

第九章

生物碱

alkaloids

第九章 生物碱



一、生物碱概述

二、生物碱的分布

三、生物碱的分类

四、生物碱的性质

五、生物碱的提取和分离

六、生物碱的结构鉴定

七、生物碱的提取分离

一、概述

生物碱是一类十分重要的天然有机化合物，也是一类研究得最早的有生物活性的天然化合物。

一. 生物碱的含义

生物碱一般指植物中含N的有机化合物（蛋白质，肽类，氨基酸等除外）。

第九章 生物碱

一、生物碱概述



二、生物碱的分布

三、生物碱的分类

四、生物碱的性质

五、生物碱的提取和分离

六、生物碱的结构鉴定

七、生物碱的提取分离

二、分布

生物碱主要分布于植物界, 在动物中发现得很少。在高等植物尤其在双子叶植物中分布为广: ①在双子叶植物的小檗科 (Berberidaceae), 毛茛科 (Ranunculaceae), 木兰科 (Magnoliaceae), 防己科 (Menispermaceae), 罂粟科 (Papaveraceae), 芸香科 (Rutaceae) 等植物中广为分布; ②裸子植物中, 在红豆杉科红豆杉属 (Taxus), 松柏科松属 (Pinus), 云杉属 (Picea), 三尖杉科三尖杉属 (Cephalotaxus), 麻黄科麻黄属 (Ephedra) 等属植物中有分布;

二、分布

③少数单子叶植物如石蒜科，百部科(Stemonaceae)，百合科(Liliaceae)等植物中有分布。在低等植物中，生物碱分布少，而且结构一般为简单。生物碱在生物体中的存在部位和含量往往差别很大，一般来说，含量在千分之一以上即为高含量。

第九章 生物碱

一、生物碱概述

二、生物碱的分布



三、生物碱的分类

四、生物碱的性质

五、生物碱的提取和分离

六、生物碱的结构鉴定

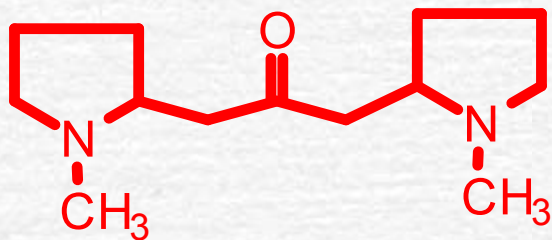
七、生物碱的提取分离

三、生物碱的分类

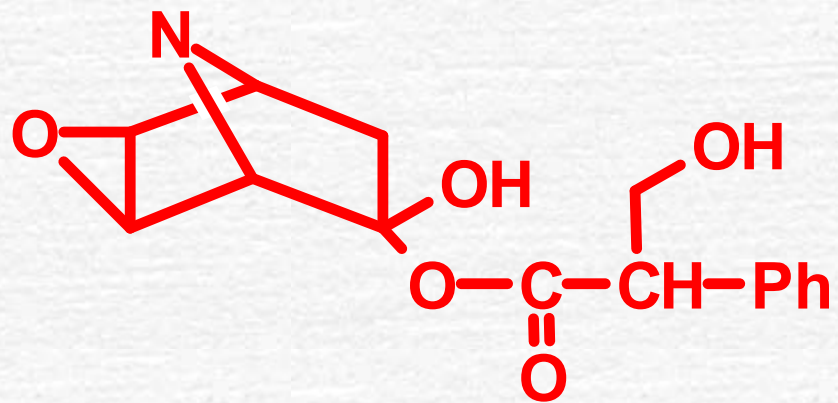
可以 **1) 按来源分类**, **2) 按化学骨架分类**,
3) 按生源结合化学分类。

按 **3) 法分类**的生物碱可以分为**氨基酸途径生成的生物碱**和**萜类及甾体来源的生物碱**。

一) **鸟氨酸来源的生物碱**:



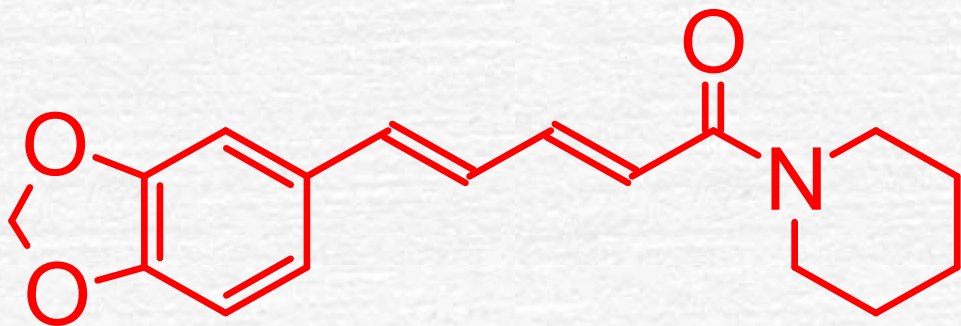
红古豆碱(Cuskoheygrine)
吡咯类 (Pyrrolines)



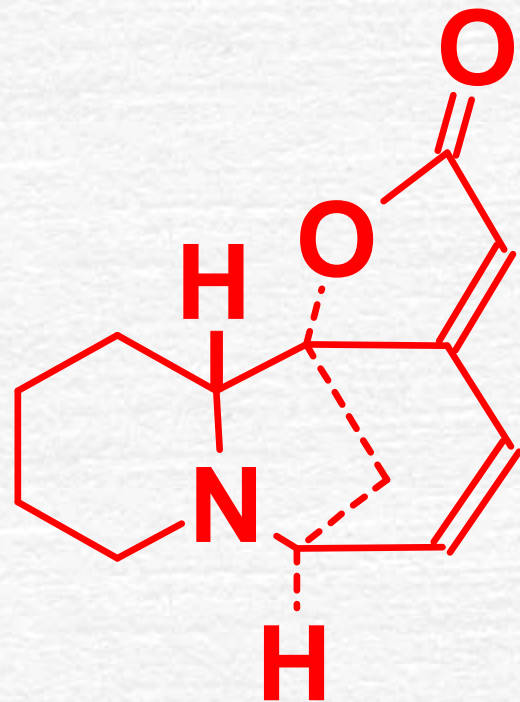
东莨菪碱(Scopolamine)
托品类(Tropanes)

三、生物碱的分类

二) 来源于赖氨酸的生物碱:



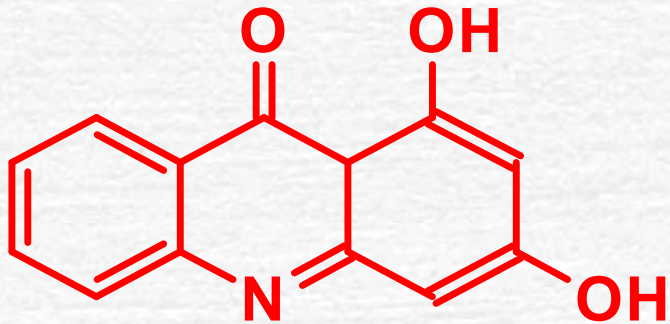
胡椒碱(Piperine)
哌啶类(Piperidines)



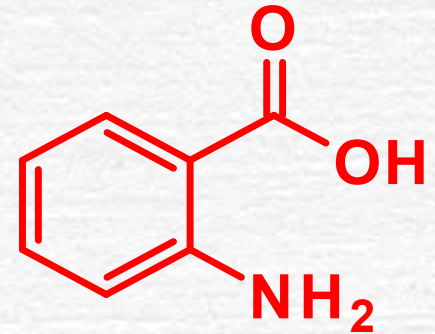
一叶碱
(Securinine)

三、生物碱的分类

三) 邻氨基苯甲酸来源的生物碱:



冉特可林酮

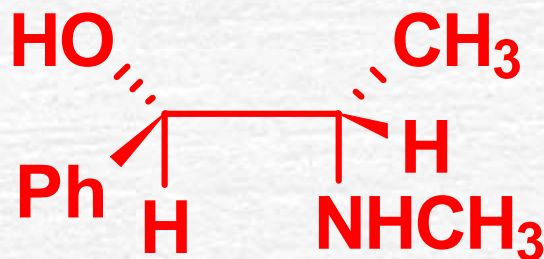


邻氨基苯甲酸

三、生物碱的分类

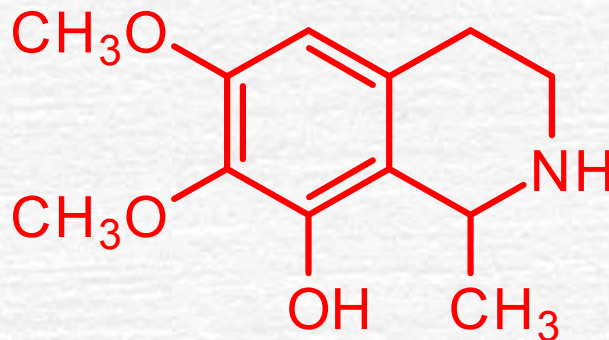
四) 来源于苯丙氨酸和酪氨酸的生物碱:

苯丙胺类



麻黄碱(Ephedrine)

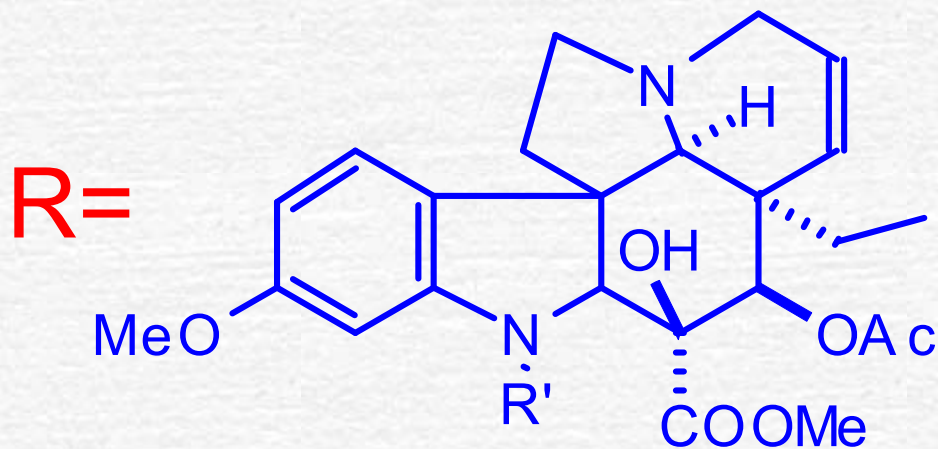
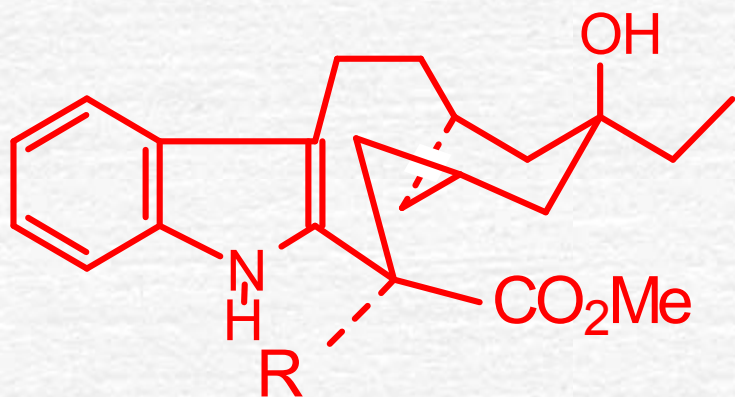
四氢异喹啉类



派劳亭(Pellotine)

三、生物碱的分类

五) 来源于色氨酸的生物碱:



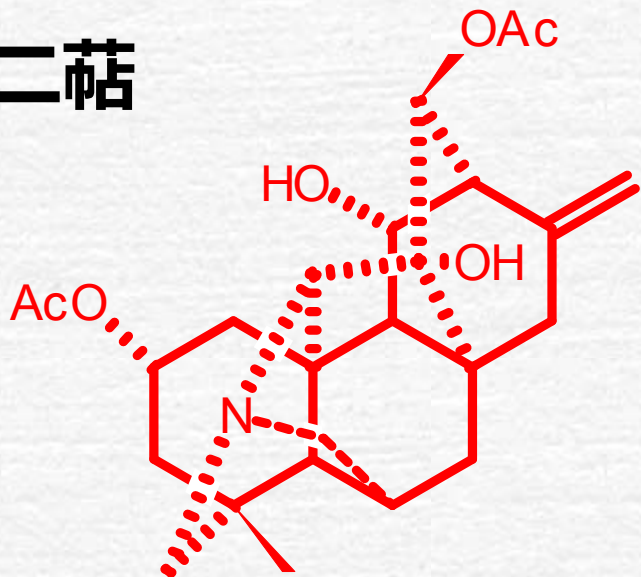
长春碱(Vinblastine, VLB), R'=CH₃

长春新碱(Vincristine, VCR), R'=CHO

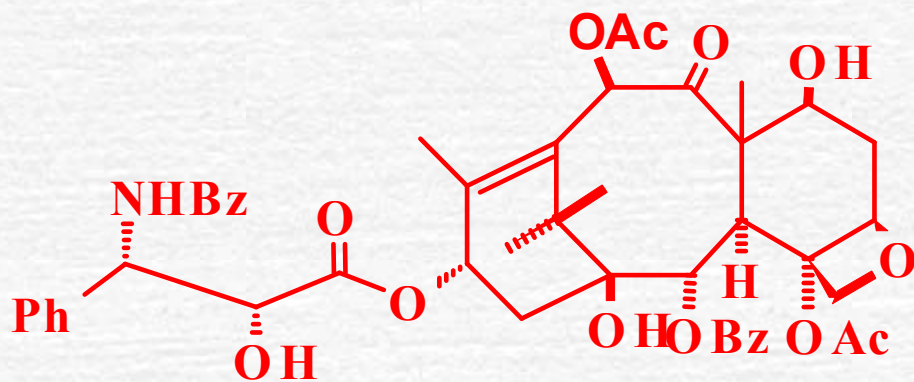
三、生物碱的分类

六) 萜类来源生物碱:

二萜



关附甲素(guanfu base A)



紫杉醇(Taxol)

第九章 生物碱

一、生物碱概述

二、生物碱的分布

三、生物碱的分类



四、生物碱的性质

五、生物碱的提取和分离

六、生物碱的结构鉴定

七、生物碱的提取分离

四、生物碱的性质

1)溶解度: 游离碱及其盐类溶解度与N的存在形式,有无和有几个极性基团,以及溶剂等有关。

2)碱性: 以 **pKa** 计,碱性大则 **pKa**大,碱性小则 **pKa**小。一般生物碱(酰胺除外)均为碱性;其碱性强弱不等;大多可与有机酸或无机酸成盐而溶于水;但与某些特殊的酸(硅钨酸,苦味酸等)成盐后不溶于水—可用于鉴别,分离。

