,并利用红外吸收光谱和紫外吸收光谱、TG-DTA 等对配合物进行了表征,结果表明所合成的为目标产物。

关键词: 黄芩苷;黄芩苷-Fe() 配合物;合成;表征

中图分类号: O641.4

黄芩为唇形科植物黄芩的干燥根,是一种疗效确切的常用中草药^[1]。黄芩的有效成分包括黄酮类化合物,主要有黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、汉黄芩苷等^[2]。黄芩苷(Baicalin)是黄芩的主要有效成分,有抑菌、抗炎、抗变态反应等药理作用^[3]。近年来研究表明,某些微量金属本身有一定的生理活性,而黄酮分子中的氧原子具有强配位能力,另外黄酮分子的空间结构也很有利于金属配合物的形成^[4]。这样,如果将某些药物转化为金属配合物则有可能增强其疗效,甚至可以产生新的药理作用。目前,已经有文献报道某些黄芩苷-金属配合物有很好的抗变态反应^[5],清除体内自由基^[6-7],增强免疫功能^[8],抑菌活性等^[9]作用。所以对黄芩苷-金属配合物的研究是中药现代化的一个重要方面。Fe() 元素是人体不可缺少的微量金属元素,它具有补铁、补血的作用。如果黄芩苷可以与之进行配合,那么其配合物可能具有很高的药用价值,故本课题的研究具有一定的实际意义。本文合成了黄芩苷与 Fe() 的配合物,采用正交实验法优化反应条件,考察了 pH 值、黄芩苷与二价铁的摩尔比、二价铁与抗坏血酸的摩尔比和反应时间等因素对产率的影响,并在优选的最佳条件下合成出产品。对纯化后的产品进行了元素分析、原子吸收光谱分析、紫外光谱分析、红外光谱分析、热重和差热分析等,实验结果表明所得产品为黄芩苷-Fe() 配合物,其组成比为 2

1。黄芩苷与 Fe() 配合物的合成与表征,目前尚未见报道。本文的研究结果,对黄芩苷的开发利用及寻找新药具有一定的参考价值。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

210-傅里叶变换红外光谱仪(美国 Nicolet 公司),U-3010 紫外可见分光光度计(日本 Hitachi 公司),Z-8000 原子吸收分光光度计(日本 Hitachi 公司),Carlo Erba 1106 元素分析测试仪(意大利),热分析仪(北京光学仪器厂),AB204-N 型电子天平(瑞士 Mettler 公司),320-S 型 pH 计(瑞士 Mettler 公司),电动搅拌器(杭州仪表电器厂),500W 电热恒温水浴锅(北京福绥境医疗器械厂)。

无水乙醇、氢氧化钠(北京化工厂),抗坏血酸(天津市化学试剂三厂), $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ (北京化学试剂三厂),黄芩苷标准品(中国药品生物制品鉴定所),所用试剂均为分析纯,水为去离子水。

1.2 实验方法

1.2.1 配合物的合成 称取黄芩苷 0.4230 g 倒入三口烧瓶中,加入 50 mL 溶剂(60% 的乙醇-水溶液),振荡;加入抗坏血酸 0.4392 g(防止二价铁离子被氧化),用 40% 的 NaOH 溶液调节试液的 pH 值为 9,再加入 $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.3965 g,溶液立即由深黄色变为黑色。三口瓶中间一口放置搅拌器,保持中速搅拌,控制水浴温度为 65^[10],回流 6 h。冷却后离心,沉淀物用水洗涤三次以上,于恒温烘箱在 50 下烘干至恒质量,产品为黑色的粉末状固体。

