

石蒜科生物碱的研究

III. 紫花石蒜和其他两种石蒜中的生物碱 及新生物碱紫花石蒜碱

洪山海 馬广恩

(中国科学院药物研究所, 上海)

提要 从紫花石蒜 *Lycoris squamigera* Maxim. 中分得 19 种结晶性生物碱, 其中 12 种生物碱分别证明为 lycorine, pseudolycorine, lycorenine, homolycorine, tazettine, norpluviine, galanthamine, epigalanthamine, vittatine, pluviine, lycoramine, hippeastrine; 分得一种新生物碱, 命名为紫花石蒜碱 squamigerine.

紫花石蒜碱, $C_{18}H_{21}O_5N$, 熔点 $260^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{25} + 165^{\circ}$ (氯仿), 含有次甲二氧基、氮甲基、甲氧基、羟基和双键各 1 个。紫花石蒜碱的分子式及官能团均与 tazettine 相同; 熔点, $[\alpha]_D$ 及 R_f 值不同。因而推想紫花石蒜碱可能为 tazettine 的异构体。我们进行了两者的紫外及红外吸收光谱的比较, 发现它们彼此非常相似。因为紫花石蒜碱又与 epitazettine 显然不同, 所以推定它可能为 B/D 或 C/D 环系统的结合不同于 tazettine 的立体异构体。

从红花石蒜 *L. radiata* Herb. 中分得 7 种已知生物碱: lycorine, homolycorine, tazettine, galanthamine, lycoramine, lycorenine 和 pseudolycorine。从 1 种栽培的黄花石蒜中也分得上述 7 种生物碱。

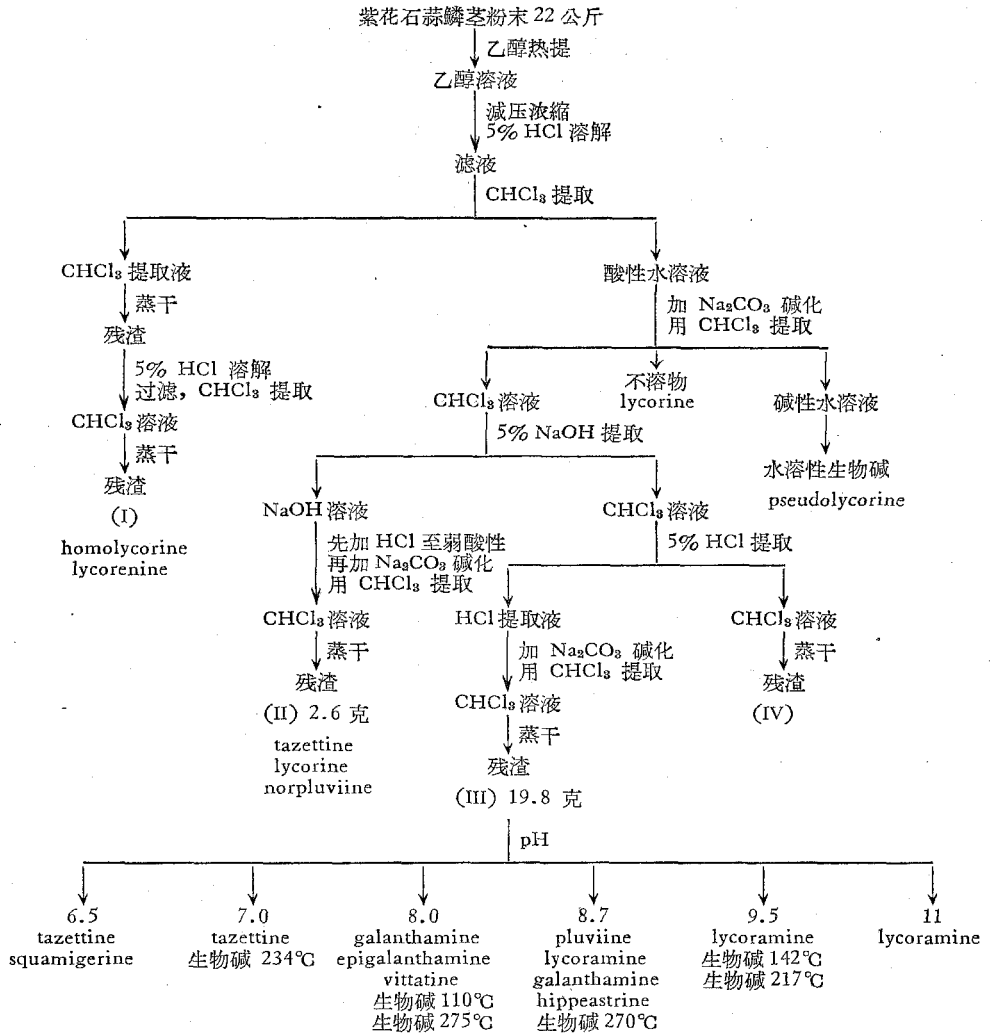
石蒜为石蒜科石蒜属多年生草本植物。据本草纲目等文献记载^[1,2], 石蒜鳞茎主治疗瘡恶核, 又为催吐解毒药。我国^[3]有红花石蒜 (*Lycoris radiata* Herb.)、黄花石蒜 (*L. aurea* Herb.)、紫花石蒜 (*L. squamigera* Maxim.)、*L. straminea* Lindl.、*L. sanguinea* Maxim.、*L. incarnata* Comes.、*L. sprengeri* Comes. 等 7 种石蒜属植物, 其中前三种资源丰富, 在我国西南和华东各省都有野生。

近年来, 国外关于石蒜中生物碱的研究已有较多的报导, 但我国石蒜中生物碱的研究尚未系统进行^[4]。

近藤、上尾等^[5]系统地研究了红花石蒜 (*L. radiata* Herb.) 中的生物碱, 先后分得 lycorine, tazettine, homolycorine, lycorenine, pseudolycorine, lycoramine, epigalanthamine, galanthamine (lycoremine), norpluviine, demethylhomolycorine, pluviine 等十多种生物碱。Boit^[6]从黄花石蒜 (*L. aurea* Herb.) 中分得 lycorine 和 galanthamine。关于紫花石蒜 (*L. squamigera* Maxim.) 中的生物碱, 只有外山^[7]的报导, 他仅分得 lycorine。

我们在抗癌药物筛选中发现紫花石蒜 (*L. squamigera* Maxim.) 的生物碱部分具有一定的抗癌活性, 因此进行了生物碱的系统分离(参考表 1)。共分得 19 种结晶性生物碱,

