

中藥研究中色層分离法的应用

(四) 麻黃生物鹼的分离和提取*

林啓寿 張如意 嵇靜德 駱醒吾

(北京医学院藥学系)

关于离子交换作用在生物鹼类的提取和分离上, 曾有过許多报告。例如 Applezweig^[1] 应用离子交换剂自金雞納树皮的酸浸出液中直接分离出生物鹼, 而建議用于工業生产上; Kingsbury 等^[2] 利用氫离子型交换剂以回收烟厂中因干燥烟叶时揮發損失的烟鹼; Grant 和 Hilty 二氏^[3] 則应用陰离子交换剂分离了嗎啡和可待因, 并自混合物中, 测定了它們的含量; 著者等^[4] 亦应用氫离子型的磺化煤测定了常山中生物鹼的含量……等。这些报告充份地說明离子交换反应在生物鹼的研究上, 确能發揮一定作用。

麻黃是我国特产的一种生藥, 而麻黃鹼的生产亦是我国制藥工業上重要的一部分。几年来在提炼麻黃鹼的工業上曾取得很多的經驗, 然由于所采用的水蒸汽蒸餾法和利用草酸盐分离麻黃鹼和伪麻黃鹼的方法, 在生产过程中尚存在着一些待改进的問題, 以便进一步提高产率, 减低成本, 因此我們应用了离子交换剂, 結合着色層分离操作, 进行了麻黃生物鹼的提取和分离的試驗, 作为改进麻黃生物鹼生产的参考資料。

我們选用了在实验室內經二次磺化反应所制得的磺化煤^[5] 为强氫离子型离子交换剂, 其对盐酸麻黃鹼的交换容量为 1.332m. e./克。首先試驗了純盐酸麻黃鹼和純盐酸伪麻黃鹼在磺化煤上交换的情况, 知道在交换容量范围以內均能全部进行交换。交换畢, 用 4N 盐酸冲洗并按液状色層分离法^[6], 分別收集一定量的洗出液, 减压蒸去盐酸, 測定得到的盐酸麻黃鹼和盐酸伪麻黃鹼的重量, 知道盐酸用量到 100 毫升时(盐酸麻黃鹼和盐酸伪麻黃鹼的用量分別为 0.9克, 磺化煤的用量为 12 克), 麻黃鹼已大部洗出, 而伪麻黃鹼則集中在盐酸用至 140—150 毫升时才被洗出, 且这种冲洗的回收率几乎是 100%的(圖 1)。

我們曾应用 5% 氨水和各种不同濃度的盐酸, 以取代交换在磺化煤上的麻黃鹼和伪麻黃鹼。5% 氨水虽然能够取代出麻黃鹼和伪麻黃鹼, 但洗出液的顏色較深, 呈黃至

* 1957年1月14日收到。

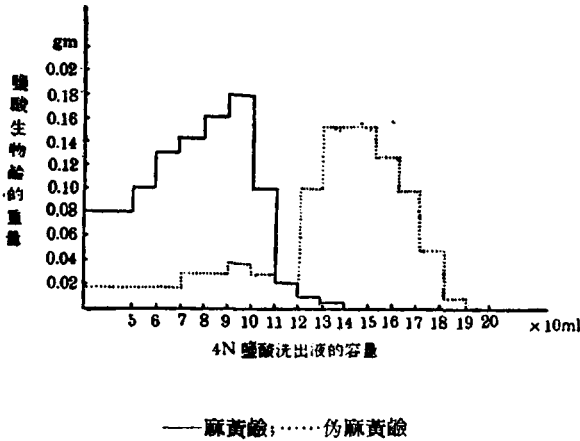
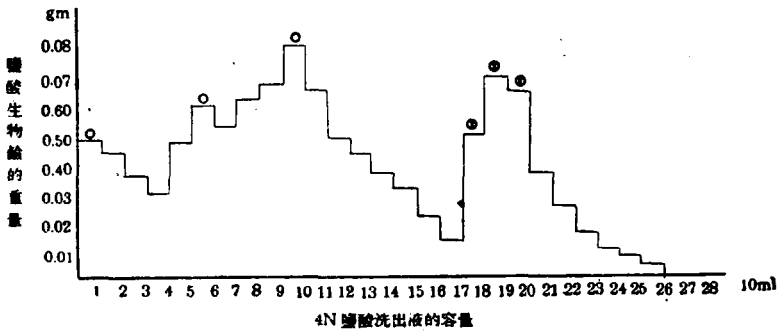


