

Application of Imidazole Ionic Liquids in Extracting Active Ingredients in Traditional Chinese Medicine

Yalan Wang¹, Suya Gao^{1,2*}, Miaojie Yang¹, Tian Cao¹, Yuze Mao¹, Dali Tao¹, Tangna Zhao¹, Jiawen Li¹, Rui Wang¹, Jiaojiao Wang¹

¹College of Pharmacy, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Institute of Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Email: *gaosuya1972@163.com

Received: Mar. 29th, 2019; accepted: Apr. 10th, 2019; published: Apr. 17th, 2019

Abstract

Ionic liquid is new type of green organic solvent. Compared with traditional volatile organic solvents, it has many advantages such as good solubility, non-combustible and non-explosive, good controllability, good stability, good safety and environmental protection, and so on. In particular, imidazoles are easy to be synthesized and convenient to be used. In recent years, they have been widely used in chemical industry and medicine. In this paper, the application and advantage of imidazoles ionic liquids are reviewed in extracting effective ingredients from traditional Chinese medicine to provide reference for expanding the application scope of imidazole ionic liquids and optimizing the extraction process of effective components in traditional Chinese medicine.

Keywords

Imidazole Ionic Liquids, Extraction Method, Active Ingredients, Application

咪唑类离子液体在中药有效成分提取中的应用

汪亚兰¹, 高苏亚^{1,2*}, 杨妙洁¹, 曹甜¹, 毛宇泽¹, 陶大利¹, 赵塘娜¹, 李佳雯¹, 王睿¹, 王皎皎¹

¹西安医学院药学院, 陕西 西安

²西安医学院药物研究所, 陕西 西安

Email: *gaosuya1972@163.com

收稿日期: 2019年3月29日; 录用日期: 2019年4月10日; 发布日期: 2019年4月17日

*通讯作者。

文章引用: 汪亚兰, 高苏亚, 杨妙洁, 曹甜, 毛宇泽, 陶大利, 赵塘娜, 李佳雯, 王睿, 王皎皎. 咪唑类离子液体在中药有效成分提取中的应用[J]. 药物资讯, 2019, 8(3): 43-48. DOI: 10.12677/pi.2019.83005

摘要

离子液体是一种新型的绿色有机溶剂，具有传统溶剂所不及的溶解性好、不易燃易爆、可控性好、稳定性好、安全环保等优点，尤其是咪唑类离子液体易于合成制备，使用方便，近年来在化工、医药等领域应用极为广泛。本文对咪唑类离子液体在中药有效成分的提取中的应用和优势进行简要综述，为拓展咪唑类离子液体的应用范围和中药有效成分的提取工艺优化提供参考。

关键词

咪唑类离子液体，提取方法，有效成分，应用

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

离子液体是一种新型的绿色有机溶剂，具有传统溶剂所不及的溶解性好、不易燃易爆、可控性好、稳定性好、安全环保等优点，尤其是咪唑类离子液体易于合成制备，使用方便，近年来在化工、医药等领域应用极为广泛[1] [2]。本文对咪唑类离子液体在中药有效成分的提取中的应用和机理进行简要综述，以期拓展咪唑类离子液体的应用范围和中药有效成分的提取工艺优化提供参考。

2. 近年来中药有效成分的提取方法

目前，国家已大力推崇中医中药，让中国的传统国医国药走向世界，让中国的中药资源为人类健康与和谐发展发挥强有力的作用。中药有效成分的提取技术作为中药现代化和走出国门的重要一步已日益受到重视。近年来中药有效成分的提取方法有传统的煎煮法、索氏提取法、回流法、超声法、渗漉法、浸渍法，还有新兴的一些萃取技术，如超临界流体萃取(SFE)、微波辅助萃取(MAE)、加速溶剂萃取(AE)、固相萃取(SPE)等[1]。传统的提取技术耗时、繁琐、提取效率较低、选择性较差，而新兴的萃取方法大多设备复杂、使用易挥发的有机溶剂，存在污染较大、运行成本较高且不宜采用高温萃取等问题。