表 1 紫花石蒜中的生物碱的系統分离



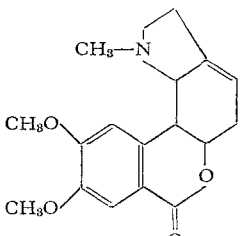
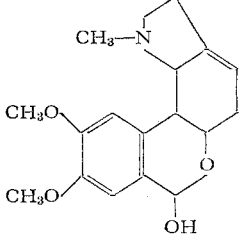
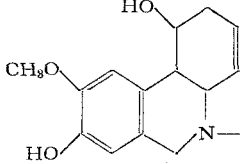
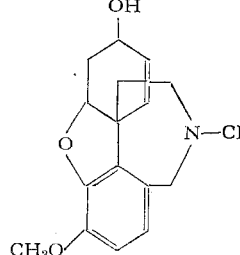
其中 12 种証明为已知生物碱: lycorine, pseudolycorine, lycorenine, homolycorine, tazettine, norpluviine, galanthamine, epigalanthamine, vittatine, lycoramine 和 hippeastrine (表 2); 1 种为新生生物碱(见表 3、表 4), 其余 6 种因量少未能深入研究。

新生生物碱命名为紫花石蒜碱 (squamigerine), 是从 pH 6.5 部分, 經氧化铝层析繼 tazettine 之后分得的。

紫花石蒜碱, C₁₈H₂₁O₃N, 白色柱状結晶, 熔点 260°C, [α]_D²⁰ + 165° (氯仿)。用 Labat 法检查, 有次甲二氧基反应。官能团分析証明該碱含有甲氧基、氮甲基各 1 个。紅外線吸收光谱中有羟基的吸收峰 (ν_{OH} 3350 厘米⁻¹)。催化氢化时吸收 1 克分子氢, 表明有 1 个双键。

紫花石蒜碱的分离部位、分子式及官能团都与 tazettine 完全相同, 故推測其可能为后者的异构体。比較两者的紫外綫及紅外線吸收光谱时发现, 他們的吸收光谱彼此非常相

表 2 紫花石蒜中的生物碱与已知生物碱的比较

生物碱*	分子式	熔点(°C)	结构式或官能团	衍生物,熔点(°C)
homolycorine	$C_{18}H_{21}O_4N$	175	 <p>[19]</p> <p>λ_{max} 228, 268, 303 毫微米</p>	盐酸盐 278 苦味酸盐 269
	$C_{18}H_{21}O_4N$	175	<p>2 OCH₃, 1 NCH₃</p> <p>λ_{max} 226, 268, 304 毫微米</p> <p>ν_{CO} 1712 厘米⁻¹</p>	盐酸盐 286 苦味酸盐 265
lycorenine	$C_{18}H_{23}O_4N$	198—200	 <p>[19]</p> <p>λ_{max} 233, 283 毫微米</p>	碘甲烷盐 260 胍盐酸盐 256
	$C_{18}H_{23}O_4N$	197	<p>2 OCH₃, 1 NCH₃</p> <p>λ_{max} 233, 283 毫微米</p> <p>ν_{OH} 3100—3200 厘米⁻¹</p>	碘甲烷盐 262 胍盐酸盐 256
norpluviine	$C_{16}H_{19}O_3N$	274—275		
	$C_{16}H_{19}O_3N$	276	<p>1 OCH₃</p> <p>无 CH₂O₂, NCH₃</p>	
galanthamine	$C_{17}H_{21}O_3N$	127—129		氢溴酸盐 247 $[\alpha]_D -93^\circ (H_2O)$ 碘甲烷盐 279
	$C_{17}H_{21}O_3N$	131	<p>1 OCH₃, 1 NCH₃</p>	氢溴酸盐 255 $[\alpha]_D -91^\circ (H_2O)$ 碘甲烷盐 281

* 每項中,上半格为已知生物碱。其结构及数据,凡未注明文献者,均引自文献[17];下半格为紫花石蒜中的生物碱。

关于 tazettine, lycorine 和 pseudolycorine 的证明见文献[4,18]。

(續表 2)

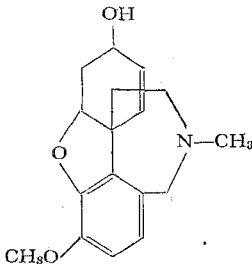
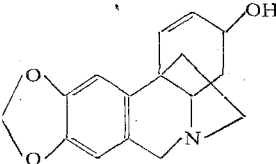
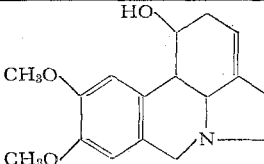
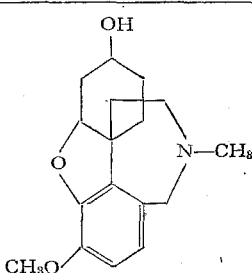
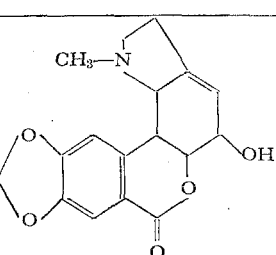
生物碱*	分子式	熔点(°C)	结构式或官能团	衍生物,熔点(°C)
epigalanthamine	$C_{17}H_{21}O_3N$	190		
	$C_{17}H_{21}O_3N$	190	1 OCH ₃ , 1 NCH ₃	
vittatine	$C_{16}H_{17}O_3N$	207—208		碘甲烷盐 198—199
	$C_{16}H_{17}O_3N$	209	有 CH ₂ O ₂	碘甲烷盐 199
pluviine	$C_{17}H_{21}O_3N$	225		碘甲烷盐 259—261
	$C_{17}H_{21}O_3N$	225	2 OCH ₃ 无 CH ₂ O ₂ , NCH ₃	碘甲烷盐 261
lycoramine	$C_{17}H_{23}O_3N$	120—121		氢溴酸盐 221—223 过氧酸盐 138—139 ^[9] 碘甲烷盐 307 ^[9]
	$C_{17}H_{23}O_3N$	120	1 OCH ₃ , 1 NCH ₃ 无 CH ₂ O ₂	氢溴酸盐 232 过氧酸盐 142 碘甲烷盐 308
hippeastrine	$C_{17}H_{17}O_5N$	175		
	$C_{17}H_{17}O_5N$	175	1 NCH ₃ , 有 CH ₂ O ₂ 无 OCH ₃	