圖 1 鹽酸麻黃鹼和鹽酸偽麻黃鹼的离子交換色層譜

黃棕色，可能由于部分磺化煤被氨水破坏的緣故，因此不但能減短磺化煤的寿命，亦不易直接得到較純的产品；1N 鹽酸虽用至大量，亦仅能部分取代出生物鹼，回收率仅达 50% 左右；2N 鹽酸冲洗的情况虽然較 1N 鹽酸有所改进，但回收率仍仅达到 70% 左右；而更濃的 4N 鹽酸，則結果比較圓滿，洗出液無色，蒸去鹽酸后，即遺留白色結晶体，熔点較未交換前仅低 2°C。

同样将 0.8 克鹽酸麻黃鹼和 0.2 克鹽酸偽麻黃鹼的混合水溶液通过磺化煤 (12 克) 交換筒，再用 4N 鹽酸冲洗，分別收集不同容量的洗出液，減压蒸去鹽酸，秤定所得生物鹼鹽酸鹽的重量，并測定其比旋度，得結果如圖 2。



○ 处所得产品的 $[\alpha]_D^{25}$ 为 -32° (H₂O)；⊗ 处所得产品的 $[\alpha]_D^{25}$ 为 $+12^\circ$ (H₂O)

1—170 毫升洗出物共重 0.78 克；170—270 毫升洗出物共重 0.28 克。

圖 2 鹽酸麻黃鹼和鹽酸偽麻黃鹼混合物(8:2)的离子交換色層譜

通过圖 2 的曲綫，說明麻黃鹼和偽麻黃鹼在磺化煤上基本上可以得到分离，首先洗出的是鹽酸麻黃鹼，以后洗出的才是鹽酸偽麻黃鹼，不过在偽麻黃鹼中尚含有少量麻黃鹼，所以其 $[\alpha]_D^{25}$ 只有 $+12^\circ$ 。

根据以上試驗結果，我們將麻黃草的 0.5% 鹽酸滲漉液通过磺化煤交換筒，用水洗去杂质，再用 4N 鹽酸冲洗，分別收集各液層，經六次試驗，其平均結果表示如圖 3。

合并首先洗出的 1000 毫升溶液，減压回收鹽酸，殘渣經活性炭脫色并重結晶后，是为鹽酸麻黃鹼，合乎中国藥典^[7] 的規格，产率为 0.32% (以麻黃草計算) 或約 70% (以麻黃草中鹽酸麻黃鹼的含量計算)。

我們亦曾將麻黃草先用酒精为溶剂提出生物鹼，于酒精提出液中加入稍过量的盐

酸，蒸去酒精，滤除析出的不溶物，以水洗滌，洗液合并于水溶液中，再經過磺化煤离子交换分离操作如前述，所得結果(量)与上法基本上相同，但精制操作比較簡易。

試 驗

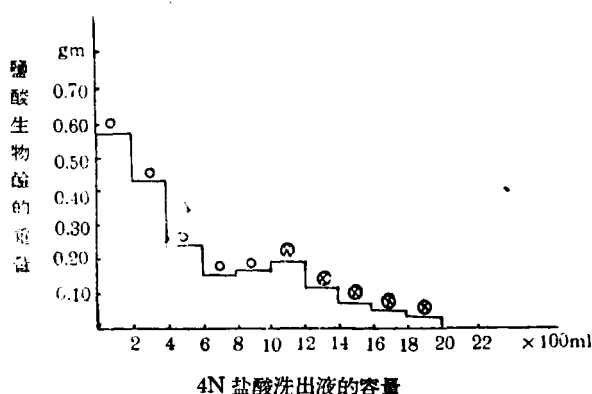
磺化煤的預处理和对盐酸麻黃鹼交换容量的測定 詳細方法与作者之一前报告的方法^[4]相同，不再贅述。

