

• 化学工程与材料工程 •

DOI:10.15961/j.jsuese.201900446



本刊网刊

尼古丁-扁桃酸盐晶的制备及晶体结构分析

杨 继^{1,2}, 缪明明², 吴 俊², 陈永宽², 刘志华², 汤建国², 侯 权¹, 索自立¹, 李 晖^{1*}

(1. 四川大学 化学工程学院, 四川 成都 610065; 2. 云南中烟工业有限责任公司技术中心, 云南 昆明 650231)

摘 要:以制备尼古丁有机酸盐复合物并提供一种无烟气烟草制品中尼古丁新的添加形式为主要目的, 利用超声加热搅拌方法合成了尼古丁-扁桃酸复合物, 并在溶剂挥发条件下获得了尼古丁-扁桃酸盐单晶体。X射线单晶衍射结果显示: 尼古丁-扁桃酸盐晶体为正交晶系, $P2_12_12_1$ 空间群, 晶胞参数 $a=0.950\ 74\ \text{nm}$, $b=1.272\ 46\ \text{nm}$, $c=2.041\ 01\ \text{nm}$, $\alpha=90^\circ$, $\beta=90^\circ$, $\gamma=90^\circ$, $Z=4$ 。应用 Crystal Explorer 软件进一步解析其晶体结构, 晶体中分子堆积方式表明, 尼古丁离子与扁桃酸根离子两两紧密结合且整体形成菱形网格状结构, 每个菱形格中都插入一个中性扁桃酸分子。“赫希菲尔德”表面分析显示, 尼古丁-扁桃酸盐晶体中形成 $\text{N2-H2}\cdots\text{O5}$, $\text{O6-H6A}\cdots\text{O5}$, $\text{O8-H8}\cdots\text{N1}$ 这 3 种氢键使得分子在该处电子密度更加密集, 在基于标准距离函数的“赫希菲尔德”表面上表现为红色圆点。2D 指纹图谱说明, H 原子在尼古丁-扁桃酸晶体中的分子间相互作用中起着至关重要的作用。相互作用能分析表明: 尼古丁-扁桃酸盐晶体结构中存在 21 种不同类型的分子间相互作用能。由于 $\text{N2-H2}\cdots\text{O5}$, $\text{O6-H6A}\cdots\text{O5}$, $\text{O8-H8}\cdots\text{N1}$ 氢键的存在, 尼古丁离子与邻近扁桃酸离子和扁桃酸分子间的相互作用能数值最大。采用能量框架模型实现了晶体结构中相互作用能的可视化, 加深了对尼古丁-扁桃酸晶体结构中分子间相互作用能的深刻理解。本研究对探究尼古丁化学结合形态以及在无烟气烟草制品配方设计中具有一定的理论指导和应用价值。

关键词:尼古丁; 扁桃酸; 晶体结构; “赫希菲尔德”表面; 分子间相互作用能

中图分类号: O766

文献标志码: A

文章编号: 2096-3246(2020)05-0242-08

Preparation and Crystal Structure Analysis of Nicotine Mandelate Crystals

YANG Ji^{1,2}, MIAO Mingming², WU Jun², CHEN Yongkuan², LIU Zhihua², TANG Jianguo², HOU Quan¹, SUO Zili¹, LI Hui^{1*}

(1. College of Chemical Eng., Sichuan Univ., Chengdu 610065, China; 2. Research and Development Center, China Tobacco Yunnan Industry Co. Ltd., Kunming 650231, China)

Abstract: Main purpose of this study was to prepare nicotine organic salt complex and provide a new nicotine addition form in smokeless tobacco products. Nicotine-mandelic acid complexes were synthesized by ultrasonic heating and stirring, and nicotine-mandelic acid crystals were obtained. Nicotine-mandelic acid crystal structure solved by SXRD belongs to orthonormal crystal system with space group $P2_12_12_1$, the cell parameters are $a=0.950\ 74\ \text{nm}$, $b=1.272\ 46\ \text{nm}$, $c=2.041\ 01\ \text{nm}$, $\alpha=90^\circ$, $\beta=90^\circ$, $\gamma=90^\circ$, $Z=4$. In the crystal structure of nicotine-mandelic acid, nicotine ion and mandelic acid ion bind tightly and form a diamond grid structure, a neutral mandelic acid molecule is inserted into each diamond lattice. According to Hirshfeld surface analysis, the hydrogen bonds of $\text{N2-H2}\cdots\text{O5}$, $\text{O6-H6A}\cdots\text{O5}$, $\text{O8-H8}\cdots\text{N1}$ make the electron density of molecules at that point is more intensive, which leads bright red areas on Hirshfeld surfaces mapped with d_{norm} . 2-D fingerprints show that H plays an important role in the intermolecular interaction of nicotine-mandelic acid crystals. The result of interaction energy analysis is that 21 kinds of intermolecular interaction energies exist in nicotine-mandelic acid crystal structure. Because of the existence of $\text{N2-H2}\cdots\text{O5}$, $\text{O6-H6A}\cdots\text{O5}$, $\text{O8-H8}\cdots\text{N1}$ hydrogen bonds, the interaction between nicotine ions and neighbouring mandelic acid ions or mandelic acid molecules can be signi-

收稿日期: 2019-05-11

基金项目: 中国烟草总公司科技重大专项(110201601005(2016xx-05)); 云南中烟工业公司科技开发计划项目(2018CP07)

作者简介: 杨 继(1980—), 女, 博士生。研究方向: 烟草化学。E-mail: yangji052@163.com

* 通信联系人 E-mail: lihuilab@sina.com

网络出版时间: 2020-08-26 11:34:44

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1773.tb.20200825.1120.001.html>

ificantly greater than others. Energyframe model was used for visualizing the interaction energy in the nicotine-mandelic acid crystal structure which can be applied to understand the interaction energy more conveniently and clearly. this results have important theoretical guidance and application value for exploring the chemical binding form of nicotine and formulation design of smokeless tobacco products.

