

接前PPT

本章目录

第1节 概 述

 第2节 生物碱的生源、分类、结构

第3节 生物碱的理化性质

第4节 生物碱的提取与分离

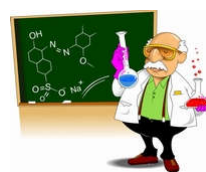
第5节 生物碱的结构测定



1



如何对生物碱
进行深入研究



2

第2节 生物碱的生源、分类、结构

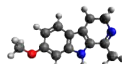
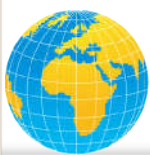
Biogenesis & Classification & Structure



3

问 题：

如何对生物碱进行分类？



4



生物碱的分类方法-1

① 植物来源。

根据生物碱的来源进行的分类。

例：鸦片生物碱，石蒜生物碱，麦角生物碱，
乌头生物碱，长春花生物碱，苦参生物碱，
海洋生物碱，



5



生物碱的分类方法-2

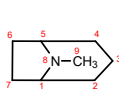
② 化学结构。

根据分子母核结构进行分类。

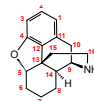
👉 是否有含 N 杂环？

👉 含N杂环的母核结构类型？

例：托品烷类生物碱、异喹啉类生物碱，等。



tropane



morphane

6



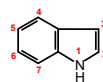
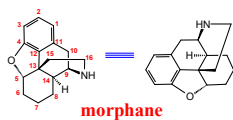
生物碱的分类方法-3

③化学结构结合生源途径。

以结构为主，结合生源途径的分类方法。

★生物碱的生源途径：
氨基酸途径（主）
混合途径

例：来源于鸟氨酸的吡咯类生物碱，等。

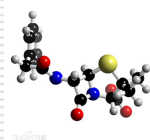


7



目前大多采用 化学结构分类法。

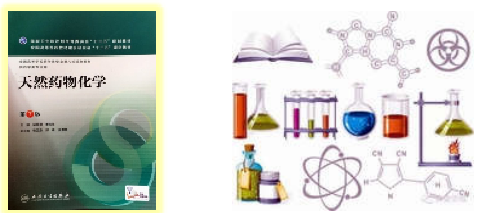
👉 趋势：化学结构 结合 生源 分类！



◆ 此分类法较好地反映出天然产物
生源与结构的本质及其相互关系。

8

★ 本教材采用：
化学结构为主，结合生源途径分类法。



仅就主要类型的生物碱结构特点、生源关系等在后做简要介绍。

9





本教材重点介绍的生物碱

- | | |
|----------|--------------|
| 一、吡咯类 | 九、简单苯丙胺类 |
| 二、吡咯里西啶类 | 十、四氢异喹啉类 |
| 三、托品烷类 | 十一、苄基四氢异喹啉类 |
| 四、哌啶类 | 十二、苯乙基四氢异喹啉类 |
| 五、吲哚里西啶类 | 十三、吐根类 |
| 六、喹啉里西啶类 | 十四、吲哚类 |
| 七、喹啉类 | 十五、萜类生物碱 |
| 八、吡啶酮类 | 十六、甾体类生物碱 |

 按此分类简要介绍 



作业:

- 1、生物碱的生物合成途径是什么?
- 2、如何对生物碱进行分类研究的?





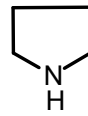
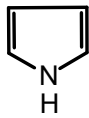
一、吡咯类生物碱 Pyrrolidine alkaloids



13

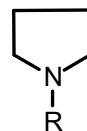


此类可认为是：**吡咯或四氢吡咯**的衍生物。



吡咯pyrrole **四氢吡咯pyrrolidine**

此类生物碱的结构通式：



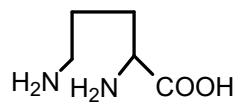
👉 此类生物碱又分以下 3 小类



14



此类生物碱的生源前体物为：



鸟氨酸 ornithine

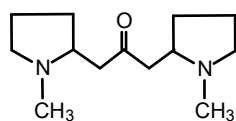
☞ 此类结构简单、数目少，生理活性不显著。

▲ 其生物合成的关键**中间体**为：

N-甲基吡咯亚胺盐及其衍生物。

15

例：从颠茄、莨菪、曼陀罗等茄科植物中得到的液体生物碱**红古豆碱**（cuscohygrine）。



☞ 具有一定的中枢镇静作用和抗胆碱作用。

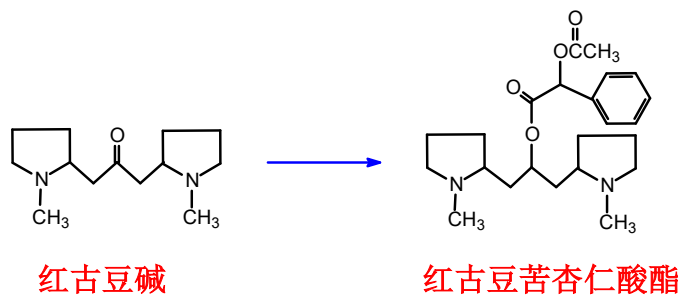
▲ 红古豆碱药用价值不大，但可通过化学反应将其制成红古豆苦杏仁酸酯。



16

知识介绍

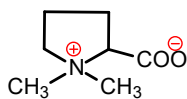
将 **红古豆碱** 还原成 **红古豆醇**，然后再与 **乙酰苦杏仁酰氯** 反应得到 **红古豆苦杏仁酸酯**。



红古豆苦杏仁酸酯 有类似阿托品类药物的散瞳、抑制腺体分泌、舒张平滑肌、降压等作用。

17

例：从细叶益母草 *Leonurus sibiricus* Linn. 中得到的 **水苏碱** (stachydrine) 。



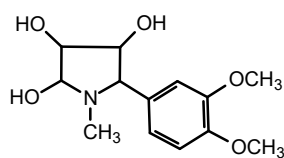
水苏碱



具有活血调经，利尿消肿，收缩子宫的作用。

18

例：从植物新疆党参 *Codonopsis clematidea* 中分离得到的党参碱 (codonopsine)。



党参碱

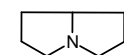


具有补气活血、安神养心作用。

19

二、吡咯里西丁类生物碱 Pyrrolizidine alkaloids

(双稠吡咯烷类，吡咯联啞类)

