

双稠吡咯啉生物碱的研究

I. 森林千里光的生物碱

朱元龙 罗尚义

(中国科学院药物研究所, 上海)

提要 从浙江天目山采集的森林千里光 (*Senecio nemorensis*) 中分得二个双稠吡咯啉类型的生物碱, 其中之一熔点为 55—57°C, 分子式为 $C_{13}H_{21}O_3N$, 另一熔点为 42—43°C, 分子式为 $C_{18}H_{27}O_5N$. 由其理化常数及酒石酸盐、苦味酸盐、水解产物等结果, 与文献上记载的大叶千里光中所得的 macrophylline 及从瓶草千里光中所得的 sarracine 比较, 证明前者与 macrophylline 相同, 而后者与 sarracine 相同.

自从 Grandval 和 Lajoux^[1] 在 1895 年于菊科千里光属植物欧洲狗舌草 (*Senecio vulgaris*) 中分得 senecine 及 senecionine 两种新生物碱以来, 对于双稠吡咯啉 (pyrrolizidine) 生物碱的研究已经 60 多年了, 但近年来对此类生物碱的研究才有较多的进展, 到目前为止从植物中已提取到 70 个以上的该类型生物碱.

双稠吡咯啉生物碱或称千里光生物碱, 分布在菊科、豆科及紫草科植物中, 而以千里光属 (*Senecio*)、野百合属 (*Crotalaria*)、天芥菜属 (*Heliotropium*) 及毛束草属 (*Trichodesma*) 植物最为重要. 此外其他科属的个别植物中亦偶有发现其存在^[2]. 双稠吡咯啉生物碱的主要特征是以一个三价氮原子形成稠合的二个吡咯环, 除个别例外^[3], 均含有酯基团, 水解后可生成千里光次酸 (necic acid) 及千里光次碱 (necine).

双稠吡咯啉生物碱的生理作用, 首先被注意到的是使家畜肝脏坏死而引起中毒, 但是并不是所有这类生物碱均有此毒性, 而有一些逐渐应用于医疗上, 如红苦菜 (*Senecio platyphyllus*) 中之红苦菜碱 (platyphylline)^[4] 已在苏联代替阿托品用; 梯辛 (thesine) 具箭毒样作用^[5]; 最近在抗肿瘤实验动物治疗中发现毛果天芥菜碱 (lasiocarpine) 等有效^[6].

我国天然资源丰富, 单就千里光属植物就在 400 种以上, 其中千里光 (*Senecio scandens*) 在民间作洗眼去翳药, 中医作为瘡科要药; 我们在普查含生物碱的千里光属植物中, 发现江浙的千里光不含生物碱, 而在浙江天目山顶上生长的森林千里光 (*Senecio nemorensis*) 却含有生物碱, 故对此先进行研究.

按该种千里光, 除在 1935 年苏联 Orechhoff^[7] 报告有生物碱定性反应外, 迄今尚未有人研究过. 作者在七月采集森林千里光全草, 用酸性乙醇提出总生物碱. 然后利用其酒石酸盐及苦味酸盐在溶剂中的溶解度不同进行分离, 获得两种结晶性生物碱, 为方便起见暂称为生物碱甲及生物碱乙. 生物碱甲为白色片状结晶, 熔点 55—57°C, $[\alpha]_D^{25} + 32.53$,

表 1

生物碱	分子式	熔点 (°C)	比旋度	酒石酸盐 (分子式及熔点)	苦味酸盐 (分子式及熔点)	氯化衍生物 (分子式及熔点)	水解产物(分子式及熔点)		文献
							碱性部分	酸性部分	
生物碱甲	$C_{18}H_{41}O_8N$	55—57	+32.53°	$C_{17}H_{37}O_9N$ 167—168°C	—	$C_{13}H_{29}O_8N$ 87—88°C	$C_9H_{15}O_8N$ 127—129°C $C_8H_{15}O_8N \cdot HCl$ 153—155°C	$C_8H_9O_2$ 42—43°C	
macrophylline	$C_{18}H_{41}O_8N$	42—44 50—52	+34.52°	$C_{17}H_{37}O_9N$ 162—164°C	—	$C_{13}H_{29}O_8N$ 87—88°C	macronecine $C_8H_{15}O_8N$ 126—128°C macronecine·HCl 152—153°C	angelic acid $C_8H_9O_2$ 41—42°C	[8, 9]
生物碱乙	$C_{18}H_{37}O_8N$	42—43	-115.62°	$C_{22}H_{38}O_{11}N$ 179.5—180.5°C	$C_{24}H_{40}O_{12}N_4$ 140—141°C	—	$C_9H_{15}O_8N$ 148—149°C	$C_8H_9O_2$ 43—44°C及油状酸	
sarracine	$C_{18}H_{37}O_8N$	50—52 45—46	-125.7° -121°	$C_{22}H_{38}O_{11}N$ 177—179°C 182—183°C	$C_{24}H_{40}O_{12}N_4$ 140—141°C 141—142°C	—	platynecine $C_8H_{15}O_8N$ 151—152°C 145—146°C	angelic acid $C_8H_9O_2$ 41—42°C 43—44°C 及 sarracinic acid 57—58°C	[8, 12] [10, 12]

