

石蒜科生物碱的研究

I. 中国水仙中的生物碱

洪山海 蔡楚儉

(中国科学院药物研究所, 上海)

中国水仙是石蒜科观赏植物, 学名为 *Narcissus tazetta* L. var. *chinensis* Roem., 我国沿海暖地皆有栽培, 其中福建漳州为世界闻名的水仙花产地。关于 *Narcissus tazetta* L. 的生物碱, 最初有山内^[1]的研究, 曾分离出石蒜碱。Spaeth^[2]等分离出一种生物碱 tazettine, 并证明其母核可能为 3, 4-苯駢异喹啉。木原^[3]从日本产该种植物中分离出一种水溶性生物碱 suisenine $C_{17}H_{19}O_5N$, 熔点 229°C (关于石蒜科植物中的水溶性生物碱, 过去只有这一篇报告)。近年 Boit^[4]等研究了 *Narcissus tazetta* L. 的 10 个变种, 分离出几种已知生物碱以及三种新生物碱 fiancine, nartazine, narzettine。

我们在抗癌天然药物的筛选中, 发现中国水仙总碱有一定的抗癌作用, 因此进行了化学成分的分离。研究材料是五月中旬在杭州采集的。其中生物碱含量: 石蒜碱 0.06%; 其他非水溶性总生物碱 0.17%; 水溶性生物碱 0.09%。我们用氧化铝层析等方法, 从非水溶性总生物碱中分离出五种生物碱, 另外用 Reinecke 铵盐法从水溶性总生物碱中分离出一种生物碱。

如表 1 所述, 非水溶性第一种生物碱 $C_{16}H_{17}O_4N$ 分解点为 280°C, 含有次甲二氧基, 1 个双键, 不含氮甲基和甲氧基; 从以上实验及其几种盐和衍生物的熔点、分析结果看来, 应为石蒜碱^[10,11]。第二种生物碱 $C_{17}H_{21}O_3N$ 熔点为 226°C, 含 2 个甲氧基, 不含氮甲基和次甲二氧基; 从以上实验及其过氯酸盐的熔点和分析结果看来, 应为 pluviine^[5,11]。第三种生物碱 $C_{18}H_{21}O_5N$ 熔点为 212°C, 含有次甲二氧基, 1 个甲氧基, 1 个氮甲基; 从以上实验及其苦味酸盐的熔点、分析结果看来, 应为 tazettine^[10,11]。第四种生物碱 $C_{18}H_{21}O_4N$ 熔点为 175°C, 含有 2 个甲氧基, 1 个氮甲基, 不含次甲二氧基; 从以上实验及其盐酸盐和苦味酸盐的熔点和分析结果看来, 应为 homolycorine^[6,7,11]。第五种生物碱 $C_{18}H_{23}O_4N$ 熔点为 197°C, 含 2 个甲氧基, 1 个氮甲基, 1 个半缩醛, 不含次甲二氧基; 从以上实验及其碘甲烷盐和胍盐酸盐的熔点、分析结果看来, 应为 lycorenine^[7,8,10,11]。

分离出石蒜碱以及非水溶性生物碱后的碱性水溶液, 加浓盐酸至 pH 2 左右, 用 Reinecke 铵盐法得到一种结晶 $C_{16}H_{19}O_4N$, 熔点 245°C。如表 2 所述, 这生物碱与近藤^[7,9,11]从 *Lycoris radiata* Herb. 中偶然分离出来的 pseudolycorine 相同。

最近关于石蒜科生物碱的研究有不少报告, 但 1932 年以后, 没有人分得 pseudolycorine。上尾^[9]在 1959 年确定该碱的结构, 但他重复近藤法也一直没有分得该碱。这可能