酚性生物碱可溶于有机溶剂,也可溶于碱水;季胺

生物碱一般来说水溶性大;其他生物碱往往溶于有机溶剂而水溶性小。

四、生物碱的性质

3) 性状: 多为无色晶体（少数有色，少数为液体）有明显的**MP**和旋光。

4) 显色反应

①碘化铋钾(**Dragendoff's Reagent**)试剂，与生物碱反应显棕黄色。

②浓硫酸，浓硝酸，和浓盐酸可使不同的生物碱显不同的颜色。

第九章 生物碱

一、生物碱概述

二、生物碱的分布

三、生物碱的分类

四、生物碱的性质



五、生物碱的提取和分离

六、生物碱的结构鉴定

七、生物碱的提取分离

五、生物碱的提取和分离

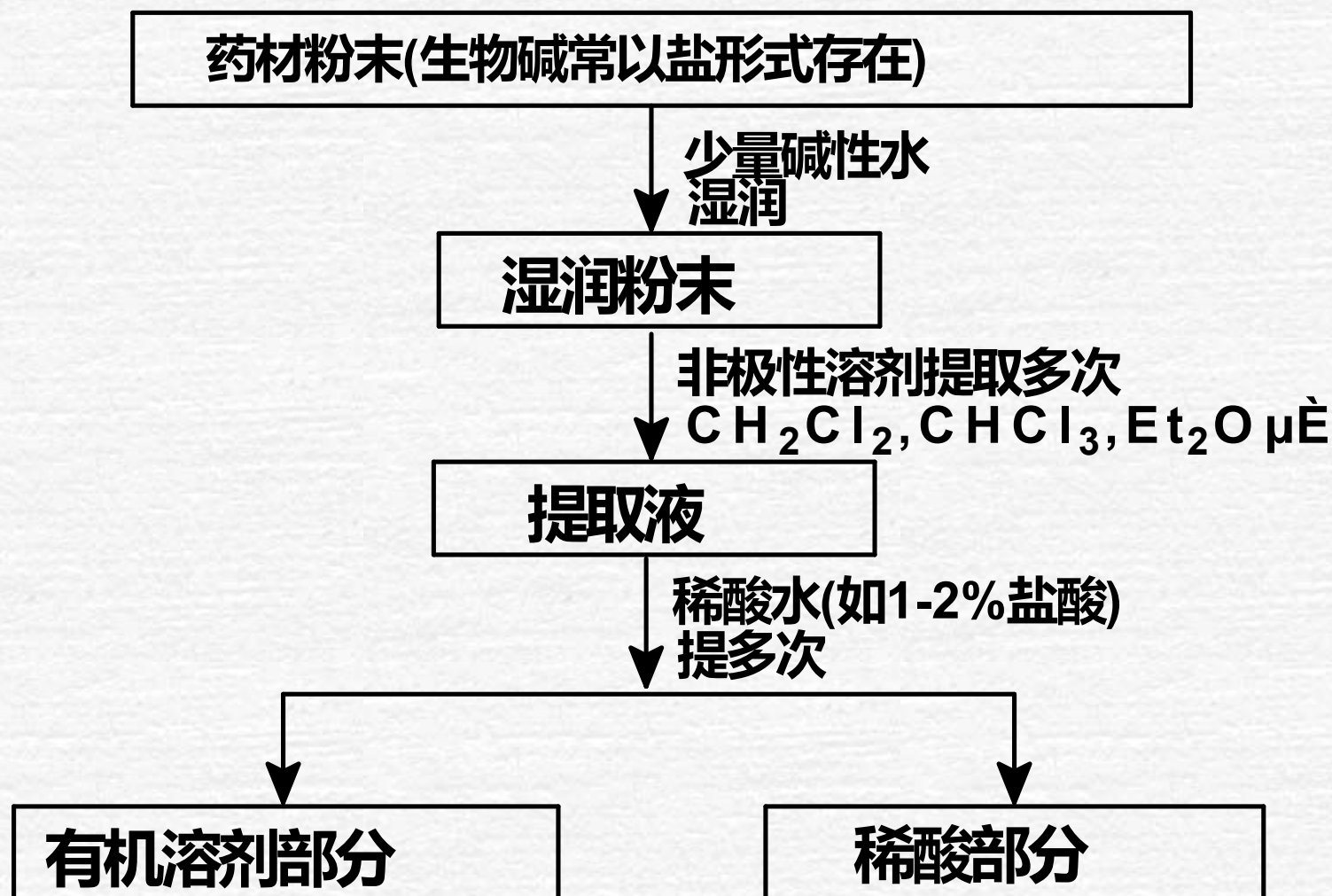
一)提取

1)非极性有机溶剂提取法: 常用溶剂为氯仿,二氯甲烷,乙醚,苯等。

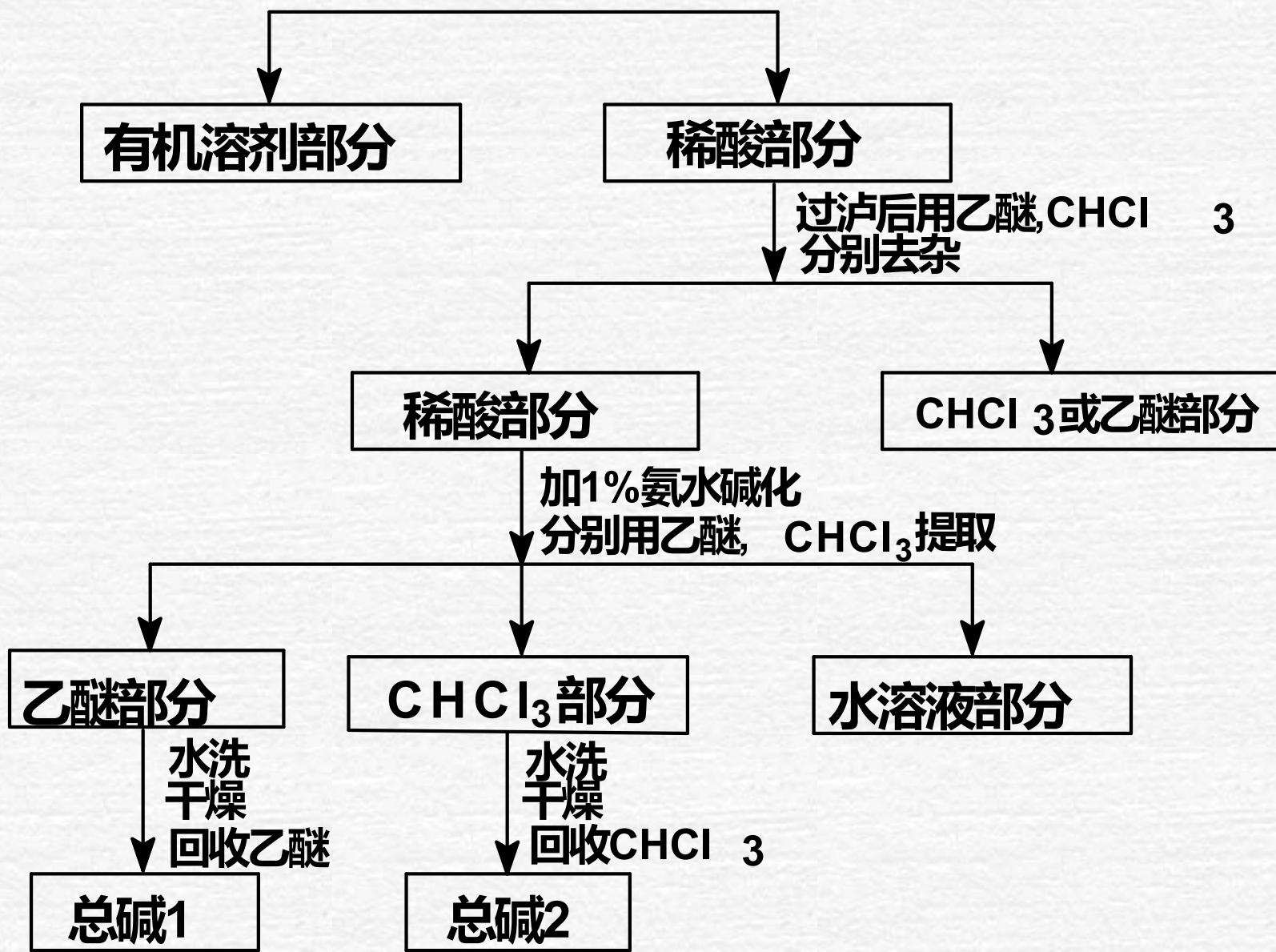
由于生物碱在植物体中往往与酸(咖啡酸,草酸等)生成盐,故一般在用有机溶剂提取前,先将生药粉末与少量碱水(如**10%**氨水或碳酸钠液或石灰水)搅匀放置(使生物碱转为游离状态)再用有机溶剂进行浸泡后用渗漉法等方法进行提取。提取的有机溶液部分用稀酸水提取多次(至基本上无生物碱反应为止)。此后,含有生物碱的酸水部分,经过滤后用乙醚或氯仿等洗去脂溶性杂质(有些生物碱也能溶于氯仿中,故氯仿部分应进一步检查);酸水部分加**10%**氨水等进行碱处理后,分别用乙醚,氯仿等分别提取多次,提取液用水洗净后可进行干燥处理,并分别蒸干溶剂,可能得到不同的生物碱总碱。

五、生物碱的提取和分离

非极性有机溶剂提取法

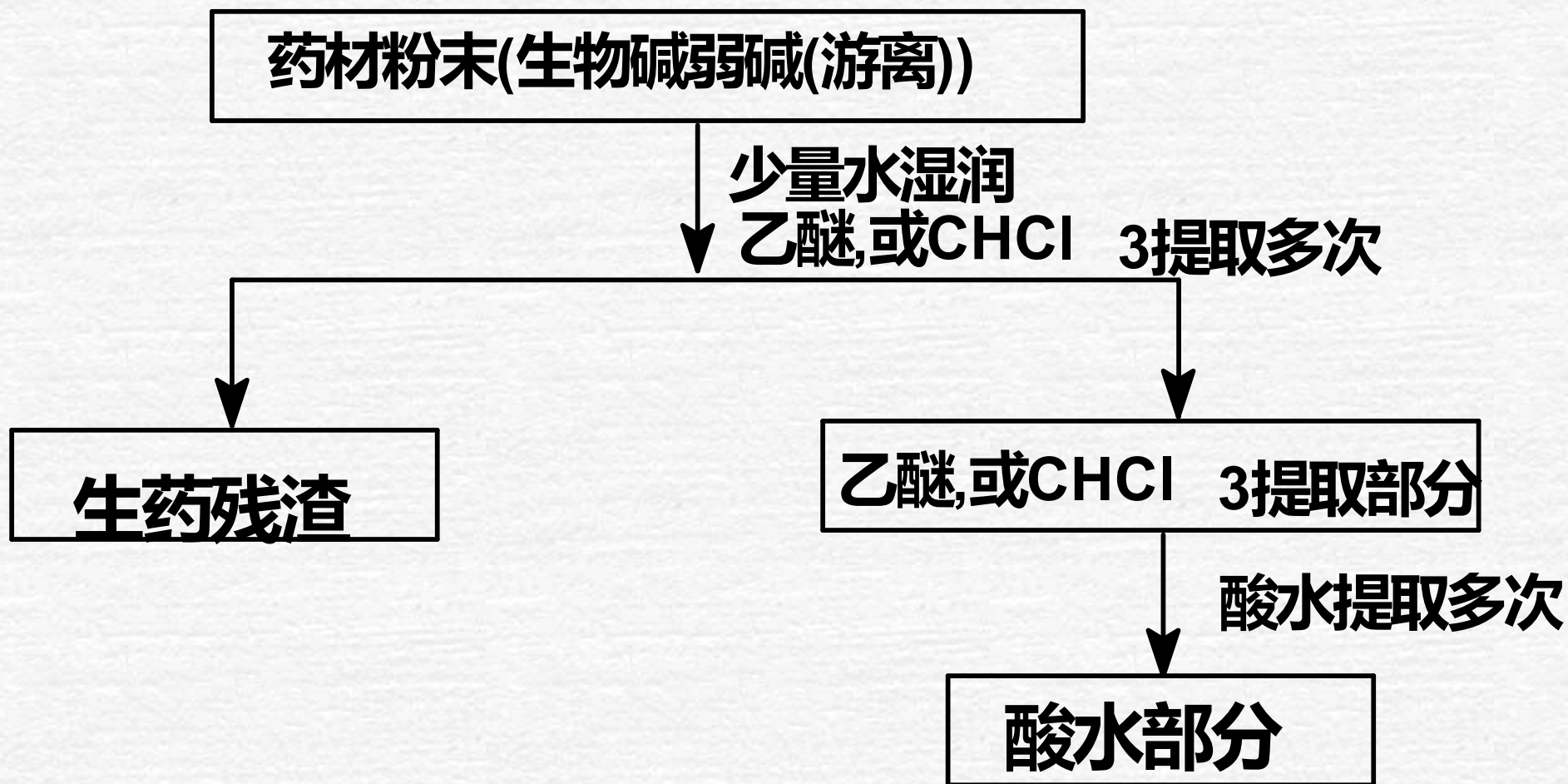


五、生物碱的提取和分离

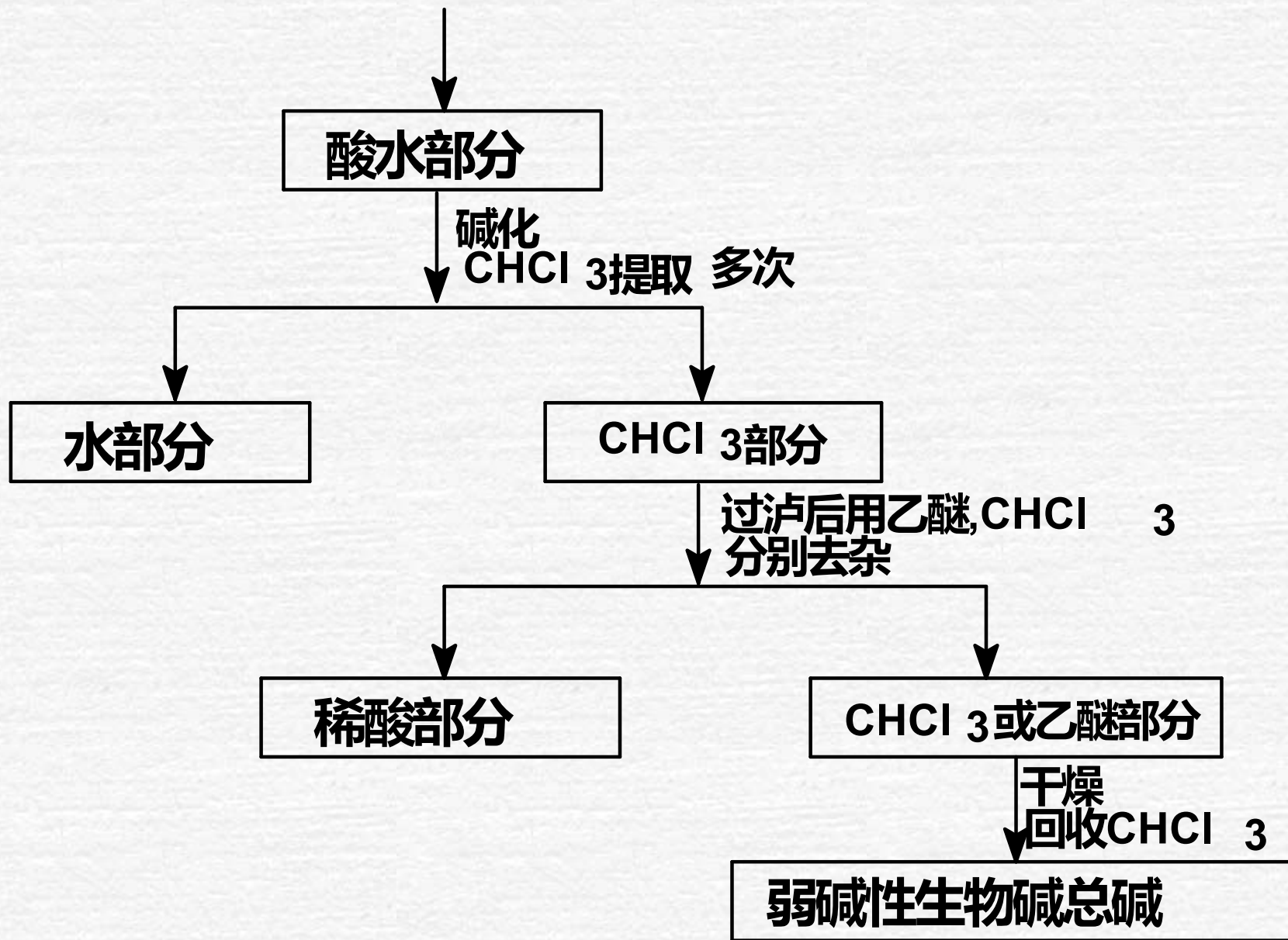


五、生物碱的提取和分离

若生物碱为弱碱,多以游离碱存在,则处理方法稍有不同:



五、生物碱的提取和分离



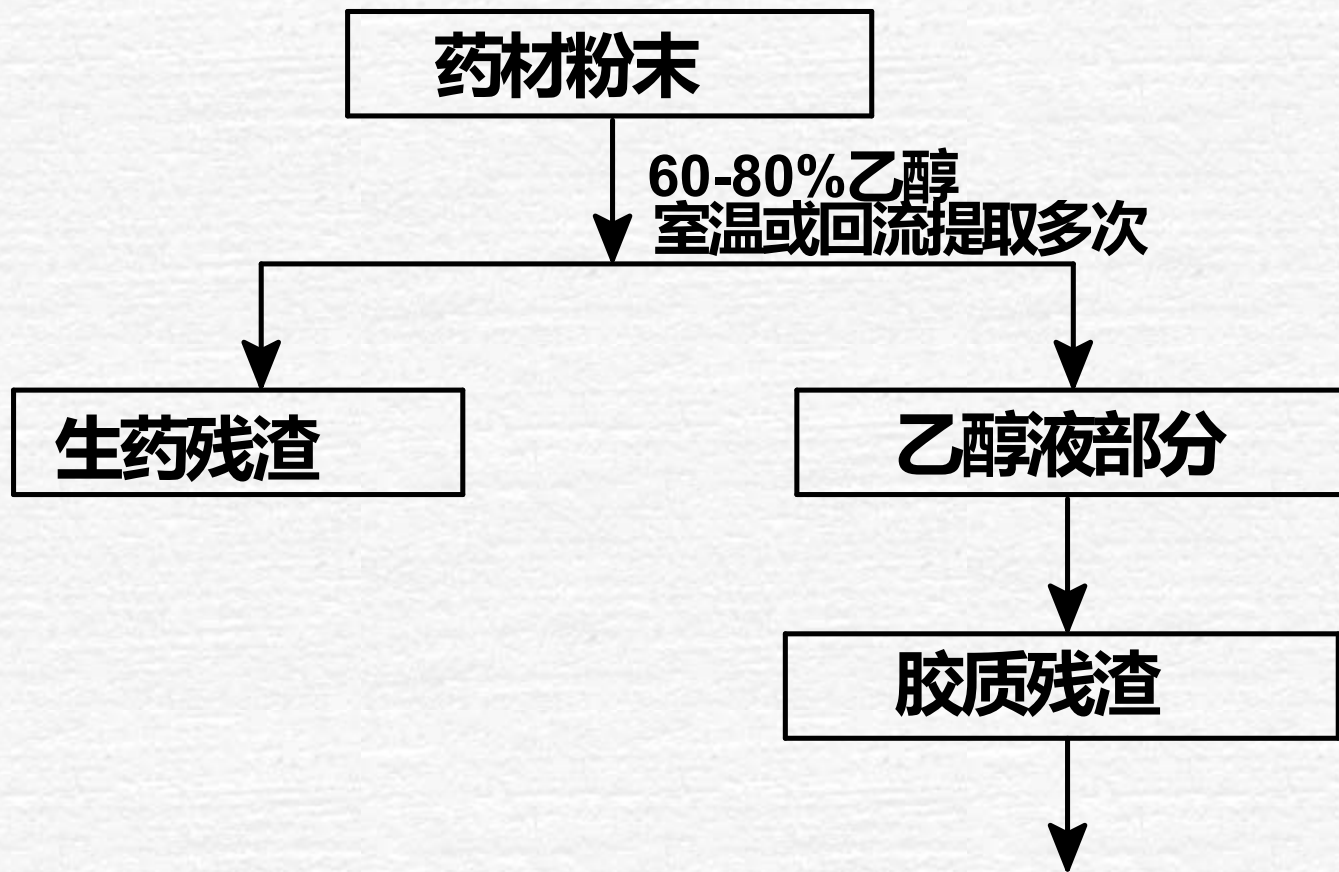
五、生物碱的提取和分离

2) 极性有机溶液提取: 生药粉末,用**60-80%**的醇溶液,在室温下或以回流法提取,则游离碱及其盐类均可提出。醇的用量一般为生药量的**7-8倍(没顶)**,可提取数次。提取液回收醇后所得残渣用**2%**左右的稀酸提取数次,使生物碱转入酸液中,再碱化酸液(参照前法),用乙醚,氯仿等分别提取多次,提取液用水洗净后可进行干燥处理,并分别蒸干溶剂,可得不同的生物碱总碱。

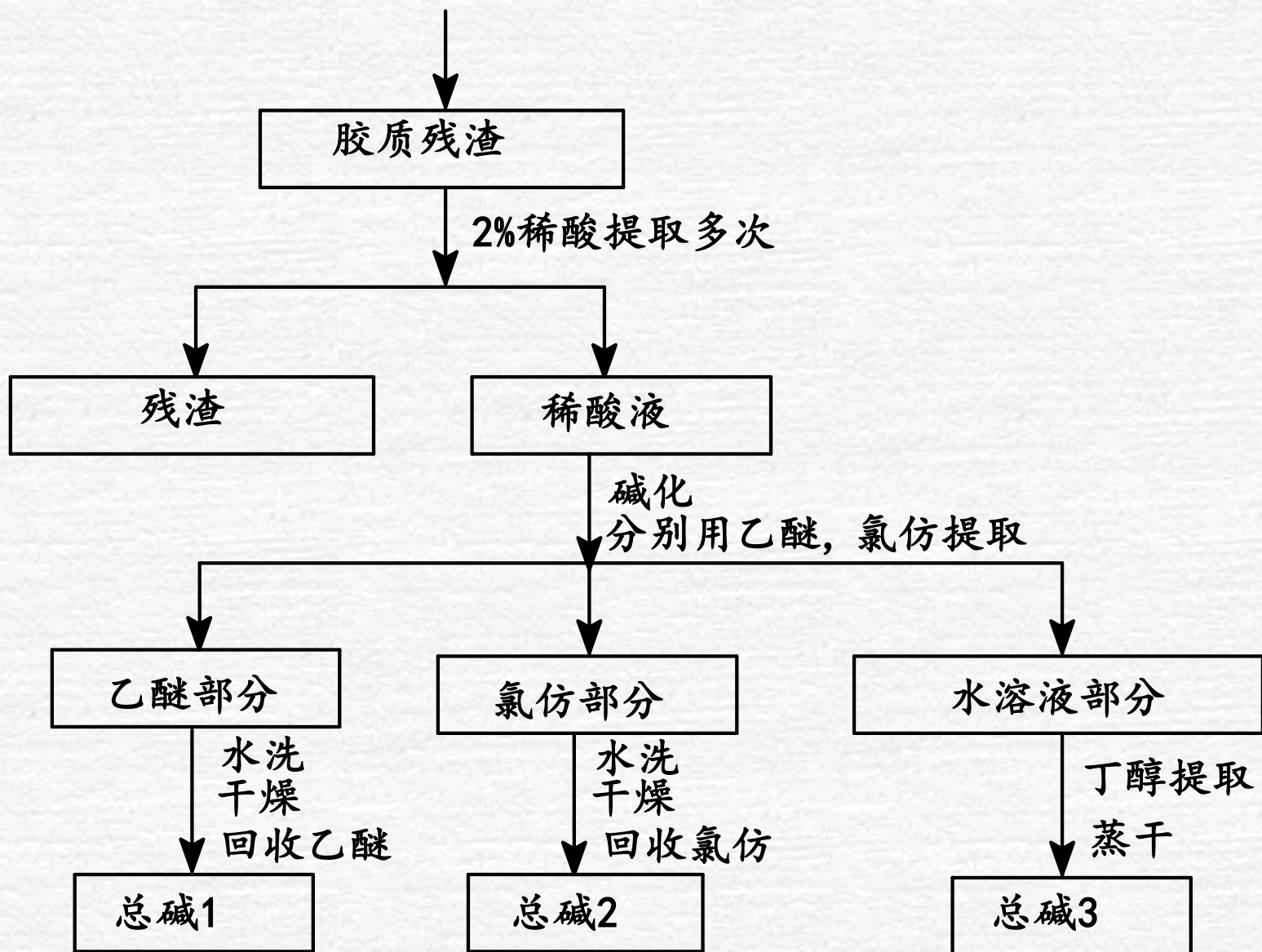
※用此法时,若有水溶性生物碱存在于水液中,可用丁醇或戊醇直接提取。

五、生物碱的提取和分离

极性有机溶剂提取法



五、生物碱的提取和分离



五、生物碱的提取和分离

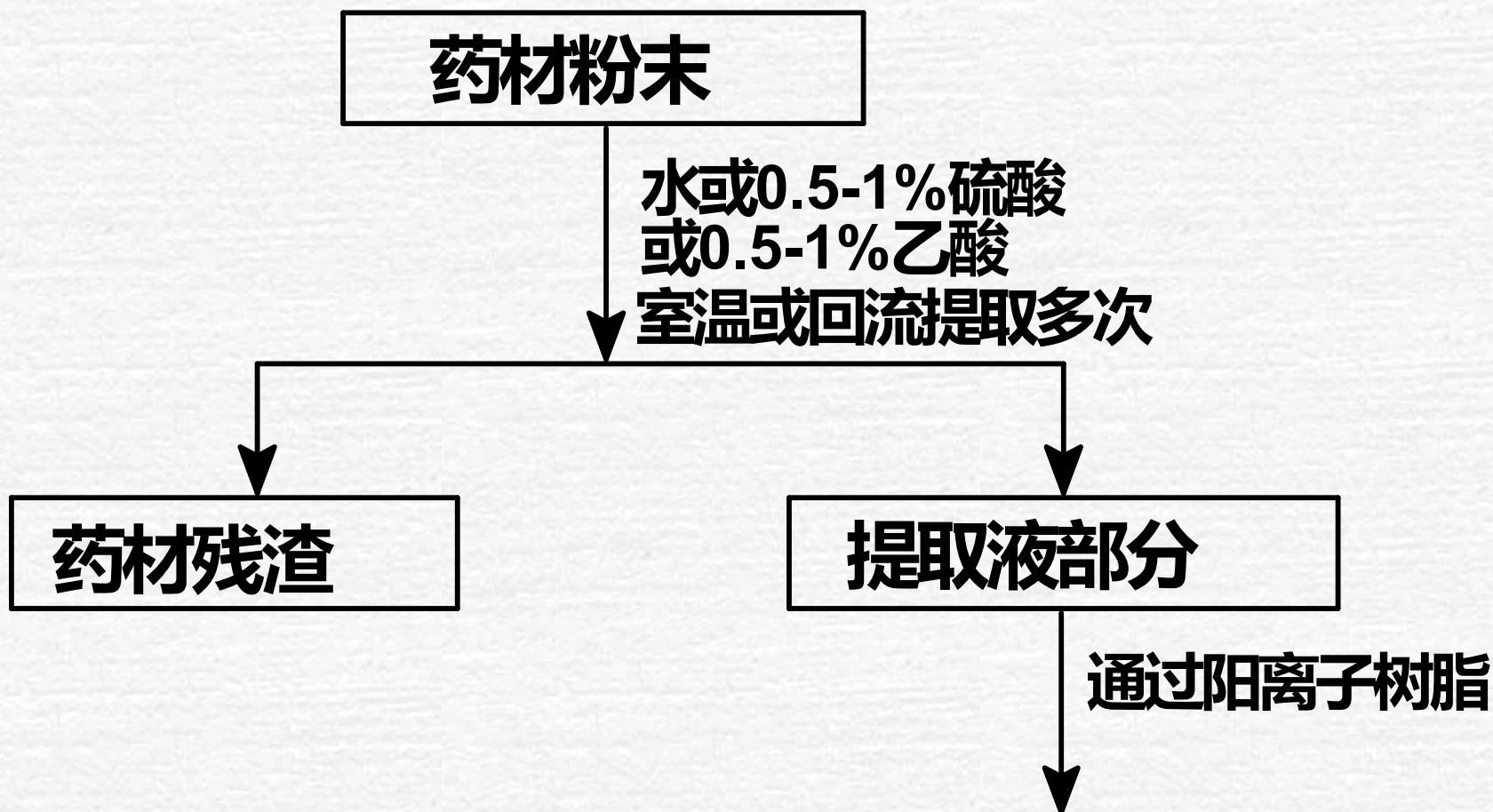
3)水或酸水提取后+强(弱)酸型阳离子树脂法:

生药粉末可直接用**0.5-1%**的硫酸或乙酸液或水室温下或加热提取。提取得的水溶液部分通过阳离子交换树脂极性交换,先用水冲柱,再用稀氨水洗脱,洗脱液浓缩后可得生物碱总碱。

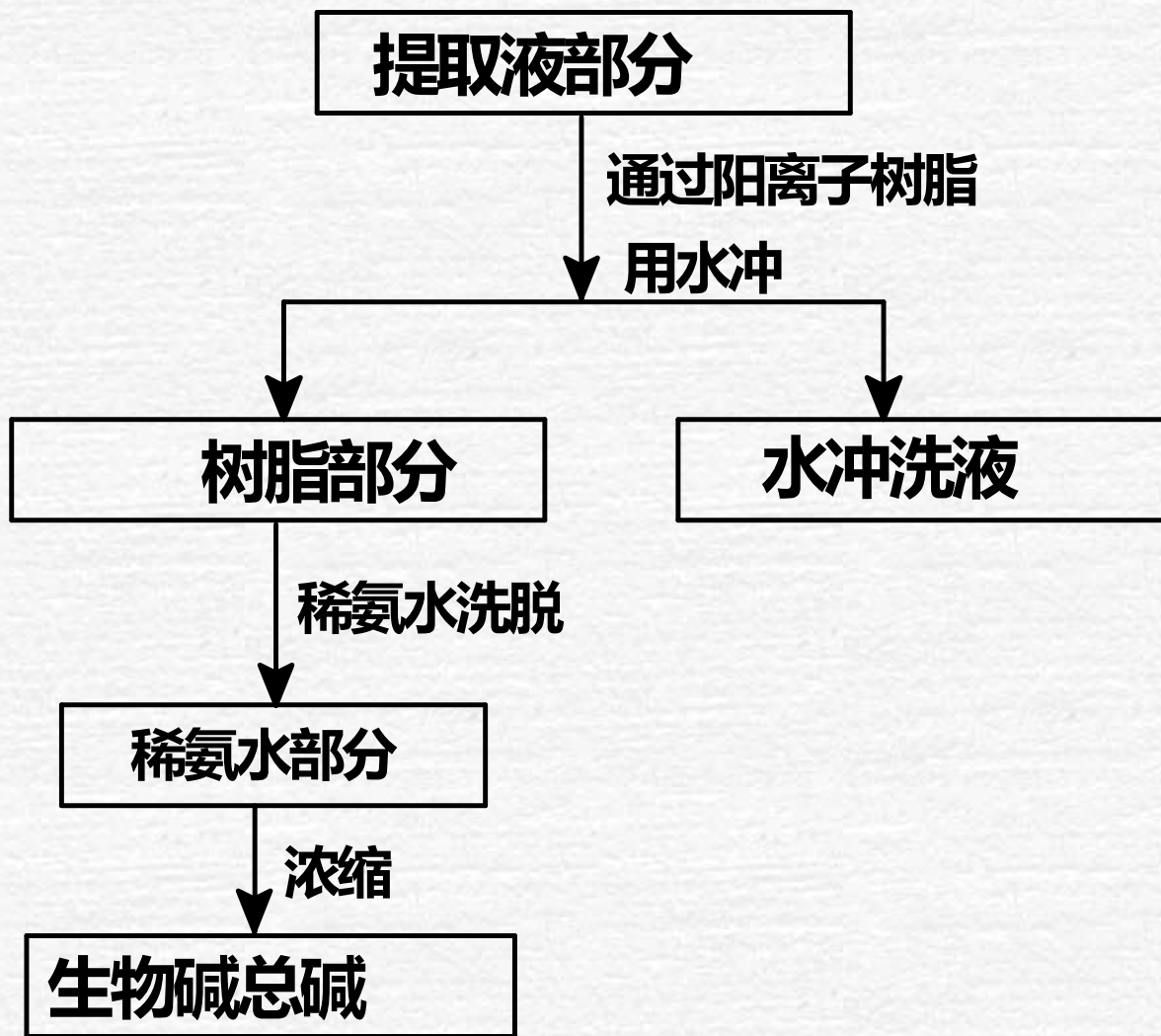
※用此法,水溶性生物碱和季胺碱可提出。也可用加**NaCl**液盐析法极性提取。

五、生物碱的提取和分离

水或酸水提+阳离子树脂法



五、生物碱的提取和分离



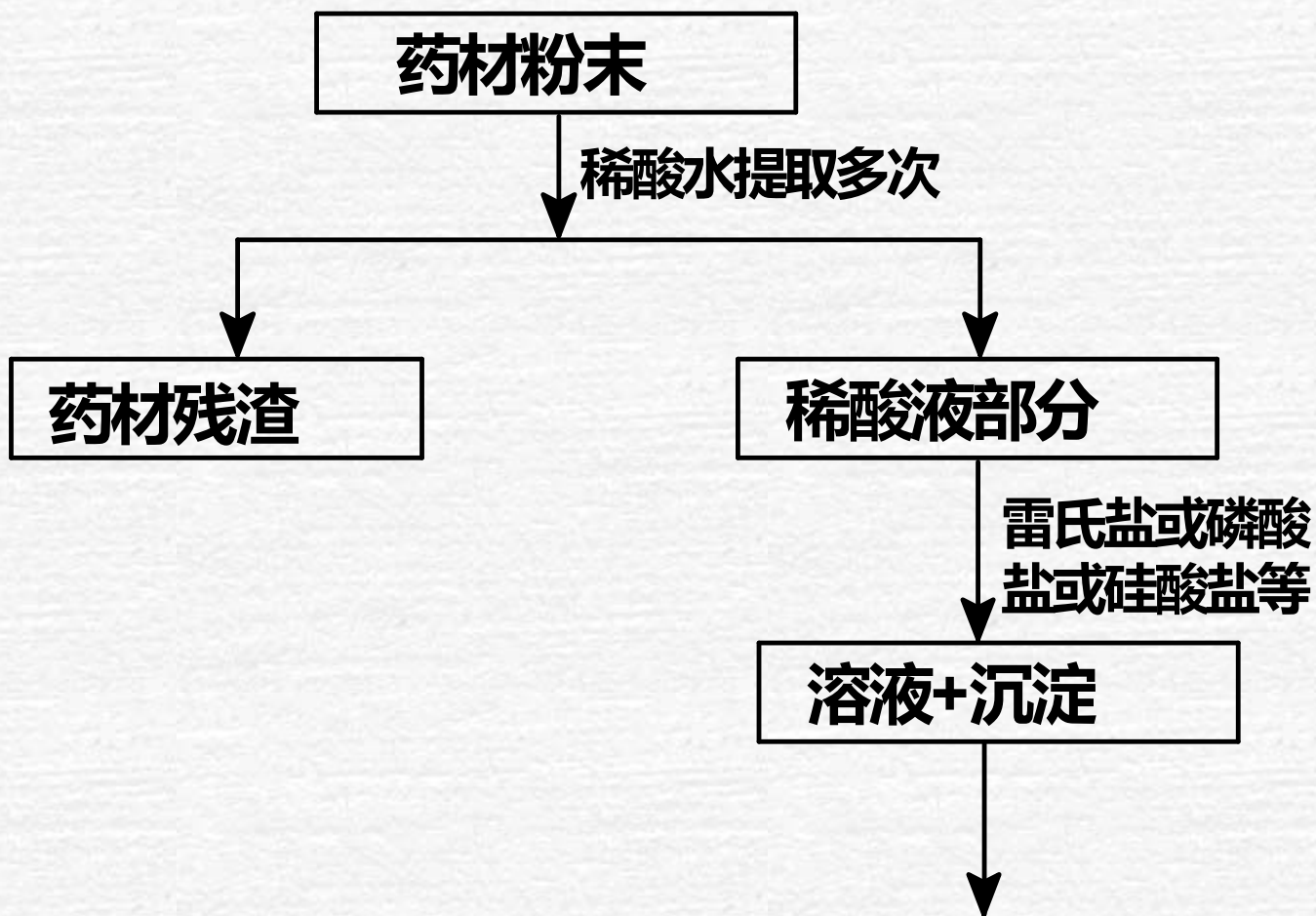
五、生物碱的提取和分离

4) 酸水提取液 + 雷氏铵盐等沉淀法:

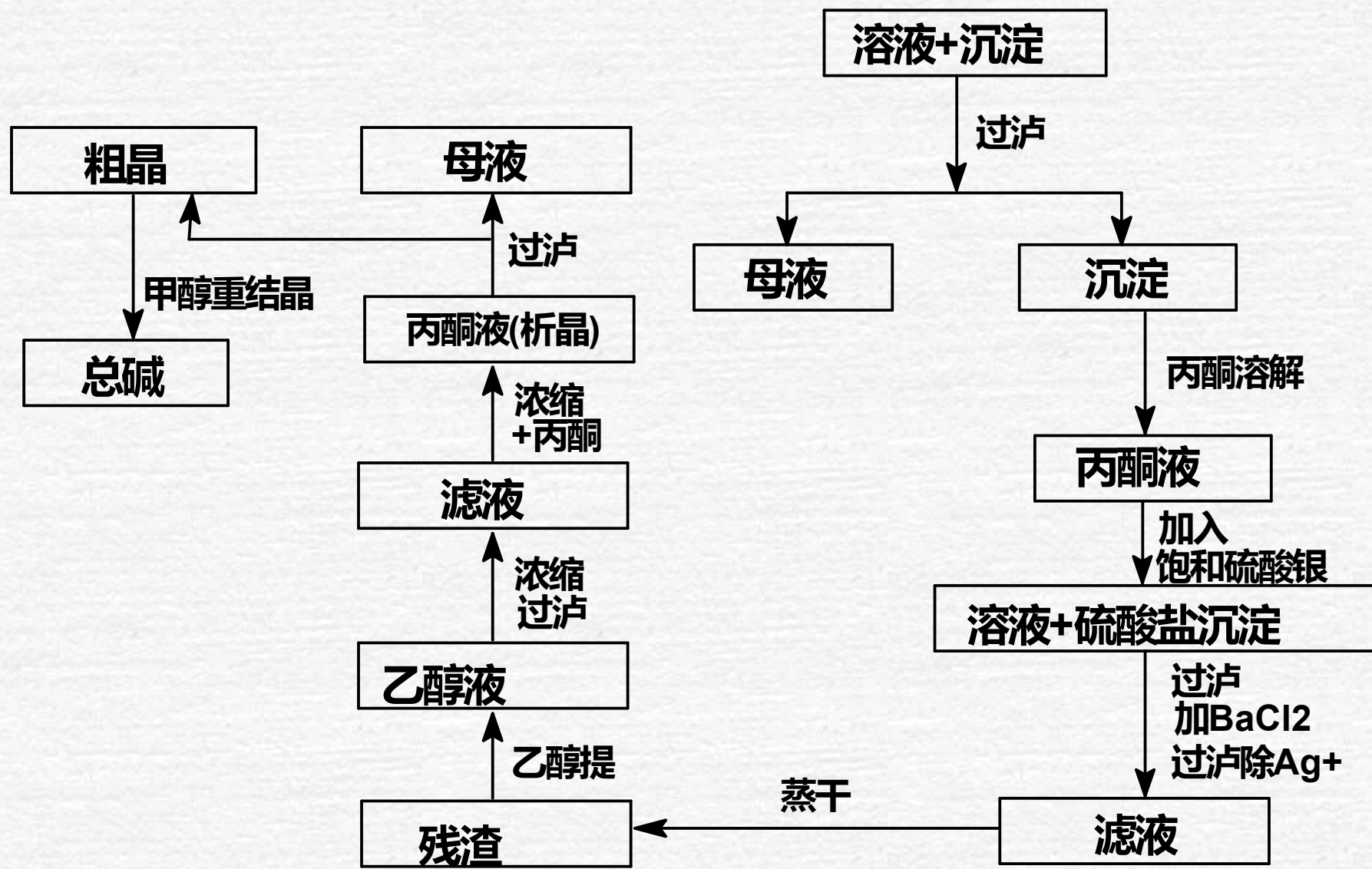
生物碱的酸水提取液可加雷氏铵盐等使成沉淀析出,沉淀溶丙酮中,加入饱和的硫酸银溶液分解,再以氯化钡除去银离子,过滤,蒸干得残渣,残渣用乙醇提取,,提取液浓缩后放冷,过滤去先析出的无机盐,滤液再浓缩至少量后加丙酮,放置析出粗晶,粗晶以甲醇重结晶,得生物碱总碱。

五、生物碱的提取和分离

酸水提取+雷氏铵盐等沉淀法



五、生物碱的提取和分离



五、生物碱的提取和分离

5)其他提取生物碱的方法:

①**大孔树脂法**: 多为苯乙烯型或2-甲丙烯酸酯型的大孔吸附树脂,具网状小孔结构,可以吸附和筛选结合的方式对分子极性分离。

生物碱水溶液上柱,用水冲洗去无机盐,糖等,再用适当的溶剂(含水醇,醇,丙酮等)洗脱,洗脱液经分别后处理各为生物碱总碱。

②**水蒸气蒸馏法**: 麻黄碱等挥发性的生物碱可用此法提取生物碱总碱。

五、生物碱的提取和分离

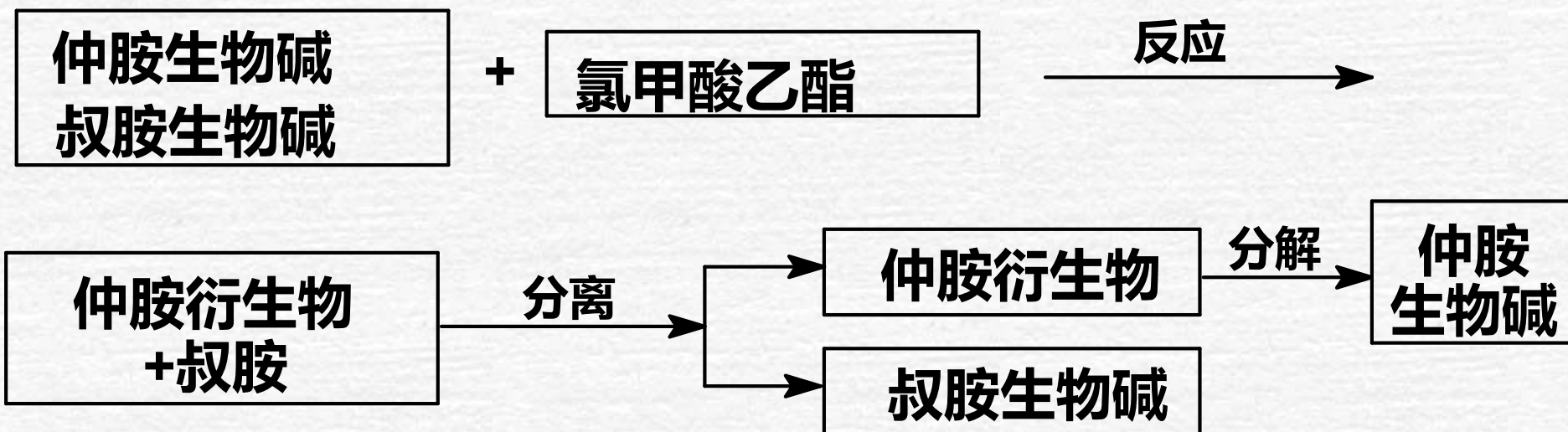
二)生物碱分离纯化方法

1)分部结晶法: 利用总碱中不同生物碱可能在不同溶剂中析晶速度快慢来达到分离目的。溶剂:乙醇、丙酮、甲醇等。总碱溶少量适当溶剂中, 放置析晶, 过滤予以分离, 母液浓缩后可以加少量不同溶剂再试行结晶..., 不同生物碱可能由此分离纯化。分离到的较纯晶体可以重结晶进一步分离纯化。

2)衍生物制备法(成盐,成酯等): 生物碱盐类往往易于结晶, 先使其成盐后再用分步结晶法加以分离 (酸可以是有机酸也可以无机酸) 其中HI酸,过氯酸,苦味酸盐最易结晶。

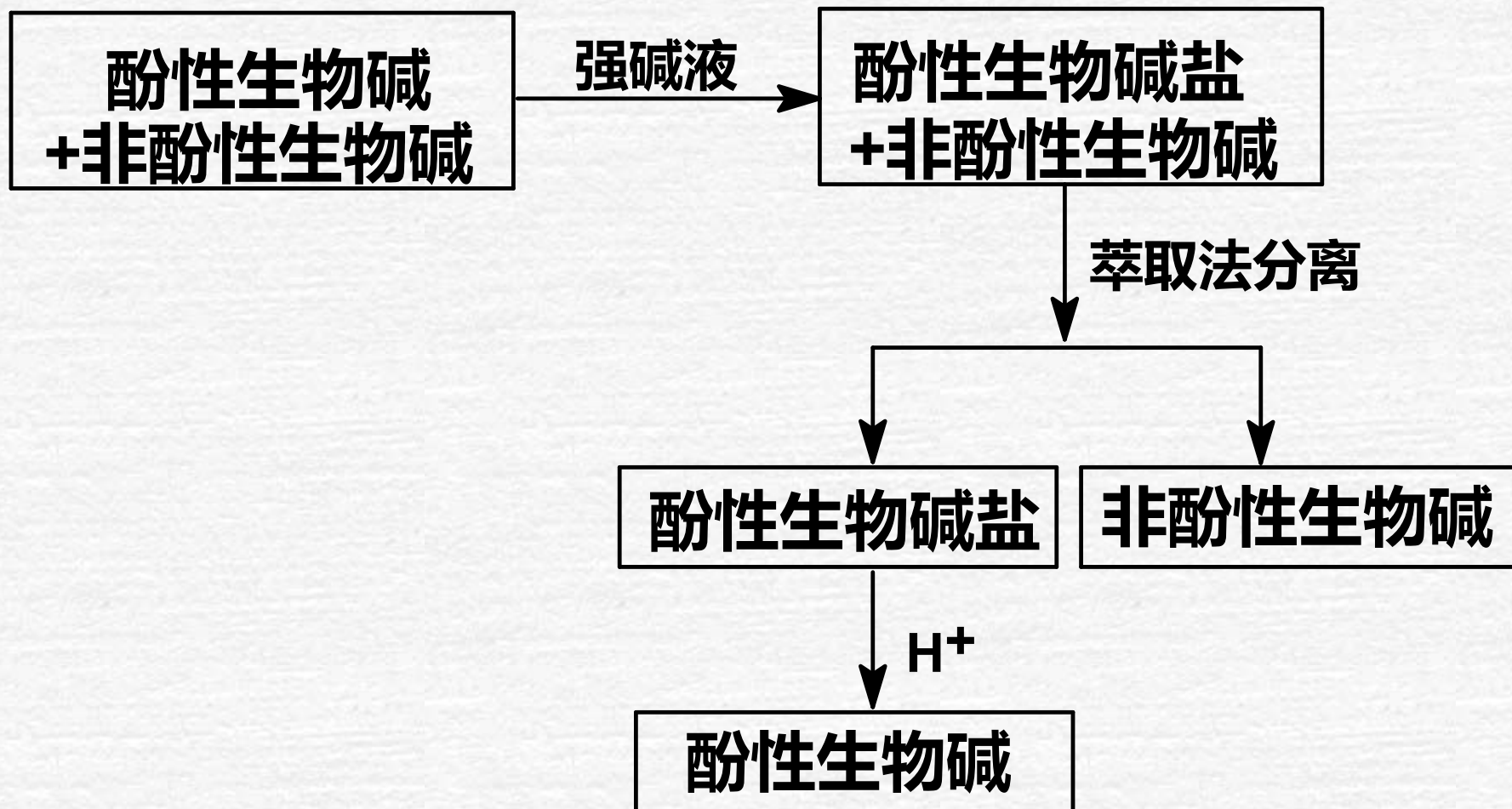
五、生物碱的提取和分离

1)



五、生物碱的提取和分离

2)



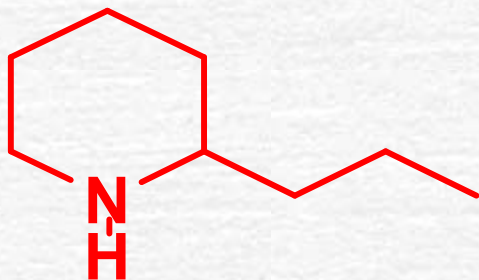
五、生物碱的提取和分离

3)在不同的pH值下萃取法:

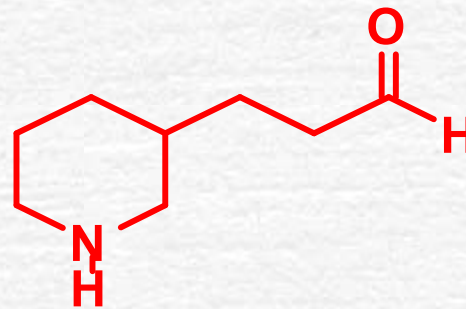
碱性不同的生物碱混合物溶酸水中后,先加弱碱,则弱碱游离可被非极性溶剂萃取出;逐步加大碱性,则碱性从小到大的不同碱性的生物碱可先后用非极性有机溶剂萃取出。

4)液体生物碱混合物的分馏分离法: 液体生物碱混合物可进行分馏分离。如毒芹(**Conium maculatum**)中的毒芹碱(m.p. **166-7°C**), 羟基毒芹碱(m.p. **116°C**)等; 石榴皮(**Punica granatum L.**)中的石榴皮碱(m.p. **195°C**), 异石榴皮碱(m.p. **86°C**), 甲基异石榴皮碱(m.p. **114-7°C**)等可用此法分离。

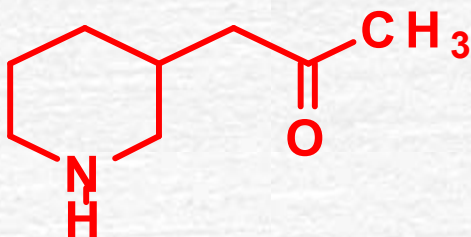
五、生物碱的提取和分离



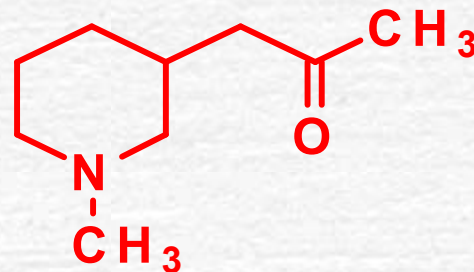
毒芹碱
(Coniine)



石榴皮碱
(Punicine)



异石榴皮碱
(Isopelletterine)



甲基-异石榴皮碱
(Methylisopelletterine)

五、生物碱的提取和分离

5)层析法: (**Al_2O_3** (中性, 碱性), 硅胶)