分子式为 $C_{13}H_{21}O_3N$ 。制得其酒石酸盐、苦酮酸盐及二氢衍生物。甲碱以酸水解得当归酸 (angelic acid) $C_5H_8O_2$ ，以及 macronecine，熔点 $127-129^\circ C$ ，分子式 $C_8H_{15}O_2N$ 。生物碱乙为白色柱状结晶，熔点 $42-43^\circ C$ ， $[\alpha]_D^{25} = -115.26$ ，分子式为 $C_{18}H_{27}O_3N$ 。制得其酒石酸盐、苦味酸盐及苦酮酸盐。以碱水解乙碱，从酸性部分得两种酸，其中之一为当归酸 (angelic acid)，另一种酸为油状物，不易结晶，惟其 R_f 值与文献上所载的 sarracinic acid 一致；从碱性部分，得熔点 $148-149^\circ C$ ，分子式为 $C_8H_{15}O_2N$ 的结晶，此即为 platynecine。今将森林千里光所得的生物碱甲及生物碱乙与文献上记载大叶千里光 (*Senecio macrophyllus*) 中得到的 macrophylline^[8,9] 及从瓶草千里光 (*Senecio sarraceniensis*)^[10,11]，米甘菊千里光 (*Senecio mikanioides*)^[12] 中提取的 sarracine 进行比较 (见表 1)。

作者虽没有得到 macrophylline 与 sarracine 标准样品，以作混合熔点试验，但根据上表所列的理化数据我们认为从森林千里光中所得的生物碱甲是与 macrophylline 相同，而生物碱乙与 sarracine 相同。

在过去文献中此两种化合物的吸收光谱均未见记载，据我们实验两者的红外吸收光谱均有较强的酯基团的吸收峰 (1715 厘米^{-1} ，见图 1, 2)，而其紫外吸收光谱由于羧基与其

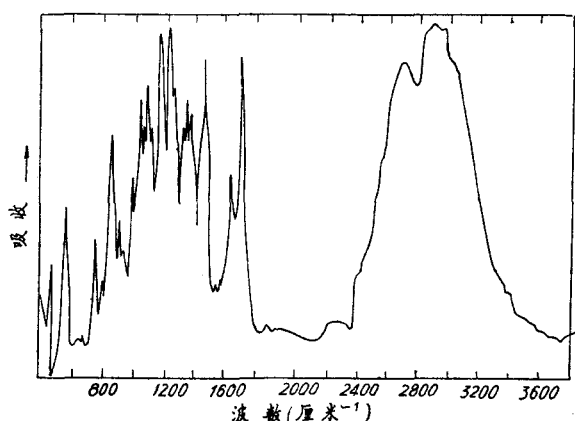


图 1 生物碱甲红外吸收光谱(石蜡油)

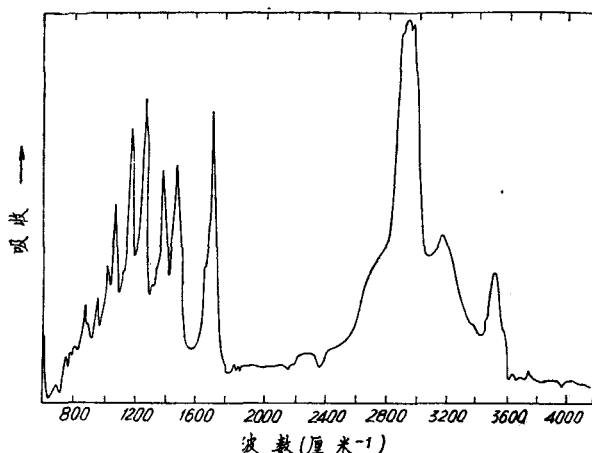
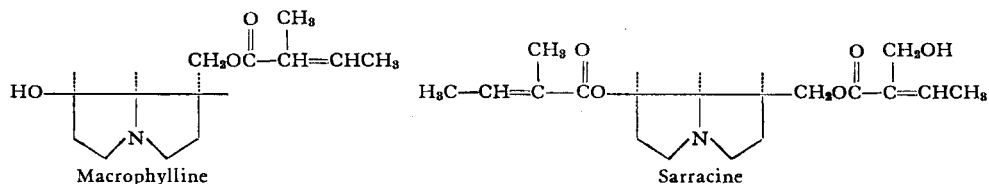


