

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 221/22 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810051614.7

[43] 公开日 2009年5月20日

[11] 公开号 CN 101434577A

[22] 申请日 2008.12.17

[21] 申请号 200810051614.7

[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 刘文龙 宋凤瑞 刘志强
辛 杨

[74] 专利代理机构 长春科宇专利代理有限责任公
司

代理人 马守忠

权利要求书1页 说明书5页 附图3页

[54] 发明名称

乌头属中药中双酯型及脂型生物碱转化为单酯型生物碱的方法

[57] 摘要

本发明提供了乌头属中药中双酯型及脂型生物碱转化为单酯型生物碱的方法，其特征在于，在 1.01×10^5 帕常压下，将中药川乌、草乌或附子的双酯型组分、脂型生物碱组分；及中药川乌、草乌或附子的生药粉末加入到体积百分比为50% - 95%的1,4-二氧六环中，在95 - 100℃水浴回流6 - 24小时，得到单酯型生物碱；利用电喷雾质谱法对本方法所得的单酯型生物碱进行检测并进行结构确认。该方法使得剧毒的双酯型生物碱转化为单酯型生物碱，达到减毒增效的目的。另外将脂型生物碱转化为单酯型生物碱大大增加了单酯型生物碱的来源和产量。该方法简单易行、经济高效。

1、乌头属中药中双酯型及脂型生物碱转化为单酯型生物碱的方法，其特征在于，在 1.01×10^5 帕常压下，将中药川乌、草乌或附子的双酯型组分、脂型生物碱组分；及中药川乌、草乌或附子的生药粉末加入到体积百分比为 50%-95% 的 1, 4-二氧六环中，在 95-100℃ 水浴回流 6-24 小时，得到单酯型生物碱。

乌头属中药中双酯型及脂型生物碱转化为单酯型生物碱的方法

技术领域

本发明属于中药技术领域，具体涉及乌头属中药中双酯型及脂型生物碱转化为单酯型生物碱的方法。

技术背景

中药川乌、草乌、附子为补助元阳之主药，有回阳救逆、逐寒燥湿、温助肾阳之功。现代研究表明，药理作用上有强心、降血压、减慢心率、镇痛、抗炎、局麻、抗寒冷、兴奋肾上腺皮质系统等方面作用。三种中药都含有二萜类生物碱、多糖等多种化学成分。二萜类生物碱包括双酯型生物碱、单酯型生物碱和脂型生物碱，为主要的药理活性成分，其中以单酯型和双酯型生物碱活性最强，而双酯型生物碱较单酯型生物碱毒性高容易导致中度甚至死亡，因此将双酯型生物碱以及脂型生物碱转化为单酯型生物碱显得尤为重要。

对于双酯型生物碱向单酯型生物碱的转化，中医上主要通过川乌、草乌或附子的炮制来实现（包括蒸制、煮制、砂烫法和加入辅料法等），但这些方法重现性较差，不规范，转化效率不高，而且容易将单酯型生物碱再水解为乌头原碱使其药理活性大大降低。另外传统的炮制方法对脂型生物碱的利用度很低，因为脂型生物碱结构上含有长脂链，极性小而水溶性差，煎煮过程中多未被溶解。

发明内容

本发明的目的是提供乌头属中药中双酯型及脂型生物碱转化为单酯型生物碱的方法

中药川乌、草乌、附子中含有大量的生物碱成分，如双酯型生物碱、单酯型生物碱及脂型生物碱等，药理实验表明双酯型生物碱是主要的毒性成分。本发明一方面将双酯型、脂型生物碱组分加入到1,4-二氧六环与水的混合液中，水浴加热回流反应，使其转化为毒性小的单酯型生物碱，另一方面将川乌、草乌、附子的粉末直接加入到1,4-二氧六环与水的混合液中，水浴加热回流提取，发现在加热回流提取过程中双酯型、脂型生物碱直接被转化为单酯型生物碱，而且本方法不会将单酯型生物碱过度水解为乌头原碱，保证了生物碱成分的减毒增效。

实施本发明的技术方案的步骤和条件如下：

在 1.01×10^5 帕常压下，将双酯型生物碱组分、脂型生物碱组分、川乌、草乌或附子的粉末加入到体积百分比为 50%–95% 的 1,4-二氧六环中，在 95–100℃ 水浴回流 6–24 小时，得到单酯型生物碱。