純盐酸生物鹼和其混合物的离子交换色層分离操作 取磺化煤 6 克置小燒杯中加蒸餾水 20 毫升使全部湿润，經 15 分鐘俟膨胀完全后，装入 1.5×25 厘米的交换筒中，以 5% 氫氧化鈉溶液和 5% 盐酸先后洗滌，共循环三次(最后一次改用 4N 盐酸代替 5% 盐酸供洗滌用)，最后以蒸餾水洗尽杂质并使呈中性反应，加入純样品(或混合物)的 5% 水溶液，使流速为每分鐘 20—30 滴，流畢后，用蒸餾水洗滌交换筒，至洗液清澄并为中性(对石蕊試紙)为止。瀝去多余的水，加入 4N 盐酸，分別收集洗出的盐酸液，以 10 毫升为一液層，計收集 15 或 27 液層，分別在水浴上蒸去盐酸，即得白色結晶形殘渣，結果如圖 1 和圖 2。筒中的磺化煤經一次鹼和酸洗滌处理，可供再用。

如磺化煤为新制备供第一次应用时，所得的生物鹼，顏色为黃色，含杂质較多，但当第二次应用时，已能得到潔白的产品，且經過反复应用达十余次，所得結果仍完全相同。

自麻黃草中分离盐酸麻黃鹼 取磺化煤 40 克，加水膨胀后装入玻璃交换筒(3×33 厘米)中，經鹼和酸循环处理，使轉变为氫离子型后以蒸餾水洗淨，保持潮湿状态备用。

另取麻黃粉 500 克用 0.5% 稀盐酸为溶剂，按渗漉法提尽生物鹼(約得提出液 2500 毫升)，将渗漉液流过如上制成的交换筒，流速为每分鐘 40—50 滴，流畢后(滤出液經試驗知对麻黃鹼呈負反应)，用蒸餾水冲洗交换筒，至洗液澄明而無色后，再用 95% 酒精繼續冲洗，酒精洗出液初为深黃色，繼漸轉为淡黃色而至几無色(用量約 200 毫升)，复以蒸餾水洗滌，至洗液無色为止。最后加入 4N 盐酸，以取代因交换而吸附在磺化煤上的麻黃鹼，分別收集先后洗出的盐酸溶液，按次序命名为液層 1, 2, 3, 4……。每一液層为 200 毫升，将各液層在减压情况下回收盐酸，至約剩 20—30 毫升时，移至水浴上，繼續蒸



○处所得产品的 $[\alpha]_D^{25} - 34.6 - 35.5^\circ (\text{H}_2\text{O})$, m.p. $215.5 - 219.5^\circ \text{C}$; ⊗处所得产品的 $[\alpha]_D^{25} + 1.34 - 2.68^\circ (\text{H}_2\text{O})$, m.p. $165 - 189^\circ \text{C}$

圖 3 麻黃草 0.5% 盐酸渗漉液的离子交换色層譜

濃至粘稠狀，經活性炭加熱脫色，放冷後，即有結晶體析出，濾集結晶體（呈灰黃色），濾液再經脫色和濃縮手續，又析出結晶體少許，過濾，濾液反復如上法處理，至不再有結晶體析出為止，分別合併前五個液層和後五個液層所得的結晶性產品，在酒精中重結晶一次，即得純品。其結果如圖 3 曲綫，茲更列其數據（六次平均值）如表 1。

