

黄芩素磺酸根与钙离子的自组装作用

何清^{①a,b} 王彦昌^b 张尊听^b

a(温州大学化学与材料工程学院 浙江省温州市茶山高教园区 325027)

b(陕西师范大学化学与材料科学学院 西安市长安南路 199 号 710062)

摘 要 黄芩素磺酸根与钙离子在水溶液中自组装得到黄芩素-8-磺酸钙[Ca(H₂O)₆(C₁₅H₉O₅SO₃)] [C₁₅H₉O₅SO₃] · 8H₂O 单晶, 采用单晶 X 射线衍射对其组成和结构进行了研究。单晶衍射分析表明: 黄芩素-8-磺酸钙属三斜晶系, 空间群 *P*1; 结构中包含 2 个黄芩素-8-磺酸根阴离子、1 个钙离子、6 分子配位水和 8 分子结晶水。配位水、结晶水和黄酮骨架上的磺酸根、酚羟基、羰基之间以多种氢键相连, 黄酮骨架之间存在 $\pi \cdots \pi$ 芳香堆积作用。配位作用、 $\pi \cdots \pi$ 芳香堆积、氢键以及阴阳离子间的静电引力将黄芩素-8-磺酸钙自组装成具有三维结构的超分子。

关键词 黄芩素-8-磺酸钙; 晶体结构; 配位作用; 氢键; $\pi \cdots \pi$ 芳香堆积

中图分类号: O656.4; O434.13

文献标识码: A

文章编号: 1004-8138(2010)01-0043-06

1 前言

黄芩素(Baicalin, 5, 6, 7-三羟基黄酮)是中药黄芩的主要成分之一, 具有抗炎^[1]、抗病毒^[2]、抗菌^[3]、抗变态反应^[4]、抗氧化、清除氧自由基^[5,6]等多种药理作用, 其注射制剂已用于临床治疗。黄酮化合物具有显著的生理药理活性, 但由于水溶性和脂溶性较差, 限制了该类化合物的应用, 因此其结构修饰尤为重要。我们曾合成了一系列水溶性黄酮磺化物, 极大地改善了母体黄酮的水溶性; 药理实验证明, 衍生后的黄酮化合物具有更强的药物活性^[7,8]。钙离子是人体的必需元素, 参与细胞的多种生理活动, 对维持细胞各种代谢过程极为重要^[9,10], 研究钙与黄酮衍生物自组装形成的配合物, 可丰富黄酮衍生物的性质和种类, 并为探索钙在生物体中的功能作用机制提供依据。本文以黄芩素为先导化合物合成黄芩素-8-磺酸钠, 黄芩素-8-磺酸钠与钙离子在水溶液中自组装成新配合物 [Ca(H₂O)₆(C₁₅H₉O₅SO₃)] [C₁₅H₉O₅SO₃] · 8H₂O, 采用元素分析、IR 光谱和单晶 X 射线衍射对配合物组成和结构进行了表征。黄芩素-8-磺酸钙属三斜晶系, 空间群 *P*1; 结构中包含 2 个黄芩素-8-磺酸根阴离子、1 个钙离子、6 分子配位水和 8 分子结晶水。 $\pi \cdots \pi$ 堆积、氢键、配位作用以及阴阳离子间静电引力使黄芩素-8-磺酸钙自装成三维结构的超分子。

2 实验部分

2.1 试剂和仪器

Vario EL III 元素分析仪(德国 Elementar 公司); Nicolet 170SX FT-IR 红外光谱仪(KBr 压片, 美国 Nicolet 公司); Bruker Smart-1000 CCD 型 X 射线单晶衍射仪(德国 Bruker 公司); 黄芩素(成都欧康植化科技有限公司); 其他化学试剂均为市售分析纯。实验用水为去离子水。

① 联系人, 手机: (0) 15109230549; E-mail: heq@wzu.edu.cn

作者简介: 何清(1974—), 女, 西安市人, 硕士, 讲师, 主要从事有机分析研究工作。

收稿日期: 2009-06-06; 接受日期: 2009-08-09

2.2 黄芩素磺酸根与钙离子的自组装

以黄芩素为原料,参考文献[11]合成黄芩素-8-磺酸钠。将黄芩素-8-磺酸钠 1.0g 溶解于 10mL 水后,向溶液中滴加饱和 CaCl_2 水溶液中,出现浑浊,加热澄清,静置,析出沉淀。过滤取沉淀,以水作溶剂重结晶,得黄芩素-8-磺酸钙,产率 78%。取适量黄芩素-8-磺酸钙溶于水中,同时向溶液中加入适量丙酮,上盖刺有小孔的滤纸,静置,在室温下缓慢蒸发,两周后析出黄色单晶。IR(KBr) ν : 3451, 1661, 1618, 1581, 1446, 1372, 1307, 1224, 1166, 1106, 1034, 931, 850, 773, 684, 653, 622, 588, 541 cm^{-1} 。元素分析(%): C 36.16, H 4.48; 按 $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{CaO}_{30}\text{S}_2$ 的计算值(%): C 36.36, H 4.64。实验值与计算值基本吻合。