有益效果：通过对未经本方法反应的中药川乌、草乌或附子的双酯型生物碱组分、脂型生物碱组分以及生药粉末和经本方法反应所得的单酯型生物碱分析表明，未经本方法反应的双酯型生物碱组分主要生物碱成分有：次乌头碱 (m/z 616)，去氧乌头碱 (m/z 630)，乌头碱 (m/z 646)，10-OH-中乌头碱 (m/z 648)，10-OH-乌头碱 (m/z 662)；脂型生物碱组分：8-油酰-苯甲酰次乌头原碱 (m/z 812)，8-棕榈酰-苯甲酰中乌头原碱 (m/z 828)，8-亚油酰-苯甲酰次乌头原碱 (m/z

836), 8-亚油酰-苯甲酰中乌头原碱 (m/z 852), 8-亚油酰-苯甲酰乌头原碱 (m/z 866); 川乌、草乌、附子生药粉末主要成分生物碱有: 尼奥灵 (m/z 438)、附子灵 (m/z 454)、次乌头碱 (m/z 616), 去氧乌头碱 (m/z 630), 乌头碱 (m/z 646), 10-OH-中乌头碱 (m/z 648), 10-OH-乌头碱 (m/z 662), 8-油酰-苯甲酰次乌头原碱 (m/z 812), 8-棕榈酰-苯甲酰中乌头原碱 (m/z 828), 8-亚油酰-苯甲酰次乌头原碱 (m/z 836), 8-亚油酰-苯甲酰中乌头原碱 (m/z 852), 8-亚油酰-苯甲酰乌头原碱 (m/z 866)。经本方法反应所得产物主要成分生物碱有: 苯甲酰次乌头原碱 (m/z 574), 苯甲酰中乌头原碱 (m/z 590), 苯甲酰乌头原碱 (m/z 604)。通过对本方法反应前后的电喷雾质谱分析表明双酯型生物碱转化为单酯型生物碱的转化率为 95%以上, 脂型生物碱转化为单酯型生物碱的转化率为 90%以上。因此, 本发明提供了一种简便高效的制备单酯型生物碱的方法。

附图说明

图 1 是双酯型生物碱组分的电喷雾质谱图谱。

图 2 是双酯型生物碱组分水解后的电喷雾质谱图谱。

图 3 是脂型生物碱组分的电喷雾质谱图谱。

图 4 是脂型生物碱组分水解后的电喷雾质谱图谱。

图 5 是生川乌乙醚提取物的电喷雾质谱图谱。

图 6 是生川乌粉末经过 1, 4-二氧六环与水的混合溶液加热提取的电喷雾质谱图谱。

具体实施方式

实施例 1:

在常压下 (1.01×10^5 帕), 将双酯型生物碱组分 0.1g 加入到 100 毫升体积百分比浓度 95% 的 1, 4-二氧六环中, 在 95℃ 水浴回流 24 小时, 即得单酯型生物碱。

取经本方法所得的反应产物用甲醇稀释 100 倍后电喷雾质谱检测, 根据其在电喷雾质谱中相对丰度比等于摩尔浓度比计算, 本反应的产率为 96%。反应后体系中主要有生物碱成分为苯甲酰次乌头原碱 (m/z 574), 苯甲酰去氧乌头原碱 (m/z 588), 苯甲酰中乌头原碱 (m/z 590), 苯甲酰乌头原碱 (m/z 604)。

实施例 2:

在常压下 (1.01×10^5 帕), 将脂型型生物碱组分 0.1g 加入到 100 毫升体积百分比浓度 90% 的 1, 4-二氧六环中, 在 100℃ 水浴回流 18 小时, 即得单酯型生物碱。

取经本方法所得的反应产物用甲醇稀释 100 倍后电喷雾质谱检测, 根据其在电喷雾质谱中相对丰度比等于摩尔浓度比计算, 本反应的产率为 92%。反应后体系中主要有生物碱成分为苯甲酰次乌头原碱 (m/z 574), 苯甲酰中乌头原碱 (m/z 590), 苯甲酰乌头原碱 (m/z 604) 以及少量的 8-亚油酰-苯甲酰中乌头原碱 (m/z 852)。

实施例 3:

在常压下 (1.01×10^5 帕), 将中药川乌粉末 5g 加入到 100 毫升体积百分比浓度 80% 的 1, 4-二氧六环中, 在 98℃ 水浴回流 6 小时, 即得单酯型生物碱。

