

本章目录

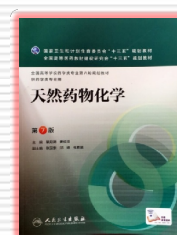
第1节 概 述

第2节 生物碱分类及生源关系

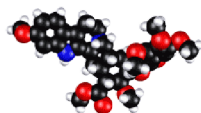
 第3节 生物碱的理化性质

第4节 生物碱的提取与分离

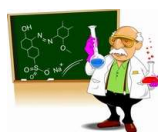
第5节 生物碱的结构测定



1



生物碱种类繁多，结构各异，
有哪些物理化学性质呢



2



第3节 生物碱的理化性质

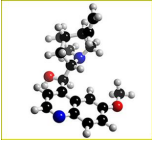
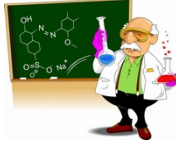
Physical & Chemical Properties



3

生物碱均为含 **N** 的有机物，
可总结归纳：

生物碱的共/通性



▲ 生物碱的通性对其检识、提取、
分离、鉴定、反应等有着重要意义。

4



一、生物碱的通性

General properties

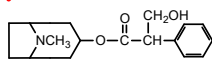


5

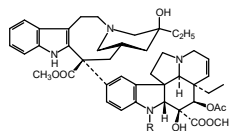
1. 组成 (constituent atoms)

- 绝大多数由 **C、H、N、O** 元素构成。
- 极少数含有 **X、S** 等杂元素。

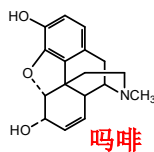
例:



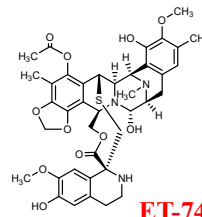
莨菪碱



长春碱



吗啡



ET-743

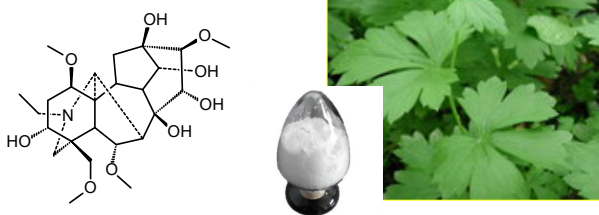
6

2. 状态 (physical state)

多数呈结晶形固体，且有固定熔点。

▶ 仅少数为非晶形粉末状。

例：乌头原碱 (aconine) 为粉末状。

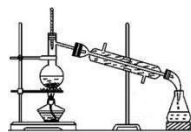


7

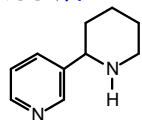


少数生物碱在常温下为液体。

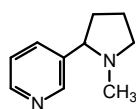
▲ 液体生物碱常压下可进行蒸馏或水汽蒸馏。



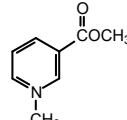
例：八角枫中的毒藜碱 (anabasine)、烟叶中的烟碱 (nicotine)、槟榔中的槟榔碱 (arecoline)。



毒藜碱
(bp: 270-272°C)



烟碱
(bp: 247°C)



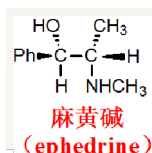
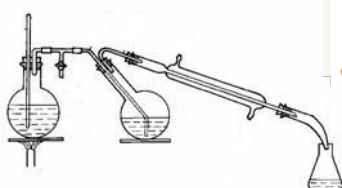
槟榔碱
(bp: 210-215°C)

8



极少数**固体生物碱**也可进行水蒸汽蒸馏。

例：麻黄碱（ephedrine）可用水蒸汽蒸馏。

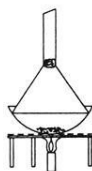


▲ **麻黄碱：mp 34°C, bp 225°C**



极少数**固体生物碱**具有升华性质。

例：咖啡因（caffeine, mp 238°C），
可可碱（cacaine, mp 290~295 °C）。



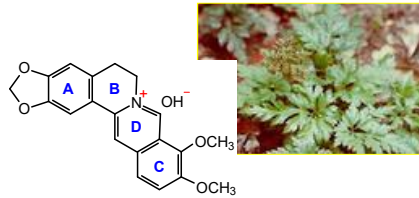
3. 味觉 (gustation)

