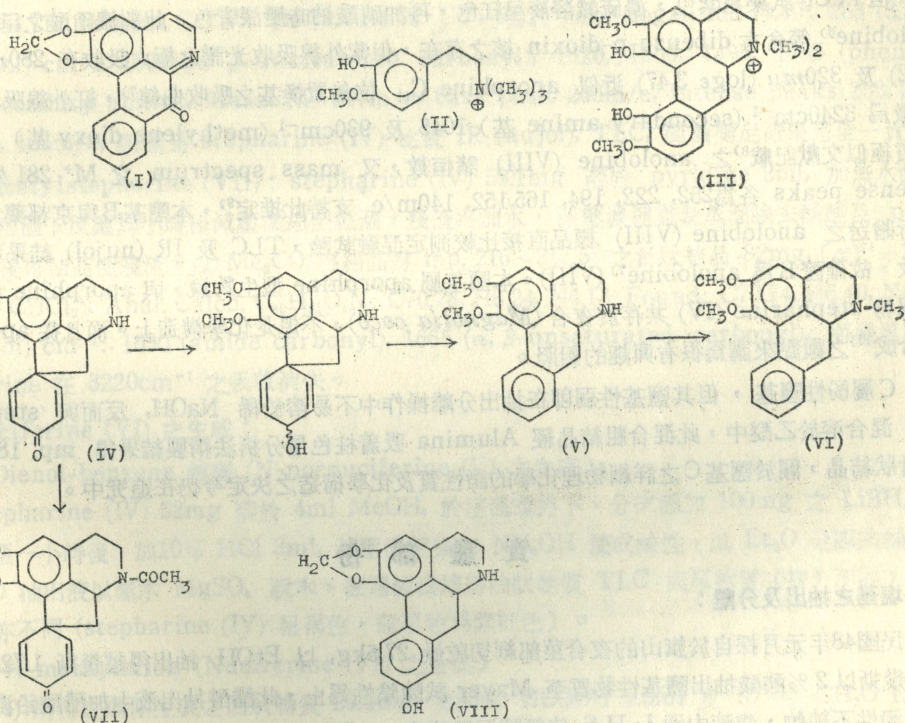


# 夜合之生物鹼研究 (II)

楊藏雄 劉世智

臺北醫學院 藥物化學科

有關臺灣產夜合 (*Magnolia coco* (Lour.) DC., Magnoliaceae) 之生物鹼成分研究, 著者等曾報告<sup>1)</sup> Oxoushinsunine (Liriodenine) (I), Salicifoline (II) 及 Magnoflorine (III) 等之單離證明, 同時亦提及還有未知成分之存在, 關於此不明成分此次按實驗部分記載之改良方法經 Alumina 吸着柱色層分析精製及分別再結晶結果, 再得另外三種鹽基與 (I), (II), (III) 不同的結晶性物質, 即 A 帶桃紅色柱狀結晶 mp. 179~181°, B 帶黃色針狀結晶 mp. 237~241° (分解), C 為無色板狀結晶 mp. 181~182°.



A 屬非酚性鹽基, 為 mp. 179~181° 之不安定帶桃紅色之柱狀結晶  $[\alpha]_D^{21} +152^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ), 元素分析值相當於  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ , Labat 及 Gaebel 氏反應呈陰性, 紅外線吸收光譜 (nujol) 在  $1660\text{cm}^{-1}$  似有  $\alpha, \beta$ -unsaturated carbonyl 基,  $3320\text{cm}^{-1}$  暗示 secondary amine 基之存在, 其紫外線吸收光譜是  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$   $233\text{m}\mu$  及  $283\text{m}\mu$ , 極小吸收在  $271\text{m}\mu$ , 與一般 aporphine<sup>2)</sup> 的差異為無  $310\text{m}\mu$  附近之極大吸收, 而且強度小 ( $\sim 3.5$ )

