

模块十一

—— 中药中强心苷类化学成分的提取分离技术



1

掌握中药中强心苷类化学成分的提取分离原理及操作技术。

学习目标

2

掌握黄花夹竹桃、毛地黄中强心苷的提取分离原理及操作技术；
熟悉万年青中强心苷的提取分离原理及操作技术；
了解铃兰草中强心苷的提取分离原理及操作技术。

知识要求

3

熟练进行黄花夹竹桃、毛地黄中强心苷的提取分离操作；
能进行万年青、铃兰草中强心苷的提取分离操作。

能力要求



教学内容

学习提示

强心苷类化学成分的结构、性质及提取分离知识

任务一

黄花夹竹桃中强心苷化合物的提取分离技术

任务二

毛地黄中强心苷化合物的提取分离技术

任务三

铃兰中强心苷化合物的提取分离技术



学习提示



强心苷类成分的结构类型



质

强心苷的理化性



强心苷类化学成分的提取分离 与色谱检

识



强心苷

经典定义

强心苷类
(cardiac glycosides) 是由具甾体母核的强心苷元与糖缩合成的一类甾体苷类。

分 布

强心苷主要存在于一些有毒植物中，在夹竹桃科、玄参科、百合科、萝藦科、毛茛科等植物中较为普遍

常见含强心苷类成分的植物有：毛花洋地黄、紫花洋地黄、黄花夹竹桃、毒毛旋花子、铃兰、海葱、羊角拗等。

生物活性

强心苷化合物对心脏有显著生物活性，能使心肌收缩作用增强，可用于治疗心力衰竭及心律失常等心脏疾病。但剂量要适当，稍过量即导致中毒。



一、强心苷的结构类型

表 7-1 强心苷的结构类

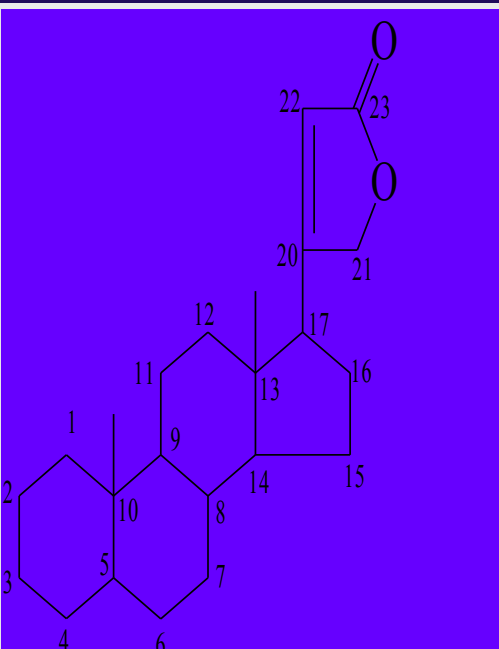
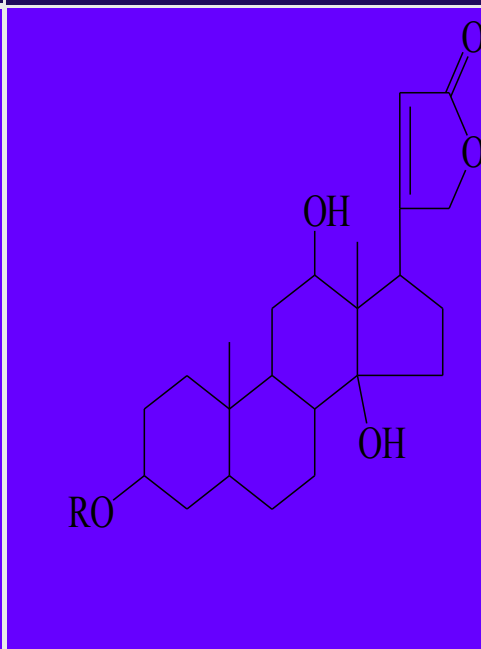
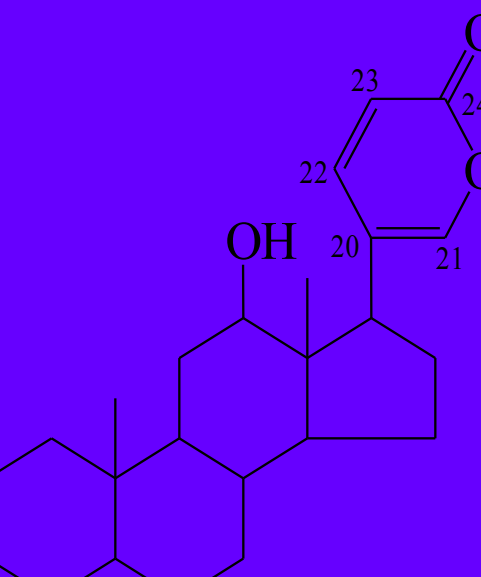
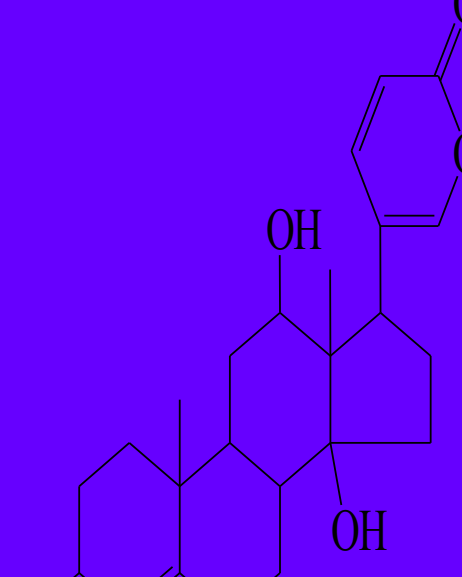
结构类型 ^型	活性成分	主要来源	作用与用途
 强心甾烯类 (甲型强心苷元)	 毛花洋地黄苷丙 R = -(洋地黄毒糖) 2-3-乙酰洋地黄毒糖 -	玄参科植物 毛花洋地黄 (<i>Digitalis lanata</i>) 的 叶	临床适用于急性 心力衰竭及心房 颤动、扑动等。 是制备强心药西 地蓝 (<i>cedi lanid-D</i>) (又称去乙酰毛 花洋地黄苷丙) 和地高辛 (<i>digoxin</i>) (又称异羟基洋 地黄毒苷)的主

表 7-1 强心苷的结构类

结构类型 ^{型 (续)}	活性成分	主要来源	作用与用途
 海葱甙二烯类 (蟾蜍甙二烯类) (乙型强心苷元) (此类较少)	 海葱次苷 A R= - 鼠李糖	海葱 <i>Scilla maritima</i> (L.)	增加心肌收缩力的作用强且有较强的利尿作用。适用于治疗各种心力衰竭 (包括肾功能不全的患者) 。

二 强心苷的理化性质

性状

强心苷多为无色结晶或无定形粉末，味苦，有旋光性，对粘膜有刺激性。

溶解性

强心苷一般可溶于水、甲醇、乙醇、丙酮等极性溶剂，微溶于醋酸乙酯、含醇氯仿，难溶于乙醚、苯、石油醚等非极性溶剂。

水解性

强心苷的苷键可被酸或酶水解，分子中的酯键还能被碱水解。

显色反应

从强心苷的结构上看，可根据其甾体母核、不饱和内酯环和 α -去氧糖这三部分的特殊化学反应来选择相应的检视试剂。

2. 溶解性

强心苷一般可溶于水、甲醇、乙醇、丙酮等极性溶剂，微溶于醋酸乙酯、含醇氯仿，难溶于乙醚、苯、石油醚等非极性溶剂。但强心苷的溶解性还与多种因素有关，分子中所含糖基的数目、糖基的种类、苷元上羟基的数目和所处位置等都对溶解性有影响。通常糖基增多，水溶性增大，故原生苷的水溶性大于相应的次生苷和苷元。但也要注意糖的种类，结合有去氧糖（如 2，6 - 二去氧糖）的强心苷亲水性减小，亲脂性增强，去氧糖多的强心苷常有较强的亲脂性。另外苷元上羟基越多，亲水性越强，如乌本苷（ouabain）虽是单糖苷，分子中却有 8 个羟基，故易溶于水（1：75），难溶于氯仿，而洋地黄毒苷（digitoxin）虽为三糖苷，但 3 分子糖都是洋地黄毒糖（D-digitoxose），属 2，6 - 二去氧糖（羟基数目减少），整个分子中只有 5 个羟基，故其不但没有亲水性，反而有一定的亲脂性，表现为难溶于水（1：10000），而易溶于氯仿（1：40）。此外，苷元上的羟基所处位置易形成分子内氢键时，水溶性减小。

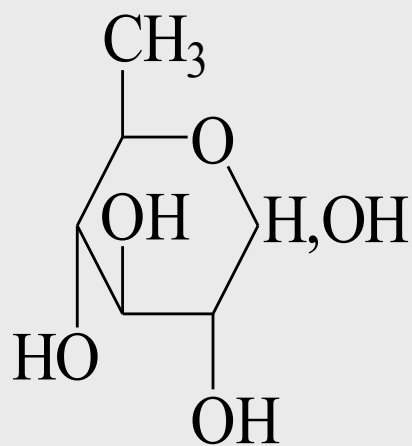
(1) 酸水解

水解条件和水解产物会因组成强心苷的糖部分的不同而有差异。强心苷中的糖常见的有 20 多种，根据它们 C2 位上有无羟基可分为以下两类：

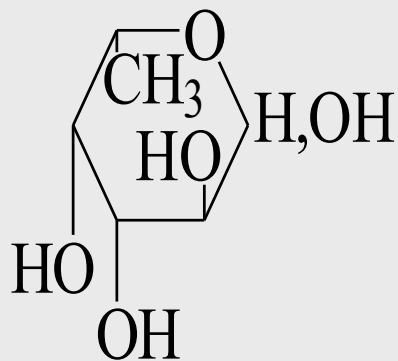
α -羟基糖（2-羟基糖）：如 D-葡萄糖（D-glucose）、L-鼠李糖（L-rhamnose）、L-夫糖（L-fucose）、D-鸡纳糖（D-quinovose）、L-黄花夹竹桃糖（L-thevetose）、D-洋地黄糖（K-digitalose）等。

α -去氧糖（2-去氧糖）：如 D-洋地黄毒糖（D-digitoxose）、D-加拿大麻糖（D-cymarose）、L-夹竹桃糖（L-oleandrose）、D-沙门糖（D-sarmentose）等。

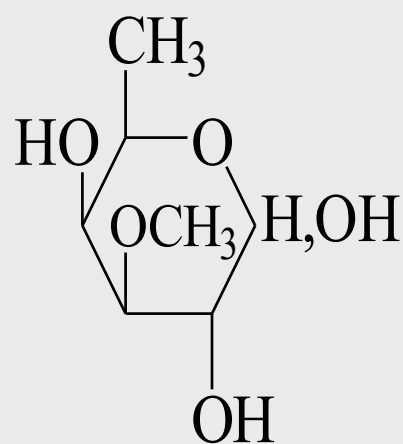
其中 α -去氧糖主要见于强心苷中，在其他苷中较少见，这是区别于其它苷类成分的一个重要特征。



