

双稠吡咯啉生物碱的研究

II. 瓜叶菊的生物碱*

朱元龙 朱任宏

(中国科学院药物研究所, 上海)

提要 从瓜叶菊中分离得两个新的双稠吡咯啉生物碱, 暂称为瓜叶菊碱甲及乙。甲素熔点为 218—220°C (分解), 分子式为 $C_{18}H_{25}NO_5$; 乙素熔点为 200—202°C (分解), 分子式 $C_{18}H_{25}NO_5$ 。甲素及乙素的部分结构, 分别暂定为 (I) 及 (II) 式所示。

瓜叶菊 (*Senecio cruentus* D.C.) 原产非洲卡那列岛, 现为我国常见的观赏植物; 在上海多栽培于温室中, 翌年春天开花, 为春季重要花卉之一。按瓜叶菊为菊科千里光属植物, 而其化学成分尚少有人报告过, 作者在研究双稠吡咯啉生物碱(或称千里光生物碱)时, 亦注意其中的生物碱成分; 经半年多来对瓜叶菊各生长期按常法检查, 结果发现花叶均含有微量的生物碱, 并知在五月份花末期较多(见表1)。

表 1

检查时期	12月	1月	2月	3月		4月		5月			6月
植物部位	叶	叶	叶	花	叶	花	叶	花	叶	根	种子
生物碱	+	+	+	+	+	++	++	++	++	±	-

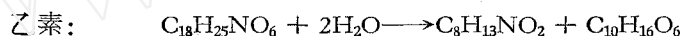
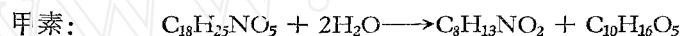
今取五月花末期的瓜叶菊地上部分, 用乙醇提取, 在乙醇提取物中分得白色生物碱结晶, 熔点为 213—216°C。经纸上层析鉴定知为混合物; 然后用硅胶进行分配层析, 得到二个结晶性的新生物碱, 暂称为瓜叶菊碱甲及乙(*cruentine A, B*)两者对松材反应及 Ehrlich 反应均为阴性, 但与锌粉加热后其产物却均为阳性反应, 此点与其他双稠吡咯啉生物碱相似^[1,2]。甲素熔点为 218—220°C (分解), $[\alpha]_D^{27} - 94.1^\circ$, 分子式为 $C_{18}H_{25}NO_5$; 其苦味酸盐熔点 185—187°C, 氯金酸盐熔点 134—136°C, 碘化甲基季胺盐熔点 228—231°C。根据文献与甲素物理化学性质相似的双稠吡咯啉生物碱有从 *Erechtites hieracifolia* 中分得之 *hieracifoline* $C_{18}H_{25}NO_5$, 熔点 227°C, $[\alpha]_D^{26} - 89.7^\circ$ ^[3] 及从 *Senecio aquaticus* 得到的 *aquaticine* $C_{18}H_{25}NO_5$, 熔点 220°C, $[\alpha]_D^{25} - 83^\circ$; 苦味酸盐熔点 182°C^[4]。现 *hieracifoline* 已被 Culvenor 证明知为 *senecionine* 及 *seneciphylline* 的混合物^[5]; 而 *aquaticine* 由于作者仅发表简报, 缺少其他数据作对照比较, 又无已知样品核对, 因此, 甲素是否即与 *aquaticine*

本文于 1963 年 7 月 30 日收到。

* 江树发同志曾参加本文工作。

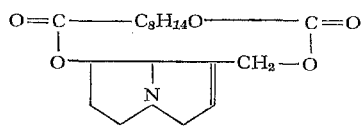
相同,尚不能确定. 故仍暂称为瓜叶菊碱甲. 瓜叶菊碱乙的熔点为 200—202°C (分解), $[\alpha]_D^{25} - 63.4^\circ$, 分子式为 $C_{18}H_{25}NO_6$; 其苦味酸盐熔点 170—172°C. 将乙素用硫酸和锌粉还原,不能得到甲素,故知乙素并非甲素的 N-氧化物^[6]. 甲素及乙素的紫外吸收光谱,其最大吸收值均在波长 220 毫微米处,而其强度 (ϵ) 分别为 7141 及 8722; 两者的红外吸收光谱指示出均含有二个酯基(1705, 1740 厘米^{-1} 及 1710, 1740 厘米^{-1})及双键(850, 1670 厘米^{-1} 及 830, 1670 厘米^{-1}). 由上初步推测瓜叶菊碱甲及乙的结构颇为相似,并均可能为双酯型的双稠吡咯啉生物碱.