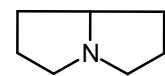


pyrrolizidine

20

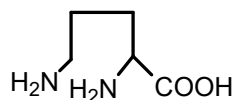


此类生物碱结构中含有两个吡咯烷骨架。



pyrrolizidine

其生源前体物为：



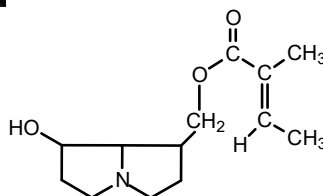
鸟氨酸 ornithine

- ☞ 主要发现于野百合属、千里光属等植物中。
- ☞ 此类生物碱的活性较强。
- ☞ 此类多数是由双稠吡咯烷醇与不同有机酸缩合成酯类的生物碱。



21

例：从植物森林千里光 (*Senecio nemorensis* L.) 中得到的大叶千里光碱 (macrophylline)。

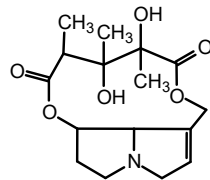


大叶千里光碱

- ☞ 对肝脏会造成严重损害，并且是强致癌物质，有一定的肾毒性。

22

例：从植物野百合（*Crotalaria sessiliflora* L.）中得到的**野百合碱**（monocrotaline）。



野百合碱

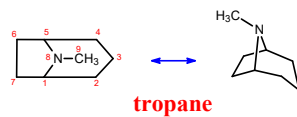


👉 具有一定的抗癌活性。

23

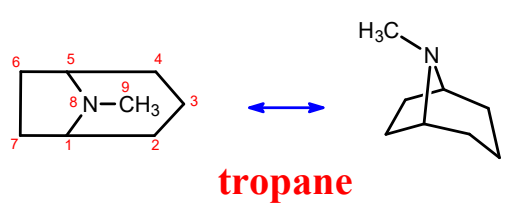
三、托品烷类生物碱 Tropane alkaloids

（颠茄烷类，莨菪烷类）



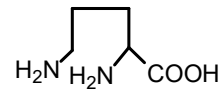
24

此类结构中含有吡咯烷与哌啶烷联合的骨架：




tropane

▲ 此类生物碱的生源途径为鸟氨酸。

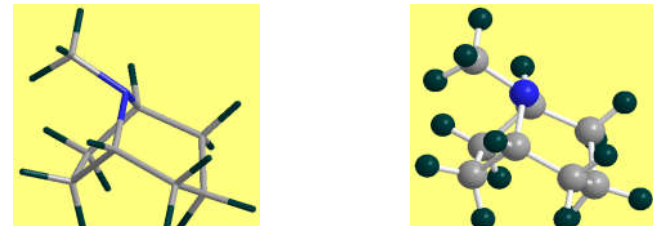


鸟氨酸
ornithine



25

3D Structural Models of Tropane

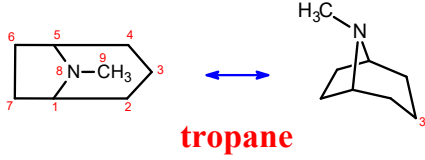


◆ 可认为是吡咯烷与哌啶烷联合的骨架。

26


托品烷类生物碱 主要由以下两部分组成：

① 双环-1(R), 5(S)-托品烷环系结构。



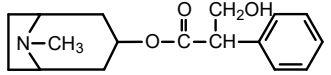
tropane

② 3-OH 与有机酸成酯。


见下页具体实例 

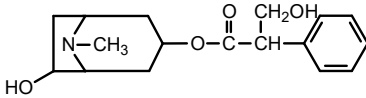
27

例：来自茄科植物颠茄 (*Atropa belladonna* L.) 干燥全草中的**莨菪烷类生物碱**。

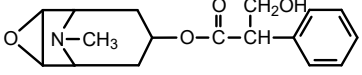


莨菪碱 (hyoscyamine)

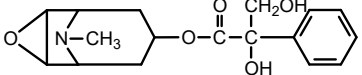





山莨菪碱 (anisodamine)



东莨菪碱 (scopolamine)



樟柳碱 (anisodine)



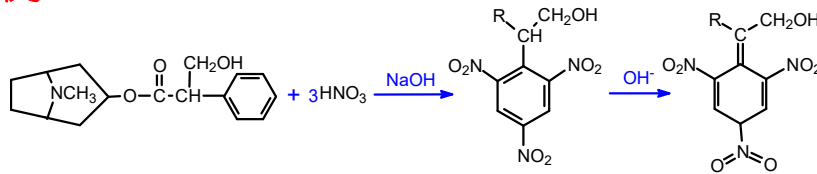
28

*** Vitali 反应:**

苄氢结构的化合物 $\xrightarrow[2. \text{NaOH (KOH) / EtOH}]{1. \text{HNO}_3 \text{ (发烟)}}$ 紫红色



例:



- 👉 此反应可用于**莨菪碱类**的识别。
- 👉 **樟柳碱**呈阴性反应。



有关莨菪类生物碱的生物活性:



莨菪碱和 阿托品:

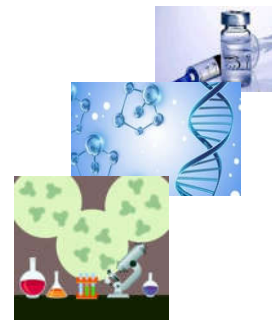
具有解痉镇痛及解磷中毒、散大瞳孔等作用。

东莨菪碱:

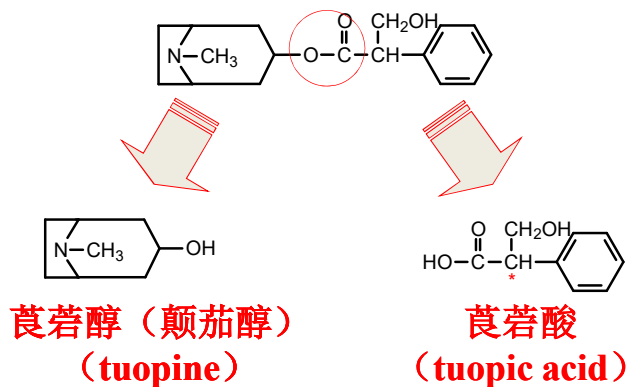
与莨菪碱的生物活性相似，常用作防晕药和镇静药物。

山莨菪碱和樟柳碱:

具有明显的抗胆碱作用。



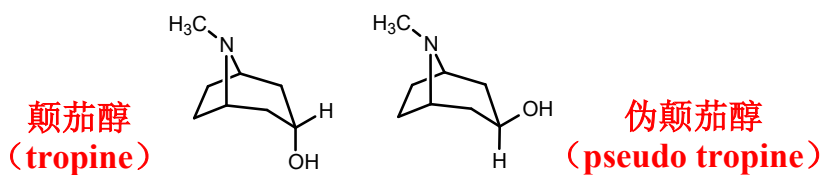
例：莨菪碱 (hyoscyamine) 的结构。



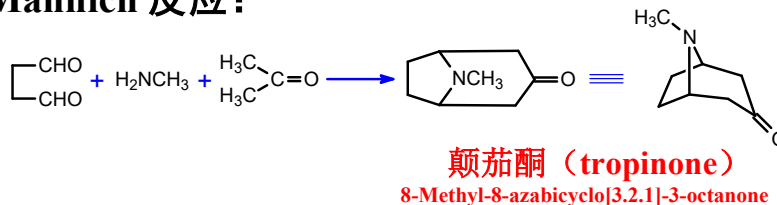
☞ 可认为是酸与醇形成的“酯”。



莨菪醇的立体结构：



Mannich 反应：

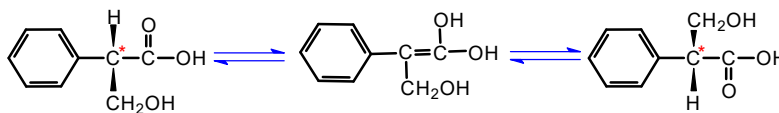


☞ 根据生物碱的生源合成理论：生物碱在生物体内形成时可能通过同样机制，因为很多的生物碱都可以认为是由三个主要部分缩合而成的：一个碳负离子、一个醛和一个碱的氮原子相互接上式结合起来的。颠茄酮氢化还原即得颠茄醇。



莨菪酸的互变异构：

*C位于羰基的 α -位，易产生互变异构。



◆ 莨菪碱 与碱接触或受热时，易外消旋化，即转变为阿托品 (atropine)。

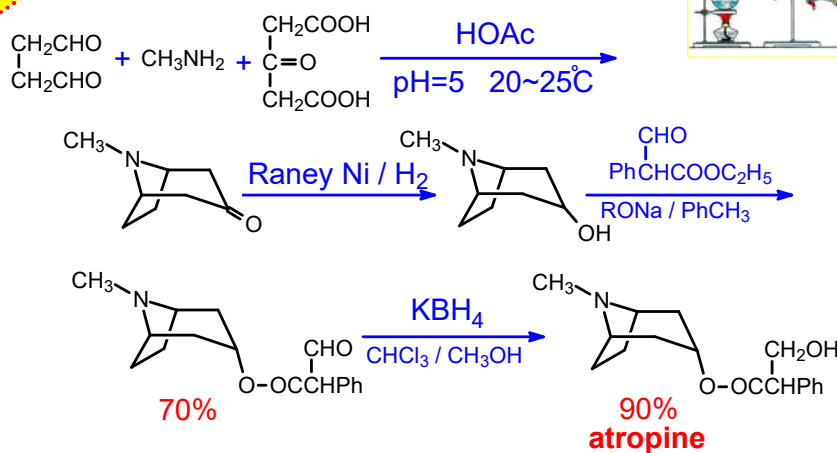
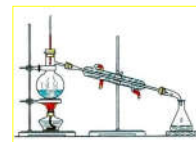
◆ 莨菪碱 呈左旋，而阿托品为其外消旋体，无旋光性。



33


知识介绍

莨菪碱的工业合成路线




α -(Hydroxymethyl)benzeneacetic acid (3-endo)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-yl ester

34

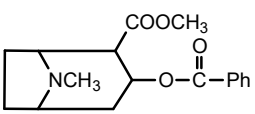
作业:

- 1、绘出莨菪碱的化学结构?
- 2、Vitali 反应可用来检识什么样的结构?





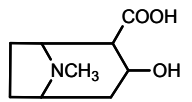
35

例: 古柯碱（可卡因，cocaine），亦属托品烷类生物碱，可做为局部麻醉药。

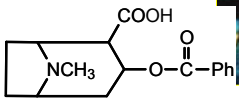


cocaine





ecgonine



3-benzoyl-ecgonine

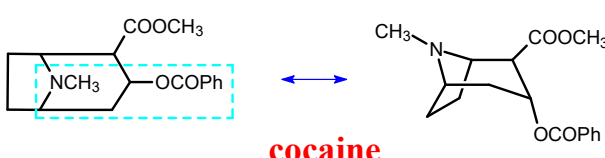
👉 可认为古柯碱是 3-苯甲酰基爱康宁（3-benzoyl-ecgonine）的甲酯。

36

知识介绍

***结构与药效的关系-1**

因古柯碱具有毒性大、易成瘾等缺点，于是科学家研究发现了其结构中有效结构部分（虚线方框内）：



cocaine

研究发现其有效结构通式：

$$\text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{X}-\underset{\text{R}_2}{\overset{\text{R}_1}{\text{C}}}-\text{n}-\underset{\text{R}_4}{\overset{\text{R}_3}{\text{N}}}$$

X = O, S, NH

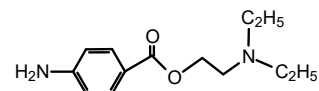
37

知识介绍

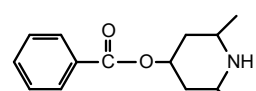
***结构与药效的关系-2**

根据有效结构通式，科学家们合成出很多种比古柯碱更简单但更有效的麻醉药。


例：人工合成的麻醉药物。



普鲁卡因
procaine



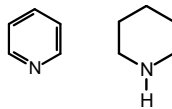
优卡因
eucaine



38



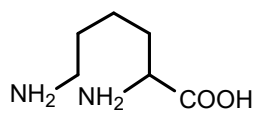
四、哌啶类生物碱 Piperidine alkloids



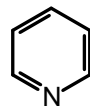
39



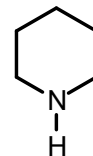
此类生物碱的前体物为赖氨酸。



赖氨酸
lysine



吡啶
pyridine



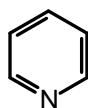
哌啶
piperidine

◆ 特点：结构中具有含 N 六元杂环。

40

1. 吡啶类生物碱 (pyridines)