1.2.2 配合物的表征 采用原子吸收光谱法测定配合物中 Fe、Na 元素的质量分数。原子吸收测量

收稿日期: 2005-08-25

第一作者: 女,1982 年生,硕士生

*通讯联系人

E-mail: donghr@mail.buct.edu.cn

条件见表 1。采用固体压片法,于红外光谱仪上,分别测定黄芩苷(在 pH=9 的 NaOH 介质中获得,以钠盐形式存在)、黄芩苷-Fe() 配合物的红外吸收光谱。采用紫外光谱法,分别将黄芩苷、黄芩苷-Fe() 配合物溶于乙醇-水溶液中并调节 pH 值为 9,于 200~400 nm 区间分别测定此黄芩苷溶液及配合物溶液的紫外吸收光谱。于热分析仪上,在空气气氛中,升温速度 10 /min,对配合物(质量为 8.24 mg)进行热重和差热分析。

表 1 Fe 和 Na 原子吸收光谱法测定的最佳条件
Table 1 Conditions for analysis of Fe and Na by AAS

	波长/nm	狭缝宽/nm	灯电流/mA	火焰高度/mm
铁	248.3	0.2	15	7.5
钠	330.2	0.4	10	7.5

2 结果与讨论

2.1 实验条件的选择

2.1.1 正交实验法优化实验条件 确定因素水平,利用 L₉(3⁴) 正交实验表选择黄芩苷-Fe() 配合物的最佳合成条件,详见表 2~4, y_i 为配合物中铁的质量。

表 2 因素水平表

Table 2 Factor level table

因素	A	B	C	D
	n _{黄芩} n _{Fe²⁺}	pH 值	n _{Fe²⁺} n _{抗坏血酸}	反应时间 /h
水平 1	1 1	9 1 1	4	
水平 2	1.5 1	7	1 1.5	5
水平 3	1 1.5	8	1 2	6

$$S_i = (\frac{2}{j} + \frac{2}{j} + \frac{2}{j}) / 3 - CT$$

$$T = y_i = 0.7521$$

$$CT = T^2 / 9 = 0.0629$$

$$S_{总} = y_i^2 - CT = 0.0726 - 0.0629 - 0.0097$$

$$S_{误} = S_{总} - S_i = 0.0097 - 0.0095 = 0.0002$$

通过上述正交实验和各因素的方差分析,可以看出因素 B 显著,取 A₃B₁C₂D₃ 实验结果最佳;故本文所选的最佳合成条件为:试液的 pH 为 9,黄芩苷与二价铁的摩尔比为 1 1.5,二价铁与抗坏血酸的摩尔比为 1 1.5,控制水浴温度为 65 时、反应时间为 6 h。

表 3 L₉(3⁴) 正交实验表

Table 3 L₉(3⁴) orthogonal experiment table

因素 试验号	1 A	2 B	3 C	4 D	y _i /g
1	1(1 1)	1(9)	1(1 1)	1(4)	0.1015
2	1(1 1)	2(7)	2(1 1.5)	2(5)	0.0726
3	1(1 1)	3(8)	3(1 2)	3(6)	0.0938
4	2(1.5 1)	1(9)	2(1 1.5)	3(6)	0.1022
5	2(1.5 1)	2(7)	3(1 2)	1(4)	0.0139
6	2(1.5 1)	3(8)	1(1 1)	2(5)	0.0530
7	3(1 1.5)	1(9)	3(1 2)	2(5)	0.1159
8	3(1 1.5)	2(7)	1(1 1)	3(6)	0.0725
9	3(1 1.5)	3(8)	2(1 1.5)	1(4)	0.1267
j	0.2679	0.3196	0.2270	0.2421	
j	0.1691	0.1590	0.3015	0.2415	T=0.7521
j	0.3151	0.2735	0.2236	0.2685	
S _i	0.0037	0.0045	0.0012	0.0001	

表 4 因素的方差分析

Table 4 Factor significance analysis

方差来源	变动平方和	自由度	平均变动	F 值	显著性
A	0.0037	2	0.00185	18.5	
B	0.0045	2	0.00225	22.5	*
C	0.0012	2	0.0006	6.0	
D	0.0001	2	0.00005	0.5	
S 误	0.0002	2	0.0001		
F	F _{0.05} (2, 2) = 19.00				