Key words: nicotine; mandelic acid; crystal structure; hirshfeld surface; intermolecular interaction energy

尼古丁(Nicotine), 俗称烟碱, 分子式为 $C_{10}H_{14}N_2$, 是烟草中的重要组成成分。尼古丁能够使人产生愉悦感和成瘾性, 且能够影响人体多方面的功能, 因而一直都是国内外的研究热点之一^[1-3]。尼古丁分子由两个氮杂环构成, 吡咯环 $pK_a=7.84$, 吡啶环 $pK_a=3.04$ 。吡啶环中的氮原子由于芳香化的影响, 碱性很弱, 与芳胺的碱性相近。吡咯烷环中的氮原子属于叔胺, 由于此环没有芳香化, 其碱性与脂肪族叔胺碱性相近, 所以, 尼古丁容易和酸进行化学反应。已有报道指出, 尼古丁在烟叶中主要以柠檬酸、苹果酸等有机酸盐的形式存在^[4]。近年来, 尼古丁-有机酸盐也被广泛研究, 并应用到新型烟草制配方中。Jung等^[5]成功制备了尼古丁酒石酸氢盐, 采用静脉注射尼古丁和尼古丁酒石酸氢盐给药形式, 研究了尼古丁的药代动力学。美国杜克大学Rose等^[6]成功合成了尼古丁丙酮酸盐, 并制成尼古丁丙酮酸气雾剂。Fukawa等^[7]报道了尼古丁与1,1,6,6-四苯基-2,4-己二炔-1,6-二醇(DD)形成2:2摩尔比衍生物及晶体结构; Smith等^[8]报道了尼古丁分别与3,5-二硝基水杨酸(DNSA)和5-磺基水杨酸(5-SSA)形成1:1摩尔比的质子转移盐晶体。

作者利用尼古丁与扁桃酸成盐反应, 获得尼古丁-扁桃酸盐晶体, 单晶X射线衍射技术用于晶体结构的解析; 应用CrystalExplorer晶体结构分析软件, 从“赫希菲尔德”表面和晶体结构中分子间相互作用能方面, 对尼古丁-扁桃酸盐的晶体结构进行了较为系统的探究。本研究, 在为新型烟草制品研发提供一种尼古丁新的固体形态的同时, 也为该盐的实际应用提供了一定的理论指导。

1 实验部分

1.1 试剂及仪器

尼古丁标准品(S型, 纯度99%), 购置于陕西港华生物科技有限公司; 扁桃酸(R构型, 纯度99%), 由成都市科龙化工试剂厂提供; 其他所用试剂均为分析纯。实验用水为高纯水, 由Millipore Synergy超纯水系统制备。

单晶X射线衍射仪(SXRD)为CD Xcalibur Nova型X射线单晶衍射仪(英国牛津仪器公司)。室温下, 采用 $Mo-K\alpha$ 射线($\lambda=0.071073\text{ nm}$)对样品进行扫描, 扫描范围 $\theta=3.13^\circ\sim26.37^\circ$; 应用Olex2-1.1软件, 采用全矩阵最小二乘法对样品晶体结构进行解析和精修; 加热

搅拌装置为: DF-101S集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司); 超声设备为SB-5200D超声波清洗机(宁波新芝生物科技股份有限公司)。

1.2 尼古丁-扁桃酸盐晶体的制备

在维持尼古丁:扁桃酸摩尔比为1:2的条件下, 适量乙醇溶解扁桃酸制得饱和溶液后, 将其置于 $30\text{ }^\circ\text{C}$ 水浴环境中充分搅拌。控制 $pH<5.8$ 条件下, 缓慢滴加尼古丁。转移液体产物至避光容器中, 恒温 $30\text{ }^\circ\text{C}$ 下, 以 80 kHz 的频率超声 5 h 进行反应。获得的反应产物在室温避光环境下, 缓慢挥发溶剂, 数天后得到尼古丁-扁桃酸复合物单晶, 其参数见表1。

表 1 尼古丁-扁桃酸晶体学参数

Tab. 1 Crystallographic parameters of nicotine mandelate crystal

参数	数值
分子式	$C_{26}H_{30}N_2O_6$
分子量	466.52
熔点/K	293.15
晶系	斜方晶
空间群	$P2_12_12_1$
a/nm	0.950 74
b/nm	1.272 46
c/nm	2.041 01
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	90
$\gamma/^\circ$	90
V/nm^3	2.469 2
Z	4
$\rho/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	1.255
$\mu/(\text{mm}^{-1})$	0.089
晶体尺寸/ $(\text{mm}\times\text{mm}\times\text{mm})$	$0.35\times0.30\times0.20$
$F(000)$	992.0
$2\theta/^\circ$	$6.404\sim52.728$
指标范围	$-11\leq h\leq10, -7\leq k\leq15, -24\leq l\leq25$
衍射收集	7 912
独立衍射点	4 532
R^2	1.056
$R1/wR2\ [I>2\sigma(I)]$	0.045 3/0.086 9
$R1/wR2\ [\text{整体数据}]$	0.060 8/0.094 9
CCDC 号	1876587

