

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.<sup>7</sup>  
C07G 5/00



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410010819.2

[43] 公开日 2005年1月26日

[11] 公开号 CN 1569864A

[22] 申请日 2004.4.23

[21] 申请号 200410010819.2

[71] 申请人 中国科学院长春应用化学研究所

地址 130022 吉林省长春市人民大街 5625 号

[72] 发明人 刘淑莹 许庆轩 刘志强 宋凤瑞  
王 勇

权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 2 页

[54] 发明名称 附子及乌头属植物中脂类生物总碱的分离方法

[57] 摘要

本发明属于一种从附子及乌头属植物中分离提取的脂类生物总碱进行分离的方法。采用不同的二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )、乙醚( $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ )、乙醇( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ )体系进行硅胶柱层析,利用脂类生物碱骨架类型不同其化学性质的特点进行分离。此分离方法损耗小、效率高、利于大量分离、易于操作。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1 一种附子及乌头属植物中脂类生物总碱的分离方法，其特征在于，将从附子、川乌、草乌和雪上一支蒿分离出来的脂类生物总碱用硅胶柱，二氯甲烷-乙醚-乙醇分别以 6: 3-4: 0-1、5-6: 3-4: 1、5: 3: 2 比例梯度柱层析，用电喷雾质谱检测，得到三组脂类生物碱：

苯甲酰中乌头原碱长链脂肪酸酯

苯甲酰乌头原碱长链脂肪酸酯

苯甲酰次乌头原碱长链脂肪酸酯。

## 附子及乌头属植物中脂类生物总碱的分离方法

### 技术领域

本发明属于将从附子及乌头属植物中脂类生物总碱的分离方法。

### 背景技术

附子及乌头属植物是传统中医临床用药的常用中药材。具有强心、利尿、镇痛、麻醉、消炎、提高免疫力等作用。附子及乌头属植物中主要含有三类生物碱：单酯型生物碱，双酯型生物碱和脂类生物碱。现代药理研究证明，双酯型生物碱为附子及乌头属中的剧毒成分，其有效量与其中毒量非常接近，没有应用价值；单酯型生物碱毒性教小，但其生物活性也较差，也没有利用价值；脂类生物碱具有镇痛、消炎等显著的生物活性，与双酯型生物碱比较，其毒性较小，是一种具有广泛药理活性的药物，具有重要的研究价值和广阔的应用前景。

由于脂类生物碱之间结构极其相似，其物理和化学性质也接近，所以对它们的分离是极为困难的。国外曾经对附子的甲醇提取物直接柱层析，按生物碱的骨架结构分离了脂类生物碱（Katagawa, Chem. Pharm. Bull. 30(2)758-761(1982)），但是附子甲醇提取物成分复杂，分离比较困难，产率较低。Yili Bai 改用双酯型生物碱和长链脂肪酸加吡啶合成了单一脂类生物碱（Yili Bai, Journal of Natural Products, 57(7)963-970(1994)），但是单一的双酯型生

物碱原料的获取本身比较困难，并且双酯型生物碱在加热的过程中易于分解，产率较低，很难进行大量制备。目前国内尚无对脂类生物碱分离的报道。

#### 发明内容

本发明的目的是将分离得到的脂类生物总碱，按其生物碱骨架结构的不同加以分离。

脂类生物碱的结构相似，其差别在于脂肪酸长链的差别和生物碱骨架的差别，脂肪酸长链的差别十分微小，目前的技术尚无成功分离差别如此小的化合物的先例，所以只能根据其生物碱骨架的差别进行分离。脂类生物碱由于含有长脂肪酸酯链，所以其碱性小、极性也小，适合使用硅胶柱分离，二氯甲烷-乙醚-乙醇以不同配比梯度进行柱层析，按照极性由小到大的顺序即把不同生物碱骨架结构的脂类生物碱分离。

本发明将从附子、川乌、草乌、雪上一支蒿分离出来的脂类生物总碱用硅胶柱，二氯甲烷-乙醚-乙醇分别以 5-6: 3-4: 0-2 比例梯度柱层析，用电喷雾质谱 (ESI-MS) 检测，得到三组脂类生物碱：

- 1) 苯甲酰中乌头原碱长链脂肪酸酯 (Lipomesaconitine)
- 2) 苯甲酰乌头原碱长链脂肪酸酯 (Lipoaconitine)
- 3) 苯甲酰次乌头原碱长链脂肪酸酯 (Lipohypaconitine)

本发明首次将从附子及乌头属植物中提取出了的脂类生物总碱进行分离，上述三组脂类生物碱的分离效率分别在 35%，13%，3% 以上。

附图说明：

附图 1 是脂类生物总碱的电喷雾质谱，由图可以看出样品中不含单酯型和双酯型生物碱，只含有 3 种类型的脂类生物碱；

附图 2、3、4 分别为脂类生物总碱经过分离后得到的苯甲酰乌头原碱长链脂肪酸酯 (Lipomesaconitine)，苯甲酰次乌头原碱长链脂肪酸酯 (Lipohypaconitine) 以及苯甲酰乌头原碱长链脂肪酸酯 (Lipoaconitine) 的电喷雾质谱图，由图可以确定脂类生物碱按照生物碱骨架不同而得到有效分离。