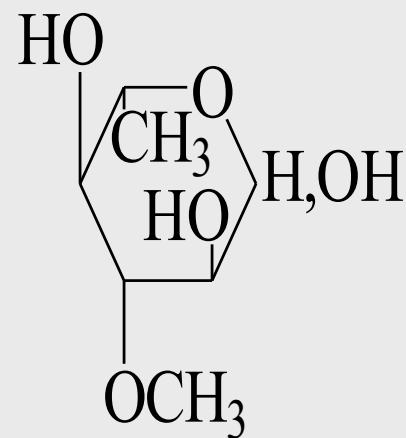
D- 鸡纳糖



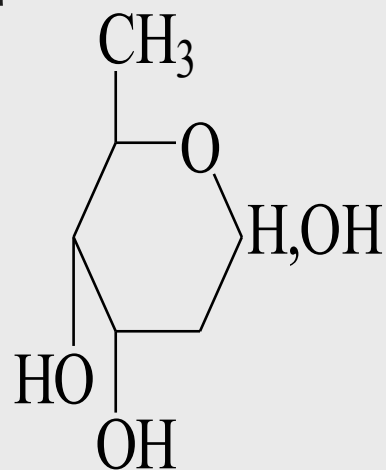
L- 呋糖



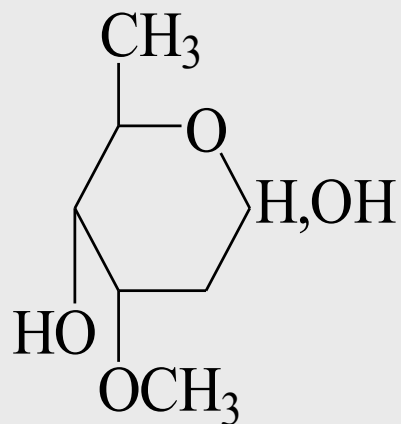
D- 洋地黄糖



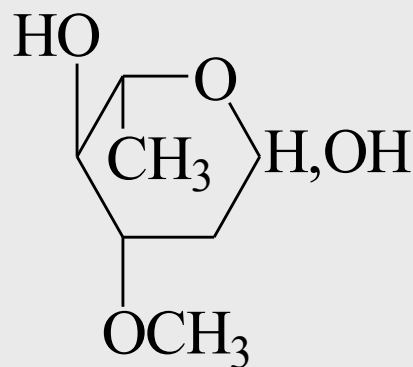
L- 黄花夹竹桃



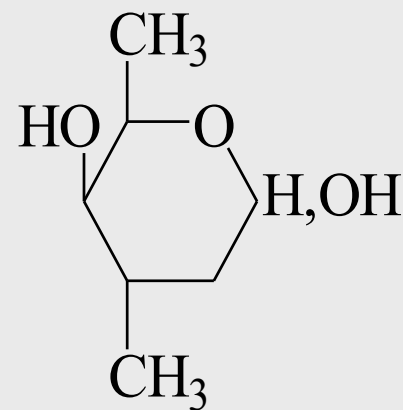
D- 洋地黄毒糖



D- 加拿大麻糖



L- 夹竹桃糖

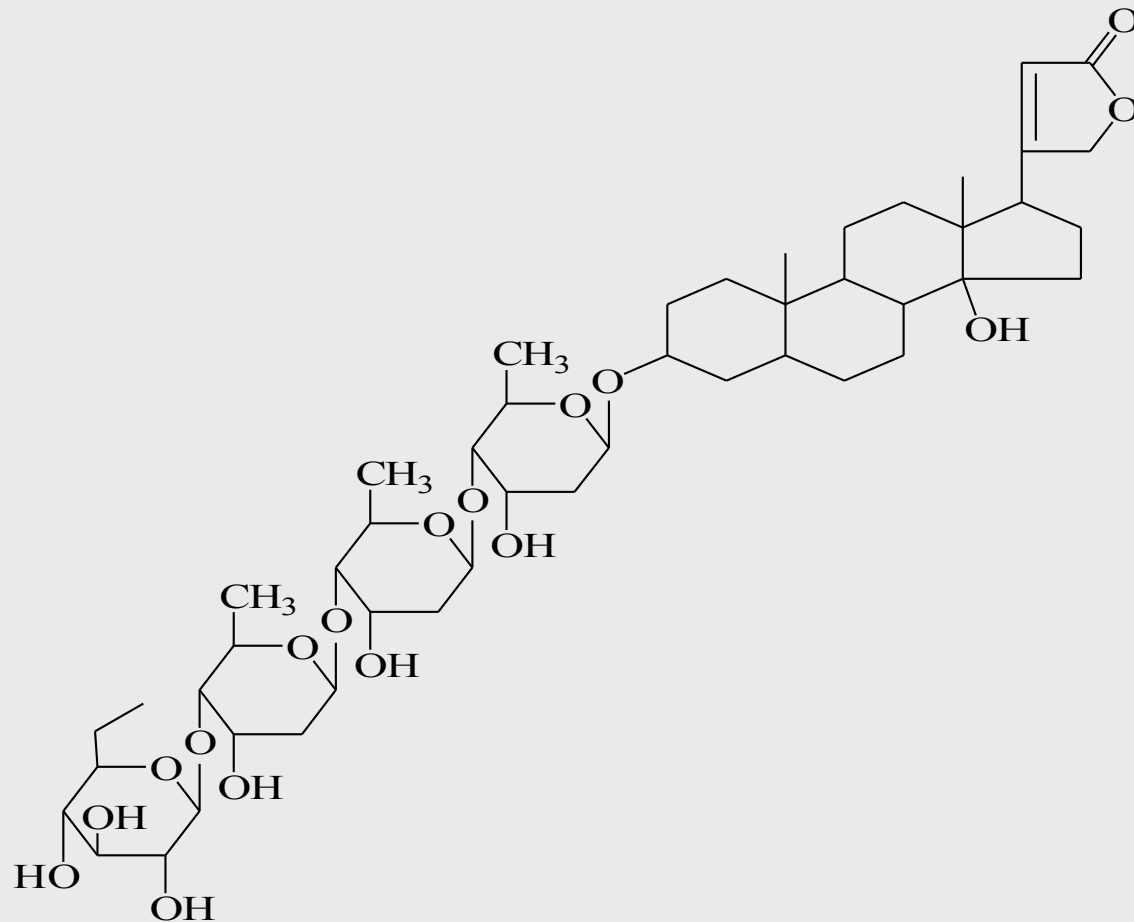


D- 沙门糖

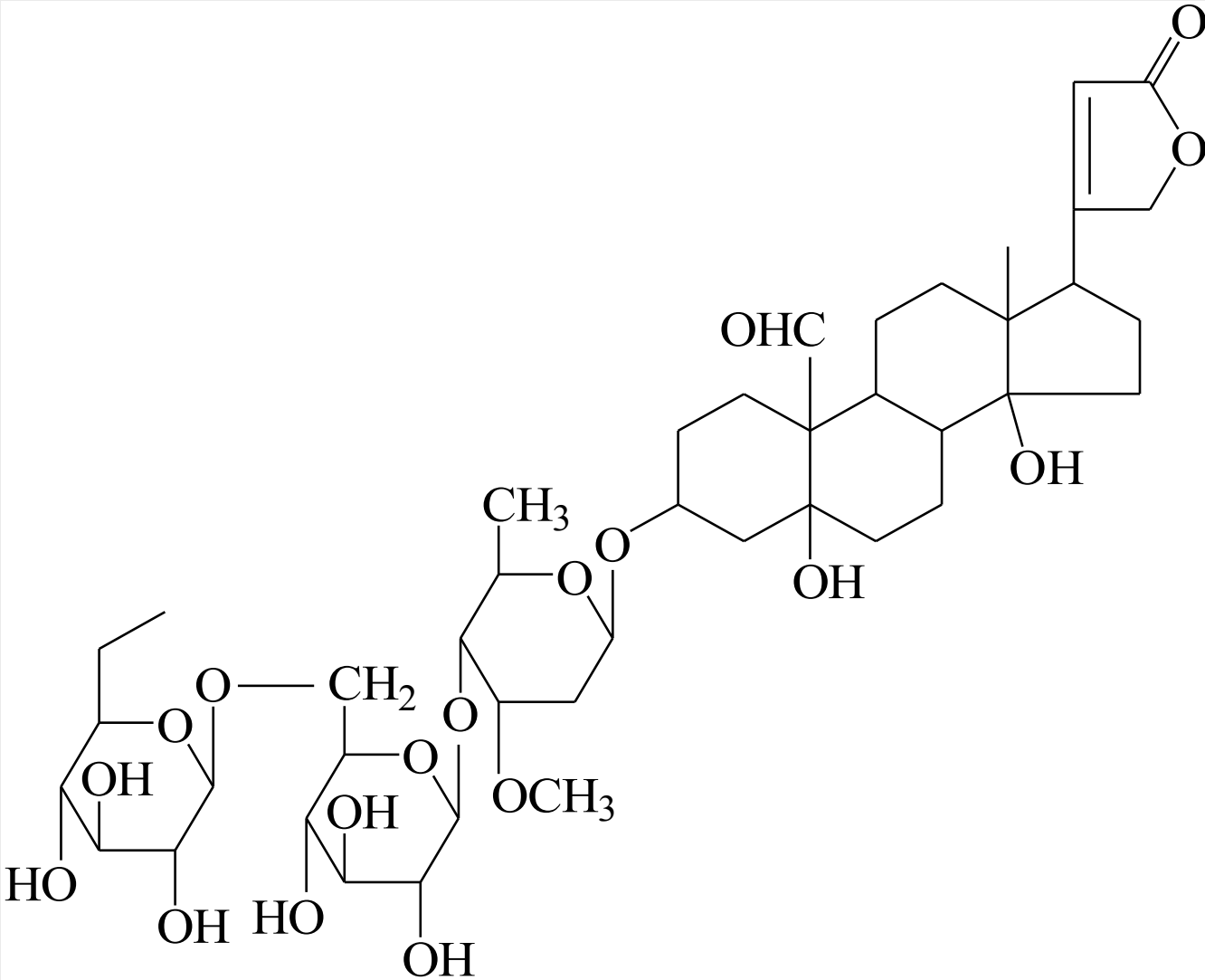
糖

根据强心苷元所连接糖的不同可将强心苷分为以下三种类型：

- I 型：苷元 - (2, 6 - 二去氧糖) x - (D- 葡萄糖) y ， 如：紫花洋地黄苷 A (purplea glycoside A)、K- 毒毛旋花子苷 (K-strophanthoside)
- II 型：苷元 - (6- 去氧糖) x - (D- 葡萄糖) y ， 如黄夹苷甲 (thevetin A)
- III 型：苷元 - (D- 葡萄糖) y 如绿海葱苷 (scilliglaucoside)



紫花洋地黄苷 A



K- 毒毛旋花子苷

(1) 酸水解

3. 水解性

1) 温和酸水解: 水解对象为 I 型强心苷, 水解条件是用稀酸 (0.02 ~ 0.05mol/L 的盐酸或硫酸) 在含水醇中短时间加热回流 (半小时至数小时), 特点是能使苷元与 α -去氧糖之间、 α -去氧糖与 α -去氧糖之间的苷键水解断裂, 但 α -去氧糖与 α -羟基糖之间、 α -羟基糖与 α -羟基糖之间的苷键在此条件下不易水解断裂。故水解产物为苷元和糖 (α -去氧糖、双糖或叁糖等)。

例如:

紫花洋地黄苷 A $\xrightarrow{\text{稀酸}}$ 洋地黄毒苷元 + 2 洋地黄毒糖 + D 洋地黄双糖

洋地黄毒苷元 -O-(D 洋地黄毒糖)3-D- 葡萄糖

D- 洋地黄毒糖 -D- 葡萄糖

K- 毒毛旋花子苷 $\xrightarrow{\text{稀酸}}$ 毒毛旋花子苷元 + 毒毛旋花子叁糖

毒毛旋花子苷元 -O-- 加拿大麻糖 -(D- 葡萄糖)2

加拿大麻糖 -(D- 葡萄糖)2

注意该法不适于 C16 位有甲酰基的洋地黄强心苷类, 因即使在这种温和条件下, 16 位甲酰基也能被水解, 而得不到原有结构的苷元。

2) 强烈酸水解: 水解对象为 II 型和 III 型强心苷, 水解条件要求提高酸的浓度至 3% ~ 5%, 并延长水解时间或同时加压, 才能使 2- 羟基糖定量地水解下来, 但强烈的水解条件又易使苷元发生结构改变, 失去一至数分子水生成脱水苷元, 而得不到原有结构的苷元。

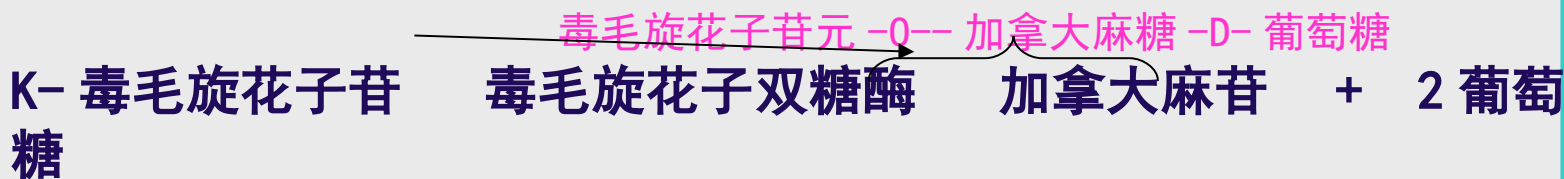
(2) 酶水解

1) 酶对所水解的糖有一定的选择性, 在含强心苷的植物中, 有水解葡萄糖的酶, 而无水解 α -去氧糖的酶, 故只能水解去掉分子中的葡萄糖而保留 α -去氧糖生成次生苷。因此在含强心苷的植物中, 常常含有苷元相同而葡萄糖个数不同的的一系列苷。

例如:



洋地黄毒苷元 -O- (D 洋地黄毒糖)



毒毛旋花子苷元 -O- 加拿大麻糖

植物体中所含的酶并不能水解所有的强心苷, 如对于含鼠李糖或黄夹糖等的强心苷可选择其他生物中的水解酶如来源于蜗牛消化液中的蜗牛酶 (是一种混合酶), 这种酶几乎能水解所有苷键, 能逐个将强心苷分子中的糖基水解去掉, 直至获得苷元。

另外, 强心苷的糖基上有乙酰基时, 酶水解较慢, 用强心苷也

(3) 碱水解

强心苷的苷键虽不会被碱水解，但碱性试剂可使强心苷分子中的酰基水解、内酯环开裂。其中最易被碱水解的是 α -去氧糖上的酰基，其次是羟基糖和苷元上的酰基，内酯环的水解难度相对大些。