表 3 squamigerine 与熔点相近的石蒜科生物碱的比较

生物碱	分子式	熔点(°C)	OCH ₃	NCH ₃	CH ₂ O ₂	OH	F	文献
squamigerine	C ₁₈ H ₂₁ O ₅ N	260	1	1	1	1	1	
lycorine	C ₁₆ H ₁₇ O ₄ N	270	—	—	1	2	1	[4]
pseudolycorine	C ₁₆ H ₁₉ O ₄ N	248	1	—	—	3	1	[4]
magnarcine (base)	C ₁₇ H ₂₁ O ₄ N	254	2	—	—	2	1	[17,20]
ambelline	C ₁₈ H ₂₁ O ₆ N	261	2	—	1	1	1	[17]
brunsdonine	C ₁₈ H ₂₁ O ₆ N	253	2	—	1	1		[22]
neflexine	C ₁₈ H ₂₁ O ₅ N	250	2	—	1	1		[21]
parkamine	C ₁₈ H ₂₁ O ₆ N	253	2	—	1	1	1	[23]

表 4 squamigerine tazettine 类型生物碱的比较

生物碱	分子式	熔点(°C)	[α] _D	R _f	二氯化物 熔点(°C)	OCH ₃ , NCH ₃ CH ₂ O ₂ , OH, F	文献
squamigerine	C ₁₈ H ₂₁ O ₅ N	260	+165°	0.86	198	各 1 个	
tazettine	C ₁₈ H ₂₁ O ₆ N	212	+160°	0.81	169	同上	[17]
isotazettine	同上		+66.4°			同上	[24]
criwelline	同上	207	+277°				[20]

似(见图 1、图 2)。因此,紫花石蒜碱不可能是 tazettine 的结构异构体,而很可能为其立体异构体。

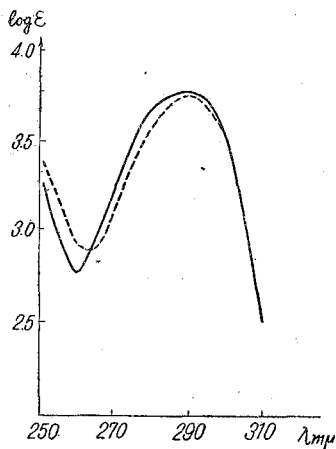


图 1 squamigerine 和 tazettine 的紫外吸收光谱
(溶剂:乙醇)
—— squamigerine; ---- tazettine.

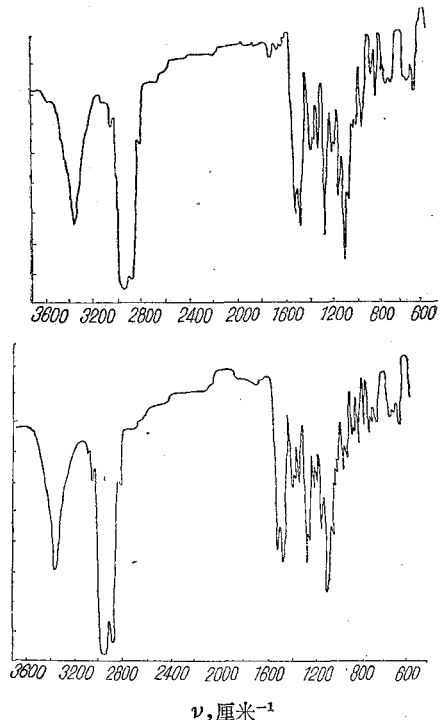
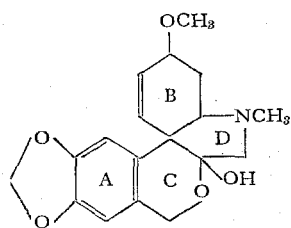
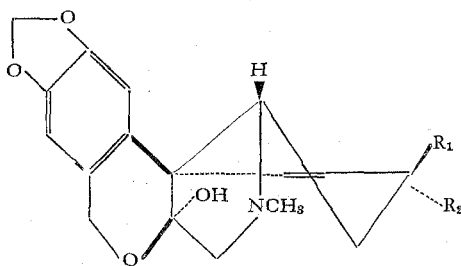


图 2 squamigerine 和 tazettine 的红外吸收光谱
(石蜡油磨)
上图: squamigerine; 下图: tazettine.

Tazettine 的结构 (I) 和构象 (II) 已由上尾等^[8] 决定。Warren 等^[9] 在研究 epihaemanthidine 时制得 epitazettine (III), 并证明后者为 tazettine 的差向异构体。在 B 环中 epitazettine 的不对称碳原子与甲氧基的连接为横键, 而 tazettine 的为竖键。由于 epitazettine [熔点 214°C, $[\alpha]_D + 288^\circ(\text{CHCl}_3)$] 与紫花石蒜碱显然不同, 因此紫花石蒜碱可能为 B/D 或 C/D 环的结合不同于 tazettine 的立体异构体。

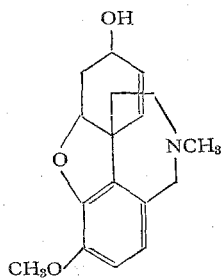


(I)

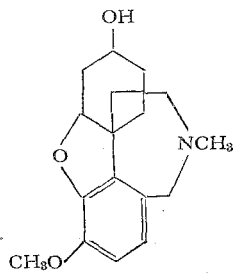
(II) Tazettine, $R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = \text{H}$ (III) Epitazettine, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OCH}_3$

从黄花石蒜中分得 8 种生物碱, 其中 7 种证明为已知生物碱: lycorine, homolycorine, tazettine, galanthamine, lycoramine, lycorenine, pseudolycorine, 另外 1 种生物碱熔点 183°C。从红花石蒜 *L. radiata* Herb. 中除分得上述 7 种生物碱外, 还分得 2 种微量生物碱, 其熔点分别为 194°C 和 206°C。

从上述三种石蒜分得的诸生物碱中, galanthamine (IV) 具有重要的药用价值。该碱首先是 Проскурина 和 Яковлева^[10] 从 *Galanthus woronowii* 的鳞茎中分得的。Машковский^[11], Пасков^[12] 等进行了该碱氢溴酸盐的系统的药理研究, 证明为 1 种抗胆碱酯酶药, 能增强横纹肌对乙酰胆碱的敏感性。Шенк 等^[13] 经临床试用证明对小儿麻痹后遗症有良好疗效。苏联和保加利亚已按专利方法进行该药的工业生产, 供国内临床应用, 并有出口, 引起各国有关专家的注意^[14,15]。我们研究利用国产石蒜属植物原料进行 galanthamine 的工艺生产方法已获成功, 有关资料将另处发表。此外, lycoramine 为另 1 种有药用希望的生物碱。它的化学结构 (V) 与 galanthamine (IV) 极相似。这使我们考虑到它们可能具同样的生理活性, 后经本所药理学唐希灿等^[16] 同志进行药理实验, 结果证明 lycoramine 确有抗胆碱酯酶活性, 并给临床应用提供了一定线索。由于 lycoramine 在石蒜中的含量比 galanthamine 高约 7 倍, 如果也能作为药用, 则石蒜的药用和经济意义将会更大。



