



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101735225 A

(43) 申请公布日 2010.06.16

(21) 申请号 200910218046.X

(22) 申请日 2009.12.21

(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 王曦烨 宋凤瑞 刘志强

(74) 专利代理机构 长春科宇专利代理有限责任  
公司 22001

代理人 马守忠

(51) Int. Cl.

C07D 487/10 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 2 页 附图 1 页

### (54) 发明名称

中乌头碱转化为 8-丁酰-苯甲酰中乌头原碱的方法

### (57) 摘要

本发明涉及中乌头碱转化为 8-丁酰-苯甲酰中乌头原碱的方法。该方法在甲苯中分别加入中乌头碱、过量的丁酸以及少量的吡啶通过水浴加热回流,所得产物以乙醚溶解后水浴蒸干,再以蒸馏水溶解,最后以氯仿萃取该水溶液,蒸干氯仿即得产物 8-丁酰-苯甲酰中乌头原碱。利用电喷雾多级串联质谱 (ESI/MS<sup>n</sup>) 对经本方法反应所得的产物进行检测并进行结构确认。通过对本方法反应前后电喷雾质谱分析表明中乌头碱转化为 8-丁酰-苯甲酰中乌头原碱的转化率为 95% 以上且无副反应,因此本发明是一种简便高效的制备方法。

1. 中乌头碱转化为 8-丁酰-苯甲酰中乌头原碱的方法如下:将中乌头碱溶解在甲苯中,中乌头碱质量 mg : 甲苯体积 mL 为 0.5 ~ 1.5 : 100 ~ 120 ;再加入丁酸以及吡啶,丁酸以和吡啶的体积比为 0.5 ~ 1.5 : 0.3 ~ 0.7 ;在 90 ~ 100℃水浴中加热回流 8 ~ 12 小时,所得产物以乙醚溶解后在 45 ~ 55℃水浴中蒸干,再以蒸馏水溶解,将此水溶液的 pH 值调为 6.9 ~ 7.1,再以氯仿萃取 3 ~ 5 次,蒸干氯仿,得到产物 8-丁酰-苯甲酰中乌头原碱。

2. 权利要求 1 所述的 8-丁酰-苯甲酰中乌头原碱为 C<sub>8</sub> 位被相应丁酰置换的特殊双酯型生物碱。

## 中乌头碱转化为 8- 丁酰 - 苯甲酰中乌头原碱的方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于中药技术领域,具体涉及中乌头碱转化为 8- 丁酰 - 苯甲酰中乌头原碱的方法。

### 技术背景

[0002] 乌头类生物碱包括双酯型生物碱、单酯型生物碱和脂型生物碱,它们主要存在于川乌、草乌、附子等中药中,均为药理活性成分,其中双酯型生物碱为剧毒生物碱,容易导致中毒事件发生,因而双酯型生物碱的衍生化成为了一个重要的研究课题。Pelletier 等在 J. Nat. Prod. 1994, 57 (7), 963-970 中报道了在 110℃ 下使双酯型生物碱和长链脂肪酸在升华装置中 (0.1-0.5mmHg) 反应 3 小时以上,则双酯型生物碱 C<sub>8</sub> 位的乙酰基可以被以长链脂肪酰基取代而转化为脂型生物碱。此方法虽效果较好,但需在升华装置中完成,对设备条件要求较高。而且,过量的长链脂肪酸不易除去,这会对合成产物的鉴定造成较大影响。

### 发明内容

[0003] 本发明的目的是提供一种中乌头碱转化为 8- 丁酰 - 苯甲酰中乌头原碱的方法。本方法中丁酸为易挥发性的酸,在加热回流的步骤中丁酸由于其易挥发性而很容易地从产物体系中脱离出去,从而在最大程度上对合成产物进行了纯化。