此类生物碱结构中含有吡啶环。



吡 啶 pyridine

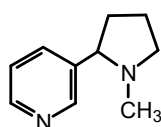
👉 此类生物碱数量较多，分布广泛。



41

例：从烟草中得到的**烟碱**和**新烟碱**。

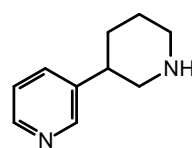
烟碱
(nicotine)



bp 123°C/2266Pa
[α]_D -169°







新烟碱
(neo-nicotine)



bp 270~272°C
[α]_D -83.1°

👉 烟草中含有约2~8%的12种生物碱，其中最重要的是**烟碱**和**新烟碱**，均为微黄色的液体，生物活性也基本相同；少量使用具有兴奋中枢神经、增高血压作用；大量作用能抑制中枢神经系统，使心脏麻痹致死，因此不能作药用。


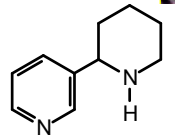
👉 烟草生物碱是有效的农业杀虫剂。



作业：
绘出烟碱（尼古丁）的化学结构？

43

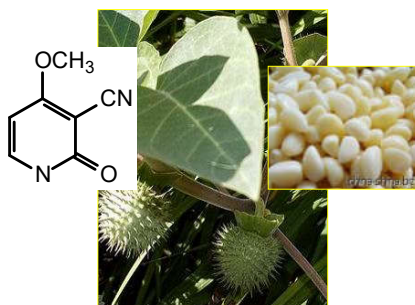
例：存在于植物无叶毒藜 *Anabasis apylla* 中的**毒藜碱**（anabasine）。



具有肌肉松弛作用和杀虫作用。

44

例：从大戟科植物蓖麻 *Ricinus communis* L. 的成熟种子中得到的**蓖麻碱**（ricinine）。



 具有剧毒及杀虫作用。


45

2. 哌啶类生物碱（piperidines）

此类生物碱的关键前体是：**哌啶亚胺盐类**。



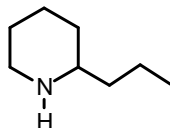
 此类生物碱数量较多，分布广泛。

 胡椒科、桔梗科、豆科、百合科、茄科等植物都有分布。

46

例：存在于毒芹草中的液体生物碱**毒芹碱**
(coniine, α -正丙基六氢吡啶)。

▶ **极毒！**



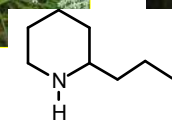
- 👉 1827年分离，含量0.5~1.5%；
- 👉 1870年确定结构；
- 👉 1886年全合成，是第一个全合成的生物碱（全合成得外消旋体，用酒石酸拆分）。

47



毒芹碱的结构与药理作用与**烟碱 (nicotin)**类似，在小量使用时有抗痉挛的作用。

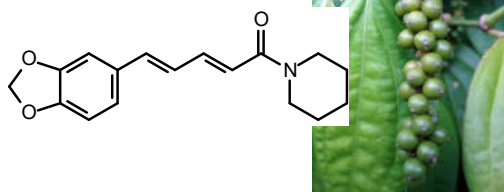
👉 据记载：西方哲学奠基者、古希腊思想家、哲学家、教育家苏格拉底就是被毒芹碱毒死的。



(Socrates, 470BC-399BC)

48

例：胡椒科植物胡椒 *Piper nigrum* L. 的成熟果实中得到的**胡椒碱**（piperine）。



☞ 是一种广谱抗惊厥药，对小鼠实验性电惊厥有良好的对抗作用。

☞ 对蝇类的毒性比除虫菊酯要高。

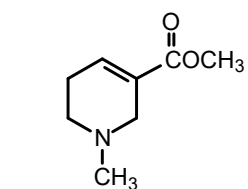
49

作业：

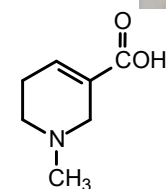
（协和97年硕士研究生入学考试题）从胡椒中得到一种生物碱，称为**胡椒碱**，分子式为 $C_{17}H_{19}NO_3$ （**A**），**A** 经酸水解得到六氢吡啶和胡椒酸 $C_{12}H_{10}O_4$ （**B**），**B** 用高锰酸钾适当氧化可以得到两个分子乙二酸和化合物 $C_8H_6O_4$ （**C**），**C** 用 HI 处理变为3,4-二羟基苯甲酸。

写出胡椒碱（**A**）和胡椒酸（**B**）的结构式以及推断理由。

例：存在棕榈科植物槟榔 *Arca catectu* L. 种子中的
槟榔碱 (arecoline)、槟榔次碱 (arecaine)。



槟榔碱
(bp210-215°C)



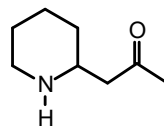
槟榔次碱
(bp232°C)



- 具有拟胆碱作用。在医疗上用于治疗青光眼。
- 可用作驱绦虫药。

51

例：存在于石榴皮中的石榴皮碱 (pelletierine)。

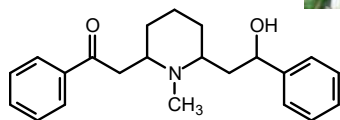


石榴皮碱 pelletierine

- 具有杀虫、抗菌、抗真菌及抗病毒作用。

52

例：存在于桔梗科植物半边莲 *Lobelia chinensis* Lour. 中的**半边莲碱**（lobeline）。



半边莲碱 lobeline

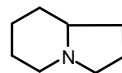
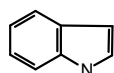