3. 咪唑类离子液体用于中药提取的优势

咪唑类离子液体是指由咪唑阳离子和卤代或非卤代阴离子两部分组成的离子液体，是一种高粘度、高密度、低熔点的新型有机溶剂[2]。咪唑类离子液体相比较传统的有机溶剂，具有稳定性好、不燃不爆、溶解性好、不挥发、分子可设计性好、可循环利用等优点[3]。利用咪唑类离子液体作为中药有效成分的提取溶剂，可通过分子间的作用力迅速溶解纤维素而破壁，使得要提取的有效成分可穿过细胞壁得到释放溶出。这样，既可节约能源、操作无污染，又可大大提高有效成分的提取效率[4] [5]。

4. 咪唑类离子液体在中药有效成分提取中的应用

目前，咪唑类离子液体用于中药有效成分的提取方式主要有超高压辅助提取、微波辅助萃取、超声辅助萃取和双水相萃取等。以超高压、微波、超声、双水相等加以辅助，可快速溶解目标提取物，大大缩减提取时间，节约原材料用量[6] [7] [8]。近年来有较多文献中报道了用上述方法将咪唑类离子液体用

于提取中药有效成分如黄酮类、挥发油、木脂素类、生物碱、有机酸、萜醌类、皂苷类等[4] [5] [6] [7] [8]。

4.1. 咪唑类离子液体用于中药黄酮类的提取

中药中黄酮类物质是非常重要的活性物质之一，一直很受青睐。邓永利等[9]利用超声辅助咪唑非卤代类离子液体 1-己基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐提取法研究了半边莲中的 6 种黄酮类化合物，优化的提取工艺为：料液比 1:80，离子液体的浓度为 0.6 mol/L，提取时间 30 min，室温，提取率为 91.8%~102.5%。黄建林等[10]考察了儿茶素在氯化 1-丁基-3-甲基咪唑-磷酸氢二钾双水相萃取体系中的稳定性，溶液 pH 值、儿茶素含量对儿茶素萃取回收率的影响。结果表明，儿茶素在双水相体系中的紫外光谱与在乙醇中的相同并具有足够的稳定性。Zeng 等[11]采用微波辅助溴化 1-丁基-3-甲基咪唑离子液体提取了三白草、槐花中的芦丁；Wu 等[12]采用加压液相辅助氯化 1-辛基-3-甲基咪唑离子液体提取了地耳草、桑叶中的芦丁和槲皮素，效果均较好。冯纪南等[13]利用微波辅助溴化 1-丁基-3-甲基咪唑离子液体提取了臭牡丹中黄酮类化合物，提取工艺为：料液比 1:30，离子液体浓度 1.0 mol/L，微波功率 500 W，提取时间为 6 min，黄酮类的提取率为 4.32%。实验表明，将离子液体作为新型的萃取溶剂时，在很大程度上提高了黄酮类化合物的提取效率。张琳等[14]应用溴化 1-辛基-3-甲基咪唑和溴化 1-丁基-3-甲基咪唑分别与 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 组成的双水相体系，建立了离子液体/盐双水相体系分离纯化银杏黄酮的新方法，探讨了离子液体与盐浓度、体系温度对银杏黄酮萃取效率的影响。

4.2. 咪唑类离子液体用于中药挥发油的提取

挥发油存在于多种天然产物中，具有很强的生物活性。翟玉娟等[15]利用咪唑非卤代类离子液体 1-己基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐作为微波吸收介质提取了肉桂中的挥发油，提取时间仅为传统溶剂提取时间的十分之一，大大缩短了实验时间，提高了实验效率。刘辉鸿等[16]以离子液体 1-乙基-3-甲基咪唑乙酸盐作为生物催化介质和萃取剂，采用酶解超声辅助技术萃取生姜中的精油。优化结果为：在以 15%咪唑离子液体作为萃取剂，酶解液料比为 15:1，超声功率为 200 W，超声时间 20 min，生姜精油的提取率高达 1.39%。