1.3 晶体结构理论分析方法

CrystalExplorer软件是由澳大利亚西澳大学提供的分析晶体结构中分子间相互作用^[9]、多晶型^[10]、压

力和温度对晶体结构影响^[11]等方面的有力工具。尼古丁-扁桃酸晶体的“赫希菲尔德”表面是利用该软件对分子中原子的电子云密度进行积分从而对晶体结构进行分区来完成。“赫希菲尔德”表面分析运用可视化的方式阐明晶体结构中的分子间的相互作用关系。“分子间相互作用能”和“能量框架”是利用B3LYP/6-31G(d,p)水平^[12],计算分子间静电能、极化能、色散能和排斥能。其方法是:选定晶体中尼古丁为中心,分析中心尼古丁与距离小于0.38 nm的分子间的相互作用能。分析完成后,依次选定晶体中扁桃酸分子和扁桃酸离子为中心,再次进行相互作用能分析。“能量框架”是利用CrystalExplorer软件将分子间相互作用能以圆柱体形式可视化而得到。整个分析过程中所使用的尼古丁-扁桃酸晶体结构数据是SXRD解析的实验结果,且未对其进行进一步的处理。

2 结果与讨论

2.1 SXRD结果

如图1所示,尼古丁-扁桃酸盐晶体呈无色透明的棒状形式。SXRD解析结果表明,该晶体属正交晶系,P2₁2₁2₁空间群,化学计量式为C₂₆H₃₀N₂O₆,相对分子质量为466.52,密度为1.255 g/cm³。解析得到的尼古丁-扁桃酸晶体结构通过了英国剑桥晶体结构数据库的认证,CCDC号为:1876587。图2为尼古丁-扁桃酸盐晶体结构图。分析可知,尼古丁-扁桃酸盐晶为1个尼古丁阳离子(1价)与1个扁桃酸根离子

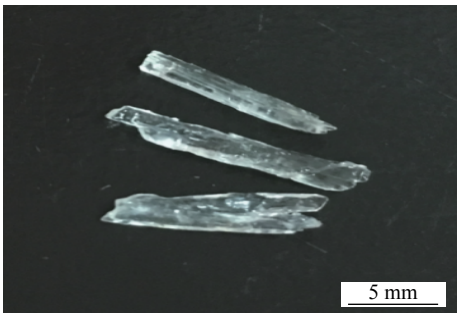


图 1 尼古丁-扁桃酸盐晶体光学照片
Fig. 1 Optical photographs of nicotine mandelate crystals

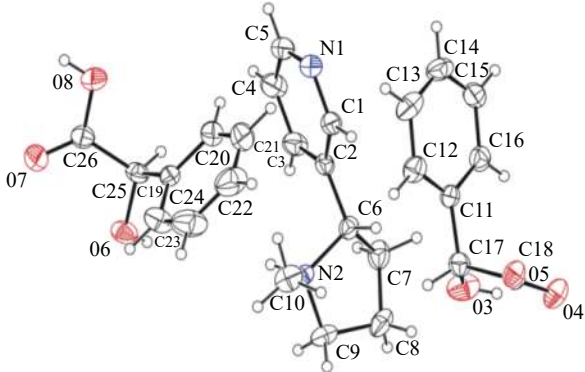


图 2 尼古丁-扁桃酸盐晶体结构
Fig. 2 Crystal structure of nicotinic mandelate
(1价)和1个扁桃酸分子共同结晶析出。

该晶体结构中除了以静电作用紧密结合外,氢键在空间结构的形成中也扮演了重要角色,氢键解析结果见表2。

表 2 尼古丁-扁桃酸盐晶体氢键数据

Tab. 2 Hydrogen bond metrics of nicotine mandelate crystal

D-H···A	d(D-H)/nm	d(H···A)/nm	d(D···A)/nm	∠(D-H···A)/(°)	对称形式
N2-H2···O5	0.092 6	0.178 1	0.269 5	168.60	$x-1, y, z$
C6-H6···O3	0.098 0	0.265 7	0.349 8	144.04	—
C8-H8B···O3	0.097 0	0.258 3	0.340 5	142.69	—
C9-H9A···O6	0.097 0	0.234 4	0.329 6	166.98	$x+1/2, -y+1/2, -z+1$
O6-H6A···O5	0.082 0	0.186 9	0.268 7	175.33	$x-1, y, z$
O8-H8···N1	0.082 0	0.185 9	0.266 9	169.40	$x-1/2, -y+3/2, -z+1$
O3-H3A···O4	0.082 0	0.210 1	0.258 5	117.58	—

晶体中分子、离子间存在7种不同类型的氢键,其中氢键O3-H3A···O4为分子内氢键,图3(a)显示了晶体中氢键的连接方式。尼古丁分子吡咯环上的氮(N2)结合扁桃酸羧基(-CO4O5H)供给的H⁺变为-NH⁺-, -O5H失去H⁺变为O5⁻,因此O5⁻具有较大的电负性,通过N2-H2···O5和O6-H6A···O5氢键与尼古丁离子和晶格中另外一个中性的扁桃酸分子连接。除此之外,含O5⁻的扁桃酸离子还通过C6-H6···O3和C8-H8B···O3与另外一个尼古丁离子相连,其自身也

通过分子内氢键O3-H3A···O4形成S(5)环平面结构。复合物中的中性扁桃酸分子主要通过氢键作用力结合在晶格中,如上所述该分子通过O6-H6A···O5氢键连接一个扁桃酸根离子,还通过O8-H8···N1和C9-H9A···O6连接两个不同的尼古丁离子。由晶体结构堆积图3(b)可以明显看出,尼古丁离子(灰色)与扁桃酸根离子(红色)两两紧密结合,且整体形成菱形网格状结构,每个菱形格中都插入了一个中性的扁桃酸分子(粉色)。