[0004] 中乌头碱转化为 8- 丁酰 - 苯甲酰中乌头原碱的方法如下:将中乌头碱溶解在甲苯中,中乌头碱质量 mg : 甲苯体积 mL 为 0.5 ~ 1.5 : 100 ~ 120 ;再加入丁酸以及吡啶,丁酸以和吡啶的体积比为 0.5 ~ 1.5 : 0.3 ~ 0.7 ;在 90 ~ 100℃ 水浴中加热回流 8 ~ 12 小时,所得产物以乙醚溶解后在 45 ~ 55℃ 水浴中蒸干,再以蒸馏水溶解,将此水溶液的 pH 值调为 6.9 ~ 7.1,再以氯仿萃取 3 ~ 5 次,蒸干氯仿,得到产物 8- 丁酰 - 苯甲酰中乌头原碱。

[0005] 所述的 8- 丁酰 - 苯甲酰中乌头原碱为 C<sub>8</sub> 位被相应丁酰置换的特殊双酯型生物碱。

[0006] 有益效果:本发明的方法所得的 8- 丁酰 - 苯甲酰中乌头原碱,经过电喷雾质谱分析表明,产物中 8- 丁酰 - 苯甲酰中乌头原碱 (m/z, 660) 为主要产物。通过对本方法反应前后的电喷雾质谱分析表明中乌头碱组分转化为 8- 丁酰 - 苯甲酰中乌头原碱的转化率为 95% 以上,因此,本发明提供了一种简便高效的制备 8- 丁酰 - 苯甲酰中乌头原碱的方法。

### 附图说明

[0007] 图 1 是反应前中乌头碱的电喷雾质谱图谱。

[0008] 图 2 是反应后产物 8- 丁酰 - 苯甲酰中乌头原碱的电喷雾质谱图谱。

[0009] 比较反应前后的质谱谱图不难看出中乌头碱在经过本方法反应后多转变为 C<sub>8</sub> 位被相应丁酰置换的 8- 丁酰 - 苯甲酰中乌头原碱 (m/z660), 产物中仅含有少量的中乌头碱热解产物去乙酸中乌头碱 (m/z, 572)。

## 具体实施方式

[0010] 实施例 1：

[0011] 将 0.5 毫克中乌头碱溶解在 100 毫升甲苯中，加入 0.5 毫升丁酸以及 0.3 毫升吡啶，并在 90℃ 水浴中加热回流 8 小时，所得产物以 10 毫升乙醚溶解后在 45℃ 水浴中蒸干，再以 5 毫升蒸馏水溶解，将此水溶液的 pH 值调为 6.9，再以每次 5 毫升的氯仿萃取 3 次，蒸干氯仿，得到产物 8- 丁酰 - 苯甲酰中乌头原碱。

[0012] 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，中乌头碱的转化率为 95%。

[0013] 实施例 2：

[0014] 将 1.5 毫克中乌头碱溶解在 120 毫升甲苯中，加入 1.5 毫升丁酸以及 0.7 毫升吡啶，并在 100℃ 水浴中加热回流 12 小时，所得产物以 30 毫升乙醚溶解后在 55℃ 水浴中蒸干，再以 10 毫升蒸馏水溶解，将此水溶液的 pH 值调为 7.1，再以每次 10 毫升的氯仿萃取 5 次，蒸干氯仿即得到产物 8- 丁酰 - 苯甲酰中乌头原碱。

[0015] 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，中乌头碱的转化率为 98%。

[0016] 实施例 3：

[0017] 将 0.7 毫克中乌头碱溶解在 110 毫升甲苯中，加入 1 毫升丁酸以及 0.5 毫升吡啶，并在 95℃ 水浴中加热回流 10 小时，所得产物以 20 毫升乙醚溶解后在 50℃ 水浴中蒸干，再以 8 毫升蒸馏水溶解，将此水溶液的 pH 值调为 7.0，再以每次 8 毫升的氯仿萃取 4 次，蒸干氯仿即得到产物 8- 丁酰 - 苯甲酰中乌头原碱。

[0018] 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，中乌头碱的转化率为 97%。

[0019] 实施例 4：

[0020] 将 1 毫克中乌头碱溶解在 115 毫升甲苯中，加入 1.2 毫升丁酸以及 0.6 毫升吡啶，并在 97℃ 水浴中加热回流 11 小时，所得产物以 15 毫升乙醚溶解后在 52℃ 水浴中蒸干，再以 6 毫升蒸馏水溶解，将此水溶液的 pH 值调为 7.0，再以每次 6 毫升的氯仿萃取 3 次，蒸干氯仿即得到产物 8- 丁酰 - 苯甲酰中乌头原碱。