4.3. 咪唑类离子液体用于中药木脂素类的提取

中药中有效成分木脂素是酚类化合物，具有利肝、止咳、抗氧化和抗癌等生物活性。王迪等[17]利用超高压辅助溴化-1-十二烷基-3-甲基咪唑离子液体萃取了牛蒡子中牛蒡苷与牛蒡苷元。实验结果表明，压力 20 MPa，提取时间 2 min，料液比 1:20，牛蒡苷与牛蒡苷元的提取率分别为 3.72%和 0.8%，明显缩短了实验时间。史丽娟等[18]利用 1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐作为离子液体超声波辅助的方法提取了杜仲皮中的木脂素。实验条件：料液比 1:18，离子液体浓度 0.87 mol/L，提取温度 54 °C 时间 30 min，木脂素提取率为 11.03%。张继丹等[19]研究了超声辅助离子液体提取五味子木脂素的最佳提取工艺。以 5 种五味子木脂素含量为指标，分别考察离子液体种类、浓度、料液比、提取温度和超声时间对提取效果的影响，得出最佳提取工艺为：以 0.4 mol/L 溴化 1-丁基-3-甲基咪唑离子液体为提取溶剂，料液比 1:30，温度 30°C，超声提取 10 min。并将所得的最佳提取工艺与超声提取法和回流提取法进行了比较，子液体超声提取法简便快速，可用于五味子中木脂素的快速提取。

4.4. 咪唑类离子液体用于中药生物碱类的提取

咪唑类离子液体在生物碱类提取与分析方面应用广泛，其提取机理主要在于：生物碱中氮氧原子之间的相互作用；生物碱芳环与离子液体阳离子之间的 π - π 相互作用；生物碱的烷基与咪唑基离子的烷基侧链之间的色散相互作用[20]。陈明明等[21]应用超声辅助 1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐咪唑非卤代类离

子液体提取法来提取黄柏中的总生物碱, 甲醇体积分数 75%, 提取时间 40 min, 生物碱的提取率为 5.35%。Freire 等[21]采用同样的液-液萃取方法, 实现对咖啡因和尼古丁两种生物碱的完全提取。刘婷婷等[22]利用微波辅助 1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐离子液体提取法提取了钩藤中的生物碱成分, 离子液体的浓度为 0.54 mol/L, 料液比 1:100, 提取时间 8 min, 四种生物碱的质量分数达到 2.52 mg/g。曹玺珉等[23]利用 1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐作为离子液体微萃取的方法来分离黄连和黄柏中的三种生物碱, 回收率很高。Ma 等[24]应用溴化 1-丁基-3-甲基咪唑离子液体为提取溶剂, 提取喜树中喜树碱和 10-羟基喜树碱, 通过响应曲面法对实验进行优化, 结果显示与传统溶剂提取法相比, 喜树碱、羟基喜树碱提取效率分别提高 14%和 24%。

4.5. 咪唑类离子液体用于中药有机酸类的提取

咪唑类离子液体在中药有机酸分析中主要作为提取溶剂和吸附材料修饰剂。贲永光等[25]利用超声辅助 1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐离子液体提取了菊花中的绿原酸。结果表明: 提取温度 30℃, 提取时间 30 min, 超声功率 320 W, 液固比 30:1 (mL/g), 在此最佳提取条件下绿原酸的提取率为 2.92%。Zu 等[26]采用溴化 1-辛基-3-甲基咪唑为提取溶剂超声辅助提取了迷迭香中鼠尾草酸和迷迭香酸。通过响应曲面法优化后提取效率有了很大提高。Bi 等[27]采用分子印迹技术合成了离子液体修饰的阴离子交换聚合物作为固相微萃取吸附剂, 分离海蓬子中的原儿茶酸、阿魏酸和咖啡酸。结果显示, 当选用 1-烯丙基-3-乙基咪唑溴盐为离子液体, 阿魏酸为模板, 0.2 mL/mmol 正丁醇为致孔剂时, 三种酸的回收率均可达到 90%以上。