在调节 pH 值由大到小的过程中,发现体系的颜色由黄芩苷本身在碱性条件下所呈现的橙黄色一直变为黑褐色,可见反应体系的 pH 值对产物的形成有较大影响。这是因为在 pH 值较低时,黄芩苷以分子状态存在,其上的酚羟基氢未电离,溶液中的 H⁺ 将与二价铁离子争夺供电基团,不利于配合物的生成;而在 pH 值较高时,黄芩苷的酚羟基解离程度增大,以离子状态存在,易于和铁离子配合。

2.1.2 实验产率和方法的精密度 在所选的最佳合成条件下,按实验方法进行,平行制备 3 个配合物,实验结果如表 5 所示。

表 5 实验结果

Table 5 Experimental results

	产量/g	产率/%	平均产率/%	D _{RSD} /%
1	0.2990	59.9		
2	0.2319	46.7	53.05	5.39
3	0.2621	52.5		

由表 5 的实验结果可见,在所选最佳条件下配合物的产率和重现性均较理想。

2.2 配合物的红外吸收光谱

本实验是用 40% 的 NaOH 溶液调节试液的 pH 值为 9,此时黄芩苷分子中的葡萄糖醛酸已变为葡萄糖醛酸钠(以下简称黄芩苷钠盐),然后再与 Fe()反应,形成黄芩苷-Fe()配合物。黄芩苷钠盐的红外光谱如图 1 所示,黄芩苷-Fe()配合物的红外光谱如图 2 所示。

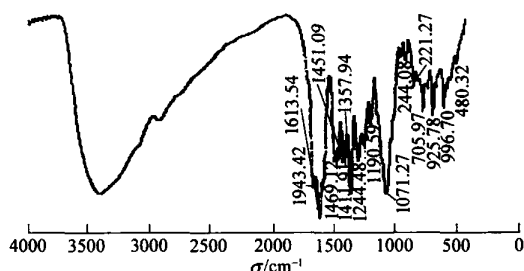


图 1 黄芩苷钠盐的红外光谱

Fig. 1 Infrared spectrum of baicalin sodium salt

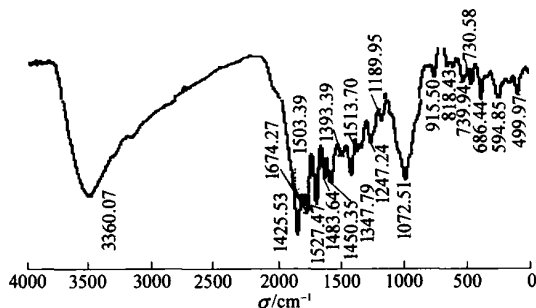


图 2 黄芩苷-Fe()配合物的红外光谱

Fig. 2 Infrared spectrum of baicalin-iron() complex

对比黄芩苷钠盐和黄芩苷-Fe()配合物红外光谱的主要特征峰,可以看到:在黄芩苷钠盐的红外光谱中, 3411 cm^{-1} 附近的宽强峰,可归属为分子中除 5 位羟基外,其他羟基的伸缩振动峰;5 位羟基与 4 位羰基之间有较强的分子内氢键形成,呈宽矮吸收峰,峰延伸至 $3000\sim 2500\text{ cm}^{-1}$ 区间;而在黄芩苷-Fe()配合物的红外光谱中,5 位羟基的伸缩振动峰基本消失,说明黄芩苷的 5 位羟基氧已与 Fe()进行了配合;其他羟基的伸缩振动峰也从 3411 cm^{-1} 移至 3368 cm^{-1} ,红移了 43 cm^{-1} ,这是因为在形成配合物时,由于 Fe()带两个正电荷,其强的吸电子倾向,使分子中的电子云向 Fe()方向移动所至。黄芩苷钠盐的羰基伸缩振动峰为 1663 cm^{-1} ,而在配合物的红外光谱中, 1663 cm^{-1} 移至