将甲、乙素同样用氢氧化钾水解,分别获得次酸 (necic acid) 及次碱 (necine). 反应如下.

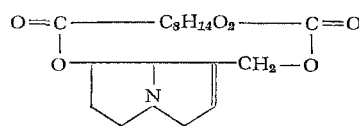


甲素的次碱 $C_8H_{13}NO_2$, 熔点为 116—118°C, 其苦味酸盐熔点 140—141°C, 盐酸盐熔点 162—164°C. 此等性质均与从 retrorsine 水解所得的次碱 retronecine 相同^[7], 故初步认为可能为同一物质. 甲素的次酸熔点 139—141°C, 分子式 $C_{10}H_{16}O_5$, 紫外吸收光谱 λ_{\max} 215 毫微米 (ϵ , 9863) (乙醇); 红外吸收光谱上看出有二个羧基(1698, 1730 厘米^{-1}), 双键(780, 1660 厘米^{-1})及羟基(3440, 1140 厘米^{-1}). 由此推知甲素的次酸可能为含有羟基的 α, β -不饱和二羧酸. 因而瓜叶菊碱甲可能是以 retronecine 为母核的环状双酯双稠吡咯啉的生物碱, 如 (I) 式所示.

乙素水解所得次碱, 熔点为 119—120°C; 与甲素得的次碱作混合熔点测定, 不下降; 故知乙素的次碱亦为 retronecine. 乙素的次酸熔点为 177—179°C, 分子式为 $C_{10}H_{16}O_6$, 紫外吸收光谱 λ_{\max} 216 毫微米 (ϵ , 6939) (乙醇), 亦表明为 α, β -不饱和酸; 而其红外吸收光谱亦指出有二个羧基(1680, 1730 厘米^{-1}), 羟基(3599, 3450, 1100 厘米^{-1})及双键(830 厘米^{-1}); 因此推想乙素的结构和甲素不同处仅在于次酸的差别. 故乙素的部分结构暂亦推测如 (II) 式所示.



(I)



(II)

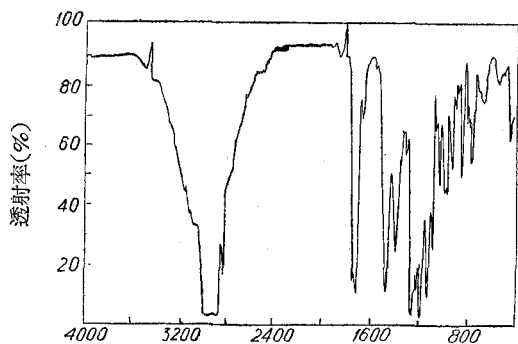
波长(厘米^{-1})

图 1 瓜叶菊碱甲红外吸收光谱图

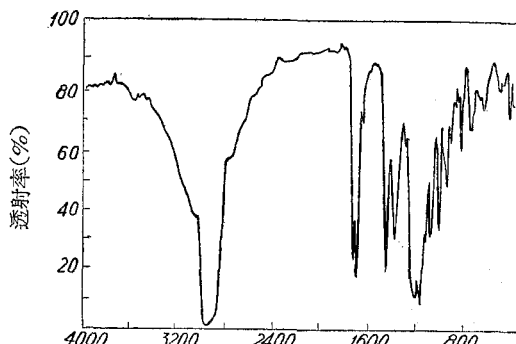
波长(厘米^{-1})