具体实施方式

实施例 1：

将从生附子中提取出的纯净的脂类生物总碱 4.34 克，用硅胶柱，二氯甲烷-乙醚-乙醇分别以 6：3：1、5：4：1、5：3：2 比例梯度柱层析，用电喷雾质谱 (ESI-MS) 检测，得到三组脂类生物碱：

Lipomesaconitine 1.56 克 (35.9%)

Lipoaconitine 0.82 克 (18.9%)

Lipohypaconitine 0.34 克 (7.8%)

实施例 2：

将从制附子中提取出的纯净的脂类生物总碱 13.50 克，用硅胶柱，二氯甲烷-乙醚-乙醇分别以 6：3：1、5：4：1、5：3：2 比例梯度柱层析，用电喷雾质谱 (ESI-MS) 检测，得到三组脂类生物碱：

Lipomesaconitine 8.78 克 (65.0%)

Lipoaconitine 2.13 克 (13.5%)

Lipohypaconitine 1.06 克 (7.8%)

### 实施例 3:

将从川乌中提取出的纯净的脂类生物总碱 6.09 克, 用硅胶柱, 二氯甲烷-乙醚-乙醇分别以 6: 4: 0、6: 3: 1、5: 4: 1、5: 3: 2 的比例梯度洗脱, 用电喷雾质谱 (ESI-MS) 检测, 即得到三组脂类生物碱:

Lipomesaconitine 3.15 克 (51.7%)

Lipoaconitine 0.98 克 (14.2%)

Lipohypaconitine 0.24 克 (3.9%)

### 实施例 4:

将从草乌中提取出的纯净的脂类生物总碱 9.62 克, 用硅胶柱, 二氯甲烷 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )、乙醚 ( $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ )、乙醇 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ) 分别以 6: 3: 1、5: 4: 1、5: 3: 2 的比例进行柱层析, 用电喷雾质谱 (ESI-MS) 检测, 得到三组脂类生物碱:

Lipomesaconitine 5.03 克 (52.3%)

Lipoaconitine 2.13 克 (22.1%)

Lipohypaconitine 0.95 克 (9.9%)

### 实施例 5:

将从雪上一支蒿中提取出的纯净的脂类生物总碱 5.71 克用硅胶柱，二氯甲烷-乙醚-乙醇分别以 6: 4: 0、6: 3: 1、5: 4: 1、5: 3: 2 的比例梯度柱层析，用电喷雾质谱 (ESI-MS) 检测，得到三组脂类生物碱:

Lipomesaconitine 2.46 克(43.1%)

Lipoaconitine 0.86 克(14.9%)