1625 cm^{-1} ,说明黄芩苷上的羰基没有消失,只是因为氧的孤对电子与铁的空轨道形成配位键而导致碳氧双键的电子云密度降低,力常数变小,从而红移了 38 cm^{-1} 。

通过对黄芩苷钠盐和黄芩苷-Fe()配合物红外光谱主要特征峰的比较及分析,可以说明黄芩苷与 Fe()已发生配合,形成了黄芩苷-Fe()配合物。

2.3 配合物的紫外吸收光谱

于 $200\text{ nm}\sim 400\text{ nm}$ 区间,测定黄芩苷和黄芩苷-Fe()配合物的紫外吸收光谱,如图 3 所示。

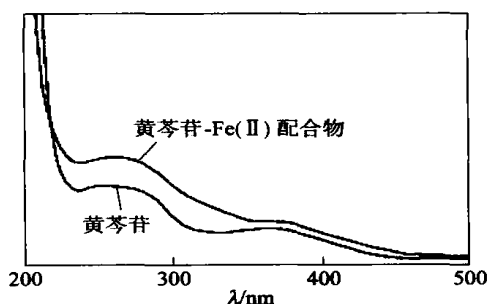


图 3 黄芩苷与黄芩苷-Fe()配合物的紫外吸收光谱

Fig. 3 Ultraviolet-visible spectra of baicalin and baicalin-iron() complex

从黄芩苷与黄芩苷-Fe()配合物紫外吸收光谱的比较可知,黄芩苷除 200 nm 的末端吸收外,在 250 nm 和 361 nm 有两个吸收峰,前者可归属为配体分子中共轭的 $\pi\rightarrow\pi^*$ 跃迁产生,为 B 带;后者可归属为配体分子中的 $n\rightarrow\pi^*$ 跃迁产生,为 R 带。配体与 Fe()配位后,其吸收峰略有红移,B 带红移了 4 nm ,R 带红移了 3.5 nm ,原因可能是:配体与 Fe()形成配合物后,使整个分子中电子的离域程度增大,致使电子跃迁时需要的能量降低,使吸收峰发生红移;其次,配体与 Fe()形成配合物后,分子的共平面性增强,使电子跃迁的能量降低,也使吸收峰红移;另外,B 带是 $\pi\rightarrow\pi^*$ 跃迁和苯环的振动重叠引起,是含苯环分子的特征吸收带,由于形成了新的配位键,电子云密度降低,因为 $\text{C}=\text{O}$ 键的极性小于 $\text{C}=\text{C}$ 键的极性,所以电子云密度的降低对 $\text{C}=\text{C}$ 键的能量影响较大,从而导致了 $\text{C}=\text{C}$ 键能量降低的程度要比 $\text{C}=\text{O}$ 键能量降低的程度大,因而使电子的 $\pi\rightarrow\pi^*$ 跃迁能量降低,故 B 带发生红移。

2.4 配合物的组成分析

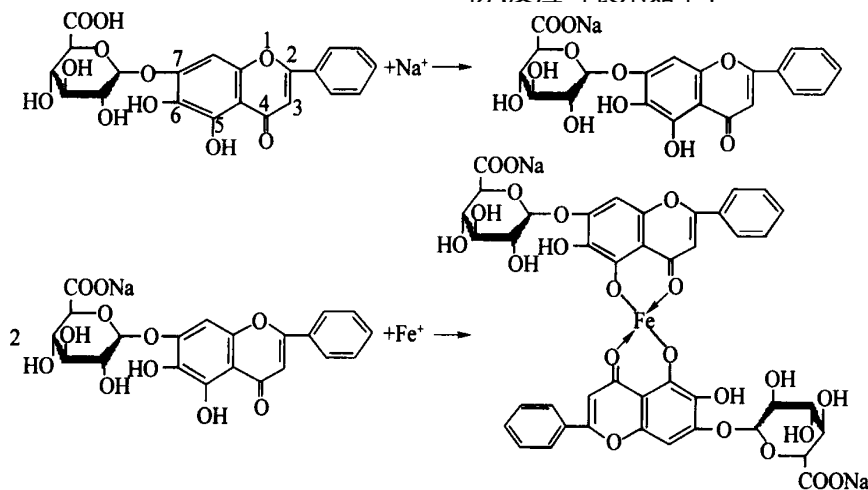
为了得到黄芩苷-Fe()配合物的组成,对纯化后的配合物进行了元素分析和原子吸收光谱分析,