图 2 生物碱乙红外吸收光谱(石蜡油)

羰基所引起最大吸收峰均在波长 218 毫微米处。

该两种生物碱结构基本已清楚,今发现于同一种植物中,从生源角度看亦是颇有兴趣的,上述二种生物碱的生理作用尚在试验中。



实 验 部 分

生物碱的提取分离

取森林千里光全草 25 公斤切碎磨成细粉,用含 0.1% 柠檬酸的乙醇渗漉。减压蒸去渗漉液中之乙醇,加适量水,静置过夜,滤去叶绿素等沉淀物。所得的澄明水溶液,用乙醚抽提三、四次后即以碳酸钠碱化,再用乙醚多次提取,乙醚抽出液,经碳酸钾脱水,过滤,蒸去乙醚即得红棕色膏状的粗总生物碱。将粗生物碱溶于少量无水乙醇中,并加饱和的酒石酸乙醇溶液至呈酸性反应,加少量无水乙醚,放置冷处,析出白色结晶。过滤,浓缩母液又得少量结晶,合并称量计得 25 克,得率为 0.1% 左右。

取上述结晶加无水乙醇,加热回流,趁热过滤。待冷,析出白色片状结晶,滤取。再在乙醇中重结晶数次,即得生物碱甲酒石酸盐。熔点 176—177°C, $[\alpha]_D^{25} = +40.86^\circ$ ($c = 1.80$, 乙醇)。

分析 $C_{17}H_{27}O_9N$

计算值, % C 52.44; H 6.99; N 3.60

实验值, % C 52.36, 52.53; H 6.96, 6.76; N 3.75, 3.75

热无水乙醇不溶的结晶,主要为生物碱乙酒石酸盐。可按常法取得游离碱,溶于少量乙醇中,加苦味酸溶液至刚果红试纸变色为止,温热使溶液澄清,静置,析出金黄色油状物,倾取上层透明溶液,放置过夜,即析出淡黄色块晶,于乙醇中重结晶数次,即得纯生物碱乙苦味酸盐。熔点 140—141°C, $[\alpha]_D^{25} = -85.07^\circ$ ($c = 2.16$, 丙酮)。

分析 $C_{24}H_{30}O_{12}N_4$

计算值, % C 50.88; H 5.30; N 9.87

实验值, % C 51.11, 50.91; H 5.42, 5.34; N 9.73, 9.83

游离碱甲的制备

取生物碱甲酒石酸盐溶于少量水中,按常法获得无色油状生物碱。将此溶于少量无水乙醚中置于冷处数日,析出白色片状结晶,在乙醚中重结晶二次,即得生物碱甲。熔点 55—57°C, $[\alpha]_D^{25} = +32.53^\circ$ ($c = 2.589$, 乙醇), R_f 值 0.60 (用 5% 乙酸饱和正丁醇, Whatman No. 1 滤纸)。紫外吸收光谱 λ_{max}^{EtOH} 218 毫微米, $\log \epsilon$ 5.97; 红外吸收光谱见图 1。

分析 $C_{13}H_{21}O_3N$

计算值, % C 65.27; H 8.78; N 5.85

实验值, % C 65.43, 65.20; H 8.60, 8.43; N 5.78, 5.63

生物碱甲苦酮酸盐: 将游离碱溶于无水乙醇中, 温热下分次少量加入苦酮酸細粉到呈酸性反应为止, 静置, 即有黄色柱状晶体析出; 于无水乙醇中重结晶。熔点 $135-136^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = -167.2^{\circ}$ ($c = 2.64$, 氯仿)。

分析 $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N} \cdot \text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_5\text{N}_4$