Lipohypaconitine 0.23 克(4.0%)。

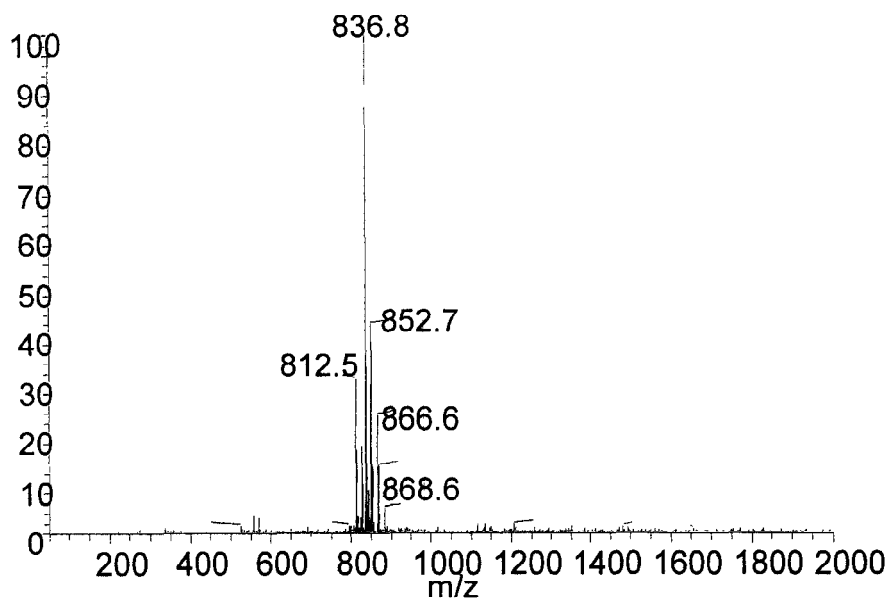


图 1

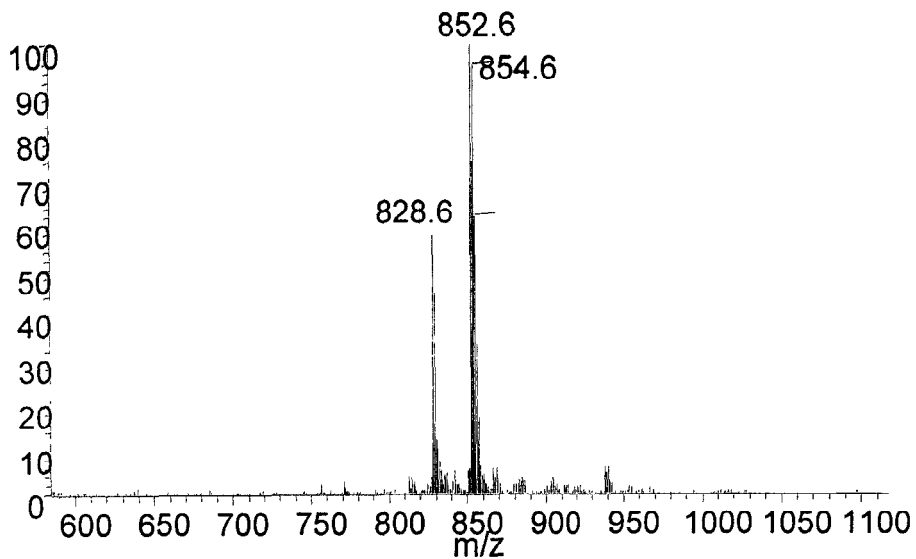


图 2



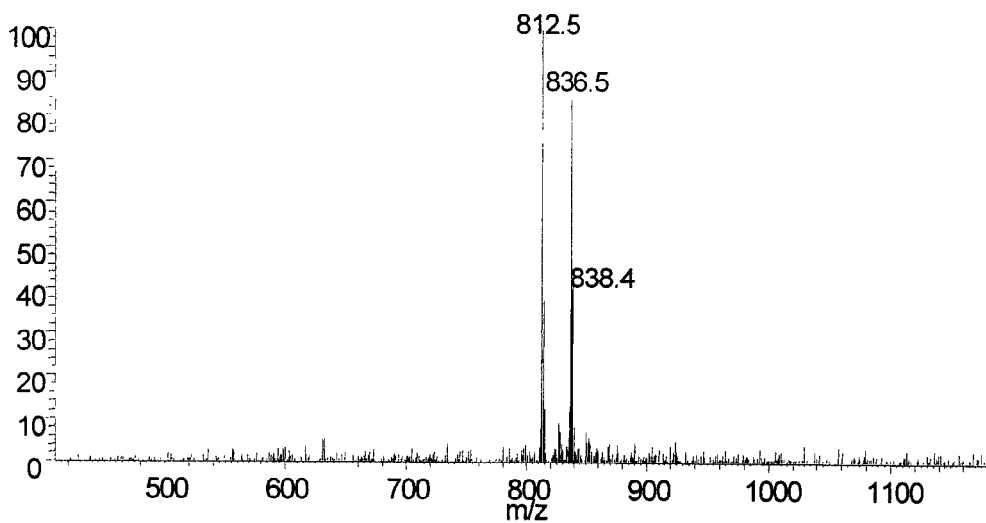


图 3

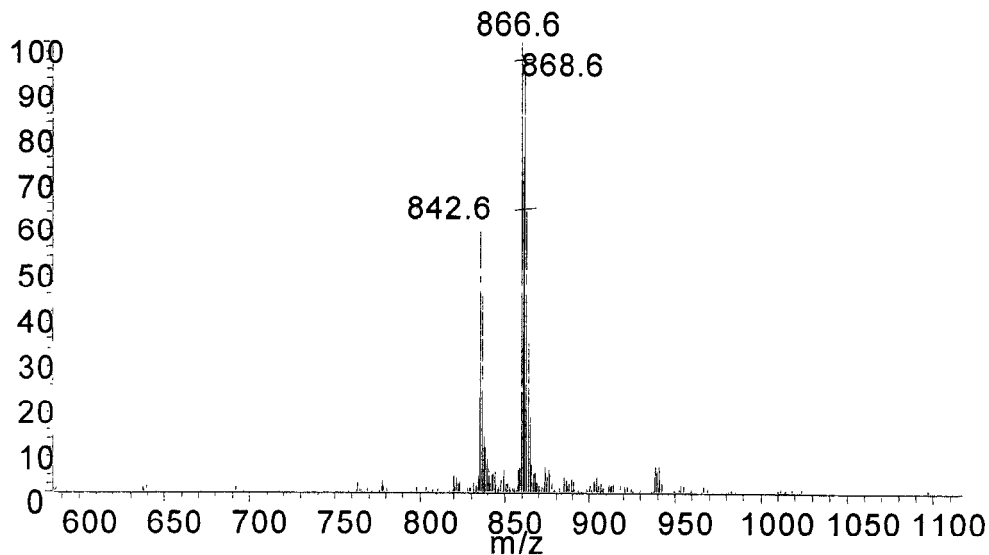


图 4