在各种水解强心苷的碱水中，碳酸氢钠、碳酸氢钾碱性弱，水解能力较弱，只能使 α -去氧糖上的酰基水解；而氢氧化钙、氢氧化钡不仅能水解 α -去氧糖上的酰基，还能水解羟基糖和苷元上的酰基；氢氧化钠、氢氧化钾水解能力最强，不仅能使上述苷元和糖上的所有酰基都水解，还能使强心苷的内酯环开环，只不过内酯环在水溶液中遇碱开环后再酸化能重新闭环，但在醇溶液中遇碱开环后则会发生异构化而不能重新闭合成原来的内酯环。

(1) 甾体母核的颜色反应:

甾类成分在无水条件下，遇酸能产生不同的颜色变化，可用于检识甾体母核。

- 1) 醋酐-浓硫酸 (Liebermann-Burchard) 反应: 将试样溶于氯仿，加浓硫酸-醋酐 (1 : 20) 试剂，反应液呈黄→红→蓝→紫→绿等变化，最后褪色。
- 2) 三氯醋酸 (Rosenheim) 反应: 将试样溶于氯仿，加 25% 的三氯仿醋酸乙醇溶液 (也可做纸色谱显色用)，反应液呈红色至紫色。
- 3) 浓硫酸 (Salkowski) 反应: 在试管中将试样溶于氯仿，沿管壁加入浓硫酸，静置，氯仿层呈血红色或青色，硫酸层有绿色荧光。
- 4) 三氯化锑 (或五氯化锑) 反应: 将试样的醇溶液点于滤纸上，喷 20% 三氯化锑 (或五氯化锑) 的氯仿溶液 (不含乙醇和水)，于 $60^{\circ}\text{C} \sim 70^{\circ}\text{C}$ 加热 3 ~ 5 分钟，样品处呈灰蓝、蓝、灰紫等颜色的斑点。。

(2) C17 位上不饱和内酯环的颜色反应

甲型强心苷在碱性醇溶液中，由于五元不饱和内酯环上的双键转位，产生 C22 活性亚甲基，故能与下列活性亚甲基试剂反应而显色。乙型强心苷在碱性醇溶液中不能产生活性亚甲基，因而无此类反应。可利用此性质区分甲型强心苷与乙型强心苷。

1) 亚硝酰铁氰化钠试剂 (Legal 反应)：将试样 1 ~ 2mg 溶于 2 ~ 3 滴吡啶中，加 3% 亚硝酰铁氰化钠溶液和 2mol/L 氢氧化钠溶液各 1 滴，反应液呈深红色渐渐褪去。

反应机制可能是由于活性亚甲基与活性亚硝基缩合生成异亚硝酰衍生物的盐而呈色。凡分子中有活性亚甲基者均有此颜色反应。

2) 间二硝基苯试剂 (Raymond 反应)：将试样 1mg 溶于少量 50% 乙醇，加 1% 间二硝基苯乙醇溶液 0.1ml，摇匀后再加 20% 氢氧化钠溶液 0.2ml，反应液呈紫红色。

反应机制是活性亚甲基与间二硝基苯缩合后，再与过量的间二硝基苯作用氧化生成醌式结构而显色。部分间二硝基苯自身可还原为间硝基苯胺。

3) 3, 5 - 二硝基苯甲酸试剂 (Kedde 反应)：将试样溶于甲醇或乙醇，加入 3, 5 - 二硝基苯甲酸试剂 (A 液：2% 3, 5 - 二硝基苯甲酸甲醇或乙醇溶液；B 液：2mol/L 氢氧化钾溶液，用前等量混合) 3 ~ 4 滴，产生红色或紫红色。

4) 碱性苦味酸试剂 (Baljet 反应)：将试样溶于甲醇或乙醇，加入碱性苦味酸试剂 (A 液：1% 苦味酸甲醇或乙醇溶液；B 液：5% 氢氧化钠水溶液，用前等量混合) 数滴，产生橙色或橙红色。此反应有时速度较慢，需放置数分钟后才能显色。

(3) α -去氧糖的颜色反应

4. 显色反应

1) 三氯化铁-冰醋酸 (Keller-Kiliani) 反应 (又称 K-K 反应): 在试管中将试样溶于冰醋酸, 加入 20% 三氯化铁水溶液一滴, 混匀后倾斜试管, 再沿管壁徐徐加入浓硫酸, 观察界面和醋酸层的颜色变化, 有 α -去氧糖存在时, 醋酸层显蓝色, 界面的颜色随浓硫酸对苷元所起的作用而逐渐向下层扩散, 具体颜色随苷元上羟基及双键的位置和数目不同而有差异, 可呈红、绿、黄等色, 久置后因碳化颜色转暗。

这是 α -去氧糖的特征反应, 对游离的 α -去氧糖以及 α -去氧糖与苷元相连的苷都能显色。但对 α -去氧糖与葡萄糖或其它羟基糖连接的二糖、三糖, 因在此条件下较难水解出 α -去氧糖, 故不呈色,

2) zhan 吨氢醇反应: 取试样少许, 加 zhan 吨氢醇试剂 (10mgzhan 吨氢醇溶于 100ml 冰醋酸中, 加入 1ml 浓硫酸) 1ml, 水浴加热 3 分钟, 若分子中有 α -去氧糖, 即显红色。

3) 对-二甲氨基苯甲醛反应: 将试样的醇溶液点于滤纸上, 喷对-二甲氨基苯甲醛试剂 (1% 对-二甲氨基苯甲醛的乙醇溶液 4ml, 加浓盐酸 1ml,) 于 90°C 加热 30 秒, 若分子中有 α -去氧糖, 即显灰红色斑点。

三 强心苷的提取分离色谱检识

强心苷的提取与分离

提取

分离

色谱鉴定

纸色谱

薄层色谱



强心苷的分离提纯通常比较复杂与困难，因为它在植物中的含量一般都比较低（1%以下），而且同一中药中所含的强心苷类成分不仅种类多、结构性质相近，还易受植物体内酶、酸的影响生成相应的次生苷，从而增加了成分的复杂性，同时共存的糖类、鞣质、皂苷、色素等，往往能影响或改变强心苷的溶解性，这些都增加了提取分离工作的难度。

提取时还需考虑强心苷在植物体中的存在形式。如需提取原生苷，要注意抑制酶的活性，防止酶水解的发生。措施诸如原料采收后要低温（50℃～60℃）通风快速干燥、保存期间注意防潮、用乙醇提取以破坏酶的活性。同时还要注意在提取过程中避免酸或碱的影响。如需提取次生苷，则要利用酶的活性，如采用发酵法进行酶解等。

(一) 提取

提取强心苷通常用 70% ~ 80% 的乙醇为溶剂，若原料为种子类药材或含脂类杂质较多时，需先用石油醚或汽油脱脂处理后再提取；若原料为叶或全草，含叶绿素较多时，可用析胶法，将醇提液浓缩后静置，使叶绿素等脂溶性杂质成胶状沉淀析出，滤过除去，也可用活性炭吸附法除去稀醇提取液中的叶绿素。提取液中共存的糖、水溶性色素、鞣质、皂苷、酸性及酚性等物质可用氧化铝、聚酰胺吸附法或铅盐沉淀法除去，但需注意强心苷也有可能被吸附而损失。

提取液经上述初步除杂后，可用氯仿和不同比例的氯仿 - 甲醇（乙醇）溶液依次萃取，将强心苷按极性大小不同分为若干部分，但每一部分仍为极性相似强心苷的混合物，需做进一步分离。

(二) 分离

混合强心苷的分离可用萃取法、逆流分溶法和色谱法，并对其中含量较高的组分选用适当溶剂反复结晶以获得单体。多数情况下，由于混合强心苷的组成复杂，往往需要几种方法配合使用，尤其结合各种色谱法进一步分离。

常用的色谱法有吸附色谱和分配色谱。分离亲脂性强心苷（如单糖苷、次生苷）和苷元时，一般选用吸附色谱，吸附剂用硅胶或中性氧化铝，洗脱剂可用氯仿 - 甲醇、醋酸乙酯 - 甲醇、苯、丙酮等。分离弱亲脂性强心苷时，宜用分配色谱，常用支持剂为硅胶、硅藻土、纤维素，洗脱剂为不同比例的醋酸乙酯 - 甲醇 - 水或氯仿 - 甲醇 - 水。

（三）色谱鉴定

纸色谱

强心苷的纸色谱常用的溶剂系统多由氯仿、醋酸乙酯、苯、甲苯等有机溶剂与水混合而成，但因水在这些溶剂中的溶解度较小，可通过加入适量乙醇的方法来增加溶剂系统的含水量，以利于弱亲脂性强心苷的分离。

通常强心苷的亲脂性较强时，多将滤纸预先用甲酰胺或丙二醇浸渍数分钟作为固定相，以苯或甲苯（用甲酰胺饱和）为移动相。当强心苷的亲脂性较弱时，仍可以前者为固定相，只是将移动相改为极性较大的溶剂，如用二甲苯和丁酮的混合液，或氯仿、苯和乙醇的混合液，或用氯仿－四氢呋喃－甲酰胺（50：50：6.5）、丁酮－二甲苯－甲酰胺（50：50：4）等溶剂系统作移动相。亲水性较强的强心苷，宜用水浸透滤纸作固定相，用水饱和的丁酮或乙醇－甲苯－水（4：6：1）、氯仿－甲醇－水（10：4：5或10：8：5）作移动相。

（三）色谱鉴定

在强心苷的薄层色谱中，以分配色谱的分离效果较好。不但所得色斑颜色清晰、色泽集中，而且薄层上能承载的样品量也较大，因此样品量稍大时也不会出现拖尾现象。分配色谱主要用于分离极性较强的强心苷类化合物，常用硅藻土、纤维素粉作支持剂，固定相可用甲酰胺、二甲基甲酰胺、乙二醇等，移动相用氯仿 - 丙酮（4：1）、氯仿 - 正丁醇（19：1）等溶剂系统。

强心苷的薄层色谱鉴定也可用吸附色谱，但因强心苷分子中常含有较多的极性基团（如多糖苷或苷元上的极性基团多），因而不宜用吸附性能强的吸附剂如氧化铝，而多用硅胶，展开剂系统有二氯甲烷 - 甲醇 - 甲酰胺（80：19：1）、醋酸乙酯 - 甲醇 - 水（80：5：5）等含有少量水或甲酰胺的混合溶剂，可有效减轻拖尾现象。

强心苷的纸色谱和薄层色谱中常用的显色剂有：① 2% 3, 5- 二硝基苯甲酸乙醇溶液与 2mol/L 氢氧化钾水溶液等体积混合，喷后强心苷显红色，几分钟后褪色。② 1% 苦味酸水溶液与 10% 氢氧化钠水溶液（95：5）混合，喷后于 95℃ 左右烘约 5 分钟，强心苷显橙红色。③ 2% 三氯化锑的氯仿溶液，喷后于 100℃ 烘 5 分钟即显色，颜色随强心苷及苷元结构的不同而不同。