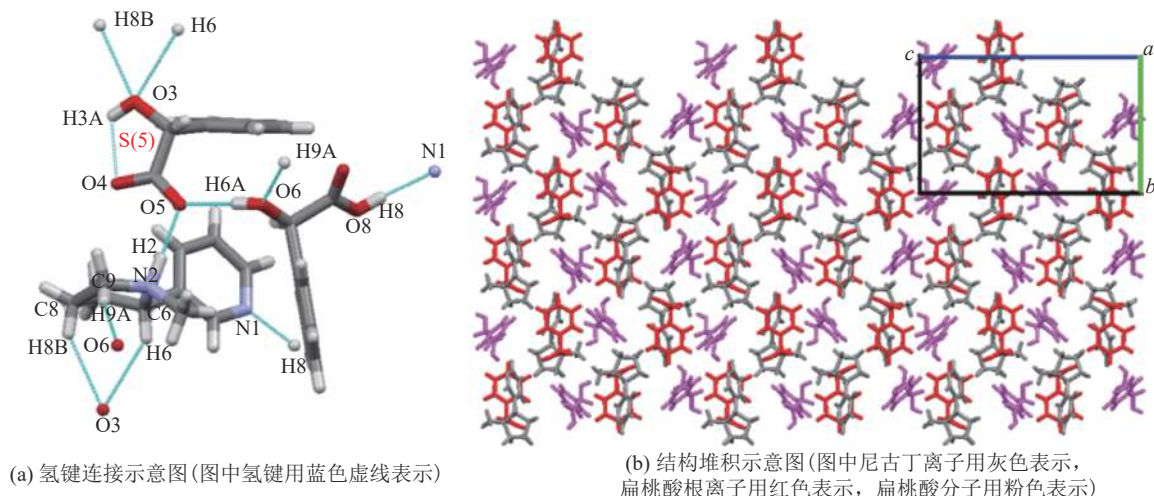


图 3 尼古丁-扁桃酸盐晶体示意图

Fig. 3 Schematic diagram of nicotine mandelate crystals

2.2 “赫希菲尔德”表面分析

晶体结构中分子“赫希菲尔德”表面是在球形原子电子密度之和的电子分布基础上所构建^[13]。通过定义标准距离, 分子的“赫希菲尔德”表面又衍生为建立在标准距离函数上的“赫希菲尔德”表面, 分析晶体中分子的“赫希菲尔德”表面可得到晶体中分子间作用信息^[14]。“赫希菲尔德”表面上的点到表面内部和外部原子的最近距离分别定义为 d_i 和 d_e , 标准距离 d_{norm} 可以利用式(1)计算^[15]。

$$d_{\text{norm}} = \frac{d_i - r_i^{\text{vdW}}}{r_i^{\text{vdW}}} + \frac{d_e - r_e^{\text{vdW}}}{r_e^{\text{vdW}}} \quad (1)$$

式中, r^{vdW} 为原子范德华半径。标准距离“赫希菲尔德”表面中的红色部分代表计算所得的标准距离 d_{norm} 小于总的范德华半径, 蓝色部分则代表计算所得的标准距离 d_{norm} 大于总的范德华半径, 白色部分则介于两者之间。

图4为尼古丁-扁桃酸盐晶结构中以一个尼古丁和两个扁桃酸为对象, 建立在标准距离函数上的“赫希菲尔德”表面, 由图4可以了解所选对象周围的电

子密度分布情况。图4中存在一些可明显分辨的红色圆点, 经分析可知, 红色圆点是由表面内部分子与外部分子形成氢键而产生。由于氢键的作用, 分子间的作用力加强, 形成氢键的供体和受体之间的距离也随之减小, 所以由式(1)计算的标准距离 d_{norm} 相应减小, 在图4中显示为红色圆点。结合表2中尼古丁-扁桃酸盐晶体氢键结果进行分析, 图4中较明显的红色圆点(图4中a区域)均与供体和受体的距离小于0.3 nm的氢键($\text{N2-H2} \cdots \text{O5}$, $d(\text{D} \cdots \text{A})$, 0.269 5 nm; $\text{O6-H6A} \cdots \text{O5}$, $d(\text{D} \cdots \text{A})$, 0.268 7 nm; $\text{O8-H8} \cdots \text{N1}$, $d(\text{D} \cdots \text{A})$, 0.266 9 nm)相关, 且氢键作用力越强, 供体与受体之间距离越小, 红色圆点颜色越深, 直径越大。而存在于尼古丁-扁桃酸晶体结构中较弱的, 且供体和受体距离较大的氢键在“赫希菲尔德”表面上则表现为不明显的红色圆点(图4中b区域)。由表2可知, $\text{O3-H3A} \cdots \text{O4}$, $d(\text{D} \cdots \text{A})$, 0.258 5 nm氢键为分子内氢键, 故未能在图4中“赫希菲尔德”表面上有所体现。

图5为尼古丁-扁桃酸晶体结构中分子“赫希菲尔德”表面的2D指纹图谱和不同元素之间的相互作用在整体相互作用中所占的比例。2D指纹图谱作为“赫希菲尔德”表面的补充, 可以更加直观地理解晶体结构特性。2D指纹图谱是将“赫希菲尔德”表面的点, 以 d_i 为横坐标, d_e 为纵坐标作图而形成。图5(a)显示, 尼古丁-扁桃酸的2D指纹图谱中存在2对对称的尖峰, 内侧的一对尖峰是由于 $\text{O} \cdots \text{H}$ 之间存在氢键而形成, 外侧尖峰则是由 $\text{N} \cdots \text{H}$ 间存在氢键而形成。因为氢键的作用, “赫希菲尔德”表面内外的原子距离变小, d_e 和 d_i 也处于较小值的水平。随着“赫希菲尔德”表面上点与 $\text{O} \cdots \text{H}$ 氢键距离的增大, d_e 和 d_i 的值也同步增加, 所以在2D指纹图谱上形成了两个对称的尖峰。尖峰的对称性则是因为以内部分子为基础的“赫