2.3 晶体结构的测定

取 0.38mm × 0.22mm × 0.15mm 黄芩素-8-磺酸钙单晶,在 Bruker Smart-1000 CCD 型 X 射线单晶衍射仪上测定。黄芩素-8-磺酸钙($\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{CaO}_{30}\text{S}_2$)属三斜晶系,空间群 $P1$, $a = 1.13623(18)$ nm、 $b = 1.3480(2)$ nm、 $c = 1.3879(2)$ nm, $\alpha = 97.210(2)^\circ$ 、 $\beta = 97.483(2)^\circ$ 、 $\gamma = 96.908(3)^\circ$, $V = 2.0707(5)$ nm³, $Z = 2$, $\mu = 0.358$ mm⁻¹, $F(000) = 1036$ 。用石墨单色化的 $\text{MoK}\alpha$ 辐射为光源,在 293(2) K 下以 $\omega/2\theta$ 扫描方式,在 $1.50^\circ < \theta < 25.10^\circ$ 扫描范围内收集 10507 个强反射数据,其中独立衍射点 7230 个($R_{\text{int}} = 0.0365$),晶体结构由直接法解出,非氢原子的坐标是在以后的数轮差值 Fourier 合成中陆续确定的,对全部非氢原子的坐标及各向异性参数用 SHELXS 97 程序^[12]以最小二乘法对 F^2 进行精修。氢原子坐标由理论加氢程序找出。氢原子坐标和各向同性温度因子参加最小二乘法修正。最终一致性因子 $R_1 = 0.0666$, $wR_2 = 0.1355$ 。

3 结果与讨论

3.1 黄芩素-8-磺酸钙的分子结构

黄芩素-8-磺酸钙的不对称单元结构见图 1,其组成为 $[\text{Ca}(\text{H}_2\text{O})_6\text{X}_1][\text{X}_2] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ($\text{X}_1 = \text{X}_2 = \text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_5\text{SO}_3$),结构中包含 2 个黄芩素-8-磺酸根阴离子、1 个钙离子、6 分子配位水和 8 分子结晶水。其中黄芩素-8-磺酸根分别标记为 X_1 (C1-C15, O7-O14, S1) 和 X_2 (C16-C30, O15-O22, S2), X_1 和 X_2 都具有黄酮骨架,其键长和键角均与先导化合物黄芩素相似^[13]。在 X_1 和 X_2 中, A 环和 C 环的夹角分别为 3.7° 和 1.5° , 苯并吡喃环和 B 环的夹角分别为 2.2° 和 2.0° , 整个黄酮骨架上的原子基本共平面。不对称单元中 Ca(II) 和 X_1 的酚羟基氧原子 O7、O8 双齿配位, Ca(II) 还与 6 个配位水的氧原子 O1、O2、O3、O4、O5、O6 相配位,配位数为 8,符合其在晶体中择优配位数为 8 的规律。 X_2 以离子形式存在,通过其磺酸根与配位水之间的氢键 8、9 与 Ca(II) 连接(氢键编号 1-32 及数据见表 2)。8 个结晶水、6 个配位水和黄芩素-8-磺酸根阴离子之间存在氢键,其中结晶水与配位水之间存在氢键 1、2、4、5、6、10、11,结晶水与 X_1 的酚羟基和磺酸根之间以氢键 14 和 27 连接,结晶水之间还形成氢键 24、25。另外,在黄酮骨架内部羰基与酚羟基、磺酸根与酚羟基之间还存在分子内氢键 13、15、16、18。上述氢键中以 O22、O28 和 O30 为中心分别形成双分叉氢键。黄芩素-8-磺酸钙的主要化学键数据见表 1。