图 2 瓜叶菊碱乙红外吸收光谱图

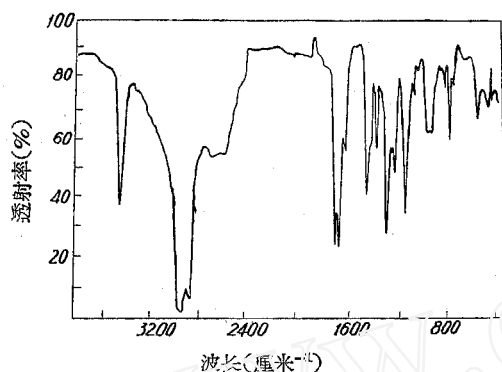


图3 瓜叶菊碱甲次酸红外吸收光谱图

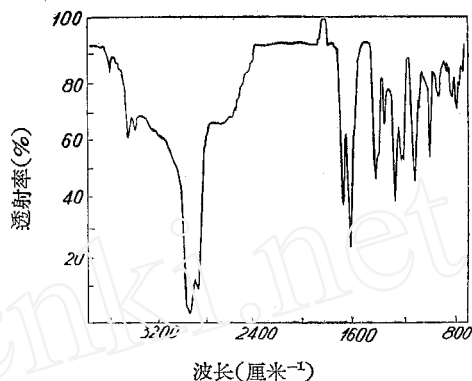


图4 瓜叶菊碱乙次酸红外吸收光谱图

由于瓜叶菊中生物碱得量甚低(甲素为 0.004%,乙素为 0.001%),材料很少;因此次酸的其他化学工作尚待以后进行。

瓜叶菊碱甲及乙经初步药理试验,发现均有阿托品样作用。

又从瓜叶菊中提得淡黄色的挥发油(0.03%),经初步试验表明有制菌作用。

实 验 部 分*

瓜叶菊碱的提取

采集上海生长的瓜叶菊(地上部分),阴干,磨成细粉。取 30 公斤,用 0.5% 的柠檬酸乙醇润湿,放一夜,再以 95% 乙醇渗漉。渗漉液在减压下蒸去乙醇并加适量水,放置冰箱中二天,分去叶绿素等沉淀物。所得澄清的水溶液以乙醚抽提后,用浓氨水碱化,再用乙醚多次提取;乙醚提取液经用无水硫酸钠干燥,浓缩,即有白色结晶析出。过滤并在乙醇中重结晶,熔点 212—216°C,得量 1.5 克。此结晶经纸上层析发现有二个斑点 (R_f 0.34, 0.47)(展开剂:以 5% 乙酸饱和的正丁醇, Whatman No. 1 滤纸)。取上述混合结晶 1 克溶于少量氯仿中,倒入以硅胶(40 克)为支持剂和 pH 3.6 的 McIlvaine 缓冲液为固定相的层析柱中,然后用氯仿洗脱,每收集 10 毫升为一份,实验结果如下:

第 1—3 份	没有生物碱
第 4—10 份	纸上层析有一个斑点, R_f 0.47
第 11—19 份	纸上层析有二个斑点, R_f 0.47, 0.34
第 20 份以后	纸上层析有一个斑点, R_f 0.34

瓜叶菊碱甲

合并第 4—19 份洗脱液,蒸去氯仿。将残渣溶于热乙醇中,放冷,即有片状结晶析出。在无水乙醇中重结晶二次,即得瓜叶菊碱甲,熔点 218—220°C (分解), $[\alpha]_D^{27} - 94.1^\circ$ ($c = 0.7$, 氯仿),紫外吸收光谱 λ_{\max} 220 毫微米(ϵ , 7,141)(乙醇)。它易溶于氯仿,较难溶于酒精、丙酮,不溶于石油醚和水。

* 熔点均用 Kofler 微量熔点测定仪测定。紫外吸收光谱采用 Unicam S. P. 500 型分光光度计测定。红外吸收光谱用 Zeiss U. R. 10 型光谱仪测定。石蜡油为介质。

分析 $C_{18}H_{25}NO_5$

计算值, % C 64.46; H 7.51; N 4.19

实验值, % C 64.26, 64.07; H 7.31, 7.41; N 4.34, 4.33

瓜叶菊碱甲苦味酸盐 取甲素少许溶于无水乙醇中,加苦味酸乙醇溶液数滴,即析出黄色结晶,滤取之;在无水乙醇中重结晶,熔点 185—187℃.