取经本方法所得的反应产物用甲醇稀释 100 倍后电喷雾质谱检测,反应后体系中主要有生物碱成分为尼奥灵(m/z 438)、附子灵(m/z 454)、苯甲酰次乌头原碱(m/z 574),苯甲酰中乌头原碱(m/z 590),苯甲酰乌头原碱(m/z 604)。未检测到双酯型生物碱和脂型生物碱。

实施例 4:

在常压下 (1.01×10^5 帕),将中药草乌粉末 5g 加入到 100 毫升体积百分比浓度 70%的 1,4-二氧六环中 100℃水浴回流 10 小时,即得单酯型生物碱。

取经本方法所得的反应产物用甲醇稀释 100 倍后电喷雾质谱检测,反应后体系中主要有生物碱成分为尼奥灵(m/z 438)、附子灵(m/z 454)、苯甲酰次乌头原碱(m/z 574),苯甲酰中乌头原碱(m/z 590),苯甲酰乌头原碱(m/z 604)。未检测到双酯型生物碱和脂型生物碱。

实施例 5:

在常压下 (1.01×10^5 帕),将中药附子粉末 5g 加入到 100 毫升体积百分比浓度为 50%的 1,4-二氧六环中,在 96℃水浴回流 12 小时,即得单酯型生物碱。

取经本方法所得的反应产物用甲醇稀释 100 倍后电喷雾质谱检测,反应后体系中主要有生物碱成分为尼奥灵(m/z 438)、附子灵(m/z 454)、苯甲酰次乌头原碱(m/z 574),苯甲酰中乌头原碱(m/z 590),苯甲酰乌头原碱(m/z 604)。未检测到双酯型生物碱,检测到少量的脂型生物碱 8-亚油酰-苯甲酰中乌头原碱(m/z 852)。