4.6. 咪唑类离子液体用于中药萜醌类的提取

萜醌类化合物是中药具有抗炎、清热、利肝、抗癌功效的活性成分[28], 在此类物质的分析中, 咪唑类离子液体主要作为提取溶剂使用。田杰等[29]利用分散液相微萃取-高效液相色谱法测定了中药的 6 种萜醌类化合物, 应用了 3 种咪唑非卤代类离子液体。Bi 等[30]利用超声辅助 1-烷基-3-甲基咪唑氯化物 [$C_n\text{mim}$]Cl, $n = 2, 4, 6, 8$) 离子液体, 从丹参中成功提取出丹参酮活性成分, 结果表明, 阳离子上烷基侧链越长, 离子液体与活性成分相互作用越强, 提取效率也就越高, 最后转化成疏水性 1-辛基-3-甲基咪唑六氟硼酸盐而与活性成分实现分离。

4.7. 咪唑类离子液体用于中药皂苷类的提取

李兰杰等[31]利用超声波辅助离子液体 1-丁基-3-甲基咪唑溴化盐双水相体系提取三七中 5 种人参皂苷, 离子液体浓度为 10%, 提取时间 20 min, 提取温度 25 ℃人参皂苷的回收率均在 92%~110%之间。Lin 等[32]采用超声辅助 1-丙基-3-甲基咪唑溴化盐离子液体提取人参中 8 种人参皂苷 Rg1、Re、Rf、Rb1、Rc、Rb、Rb3 和 Rd。通过对离子液体浓度、种类、固液比等因素进行优化, 与传统方法相比, 提取效率提高 3.16 倍, 提取时间缩短 33%。

4.8. 咪唑类离子液体用于中药其它成分的提取

研究者用咪唑类离子液体提取天然产物中的其它活性物质。陈梅梅等[33]应用 1-丁基-3-咪唑氯化盐与 K_2HPO_4 双水相提取菜籽粕蛋白, 离子液体浓度为 350 mg/mL 和 K_2HPO_4 浓度为 150 mg/mL, 菜籽蛋白提取率最高可达 99%。王伟涛等[34]应用同样的双水相提取木瓜蛋白酶, 离子液体和 K_2HPO_4 浓度均为 0.3 g/mL, 提取温度 30 ℃目标产物的提取率最高可达 91%。冯洪建等[35]应用微波辅助 1-丁基-3-甲基咪唑萃取柠檬皮中的果胶, 离子液体浓度 1.2 mol/L, 料液比 1:20, 提取温度 20 ℃微波功率 200 W, 果胶的提取率为 88.5%。李万华[36]考察了溴化-1-乙基-3-甲基咪唑离子液体作为提取溶剂对中草药皂角刺

中白桦脂酸衍生物的提取特性,并与乙醇回流提取方式作对比,找到离子液体提取最佳条件为:室温 25℃,液固比 30:1,提取时间 2 h,目标物提取得率为 0.105%,明显高于乙醇回流提取方式。

5. 总结与展望

咪唑类离子液体在中药有效成分的提取中已得到广泛的应用,其阴阳离子的可设计性是其应用领域不断扩大的主要优势。但我们应该清楚地认识到,离子液体在医药领域的应用仍处于起步阶段,目前还是大多作为溶剂、药物载体等药用辅料来改善中药提取率、药物的溶解度和生物利用度等,而作为离子液体药物还有待于深入研究。我们期待离子液体药物突破毒性壁垒,其制备工艺和临床应用不断趋于成熟,以改良型药物的姿态立足于医药之林。

基金项目

陕西省大学生创新训练项目(2334, 2017DC-27, 201825025)和西安医学院省级重点学科-药学(1007)及西安医学院药学省级重点学科建设项目(2016YXXK19)资助。