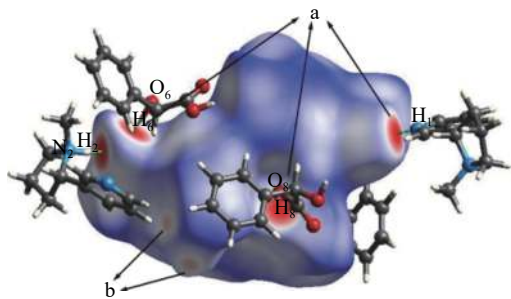


图 4 建立在标准距离函数上的“赫希菲尔德”表面分析图
Fig. 4 Hirshfeld surfaces of nicotine-mandelic acid mapped with d_{norm} .

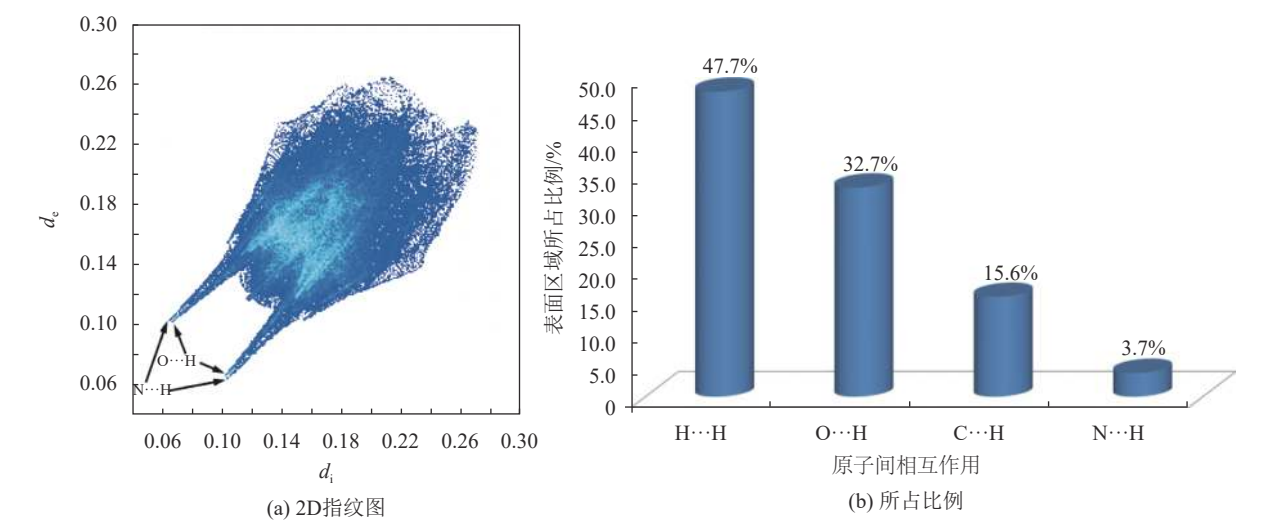


图 5 尼古丁-扁桃酸盐晶体2D指纹图以及各种原子间的相互作用在“赫希菲尔德”表面区域所占的比例

Fig. 5 2D Fingerprint plots and close contacts contributions to the Hirshfeld surface areas of nicotine-mandelic acid

希菲尔德”表面与外部分子间存在两种完全相同的氢键,只是由于一种氢键供体位于表面内部,而另一种氢键供体位于表面外部,故在2D指纹图谱上表现为 d_e 与 d_i 的对称相等性。图5(b)为各原子间相互作用在整体相互作用中所占比例的关系图。可以看出,H原子和其他原子间的相互作用占整体相互作用的99.7%,其中,H $\cdots$ H占比47.7%;O $\cdots$ H占比32.7%;C $\cdots$ H占比15.6%;N $\cdots$ H占比3.7%。所以,H原子在尼古丁-扁桃酸晶体中的分子间相互作用中起着至关重要的作用。

2.3 作用能分析

应用CrystalExplorer软件中的相互作用能模块对尼古丁-扁桃酸晶体结构进行分析,可以得到分子间静电能(E_{ele})、极化能(E_{pol})、色散能(E_{dis})和排斥能(E_{rep})4种相互作用能。而晶体中分子间的总相互作用能(E_{tot})可由式(2)^[16]得到:

$$E_{tot} = k_{ele}E_{ele} + k_{pol}E_{pol} + k_{dis}E_{dis} + k_{rep}E_{rep} \quad (2)$$

式中, k_{ele} =1.057, k_{pol} =0.740, k_{dis} =0.871, k_{rep} =0.618。表3、4和5给出了分别以尼古丁离子、扁桃酸分子和扁桃酸离子为中心0.38 nm范围内的分子与中心所选分子或离子间的相互作用能关系。图6、7和8则是与表3、4和5相对应,且用不同颜色编码不同分子间相互作用能在3维晶体结构中的分布图。分析可知,尼古丁离子与周围0.38 nm范围内15个尼古丁离子、扁桃酸离子和扁桃酸分子存在13种相互作用能,总相互作用能之和为-492.2 kJ/mol。扁桃酸分子与周围0.38 nm