任务一 黄花夹竹桃中强心苷化合物的提取分离技术



学习目标



黄花夹竹桃中强心苷化学成分的提取分离技术



必备知识



一 学习目标

1

掌握黄花夹竹桃中强心苷类化学成分的提取分离原理及操作技术。

学习目的

2

掌握黄花夹竹桃中强心苷类化合物的提取、分离及鉴定技术。

熟悉黄花夹竹桃中强心苷类化合物的结构及性质。

了解黄花夹竹桃中强心苷类化合物的存在及生物活性。

知识要求

3

熟练进行黄花夹竹桃中强心苷类化合物的提取、分离及鉴定操作。

学会黄花夹竹桃中强心苷类化合物的色谱鉴定技术。

能力要求



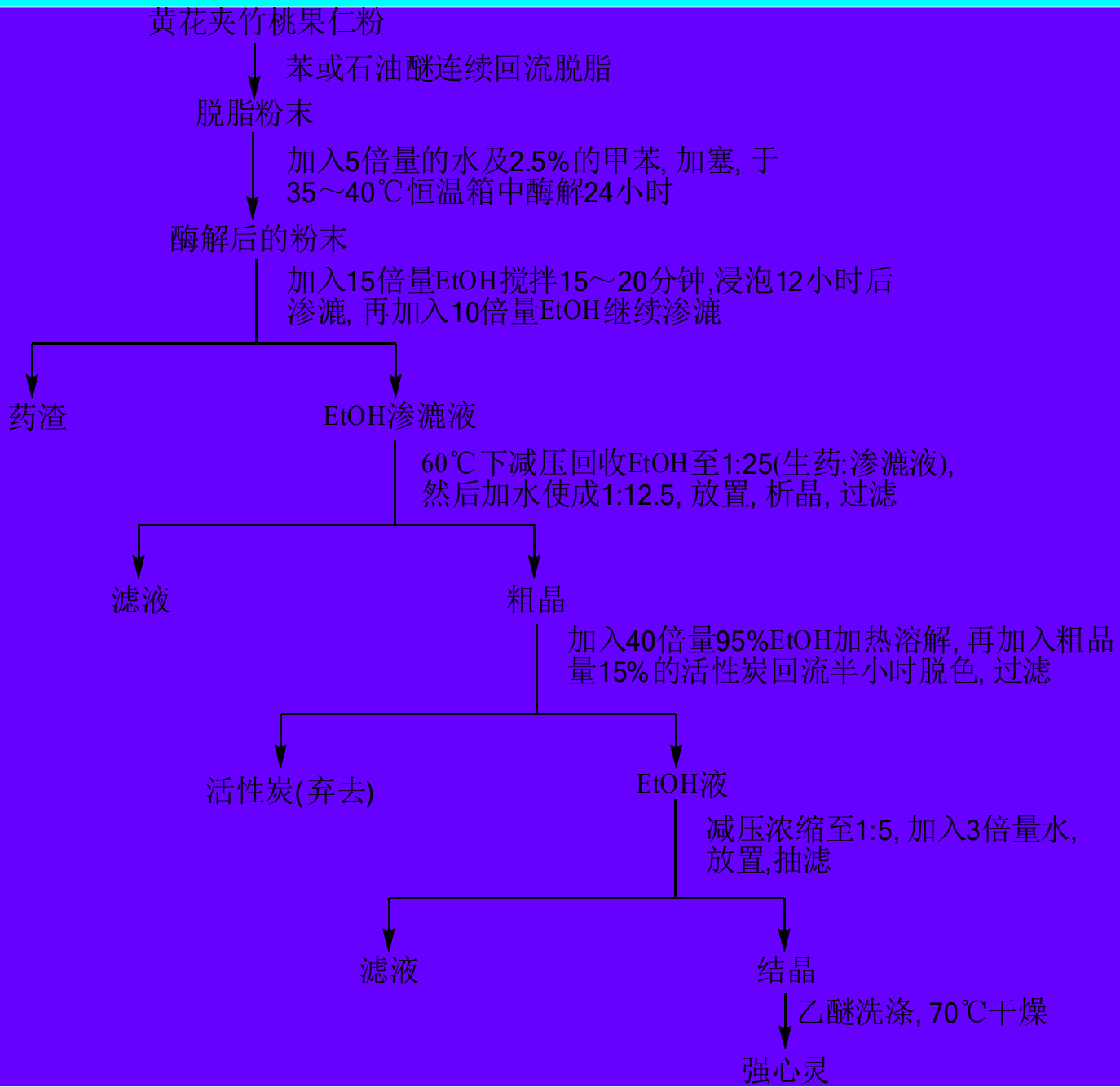
二 黄花夹竹桃中强心苷类化学成分的提取分离技术

黄花夹竹桃（*Thevetia Peruviana*）为夹竹桃科植物。性寒味苦，有毒，具有强心利尿、祛痰定喘、祛瘀镇痛功效。临床用于治疗心力衰竭、喘息咳嗽、跌打损伤、肿痛等。

从黄花夹竹桃果仁中可提制强心灵，方法是以脱脂后的果仁粉末为原料，先进行发酵酶解处理，再以乙醇为溶剂从中渗漉提取总次生苷，提取液于 60℃ 以下减压浓缩，放冷，即得强心灵粗品，继而用乙醇溶解粗品，活性炭脱色，重结晶，即得强心灵纯品，



黄花夹竹桃中强心苷的提取工艺流程：



若要继续分离强心灵中的5种单体成分, 可用柱色谱, 以中性氧化铝为吸附剂, 用苯-氯仿(1:1、1:3、1:4)、氯仿、氯仿-甲醇(99.5:0.5、99:1、98:2)、甲醇依次洗脱, 可先后得到极性由小到大的各个成分, 即: 单乙酰黄夹次苷乙、黄夹次苷乙、黄夹次苷甲、黄夹次苷丙、黄夹次苷丁。

知 识 链 接

氧化铝是一种极性吸附剂，对极性大的成分吸附力
强，故成分的极性越大，由于被吸附力越强，在色谱中的
移动速度越慢，在柱内保留时间越长，就越后被洗脱。因
此混合物中的各成分将按极性由小至大的顺序依次被洗脱
下来。

北马兜铃果实中马兜铃酸 A
的提取

北马兜铃种子中马兜铃
酸 D 的提取

三 必备知识

(一) 黄花夹竹桃中主要有效成分结构、理化性质

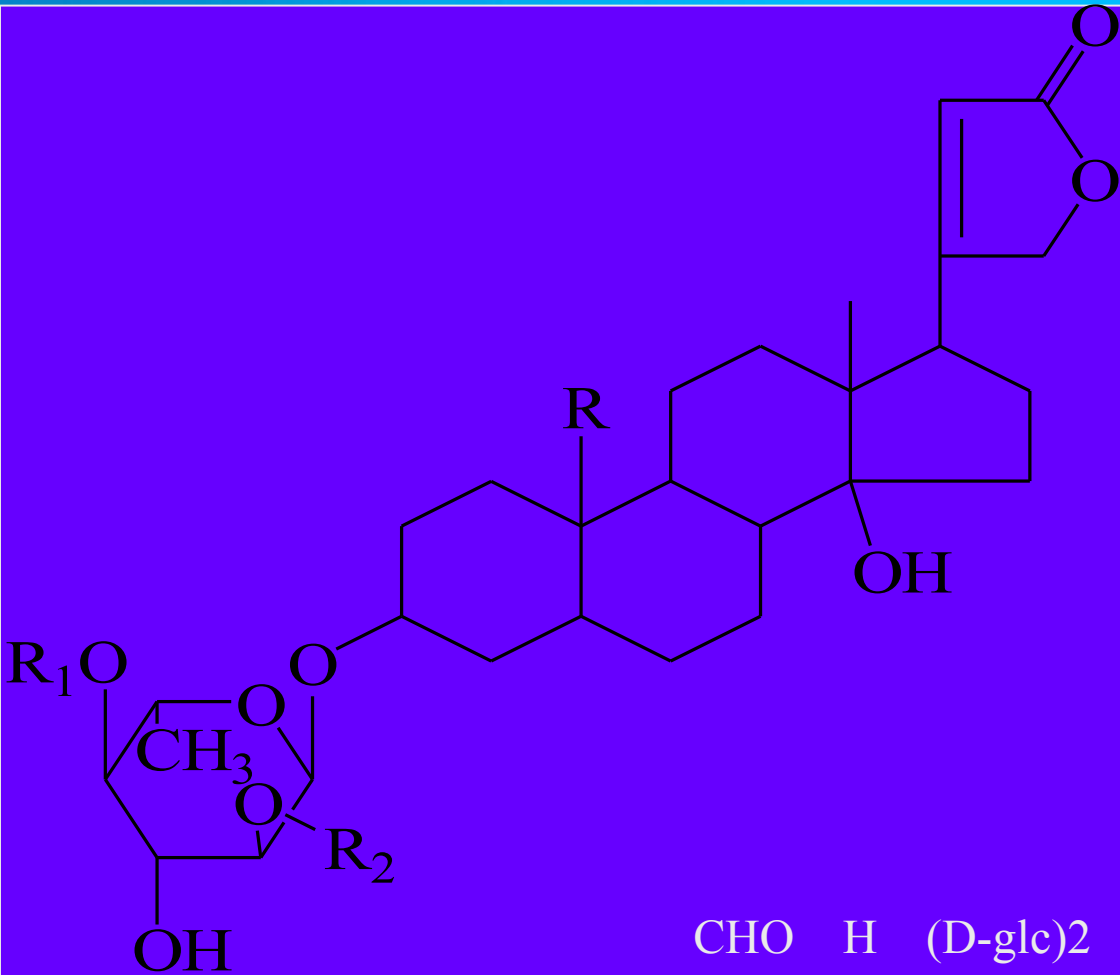
(二) 黄花夹竹桃主要有效成分的提取分离



（一）黄花夹竹桃中强心苷类主要效成分及结构

黄花夹竹桃果仁中含有多多种强心苷类成分，总苷含量约 8% ~ 10%，主要为 2 种原生苷：黄夹苷甲、黄夹苷乙（thevetin A、B），以及 5 种次生苷（黄夹次苷甲、乙、丙、丁和单乙酰黄夹次苷乙），用酶解法可获得总次生苷（又称黄夹苷，商品名为强心灵），其强心效价高，约 5 倍于原生苷。次生苷的强心作用以黄夹次苷乙最强，黄夹次苷甲次之，单乙酰黄夹次苷乙最弱。

强心灵以黄夹次苷甲、黄夹次苷乙和单乙酰黄夹次苷乙为主要成分，为白色结晶性粉末，无臭，易溶于甲醇、乙醇、氯仿，微溶于乙醚、水，不溶于苯及石油醚。



	R	R1	R2
黄夹苷甲	CHO	H	(D-glc)2
黄夹苷乙	CH3	H	(D-glc)2
黄夹次苷甲	CHO	H	H
黄夹次苷乙	CH3	H	H
黄夹次苷丙	CH2OH	H	H

	R	R1	R2
黄夹苷甲			
黄夹苷乙			
黄夹次苷甲			
黄夹次苷乙			
黄夹次苷丙			
黄夹次苷丁			

(二) 黄花夹竹桃中强心苷的提取分离

由于强心灵为次生苷的混合物，故提取时首先要利用酶的活性，用发酵法水解去掉原生苷分子中的葡萄糖生成单糖苷，继而根据其易溶于乙醇的性质提取总次生苷。再利用总次生苷中各成分的极性大小不同用氧化铝柱色谱——分离。

课 堂 互 动

- 1、用前述知识说明脱脂后的黄花夹竹桃果仁粉可否直接用乙醇为溶剂来提取和制备强心灵。
- 2、根据强心灵中的五种单糖苷的结构，分析其用氧化铝柱色谱分离的洗脱先后顺序。

任务二 毛地黄中强心苷化合物的提取分离技术



学习目标



毛地黄中强心苷化学成分的提取分离技术



必备知识



一 学习目标

1

掌握毛地黄中强心苷类化学成分的提取分离原理及操作技术。

学习目的

2

掌握毛地黄中强心苷类化合物的提取、分离及鉴定技术。
熟悉毛地黄中强心苷类化合物的结构及性质。
了解毛地黄中强心苷类化合物的存在及生物活性。

知识要求

3

熟练进行毛地黄中强心苷类化合物的提取、分离及鉴定操作。
学会毛地黄中强心苷类化合物的色谱鉴定技术。

能力要求



二 毛地黄中强心苷类化学成分的提取分离技术

毛花洋地黄（*Digitalis lanata*）是玄参科植物，应用于临床已有百年历史，至今仍是治疗心力衰竭的有效药物。

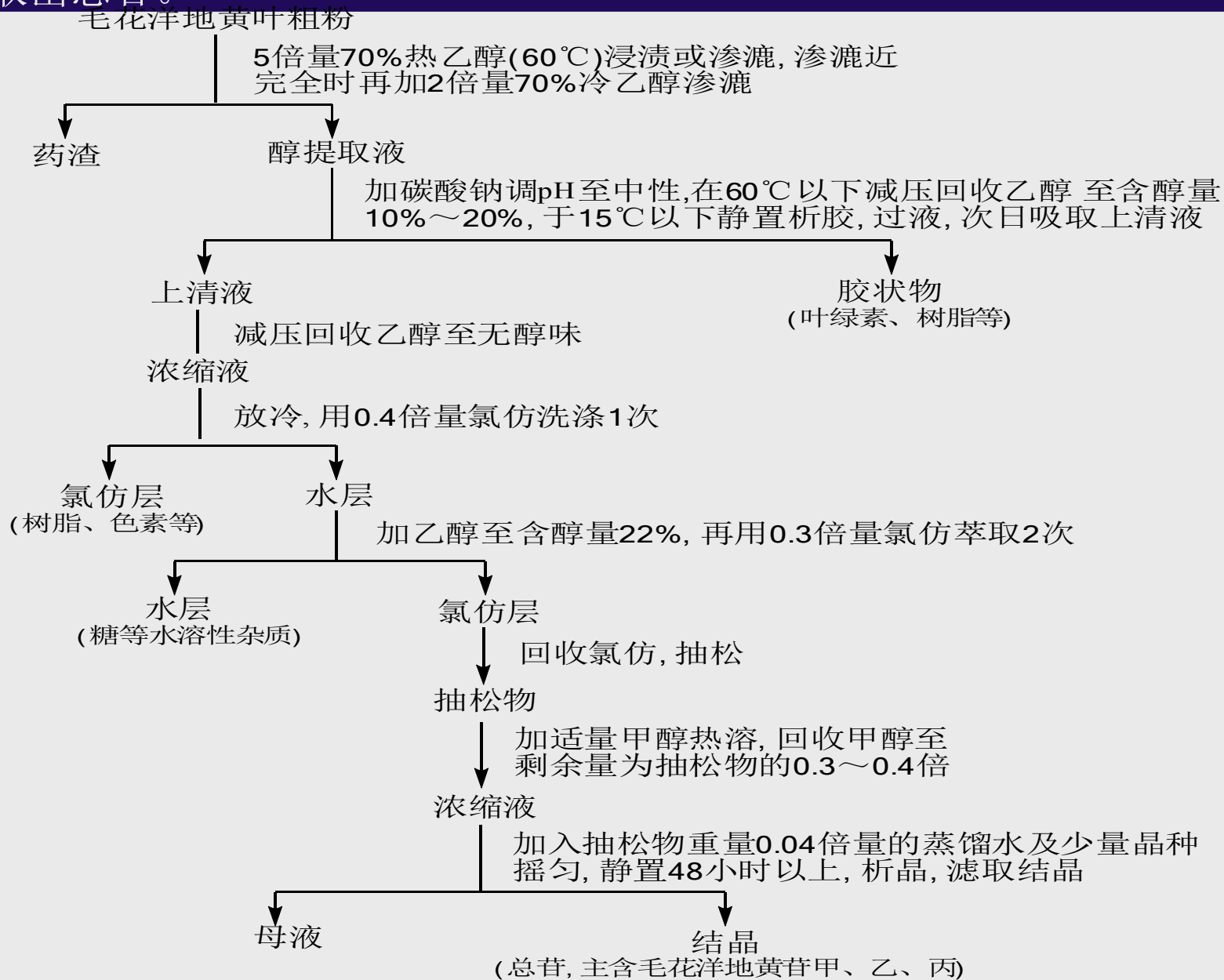
毛花洋地黄是制备强心药西地兰（cedilanid，又称去乙酰毛花洋地黄苷丙）和地高辛（digoxin，又称异羟基洋地黄毒苷）的主要原料。