又称：**山梗菜碱**。


👉 具有利尿消肿，清热解毒。

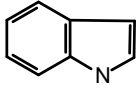
53

五、吲哚里西丁类生物碱 Indolizidine alkaloids

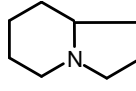


54


此类结构含：1个六元环与1个五元环并联（共用相邻的 N、C 原子的稠环）结构。

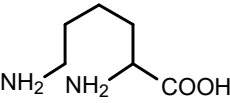


吲哚
indole



吲哚里西丁
indolizidine

此类前体物为：

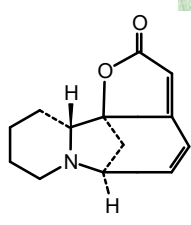



赖氨酸 lysine

👉 此类生物碱生物结构复杂、活性较强。

55

例：从植物一叶萩 (*Suffrutescens Securinega* Twig) 中提取分离的**一叶萩碱 (securinine)**。



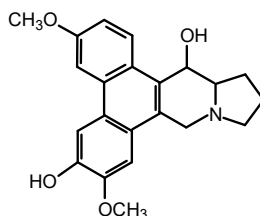


👉 能兴奋中枢神经，有类似硝酸士的宁的作用，毒性小，亦是一种胆碱酯酶抑制剂。

👉 临床主要用于治疗面神经麻痹、神经衰弱，亦用于小儿麻痹症和其后遗症。

56

例：从萝藦科属植物娃儿藤（*Tylophora floribunda* Miq.）中得到的**娃儿藤碱**（tylophorine）。

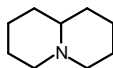


 **具有明显的抗癌活性。**

57

六、喹啶里西丁类生物碱 Quinolizidine alkloids

（双稠哌啶类、喹啶联啶类）

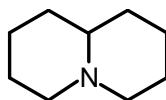


58



结构特点：具有“两个哌啶环”并联（共用相邻 N、C 的稠环）结构。

母体骨架结构：



喹啉里西丁
quinolizidine

此类前体物为：

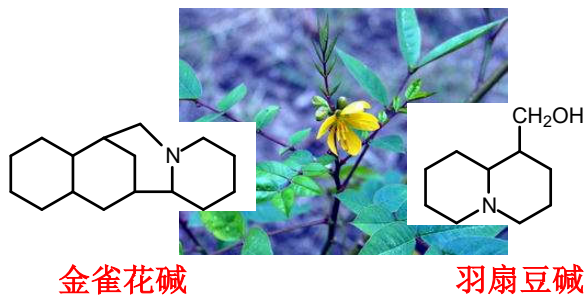


赖氨酸 lysine

此类结构的生物碱数目不太多。

59

例：从野决明 (*thermopsis fabaceae*) 种子中得到的金雀花碱 (cytisine) 和羽扇豆碱 (lupinine)。



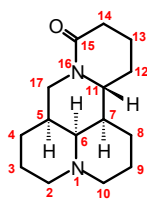
金雀花碱

羽扇豆碱

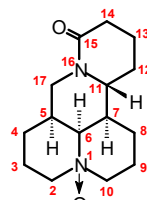
具有兴奋中枢神经的作用。

60

例：从豆科植物苦参 (*Sophora flavescens* Ait.) 根中得到的苦参碱 (matrine) 和氧化苦参碱 (oxymatrine)。



苦参碱
matrine



氧化苦参碱
oxymatrine

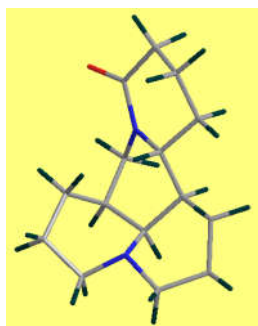


☞ 具有抗肿瘤、抗肝损伤、抗溃疡、抗生育、抗炎抑菌、抗心率失常、抗病毒等。

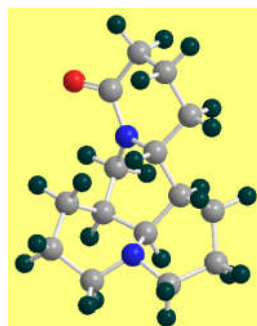
61



3D structural models of matrine

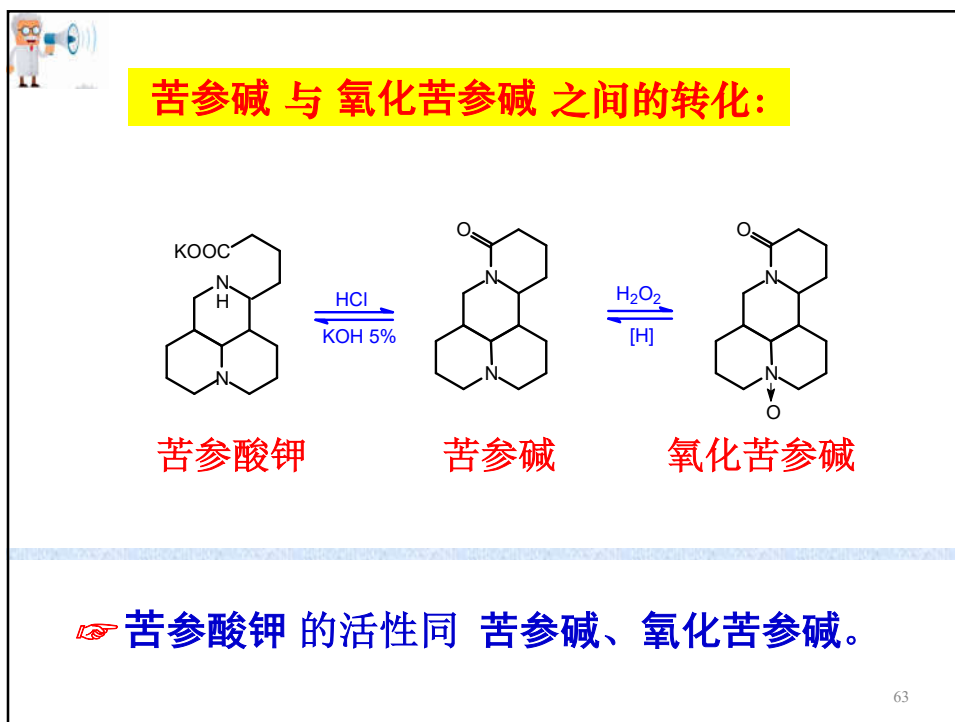


Stick projection



Ball-stick projection

62



作 业:

写出苦参碱的化学结构。



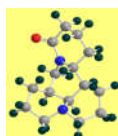




64



七、喹啉类生物碱 Quinoline alkaloids

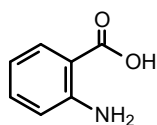


65

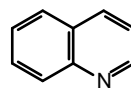


此类生源：由 **邻-氨基苯甲酸** 衍生而来。

☞ 其母体结构中含有**喹啉**骨架。



邻-氨基苯甲酸
o-aminobenzoic acid

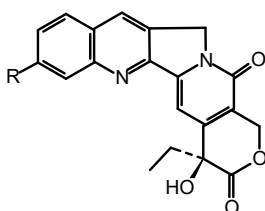


喹啉
quinoline

☞ 主要分布在芸香科、茜草科植物中。

66

例： 从我国南方特产落叶植物喜树 *Camptotheca acuminata* Decne. 中分离得到的**喜树碱** (camptothecine, 含量~0.005%) 等。