A 以無水醋酸及 pyridine 醋化得 mp. 216~217.5° 之無色針狀結晶 (VII), 元素分析值相當於  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}\cdot\text{COCH}_3$ , 其 IR (nujol) 消失原來之  $3200\text{cm}^{-1}$  吸收, 而新發現  $1630\text{cm}^{-1}$  之 amide carbonyl 基特徵, 由以上諸性質本鹽基 A 推定為含 dienone 基羣之 proaporphine 型生物鹼 stepharine<sup>3)</sup> (IV), 因此以  $\text{LiBH}_4$  還原後, 再以鹽酸處理使 dienol-benzene 轉變, 結果得難結晶化之油狀物質 (V), 此油狀物質直接以蟻酸及 formalin (37w%) 甲基化得 mp. 162~



164° 之帶微黃色柱狀結晶  $[\alpha]_D^{25} -151.4^\circ$  (EtOH), 本品與 H. R. Arthur 等從香港產蓮葉接着著者等亦從臺灣產單離的 nuciferine<sup>4)</sup> (VI) 之混融試驗無降下融點, IR (nujol) 比較測定完全一致, 故確認為同一物, 故 A 認為是 stepharine (IV), 與京都藥大小塚陸夫博士惠贈之 stepharine (IV) 標品, 直接比較測定的混融試驗, TLC 之  $R_f$  值及 IR (nujol) 均完全一致, 故確證 A 是不齊碳配位已決定之 D (or R) stepharine (IV). 從木蘭科植物 (Magnoliaceae) 中單離證明屬 proaporphine 型生物鹼者是為首次, 關於近似 stepharine (IV) 構造之 crotonosine 及 pronuciferine 有局部麻醉, 胆素分解酶抑制及神經肌的遮斷等之藥理作用<sup>5)</sup>, 尤其是其強力的局部麻醉作用可比於 procaine 及 lignocaine 頗值得注意。

B 屬酚性鹽基 mp. 237~241° (分解) 之微帶黃色柱狀結晶, 元素分析值相當於  $C_{17}H_{16}O_3N$ ,  $[\alpha]_D^{25} -21^\circ$  (MeOH), Labat 氏 methylenedioxy 基定性反應呈陽性, 對 Gibbs 試藥反應呈陰性, 但  $FeCl_3$  試藥呈紫色, 濃硫酸溶液呈紅色, 再加硝酸鈉時變深青色, 此對濃硝酸之呈色擬似乎 trilobine<sup>6)</sup> 等含有 dibenzo-p-dioxin 核之存在, 但紫外線吸收光譜之極大吸收在  $280m\mu$  ( $\log \epsilon$  4.42) 及  $320m\mu$  ( $\log \epsilon$  3.47) 近似 aporphine  $C_{11}$  位無置換基之吸收曲線<sup>7)</sup>, 紅外線吸收光譜之特徵為  $3240cm^{-1}$  (secondary amine 基) 1045 及  $930cm^{-1}$  (methylene dioxy 基), 以上諸性質極似文獻記載<sup>8)</sup> 之 anolobine (VIII) 諸恒數, 又 mass spectrum 之  $M^+$  281 外, 其他 intense peaks 各為 252, 222, 194, 165, 152, 140 m/e 支持此推定<sup>9)</sup>, 本鹽基 B 與京都藥大小塚博士所贈送之 anolobine (VIII) 標品直接比較測定混融試驗, TLC 及 IR (nujol) 結果兩者完全一致, 故確證 B 為 anolobine<sup>7)</sup> (VIII)。本鹽基屬 aporphine 型生物鹼, 與 aporphine 型鹽基之前驅物 stepharine (IV) 共存於夜合 (*Magnolia coco*), 不但是化學構造上, 而且從 aporphine 生合成<sup>10)</sup> 之觀點來講為很有興趣的對照。

C 屬酚性鹽基, 但其鹽基性弱即在抽出分離操作中不易溶於稀 NaOH, 反而與 stepharine (IV) 混合溶於乙醚中, 此混合粗結晶經 Alumina 吸着柱色層分析法精製結果得 mp. 181~182° 之針狀結晶, 關於鹽基 C 之詳細物理化學的諸性質及化學構造之決定今仍在追究中。