表 1 中国水仙中的非水溶性生物碱与已知生物碱的比较

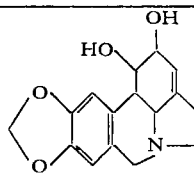
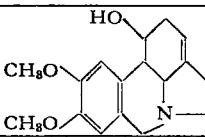
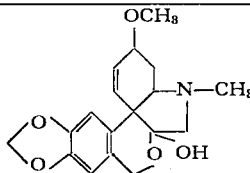
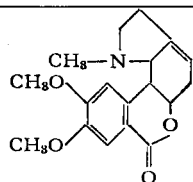
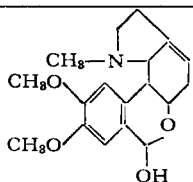
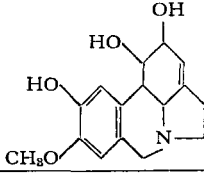
	已知生物碱	中国水仙中的生物碱
名称, 分子式	lycorine $C_{16}H_{17}O_4N$	第一种生物碱 $C_{16}H_{17}O_4N$
结构式和官能团		双键 1 个 含次甲二氧基 不含氮甲基, 甲氧基
熔点 °C	游离碱 276—280 盐酸盐 212—214 苦味酸盐 196—197	游离碱 280 盐酸盐 212 苦味酸盐 196 二氢盐酸盐 261
名称, 分子式	pluviine $C_{17}H_{21}O_5N$	第二种生物碱 $C_{17}H_{21}O_5N$
结构式和官能团		甲氧基 2 个 不含氮甲基, 次甲二氧基
熔点 °C	游离碱 225 过氧酸盐 260	游离碱 226 过氧酸盐 260
名称, 分子式	tazettine $C_{18}H_{21}O_5N$	第三种生物碱 $C_{18}H_{21}O_5N$
结构式和官能团		甲氧基, 氮甲基各 1 个 含次甲二氧基
熔点 °C	游离碱 208—210 苦味酸盐 213	游离碱 212 苦味酸盐 214
名称, 分子式	homolycorine $C_{18}H_{21}O_4N$	第四种生物碱 $C_{18}H_{21}O_4N$
结构式和官能团		甲氧基 2 个, 氮甲基 1 个 不含次甲二氧基
熔点 °C	游离碱 175 盐酸盐 285 苦味酸盐 269	游离碱 175 盐酸盐 286 苦味酸盐 265
名称, 分子式	lycorenine $C_{18}H_{23}O_4N$	第五种生物碱 $C_{18}H_{23}O_4N$
结构式和官能团		甲氧基 2 个 氮甲基, 半缩醛各 1 个 不含次甲二氧基
熔点 °C	游离碱 198—200 碘甲烷盐 260 脲盐酸盐 256	游离碱 197 碘甲烷盐 262 脲盐酸盐 256

表 2 中国水仙中的水溶性生物碱与已知生物碱的比较

	已 知 生 物 碱	中国水仙中的生物碱
名称, 分子式	pseudolycorine $C_{16}H_{19}O_4N$	水溶性生物碱 $C_{16}H_{19}O_4N$
结构式和官能团		甲氧基 1个 羟基 3个 不含氮甲基, 次甲二氧基
熔 点 °C	游离碱 247—8 盐酸盐 261 乙酰化合物 盐酸盐 251	游离碱 245 盐酸盐 268 乙酰化合物 盐酸盐 248

是由于该碱的水溶性大, 而不容易溶解于有机溶剂的缘故。因此本分离法有相当重要的意义。我们认为本法可能适用于其他石蒜科植物分离 pseudolycorine, 这方面研究正在进行。pseudolycorine 的化学结构与 lycorine 很相似, 因此 dihydropseudolycorine 很可能和 dihydrolycorine 一样, 也有抗阿米巴痢疾作用。

实 验 部 分

一、非水溶性生物碱的分离鉴定

杭州浙江农学院栽培的中国水仙 *Narcissus tazetta* L. var. *chinensis* Roem. 的鳞茎, 在五月中旬收集, 干燥后磨成粉末。取 4,5 公斤, 用 95% 酒精回流约 6 小时, 放冷后过滤。反复三次, 把滤液合并后减压浓缩。残渣, 加 2% 盐酸溶解后, 在分液漏斗中用氯仿振荡。因为有些生物碱盐酸盐较容易溶于氯仿, 氯仿溶液 (B) 含有多量的杂质和一部分生物碱。大部分生物碱还留在酸性水溶液 (A) 中。

1. 酸性水溶液 (A) 中的生物碱:

上述酸性水溶液, 加氨水至碱性, 用氯仿振荡提取。氯仿溶液蒸干就得到粗生物碱。碱性水层和氯仿层中间有相当多量的固体。过滤, 先后用水、酒精、乙醚洗涤, 干燥后得到粗石蒜碱, 熔点为 230°C。得量为 2.55 克, 相当于原料粉末的 0.06%。用 5% 盐酸溶液重结晶, 得到盐酸盐, 为白色针状结晶, 分解点为 212°C。

溶解上述的粗生物碱于 2% 盐酸溶液, 过滤。滤液加浓氨水至碱性后, 用氯仿振荡。氯仿溶液蒸干后即得到 6 克粗生物碱, 相当于原料的 0.13%。粗生物碱 6 克, 加氯仿 26 毫升, 在室温下振荡, 过滤。不溶解粉末有 0.25 克, 分解点为 232°C。其盐酸盐分解点为 212°C, 苦味酸盐分解点为 196°C (如下面所述, 这生物碱为石蒜碱)。

氧化铝层析: 将上述氯仿溶液用氧化铝柱 (氧化铝 90 克, 直径 2 厘米, 高 38 厘米) 进行层析。先后用 125 毫升氯仿、50 毫升丙酮、240 毫升无水乙醇洗脱。洗脱液以 10 毫升为单位, 分别收集。洗脱液中的生物碱共 3.92 克。回收率 68%。层析结果如下:

第一部分: 第 1—5 瓶, 共 0.99 克, 不结晶。

第二部分: 第 6—9 瓶, 共 0.56 克。

加少量丙酮放置几天, 就有少量结晶析出。再加少量丙酮加温, 将非结晶部分溶解,

放置 1 小时,就变为结晶粥。过滤,得到结晶 0.15 克。熔点为 225°C。用丙酮重结晶,得到白色针状结晶。熔点为 226°C。Gäbel 反应^[12]阴性。因此不含次甲二氧基。

分析 $C_{17}H_{21}O_3N$

实验值, % C 71.13; H 7.60; N 4.94; OCH_3 21.49; NCH_3 5.38

计算值, % C 71.06; H 7.36; N 4.87; OCH_3 21.58; NCH_3 5.22

过氧酸盐:用常法制备后,用水重结晶,得到板状结晶。分解点为 260°C。干燥到恒量后进行分析。

分析 $C_{17}H_{21}O_3N \cdot HClO_4$

实验值, % C 52.70; H 5.97; N 3.34

计算值, % C 52.66; H 5.70; N 3.61

从以上实验可以肯定为 pluviine。

第三部分:第 10—16 瓶,共 1.52 克。

用丙酮重结晶,得到板状结晶 0.75 克。分解点为 212°C。Gäbel 反应^[12]阳性。因此含有次甲二氧基。

分析 $C_{13}H_{21}O_5N$

实验值, % C 65.44; H 6.30; N 4.28; OCH_3 9.17; NCH_3 4.27

计算值, % C 65.26; H 6.34; N 4.23; OCH_3 9.36; NCH_3 4.53

苦味酸盐:将游离碱溶解于少量的酒精中,加苦味酸的饱和水溶液至弱酸性,有沉淀析出。过滤后用乙醇重结晶,得到黄色针状结晶。分解点为 214°C。

分析 $C_{18}H_{21}O_5N \cdot C_6H_5O_7N_3$

实验值, % C 51.39; H 4.27; N 10.23

计算值, % C 51.43; H 4.32; N 9.99

从以上实验可以肯定为 tazettine。

第四部分:第 18 瓶,0.25 克。

用乙醇重结晶,得到稜柱状结晶,分解点为 280°C, Gäbel 反应阳性。因此含次甲二氧基。

盐酸盐:将游离碱用 5% 盐酸溶液重结晶,得到白色针状结晶。分解点为 212°C。

分析 $C_{16}H_{17}O_4N \cdot HCl$

实验值, % C 59.20; H 5.49; N 4.45

计算值, % C 59.36; H 5.59; N 4.32

苦味酸盐:用常法制备后,用乙醇重结晶,得到黄色针状结晶,分解点为 196°C。

分析 $C_{16}H_{17}O_4N \cdot C_6H_5N_3O_7$

实验值, % C 50.74; H 3.67; N 11.02

计算值, % C 51.16; H 3.90; N 10.84

二氢石蒜碱盐酸盐:将上述生物碱盐酸盐 1 克溶解于 50 毫升水中,移入反应瓶内,然后加钨炭 0.5 克(由 100 毫克氯化钨和 0.5 克活性炭作成的),边振荡边通氢气。约 1 小时以内吸收 63 毫升氢气;室温为 16°C,气压为 757 毫米。反应后过滤,把滤液蒸干。残渣,用乙醇重结晶,得到针状结晶。分解点为 261°C。