- R = H** 喜树碱 mp 264~267°C分解
- R = OH** 10-羟基喜树碱 mp 266~270°C
- R = OCH₃** 10-甲氧基喜树碱 mp 254~255°C

👉 具有非常好的抗癌活性，对白血病、胃癌和直肠癌等具有一定临床疗效，但毒性较大。

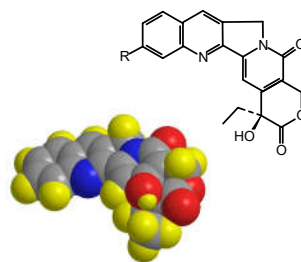
67



1966年，在美国三角研究所（**Research Triangle Institute, RTI**）工作的 **M. E. Wall** 博士首先分离得到了**喜树碱**。



Monroe E. Wall

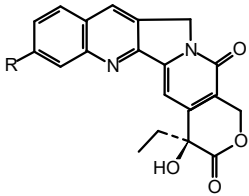


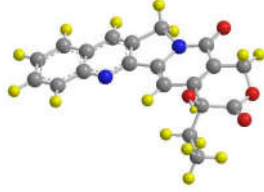
👉 Wall 博士也是紫杉醇（Taxol）发现者之一！

68

知识介绍

喜树碱中 α -羟基内酯是抗癌不可缺的结构；
若内酯开环转为可溶性钠盐，抗癌活性则降低。





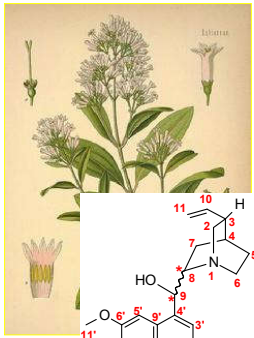
R = H 喜树碱 mp 264~267°C分解
R = OH 10-羟基喜树碱 mp 266~270°C
R = OCH₃ 10-甲氧基喜树碱 mp 254~255°C


☞ **喜树碱**毒性较大，**10-羟基喜树碱**毒性略小。

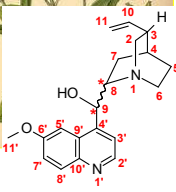
☞ 我国及其它国家均完成了此碱的全合成工作。

69

例：茜草科金鸡纳属植物金鸡纳树（*Cinchona ledgeriana* Moens.）中主要生物碱。







金鸡宁 (cinchonine, R = H, 8R,9S)

金鸡宁丁 (cinchondine, R = H, 8S,9R)

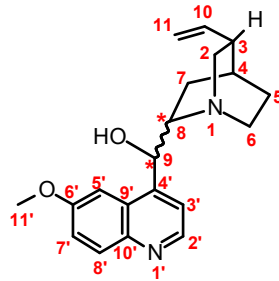
奎宁碱 (quinine, R = OCH₃, 8S,9R)

奎尼丁 (quinidine, R = OCH₃, 8R,9S)

☞ **具有较强抗疟活性。**

70

金鸡纳树中发现的主要生物碱的结构：



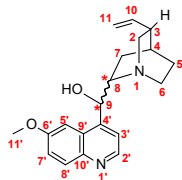
- 金鸡宁 (cinchonine, R = H, 8R,9S)
- 金鸡宁丁 (cinchondine, R = H, 8S,9R)
- 奎宁碱 (quinine, R = OCH₃, 8S,9R)
- 奎尼丁 (quinidine, R = OCH₃, 8R,9S)

71



金鸡纳树的根、枝、干及树皮内含有25种以上的生物碱。南美人曾把其树皮当作祛热剂。

1820年，从金鸡纳树皮中取得两种最重要的生物碱金鸡宁（辛可宁）碱及奎宁碱（金鸡纳碱）。



- 金鸡宁 (cinchonine, R = H, 8R,9S)
- 金鸡宁丁 (cinchondine, R = H, 8S,9R)
- 奎宁碱 (quinine, R = OCH₃, 8S,9R)
- 奎尼丁 (quinidine, R = OCH₃, 8R,9S)

👉 奎宁碱具有退热的作用，对于某些疟疾原虫具有迅速杀灭的效能。

👉 1908 年用降解法测定了结构，1944年 R. B. Woodward 等完成了奎宁碱的全合成。

72

知识介绍

秘鲁国徽




传说：17世纪，在南美秘鲁安第斯山脉中生长着大量金鸡纳树，一位发着高烧的印第安人小伙子在树林里迷了路，由于口渴难耐，他便在一个积满雨水的水塘中喝了几口浑水，小水塘中浸泡着很多金鸡纳树掉下的树枝，水很苦，小伙子喝完水后感觉病情好了很多。他回到村庄后，把自己的经历告诉了朋友，这件事很快在村庄里传开了，从此以后印第安人开始使用金鸡纳树皮泡水来治疗可怕的高烧，也就是现在的疟疾，而金鸡纳树皮中含有能治疗疟疾的化学成分就是奎宁19世纪末，奎宁由欧洲传入我国，被称为“金鸡纳霜”。

约四百多年前欧洲殖民者侵略美洲时，很多欧洲人不适应当地的气候条件，染上了严重的疟疾而死亡。但是当地的印第安人不愿意把用金鸡纳树皮泡水喝来治疗疟疾的秘方传给殖民者，并规定谁泄露了秘方就处以死罪。当时，西班牙驻秘鲁总督的夫人安娜也不幸染上了疟疾，病情很严重，这时一位印第安姑娘冒着生命危险给安娜夫人偷偷送去了金鸡纳树皮制成的粉末，安娜夫人服用后，转危为安，这个消息也被传播了出去。后来一位西班牙传教士将金鸡纳树皮带到了西班牙。

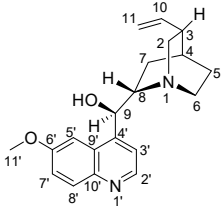
在十九世纪末，奎宁由欧洲传入我国，被称为金鸡纳霜。

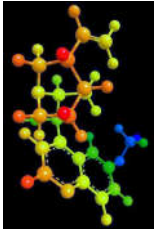
无论传说是否真实可靠，人们愿意相信这个美丽的传说。在南美秘鲁国徽上就有金鸡纳树的图案。