## 實驗部份

### 鹽基之抽出及分離：

民國48年元月採自於旗山的夜合莖部細切乾燥 27.5kg, 以 EtOH 抽出得越幾斯 1.722kg, 所得越幾斯以 2% 醋酸抽出鹽基性物質至 Mayer 試驗陰性為止, 此醋酸抽出液中加入醋酸鉛濃溶液除去沉澱性不純物, 濾液中通入  $H_2S$  使鉛鹽沉澱濾去, 濾液再減壓濃縮得約 2.5l 之醋酸溶液, 以  $Et_2O$  抽出除去酸、中性物質後之醋酸溶液, 加  $NH_4OH$  使變鹼性, 先以  $Et_2O$ , 再用  $CHCl_3$  抽出遊離之第二及第三級鹽基與水溶性第四級鹽基部分分離。

### 第二及第三級鹽基之分離及其性質：

$NH_4OH-Et_2O$  抽出部以 5% NaOH 振盪, 分離 NaOH 可溶部分之酚性鹽基及不溶性之非酚性鹽基部分。

酚性鹽基之 NaOH 溶出部以  $Et_2O$  振盪八次 (計約 2.5l), 此  $Et_2O$  層以少量水洗滌後, 無水  $K_2CO_3$  脫水, 濃縮得結晶 (0.55g), 以  $Me_2CO$  分別再結晶結果得 mp. 180~181° 之帶紫紅色針狀晶 (鹽基 A stepharine (IV)) 及 mp. 175~177° 之板狀晶 0.12g, 再以  $Al_2O_3$  (E. Merck active neutral) 吸着柱色層分析法精製 ( $CHCl_3$ ), 最後  $Me_2CO$  再結晶得 mp. 181~182° 板狀結晶 (鹽基 C, 未知鹽基)。



以  $\text{Et}_2\text{O}$  洗滌後之  $\text{NaOH}$  液以 30% 硫酸酸性化後，濾去不溶物，濾液先以  $\text{Et}_2\text{O}$  洗滌再用  $\text{NH}_4\text{OH}-\text{Et}_2\text{O}$  抽出， $\text{Et}_2\text{O}$  層水洗後以無水  $\text{K}_2\text{CO}_3$  脫水，過濾，蒸乾得 0.3g 顆粒狀晶 mp. 218~222°，以  $\text{MeOH}-\text{Me}_2\text{CO}$  再結晶得 mp. 237~241° 微黃色柱狀晶（鹽基 B anolobine (VIII)）。

$\text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$  抽出部分以 5%  $\text{NaOH}$  振盪，與上記  $\text{Et}_2\text{O}$  部分同樣處理，分離酚性鹽基及非酚性鹽基，非酚性鹽基之  $\text{CHCl}_3$  溶出部分以 5%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  溶出，再用 10%  $\text{NaOH}$  鹼性後以  $\text{Et}_2\text{O}$  抽出，反覆操作二次後， $\text{Et}_2\text{O}$  層水洗，無水  $\text{K}_2\text{CO}_3$  脫水濃縮得紫紅色長柱狀結晶約 2g，以  $\text{Me}_2\text{CO}$  再結晶數次結果得 mp. 180~181° 微帶紅色針狀結晶（鹽基 A stepharine (IV)）。

**鹽基 A (Stepharine (IV))**：以  $\text{Me}_2\text{CO}$  再結晶，mp. 179~181° 之帶桃紅色柱狀結晶  $[\alpha]_D^{25} + 152^\circ$  (C 0.8,  $\text{CHCl}_3$ )，Labat 及 Gaebel 氏反應呈陰性，Anal. Calcd.  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ : C72.70, H6.44, N4.71. Found: C72.46, H6.32, N4.62. UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$   $m\mu$  ( $\log \epsilon$ ): 233 (4.40), 283 (3.50). IR (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 1660 ( $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated carbonyl), 1620, 1500, 1495, 1465 (phenyl), 3320 (secondary amine). Mass:  $M^+$  297m/e, base peak 268m/e, intense peaks 253, 237, 225, 209, 165m/e, 與標品 stepharine (IV) 比較 IR (nujol), TLC, 混融測定結果完全一致。