分析 $C_{16}H_{19}O_4N \cdot HCl$

实验值, % C 59.15; H 6.43; N 4.57

计算值, % C 58.99; H 6.20; N 4.30

从以上实验可以肯定为石蒜碱。

第五部分: 第 19—30 瓶, 共 0.6 克, 不结晶。

2. 氯仿溶液(B)中的生物碱: 上述的氯仿溶液, 蒸干后加 5% 盐酸溶液, 把不溶物质滤去。滤液, 用氯仿振摇。氯仿溶液, 用硫酸钠干燥后过滤。蒸干, 得到粗生物碱盐酸盐 1.6 克, 相当于原料粉末的 0.04%。用乙醇重结晶二次, 得到白色针状结晶。分解点为 286°C, Beilstein 反应阳性, 在 pH 试纸上为中性。因此肯定为盐酸盐。

分析 $C_{18}H_{21}O_4N \cdot HCl$

实验值, % C 61.29; H 6.07; N 3.69; Cl 10.17; OCH_3 17.68; NCH_3 3.99

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

苦味酸盐: 黄色针状结晶。分解点为 265°C。

分析 $C_{18}H_{21}O_4N \cdot C_6H_3O_7N_3$

实验值, % C 52.97; H 4.32; N 10.45

计算值, % C 52.95; H 4.44; N 10.29

游离碱: 将上述盐酸盐变为粗游离碱后, 用甲醇重结晶, 得到白色针状结晶。熔点为 175°C。

分析 $C_{18}H_{21}O_4N$

实验值, % C 68.34; H 6.74; N 4.28

计算值, % C 68.55; H 6.72; N 4.43

从以上实验可以肯定为 homolycorine。

把 homolycorine 盐酸盐的母液蒸干, 加水溶解。再加碳酸钠至碱性, 用氯仿提取, 得到粗游离碱。用丙酮重结晶, 得到针状结晶。熔点为 197°C。

分析 $C_{18}H_{23}O_4N$

实验值, % C 68.17; H 7.11; N 4.52; OCH_3 19.25; NCH_3 4.47

计算值, % C 68.12; H 7.30; N 4.41; OCH_3 19.54; NCH_3 4.73

碘甲烷盐: 50 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。热时已经有黄色板状结晶析出。放置一夜后过滤。分解点为 262°C。

分析 $C_{18}H_{23}O_4N \cdot CH_3I$

实验值, % C 49.55; H 5.78; N 3.27

计算值, % C 49.68; H 5.70; N 3.05

脲盐酸盐: 50 毫克游离碱, 加 5 毫升乙醇和 26 毫克脲基胺盐酸盐, 在水浴上回流 3 小时。热时已经有结晶析出。放冷后过滤。将粗结晶溶于少量的水中, 浓缩后加少量的乙醇, 放置后得到白色柱状结晶。分解点为 256°C。

分析 $C_{18}H_{23}O_3N \cdot NOH \cdot HCl$

实验值, % C 58.65; H 6.66; N 7.50

计算值, % C 58.60; H 6.83; N 7.60

从以上实验结果可以肯定为 lycorenine。

二、水溶性生物碱

分取石蒜碱和非水溶性生物碱的水溶液，加浓盐酸至 pH2 左右，加 Reinecke 鉍盐饱和水溶液，有沉淀析出。过滤，用水洗三次。把沉淀溶解于丙酮，用硫酸银溶液分解后，加氯化钡溶液，使水溶性生物碱变为盐酸盐。减压蒸干，残渣，在干燥器中减压干燥二天，用无水乙醇提取。将乙醇溶液浓缩到约 300 毫升后，放冷，得到白色粉末。这物质在 300°C 也不熔。把分取上述白色粉末的滤液浓缩到约 40 毫升，加少量丙酮，有针状结晶析出。过滤，得到白色针状结晶 4.17 克。分解点为 266°C。用甲醇重结晶后，分解点为 268°C。Gäbel 反应阴性。因此不含次甲二氧基。