73

知识介绍

1817年得到奎宁单体，1852年法国化学家Pasteur证明奎宁为左旋体，1854年法国化学家Strecker确定了奎宁的分子式，1907年德国化学家Rabe用化学降解法得出了奎宁的平面结构，1940年左右确定了奎宁的立体结构，1944年美国化学家Woodward和Doering首个完成奎宁的全合成。





奎宁的分子式为 $C_{20}H_{24}N_2O_2$ ，分子中包含20个碳原子、2个氮原子、2个氧原子和24个氢原子。母核结构中含有一个喹啉单元，一个氮原子在桥头的氮杂双环[2,2,2]，还有4个手性中心（C-3、-4、-8、-9），其中最重要的手性中心有2个（C-8、-9），绝对构型为(8*S*,9*R*)构型。

74

课外阅读:

· 专 论 ·

天然药物化学史话：奎宁的发现、化学结构以及全合成

郭瑞霞^{1,2}, 李力更², 付 炎², 霍长虹², 王 磊², 史清文^{2*}

1. 石家庄学院化工学院, 药物化学教研室, 河北 石家庄 050017

郭瑞霞, 李力更, 付炎, 霍长虹, 王磊, 史清文*.

天然药物化学史话:

奎宁的发现、化学结构及全合成

[J]. 中草药, 2014, 45(19):2737-2742.



作者单位: 河北医科大学药学院

and total

QUININE; LI Li-geng; FU Yan; HUO Chang-hong; WANG Lei; SHI Qing-wen



1. Department of Pharmacochemistry, College of Chemical Engineering, Shijiazhuang College, Shijiazhuang 050017, China

2. Department of Nature Pharmacochemistry, College of Pharmaceutical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Abstract: Quinine is a very famous natural medicine that has saved millions of lives, even being believed to affect the development process of human beings. The study of quinine has left a very important record in the history of science. In this paper, the historical stories on the discovery and study of quinine are summarized in memory of the great discoveries and in honor of the scientists. It also aims at providing the references for future related research. This article is one of the series of historical stories on natural product chemistry written by the authors.



Key words: quinine; natural medicine; total synthesis; antimalarial; *Cinchona ledgeriana* (Howard) Moens ex Trim.

奎宁 (quinine) 是非常著名的天然药物, 曾经挽救了无数人的生命, 甚至被认为影响了人类的发展进程和天然产物全合成进程的重大发现。对奎宁的研究在科学史上也留下了非常重要的记录, 20 世纪科学家在与疟疾相关的研究中做出了诺贝尔化学奖以及生理学或医学奖过程非常偶然和有趣, 其立体结构的确定曾被认为是结构鉴定的一个经典范例, 尤其是奎宁的全合成被认为是开创了立体选择性反应 (stereoselective reaction) 的先河。在继重要天然药物紫杉醇、银杏内酯、岩沙海葵毒素、河豚毒素的总结^[1-4]之后, 本文对奎宁的发现、结构鉴定、生物活性和全合成进行简要介绍, 以纪念在奎宁的研究中做出伟大贡献的科学家, 同时为科研人员在复杂天然产物全合成工作中开阔眼界、拓宽思路提供一些帮助。

作 业:

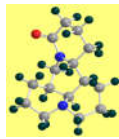
写出奎宁碱的化学结构。

76



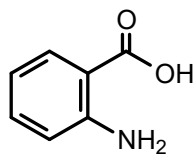
八、吡啶酮类生物碱 Acridones



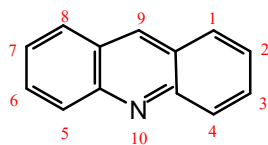
77



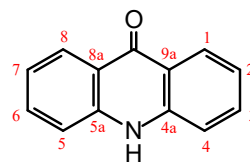
生源：由邻-氨基苯甲酸衍生而来。



邻-氨基苯甲酸
o-aminobenzoic acid



吡啶 acridine

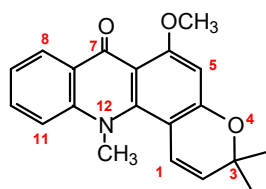


吡啶酮 acridone

👉 主要分布在芸香科、苦木科、胡椒科植物中。

78

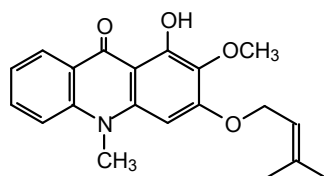
例：芸香科鲍氏山油柑 *Acronychia baueri* Schott 中的山油柑碱 (acronycine)。



具有显著抗癌作用，抗癌谱较广，现已完成全合成。

79

例：从吴茱萸中得到的吴茱萸宁 (evoprenine)。

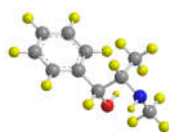


吴茱萸宁 evoprenine

80



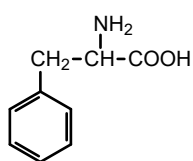
九、简单苯丙胺类生物碱 Simple amphetamine alkaloids



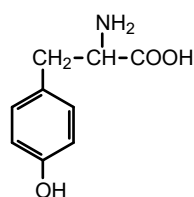
81



此类生物碱生物合成前体物是：



苯丙氨酸
phenylalanine



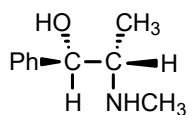
酪氨酸
tyrosine

▲ 此类又称**伪生物碱**（pseudo alkaloids）。

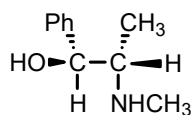
▲ 其分子中的 N 原子不在杂环结构内。

82

例：来源于麻黄、木贼麻黄等植物中的
麻黄碱和伪麻黄碱。



麻黄碱
(ephedrine)



伪麻黄碱
(pseudoephedrine)



IUPAC 名称：

麻黄碱： (1*R*,2*S*)-1-苯基-2-甲氨基-1-丙醇

伪麻黄碱： (1*S*,2*S*)-1-苯基-2-甲氨基-1-丙醇

83

知识介绍

1929年，陈克恢通过研究阐明了中药麻黄中有效成份麻黄碱的药理作用和临床药效，麻黄碱开始在世界范围内广泛应用于治疗支气管哮喘。



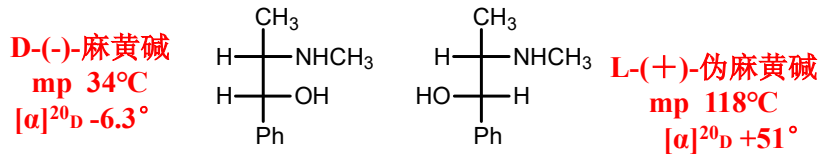
现代药理学鼻祖：陈克恢
(1898.2.26~1988.12.12)