西地兰的提制：西地兰是毛花洋地黄苷丙的去乙酰化物。其提制工艺分为提取总苷、分离苷丙、苷丙去乙酰基三步。



1. 提取总苷

根据溶解性用乙醇提取原料药，浓缩后经析胶、氯仿洗涤除去脂杂，再含醇氯仿萃取出总苷。



由于要提取的总苷均为原生苷，可溶于乙醇，且乙醇还可抑制酶的活性，防止酶水解的发生，故选用乙醇为提取溶剂。又因强心苷对酸碱不稳定，故醇提液需调至中性再减压回收。继而用氯仿洗除去脂杂（苷丙因在苷甲、乙、丙三者中极性最大，最难溶于氯仿而留在水层），最后利用苷甲、乙、丙均可溶于氯仿－乙醇（3：1或2：1）用含醇氯仿萃取出总苷同时与停留在水层中的水杂分离。

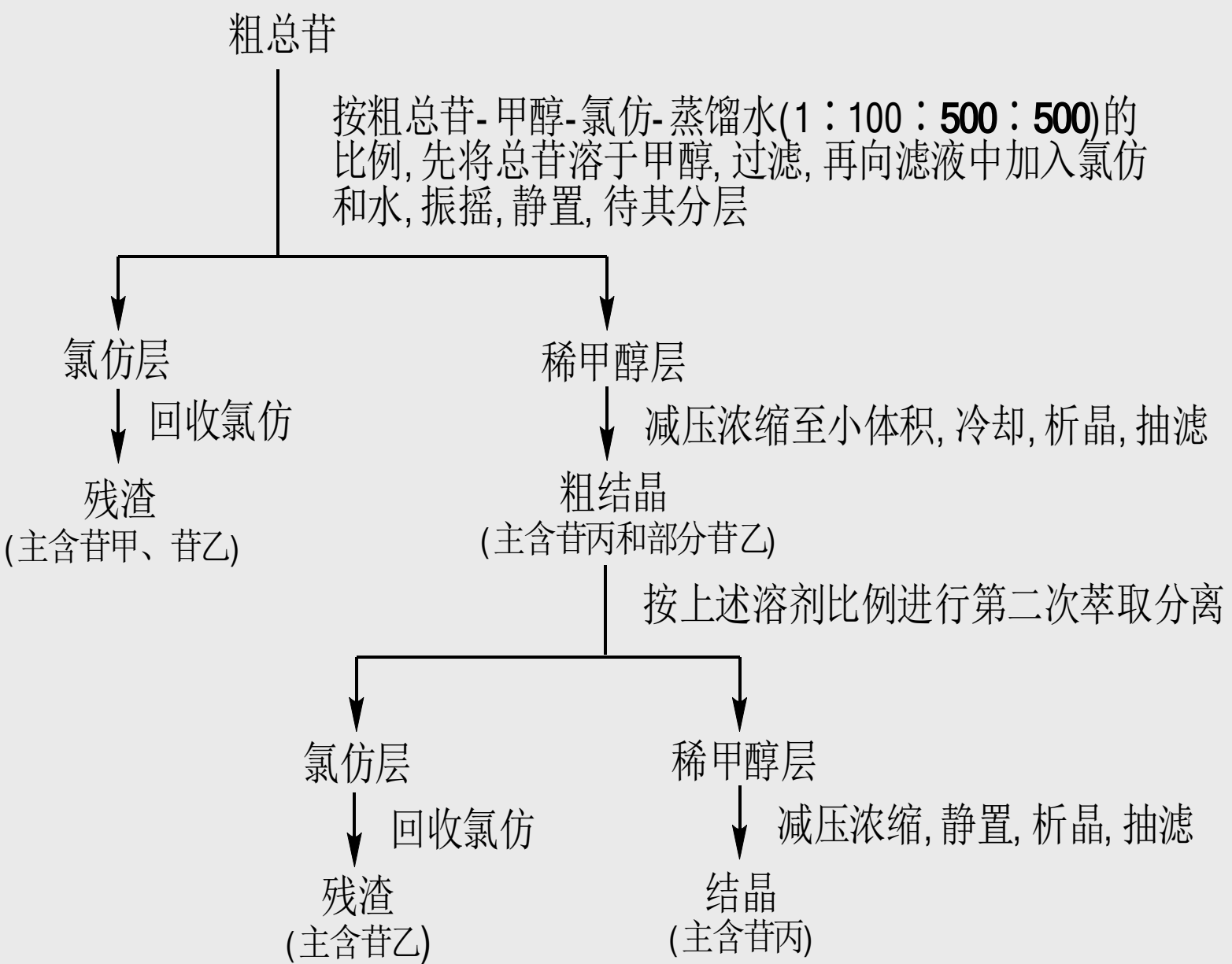
2. 分离苷丙

根据苷甲、乙、丙三者的极性和溶解度的差别，可从总苷中分离出苷丙。三者溶解度见表 7-1

表 7-1 毛花洋地黄苷甲、乙、丙的溶解度

化合物	水	甲醇	乙醇	氯仿
毛花洋地黄苷甲	不溶 (1 : 16000)	1 : 20	1 : 40	1 : 125
毛花洋地黄苷乙	几乎不溶	1 : 20	1 : 40	1 : 550
毛花洋地黄苷丙	不溶 (1 : 18500)	1 : 20	1 : 45	1 : 1750

分离流程如下：



由于三者的苷元上所含羟基的数目和位置不同，
决

定了极性由大至小顺序为：苷丙>苷乙>苷甲。其中
极性小的化合物（苷甲、乙）在非极性溶剂（氯仿）
中溶解度大，极性较大者（苷丙）则在极性溶剂（稀
甲醇）中溶解度大，据此可用甲醇－氯仿－水混合溶
剂

萃取，使毛花洋地黄苷甲、乙、丙得以分离。

3. 去乙酰基

毛花洋地黄苷丙的去乙酰基比较容易，利用氢氧化钙即可水解去掉乙酰基。

毛花洋地黄苷丙



按苷丙-甲醇-氢氧化钙-蒸馏水(1g : 33ml : 50~70mg : 33ml)的比例, 先将苷丙溶于甲醇、氢氧化钙溶于水中, 分别过滤, 混合

混合液
(反应液)



静置过夜, 测pH, 至水解液稍显碱性, pH接近7时, 水解完毕, 用1%HCL调至中性, 过滤

滤液



减压浓缩至小体积, 放置过夜, 析晶

粗晶



用150倍甲醇重结晶

结晶

(去乙酰毛花洋地黄苷丙)

碱性试剂可使强心苷分子中的酰基水解、内酯环开裂，但强心苷分子中的苷键不会被碱水解破坏，而且氢氧化钙只能水解去掉酰基，并不能破坏强心苷分子中的内酯环。

三 必备知识

(一) 毛地黄中主要有效成分结构及理化性质

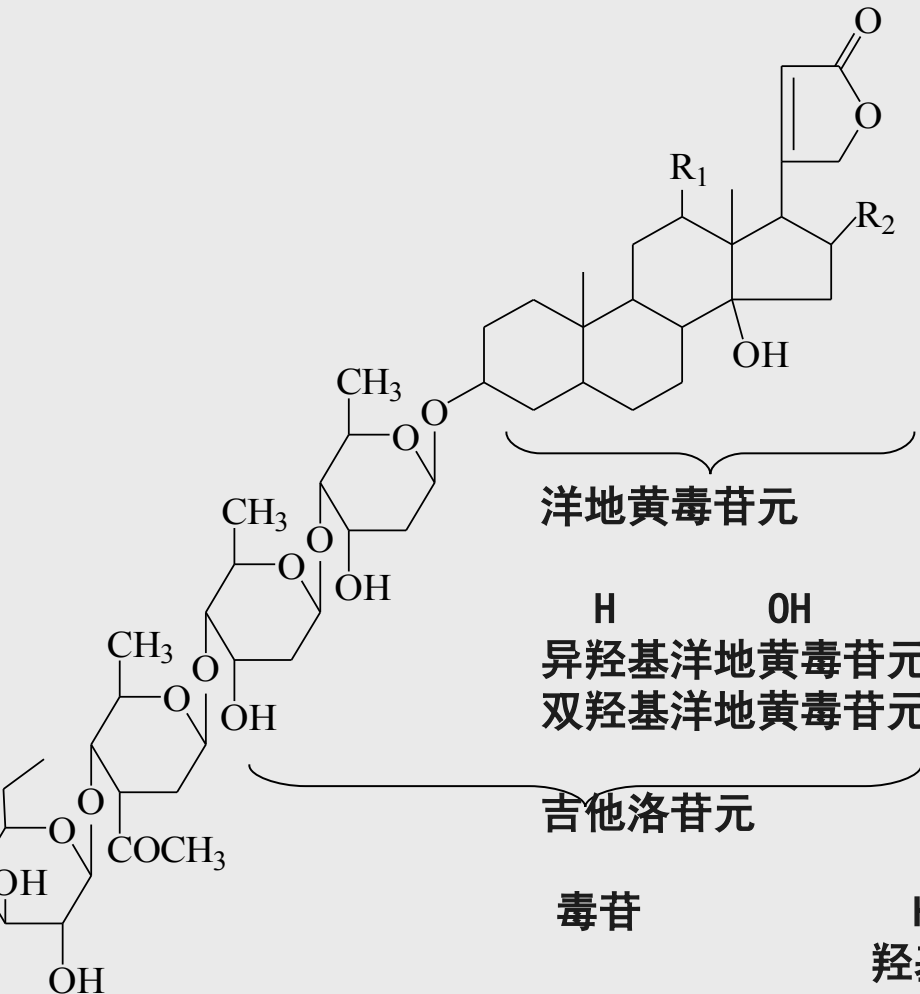
(二) 毛地黄中强心苷的提取分离



（一）毛地黄中主要有效成分的结构、理化性质

毛花洋地黄叶中含有 30 余种强心苷，主要由 5 种苷元与不同的糖缩合而成，多为次生苷。属于原生苷的有毛花洋地黄甲、乙、丙、丁、戊（lanatoside A、B、C、D、E），其中以苷甲和苷丙的含量较高。

毛花洋地黄苷丙上的乙酰基去掉，即去乙酰毛花洋地黄苷丙，商品名为西地兰，为无色结晶， $\text{mp} 265^{\circ}\text{C} \sim 268^{\circ}\text{C}$ （分解）， $[\alpha]_{\text{D}20} + 12.2$ 。（75%乙醇）。能溶于水（1：500）、甲醇（1：200）或乙醇（1：2500），微溶于氯仿，几乎不溶于乙醚。