表 3 尼古丁离子与周围分子的相互作用能

Tab. 3 Interaction energies between nicotine ions and surrounding molecules

NO.	N	Symp	R	电子密度	$E_{ele}/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	$E_{pol}/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	$E_{dis}/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	$E_{rep}/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	$E_{tot}/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$
1	1	—	8.81	B3LYP/6-31G(d, p)	-3.4	-2.4	-0.1	0	-5.4
2	1	—	5.71	B3LYP/6-31G(d, p)	0.9	-2.9	-0.4	0	-1.5
3	1	—	8.17	B3LYP/6-31G(d, p)	-9.7	-9.6	-6.8	3.0	-21.4
4	1	—	4.59	B3LYP/6-31G(d, p)	-98.3	-111.4	-37.6	108.6	-152.0
5	2	$-x, y+1/2, -z+1/2$	7.73	B3LYP/6-31G(d, p)	-13.2	-15.1	-17.1	12.4	-32.4
6	1	—	7.21	B3LYP/6-31G(d, p)	1.2	-18.9	-6.6	3.0	-16.6
7	1	—	8.03	B3LYP/6-31G(d, p)	6.5	-13.9	-13.4	9.7	-9.1
8	2	$x+1/2, -y+1/2, -z$	9.29	B3LYP/6-31G(d, p)	0.3	-10.2	-1.7	0	-8.7
9	1	—	5.01	B3LYP/6-31G(d, p)	-104.5	-111.4	-37.6	143.4	-137.1
10	1	—	7.64	B3LYP/6-31G(d, p)	-0.2	-2.7	-1.5	0	-3.5
11	1	—	9.17	B3LYP/6-31G(d, p)	1.9	-1.0	-0.1	0	1.1
12	1	—	4.95	B3LYP/6-31G(d, p)	-19.0	-41.1	-32.1	49.6	-47.9
13	1	—	7.76	B3LYP/6-31G(d, p)	1.2	-18.9	-6.6	3.0	-16.6

表 4 扁桃酸分子与周围分子的相互作用能

Tab. 4 Interaction energies between mandelic acid molecule and surrounding molecules									
NO.	N	Symop	R	电子密度	$E_{ele}/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	$E_{pol}/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	$E_{dis}/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	$E_{rep}/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	$E_{tot}/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$
10	1	—	7.64	B3LYP/6-31G(d, p)	-1.9	-2.7	-1.5	0.1	-5.3
2	1	—	5.71	B3LYP/6-31G(d, p)	3.8	-2.9	-0.4	0	1.6
6	1	—	7.21	B3LYP/6-31G(d, p)	-1.3	-18.9	-6.6	3.1	-19.2
14	2	$x+1/2,$ $-y+1/2, -z$	7.69	B3LYP/6-31G(d, p)	-0.5	-2.3	-0.5	0	-2.7
15	2	x, y, z	9.51	B3LYP/6-31G(d, p)	-0.8	-4.1	-0.4	0	-4.2
16	1	—	5.50	B3LYP/6-31G(d, p)	3.0	-2.2	-11.6	2.9	-6.8
9	1	—	5.01	B3LYP/6-31G(d, p)	-104.5	-111.4	-37.6	143.4	-137.1
11	1	—	9.17	B3LYP/6-31G(d, p)	2.6	-1.0	-0.1	0	1.9
1	1	—	8.81	B3LYP/6-31G(d, p)	-3.9	-2.4	-0.1	0	-5.9
17	1	—	6.53	B3LYP/6-31G(d, p)	-2.3	-6.3	-0.7	0	-7.7
18	1	—	7.71	B3LYP/6-31G(d, p)	-0.8	-4.1	-0.4	0	-4.2
19	1	—	6.84	B3LYP/6-31G(d, p)	0.7	-2.3	-0.5	0	-1.4
20	1	—	6.79	B3LYP/6-31G(d, p)	-1.4	-1.4	-0.1	0	-2.6

表 5 扁桃酸离子与周围分子的相互作用能

NO.	Symp	<i>R</i>	电子密度	<i>E</i> _{ele} /(kJ·mol ⁻¹)	<i>E</i> _{pol} /(kJ·mol ⁻¹)	<i>E</i> _{dis} /(kJ·mol ⁻¹)	<i>E</i> _{rep} /(kJ·mol ⁻¹)	<i>E</i> _{tot} /(kJ·mol ⁻¹)
12	—	4.95	B3LYP/6-31G(d, p)	-19.0	-41.1	-32.1	49.6	-47.9
3	—	8.17	B3LYP/6-31G(d, p)	-9.4	-9.6	-6.8	2.4	-21.5
7	—	8.03	B3LYP/6-31G(d, p)	7.6	-13.9	-13.4	10.7	-7.4
13	—	7.76	B3LYP/6-31G(d, p)	-1.3	-18.9	-6.6	2.4	-19.7
16	—	5.50	B3LYP/6-31G(d, p)	3.0	-2.2	-11.6	2.9	-6.8
19	—	6.84	B3LYP/6-31G(d, p)	-0.3	-2.3	-0.5	0	-2.5
18	—	7.71	B3LYP/6-31G(d, p)	-0.8	-4.1	-0.4	0	-4.2
20	—	6.79	B3LYP/6-31G(d, p)	-2.1	-1.4	-0.1	0	-3.4
17	—	6.53	B3LYP/6-31G(d, p)	1.3	-6.3	-0.7	0	-3.9
21	-x, y ⁺ -z+1/2	8.01	B3LYP/6-31G(d, p)	-19.6	-18.8	-5.1	8.5	-33.8
4	—	4.59	B3LYP/6-31G(d, p)	-98.3	-111.4	-37.6	108.6	-152.0

范围内15个尼古丁离子、扁桃酸离子和扁桃酸分子存在13种相互作用能,总相互作用能之和为-200.5 kJ/mol。扁桃酸离子与周围0.38 nm范围内12个尼古丁离子、扁桃酸离子和扁桃酸分子存在11种相互作用能,总相互作用能之和为-336.9 kJ/mol。