**N-acetylstepharine (VII)**: stepharine (IV) 59.1mg 溶於 pyridine 2ml, 加無水醋酸 1ml, 在常溫下反應 12 小時後減壓濃縮至乾涸，殘渣再加水，減壓濃縮盡量蒸溜除去醋酸及 pyridine 最後得結晶性殘渣，以  $\text{Me}_2\text{CO}$  再結晶得 mp. 216~217.5° 之針狀結晶 82mg,  $[\alpha]_D^{25} + 158^\circ$  (C 0.45,  $\text{CHCl}_3$ )，Anal. Calcd.  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$ : C70.78, H6.24, N4.13. Found: C70.74, H6.40, N4.31. IR (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 1630 (amide carbonyl), 1665 ( $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated carbonyl), 而發現原來 stepharine 在  $3220\text{cm}^{-1}$  之吸收消失。

#### Nuciferine (VI) 之生成：

##### i) Dienol-benzene 轉變 (N-nornuciferine (V) 之生成)

Stepharine (IV) 52mg 溶於 4ml  $\text{MeOH}$ , 於室溫攪拌下，分次添加 100mg 之  $\text{LiBH}_4$ , 經攪拌反應一小時後，加 10%  $\text{HCl}$  3ml, 減壓濃縮後加  $\text{NH}_4\text{OH}$  使成鹼性，以  $\text{Et}_2\text{O}$  分四次抽出，此  $\text{Et}_2\text{O}$  抽出液以無水  $\text{MgSO}_4$  脫水，經過濃縮得油狀物質 TLC 與原物質 (IV) 不同，對碘之呈色亦不同 (stepharine (IV) 呈褐色，還原物為紫紅色)。

##### ii) N-methylation (Nuciferine (VI) 之生成)

由 i) 所得之還原生成之油狀物質 29.5mg, 加 80%  $\text{HCOOH}$  1.5ml 及 37%  $\text{CH}_3\text{O}$  1.5ml, 在水浴上還流三小時，減壓濃縮至乾涸，加水洗出，再加  $\text{NaOH}$  溶液使鹼性後，以  $\text{Et}_2\text{O}$  分四次抽出， $\text{Et}_2\text{O}$  抽出液以無水  $\text{K}_2\text{CO}_3$  脫水後濃縮，得微黃色殘渣，以  $\text{EtOH}$  再結晶得菱柱狀結晶 mp. 162~164°,  $[\alpha]_D^{25} - 151.4^\circ$  (C 0.5,  $\text{EtOH}$ )，此與 nuciferine (VI) 標品之混融試驗，IR (nujol) 及  $R_f$  值比較結果均一致，故確認為 nuciferine (VI)。

#### 鹽基 B (Anolobine (VIII)) 之證明：

以  $\text{MeOH}-\text{Me}_2\text{CO}$  再結晶得 mp. 237~241° (decomp) 之帶微黃色柱狀結晶， $[\alpha]_D^{25} - 21^\circ$  (C 0.5,  $\text{MeOH}$ )，Labat 氏反應陽性，溶於濃硫酸中呈紅色，再加少量  $\text{NaNO}_3$  變青色，Gibbs 氏反應呈陰性， $\text{FeCl}_3$  試藥呈紫色，Anal. Calcd.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ : C72.58, H5.37, N4.98. Found: C72.57, H5.36, N5.08. UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$   $m\mu$  ( $\log \epsilon$ ): 280 (4.42), 320 (3.47), IR (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 3240 (secondary amine), 1045 及 930 (methylene dioxy 基), Mass fragments:  $M^+$  281m/e, 其他 intense peaks 各在 252, 222, 194, 165, 152, 140 m/e, 鹽基 B 與標品 anolobine (VIII) 之混融試驗，TLC 之  $R_f$  值及 IR (nujol) 比較測定結果均一致，故確認為 anolobine (VIII)。



## 結 論

由夜合 (*Magnolia coco* (Lour.) DC., fam. Magnoliaceae) 之莖部除已單離證明<sup>1)</sup> oxou-shinsunine (I), salicifoline (II) 及 magnoflorine (III) 等成分外, 此次再精查結果又單離另外三種生物鹼:

鹽基A: mp. 179~181° (Me<sub>2</sub>CO),  $[\alpha]_D^{25} + 152^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>), 元素分析值及其質量光譜之 M<sup>+</sup>297 相當於 C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N, 其 N-acetyl compound 為 C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N. 又鹽基A經 LiBH<sub>4</sub> 還原, dienol-benzene 轉變及 N-methylation 等反應而生成 nuciferine (IV) 之事實證明本鹽基之乃是一種 proaporphine 型非酚性鹽基 stepharine (IV).