大多数生物碱具有苦味，有些味极苦。

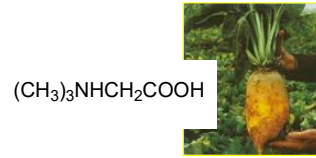
▲ 某些生物碱还有刺灼感。

▲ 少数生物碱具有其它特殊味道。

例：小檗碱 (berberine) 味极苦。



例：甜菜碱 (betaine, l-cysteine) 具有甜味。

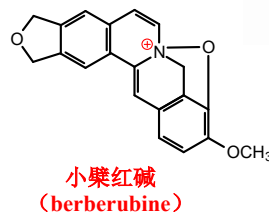
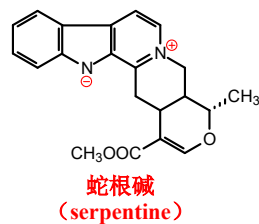



4. 颜色 (colour)

绝大多数生物碱为无色或白色的固体。


☞ 仅少数生物碱因具有较长共轭体系而呈不同颜色。

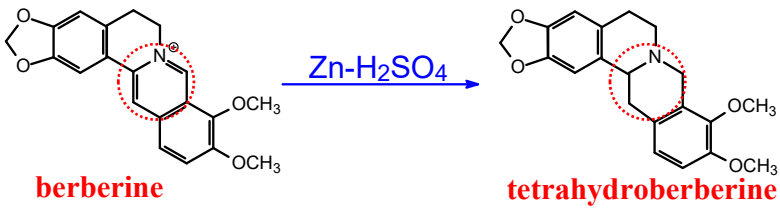
例：蛇根碱呈黄色；小檗红碱呈红色。



 ★ 颜色与共轭体系有关，共轭体系长则颜色深。

例：小檗碱为黄色，但四氢小檗碱为无色。



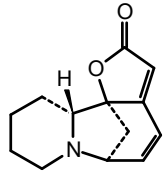



berberine $\xrightarrow{\text{Zn-H}_2\text{SO}_4}$ **tetrahydroberberine**

◆ 小檗碱被还原后生成四氢小檗碱，原共轭体系已不存在。

13

例：一叶萩碱（securinine）为淡黄色结晶。







👉 可能是由于氮原子上的孤对电子与环内双键产生跨环共轭的原因。

👉 其盐无色。


14



二、旋光性质 *Optical activity*




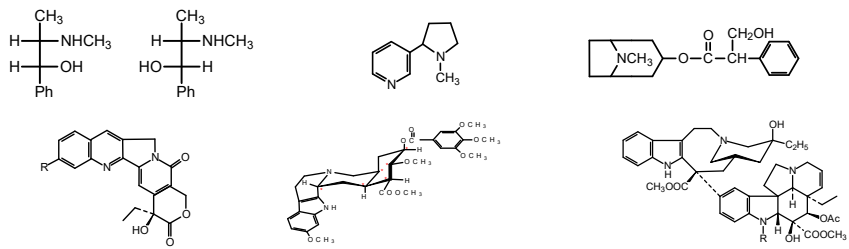
15





1. 大多数生物碱具有手性C* 或不对称中心，
具有光学活性。

☞ 多数呈左旋。





16

 **2. 旋光性质受溶剂、pH 等因素影响。** 

例：

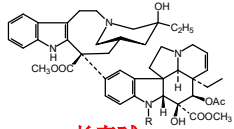
麻黄碱 在氯仿中呈左旋，在水中则呈右旋。


烟碱 在中性条件（分子）下呈左旋，在酸性条件（离子）下呈右旋。

长春碱 游离时为右旋，而其硫酸盐为左旋。


CN(C)C(O)Cc1ccccc1
麻黄碱
 (ephedrine)