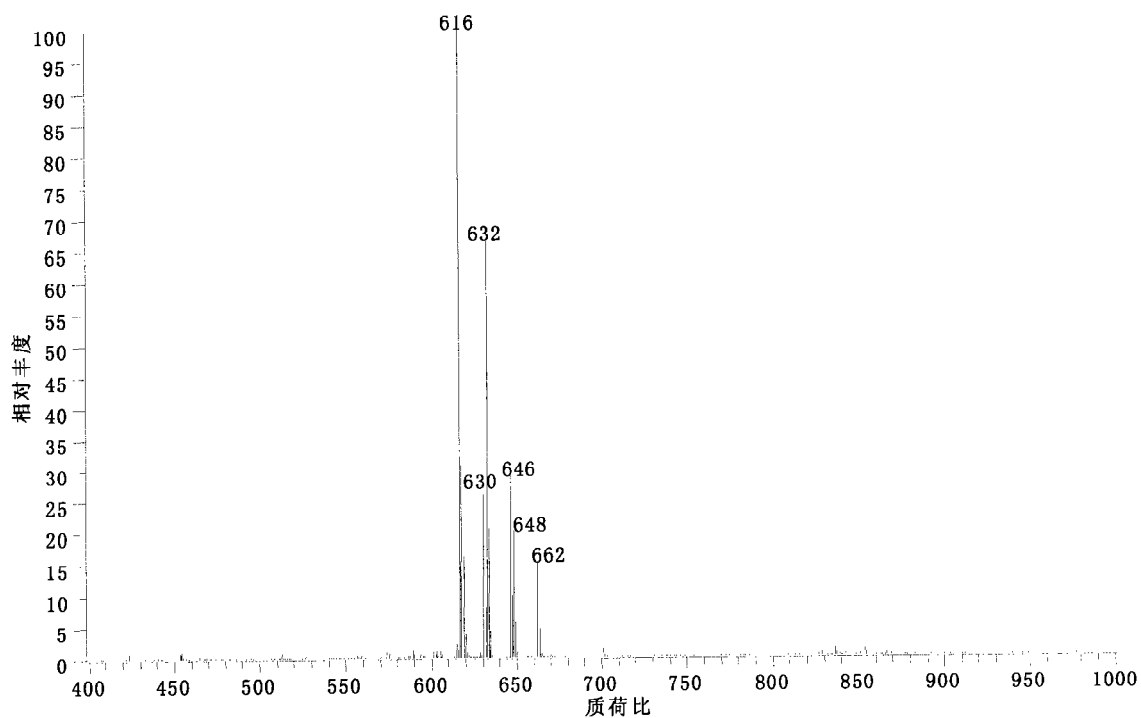


图 1

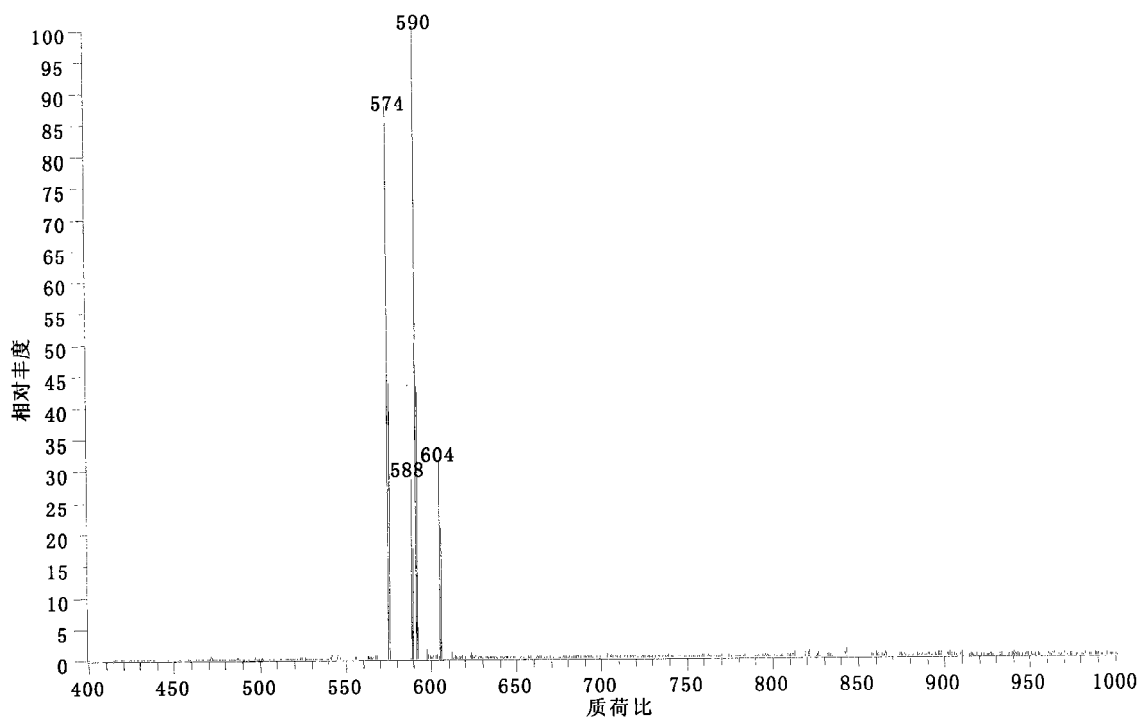


图 2

