

High Yield of Benzoyl Aconitine Synthesis

Mingying Ma, Haiying Chen, Qiqin Lu

School of Chemical Engineering, Qinghai University, Xining
Email: 740013412@qq.com

Received: Nov. 20th, 2014; revised Dec. 12th, 2014; accepted Dec. 16th, 2014

Copyright © 2014 by authors 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

Abstract

In order to reduce the toxicity of aconitine, one of main components of *Aconitum pendulum*, chemical hydrolysis was used to convert aconitine into benzoyl aconitine. The effects of reaction temperature, solvent and reaction time on the yield were studied. The results showed that the hydrolysis reaction of aconitine was an effective method to get benzoyl aconitine with low toxicity; the yield could get to 75% under the optimum reaction condition.

Keywords

Aconitine, Benzoyl Aconitine, Tibetan Medicine, Chemical Hydrolysis Method, Toxicity

苯甲酰乌头碱的高效制备

马明英, 陈海英, 芦启琴

青海大学化工学院, 西宁
Email: 740013412@qq.com

收稿日期: 2014年11月20日; 修回日期: 2014年12月12日; 录用日期: 2014年12月16日

摘 要

为降低铁棒锤中主要成分乌头碱的毒性, 本文使用化学水解的方法完成了乌头碱向苯甲酰乌头碱的转化, 并对温度、溶剂、反应时间对其转化产率的影响进行了详细的研究, 研究结果表明使用化学水解方法能够使乌头碱高效得转化为毒性较低的苯甲酰乌头碱, 适宜条件下转化效率可达75%以上。

关键词

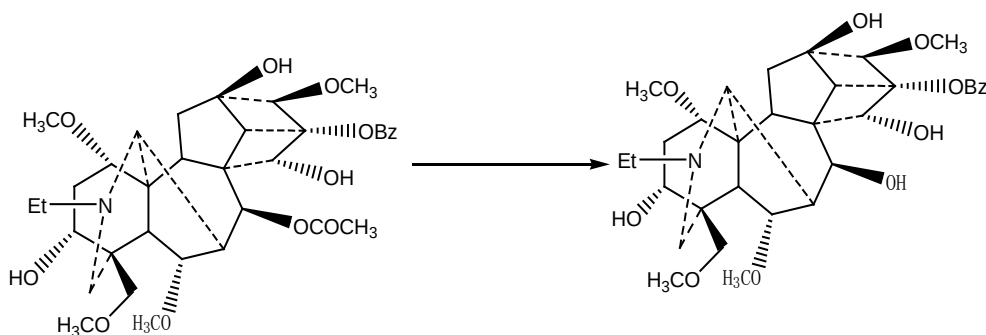
乌头碱, 苯甲酰基乌头碱, 藏药, 化学水解, 毒性

1. 引言

铁棒锤为毛茛科(Ranunculaceae)乌头属(Aconitum L.)多年生草本植物, 又名朗青切土、榜那等[1]-[3], 是青藏高原特有种质植物, 具有独特的药用功效, 有良好的开发前景。是藏医临床常用药材之一, 有镇痛、局麻、呼吸抑制、抗炎等药效。从建国之初到现在人们对铁棒锤展开了广泛的研究, 包括其选种、种植、炮制方法、配伍、化学成分、药理作用等。铁棒锤所含成分乌头碱既是药效成分, 也是有毒成分, 人体口服 0.2 mg 即中毒, 服用 2~4 mg 即死亡[2] [4]。因此如何在降低其毒性的同时提高其药效将成为药物化学领域的一个研究热点。此问题的解决也将使铁棒锤的价值得到提升、应用范围得到扩展、需求量增多。另外, 随着近几年中药事业的蓬勃发展, 野生铁棒锤已经越来越少、越来越珍贵, 提高其利用效率的问题变得越来越紧迫。然而, 近年来的研究表明铁棒锤内部所含生物碱种类繁多, 要想彻底解决此类药物的毒性问题和药用效率问题, 必须实现对其不同成分进行有效的分离和化学改性[5]-[7]。