CN1CCCC1c2cccnc2
烟碱





长春碱

 **3. 生物碱的生理活性与其旋光性有关。**

多数左旋体的生理活性比右旋体强。



例：

-  (-)莨菪碱 的扩瞳作用较其右旋体强 100 倍。
-  (-)去甲乌头碱 具有强心作用，而其右旋体却无强心作用。
-  (+)古柯碱 的局部麻醉作用强于其左旋体。

18

三、生物碱的溶解性质 *Solubility*



19

生物碱结构复杂且各异，其溶解性也有很大差异。



与N的状态、其它基团性质及数量、溶剂性质等密切相关。

▲ 遵循“**极性相似者相溶**”的原理。

大多数游离生物碱均**不溶或难溶于水**，
溶于氯仿、乙醚、丙酮、醇或苯等有机溶剂。

▶ 大致有以下几种情况，见后

(一) 亲脂性 (lipophilic) 生物碱的溶解性


存在状态不同，溶解行为不同！



游离状态

成盐状态

★ 多数游离 (分子) 状态的生物碱是亲脂性的！

见后详细介绍 

21

(1) 游离状态时的溶解性

▶ 易溶于乙醚、苯、氯仿、二氯甲烷等亲脂性有机溶剂，尤其在氯仿中溶解度较大。

▶ 溶于甲醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯等溶剂。

▶ 在石油醚、 CCl_4 中溶解度较小。

▶ 难或不溶于水。



22

(2) 成盐状态时的溶解性

▶ 易溶于水。

多数生物碱的无机酸盐在水中的溶解度大于其有机酸盐。

▶ 难溶或不溶于亲脂性有机溶剂。

▶ 可溶于甲醇、乙醇。



23



少数生物碱盐的溶解性不符合一般溶解规律。

例：

☞ 奎宁、奎宁尼丁、辛可宁、吐根碱等生物碱的盐酸盐可溶于氯仿。

☞ 麻黄碱草酸盐难溶于水，而伪麻黄碱草酸盐在水中溶解度较大。

☞ 盐酸小檗碱难溶于水，但小檗碱可溶于水。

24

(二) 亲水性 (hydrophilic) 生物碱的溶解性

主要是季铵碱型类生物碱。

包括某些分子量较小的叔胺碱、仲胺碱、某些含 N→O 的生物碱、苷类生物碱等。

▲ 少数生物碱是亲水性的。

见后详细介绍 

25

(1) 季铵型生物碱的溶解性

(quaternary ammonium alkaloids)

- ▶ 此类离子化程度大，碱性较强，故易溶于水、酸水和碱水。
 - ▶ 溶于甲醇、乙醇、正丁醇、丙酮等极性较大的有机溶剂。
 - ▶ 难溶或不溶于乙酸乙酯、乙醚、氯仿等低极性的有机溶剂。

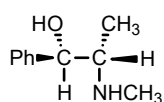


26

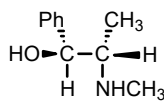
(2) 小分子生物碱的溶解性

少数分子量较小的叔胺或仲胺类生物碱，既可溶于水也可溶于氯仿。

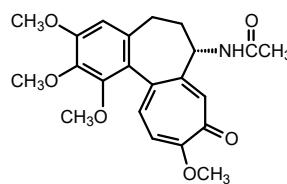
例：麻黄碱、伪麻黄碱、秋水仙碱。



麻黄碱
ephedrine



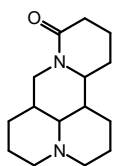
伪麻黄碱
pseudoephedrine



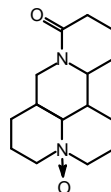
秋水仙碱

27

例：苦参碱、氧化苦参碱极性较大，易溶于水。



苦参碱
(matrine)



氧化苦参碱
(oxymatrine)