(IV)



(V)

实 驗 部 分

(一) 紫花石蒜 *Lycoris squamigera* Maxim. 中的生物碱

1960年5月下旬在新海連市郊云台山采集的紫花石蒜鳞茎，干后磨粉；重67公斤，分三批进行提取。其簡明方法見表1，詳細步驟叙述如下：取生药粉22公斤，用乙醇迴流約6小时，放冷后过滤。反复提取3次，滤液合并，減压濃縮。殘渣加2%盐酸溶解后移入分液漏斗用氯仿振搖。氯仿溶液含有部分生物碱(I)及多量杂质。酸性水溶液加碳酸鈉至碱性，用氯仿提取，在氯仿层与碱水层中間析出固体，滤取并溶于2%盐酸，減压濃縮，放置，得石蒜碱(lycorine)盐酸盐，熔点212°C。从碱性水溶液中分离出假石蒜碱(pseudolycorine)。关于石蒜碱的証明及假石蒜碱的分离和鉴定見前报^[3]。上述氯仿提取液适当濃縮后在分液漏斗中加5%氫氧化鈉溶液振搖。氫氧化鈉提取液加盐酸至弱酸性后，再加碳酸鈉碱化，氯仿提取。氯仿提取液經干燥后过滤，蒸干，得殘渣(II)2.6克。5%氫氧化鈉提过的氯仿溶液以5%盐酸提取。盐酸溶液加碳酸鈉碱化后，复以氯仿提取。氯仿提取液干燥后过滤蒸干，得粗生物碱(III)19.8克。盐酸提过之氯仿溶液，經无水硫酸鈉干燥，过滤后蒸干，得殘渣(IV)。

1. 氯仿溶液(I)中的生物碱 去氯仿后殘渣用5%盐酸溶解。滤液用氯仿提取。氯仿提取液干燥后蒸干，得6克粗 homolycorine 盐酸盐，乙醇重結晶，熔点286°C(分解)。

分析 $C_{18}H_{21}O_4N \cdot HCl$

計算值,% C 61.46; H 6.28; N 3.98; Cl 10.09; NCH_3 4.26; OCH_3 17.62

实验值,% C 60.99; H 6.12; N 3.72; Cl 10.01; NCH_3 4.05; OCH_3 17.44

游离碱熔点175°C与中国水仙中提出的 homolycorine^[3] 測混合熔点不下降。紫外及紅外吸收光譜均与文献[29]記載相同。把 homolycorine 盐酸盐母液蒸干，加水溶解，碳酸鈉碱化，氯仿提取得游离碱 lycorenine，丙酮重結晶，熔点197°C， $[\alpha]_D^{25} + 174^\circ$ (氯仿)。

分析 $C_{18}H_{23}O_4N$

計算值,% C 68.1; H 7.30; N 4.41; OCH_3 19.54; NCH_3 4.73

实验值,% C 68.2; H 7.11; N 4.71; OCH_3 19.66; NCH_3 4.50

紫外吸收光譜为 λ_{max} 233 毫微米 ($\log \epsilon$ 3.95); 283 毫微米 ($\log \epsilon$ 3.50) (溶剂乙醇)。紅外吸收光譜 ν_{OH} 3100—3200 厘米⁻¹，沒有共軛羰基的吸收峯。与中国水仙中分得 lycorenine^[3] 測混合熔点不下降。脲盐酸盐分解点为256°C。碘甲烷盐分解点为262°C。

2. 生物碱(II)的分离和鉴定 粗生物碱(II)2.6克，用甲醇重結晶，得到0.55克白色粉末，熔点204°C。用丙酮重結晶得到白色板状結晶，熔点为210°C。与 tazettine 的混合熔点并不下降。把 tazettine 滤除后的母液蒸干。殘渣溶于30毫升氯仿中，經氧化鋁柱(120克)进行层析。先后用300毫升氯仿，300毫升丙酮，450毫升无水乙醇洗脱。洗脱液以20毫升为单位，分別收集。第2瓶蒸干，丙酮重結晶，得到少量針状結晶，熔点212°C。与 tazettine 的混合熔点不下降。其苦味酸盐熔点214°C。第20—31瓶不結晶。第32—33瓶蒸干，用乙醇重結晶，得到白色針状結晶，熔点266°C，其苦味酸盐熔点为200°C，其盐酸盐熔点为212°C。因此該碱为石蒜碱(lycorine)。第34—37瓶不結晶。第38—45瓶蒸干，用乙醇重結晶則得到白色針状結晶，熔点为276°C。用 Labat 法检查，不

含次甲二氧基。

分析 $C_{16}H_{19}O_3N$

計算值, % C 70.01; H 7.01; N 5.13; OCH_3 11.36; NCH_3 0

实验值, % C 70.00; H 7.11; N 4.88; OCH_3 11.54; NCH_3 0

因此該碱为 norpluviine。

3. 生物碱(III)的分离和鉴定 取粗生物碱(III) 50 克, 加 580 毫升 5% 盐酸溶解后, 滴加飽和碳酸鈉水溶液, 依次至 pH 6.5, 7.2, 8.0, 8.7, 9.5, 11, 分別用 250 毫升乙酸乙酯提取 1 次。pH 11 的溶液用乙酸乙酯振搖后, 再用氯仿振搖 3 次, 每次用氯仿 100 毫升。上述各提取液分別用无水碳酸鈉干燥后过滤, 蒸干。殘渣的重量如下: pH 6.5, 1.3 克; pH 7.2, 3.1 克; pH 8.0, 17.9 克; pH 8.7, 8.3 克; pH 9.5, 19.3 克; pH 11 乙酸乙酯提取部分 2 克, 氯仿提取部分 0.8 克。上述殘渣分別处理如下:

(1) **pH 6.5 部分的生物碱** 粗生物碱 1.3 克加 0.5 毫升丙酮放置 1 天, 得到 0.2 克白色結晶, 熔点为 $212^\circ C$ 。与 tazettine 測定混合熔点不下降。苦味酸盐熔点 $214^\circ C$ 。該碱为 tazettine。滤除 tazettine 后, 母液蒸干, 得粉末状粗生物碱。收集 5 克这部分的粗生物碱, 溶于少量氯仿中, 經氧化鋁柱(120 克)进行层析。先后用 200 毫升氯仿, 190 毫升丙酮, 300 毫升乙醇洗脫。洗脫液第 7, 8, 13 瓶以 60 毫升为单位, 其他各瓶都以 15 毫升为单位分別收集。第 5—7 瓶得 tazettine 結晶, 熔点 $212^\circ C$ 。第 10—12 瓶, 用甲醇重結晶, 得到白色柱状結晶, 熔点 $260^\circ C$ 。該碱为新生物碱, 命名为紫花石蒜碱 squamigerine, 将在另处詳細記述。其他部分均未得到結晶。

(2) **pH 7.2 部分的生物碱** 粗生物碱 3.1 克, 加 4 毫升丙酮加温溶解, 放置 1 夜得到 2.15 克白色針状結晶, 熔点为 $212^\circ C$ 。与 tazettine 的混合熔点并不下降。該結晶为 tazettine。母液蒸干得到树脂状殘渣。取 4 克这种粗生物碱溶于少量苯中, 經 50 克氧化鋁柱进行层析。先后用苯, 苯-乙酸乙酯混合溶液(1:1), 乙酸乙酯洗脫。乙酸乙酯洗脫液, 蒸干后用丙酮重結晶, 得到 1 种白色柱状結晶, 熔点 $233-234^\circ C$ 。因量极少未能深入研究。

(3) **pH 8 部分的生物碱** 粗生物碱 17.9 克加少量丙酮溶解后通溴化氫气体, 有胶状物析出。放 30 分鐘后, 傾出上层澄清液, 沉淀用少量丙酮洗滌。丙酮不溶的胶状物质加 4 毫升无水乙醇加温溶解, 放置 1 天, 有白色結晶析出, 熔点为 $242^\circ C$, 得量为 2.3 克。

氫溴酸盐: 上述粗氫溴酸盐用 95% 乙醇重結晶后, 熔点为 $255^\circ C$, $[\alpha]_D^{25} - 91^\circ$ (H_2O)。

分析 $C_{17}H_{21}O_3N \cdot HBr$

計算值, % C 55.46; H 6.01; N 3.80; OCH_3 8.42; NCH_3 4.07; Br 21.70

实验值, % C 55.55; H 6.23; N 3.81; OCH_3 8.40; NCH_3 3.82; Br 21.66

碘甲烷盐: 100 毫克游离碱加 5 毫升甲醇和 1.5 毫升碘甲烷, 在水浴上加热 3 小时。热时已有結晶析出, 放冷后过滤, 熔点 $281^\circ C$ 。

分析 $C_{17}H_{21}O_3N \cdot CH_3I$

計算值, % C 50.35; H 5.63; N 3.26

实验值, % C 49.87; H 5.82; N 3.07

游离碱：用丙酮重结晶，得白色柱状结晶，熔点 131°C 。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 112^{\circ}$ (乙醇)。

分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$

计算值, % C 71.04; H 7.36; N 4.87

实验值, % C 71.37; H 7.28; N 5.13

上述实验结果证明该碱为 galanthamine。

把上述倾出液与丙酮洗涤液合并，减压蒸干。残渣溶于水中，加碳酸钠至碱性，用氯仿振荡。氯仿提取液干燥后，过滤，蒸干，则得到胶状粗生物碱。取 6 克粗生物碱溶于少量氯仿中，经 120 克氧化铝柱进行层析。先后用 300 毫升氯仿，160 毫升丙酮及乙醇洗脱。洗脱液第 20—23 瓶以 20 毫升为单位，第 25—28 瓶以 30 毫升为单位，其他各瓶都以 10 毫升为单位分别收集。第 2—14 瓶蒸干，制成氢溴酸盐，熔点 245°C ，其碘甲烷盐熔点 281°C ，因此该碱为 galanthamine。第 15—17 瓶蒸干，用苯重结晶，得白色结晶，熔点为 190°C 。用 Labat 法检查，不含次甲二氧基。

分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$

计算值, % C 71.04; H 7.36; N 4.87; OCH_3 10.80; NCH_3 5.23

实验值, % C 71.34; H 7.60; N 4.98; OCH_3 11.01; NCH_3 5.08

以上实验证明该碱为 epigalanthamine。第 24—25 瓶，蒸干，用丙酮重结晶，得到少量白色结晶，熔点 110°C 。因量极少，未能深入研究。第 32—33 瓶蒸除溶剂后得到残渣，加约 20 毫升丙酮回流 15 分钟，把不溶物滤去。丙酮溶液浓缩放冷得到白色针状结晶，熔点 $208—209^{\circ}\text{C}$ 。用 Labat 法检查呈浓绿色反应，因此含有次甲二氧基。用常法测定知道该碱不含甲氧基和氮甲基。

分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$

计算值, % C 70.83; H 6.32; N 5.16

实验值, % C 70.73; H 6.31; N 5.36

以上实验证明该碱为 vittatine。分去 vittatine 后的丙酮不溶物用乙醇重结晶，得到白色结晶，熔点为 275°C 。用 Labat 法检查，该碱有明显的次甲二氧基反应。用常法测定知道该碱不含甲氧基和氮甲基。上述实验结果与石蒜碱符合；但元素分析结果（实验值, %: C, 66.99, 66.74; H, 6.54, 6.27; N, 3.30）与石蒜碱 ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$, %: C, 67.16; H, 5.97; N, 4.88) 比较，氮的百分率稍低一些。因量极少未能深入检查。

(4) pH 8.7 部分的生物碱 粗生物碱 8.3 克加 1 毫升丙酮加热溶解，放置 1 夜则有白色结晶析出，熔点为 217°C ，共得 0.23 克。用丙酮重结晶则得白色针状结晶，熔点 225°C 。不含氮甲基和次甲二氧基。

分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$

计算值, % C 71.06; H 7.36; OCH_3 21.58

实验值, % C 71.23; H 7.58; OCH_3 20.99

该碱与 pluviine 的混合熔点并不下降。

碘甲烷盐：用甲醇重结晶，熔点为 261°C 。

分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N} \cdot \text{CH}_3\text{I}$

计算值, % C 50.36; H 5.63; N 3.26

实验值, % C 50.00; H 6.04; N 2.99

从以上实验看来,该碱为 pluviine.