洋地黄毒苷元

异羟基洋地黄毒苷元
双羟基洋地黄毒苷元

吉他洛苷元

毒苷

异羟基洋地黄毒苷

毒苷

苷甲

吉他洛苷
OH

毛花洋地黄苷丙

R1 H R2 H
羟基洋地黄毒苷元

OH OH H
OH OCH

R1 H R2
洋地黄

H H
羟基洋地黄毒苷

OH OH OH
双羟基洋地黄
R1 R2
毛花洋地黄

H H
毛花洋地黄苷乙

OH OH
OCH

(二) 毛花洋地黄中主要有效成分的提取分离

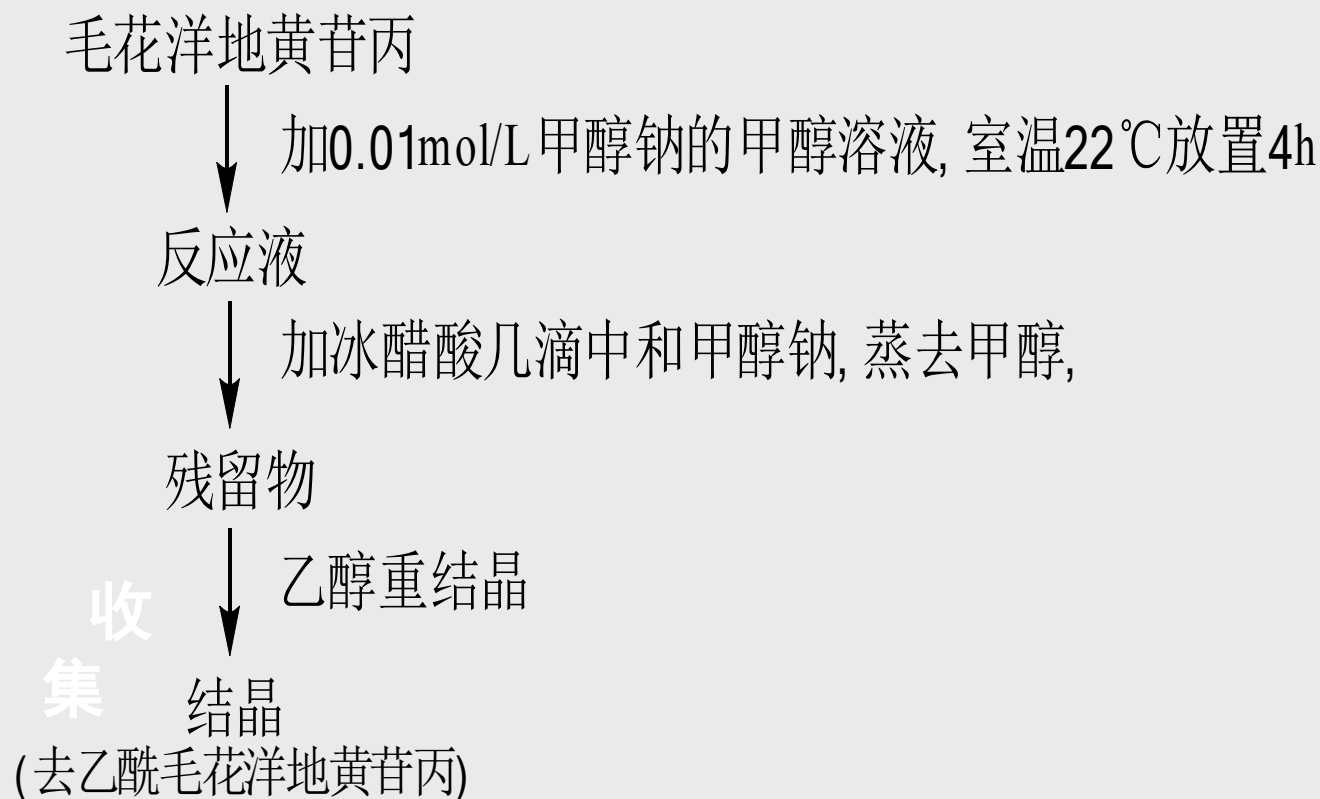
根据乙醇即能破坏酶的活性又能使总苷溶于其中的性质进行提取，并经除脂杂、水杂后得总苷，再用一定比例的甲醇-氯仿-水溶剂系统萃取，利用苷甲、乙、丙三者中苷丙的极性最大，最难溶于氯仿而分离出苷丙，最后利用氢氧化钙能使强心苷分子中的酰基水解去掉的性质制得去乙酰毛花洋地黄苷丙（西地兰）。

课 堂 互 动

请分析毛花洋地黄苷甲、乙、丙三者的极性与结构的关系。

凝胶的预处理

毛花洋地黄苷的去乙酰基还可利用少量的甲醇钠做催化剂，将毛花洋地黄苷进行甲醇分解反应也能得到去乙酰基毛花洋地黄苷，据报到本法不论在产量还是分离操作方面均优于其他水解方法。具体操作如下：



任务三 铃兰中强心苷化合物的提取分离技术



学习目标



铃兰中强心苷化学成分的提取分离技术



必备知识



一 学习目标

1

掌握铃兰中强心苷
化学成分的提取分
离原理及操作技术。

学习目的

2

掌握铃兰中强心苷
类化合物的提取、
分离及鉴定技术。
熟悉铃兰中强心苷
化合物的结构及性
质。
了解铃兰中强心苷
类化合物的存在及
生物活性。

知识要求

3

熟练进行铃兰中
强心苷类化合物的
提取、分离及
鉴定操作。
学会铃兰中强心
苷类化合物的色
谱鉴定技术。

能力要求

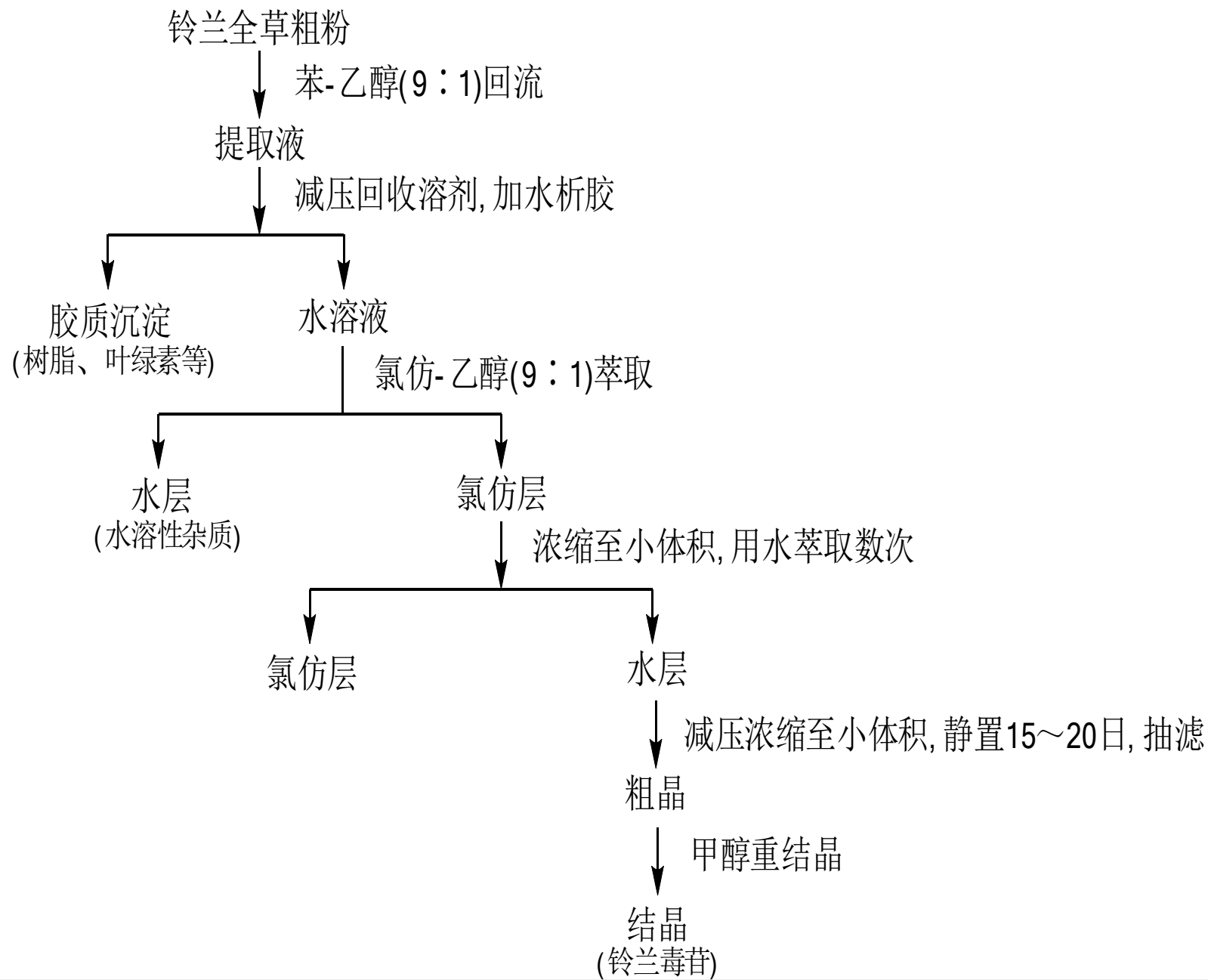


二 铃兰中强心苷类化学成分的提取分离技术

铃兰（*Convallaria keiskei*）是百合科植物，具有强心、利尿的功效。铃兰含多种强心苷类化学成分，有的强心作用极强，如铃兰毒苷的强心作用约为 G- 毒毛旋花子苷效价的 1.22 倍，约为洋地黄毒苷效价的 3.53 倍，作用迅速，可用于治疗克山病，但毒性性也较大。从铃兰中提取铃兰毒苷的工艺流程如下：

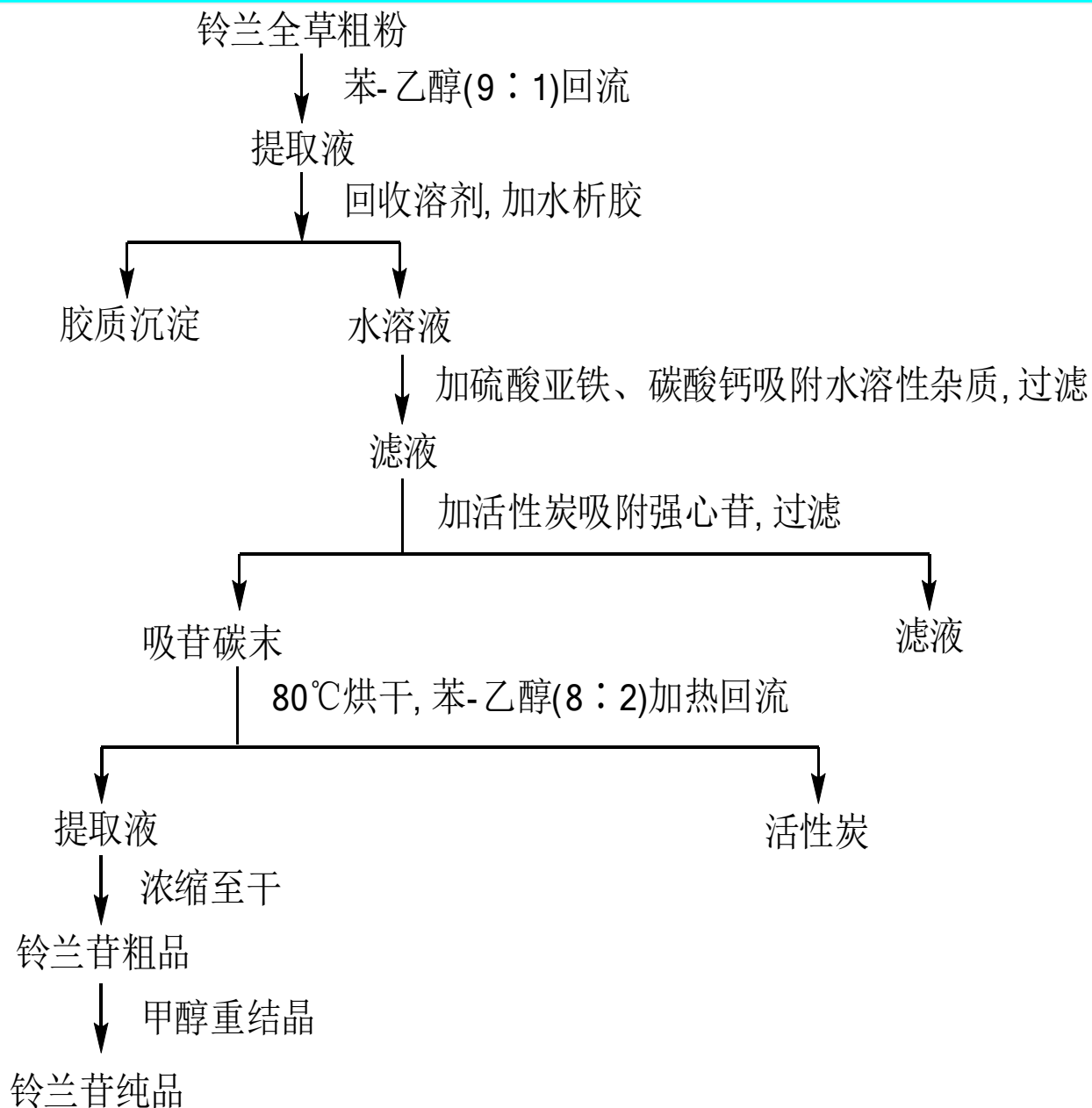


1. 溶剂法



2. 活性炭吸附法

从铃兰草中提取分离铃兰毒苷还可采用下列方法：



各种强心苷的提取多以醇或稀醇为提取溶剂，虽提取率较高，但提取物中杂质也较多，进一步分离和纯化比较困难。有报道以苯-乙醇、氯仿-乙醇、乙醇-水等混合溶剂以及水分别作溶剂提取铃兰毒苷，并对实验结果进行了比较，结果显示乙醇-水（1：5、1：9）提取率最高，但水溶性杂质最多。苯-乙醇和氯仿-乙醇混合溶剂的提取效率虽较低，但水溶性杂质大大低于前者，综合分析拟定了铃兰毒苷的苯-乙醇（9：1）提取分离工艺路线，并经放大实验得出了本生产工艺简单、生产成本低，可用于工业化生产的结论。