氧化苦参碱中的 N 通过半极性配位键与 O 共享一对电子，类似生物碱盐，极性更大，故在水中的溶解度比苦参碱还要大，而在有机溶剂中的溶解度比苦参碱要小。



28

(三) 含有酚羟基、羧基生物碱的溶解性

此类既溶于**酸**水溶液、又溶于**碱**水溶液。

▲ **不溶或难溶于常见有机溶剂。**

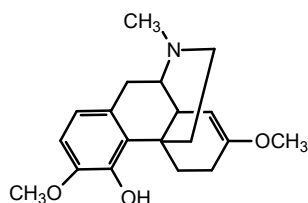
▲ 若其**酸性基团**和**碱性基团**都很强，可形成**两性离子**（内盐式），故易溶于水中。

☞ 此类又称：

两性生物碱（amphoteric alkaloids）。

29

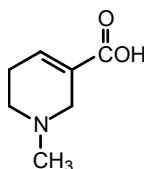
例：青藤碱（sinomenine）既能溶解在低极性的有机溶剂中，也能溶解在**碱**溶液中。



☞ **青藤碱**除具有一般叔胺碱的溶解性能外，由于还有**酚羟基**，也溶于**氢氧化钠**水溶液。

30

例：檳榔次碱（arecaicine）。

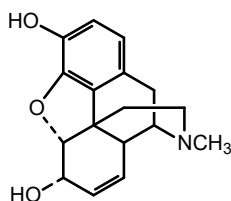


由于碱性较强、又具有酸性较强的羧基，故易溶于水或稀乙醇。

几乎不溶于亲脂性有机溶剂如氯仿、乙醚和无水乙醇等。

31

例：吗啡（morphine）只在醇类（乙醇、戊醇）中才能溶解。



虽属两性生物碱，但因所含酚羟基酸性很弱，加之结构复杂，故既难溶于水又难溶于亲脂性有机溶剂（包括氯仿）。

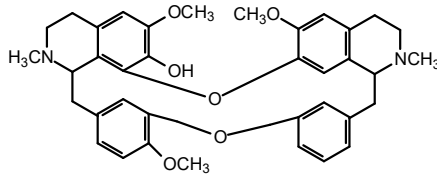
如果将酚羟基甲基化，转为只有碱性基团的可待因（codeine），则增加其在氯仿等亲脂性有机溶剂中的溶解度。

32



有少数生物碱，虽结构中含有**酚羟基**，但是由于各种原因导致**不溶于碱水**中。

例：防己诺林（Fangchinoline）。



含酚羟基但不溶于碱水，因酚羟基受邻位基团的空间阻碍及形成分子内氢键，使酸性大减。

33

(四) 具有内酯、内酰胺结构生物碱的溶解性

在正常情况下溶解度类似一般叔胺碱。



在碱水溶液中，**内酯或内酰胺**结构可开环形成**羧酸盐**而溶于水。

● **加酸后可复原。**

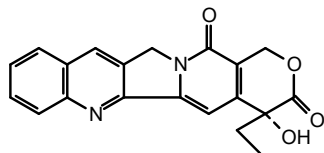


见下页例

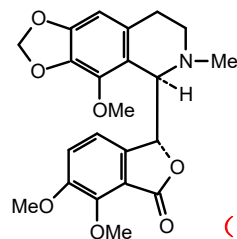


34

例：喜树碱（含内酯）、那可丁（含内酯）。



喜树碱
(camptothecine)



那可丁
(narcotine)

在正常情况下溶解度类似一般叔胺碱。

35



作业：

简述生物碱的溶解规律？



36





四、生物碱的碱性

Basicity of alkloids





37



问题:

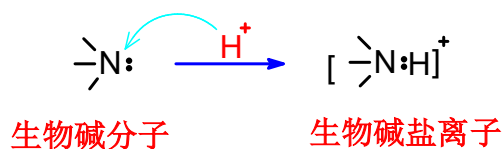
- 1、酸或碱的定义?
- 2、酸性或碱性的标准?
- 3、生物碱为什么具有碱性?
- 4、哪些因素影响生物碱的碱性?



38

(一) 碱性 (basicity) 的来源

生物碱分子中都含有 **N** , 因 **N** 原子上未共用孤对电子可接受质子, 因而显碱性。



◆ 碱性是生物碱最重要的性质之一!