分析 $C_{18}H_{25}NO_5 \cdot C_6H_3N_3O_7$

计算值, % C 51.07; H 5.00

实验值, % C 51.06, 51.01; H 4.91, 5.00

瓜叶菊碱甲氯化金酸盐 取甲素溶于无水乙醇中,加浓盐酸使溶液呈酸性反应,加 10% 氯化金水溶液数滴,放置,不生成沉淀。蒸去乙醇,残渣以水洗滌,干燥后,溶于少量丙酮中,放冷,析出黄色沉淀,熔点 134—136℃.

分析 $C_{18}H_{25}NO_5 \cdot HAuCl_4$

计算值, % C 32.00; H 3.88; Au 29.19

实验值, % C 32.27, 32.57; H 3.74, 3.95; Au 29.60, 29.88

瓜叶菊碱甲碘化甲基季胺盐 取甲素溶于甲醇中,加过量的碘甲烷,于水浴上回流半小时,蒸去溶剂及过剩的碘甲烷,得白色残渣。于丙酮中结晶二次,熔点 228—231℃.

分析 $C_{18}H_{25}NO_5 \cdot CH_3I$

计算值, % C 47.80; H 5.91

实验值, % C 48.05; H 5.89

瓜叶菊碱甲的水解

取瓜叶菊碱甲 150 毫克,加 5 毫升 5% 氢氧化钾甲醇溶液,于水浴上回流 1.5 小时,放冷。蒸去甲醇,加 3 毫升水,然后以乙醚连续提取 20 小时。乙醚抽出液经水洗、干燥后,蒸去乙醚,得白色结晶。于丙酮中重结晶两次,此即甲素的次碱,熔点 116—118℃.

分析 $C_8H_{13}NO_2$

计算值, % C 61.91; H 8.44; N 9.03

实验值, % C 61.92, 62.20; H 8.23, 8.39; N 9.15, 8.90

将次碱溶于无水乙醇中,加浓盐酸数滴,并加少量无水乙醚,即得次碱的盐酸盐。于无水乙醇中重结晶二次,熔点 162—164℃.

另取少量次碱溶于无水乙醇中,加苦味酸乙醇液,即得苦味酸盐。于乙醇中重结晶二次,熔点 140—141℃.

上述提去次碱后的碱水溶液,加浓盐酸到 pH 2 左右,然后用乙醚连续抽取 30 小时。乙醚抽出液经水洗、干燥后,蒸去溶剂,得甲素之次酸;于乙酸乙酯中重结晶,熔点 139—141℃,紫外吸收光谱 λ_{max} 215 微毫米(ϵ , 9863)(乙醇).

分析 $C_{10}H_{16}O_5$

计算值, % C 55.54; H 7.46

实验值, % C 55.24, 55.96; H 7.23, 7.10

瓜叶菊碱乙

将上述分配层析洗脱液第 20 份以后的各份合并,蒸去氯仿。残渣溶于酸水中,过滤,用浓氨水碱化后,再以氯仿提取。氯仿蒸去后即得瓜叶菊碱乙。于无水乙醇中重结晶二

次, 熔点 200—202°C (分解), $[\alpha]^{17.6} - 63.4^\circ$ ($c = 1.1$, 氯仿), 紫外吸收光谱 λ_{\max} 220 微米 ($\epsilon, 8722$) (乙醇)。它易溶于氯仿, 难溶于乙醇、丙酮及乙醚, 不溶于石油醚和水中。