测定结果见表 6。

表 6 黄芩苷-Fe()配合物的元素测定结果

Table 6 Elemental analysis results of baicalirin-iron() complex

元素	w _{实测} / %	w _{理论} / %
C	45.13	46.67
H	3.74	3.88
O	39.27	40.00
Na	6.79	4.26
Fe	5.07	5.18



由表 6 可见,Na 的测定值比理论计算值略高些,这可能是因为在纯化后的配合物中还残留少量 NaOH 所致,其他元素的测定值与理论计算值基本一致。据此,可初步确定在黄芩苷-Fe()配合物中,黄芩苷与 Fe()的组成为 2 : 1。因为黄芩苷-Fe()配合物是在 pH 9 的 NaOH 介质中合成的,此时黄芩苷分子中的葡萄糖醛酸已变为葡萄糖醛酸钠,然后再与 Fe()反应,形成黄芩苷-Fe()配合物,反应可表示如下:

黄芩苷-Fe()配合物的热重和差热曲线,如图 4 所示。

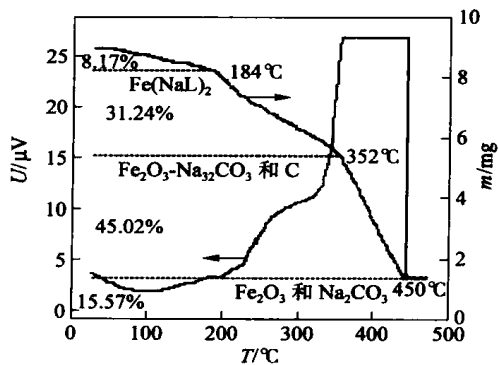
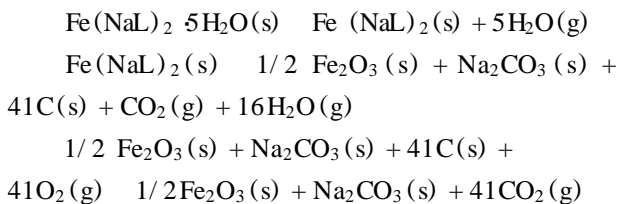


图 4 黄芩苷-Fe()配合物的热重和差热曲线

Fig. 4 TGA-DTA curves of baicalirin-iron() complex

由图 4 的 TG 曲线可知,整个分解过程分为 3 个阶段:第一阶段,从 30 ~ 184 ,失去 5 摩尔水;第二阶段,从 184 ~ 352 ,失去 1 摩尔 CO₂ 和 16 摩尔水;第三阶段,从 352 ~ 450 ,失去 41 摩尔碳,这时碳和全部的氢被氧化,残余部分为 Fe₂O₃ 和 Na₂CO₃。由 DTA 曲线可知,在 30 ~ 184 间出现的小吸热峰,是由分子失去结晶水所致;在 220 ~

320 间出现的中小放热峰,是由黄芩苷-Fe()配合物受热分解所致;在 320 ~ 440 间产生一个非常强的放热峰,这是由碳的燃烧反应所致。热分解反应和相变可表示如下:



式中,L 代表黄芩苷。由此可知,黄芩苷-Fe()配合物在 30 ~ 184 ,失去分子中的 5 个结晶水;在 184 ~ 352 失去分子中的大部分氧和全部氢;在 352 ~ 450 分子中的有机碳全部烧尽,残留物为 Fe₂O₃ 和 Na₂CO₃。在所述热分析条件下,失质量的测定值与理论计算值,如表 7 所示。