***美国印地安那大学医学院药理学教授**

84

知识介绍

麻黄碱早在 1885 年就分离得到。
在麻黄的茎枝中含量高达 1.5%（其中 D-(-)-麻黄碱 ~80%，L-(+)-伪麻黄碱 ~20%）。



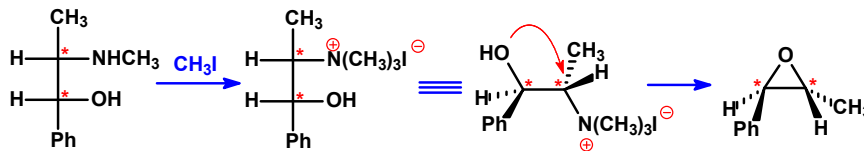
- 👉 麻黄是我国特产，使用已数千年。明代李时珍《本草纲目》：主治伤寒、头痛、止咳、除寒气等。
- 👉 用于增压、强心、扩张支气管，治疗哮喘等。

85

知识介绍

麻黄碱的构型最初是通过环氧化合物的形成而确定的。

麻黄碱环氧分子形成示意：

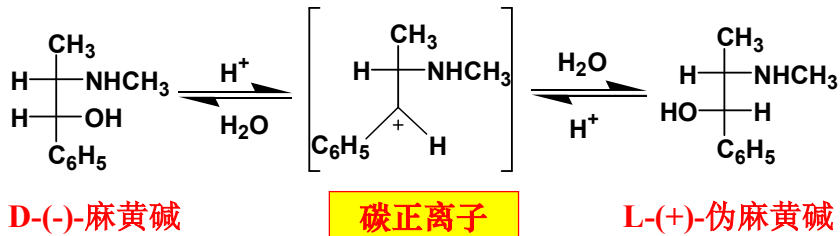


- 👉 经光谱测定：生成的环氧分子具有反式构型，所以推测出麻黄碱的构型。

86

知识介绍

麻黄碱与伪麻黄碱的相互转化



- ☞ 非对映体。但空间结构不同，即互为立体异构体。
- ☞ 物理性质不同，化学性质基本相同，只是反应速率甚至反应方向不同。
- ☞ 生理效应上，D-(-)-麻黄碱是L-(+)-伪麻黄碱的5倍。
- ☞ L-(+)-伪麻黄碱在25%盐酸中加热，会发生差向异构化反应，其中有~42%转化为D-(-)-麻黄碱。因此，用这样的方法处理L-(+)-伪麻黄碱，可以提高D-(-)-麻黄碱的总收率。

87

◆ 麻黄碱、伪麻黄碱的特殊性质：

- 属于仲胺类；
- 游离时可溶于水；
- 能与酸成稳定的盐；
- 有挥发性；
- 不易与大多数生物碱沉淀试剂反应。



88

◆ 麻黄碱、伪麻黄碱的特殊性质：

① 与草酸溶液的反应



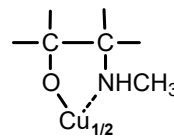
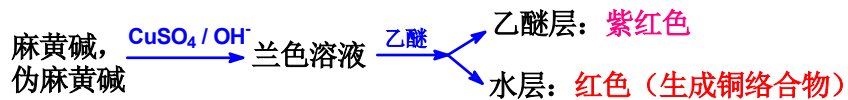
👉 可利用此性质进行二者的提取、分离及鉴别。

89

◆ 麻黄碱、伪麻黄碱的特殊性质：

② 与 $\text{CuSO}_4/\text{OH}^-$ 反应显兰色；

加入少量乙醚后，醚层显紫红色、水层为红色。

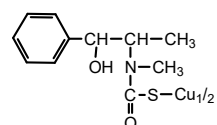


90

◆ 麻黄碱、伪麻黄碱的特殊性质：

③与 $\text{CS}_2 + \text{CuSO}_4 / \text{OH}^-$ 反应生成棕黄色沉淀。

麻黄碱，伪麻黄碱 $\xrightarrow{\text{CS}_2 + \text{CuSO}_4 / \text{OH}^-}$ 棕黄色沉淀



91



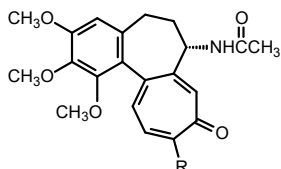
作 业：

- 1、绘出麻黄碱、伪麻黄碱的化学结构。
- 2、如何用简单的化学法鉴别麻黄碱与伪麻黄碱？



92

例：从百合科植物秋水仙*Colchicum autumnale*中提取出来秋水仙碱（colchicine）和秋裂酰胺碱（colchicinamine）。



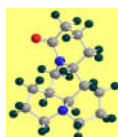
秋水仙碱 R = OCH₃
秋裂酰胺碱 R = NH₂




👉 具有很好的抗肿瘤作用。

93

十、四氢异喹啉类生物碱 Tetrahydroisoquinoline alkloids



94



C1=CC=C2C(=C1)N=CN=C2

异喹啉
isoquinoline

C1=CC=C2CNCC2=C1

四氢异喹啉
tetrahydroisoquinoline

◆ 此类生物碱生物合成的前体物是：

NC(Cc1ccccc1)C(=O)O


苯丙氨酸
phenylalanine

NC(Cc1ccc(O)cc1)C(=O)O

酪氨酸
tyrosine

☞ 此类生物碱数量很少，分布分散。

95



本小类生物碱较少、结构简单。


例：从鹿尾草 (*Salsola Richteri*) 得到的的萨苏林 (salsoline) 和萨苏里丁 (salsolidine)。

CC1=CC=C2C(=C1)NCC2C3=C(C)C(=C(C)O)C(=C3O)OC

salsoline

CC1=CC=C2C(=C1)NCC2C3=C(C)C(=C(C)OC)C(=C3O)OC

salsolidine



☞ 具有一定的降压作用。

接下个PPT文件⁹⁶