※乙醚, **CHCl_3** , 苯等溶剂常使用; 常用混合溶剂系统梯度洗脱。

※**LC法或TLC法**等均可使用。

※可根据实际情况设计适当方案, 几种方法结合灵活应用。

第九章 生物碱

一、生物碱概述

二、生物碱的分布

三、生物碱的分类

四、生物碱的性质

五、生物碱的提取和分离



六、生物碱的结构鉴定

七、生物碱的提取分离

六、生物碱的结构鉴定

可用波谱法(包括**UV,IR,NMR,MS**等)和化学法进行结构鉴定。生物碱的结构鉴定往往用波谱法结合化学法进行。

一) **UV**法

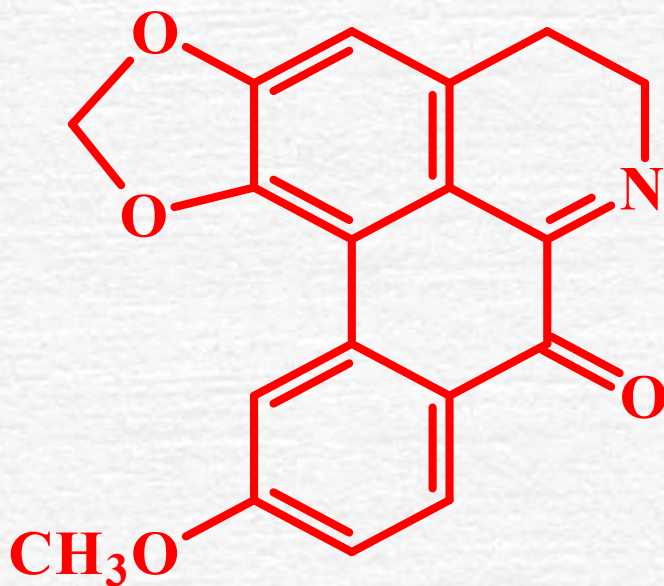
当生色团（**羰基、双键、苯基和硝基等**）在生物碱的整体结构中时，**UV**可以反映其骨架类型特征—对其骨架类型的判断和推定有重要作用。

若生色团仅是连接在生物碱的母核上或边链上时，其**UV**对判断其母核类型的作用十分有限。

六、生物碱的结构鉴定

1、生色团在整体结构中

如：



氧化劳瑞灵

UV (CH₃OH):

247 (4.26)

267 (4.19)

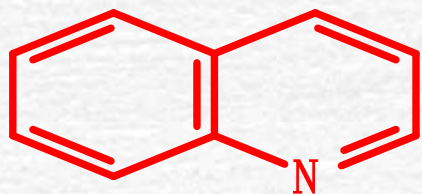
309 (3.78)

349 (3.81)

400 (3.81)

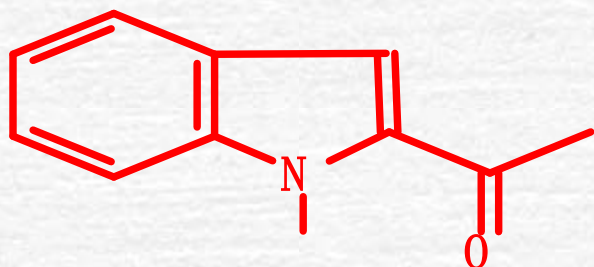
六、生物碱的结构鉴定

如:



喹啉类

UV (CH₃ OH):
230 (3700)
270 (3600)
314 (2750)



吲哚类

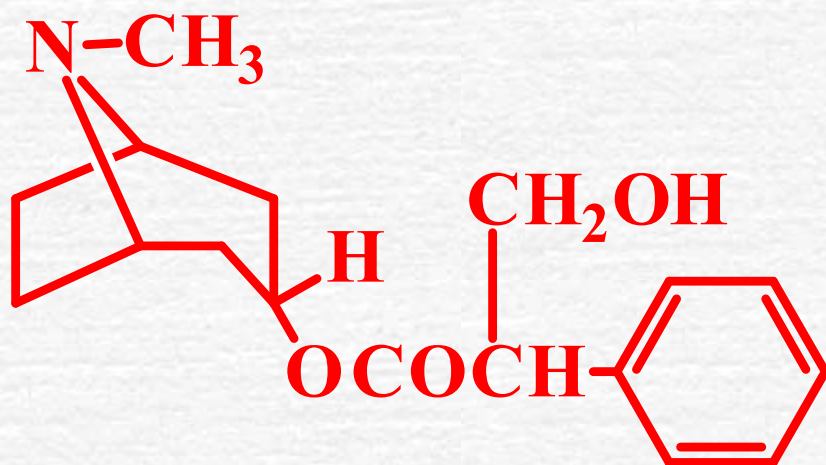
UV (CH₃ OH):
230 (sh)
300 - 315 (2×sh)

其他如:

吡啶类、吡啶酮类、小檗碱类等。

六、生物碱的结构鉴定

2、单生色团接在主体结构中：



阿托品

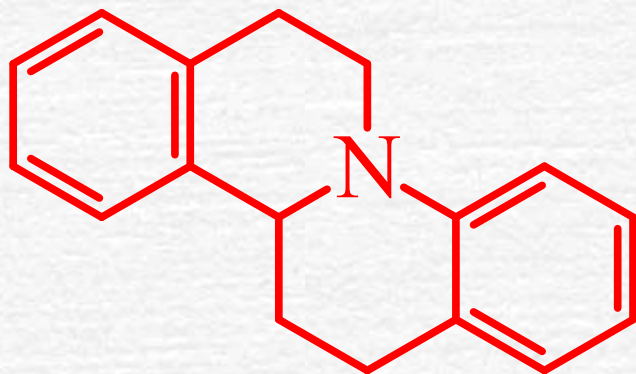
UV (CH₃OH):

230

282 - 289

六、生物碱的结构鉴定

如:



四氢原小檗碱类

UV (CH₃OH):

~ 230

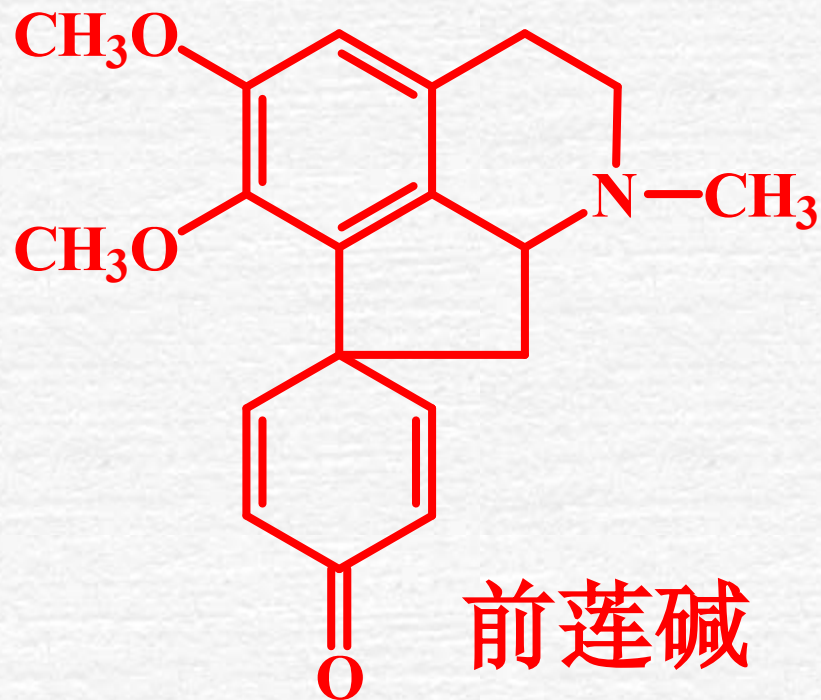
282 - 290

及麻黄碱、苄基四氢异喹啉类、普罗托品类、吗啡碱类、三尖杉碱类等。

六、生物碱的结构鉴定

3、双生色团接在主体结构中：

如：



UV (CH₃OH):

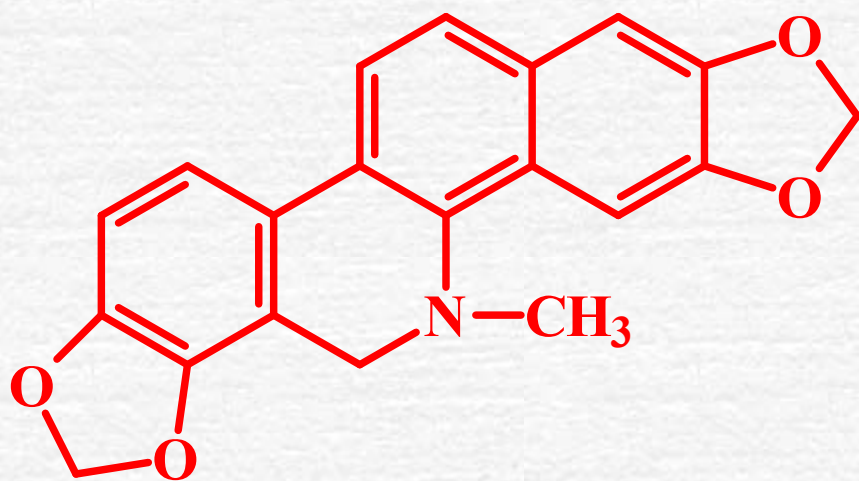
215

228 - 235

取代苯—二烯酮

六、生物碱的结构鉴定

如:



二氢血根碱

UV (CH₃OH):

228 - 232

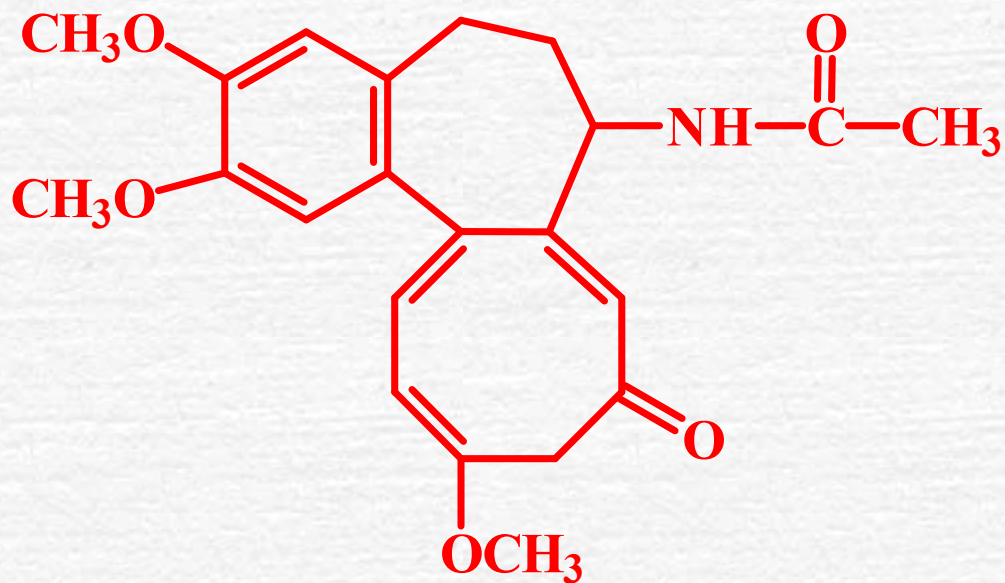
278

311 - 322

取代苯—萘类

六、生物碱的结构鉴定

如:



秋水仙碱

UV (CH₃OH):

247

355

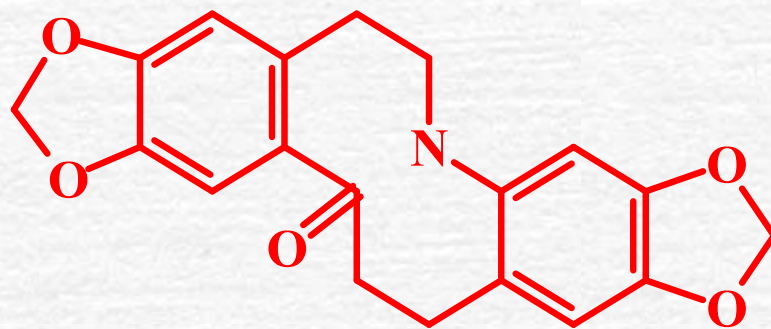
取代苯—卓酮

六、生物碱的结构鉴定

二) IR 法

IR 法在生物碱结构测定中作用有限。其中，羰基基团的IR 图谱和Bohlmann带吸收峰较为常用。

1、 $\nu_{C=O}$:

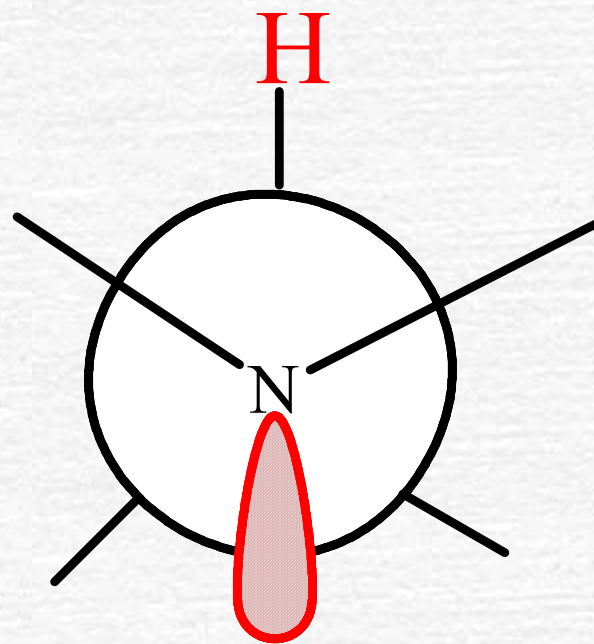
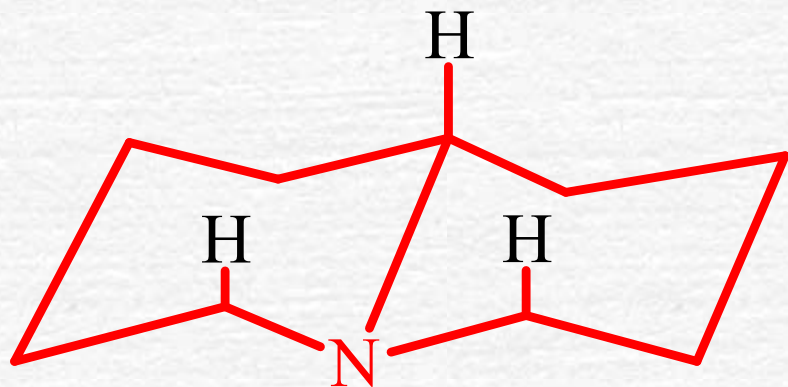


$\nu_{C=O}$:

1661 - 1658 cm^{-1}

六、生物碱的结构鉴定

2、Bohlmann吸收带



N上的孤对电子与**两个邻位C**上的**H**成反式双竖键关系时，在**2800-2700 cm^{-1}** 区域出现两个以上 ν CH峰。

六、生物碱的结构鉴定

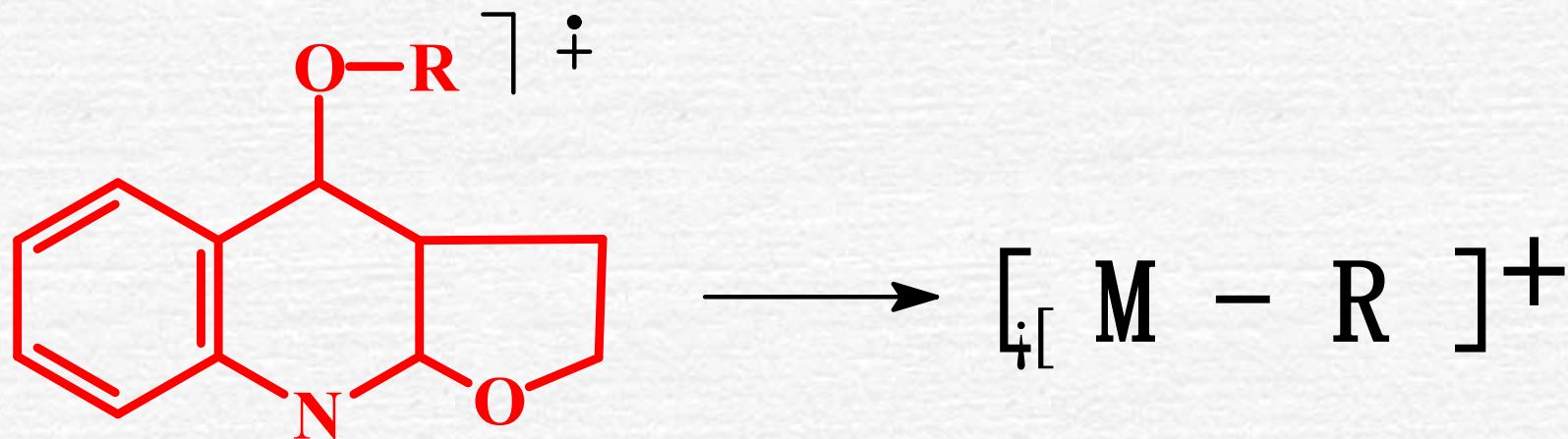
三) MS 法

此法在生物碱结构测定中多有应用。

1、母核稳定或由于取代基或边链裂解产生特征离子。

① 主体或整体由芳香结构组成

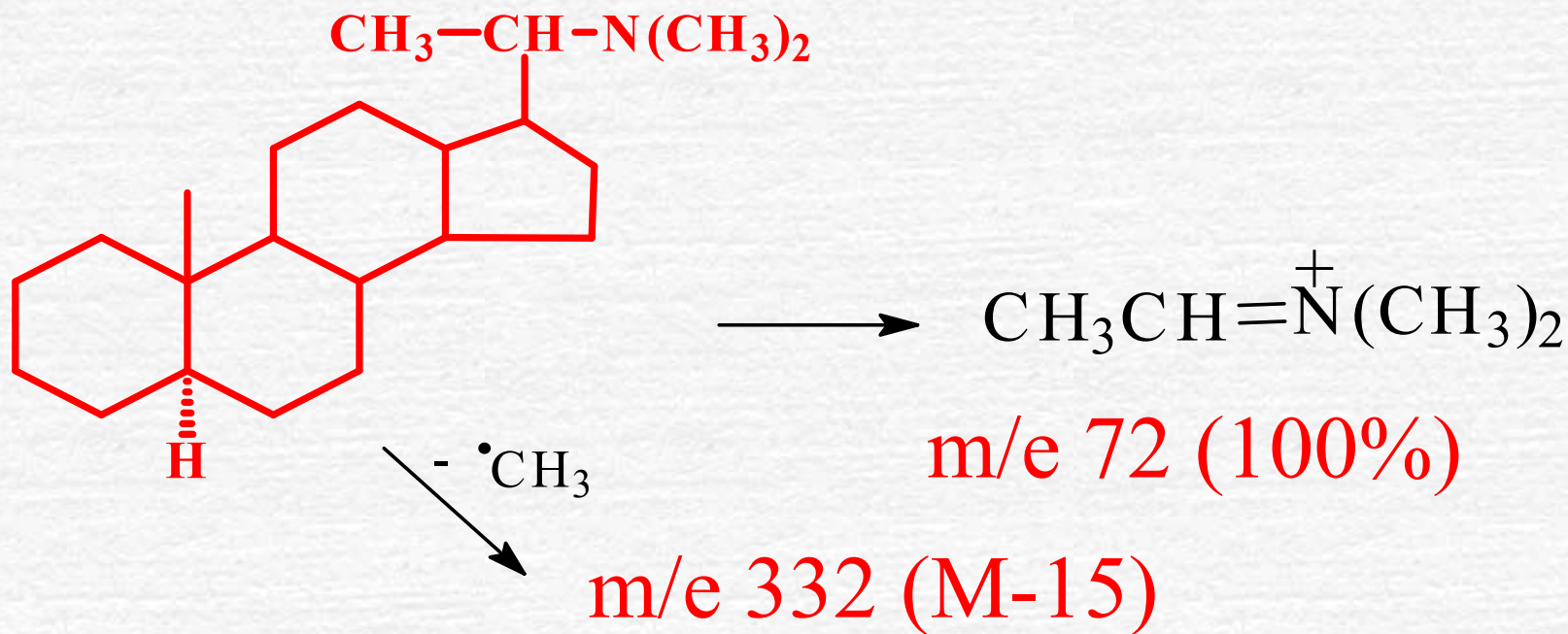
如：4-喹酮、吡啶酮、喹啉去氢阿朴菲等类：



六、生物碱的结构鉴定

三) MS 法

② 取代氨基甾体、秋水仙碱、苦参碱等环系多，分子结构紧密的：

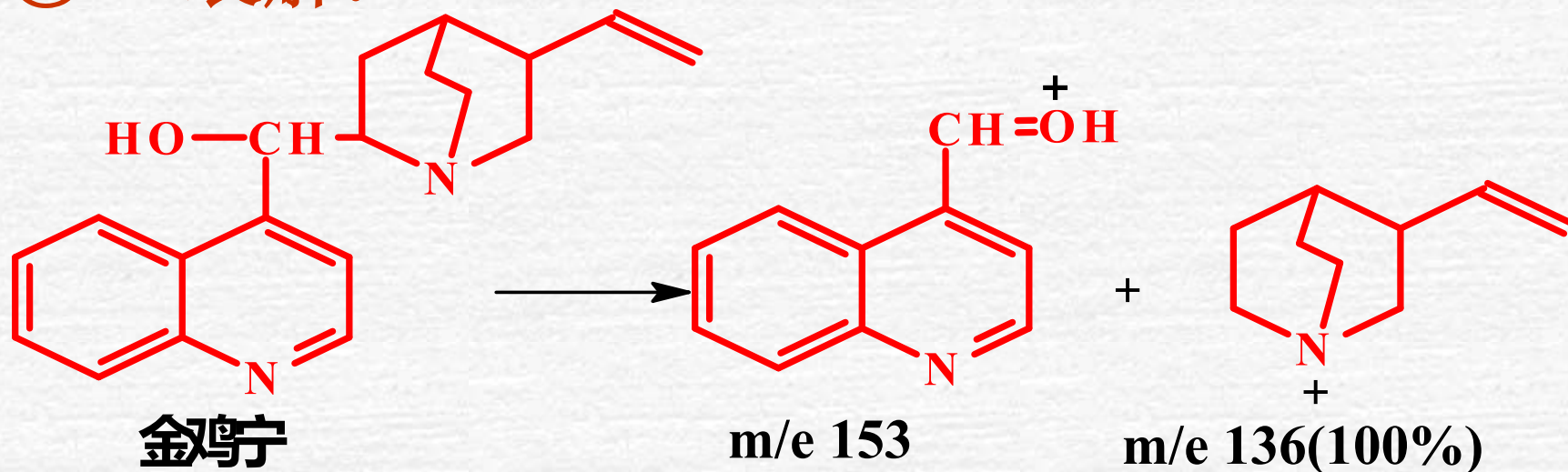


六、生物碱的结构鉴定

三) MS 法

2、以N原子为中心的 α 裂解（涉及骨架裂解）
—生成的含N部分多为基峰或强峰，如金鸡宁、托品、石松碱等类生物碱。

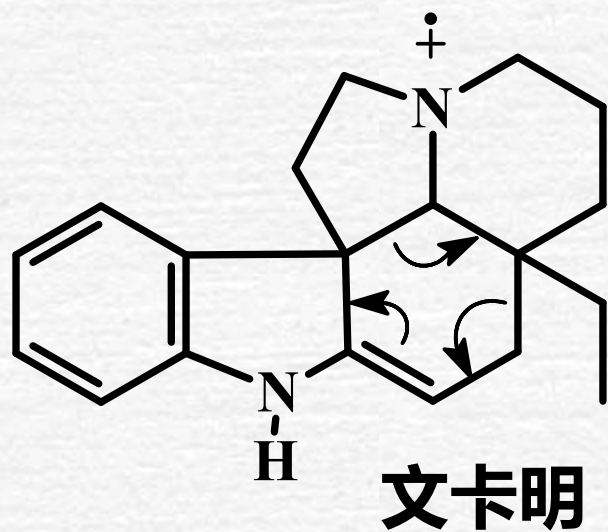
① α 裂解：



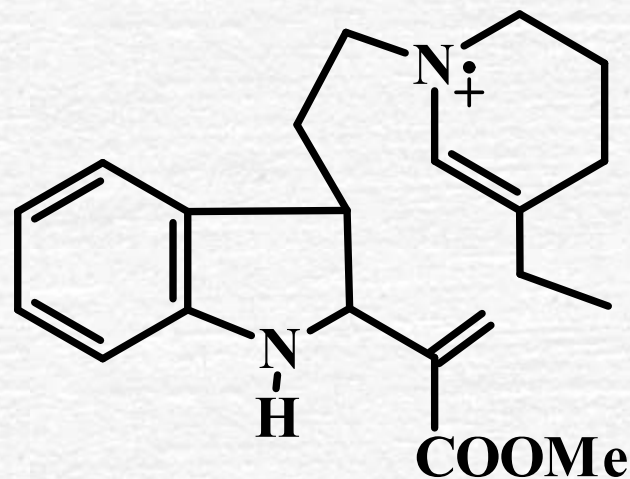
六、生物碱的结构鉴定

三) MS 法

③ RDA裂解:

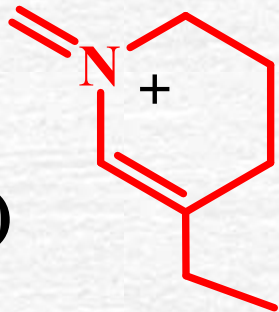


RDA



α - 裂解

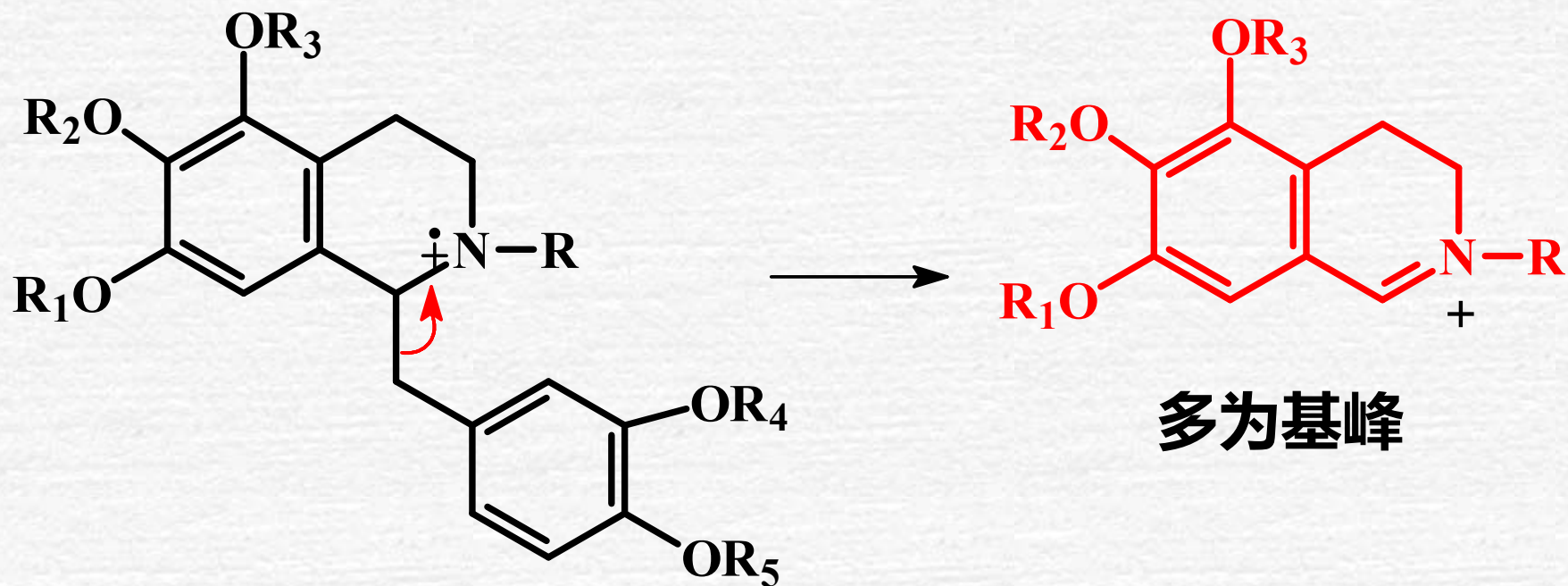
m/e 124(100%)



六、生物碱的结构鉴定

三) MS 法

④ 苄基裂解:



六、生物碱的结构鉴定

四) NMR 法:

1、 ^1H -NMR

可以提供 δ 、J值、积分比、裂分图形等多种参数，用以判断H的化学环境、个数以及空间位置等。

生物碱品种繁多，但同类型或相当类型的生物碱的 ^1H -NMR谱有规律可循；因此要了解其规律，方能进行 ^1H -NMR解析。

六、生物碱的结构鉴定

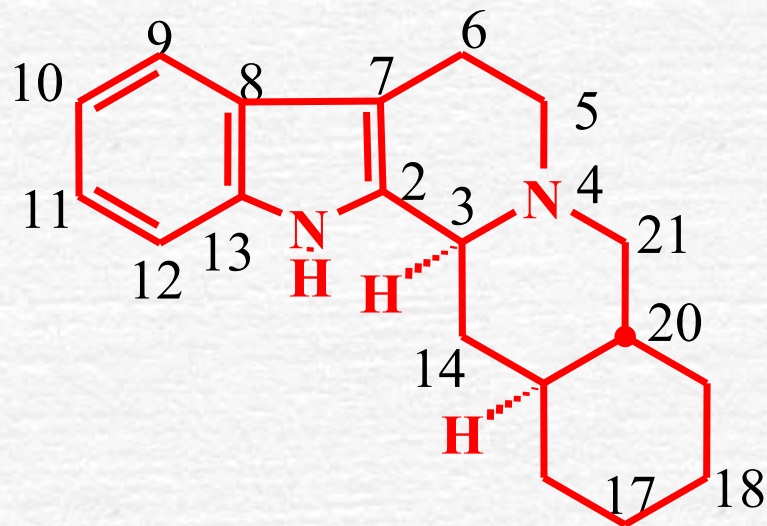
四) NMR 法:

1、 ^{13}C -NMR

^{13}C -NMR在生物碱结构测定中也十分重要，可以从中知道C的个数和类型，通道其结构的骨架类型和立体构型。

如：在育亨亭类中，可以从其 ^{13}C -NMR数据判断其正（别、伪、别表）各系。

六、生物碱的结构鉴定



正育亨烷 $3\alpha\text{-H}$, $20\text{-}\beta\text{H}$

别育亨烷 $3\alpha\text{-H}$, $20\text{-}\alpha\text{H}$

伪育亨烷 $3\beta\text{-H}$, $20\text{-}\beta\text{H}$

表别育亨烷 $3\beta\text{-H}$, $20\text{-}\alpha\text{H}$

$^{13}\text{C-NMR}$ 数据 (δ) 3-C 20-C

正育亨烷 **60.1** **41.6**

别育亨烷 **60.4** **36.7**

伪育亨烷 **54.6** **34.2**

表别育亨烷 **54.3** **39.9**

第九章 生物碱

一、生物碱概述

二、生物碱的分布

三、生物碱的分类

四、生物碱的性质

五、生物碱的提取和分离

六、生物碱的结构鉴定

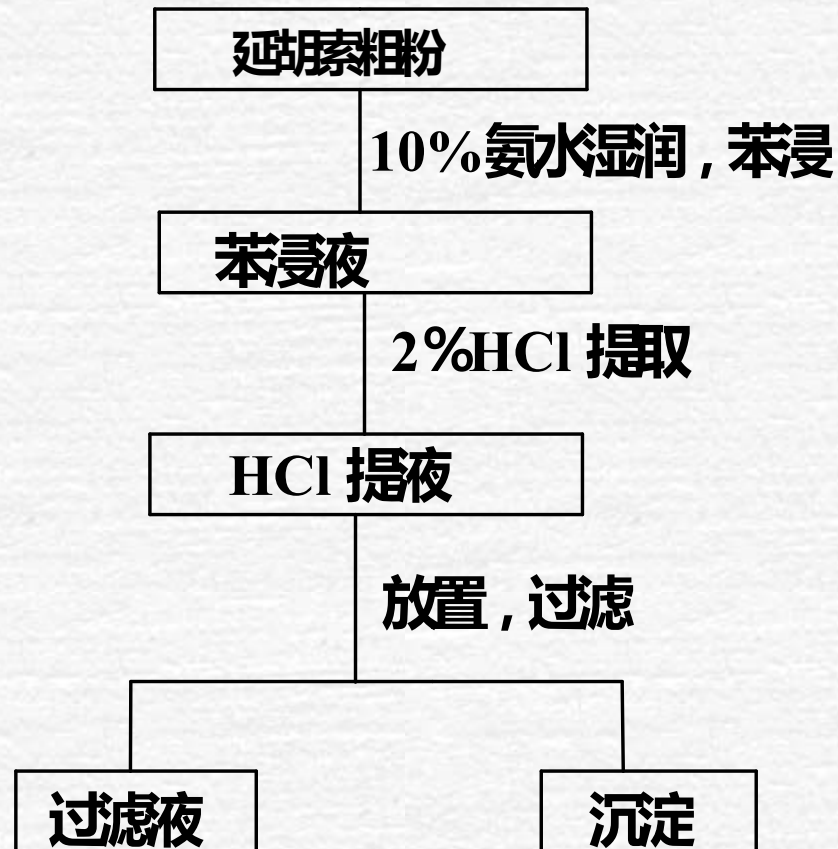


七、生物碱的提取分离

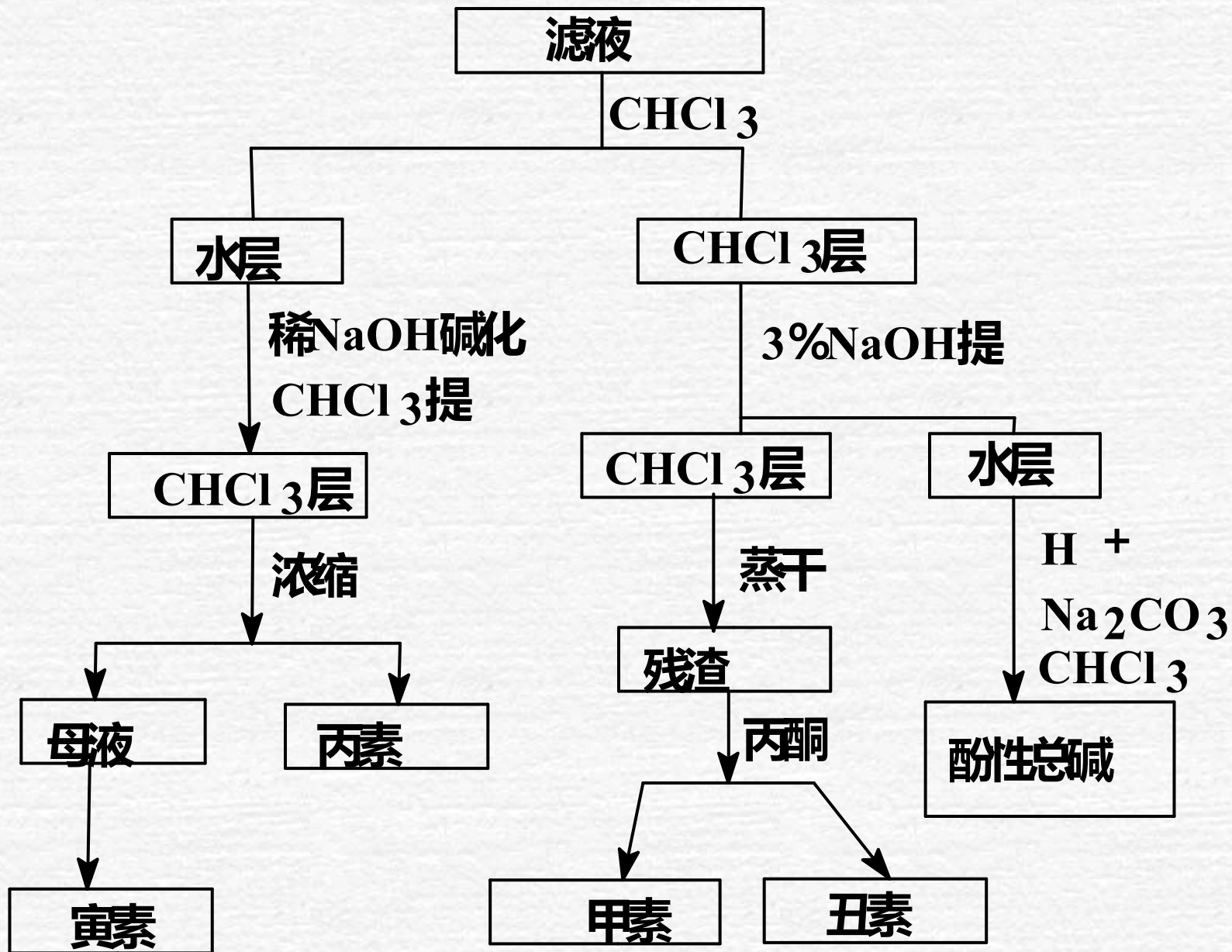
七、生物碱提取分离

示例

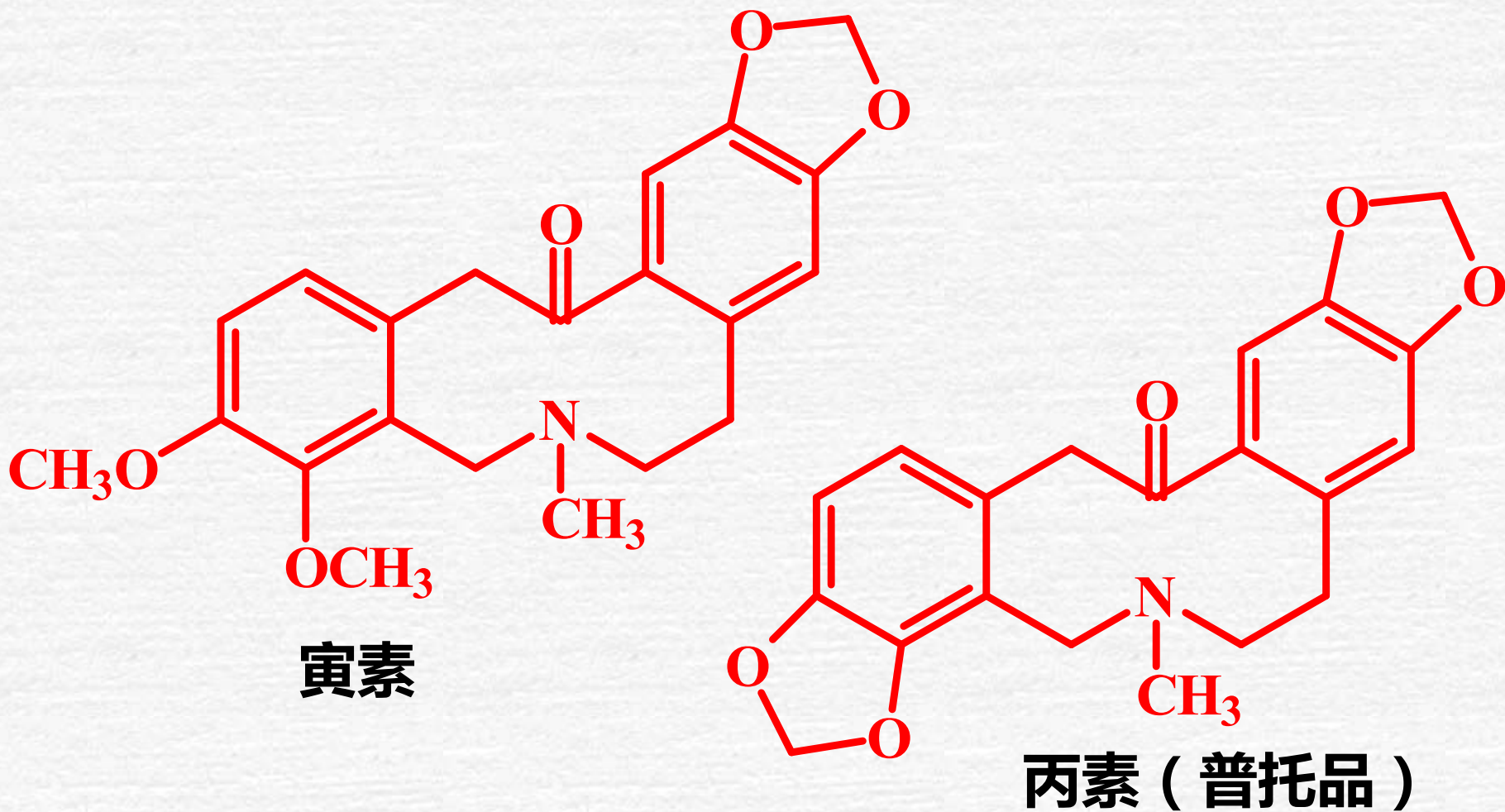
1、延胡索 [*Corydalis ambigua* Gham. et Sch.] 中几种生物碱的分离:



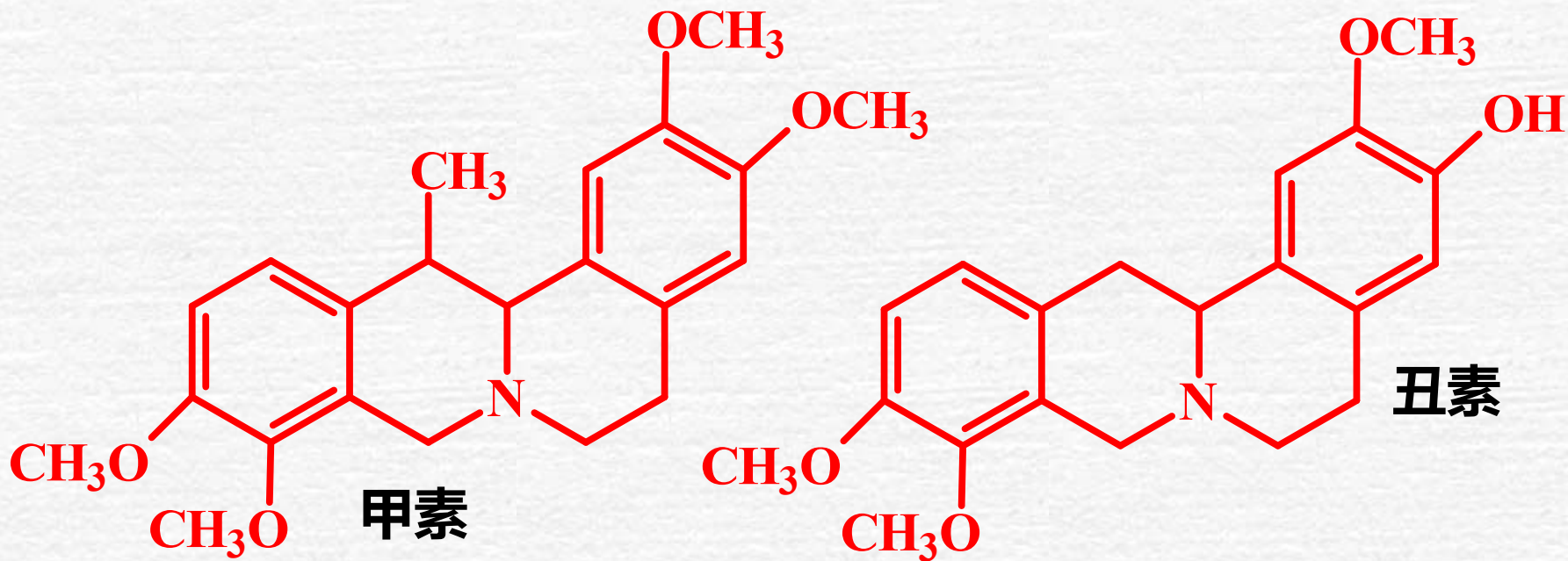
七、生物碱提取分离



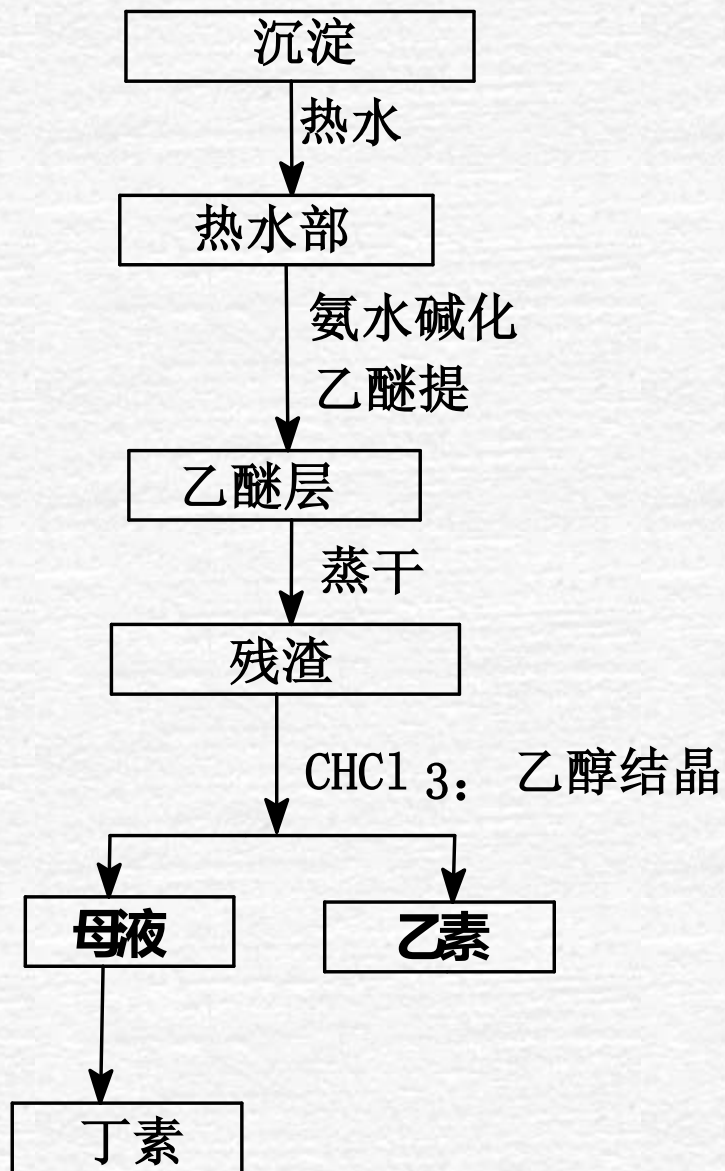
七、生物碱提取分离



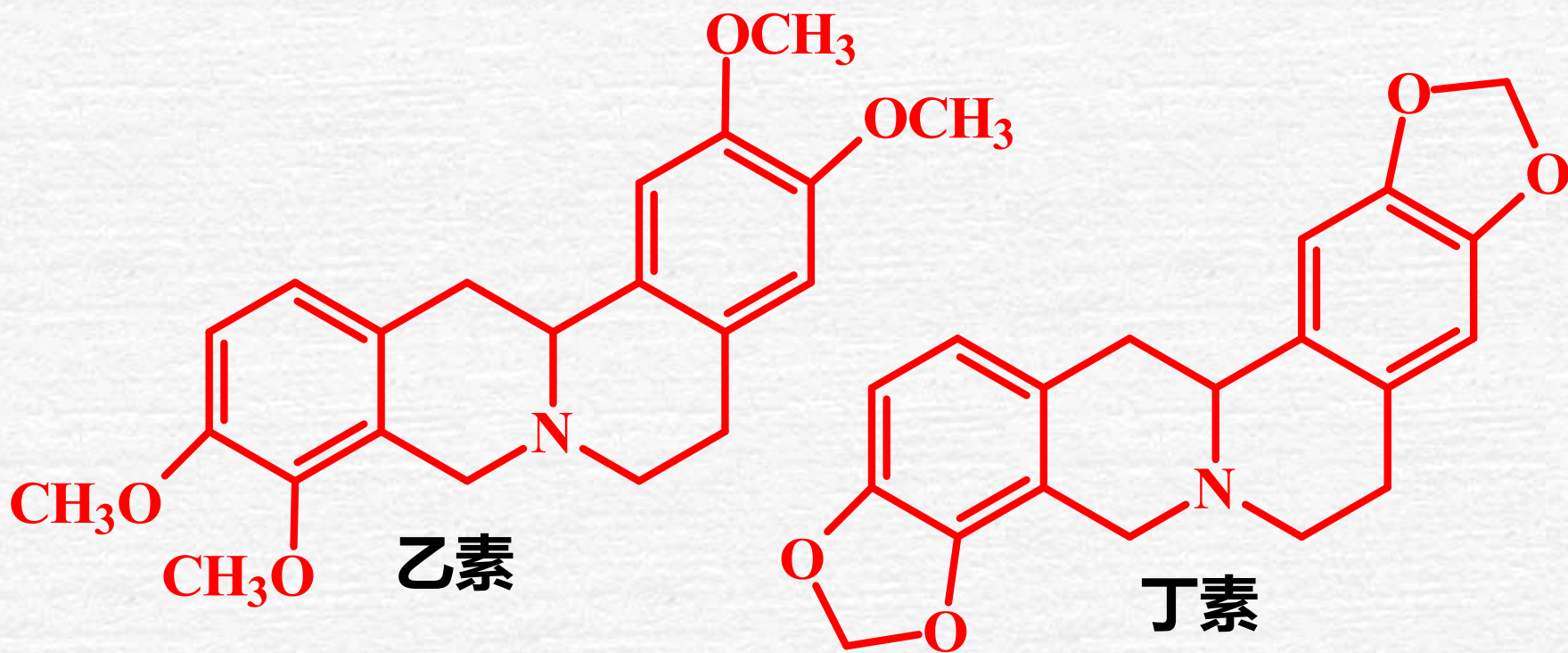
七、生物碱提取分离



七、生物碱提取分离



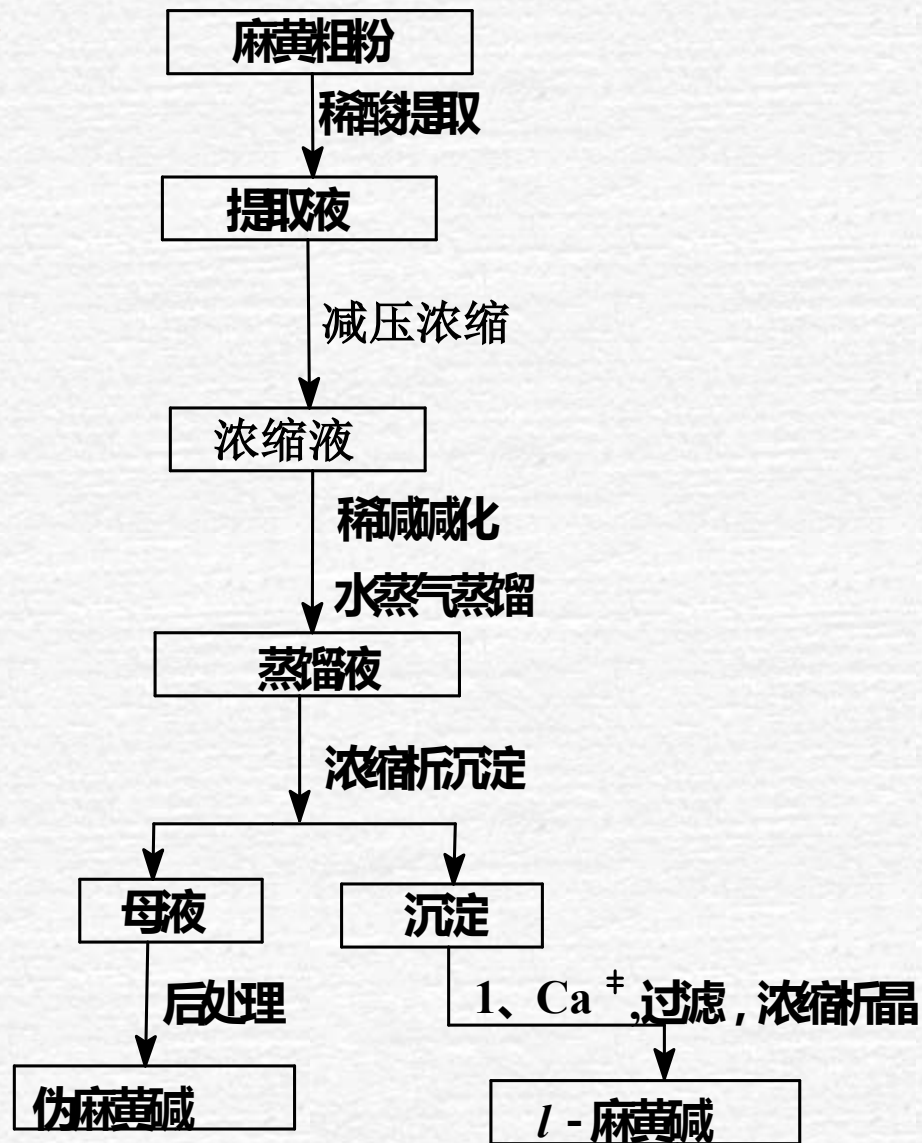
七、生物碱提取分离



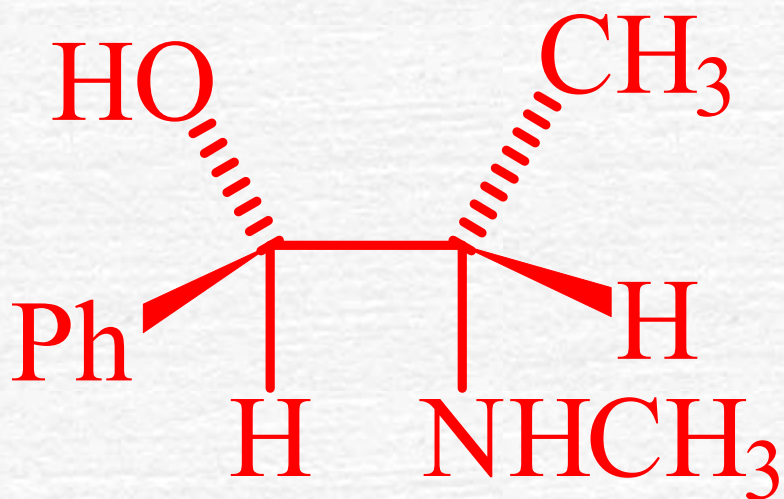
七、生物碱提取分离

2、麻黄碱的提取分离:

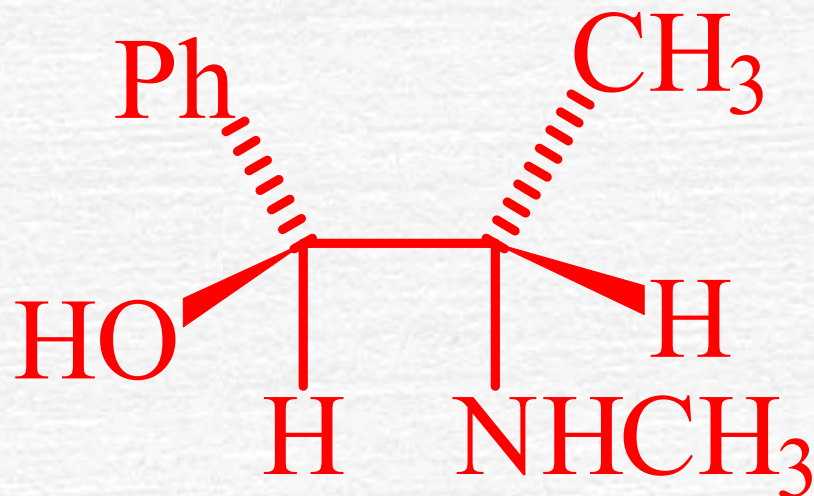
① 水蒸气蒸馏法



七、生物碱提取分离



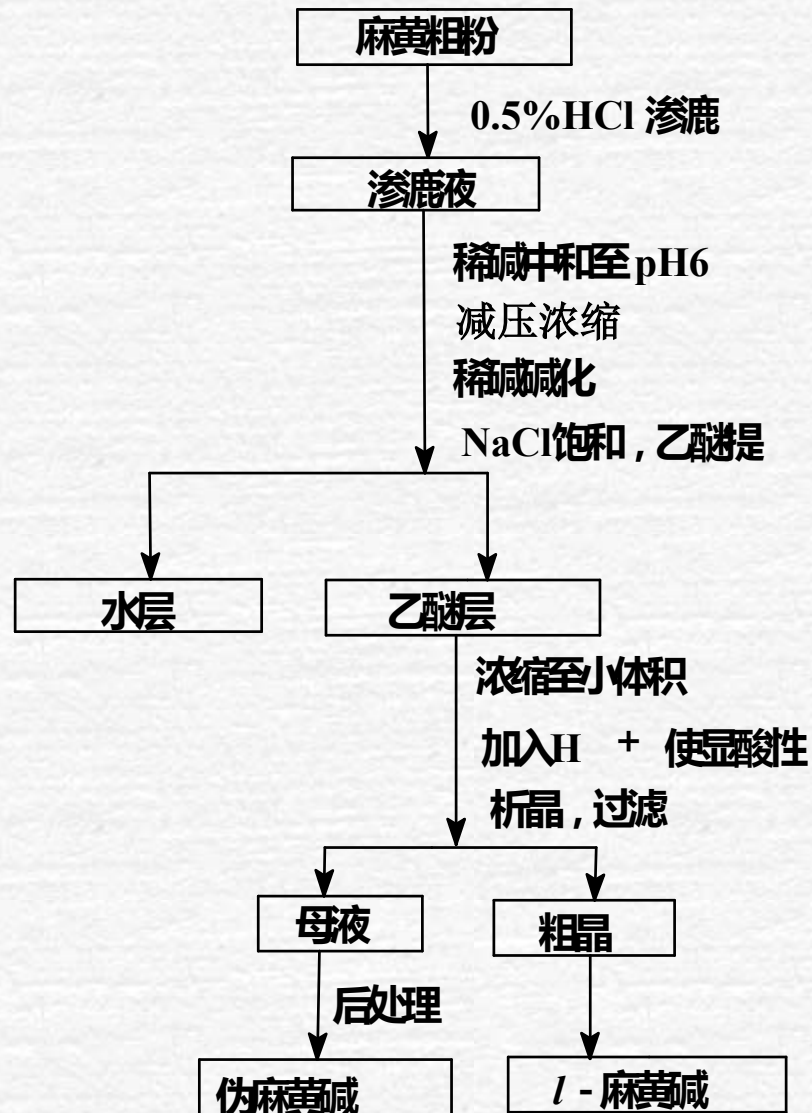
l - 麻黄碱



伪麻黄碱

七、生物碱提取分离

② 溶剂萃取法:

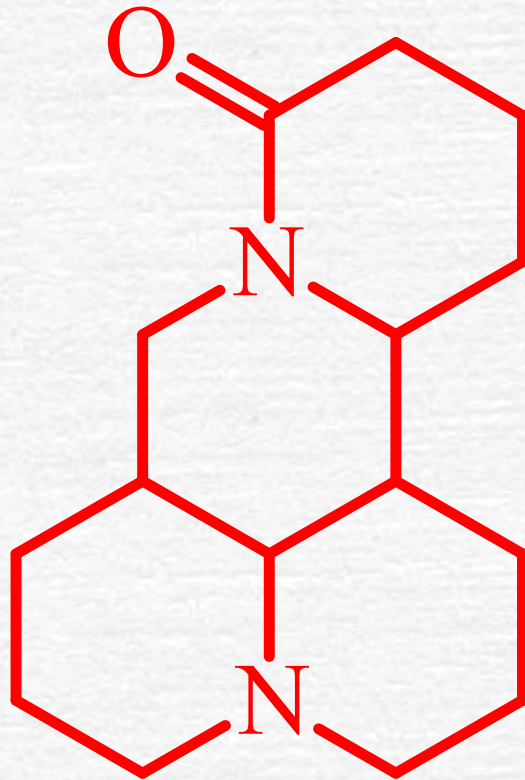


七、生物碱提取分离

3、苦参碱和氧化苦参碱的提取分离：

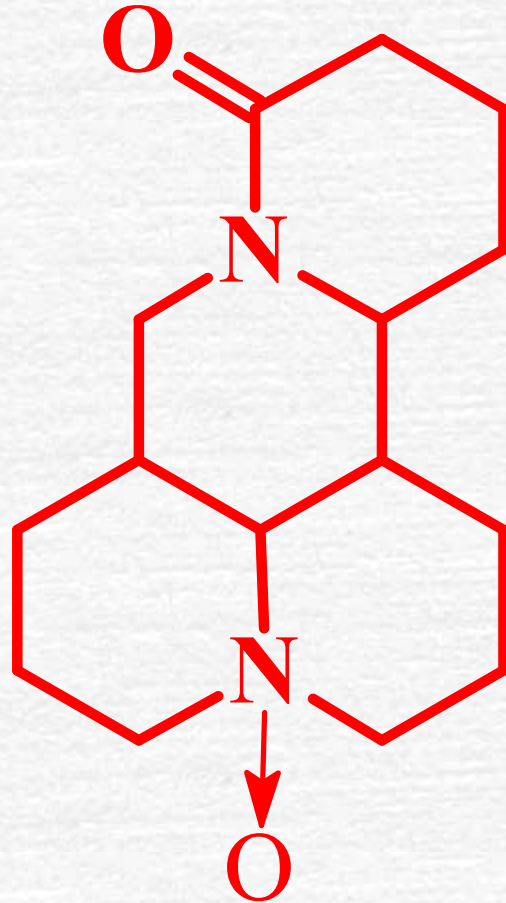
中药苦参是豆科植物**苦参** (*Sophora flavescens* Ait) 的干燥根，味苦、性寒、有清**热燥湿**、杀虫等作用，临床上用于治疗痢疾。黄胆和皮肤**骚痒症**。近年还发现具有抗肿瘤、升白等药理作用。**苦参中主要含有生物碱**，此外还有**黄酮类成份**。

七、生物碱提取分离



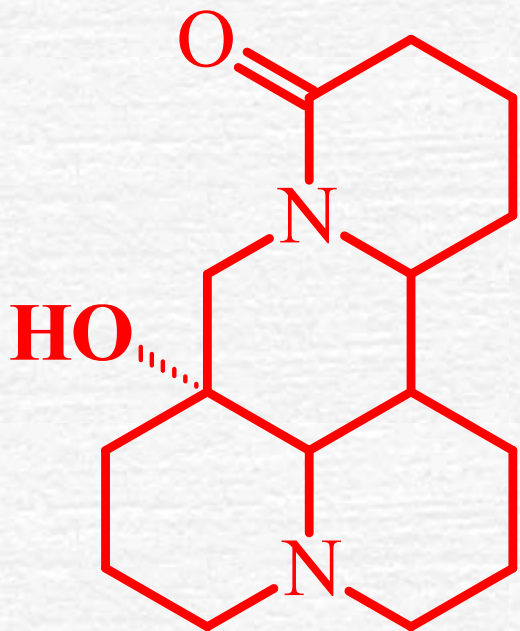
Matrine (苦参碱)

七、生物碱提取分离

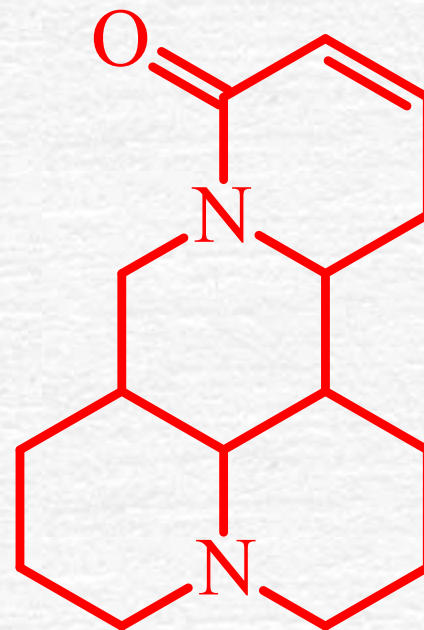


Oxymatrine (氧化苦参碱)

七、生物碱提取分离



Sophoranol (苦参醇碱)



Sophocarpine (槐根碱)

七、生物碱提取分离

1. 离子交换法

渗滤和离子交换

取苦参粗粉400克，加入适量0.5%(g/v)的盐酸湿润后放置一小时，装入滤筒，加0.5%盐酸浸过药面，放置过夜，次日渗滤，渗滤液通过离子交换树脂柱，待经过树脂柱的滤液无生物碱反应或微弱的反应时，停止交换，将树脂用蒸馏水洗涤，滤干，凉干。凉干的树脂，加14%氨水、搅匀，使湿润度适宜。静置20分钟后，装入索氏提取器中、用400毫升95%乙醇回流洗脱4~5小时（或用氯仿回流提取5~8小时）回收溶剂至干。

七、生物碱提取分离

所得浸膏用70-80毫升氯仿溶解，并转入分液漏斗，充分静置后，弃掉上层油状物，过滤液后用无水硫酸钠干燥，回收氯仿至干，残留物用2-3倍量丙酮处理，即析出固体粉末，放置，过滤，得生物碱粗品，丙酮重结晶一次得黄色产品

氧化苦参碱的分离与纯制

取0.2克氧化苦参碱粗品用少量氧化铝拌样，以30克氧化铝装柱，先加30毫升氯仿洗脱，再用氯仿和甲醇（99：1）混合溶剂洗脱。经薄层检识后，将只含氧化苦参碱的流份合并，回收溶剂至干、用少量丙酮溶解，放置析晶，得氧化苦参碱纯品。

备注：用强酸型阳离子交换树脂，以2N盐酸和2N氢氧化钠及蒸馏水处理后备用。

七、生物碱提取分离

2、溶剂法

取苦参根粗粉2公斤，用甲醇温浸数次，合并提取液，回收甲醇至约500ml,加6N盐酸调pH至3—4，加水500ml稀释，用乙醚洗，水液浓缩成300ml,加NaOH调pH13左右，用 CH_2Cl_2 提取生物碱，提取液回收溶剂得油状残留物。油状残留物溶30ml氯仿中，加入200ml乙醚，放置有沉淀析出，过滤沉淀后滤液浓缩为油状物，同上处理，得沉淀，合并沉淀物，以丙酮重结晶，得氧化苦参碱。

七、生物碱提取分离

2、溶剂法

取上述乙醚滤液蒸干，加石油醚回流提取数次，提取液浓缩至100ml,放置析晶，过滤去少量晶体后，滤液再浓缩至适量，放置析晶，过滤，的苦参碱。

备注：苦参碱可溶于乙醚，而氧化苦参碱难溶于乙醚，两者得以分离。

复习思考题：

- 1、如何进行生物碱的化学鉴别？
- 2、生物碱的溶解度有何规律？生物碱的溶解度与其结构之间有何关系？
- 3、请说明下列溶剂用于生物碱的提取的优缺点。
乙醇、酸性乙醇、水、酸水、碱化后用苯提取。
- 4、除上述方法之外，一般生物碱的提取与分离方法还有哪些？
- 5、在硅胶薄层检查中，通常样品被展开前要预先用氨蒸汽进行饱和。请什么原因。