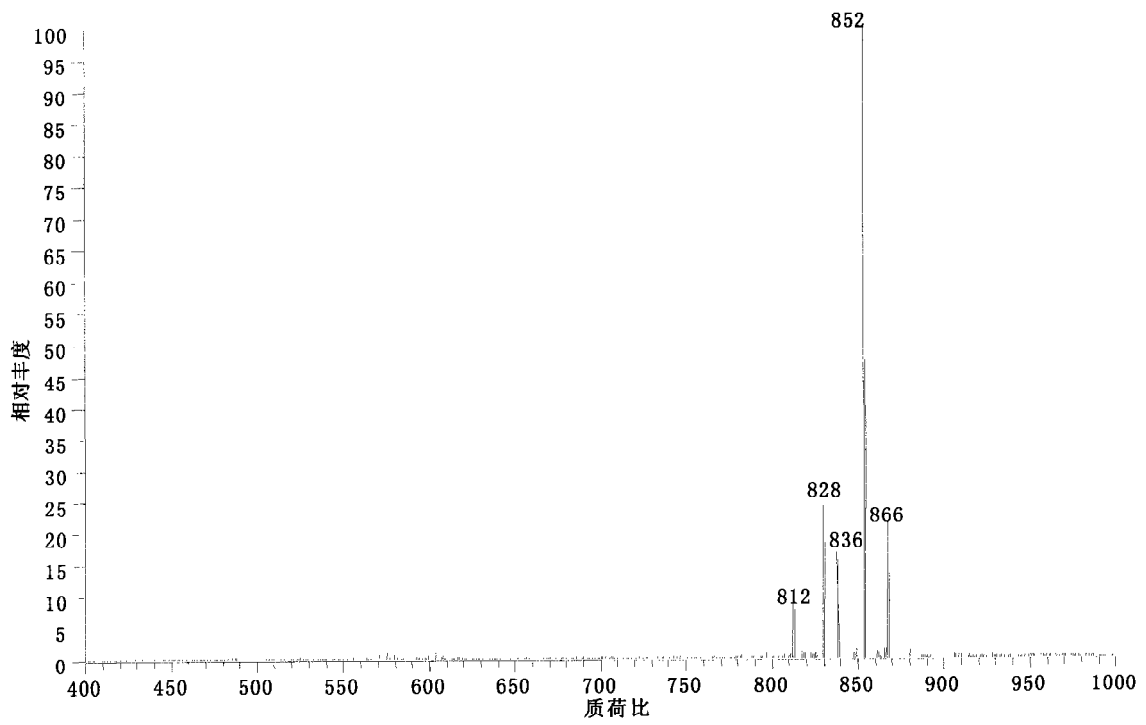


图 3

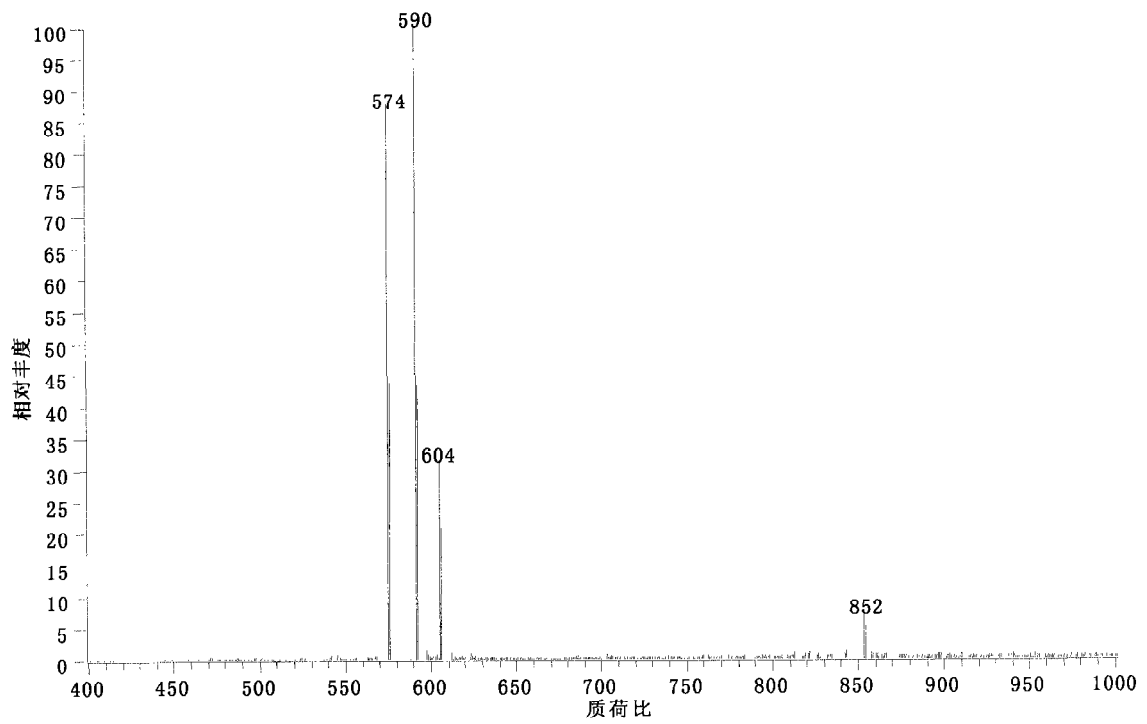


图 4