表3~5中,因每个表中均是以不同的分子或离子为中心进行分析,故所列的相互作用能种类存在重复,表中第一列编号相同的为同一种相互作用能,整个尼古丁-扁桃酸盐晶体结构中存在21种不同类型的相互作用能。尼古丁离子与周围分子的相互作用最为紧密,总相互作用能之和最大,是构建尼古丁-扁桃酸盐晶体结构的重要单体。3个表中存在两种数值明显偏大的相互作用能(NO.4总相互作用能为-152.0 kJ/mol、NO.9总相互作用能为-137.1 kJ/mol)。NO.4为尼古丁离子与邻近扁桃酸离子之间的相互作用能,尼古丁正离子与扁桃酸负离子之间存在较强的吸引力,且两离子间形成了较强的氢键N2-H2···

O5,所以两个离子间存在强力的静电能、极化能、色散能和排斥能。NO.9为尼古丁离子与邻近扁桃酸分子之间的相互作用能,尼古丁离子的C6-H6和C8-H8B分别与扁桃酸分子的O3形成两个强力氢键(C6-H6···O3和C8-H8B···O3),从而减小了尼古丁离子和扁桃酸分子间的距离,且尼古丁离子与扁桃酸分子成平行排列,有效重叠面积达到最大,所以形成较强相互作用能。

2.4 能量框架分析

应用CrystalExplorer软件中“相互作用能”模块分析得到了尼古丁-扁桃酸晶体结构中分子间相互作用能,将得到的作用能按100的比例因子(省略总相互作用能绝对值小于5 kJ/mol)用圆柱体表示,得到如图9所示的尼古丁-扁桃酸盐晶体能量框架图。能量框架图中NO.4和NO.9类型的相互作用能显示为成一定夹角的圆柱体(如图9中黄色矩形框内)是整个能量框架的基础结构。该基础结构通过其他类型

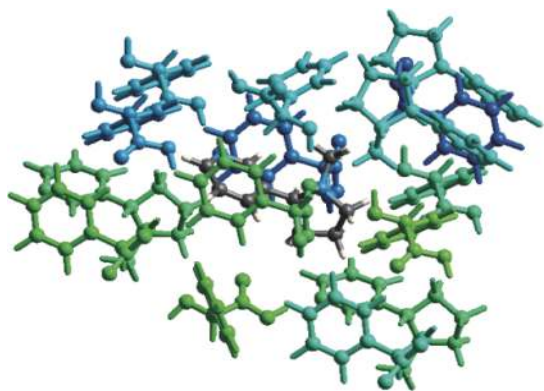


图 6 以尼古丁离子为中心用不同颜色编码不同分子间相互作用能在3维晶体结构中的分布图

Fig. 6 Color coding of neighbouring molecules with respect to the central nicotine ions, showing different interaction energies between neighbouring and central molecule

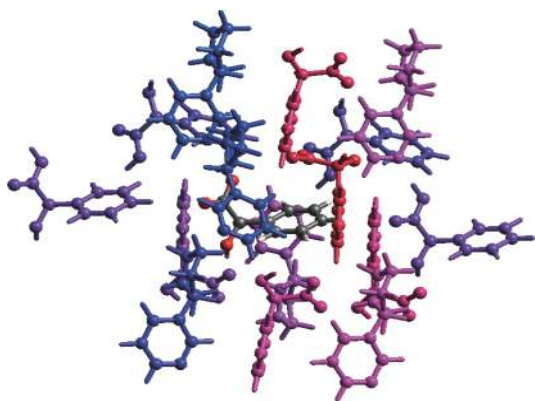


图 7 以扁桃酸分子为中心用不同颜色编码不同分子间相互作用能在3维晶体结构中的分布图

Fig. 7 Color coding of neighbouring molecules with respect to the central mandelic acid molecule, showing different interaction energies between neighbouring and central molecule

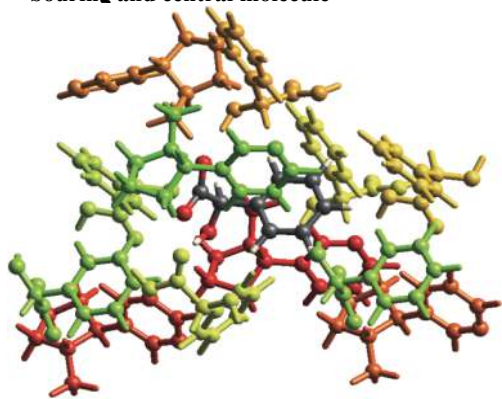
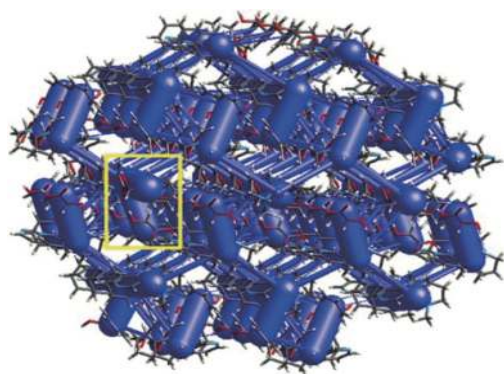


图 8 以扁桃酸离子为中心用不同颜色编码不同分子间相互作用能在3维晶体结构中的分布图

Fig. 8 Color coding of neighbouring molecules with respect to the central mandelic acid ion, showing different interaction energies between neighbouring and central molecule



圆柱体比例因子为100, 图中只显示能量大于 $5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 的相互作用能