3.2 芳香堆积及氢键作用

在黄芩素-8-磺酸钙的晶体结构中,黄酮骨架沿 b 轴方向彼此反平行排列,它们之间存在芳环堆积作用和氢键(见图 2)。黄酮结构的 A、C 环和 B 环发生相互叠合,其中 2 个相邻 X_1 的 A、C 环(C1-C6, O14, C13-C15)与 B 环(C7-C12)环中心的距离 $\text{CgAC1}^\# \cdots \text{CgB1} = \text{CgAC1} \cdots \text{CgB1}^\# = 0.3464$ nm(CgAC 和 CgB 分别表示 A、C 环和 B 环的中心), X_1 的 B 环和相邻 X_2 的 A、C 环(C16-

C24, O19) 环中心的距离 $CgB1 \cdots CgAC2^S = 0.3546\text{nm}$, X_1 的 A、C 环与相邻的 X_2 的 B 环(C25–C30) 环中心的距离 $CgAC1 \cdots CgB2^S = 0.3474\text{nm}$, X_2 的 B 环与相邻的 X_2 的 A、C 环环中心的距离 $CgAC2^S \cdots CgB2^S = CgB2^S \cdots CgAC2^S = 0.3452\text{nm}$ 。叠合的环中心距离都明显小于文献报道的芳环堆积距离 $0.38\text{nm}^{[14]}$, 表明黄芩素-8-磺酸钙晶体结构中存在较强的 $\pi \cdots \pi$ 芳香堆积作用。 $\pi \cdots \pi$ 堆积作用使黄酮分子沿 b 轴延伸成分子片层, 这些分子片层之间的黄酮骨架又以多种氢键相连(见表 2)。分子片层之间的配位水、结晶水、酚羟基、羰基、磺酸根和骨架之间存在氢键 3、26、32、21、20、19、12、23、22、28、27、31、30、6、29、10、25、8、7 和 9。其中分别以 O12、O16、O18、O20、O26 为中心形成双分叉氢键, 以 O23 为中心形成三中心氢键, 氢键 23、22、28、27、31 和 30 之间形成 1 个合成子 R^6_{12} (12) 环。氢键和 $\pi \cdots \pi$ 堆积作用将 $[Ca(H_2O)_6]X_2 \cdot 8H_2O$ 沿 (011) 方向连接成二维平面结构。此外, 氢键 14、2、31、30、22、23、11、17、29、1、26、25、10 和 27 穿过 (011) 面, 使黄芩素-8-磺酸钙形成三维超分子结构(见图 3)。

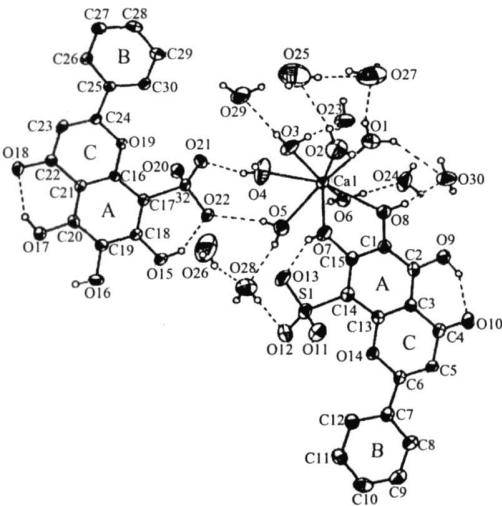


图 1 黄芩素-8-磺酸钙的不对称单元

表 1 黄芩素-8-磺酸钙的部分键长和键角

化学键	键长 (nm)	化学键	键角 (°)
Ca1–O1	0.2481(6)	O1–Ca1–O3	78.20(18)
Ca1–O2	0.2399(6)	O1–Ca1–O5	143.9(2)
Ca1–O3	0.2454(5)	O1–Ca1–O7	130.13(19)
Ca1–O4	0.2410(6)	O2–Ca1–O3	109.66(19)
Ca1–O7	0.2615(5)	O2–Ca1–O5	140.8(2)
Ca1–O8	0.2519(5)	O2–Ca1–O8	82.10(18)
S1–O11	0.1444(4)	O3–Ca1–O5	83.74(17)
S1–O12	0.1463(5)	O3–Ca1–O6	74.56(16)
S1–C14	0.1771(6)	O3–Ca1–O7	151.20(16)
O7–C15	0.1362(7)	O4–Ca1–O6	136.79(18)
O8–C1	0.1376(7)	O4–Ca1–O7	80.86(17)
O9–C2	0.1353(7)	O4–Ca1–O8	137.19(18)
O10–C4	0.1270(8)	O5–Ca1–O7	74.55(17)
O14–C13	0.1360(7)	O5–Ca1–O8	106.73(17)
C1–C2	0.1376(8)	O6–Ca1–O7	114.89(15)
C1–C15	0.1390(8)	O6–Ca1–O8	79.35(16)
C2–C3	0.1401(8)	O7–Ca1–O8	59.61(15)
C3–C13	0.1384(8)	O11–S1–O13	112.8(3)
C5–C6	0.1337(8)	O11–S1–C14	107.2(3)
C6–C7	0.1478(8)	Ca1–O7–C15	117.9(4)
C7–C8	0.1391(8)	Ca1–O8–C1	120.5(3)
C10–C11	0.1371(10)	O7–C15–C1	114.5(5)
C13–C14	0.1405(8)	O8–C1–C15	115.7(5)