分析 $C_{16}H_{19}O_4N \cdot HCl$

实验值, % C 58.78; H 6.25; N 4.59; OCH_3 9.13; NCH_3 0

计算值, % C 58.98; H 6.19; N 4.30; OCH_3 9.52; NCH_3 0

游离碱：将上述的盐酸盐加热溶解于少量的水中，热时加浓氨水至弱碱性。放冷，有结晶析出。过滤，用甲醇重结晶，得到淡黄色针状结晶。分解点为 245°C。在 120~130°C，5 毫米汞柱干燥至恒量，然后进行分析。

分析 $C_{16}H_{19}O_4N$

实验值, % C 66.34; H 6.34; N 4.72; OCH_3 10.98

计算值, % C 66.44; H 6.66; N 4.84; OCH_3 10.72

乙酰化合物盐酸盐：0.8 克生物碱加 8 毫升吡啶，加温溶解后，加乙酸酐 6 毫升。在水浴上加热约 2 小时。反应后蒸干，加 6 毫升水把残渣溶解后，加少量浓盐酸。放冷，有结晶析出。用乙醇重结晶，得到白色针状结晶。分解点为 248°C。

分析 $C_{22}H_{25}O_7N \cdot HCl$

实验值, % C 58.11; H 5.73; N 3.08

计算值, % C 58.47; H 5.80; N 3.10

从以上实验可以肯定为 pseudolycorine。

摘 要

本文报告了中国水仙 *Narcissus tazetta* L. var. *chinensis* Roem. 中的 6 种结晶性生物碱的研究结果。这些生物碱分别证明与 lycorine, pluviine, tazettine, homolycorine, lycorine, pseudolycorine 相同。pseudolycorine 采用 Reinecke 鉍盐法分得，为中国水仙中的主要生物碱，曾经学者多人研究，迄今尚未从水仙属植物中分得。

致謝 承本室同志帮助，又承分析室同志代作微量分析，均表谢意。

参 考 文 献

- [1] 山内停吉，药志，明 35, p. 986.
- [2] Spaeth, E. and Kahovec, L., *Ber.*, 1934, 67, 1501.
- [3] 木原芳次郎，农化，1939, 15, 17.
- [4] Boit, H. G. and Doepke, W., *Ber.*, 1956, 89, 2462.
- [5] Boit, H. G., Ehmke, H., Uyeo, S., Yajima, H., *Ber.*, 1957, 90, 363.
- [6] Kitagawa, T., Taylor, W. I., Uyeo, S., Yajima, H., *J. Chem. Soc.*, 1955, 1066.
- [7] Boit, H. G., *Ber.*, 1954, 87, 681.
- [8] Kondo, H. and Ikeda, T., *Ber.*, 1940, 73, 867.
- [9] Uyeo, S. and Yanaihara, N., *J. Chem. Soc.*, 1959, 172.

- [10] Manske, R. H. F., Holms, H. L., *The Alkaloids*, II, 1952, p. 331—352, Academic Press, New York and London.
- [11] Manske, R. H. F. and Holms, H. L., *The Alkaloids*, VI, 1960, p. 290—413.
- [12] Gaebel, G. O., *Arch.*, 1910, 248, 225.

STUDIES ON THE ALKALOIDS OF AMARYLIDACEAE

I. THE ALKALOIDS OF *NARCISSUS TAZETTA* L. VAR. *CHINENSIS* ROEM.

HUNG SHANG-HAI AND TSAI CHU-TSANG

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

ABSTRACT

This paper reports a study of six crystalline alkaloids isolated from the bulbs of *Narcissus tazetta* L. var. *chinensis* Roem. These alkaloids have been proved to be identical with lycorine, pluviine, tazettine, homolycorine, lycorenine and pseudolycorine respectively. Pseudolycorine was isolated by means of the ammonium reineckate precipitation method. It is of interest to note that pseudolycorine is the principal alkaloid of *N. tazetta* L. var. *chinensis* Roem., which has so far not been isolated from many *Narcissus* species by several investigators.