图 9 尼古丁-扁桃酸盐晶体分子间总相互作用能的能量框架图

Fig. 9 Energy-framework diagram of total interaction energies for the structures of nicotine-mandelic acid crystals

相互作用能的连接不断向整个空间延伸,形成整体3维的能量框架结构。通过将尼古丁-扁桃酸盐晶体中分子间相互作用能表示为能量框架图,能够更加有效和便捷地探究尼古丁-扁桃酸盐晶体结构中的分子间能量关系,为理解尼古丁-扁桃酸盐的性质特征提供理论基础。

3 结 论

本研究合成了一种尼古丁-扁桃酸的新复合物,并获得盐晶单晶体。SXR D结果显示,尼古丁-扁桃酸晶体为正交晶系, $P2_12_12_1$ 空间群,晶体中以1个尼古丁离子、1个扁桃酸分子和1个扁桃酸离子为基本单元,包含7种分子间或分子内氢键。“赫希菲尔德”表面分析可知,H元素在尼古丁-扁桃酸晶体中的分子间相互作用中起着至关重要的作用。尼古丁离子与周围分子的总相互作用能之和为 -492.2 kJ/mol ,是构建尼古丁-扁桃酸盐晶体结构的重要单体。研究结果,为新型烟草制品研发提供了一种新的尼古丁固体形态,并具有潜在的应用价值。

参考文献:

- [1] Benowitz N L. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction[J]. *New England Journal of Medicine*, 1988,319(20):1318-1330.
- [2] England L J, Bunnell R E, Pechacek T F, et al. Nicotine and the developing human: A neglected element in the electronic cigarette debate[J]. *American Journal of Preventive Medicine*, 2015,49(2):286-293.
- [3] Grando, Sergei A. Connections of nicotine to cancer[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2014,14(6):419-429.
- [4] Chen Zichun, Wang Jialin, Zhou Yingchun, et al. Research of extracting nicotine from tobacco leaves[J]. *Chemical Inter-*

- mediate,2015,11(2):11–12.[陈自春,王嘉琳,周迎春,等.从烟叶中提取烟碱的研究[J].化工中间体,2015,11(2):11–12.]
- [5] Jung B H, Chung B C, Chung S J, et al. Different pharmacokinetics of nicotine following intravenous administration of nicotine base and nicotine hydrogen tartarate in rats[J]. [Journal of Controlled Release](#), 2001, 77(3): 183–190.
- [6] Rose J E, Turner J E, Murugesan T, et al. Pulmonary delivery of nicotine pyruvate: Sensory and pharmacokinetic characteristics[J]. [Experimental and Clinical Psychopharmacology](#), 2010, 18(5): 385–394.
- [7] Fukawa K, Harada S, Kasai N, et al. The crystal and molecular structure of 2 : 2 complex of 1,1,6,6-tetraphenyl-2,4-hexadiyne-1,6-diol (DD) with 1-methyl-2-(3-pyridyl)pyrrolidine (nicotine)[J]. [Bulletin of the Chemical Society of Japan](#), 1989, 62(8): 2714–2716.
- [8] Smith G, Wermuth U D. Crystal structures and hydrogen bonding in the proton-transfer salts of nicotine with 3,5-dinitrosalicylic acid and 5-sulfosalicylic acid[J]. [Acta Crystallographica Section \(E\): Structure Reports Online](#), 2014, 70(11): 430–434.
- [9] Clausen H F, Chevallier M S, Spackman M A, et al. Three new co-crystals of hydroquinone: Crystal structures and Hirshfeld surface analysis of intermolecular interactions[J]. [New Journal of Chemistry](#), 2010, 34(2): 193–199.
- [10] Thomas S P, Spackman M A. The polymorphs of ROY: A computational study of lattice energies and conformational energy differences[J]. [Australian Journal of Chemistry](#), 2018, 71(4): 279–284.
- [11] Eikeland E, Thomsen M K, Overgaard J, et al. Intermolecular interaction energies in hydroquinone clathrates at high pressure[J]. [Crystal Growth & Design](#), 2017, 17(7): 3834–3846.
- [12] Mackenzie C F, Spackman P R, Jayatilaka D, et al. CrystalExplorer model energies and energy frameworks: extension to metal coordination compounds, organic salts, solvates and open-shell systems[J]. [Journal of International Union of Crystallography\(IUCr\)](#), 2017, 4(5): 575–587.
- [13] Spackman M A, Byrom P G. A novel definition of a molecule in a crystal[J]. [Chemical Physics Letters](#), 1997, 267(3/4): 215–220.
- [14] Spackman M A, Jayatilaka D. Hirshfeld surface analysis[J]. [CrystEngComm](#), 2009, 11(1): 19–32.
- [15] Wood P A, McKinnon J J, Parsons S, et al. Analysis of the compression of molecular crystal structures using Hirshfeld surfaces[J]. [CrystEngComm](#), 2008, 10(4): 368–376.
- [16] Cunha M S, Ribeiro C E P, Corrêa C C, et al. The Hirshfeld surface of three new isonicotinylhydrazine co-crystals: Comparison of hydrogen bonds and crystal structures[J]. [Journal of Molecular Structure](#), 2017, 1150: 586–594.

(编辑 黄小川)

引用格式: Yang Ji, Miao Mingming, Wu Jun, et al. Preparation and crystal structure analysis of nicotine mandelate crystals[J]. [Advanced Engineering Sciences](#), 2020, 52(5): 242–249. [杨继, 缪明明, 吴俊, 等. 尼古丁-扁桃酸盐晶的制备及晶体结构分析[J]. [工程科学与技术](#), 2020, 52(5): 242–249.]