大量实验证明, 铁棒锤的毒性有所降低是部分乌头碱在炮制过程中被破坏, 或是在配伍过程中毒性成分转化为苯甲酰乌头碱等毒性较低的药用成分的结果。因此, 对炮制之前的铁棒锤的相关成分进行提取和分离, 通过化学方法将乌头碱转化为苯甲酰乌头碱, 既能提高其有效成分的利用率又能更好的控制其毒性, 同时也为将此药制备成药剂奠定实验基础, 可谓一举三得, 具有较高的研究价值。而采用化学手段对乌头碱进行改性, 目前还未见有相关文献报道。

2. 所用仪器与原料



Advance Bruker 400(400 MHz) NMR 光谱仪(四甲基硅烷为参比); Agilent 6300 质谱仪; XS205 电子分析天平(瑞士 METTER TOLEDO)。

甲醇、乙醇、丙二醇(分析纯, 国药集团化学试剂公司), 二氯甲烷、氢氧化钠(化学纯, 国药集团北京化学试剂公司)。乌头碱(天津马克生物技术有限公司, 液相纯度归一化均大于 98%)。

3. 实验过程

将 3 g 乌头碱溶解在 50 mL 甲醇中, 加热至一定温度, 缓慢滴加 1 mol/L 的氢氧化钠溶液 40 mL, 保持温度一定时间, 温度降至室温后, 缓慢加入 40 mL 1 mol/L 盐酸, 中和至中性。二氯甲烷(3 × 20 mL)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 减压蒸除溶剂, 得到白色固体经柱色谱分离可得到高纯度的苯

甲酰乌头碱。

产物为白色粉末, ESI-MS m/z : 500 $[M+H]^+$, 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz, N-CH₂-CH₃), 3.73(3H, s, OCH₃), 3.33(3H, s, OCH₃), 3.31(3H, s, XOCH₃), 3.27(3H, s, XOCH₃), 8.02(2H, d, J = 7.5 Hz, H-2', 6'), 7.58(1H, t, J = 7.5 Hz, H-4'), 7.45(2H, t, J = 7.5 Hz, H-3', 5'), 5.04(1H, d, J = 5.1 Hz, H-14), 4.55 (1H, t, J = 5.1 Hz, H-15), 4.09(1H, d, J = 6.7 Hz, H-6). ^{13}C NMR($CDCl_3$, 150 MHz): δ 83.5 (d, C-1), 33.3(t, C-2), 71.9(d, C-3), 43.1(s, C-4), 48.5(d, C-5), 82.5 (d, C-6), 46.5(d, C-7), 78. 6(s, C-8), 47.5(d, C-9), 42.1(d, C-10), 48.9(s, C-11), 36.2(t, C-12), 74.8(s, C-13), 79.9(d, C-14), 82.0(d, C-15), 90.8(d, C-16), 61.8(d, C-17), 77.4(t, C-18), 50.5(t, C-19), 48.5(t, N-CH₂-CH₃), 13.4(q, N-CH₂-CH₃), 55.8(q, 1-OCH₃), 59.1(q, 6-OCH₃), 60.9 (q, 16-OCH₃), 58.0(q, 18-OCH₃), 166.2(s, Ar-CO), 129.8(s, C-1'), 129.8(d, C-2', 6'), 128.5(d, C-3', 5'), 133.2(d, C-4')。可确定产物为苯甲酰乌头碱, 波谱数据与文献的一致[8]。

4. 结果与讨论

4.1. 溶剂对乌头碱水解为苯甲酰乌头碱产率的影响

鉴于乌头碱和苯甲酰乌头碱在醇类溶剂中有着很好的溶解性, 且醇类也是酯类化合物在强碱催化作用下进行水解的常用溶剂, 故选用甲醇、乙醇和乙二醇为乌头碱水解反应的溶剂。且醇类也是酯类化合物在强碱催化作用下进行水解的常用溶剂。甲醇、乙醇、乙二醇在常压下的沸点分别为 64.5℃、78.4℃、197.3℃。甲醇、乙醇沸点较低, 便于对产物的分离。乙二醇沸点较高, 便于研究高温条件下, 乌头碱的水解产率。表 1 给出了乌头碱在三种溶剂中水解为苯甲酰乌头碱的产率, 在甲醇中的最高产率为 63%; 乙醇中的最高产率为 69%; 乙二醇中的最高产率则高达 76%。

Table 1. The yield of benzoyl aconitine in different reactive conditions
表1. 不同反应条件下乌头碱的水解产率