三 必备知识

(一) 铃兰中主要有效成分的结构、理化性质

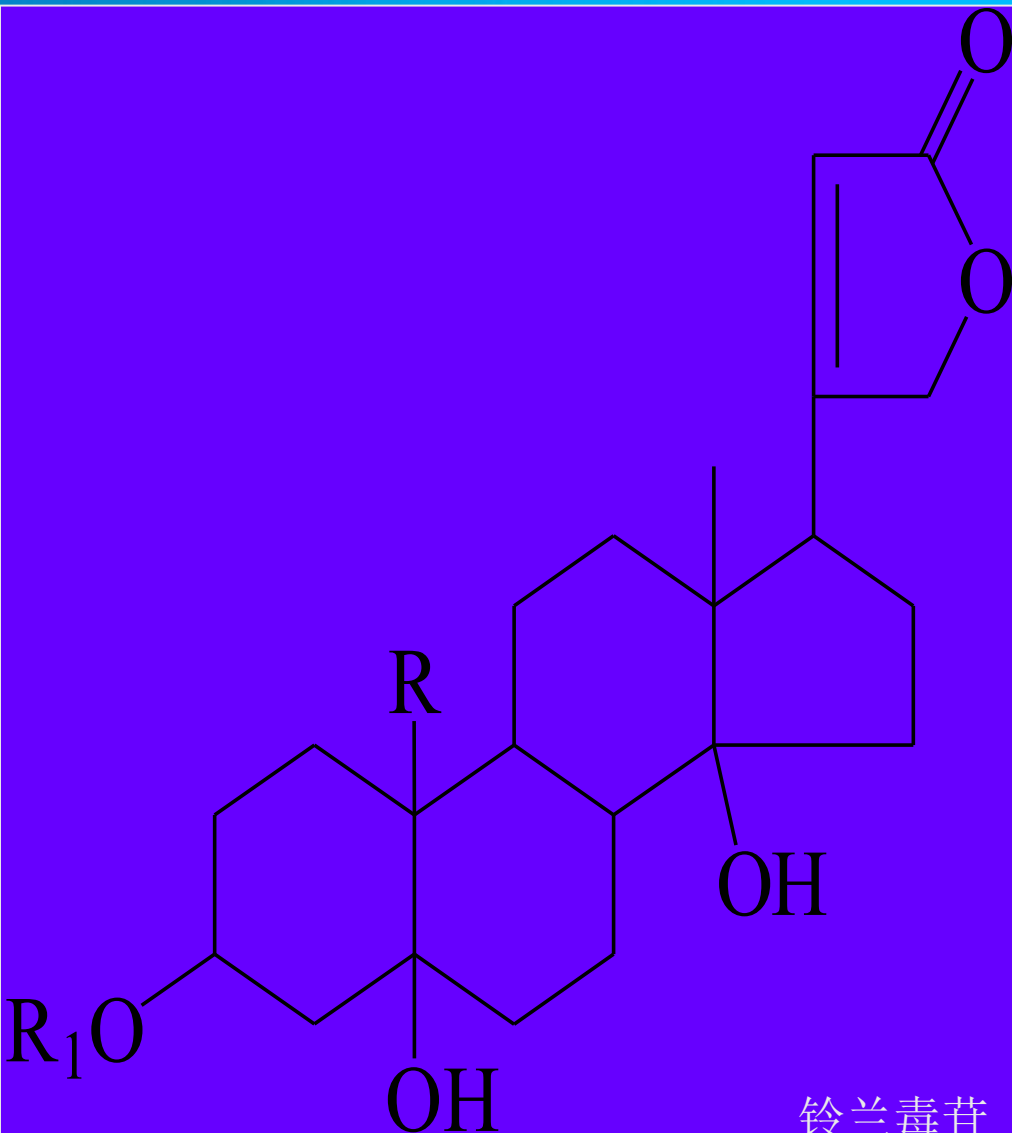
(二) 铃兰中主要有效成分的提取分离



(一) 铃 兰中强心苷类主要效成分及结构

铃兰全草（不带花地上部分）含总强心苷约 0.2%，有铃兰毒苷（convallatoxin）、铃兰苷（convallaside）、铃兰醇苷（convallatoxol）、去葡萄糖桂竹香苷（desglucocheirotxin）等约十种强心苷。此外，铃兰中还含有多多种皂苷、树脂和色素等杂质。

铃兰毒苷为白色针晶，mp. 240 ~ 242℃，可溶于甲醇、乙醇和丙酮，微溶于氯仿、水、醋酸乙酯，不溶于苯、乙醚及石油醚。



铃兰毒苷
鼠李糖

铃兰苷
L- 鼠李糖 -O- 葡萄糖
铃兰毒醇苷
糖

R

R1

CHO L-

CHO

CH₂OH L- 鼠李

（二）铃兰中主要有效成分的提取分离

根据溶解性选用苯－乙醇（9：1）为溶剂提取铃兰毒苷，提取液经浓缩并加水析胶后，可用溶剂法或吸附法分离获得铃兰毒苷。

知 识 拓 展

目前国际上已研制出铃兰毒苷速效强心剂，每千克 10 万美元。同时铃兰中还含有多种黄酮类化合物，对冠心病、肝炎、胆道疾病有疗效。另外铃花中芳香油含量较高，铃兰浸膏是一种高级香料，在国际上被列为上等名贵香料。市场行情十分看好。

学习小结

(一) 学习内容

皂苷类化合物

结构类型

强心甾烯类（甲型）、海葱甾二烯类（乙型）

理化性质

性状、溶解性、显色反应、水解性

提取分离

提取、分离

色谱鉴定

纸色谱、薄层色谱

结构测定

紫外、红外、核磁、质谱

应用实例

黄花夹竹桃、毛地黄、铃兰



(二) 学习方法与体会

学习时应遵循“结构→性质”的认知规律，根据强心苷类化合物的结构特点，分析该类成分的理化性质，进而设计分析其提取分离工艺。



目标检测

一、选择题

(一) 单选题

1. 在苷的分类中，被分类为强心苷的依据是因其（ ）。

- A、苷元的结构 B、苷键的构型 C、苷键原子的种类
D、分子结构与生理活性 E、含有 α -去氧糖

2. 水解 I 型强心苷多采用（ ）。

- A、强烈酸水解 B、缓和酸水解 C、酶水解 D、碱水解

3. 能区别甲型强与乙型强心苷的反应是（ ）。

- A、醋酐-浓硫酸反应 B、三氯化锑反应
C、Kedde 反应 D、K-K 反应 E、Salkowski 反应

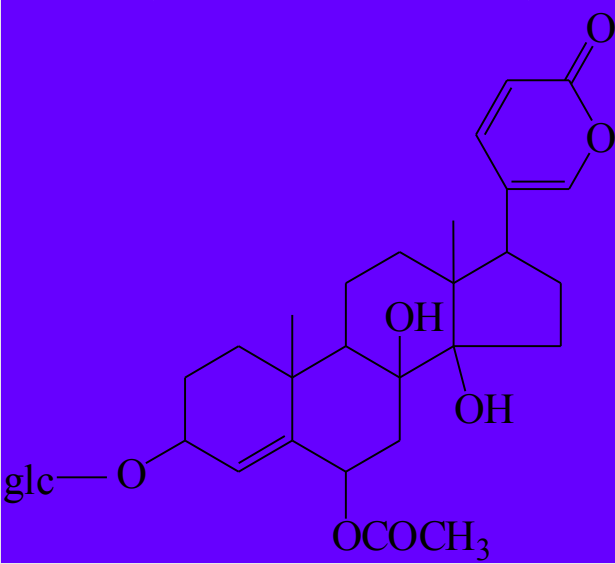
4. 提取强心苷常用的溶剂是（ ）。

- A、水 B、乙醇 C、70%~80% 乙醇 D、含水氯仿 E、含醇氯仿

5. 与强心苷共存的酶（ ）。

- A、只能使 α -去氧糖之间的苷键断裂 B、可使葡萄糖的苷键断裂
C、能使所有苷键断裂 D、可使苷元与 α -去氧糖之间的苷键断裂
E、不能使各种苷键断裂

6. 属于 2, 6 - 二去氧糖的是 ()。
- A、D- 葡萄糖 B、L- 鼠李糖 C、D- 洋地黄糖
D、D- 洋地黄毒糖 E、D- 加拿大麻糖
7. K- 毒毛旋花子苷的组成为：毒毛旋花子苷元 - D- 加拿大麻糖 - β -D- 葡萄糖 - β -D- 葡萄糖，该苷水解后生成一分子原有结构的苷元和一分子三糖，该水解的条件为 ()。
- A、 β - 葡萄糖苷酶解 B、3% 盐酸水解
C、0.02mol/L 的盐酸在含水醇中回流
D、冰醋酸 - 水 - 浓盐酸 (35 : 55 : 10) 混合液水解
8. 根据红海葱苷的结构特点，在不影响内酯环的条件下使乙酰基水解，应采用 ()。
- A、NaHCO₃ B、Ba(OH)₂ C、NaOH D、KHCO₃



红海葱苷

(二) 多选题

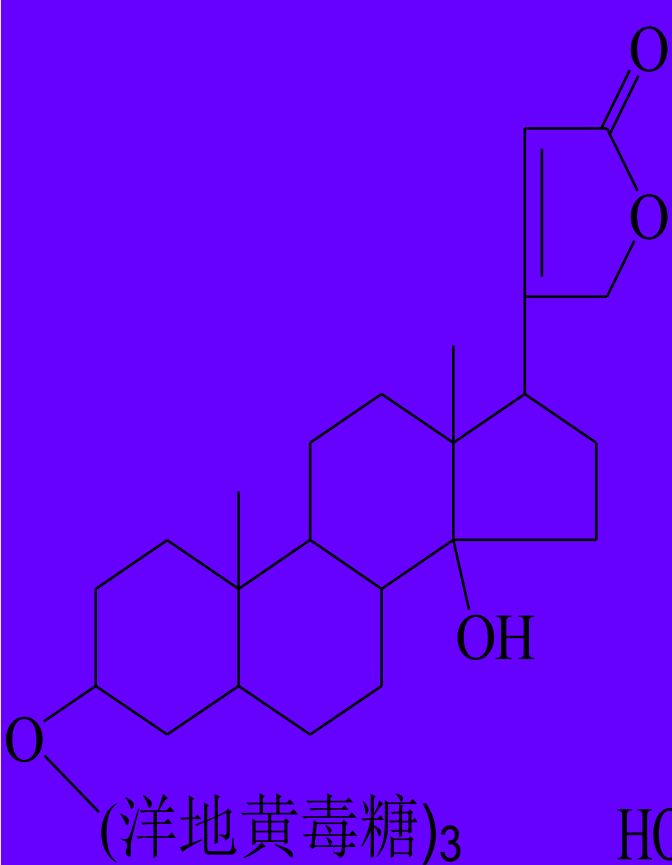
1. 能发生 zhan 吨氢醇反应的是 ()。
A、苷元 -2- 去氧糖甲醚 B、苷元 -6- 去氧糖甲醚
C、苷元 -3- 去氧糖 -D- 葡萄糖 D、苷元 -2, 6 - 二去氧糖 - D- 葡萄糖
D、苷元 -2- 去氧糖 -2, 6 - 二去氧糖甲醚
2. 欲使强心苷分子上所有酰基均水解, 但内酯环不开裂, 可采用 ()
A、碳酸氢钾 B、氢氧化钠 C、氢氧化钾
D、氢氧化钡 E、氢氧化钙

二、简答题

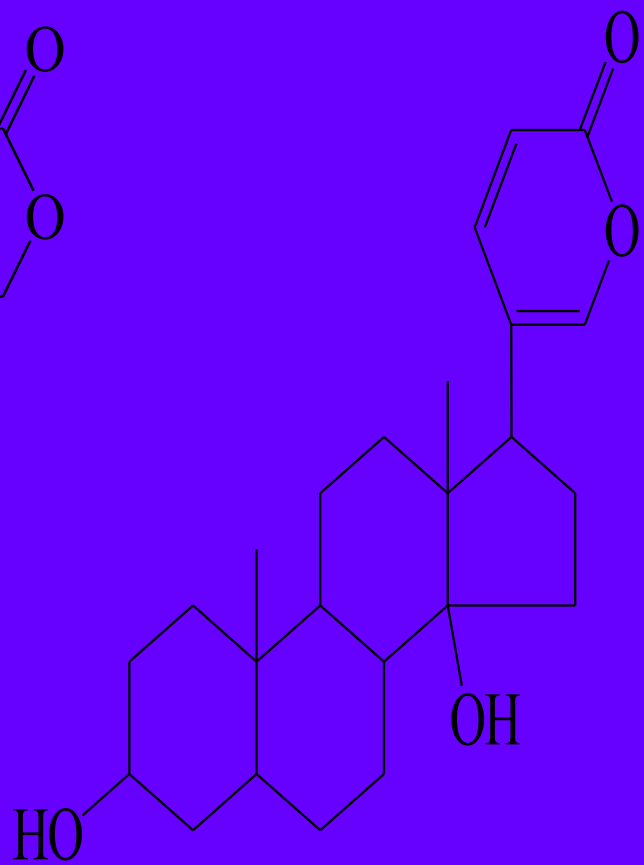
1. 简述强心苷的一般溶解规律及影响因素。
2. 强心苷的酸水解类型有几种? 简述其特点及应用。
3. 提取原生苷时应注意哪些因素?
4. 如何检识中药中含有强心苷类成分?
5. 含有强心苷类成分的常见中药有哪些? 主要分布于哪些科属中?