黄芩素-8-磷酸钙的晶体结构中, 结晶水、配位水和黄酮骨架上的磷酸根、酚羟基、羰基之间存在 32 种氢键, 其氢键的距离在 0.2570—0.3328nm 之间, $H\cdots O$ 的距离在 0.186—0.2518nm 之间, 键角范围为 128—178°, 这些氢键的三维空间结构不仅将正负离子连接在一起, 而且对黄芩素-8-磷酸钙晶体的组成、稳定性和结晶起到重要的作用。Ca(II)、水分子、磷酸根氧原子都具有亲水性, 在晶体结构中, 这些亲水基团距离较近, 相互之间存在三维氢键, 形成亲水区; 相反由黄酮骨架反平行排列组成的区域无亲水性基团为疏水区域, 疏水区域的黄酮结构之间存在 $\pi\cdots\pi$ 堆积和氢键, 在晶体结构中形成了一个空穴, 磷酸根是亲水区域和疏水区域的桥梁。 $\pi\cdots\pi$ 堆积、氢键、配位以及阴阳离子间静电引力的作用共同将黄芩素-8-磷酸钙自组装成具有三维结构的超分子。

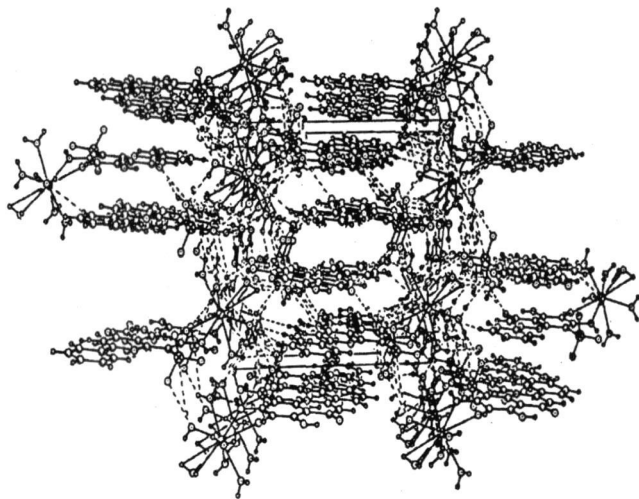


图 3 黄芩素-8-磷酸钙的晶胞堆积图

4 结论

本文报道了一个新颖配合物黄芩素-8-磷酸钙 $[Ca(H_2O)_6(C_{15}H_9O_5SO_3)] [C_{15}H_9O_5SO_3] \cdot 8H_2O$ 的合成与表征。该配合物属三斜晶系, 空间群 $P1$; 结构中包含 2 个黄芩素-8-磷酸根阴离子、1 个钙离子、6 分子配位水和 8 分子结晶水。 $\pi\cdots\pi$ 堆积、氢键、配位作用以及阴阳离子间静电引力使黄芩素-8-磷酸钙自组装成三维结构的超分子。