分析 $C_{18}H_{25}NO_6$

计算值, % C 61.52; H 7.17; N 3.98

实验值, % C 61.54, 61.39; H 7.14, 7.25; N 3.98, 4.16

瓜叶菊碱乙苦味酸盐 取乙素少许溶于无水乙醇中, 加苦味酸乙醇溶液数滴, 放冷, 即析出黄色结晶。于乙醇中重结晶, 熔点 170—172°C。

分析 $C_{18}H_{25}NO_6 \cdot C_6H_3N_3O_7$

计算值, % C 49.66; H 4.56

实验值, % C 49.95; H 5.09

瓜叶菊碱乙的水解

取乙素 100 毫克, 同甲素的条件进行水解; 获得的次碱在丙酮中重结晶, 熔点 119—120°C。此与甲素次碱作混合熔点测定, 不下降。另外将抽去次碱的水液, 加酸用乙醚提取, 得次酸, 在乙醚中重结晶, 熔点 177—179°C, 紫外吸收光谱 λ_{\max} 216 毫微米 ($\epsilon, 6939$) (乙醇)。

分析 $C_{10}H_{16}O_6$

计算值, % C 51.72; H 6.94

实验值, % C 52.04, 51.65; H 6.97, 7.15

挥发油的提取

上述叶绿素等水不溶的沉淀物, 用水蒸气蒸馏并用乙醚提取, 得到淡黄色挥发油 9.5 毫升 (得量 0.03%); 比旋度 $[\alpha]_D^{20} +1.8$; 比重 $D_4^{20} 0.8886$; 折射率 $n_D^{20} 1.441$ 。

致谢 本所分析室同志代作紫外吸收光谱及微量元素分析, 药理室同志代作药理试验, 抗生素室同志代作制菌试验, 本院有机化学研究所代作红外吸收光谱, 特此致谢。

参 考 文 献

- [1] Barger, C., Seshadri, T. R., Watt, H. E., and Yabuta, T.: Alkaloids of Senecio part 1, Retrorsine, *J. Chem. Soc.*, 1955, 11.
- [2] Manske, R. H. F.: The Alkaloids of Senecio Species I. The Necines and Necic Acid from *S. retrorsus* and *S. jacobaeae*, *Can. J. Research*, 1931, 5, 651.
- [3] Manske, R. H. F.: The Alkaloids of Senecio Species IV. *Erechtites hieracifolia* (L.) Raf., *Can. J. Research*, 1939, 17B, 8.
- [4] Evans, W. C., Evans, E. T.: Poisoning of Farm Animals by the Marsh, Regwort (*Senecio aquaticus* Huds), *Nature*, 1949, 164, 30.
- [5] Culvenor, C. C. J., Smith, L. W.: The Alkaloids of *Erechtites quadridentata*, *Aust. J. Chem.*, 1955, 8, 556.
- [6] Culveno, C. C. J., Smith, L. W.: The Alkaloids of *Crotalaria retusa* L., *Aust. J. Chem.*, 1957, 10, 464.

STUDIES ON PYRROLIZIDINE ALKALOIDS

II. THE ALKALOIDS OF *SENECIO CRUENTUS* D. C.

CHU YUAN-LUNG AND CHU JEN HUNG

(*Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai*)

ABSTRACT

Two new crystalline alkaloids were isolated from *Senecio cruentus* collected from the Shanghai suburb. They are provisionally named cruentine A and B respectively. Cruentine A has a molecular formula $C_{18}H_{25}NO_5$, m.p. 218–220°C, $[\alpha]_D^{17.7} -94.1^\circ$. The following salts have been prepared: (1) picrate, m.p. 185–187°C; (2) chloraurate, m.p. 134–136°C; (3) methiodide, m.p. 228–231°. When hydrolysed with 5% alcoholic potash, it gave retronecine and a necic acid $C_{10}H_{16}O_5$, m.p. 139–141°C.

Cruentine B has the composition $C_{18}H_{25}NO_6$, m.p. 200–202°C, $[\alpha]_D^{17.6} -63.4^\circ$. Its picrate, m.p. 170–172°C, has been prepared. On hydrolysis as in the case of cruentine A, it also gave retronecine, m.p. 119–120°C, and a different necic acid $C_{10}H_{16}O_6$, m.p. 177–179°C.

The partial structure of cruentine A and B may be expressed as formula (I) and (II) respectively.

A pale yellowish volatile oil has also been isolated in a yield of 0.03% which showed some antibacterial action.