参考文献

- [1] 刘扬. 中药有效成分分析的新方法新技术研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 复旦大学, 2012.
- [2] 曾理. 化学溶剂离子液体研究进展[J]. 广州化工, 2016, 44(1): 56-58.
- [3] 闫华, 张红梅, 张丽静, 等. 离子液体研究进展[J]. 山东化工, 2016, 45(23): 55-57.
- [4] 姚曦, 岳永德, 汤锋. 离子液体在天然产物分离分析中的应用[J]. 林产化学与工业, 2013, 33(3): 143-148.
- [5] 李明英. 离子液体在天然活性物质提取中的应用研究进展[J]. 药学进展, 2015, 39(6): 437-445.
- [6] Fan, Y.C., Li, X.J., Shen, P., Cai, H.X., Li, F.F. and Wang, Y.X. (2017) Highly Effective Extraction of Hydroxycinnamic Acids by Hydrogen-Bonding-Functionalized Ionic Liquids. *Separation and Purification Technology*, **179**, 126-134. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2017.01.057>
- [7] 田宏哲, 张明浩, 周鑫杰, 等. 基于离子液体-双水相体系同时测定蜂蜜中 3 种三嗪类除草剂残留[J]. 分析测试学报, 2019, 38(1): 80-85.
- [8] 曹建平, 牟永晓, 陈媛媛, 等. 离子液体在药物研究中的应用[J]. 药科学报, 2019, 54(2): 245-257.
- [9] 邓永利, 周光明, 陈军华, 等. 离子液体辅助超声萃取-高效液相色谱同时测定半边莲中 6 种黄酮类化合物[J]. 食品科学, 2016, 37(20): 37-41.
- [10] 黄建林, 彭瑾. 儿茶素、白藜芦醇在离子液体双水相体系中的萃取性能研究[J]. 化学与生物工程, 2009, 26(11): 37-39.
- [11] Zeng, H., Wang, Y.Z., Kong, J.H., Nie, C. and Yuan, Y. (2010) Ionic Liquid-Based Microwave-Assisted Extraction of Rutin from Chinese Medicinal Plants. *Talanta*, **83**, 582-590. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2010.10.006>
- [12] Wu, H.W., Chen, M.L., Fan, Y.C., Elsebaei, F. and Zhu, Y. (2012) Determination of Rutin and Quercetin in Chinese Herbal Medicine by Ionic Liquid-Based Pressurized Liquid Extraction-Liquid Chromatography-Chemiluminescence Detection. *Talanta*, **88**, 222-229. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2011.10.036>
- [13] 冯纪南, 冯斯宇, 邓斌. 离子液体微波辅助提取臭牡丹中黄酮类化合物的研究[J]. 商丘师范学院学报, 2015, 31(3): 51-55.
- [14] 张琳, 张彦, 张寒, 等. 离子液体在银杏叶黄酮分离纯化中的应用[J]. 广东化工, 2017, 44(5): 73-75.
- [15] 翟玉娟, 孙硕, 汪子明, 等. 离子液体为微波吸收介质提取肉桂中的挥发油[J]. 分析化学, 2009, 37(9): 1157-1161.
- [16] 刘辉鸿, 胡飞, 李平凡. 离子液体[Emim]OAc 环境提取生姜精油的研究[J]. 食品工业科技, 2015, 36(6): 208-211.
- [17] 王迪, 耿岩玲, 王晓, 等. 超高压辅助离子液体提取/HPLC 分析牛蒡子中牛蒡苷与牛蒡苷元[J]. 分析测试学报, 2013, 32(2): 218-222.
- [18] 史丽娟, 彭胜, 郑阳, 等. 离子液体超声波辅助法提取杜仲皮总木脂素的工艺研究[J]. 应用化工, 2015, 44(12): 2250-2259.