由表 7 可见,黄芩苷-Fe()配合物在热失质量的过程中,其失质量的测定值与理论计算值吻合较好,所以可认为本文所确定的黄芩苷-Fe()配合物的组成及所提出的热分解反应是可靠的。

表 7 失重的理论计算值与测定值

Table 7 Calculated and experimental values of weight losses

温度范围/	测定值/ %	理论计算值/ %
30 ~ 184	8.17	8.33
184 ~ 352	31.24	30.74
352 ~ 450	45.02	45.55

3 结论

本文成功地合成了黄芩苷与 Fe() 的配合物, 用正交实验法优选出的最佳合成条件为: 在 65 下, 黄芩苷与 Fe() 的摩尔比为 1 : 1.5, pH 值为 9, Fe() 与抗坏血酸的摩尔比为 1 : 1.5, 反应时间为 6 h。根据对产物的一系列表征结果确定了黄芩苷-Fe() 配合物的分子结构。

参 考 文 献

- [1] 梁英, 韩鲁佳. 黄芩中黄酮类化合物药理学作用研究进展[J]. 中国农业大学学报, 2003, 8(6): 9 - 14.
- [2] 张曦, 李宏, 侯茂君. 黄芩及其有效成分的药理学研究进展[J]. 天津药学, 2000, 12(4): 8 - 11.
- [3] 李延峰, 梁绍蓉, 耿晖. 黄芩甙金属配合物研究进展[J]. 时珍国医国药, 1999, 10(2): 152 - 153.
- [4] 谷学新, 叶能胜. 金属配合物在天然药物研究及分析中的应用进展[J]. 分析科学学报, 2003, 19(4): 373 - 377.
- [5] 周晓红, 甄彦君, 冯敬坤. 黄芩研究进展[J]. 河北中医药学报, 2000, 15(3): 31 - 34.
- [6] 贾朝霞, 吴其. 铜(II) - 黄芩苷配合物的合成及其对超氧负离子歧化活性研究[J]. 无机化学学报, 1990, 6(1): 106 - 108.
- [7] 房喻, 胡道道, 李晓军, 等. 黄芩苷及其铜()、锌() 配合物对超氧自由基的清除作用[J]. 生物化学杂志, 1991, 7(6): 753 - 756.
- [8] 贾秀荣, 周济桂, 吕华, 等. 黄芩苷锌配合物与黄芩苷对免疫反应的初步比较研究[J]. 西北药学杂志, 1994, 9(4): 162 - 164.
- [9] 胡道道, 房喻, 马宁, 等. 汉黄芩素与铜()、钴()、镍() 固体配合物的合成、表征及抑菌活性研究[J]. 陕西师大学报, 1994, 22(1): 31 - 34.
- [10] 张素俊, 贝自英, 洪晓华, 等. 黄芩苷与铜、镍、钴金属离子配合物的合成[J]. 南京中医学院学报, 1991, 7(4): 235 - 236.

Synthesis and characterization of baicalin-iron() complex

LI Si-rui DONG Hui-ru BI Peng-yu

(College of Science, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

Abstract: The synthesis and characterization of a complex of baicalin with iron() are reported. An orthogonal test was used to optimize the conditions for the synthesis of the baicalin-iron() coimplyx. The optimal conditions were found to be baicalin iron() = 1 : 1.5 (mole ratio), iron() ascorbic acid = 1 : 1.5 (mole ratio), with the reaction carried out under stirring at 65 and pH 9 for 6 h. The yield of tht baicalin-iron() complex was 53.05 % under the optimal conditions. The baicalin-iron() complex was characterized by elemental analysis, TG-DTA, IR, UV-visible and AAS spectroscopies.

Key words: baicalin; baicalin-iron() complex; synthesis; characterization