表 1 麻黃草 0.5% 鹽酸滲濾液的離子交換色層譜

| 液 層 | 容量(毫升) | 重 量(克) (所得結晶體) | $[\alpha]_D^{25}$ (H ₂ O) | |
|-----|--------|-------------------|--------------------------------------|---|
| 1 | 200 | 0.5671 | -27.5° | 合併所得產品于酒精中重結晶一次： m. p. 215.5°—219.5°C $[\alpha]_D^{25}$ -34.6°—-35.5°(H ₂ O) |
| 2 | 200 | 0.4259 | -26.5°—-33.9° | |
| 3 | 200 | 0.2323 | -26.0°—-30.0° | |
| 4 | 200 | 0.1752 | -33.2° | |
| 5 | 200 | 0.1842 | -23.7°—-29.6° | |
| 6 | 200 | 0.1915 | -11.6°—-15.5° | 合併所得產品，于酒精中重結晶一次： m. p. 165°—189°C $[\alpha]_D^{25}$ +1.34°—+2.68°(H ₂ O) |
| 7 | 200 | 0.1127 | 0°—+2.02° | |
| 8 | 200 | 0.0736 | +4.12° | |
| 9 | 200 | 0.0646 | — | |
| 10 | 200 | 0.0522 | — | |

或在以 4N 鹽酸沖洗過程中，直接收集首先洗出的 1000 毫升溶液，稱為液層甲，其次洗出的 1000 毫升稱為液層乙，再分別將二種液層減壓回收鹽酸（鹽酸回收率為 75—80%），至剩約 100—150 毫升時，移至水浴上繼續濃縮至粘稠狀，如上法經脫色和重結晶手續，自液層甲得白色結晶體 1.58 克 m. p. 215°—219.5°C, $[\alpha]_D^{25}$ -34.6°—-35.5°(H₂O)，是為鹽酸麻黃鹼，合乎中國藥典規格。由液層乙中得白色結晶體 0.49 克，m. p. 165°—189°C, $[\alpha]_D^{25}$ +1.34—+2.68°(H₂O)，是鹽酸偽麻黃鹼，內含少量鹽酸麻黃鹼。

經洗出生物鹼後的磺化煤，再經鹼和酸循環處理一次，可供再用。我們曾反復應用達十餘次，效用仍未見改變，雖然在用鹼溶液洗滌過程中，洗液呈棕至黃而至無色。

討 論

(1) 本文所報告自麻黃草中提取鹽酸麻黃鹼的方法，在實驗室內尚稱簡便，其操作過程中，除用少量酒精外，不需用其他有機溶劑。用來取代交換作用的 4N 鹽酸，可以回收再用，回收率達 75—80%。不過我們所應用的麻黃草原料中含全生物鹼量按照 Allport 氏^[9]方法測定，知為 0.75%，其中鹽酸麻黃鹼量占全生物鹼量約為 62—63%，即原料中含麻黃鹼量約為 0.47%，但是我們所得的結果僅為原料的 0.32%，收得率僅有 70% 左右。雖然在製得的鹽酸偽麻黃鹼中，尚含有部分麻黃鹼，但為量不會很多。並從圖 3 和表 1 的結果，可以說明，以鹽酸洗出時，幾乎已全部洗出，似乎麻黃鹼的損失不在

于离子交换过程，可能的原因当在于重结晶等精制过程中的损失或为抽提未尽或为含量测定的操作未臻完善。

(2) 依理論，磺化煤是可以反复繼續使用的，但实际操作中，可能由于制备条件未臻完善，当磺化煤遇鹼溶液时（特別在經生物鹼交换反应以后遇鹼液时），似有被腐蝕的現象，致使洗出液呈黃或棕色，因之可能影响磺化煤的寿命。由大連化工厂所購得的磺化煤，对生物鹼几乎無交换作用，当由于制备方法不同，影响了磺化煤的性能。

(3) 在磺化煤再生处理过程中，需用大量蒸餾水，增加了产品的成本，我們改用自来水代替蒸餾水以洗滌鈉离子型磺化煤，所得到的效果与用蒸餾水相同。

(4) 麻黃草中除含有生物鹼外，尚含有大量色素、胶质等杂质，所以当其稀盐酸浸出液通过磺化煤时，生物鹼与磺化煤能因交换反应而被吸附外，同时一部分杂质亦被吸附留在磺化煤的表面，虽用水和酒精充分洗滌，亦不能完全除尽，而能因 4N 盐酸取代交换时，和生物鹼一并洗出，因此必須經過脫色和重结晶的操作，是影响收得率的一重要因素。如果用純生物鹼的盐酸盐，同样經過磺化煤的交换反应，蒸濃盐酸洗出液，就能直接得到白色結晶体的产品。