溶剂	油浴温度(℃)	时间(小时)	产率(%)
甲醇	60	1	59
	60	3	57
	70	1	63
	70	3	51
乙醇	60	1	58
	60	3	61
	70	1	63
	70	3	54
	80	1	69
	80	3	49
乙二醇	70	1	60
	70	3	53
	80	1	72
	80	3	43
	90	1	76
	90	3	42

在油浴温度为 70℃ 时, 在甲醇、乙醇、丙二醇中分别反应 1 小时所得的产率分别为 63%, 63%, 60%; 3 小时所得的产率分别为 51%, 54% 和 53%。产率差别不明显, 说明溶剂的变化对此类水解反应的影响不大。

4.2. 温度对乌头碱水解为苯甲酰乌头碱产率的影响

同时, 我们也对同种溶剂, 不同反应温度下乌头碱水解为苯甲酰乌头碱的产率进行了详细的研究。在甲醇中, 在油浴 70℃ 时反应产率比在油浴 60℃ 要高出 4 个百分点左右; 在乙醇中, 70℃ 反应产率比 60℃ 提高 5%, 80℃ 反应产率比 60℃ 提高 11%; 在乙二醇中, 80℃ 反应产率比 70℃ 提高 12%, 90℃ 反应产率比 70℃ 提高 16%。很明显, 随着温度的升高, 乌头碱的水解产率有着显著的提高。

4.3. 反应时间对乌头碱水解为苯甲酰乌头碱产率的影响

不同反应时间下乌头碱水解产率的变化如表 1 所示, 在乙二醇溶剂中, 70℃ 时反应 1 小时的产率为 60%, 反应 3 小时的产率为 53%; 80℃ 时, 反应 1 小时的产率为 72%, 反应 3 小时的产率为 43%; 90℃ 时, 反应 1 小时的产率为 76%, 反应 3 小时的产率为 42%。可见, 反应时间的延长不仅没有使反应产率提高, 反而使其显著的降低, 且随着温度的升高, 此现象更加明显。在甲醇溶剂和乙醇溶剂中也出现了同样的实验现象。出现此类现象的主要原因在于苯甲酰乌头碱在强碱环境中较差的稳定性。随着反应时间的增加, 苯甲酰乌头碱发生了其它的化学反应, 虽然我们已经分离出了相应的反应产物, 但是由于其结构较为复杂, 还不能通过光谱解析归纳出其相应的化学结构。

5. 结论

乌头碱类化合物通过简单的水解反应能高效率地转化为苯甲酰乌头碱, 其最佳反应条件为在乙二醇溶剂中 90℃ 反应 1 小时; 溶剂对此类反应产率的影响不大, 温度和反应时间对产率影响较为明显; 较高的温度、较短的反应时间有利于提高此类水解反应的产率。

参考文献 (References)

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会 (1995) 中华人民共和国卫生部药品标准藏药. 人民卫生出版社, 北京.
- [2] 陈修常, 陈富君 (2002) 乌头炮制与解毒的关系. *中医研究*, **15**, 56-57.
- [3] 梁彩霞, 陈彦宇, 兰伟, 田汉文 (2014) 铁棒锤毒性研究及防中毒的研究进展. *四川生理科学杂志*, **36**, 83-85.
- [4] 邵成雷, 付加雷, 付素心, 马宏伟, 孙绪丁 (2014) 铁棒锤毒性研究及炮制方法. *亚太传统医药*, **10**, 32-34.
- [5] 常明堂 (2013) HPLC 法测定两种不同花色铁棒锤中乌头碱的含量. *农业科技与信息*, **4**, 56-57.
- [6] 王毓杰, 张静, 曾陈娟, 姚喆, 张艺 (2011) 铁棒锤砂炒炮制品中二萜生物碱化学成分的研究. *华西药理学杂志*, **26**, 11-13.
- [7] 李洪刚, 杨建萍, 田义杰, 等 (1997) 伏毛铁棒锤地上部分生物碱成分研究. *中草药*, **28**, 265-266.
- [8] Hanuman, J.B. and Katz, A.(1993) Isolation and identification of four norditerpenoid alkaloids from processed and un-processed root tubers of *Aconitum ferox*. *Journal of Natural Products*, **56**, 801-809.