参考文献

- [1] Hong T, Jin G B, Cho S *et al.* Evaluation of the Anti-Inflammatory Effect of Baicalein on Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice[J]. *Planta Medica*, 2002, **68**(3): 268—271.
- [2] Ahn H C, Lee S Y, Kim J W *et al.* Binding Aspects of Baicalein to HIV-1 Integrase[J]. *Mol. Cells*, 2001, **12**(1): 127—130.
- [3] 周立刚, 张颖君, 蔡艳等. 黄酮和甾体化合物的抗真菌活性[J]. *天然产物研究与开发*, 1997, **9**(3): 24—29.
- [4] Lin C C, Shieh D E. The Anti-Inflammatory Activity of Scutellaria Rivularis Extracts and Its Active Components, Baicalin, Baicalein and Wogonin[J]. *Am. J. Chin. Med.*, 1996, **24**(1): 31—36.
- [5] Gao Z H, Huang K X, Yang X L *et al.* Free Radical Scavenging and Antioxidant Activities of Flavonoids Extracted from the Radix of Scutellaria Baicalensis Georgi[J]. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1999, **1472**(3): 643—650.
- [6] Lee H Z, Leung H W, Lai M Y *et al.* Baicalein Induced Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Human Lung Squamous Carcinoma CH27 Cells[J]. *Anticancer Res.*, 2005, **25**(2A): 959—964.
- [7] 刘谦光, 张尊听, 薛东. 大豆苷元碘化物的合成、晶体结构及活性研究[J]. *高等学校化学学报*, 2003, **24**(5): 820—825.
- [8] 张尊听, 刘谦光, 刘小红等. 双甲基化大豆苷元碘酸盐的合成、晶体结构及活性研究[J]. *高等学校化学学报*, 2003, **26**(12): 2185—2190.

2247—2253.

- [9] 计亮年, 黄锦汪, 莫庭焕. 生物无机化学导论[M]. 第 2 版. 广州: 中山大学出版社, 2001. 167—170.
- [10] Lu Y, Deng G C, Miao F M *et al.* Sugar Complexation with Calcium Ion. Crystal Structure and FT-IR Study of a Hydrated Calcium Chloride Complex of D-Ribose[J]. *J. Inorg. Biochem.*, 2003, **96**(4): 487—492.
- [11] 王彦昌. 黄酮类化合物的合成、晶体结构及与 DNA 的作用[D]. 西安: 陕西师范大学, 2007. 16.
- [12] Sheldrick G M. *SHELX-97, Program Package for Crystal Structure Solution and Refinement*[M]. Germany: University of Göttingen, 1997.
- [13] Rossi M, Meyer R, Constantinou P *et al.* Molecular Structure and Activity Toward DNA of Baicalein, a Flavone Constituent of the Asian Herbal Medicine “*Sho-Saiko-to*”[J]. *J. Nat. Prod.*, 2001, **64**(1): 26—31.
- [14] 郑岳青, 孙杰, 林建利. [Cu(C₁₂H₈N₂)(H₂O)(C₄H₄O₄)] · 2H₂O 的合成及晶体结构[J]. 化学学报, 2000, **58**(9): 1131—1135.

Self-Assembly of Ca(II) with Sulfonate Derivative of Baicalein

HE Qing^{a,b} WANG Yan-Chang^b ZHANG Zun-Ting^b

a(College of Chemistry and Materials Science, Wenzhou University, Wenzhou, Zhejiang 325027, P. R. China)

b(School of Chemistry and Materials Science, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, P. R. China)

Abstract A novel calcium coordination polymer [Ca(H₂O)₆(C₁₅H₉O₅SO₃)] [C₁₅H₉O₅SO₃] · 8H₂O was obtained by the self-assembly of Ca(II) with a sulfonate derivative of baicalein. It was characterized by single-crystal X-ray diffraction. Calcium baicalein-8-sulfonate is crystallized in a triclinic space group *P*1. There are two 5, 6, 7-trihydroxyflavone-8-sulfonate anions, one calcium cation, six coordinated water molecules and eight lattice water molecules in its crystal structure. Coordinated water molecules, lattice water molecules, sulfo-group, carbonyl and hydroxyl components were connected by various hydrogen bonds, and $\pi \cdots \pi$ stacking interactions exist between the units of flavone. $\pi \cdots \pi$ stacking interactions, hydrogen bonds and the electrostatic interactions between the cations and anions lead to a three-dimensional network structure.

Key words Calcium Baicalein-8-Sulfonate; Crystal Structure; Coordination Interaction; Hydrogen Bonds; $\pi \cdots \pi$ Stacking

过期《光谱实验室》期刊免费赠送启事

本部尚有一些过期(2007 及以前)的期刊, 凡同行中有需要者均可免费赠送, 但邮费(含包扎费和人工费)自付, 每 6 本(不同期)为 1 个单元, 约重 2.0—2.5 kg, 收费(可用邮票支付) 15 元。

有意者来信告知收件人姓名及详细地址, 同时将邮票放在信封中挂号寄来。

联系地址: 北京市延庆石河营东街 10 号楼 201 室《光谱实验室》编辑部秦丽娟 何霜, 邮政编码: 102100, 电话: (010) 52513126。

《光谱实验室》编辑部