滤去 pluviine 后,母液蒸干,以少量乙醇溶解,滴加浓过氯酸至弱酸性,减压蒸干. 残渣用水重结晶,得白色针状结晶,熔点 137°C,共得 1.7 克.

过氯酸盐: 用水重结晶得到白色针状结晶,熔点 142°C.

分析 $C_{17}H_{23}O_3N \cdot HClO_4 \cdot H_2O$

计算值, % C 50.06; H 6.42; N 3.43; Cl 8.70; OCH_3 7.60; NCH_3 3.68

实验值, % C 50.17; H 6.26; N 3.55; Cl 8.71; OCH_3 7.72; NCH_3 3.62

游离碱: 用丙酮重结晶,熔点为 120°C.

分析 $C_{17}H_{23}O_3N$

计算值, % C 70.57; H 8.01; N 4.84; OCH_3 10.72; NCH_3 5.19

实验值, % C 70.47; H 7.82; N 5.06; OCH_3 10.44; NCH_3 4.40

碘甲烷盐: 用甲醇重结晶,得白色针状结晶,熔点 308°C.

分析 $C_{17}H_{23}O_3N \cdot CH_3I$

计算值, % C 50.12; H 6.08; N 3.25

实验值, % C 50.29; H 6.15; N 3.27

氢溴酸盐: 将游离碱溶于丙酮中,通溴化氢气体,有沉淀析出. 用无水乙醇重结晶则得到白色结晶,熔点 234°C.

分析 $C_{17}H_{23}O_3N \cdot HBr$

计算值, % C 55.14; H 6.53; N 3.78; Br 21.58; OCH_3 8.37

实验值, % C 54.97; H 6.64; N 3.88; Br 21.50; OCH_3 8.58

把上述氢溴酸盐滤除后,再浓缩,放置 2 天,有白色结晶析出,熔点 140°C, 不含次甲二氧基.

分析 $C_{17}H_{23}O_3N \cdot HBr \cdot H_2O$

计算值, % C 52.59; H 6.75; N 3.61; OCH_3 7.99; NCH_3 3.87; Br 20.58

实验值, % C 51.44; H 6.85; N 3.24; OCH_3 7.18; NCH_3 4.12; Br 20.90

这氢溴酸盐经无水乙醇重结晶后,熔点变为 234°C, 再将氢溴酸盐变成游离碱,制成过氯酸盐,其熔点为 140°C.

分析 $C_{17}H_{23}O_3N \cdot HClO_4 \cdot H_2O$

计算值, % C 50.06; H 6.42; N 3.43; Cl 8.70

实验值, % C 50.37; H 6.75; N 3.20; Cl 8.74

以上实验证明该碱为 lycoramine.

滤除 lycoramine 后之母液变成游离碱. 取 5 克粗游离碱溶于少量氯仿,用氧化铝柱 (120 克) 进行层析. 依次用 700 毫升氯仿, 250 毫升丙酮, 250 毫升乙醇洗脱. 洗脱液第 3—7 瓶以 20 毫升, 第 24 瓶以 30 毫升, 第 9—14, 23, 31—32 瓶以 40 毫升为单位, 其他都以 10 毫升为单位, 分别收集. 第 9—13 瓶得 galanthamine, 其氢溴酸盐熔点 255°C, 碘甲烷盐为 280°C. 第 17—18 瓶用丙酮重结晶, 得到柱状结晶, 熔点为 215°C. 用 Labat 法检查, 有明显的次甲二氧基反应.

分析 $C_{17}H_{17}O_5N$

计算值, % C 64.75; H 5.43; N 4.44; NCH_3 4.77; OCH_3 0

实验值, % C 64.55; H 5.84; N 4.38; NCH_3 4.52; OCH_3 0

从以上实验看来应为 *hippeastrine*。第 26—30 瓶，用乙醇重结晶，得到白色结晶，熔点为 270°C。因量极少，未深入研究。

(5) **pH 9.5 部分的生物碱** 残渣 19.3 克用丙酮重结晶，得 0.9 克白色结晶，熔点 120°C。与 *lycoramine* 的混合熔点不下降。母液蒸干后制备过氯酸盐，用水重结晶，熔点 140°C。过氯酸盐母液变成游离碱。取游离碱 6 克溶于少量氯仿，用氧化铝柱进行层析。依次用 400 毫升氯仿，200 毫升丙酮，300 毫升乙醇洗脱。洗脱液第 4, 5 瓶以 20 毫升，其他各瓶都以 10 毫升为单位分别收集。第 16—23 瓶用丙酮处理时得到白色结晶少量，熔点 142°C，未能深入检查。第 34—37 瓶用丙酮重结晶得到白色结晶，熔点 216—217°C，与上述 *hippeastrine* 测定其混合熔点，有显著熔点下降。用 *Labat* 法检查，不含次甲二氧基。因此该碱不是 *hippeastrine*，但因量少未能深入检查。

(6) **pH 11 部分的生物碱** 乙酸乙酯部分 2 克，用上述方法制备过氯酸盐，得少量结晶，熔点 140°C，此碱为 *lycoramine*。母液变成游离碱，不结晶。氯仿部分 0.8 克，为黑色胶状物质，制备过氯酸盐，未得到结晶。

4. **新生物碱紫花石蒜碱 (*squamigerine*)** 紫花石蒜碱，熔点 260°C， $[\alpha]_D^{34} + 165^\circ$ (氯仿)。

分析 $C_{18}H_{21}O_5N$

计算值, % C 65.24; H 6.40; N 4.23; OCH_3 9.35; NCH_3 4.53

实验值, % C 65.54, 65.60; H 6.57, 6.50; N 4.23, 4.30; OCH_3 9.62, 8.65;
 NCH_3 4.29, 3.27

用 *Labat* 法检查，呈浓绿色，因此含次甲二氧基。从上述实验结果看来含有甲氧基、氮甲基各 1 个。红外吸收光谱证明含有羟基： ν_{OH} 3350 厘米⁻¹。

二氢紫花石蒜碱：紫花石蒜碱 100 毫克溶于 20 毫升乙醇，移入氢化瓶中，然后加入钨炭催化剂 0.1 克（由 50 毫克氯化钨和 0.1 克活性炭制成），在振荡中通入氢气。约 1 小时内吸收氢气 12 毫升；室温 14°C，气压 756 毫米。反应完成后，滤除催化剂，滤液蒸干。残渣溶于 2% 盐酸中，再加碳酸钠至碱性，用氯仿提取生物碱。氯仿提取液干燥后过滤，蒸干。残渣用丙酮重结晶，得白色结晶，熔点 198°C。