计算值, % C 54.55; H 5.99; N 13.98

实验值, % C 54.72; H 5.93; N 13.75

二氢生物碱甲: 取生物碱甲 0.18 克加 Adams 催化剂 15 毫克, 共置于 0.5 N 盐酸溶液中, 进行催化氢化。氢化衍生物在石油醚中重结晶二次, 熔点 $87-88^{\circ}\text{C}$ 。

分析 $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$

计算值, % C 64.73; H 9.54

实验值, % C 64.80; H 9.25

将二氢生物碱甲溶于无水乙醇中并加酒石酸乙醇液可制成二氢生物碱甲酒石酸盐。熔点 $130-132^{\circ}\text{C}$ 。

分析 $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N} \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$

计算值, % C 52.17; H 7.47

实验值, % C 52.26; H 7.66

生物碱甲的水解

取甲碱 0.5 克, 加 15% 盐酸 5 毫升, 在 100°C 下加热 2 小时, 放冷, 用乙醚抽出酸性部分, 并經升华純化, 即得当归酸 (angelic acid)。熔点 $42-43^{\circ}\text{C}$, 紫外吸收光谱 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 215 毫微米, $\epsilon = 9031$, 与文献值相符^[13]。

分析 $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$

计算值, % C 59.98; H 8.06

实验值, % C 60.59; H 7.93

乙醚提取过后之酸水溶液, 在水浴上蒸干, 加无水乙醇, 温热之, 过滤。待冷后即有白色柱状结晶析出, 于乙醇中重结晶, 得 macronecine 的盐酸盐。熔点 $153-155^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = +46.88^{\circ}$ ($c = 2.04$, 乙醇)。

分析 $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$

计算值, % C 49.61; H 8.26

实验值, % C 49.77; H 8.00

Macronecine 盐酸盐可按常法用氢氧化鈉碱化后, 用乙醚提取, 蒸去乙醚后的剩留物在丙酮中重结晶。熔点 $127-129^{\circ}\text{C}$ 。

生物碱乙的制备

取生物碱乙苦味酸盐悬浮于少量水中, 以盐酸酸化, 用乙醚提去苦味酸后, 水溶液用浓氨水碱化, 氯仿提取其游离碱。氯仿液經干燥, 蒸去溶剂后得油状物。将此溶于飽和乙醚的水中, 放置, 生物碱乙结晶析出。于含乙醚的水中重结晶二次, 得白色針状结晶。置真空干燥器 7 天除去水分后熔点 $42-43^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = -115.26^{\circ}$ ($c = 2.49$, 乙醇); R_f 值 0.67。紫外吸收光谱 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 218 毫微米, $\log \epsilon 6.389$; 紅外吸收光谱见图 2。

分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$

计算值, % C 64.09; H 8.01; N 4.15

实验值, % C 63.89, 63.90; H 7.89, 8.01; N 3.99, 3.91

生物碱乙酒石酸盐：溶生物碱乙于乙醇中，加酒石酸乙醇溶液至酸性反应，置于冰箱中，即析出白色结晶，在乙醇中重结晶，熔点 179.5—180.5°C， $[\alpha]_D^{25.5} = -70.61^\circ$ ($c = 1.05$, 乙醇)。

分析 $C_{18}H_{27}O_5N \cdot C_4H_6O_6$

计算值, % C 54.20; H 6.77; N 2.87

实验值, % C 53.83, 53.98; H 6.54, 6.80; N 3.07, 3.11

生物碱乙苦酮酸盐：取生物碱乙溶于无水乙醇中，微温，加入苦酮酸细粉至呈微酸性反应为止。静置冷却，即析出黄色结晶，于乙醇中重结晶。熔点 159—160°C， $[\alpha]_D^{13.5} = -97.88^\circ$ ($c = 1.96$, 氯仿)。

分析 $C_{18}H_{27}O_5N \cdot C_{10}H_8O_5N_4$

计算值, % C 55.90; H 5.86; N 11.64

实验值, % C 55.60, 55.80; H 5.72, 5.82; N 11.96, 11.88

生物碱乙的水解

取少量生物碱乙，加 5% 氢氧化钾甲醇溶液回流 2 小时进行水解。蒸去甲醇后，以稀盐酸酸化，并用乙醚提取出酸性部分。乙醚提取液，经干燥，蒸去溶剂后，残留物经过水蒸气蒸馏。馏液及残留水溶液分别用乙醚提取。在馏液部分提取的乙醚中，蒸去溶剂后，得白色结晶，经升华纯化证实为当归酸，熔点 43—44°C，与生物碱甲水解得的当归酸混合熔点不下降。