三、分析题

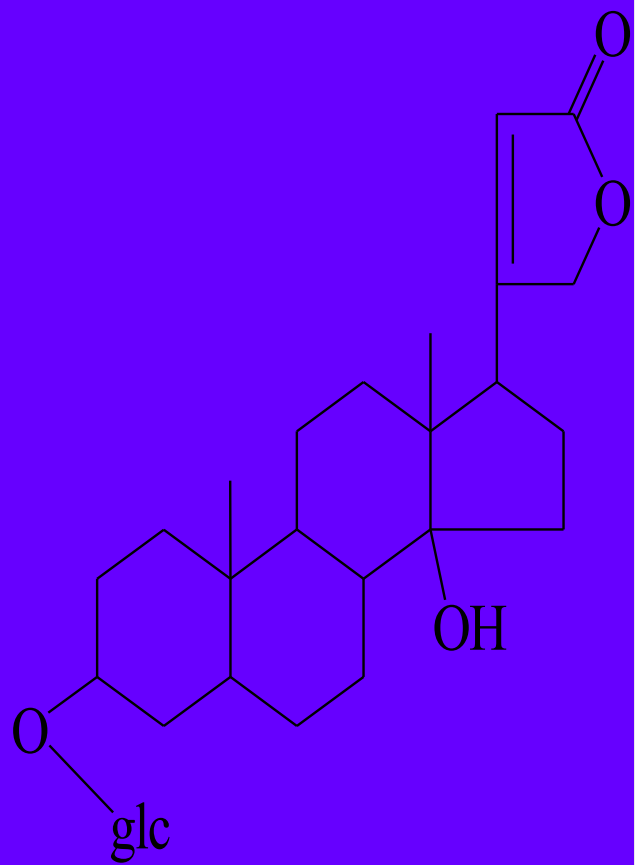
1. 用化学法鉴别下列各化合物



A

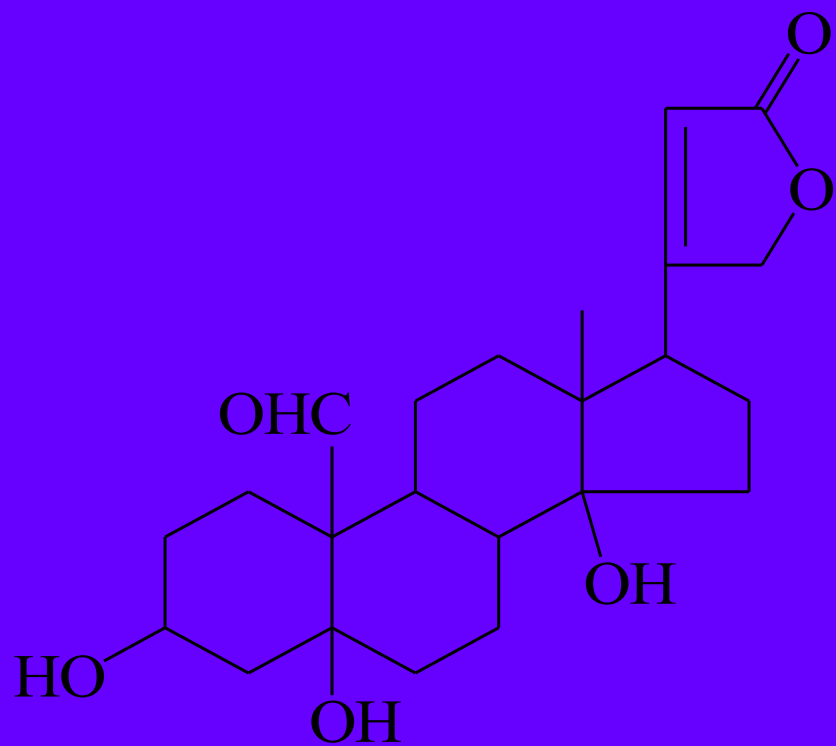


B

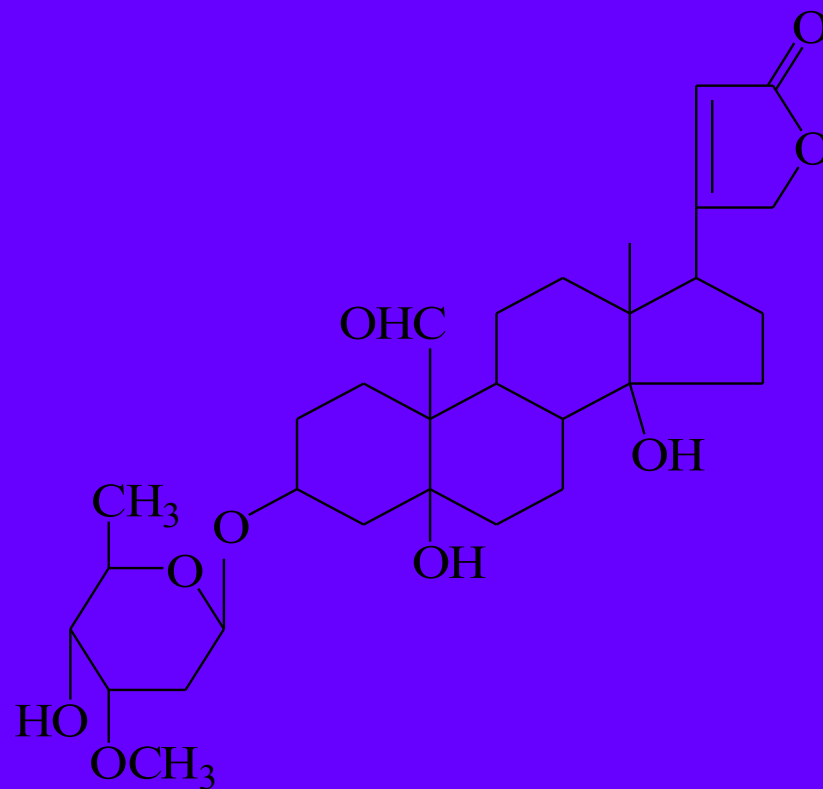


C

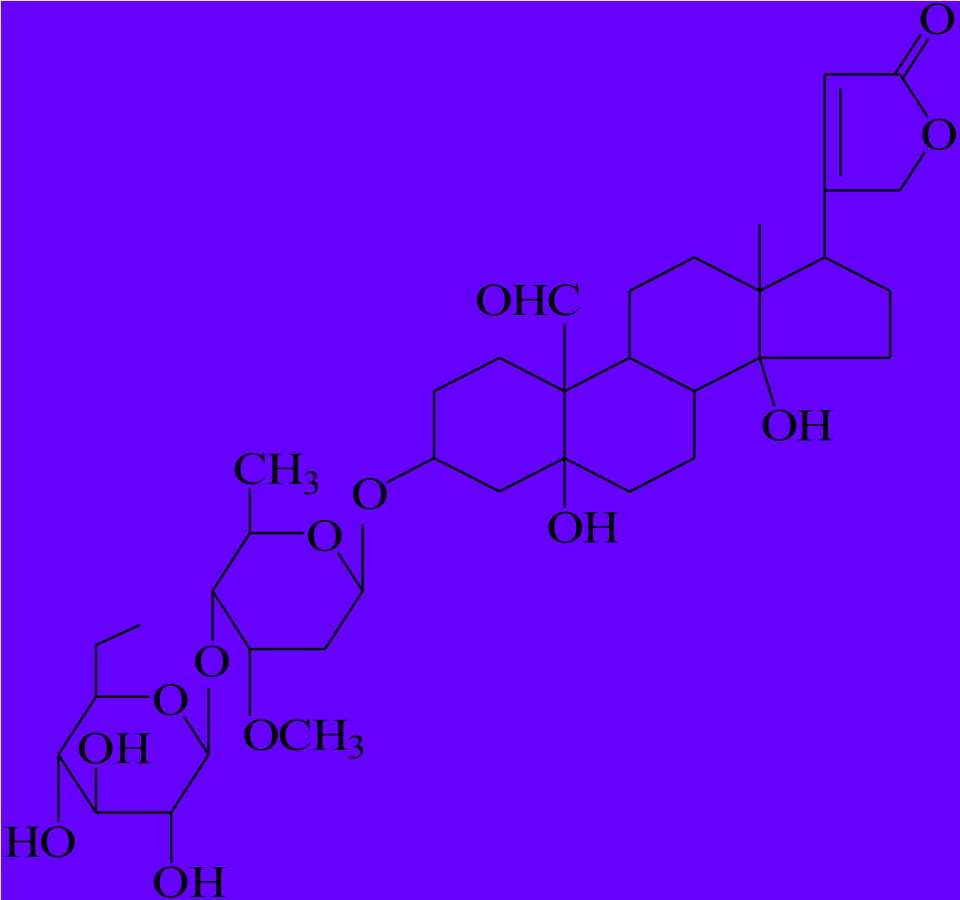
2. 下列成分的混合物用硅胶吸附薄层色谱分离，以氯仿 - 甲醇 - 醋酸（85 : 13 : 2）为展开剂，分析其 R_f 值大小。



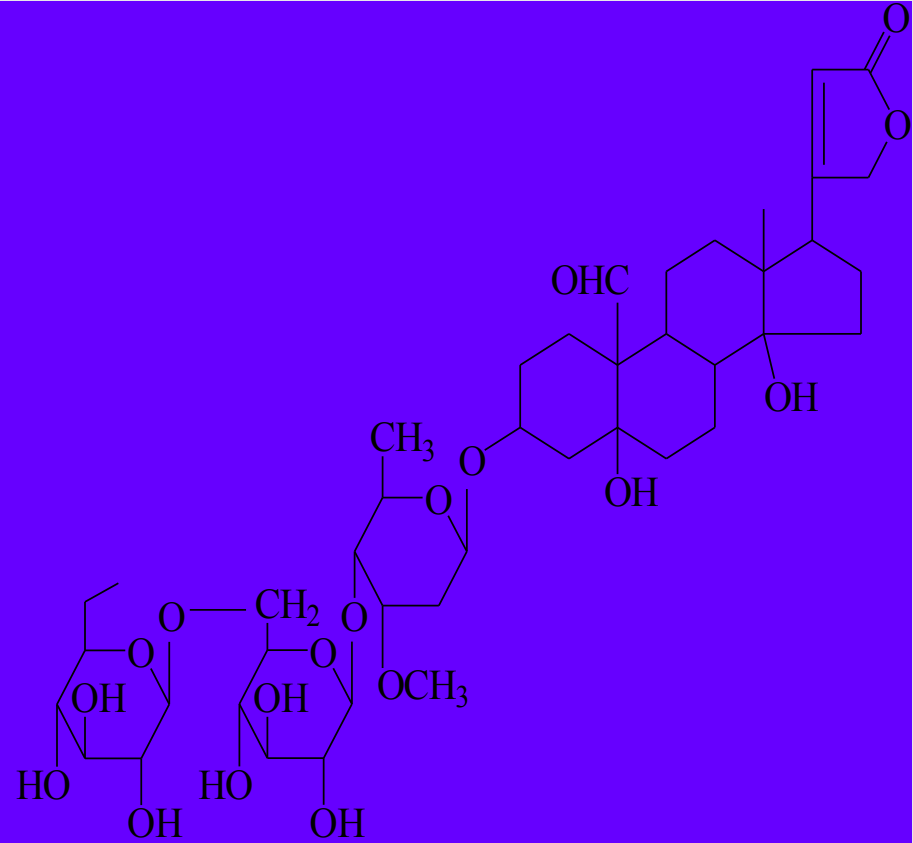
A



B



C



D

3. 某中药中含有强心苷、叶绿素、树脂、蛋白质及能水解原生苷的酶等成分，现欲获得总原生强心苷，试设计一提取分离方案。