鹽基B: mp. 237~241° (MeOH-Me<sub>2</sub>CO),  $[\alpha]_D^{25} - 21^\circ$  (MeOH), C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>N, (M<sup>+</sup>281) 從其紫外線紅外線光譜及質譜儀分析資料推定其為一種 aporphine 型酚性鹽基 anolobine (VIII), 並與標品 anolobine 比較混融試驗, TLC 及 IR (nujol) 證實一致。

鹽基C: 為一種 mp. 181~182° 微量未知鹽基, 今仍在追究中。

## 誌 謝

貴重標品 stepharine 及 anolobine 承蒙日本京都藥大富田真雄校長及同校小塚睦夫博士等惠贈。元素分析承蒙日本京都大學伏康夫教授之幫忙測定, Mass 又委託美國普渡大學林宗仁博士實施。植物材料由高雄醫學院盧盛德教授協助贈送特此致謝。

本研究之完成承蒙國家科學委員會之補助, 謹誌謝忱。

## 參 考 文 獻

- (1) 楊藏雄、盧盛德、蕭振亞: 日本藥學雜誌 82 816 (1962).
- (2) M. Shamma: *Experientia*, 16 484 (1960).
- (3) M. P. Cava, K. Normura, R. H. Schlessinger, K. T. Buck, B. Douglas, R. F. Raffauf, J. Weisback: *Chem & Ind.* (London), 282 (1964).
- (4) H. R. Arthur, H. T. Cheung: *J. Chem. Soc.*, 2306 (1958).  
楊藏雄、陳建志、吳素卿、陳國棟: 臺灣藥學雜誌 15 (2) 127 (1963).
- (5) K. L. Stuart, M. P. Cava: *Chem Review* 68 321 (1968).
- (6) R. H. F. Manske: *The Alkaloids IV*. Academic Press, New York, N. Y., p. 240.
- (7) J. Cymerman Craig, S. K. Roy: *Tetrahedron* 21 395 (1965).
- (8) R. H. F. Manske: *Can. J. Res.*, 16B, 76 (1938).  
富田真雄、小塚睦夫; 日本藥學雜誌 85 77 (1965).
- (9) M. Ohashi, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, M. Shamma, W. Slusarchyk, Carl Djerassi: *J. Am. Chem. Soc.*, 85 2807 (1963).
- (10) Hans-G. Boit: *Ergebnisse der alkaloid-chemie bis 1960* p. 263



Studies on the Alkaloids of *Magnolia coco* (Lour.) DC. (II)

TSANG-HSIUNG YANG AND SHIH-CHIH LIU

Department of Pharmaceutical Chemistry, Taipei Medical College

In the previous work, oxoushinsunine (liriodenine) (I), salicifoline (II) and magnoflorine (III) had been isolated from the stem of *Magnolia coco* (Lour.) DC. (family Magnoliaceae). Further examination on the same part of this plant was led to the isolation of the three other alkaloids:

Base-A, mp. 179-181° (Me<sub>2</sub>CO),  $[\alpha]_D^{21} + 152^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>), the molecular ion peak M<sup>+</sup>297 in the mass spectrum corresponds to the formula of C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N, and forms an N-acetyl compound C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N. This base was converted to nuciferine (VI) via LiBH<sub>4</sub> reduction, dienol-benzene rearrangement and N-methylation, and proved to be a novel proaporphine-type nonphenolic base, stepharine (IV).

Base-B, mp. 237-241° (MeOH-Me<sub>2</sub>CO),  $[\alpha]_D^{22} - 21^\circ$  (MeOH), C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>N (M<sup>+</sup>281). Its UV, IR and Mass spectra presumed that it is an aporphine-type phenolic base, anobine (VIII), and were confirmed by mixed melting point, TLC and IR (nujol) comparison.

Base-C, a minor unknown base mp. 181~182° is now in progress and will be described in the near future.