分析 $C_5H_8O_2$

计算值, % C 59.98; H 8.06

实验值, % C 59.92; H 8.15

从残留水溶液的乙醚抽取液中，蒸去溶剂后，得少量油状酸，得量较少，不易成结晶，但其 R_f 值为 0.13 (用正丁醇:氨水:水 = 30:2:4, Whatman No. 1 滤纸)，与文献所载 *sarracinic acid* 相同^[12]。

上述乙醚提过后的酸水溶液，用氢氧化钠碱化，并以乙醚提取出碱性部分，后转溶于丙酮，静置，成结晶析出，于丙酮中重结晶二次。熔点 148—149°C。

分析 $C_8H_{15}O_2N$

计算值, % C 61.13; H 9.93

实验值, % C 61.42; H 9.69

致謝 本文工作承蒙朱任宏教授给予指导；又本所分析室代作微量元素分析；王长根及江树发同志作抽提工作；有机化学研究所分析室代为测定红外吸收光谱；特此表示谢意。

参 考 文 献

- [1] Grandval, A., Lajoux, H.: Untersuchung des Senecionins und des Senecins. *Chem. Zbl.*, 1895, II, 136.
- [2] Алексеев, В. С.: Алкалоиды ряда 1-метилпирролизидина III. алкалоиды из крестовника благовидного (*Senecio palmatus* Pall.). *ЖОХ*, 1960, **30**, 3139.
- [3] Culvenor, C. C. J., Smith, L. W.: 7 β -hydroxy-1-methylene-8 β -and 7 β -hydroxy-1-methylene-8 α -pyrrolizidine. *Aust. J. Chem.*, 1961, **14**, 284.
- [4] Машковский, М. Д.: Лекарственные средства, 1960, стр. 133, Москва.
- [5] Орехов, А. П.: Химия алкалоидов, 1955, стр. 78, Москва.
- [6] Пухальская, А. Ч., Петрева, М. Ф., Манькони, И. В.: Исследование действия шести алкалоидов

- дов, производных 1-метилпирролизидина, на рост гепатомы и некоторых других пересаживаемых. *Бюлл. Экспер. Биол. и Мед.*, 1959, **47**(8), 91.
- [7] Orechhoff, A. P.: Über Senecio Alkaloide I. Mitteil, Die Alkaloide von *Senecio platyphyllus*. *Ber.*, 1935, **65**, 650.
- [8] Данилова, А., Уткин, Л., Массажетов, П.: Исследование алкалоидов из крестовника большелистного (*Senecio macrophyllus*). *ЖОХ*, 1955, **25**, 831.
- [9] Данилова, А., Уткин, Л.: Строение алкалоида макрофиллина. *ЖОХ*, 1960, **30**, 345.
- [10] Данилова, А., Кузовков, А.: Исследование алкалоидов видов *Senecio* IX Строение алкалоидов из крестовника косозубчатого (*Senecio sarracenioides*). *ЖОХ*, 1953, **23**, 1597.
- [11] Данилова, А., Коновалова, Р., Массажетов, П.: Исследование алкалоидов видов *Senecio* VIII Алкалоиды из крестовника косозубчатого (*Senecio sarracenioides*). *ЖОХ*, 1953, **23**, 1417.
- [12] Culvenor, C. C. J., Geissman, J. A.: The Alkaloids of *Senecio mikanioides* Otto. Sarracine and Sarracine N-Oxide. *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, 3045.
- [13] Adams, R., Van Duuren, B. L.: Usaramoensine, the Alkaloid in *Crotalaria usaramoensis* Integerrimine from *Crotalaria incana* and Senecionine from *Senecio glabellus* Stereochemical relationships. *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 4631.

STUDIES ON PYRROLIZIDINE ALKALOIDS

I. THE ALKALOIDS OF *SENECIO NEMORENSIS*

CHU YUAN-LUNG AND LO SHANG-YI

(Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai)

ABSTRACT

Two crystalline alkaloids, one having the formula $C_{13}H_{21}O_3N$, m.p. 55—57°C and the other $C_{18}H_{27}O_5N$, m.p. 42—43°C, have been isolated from the herbs of *Senecio nemorensis* (Compositae) which was collected from Mountain Tien-Mu of Eastern China in July, 1961. The two isolated alkaloids were identified as macrophylline and sarracine by comparing the physical and chemical properties of their bases, salts, derivatives, as well as their hydrolysis products respectively.