(5) 由于所用的磺化煤为强酸性氫离子型交换剂，与麻黃鹼因交换作用所結合的鍵很堅牢，必須用 4N 濃盐酸，才能破坏它們間的結合鍵，完全取代出麻黃鹼；鹼溶液虽然比較容易取代出麻黃鹼，但能同时腐蝕磺化煤，不易使产品提高純度，亦严重地影响了磺化煤的使用率；同时当麻黃草酸性水浸液通过磺化煤时，一部分杂质能因吸附而留在磺化煤的表面，可被 4N 濃盐酸一并洗出，以致需要增加产品精制手續的次数，使收得率只能达到 70%，这些困难說明經二次磺化所制得的磺化煤，是不合乎提炼麻黃鹼工業上的要求，但是并不等于离子交换色層分离法不适于工業上提取麻黃鹼用，而是為我們提出进一步研究其他离子交换剂，特別是酸性較弱的，如羧基型交换剂以便适用于麻黃鹼提取的新課題。

总 結

(1) 本文报告了盐酸麻黃鹼、盐酸伪麻黃鹼和它們的混合物(8:2)的离子交换色層譜，說明經二次磺化法制得的磺化煤，能够使麻黃鹼和伪麻黃鹼基本上得到分离。

(2) 本文报告了借磺化煤的离子交换色層分离法，自麻黃草中提取并分离盐酸麻黃鹼的實驗室方法，自 500 克麻黃草中可得到 2.07 克产品，其中分离出純盐酸麻黃鹼 1.58 克，合乎中国藥典的規格，收得率为理論量的 70% 左右。

(3) 由于所用的磺化煤为强酸性，与麻黃鹼結合后，需用 4N 濃盐酸，才能取代出麻黃鹼，說明此种离子交换剂不适于工業生产上应用。

参 考 文 献

- [1] Applezweig: *J. Am. Chem. Soc.*, 1944, **66**, 1900. *Ind. Eng. Chem.*, 1946, **38**, 576.
[2] Kingsbury et al.: *Chem. Eng. Progress*, 1948, **44**, 497.
[3] Grant and Hilty: *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1953, **42**, 150.
[4] 林啓寿、薛愚、韓桂秋: 藥学学报, 1954, **2**, 113.
[5] 孙世丰: 东北科学通讯 1951, **1**, 620.
[6] Zechmeister and Cholnoky, *Principles and Practtce of Chromatography*, 1943, P. 76.
林啓寿, 色層分离法及其在藥学上的应用, 1955, 55 頁。
[7] 中华人民共和国藥典 1953, 366 頁。
[8] N. L. Allport: *The Chemistry and Pharmacy of Vegetable Drugs*, 1944, P. 78.

THE APPLICATIONS OF CHROMATOGRAPHY IN THE
STUDY OF CHINESE DRUGS
PART IV. THE ISOLATION AND SEPARATION
OF EPHEDRA ALKALOIDS

(Abstract)

LING CHI-SHAU, CHANG RU-YIH, CHI CHING-TÊ AND LÖU SARAH
(School of Pharmacy, Peking Medical College)

(1) The method of the separation of hydrochlorides of ephedrine and pseudoephedrine by means of ion exchanger with the liquid chromatographic technique is described.

(2) The method of isolation of ephedrine hydrochloride from the ephedra herb using the ion exchange chromatography is also presented. In this method, forty grams of cation exchange resin—sulfonated coal, is converted into H^+ form in a glass column 3×33 cm, and after removal of the excess acid with distilled water, an acidic extraction (0.5 % HCl) of ephedra herb (500 gms) is passed through the column at the rate of 40—50 drops per minute. The resin is then washed with distilled water and small amount of alcohol until the washings become almost colorless and then ephedrine is displaced by the addition of 4N hydrochloric acid. The first 1000 ml acidic eluent is collected which is concentrated in diminished pressure, from the residue obtained, after recrystallization, 1.58 gm of ephedrine hydrochloride qualified for the requirements of Chinese Pharmacopoeia is obtained with about 70% yield.