分析 $C_{18}H_{23}O_5N$

计算值, % C 64.84; H 6.95; N 4.20

实验值, % C 65.10, 65.13; H 6.56, 6.67; N 4.08

从氢化结果看来该碱含有 1 个双键。

苦味酸盐：游离碱溶于少量乙醇中，加苦味酸乙醇饱和溶液至弱酸性，放置过夜，有黄色结晶析出，熔点 219°C。

红外吸收光谱：*squamigerine* 与 *tazettine* 都有明显的 ν_{OH} (3350 厘米⁻¹) 吸收峰，其他部分也非常相似。

紫外吸收光谱：*squamigerine* λ_{max} 294 毫微米 ($\log \epsilon$ 3.69); *tazettine* λ_{max} 294 毫微米 ($\log \epsilon$ 3.67) (溶剂：乙醇)。

纸上层析：在同一张新华分析滤纸上同时进行 *squamigerine* 和 *tazettine* 的纸上层析。用上升法。溶剂为乙酸：正丁醇 (1:9)。结果 R_f 值不同： R_f *squamigerine* 0.86; R_f

tazettine 0.81. 从上述实验结果看来, 紫花石蒜碱 (squamigerine) 应为 tazettine 的立体异构体.

(二) 黄花石蒜 *L. aurea* Herb. 中的生物碱

1961年3月购于上海赵家花园的一种栽培的黄花石蒜, 鳞茎磨粉, 干重5.6公斤. 取鳞茎粉按上述(见表1)方法提取生物碱. 除 lycorine 及 pseudolycorine 的分离和证明因前报^[3]中已详细记载, 不再重述外, 将 (I)—(IV) 各部分的分离结果简述如下:

(1) 氯仿溶液 (I) 经处理得到 homolycorine, 熔点 175°C, 苦味酸盐熔点 265°C.

(2) 粗生物碱 (II) 4.35 克, 溶于 4 毫升氯仿, 经 85 克氧化铝柱进行层析, 依次以 130 毫升氯仿, 110 毫升丙酮及 320 毫升 95% 乙醇冲洗. 洗脱液第 8, 9, 11, 16—22 瓶各收集 10 毫升, 其他均收集 20 毫升. 第 8—15 瓶洗脱液黄色至深黄色, 浓缩后有结晶析出, 丙酮重结晶, 熔点 210°C. 与 tazettine 测混合熔点不下降. 苦味酸盐熔点 214°C. 经证明为 tazettine. 第 16 瓶洗脱液棕褐色, 放置有白色结晶析出, 255°C 分解. 苦味酸盐熔点 199°C (分解). 盐酸盐分解点为 215°C, 证明该碱为石蒜碱. 第 17—22 瓶洗脱液有紫色荧光, 浓缩后放置, 有少量黄色结晶析出, 熔点 183°C. 因量少未深入研究. 其他各瓶洗脱液均不能结晶.

(3) 粗生物碱 (III) 12.4 克溶于 125 毫升 5% 稀盐酸中, 加饱和碳酸钠水溶液, 依次至 pH 6.7, 7.5, 8.5, 9.5 及 pH > 9.5; 分别用 50 毫升乙酸乙酯振荡 1 次. 乙酸乙酯提取液干燥后过滤, 蒸干. pH 6.5 和 7.5 两部分共得残渣 2.11 克, 丙酮热溶, 放冷, 析出 tazettine 结晶, 熔点 210°C. 苦味酸盐 214—216°C (分解). pH 8.0 (0.7 克), pH 8.5 (0.85 克) 两部分, 分别溶于丙酮, 制备氫溴酸盐, 得结晶 0.2 克, 熔点 246°C, 为 galanthamine 氫溴酸盐. 母液变成游离碱经氧化铝层析, 得 tazettine 结晶少量, 熔点 212°C. 苦味酸盐 214°C 分解. pH 9.0 (0.49 克) 及 pH 9.5 (1.15 克) 两部分制成过氯酸盐熔点 140°C. 游离碱 119°C. 氫溴酸盐熔点 140°C, 无水乙醇重结晶则熔点上升为 222°C. 经证明该碱为 lycoramine. pH > 9.5 (1.4 克), 残渣制过氯酸盐熔点 140°C, 游离碱熔点 117—119°C, 故亦为 lycoramine.

(4) 残渣 (IV), 共 2 克, 5% 盐酸溶解, 氯仿提取, 蒸去氯仿, 其残渣不能结晶. 酸性水溶液经碱化, 氯仿提取, 去氯仿后得白色结晶粉末, 乙醇重结晶, 得长方形结晶, 熔点 199°C. 与 lycorenine 测混合熔点, 不下降. 证明为 lycorenine.

(三) 红花石蒜 *L. radiata* Herb. 中的生物碱

实验用红花石蒜鳞茎系 1961 年 4 月在苏州采集的. 干粉 7.2 公斤, 按表 1 法提取并分离, 得粗生物碱 (I) 2.7 克, (II) 4.4 克, (III) 5.6 克, 经直接结晶和氧化铝层析法处理, 分别得到 homolycorine, lycorenine, tazettine, lycoramine, lycorine 以及 pseudolycorine. 但未分离出 galanthamine; 而在其相应部位 (IV) 及 pH 8.3 中分得两种微量生物碱. 1 种熔点为 192—194°C, 与 tazettine 和 lycorenine 分别测混合熔点, 均有熔点下降. 但因量少未能深入研究. 另 1 种生物碱熔点 207—209°C, 与 tazettine 测混合熔点, 有熔点下降, 故知不是后者. 亦因量少未做深入研究.

鉴于从苏州红花石蒜中未分到 galanthamine, 另取上海产红花石蒜总碱中相当部位, 按同样方法进行分离, 结果得到少量 galanthamine 氫溴酸盐, 乙醇重结晶 2 次, 熔点为

255°C.