- [19] 张继丹, 李化, 柯华香, 等. 离子液体超声提取五味子木脂素的工艺研究[J]. 中国现代中药, 2017, 19(5): 700-705.
- [20] 张丹丹, 谭婷, 刘鄂湖, 等. 离子液体在中药提取、分离与分析中的应用[J]. 中国药科大学学报, 2013, 44(4): 380-384.
- [21] Freire, M.G., Neves, C.M., Marrucho, I.M., *et al.* (2010) High-Performance Extraction of Alkaloids Using Aqueous Two-Phase Systems with Ionic Liquids. *Green Chemistry*, **12**, 1715-1718.
- [22] 刘婷婷, 郁颖佳, 段更利, 等. 离子液体-微波辅助提取钩藤中生物碱的工艺研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(6): 482-486.
- [23] 曹玺珉, 吴昊, 张晋, 等. 黄连黄柏提取液中3种生物碱的原位生成离子液体微萃取及HPLC测定[J]. 应用化学, 2013, 30(12): 1489-1493.
- [24] Ma, C.H., Wang, S.Y., Yang, L., *et al.* (2012) Ionic Liquid-Aqueous Solution Ultrasonic-Assisted Extraction of Camptothecin and 10-Hydroxycamptothecin from *Camptotheca acuminata* Samara. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, **57-58**, 59-64. <https://doi.org/10.1016/j.cep.2012.03.008>
- [25] 贾永光, 苏健裕, 杨鼎隆. 基于离子液体超声辅助提取菊花绿原酸的试验研究[J]. 中国食品学报, 2014, 14(10): 164-170.
- [26] Zu, G., Zhang, R.R., Yang, L., *et al.* (2012) Ultrasound-Assisted Extraction of Carnosic Acid and Rosmarinic Acid Using Ionic Liquid Solution from *Rosmarinus officinalis*. *International Journal of Molecular Sciences*, **13**, 11027-11043. <https://doi.org/10.3390/ijms130911027>
- [27] Bi, W.T., Tian, M.L. and Row, K.H. (2012) Separation of Phenolic Acids from Natural Plant Extracts Using Molecularly Imprinted Anion-Exchange Polymer Confined Ionic Liquids. *Journal of Chromatography A*, **1232**, 37-42. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.08.054>
- [28] 赵盼盼, 佟继铭, 田沂凡, 等. 蒽醌类化合物药理作用研究进展[J]. 承德医学院学报, 2016, 33(2): 152-155.
- [29] 白小红. 中药材成分有机溶剂与离子液体分散液相微萃取方法的比较及其机理探讨[J]. 分析化学, 2010, 38(11): 1593-1598.
- [30] Bi, W., Tian, M. and Row, K.H. (2011) Ultrasonication-Assisted Extraction and Preconcentration of Medicinal Products from Herb by Ionic Liquids. *Talanta*, **85**, 701-706. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2011.04.054>
- [31] 李兰杰, 李绪文, 丁健. 超声辅助结合离子液体双水相提取-高效液相色谱法测定三七中5种稀有皂苷的含量[J]. 高等学校化学学报, 2015, 5(3): 454-459.
- [32] Lin, H.M., Zhang, Y.G., Han, M. and Yang, L.M. (2013) Aqueous Ionic Liquid Based Ultrasonic Assisted Extraction of Eight Ginsenosides from Ginseng Root. *Ultrasonics Sonochemistry*, **20**, 680-705. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2012.10.003>
- [33] 陈梅梅, 袁磊, 高梅, 等. 离子液体双水相提取菜籽粕蛋白及其相行为的研究[J]. 中国粮油学报, 2013, 28(6): 56-61.
- [34] 王伟涛, 张海德, 蒋志国, 等. 离子液体双水相提取木瓜蛋白酶及条件优化[J]. 现代食品科技, 2014, 30(9): 210-216.
- [35] 冯洪建, 邱灵佳, 苏玉, 等. 离子液体微波辅助提取柠檬皮中果胶工艺的研究[J]. 2013, 4(40): 213-217.
- [36] 李万华, 王小刚, 范代娣. 离子液体提取皂角刺白桦脂酸衍生物的研究[J]. 化学工程, 2012, 40(11): 1-3.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2160-441X, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: pi@hanspub.org