[0021] 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，中乌头碱的转化率为 96%。

[0022] 实施例 5：

[0023] 将 1.2 毫克中乌头碱溶解在 105 毫升甲苯中，加入 1.4 毫升丁酸以及 0.4 毫升吡啶，并在 92℃ 水浴中加热回流 9 小时，所得产物以 25 毫升乙醚溶解后在 47℃ 水浴中蒸干，再以 9 毫升蒸馏水溶解，将此水溶液的 pH 值调为 7.1，再以每次 9 毫升的氯仿萃取 3 次，蒸干氯仿即得到产物 8- 丁酰 - 苯甲酰中乌头原碱。

[0024] 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，中乌头碱的转化率为 95%。

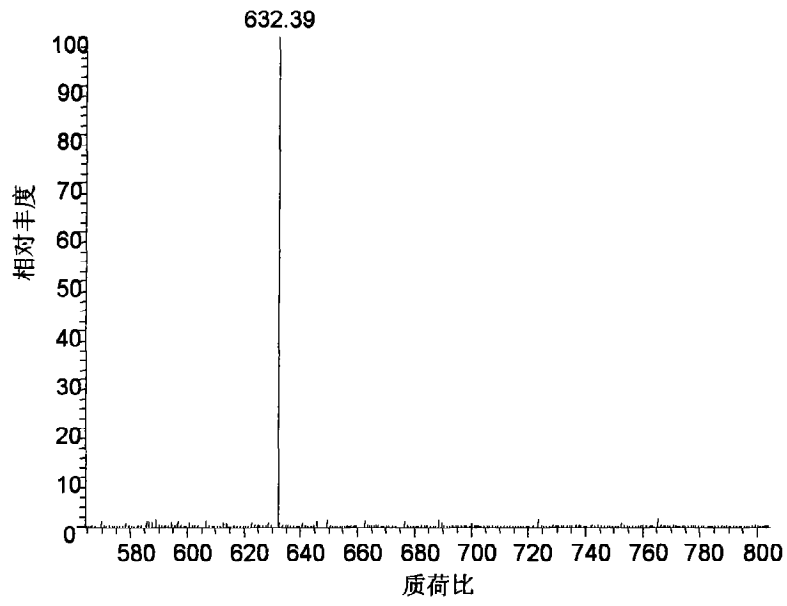


图 1

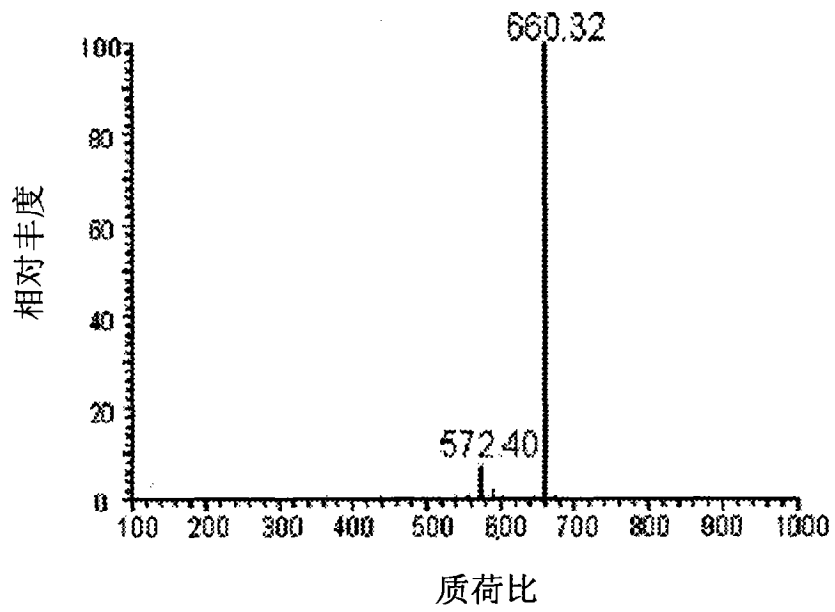


图 2