致謝 承本所生药室同志做石蒜品种鉴定,又本所分析室同志代做样品分析,在此均表谢意。

参 考 文 献

- [1] 李时珍:本草綱目, (三), 卷十三, 1954, 63 頁, 商务印书館重印。
- [2] 陈存仁:中国药学大辞典, 1956, 465 頁, 人民卫生出版社影印。
- [3] 侯紹寬:中国种子植物科属辞典, 1958, 251 頁, 科学出版社。
中国科学院药物研究所生药組:石蒜属植物的分类学研究, 未发表資料。
- [4] 洪山海、陈政雄、李静芳:石蒜科生物碱的研究 II. 假石蒜碱的新分离法和石蒜碱高含量植物的寻找, 药理学学报, 1962, 9, 719.
- [5] 近藤平三郎、富村邦好、石渡三郎:石蒜のアルカロイド研究(第十一报) lycoramin (ψ -homolycorine) の构造(其の二), 药志, 1938, 58, 1.
Uyeo, S. (上尾), Koboyashi, S. (小林): Isolation and Characterization of Lycoremene, *Pharm. Bull.*, 1953, 1, 139.
Koboyashi, S. (小林), Shingu, T. (新宮), Uyeo, S. (上尾): Structure of Galanthamine and Lycoramine, *Chem. & Ind.*, 1956, 177.
Uyeo, S. (上尾), Yanaiara, N. (柳原): Phenolic Alkaloids occurring in *Lycoris radiata*, *J. Chem. Soc.*, 1959, 177.
- [6] Boit, H. G., Emke, H.: Amaryllidaceen-Alkaloide XVI. Alkaloide von *Nerine corusca*, *N. flexuosa*, *Pancratium illyricum*, *Lycoris aurea* und *L. incarnata*, *Ber.*, 1957, 90, 369.
- [7] 外山清太郎:石蒜ノ亚儿加魯乙度及其含量ニ就テ, 药志, 明治 43 年, p. 25.
- [8] Tsuda, Y. (津田), Uyeo, S. (上尾): Stereochemistry of the Hemiketal Moiety of Tazettine, *J. Chem. Soc.*, 1961, 2485.
- [9] Jeffs, P. W., Warren, F. L., Wright, W. G.: The Alkaloids of Amaryllidaceae VI. The Isomerization of Epihaemanthidine and the Absolute Configuration of the Alkaloids from 5,10b-Ethanophenanthridine, *J. Chem. Soc.*, 1960, 1090.
- [10] Проскурнина, Н. Ф., Яковлева, А. П.: Об алкалоидах *Galanthus woronowi* II. О выделении нового алкалоида. *ЖОХ*, 1952, 22, 1899.
- [11] Машковский, М. Д.: Влияние галантамина на чувствительность скелетной мускулатуры к ацетилхолину, *Фармак. и токсик.*, 1955, 18(4), 21.
- [12] Пасков, Д. С., *Нивалин*, 1959, Медицина и Физкультура, София.
- [13] Шенк, Н. А., Эйдинова, М. В., Митбрейт, И. М.: Терапевтическая и диагностическая ценность галантамина для больных с различными стадиями полиомиелита, *Фармак. и токсик.*, 1956, 19(4), 36.
- [14] Юнусов, С. Ю., Абдуазимов, Х. А.: Способ получения бромгидрата галантамина, *Советское авторское свидетельство*, № 128, 111 (1960).
Абдусаматов, А., Абдуазимов, Х. А., Юнусов, С. Ю.: Об алкалоидах *Ungernia victoris* Vved. *Узб. химическ. журнал*, 1962, (1), 45.
- [15] Машковский, М. Д.: 医药手册, 113 頁, 全苏化学联合出口公司, 苏联莫斯科, 1961 年。
- [16] 唐希灿、金国章、胥彬:石蒜科生物碱的药理研究 I. 力可拉敏 (lycoramine) 和加兰他敏 (galanthamine) 的神经药理作用, 药理学学报, 1963, 10, 466.
- [17] Manske, R. H. F., Holmes, H. L.: *The Alkaloids*, vol. VI, 1960, p. 290—413, Academic Press, New-York and London.
- [18] 洪山海、蔡楚僉:石蒜科生物碱的研究 I. 中国水仙中的生物碱, 药理学学报, 1962, 9, 548.
- [19] Briggs, C. K., Hight, R. G., Wildman, W. C.: Alkaloids of the Amaryllidaceae VII. Alkaloids Containing the Hemiacetal or Lactone Grup. *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 2899.
- [20] Boit, H. G.: *Ergebnisse der Alkaloidchemie bis 1960*, 1961, 410—475, Akademie-Verlag, Berlin.
- [21] Boit, H. G., Döpke, W.: Neue Alkaloide aus *Hippeastrum aulicum* var. *robustum*, Neue Alkaloide aus *Nerine flexuosa* und *N. bowdenii*, *Naturw.*, 1960, 47, 109.
- [22] Boit, H. G., Döpke, W.: Alkaloide aus *Brunsdonna tubergenii*. *Naturw.*, 1960, 47, 159.
- [23] Boit, H. G., Döpke, W.: Alkaloide aus *Amaryllis parkeri*. *Ber.*, 1959, 92, 2578.
- [24] Проскурнина, Н. Ф.: Алкалоды *Leucojum aestivum* выделение изотацетина, *ЖОХ*, 1957, 27, 3365.

STUDIES ON THE ALKALOIDS OF AMARYLLIDACEAE

III. THE ALKALOIDS OF *LYCORIS SQAMIGERA* MAXIM. AND OTHER TWO *LYCORIS* SPECIES, AND A NEW ALKALOID, SQAMIGERINE

HUNG SHAN-HAI AND MA GUANG-EN

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

ABSTRACT

Nineteen crystalline alkaloids have been isolated from the bulbs of *Lycoris squamigera* Maxim. Twelve of them have been proved to be identical with lycorine, pseudolycorine, lycorenine, homolycorine, tazettine, norpluviine, galanthamine, epigalanthamine, vittatine, pluviine, lycoramine, hippeastrine, respectively. One of them has been proved to be a new alkaloid, and named squamigerine.

The new alkaloid, squamigerine, $C_{18}H_{21}O_5N$, m.p. $260^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{25} 165^{\circ}$ ($CHCl_3$), contained one methylenedioxy, methoxy, N-methyl, hydroxy group and one double bond. Its molecular formula and functional groups were identical with those of tazettine, but its m.p., $[\alpha]_D$ and R_f were different from those of the latter. To confirm if squamigerine is the stereoisomer of tazettine, we compared the ultraviolet and infrared absorption spectra of them, and found that they resembled each other very closely. Because squamigerine is also apparently not identical to epitazettine, it was deduced to be the stereoisomer of tazettine, in which the B/D or C/D ring system was different from that of tazettine.

Besides, seven crystalline alkaloids have been isolated from *L. radiata* Herb., and proved to be identical with lycorine, pseudolycorine, homolycorine, tazettine, galanthamine, lycoramine and lycorenine respectively. The same seven alkaloids have also been isolated from *L. aurea* Herb.