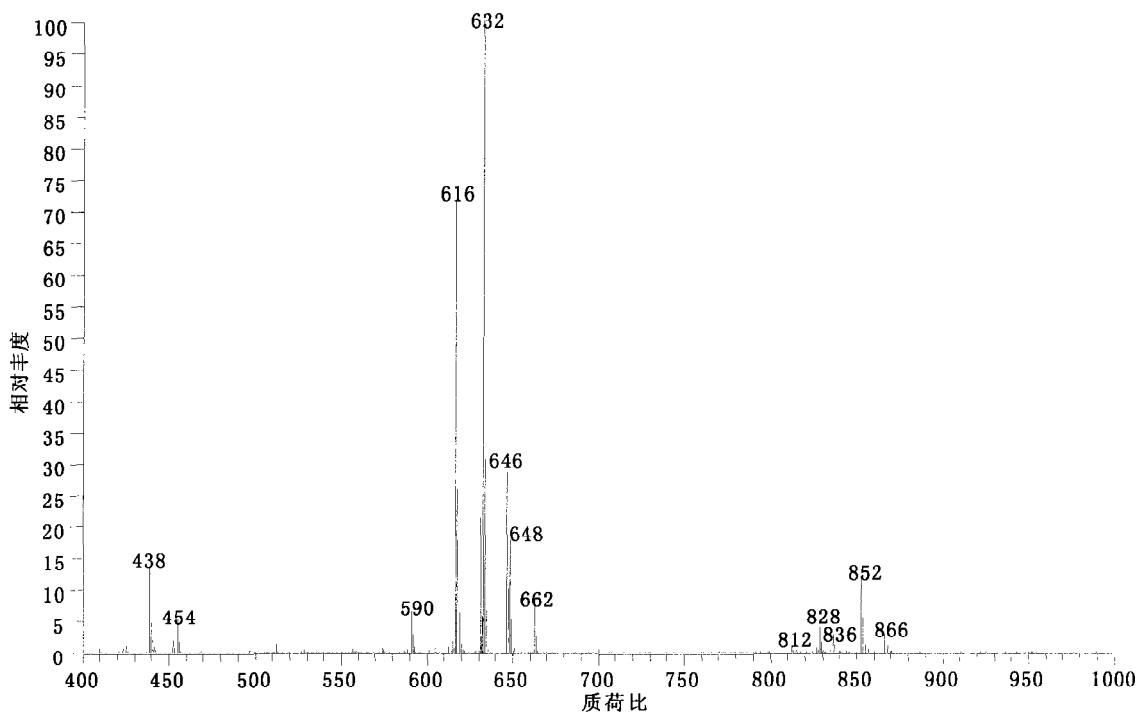


图 5

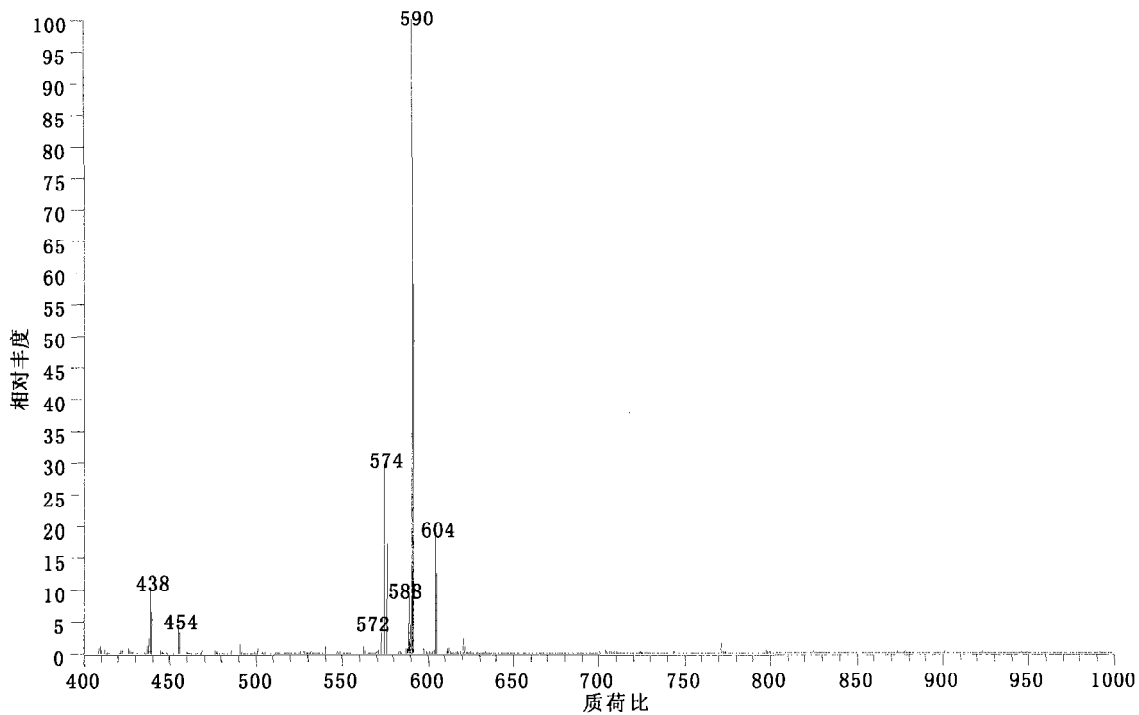


图 6