39



作业:

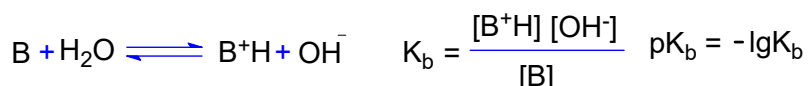
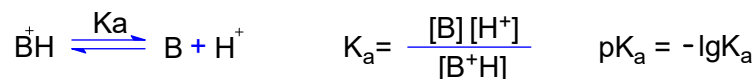
生物碱为什么具有碱性?



40

(二) 碱性强度表示

通常以其共轭酸的解离指数即 pK_a 表示:



👉 B 与 B⁺H 是一对共轭酸碱

👉 $K_a \cdot K_b = [H^+] \cdot [OH^-] = 10^{-14}$

👉 $pK_a + pK_b = 14$

41

▲ 碱性强度与 pK_a 值关系:

$pK_a < 2$ $pK_a 2\sim7$ $pK_a 7\sim12$ $pK_a > 12$
 (极弱碱) (弱碱) (中强碱) (强碱)

▲ 碱性基团的 pK_a 值从大至小的一般顺序:

胍基 >

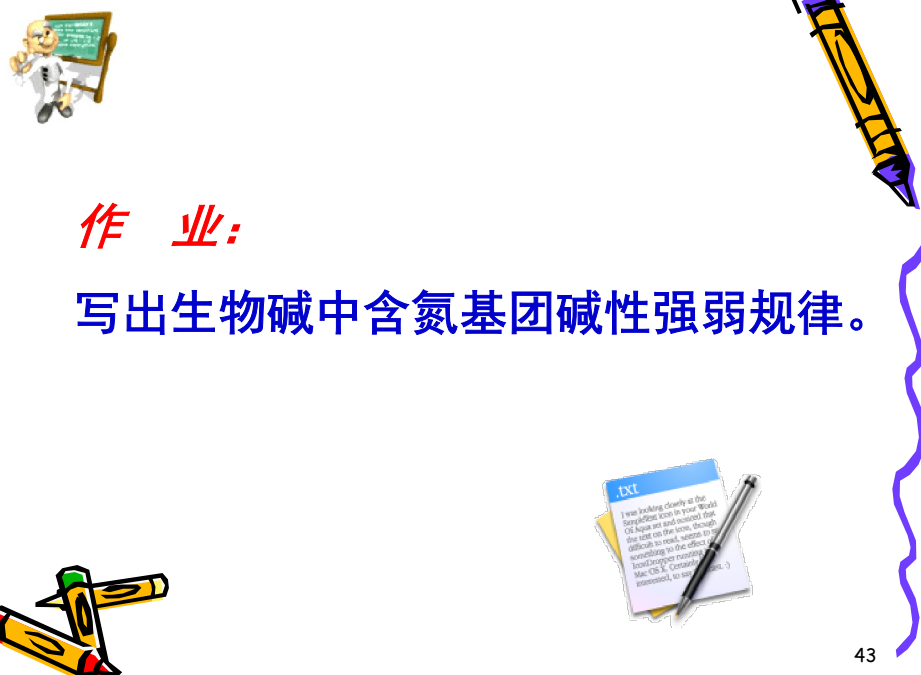
季铵碱 ($pK_a > 11$) >

脂胺类, 脂氮杂环类 ($pK_a 8\sim11$) >

芳胺类, 芳氮杂环类 ($pK_a 3\sim7$) >

两个以上的氮杂环类 ($pK_a < 3$) >

酰胺基 (中性)



作业：
写出生物碱中含氮基团碱性强弱规律。

43

(三) 碱性与分子结构的关系
——影响碱性强弱的主要因素

氮原子的杂化度 诱导效应 共轭效应 诱导-场效应 空间效应 互变异构 分子内H键

👉 后面详细介绍 ➡

44

1、氮原子的杂化度 (hybridization index)

不同杂化轨道束缚/吸引电子的能力不同。

 **即：杂化轨道的电负性不同！**

对 sp^n 归结为：

S 成分越大

对电子的束缚力
越大，杂化轨道的
电负性越大。

S 成分越小

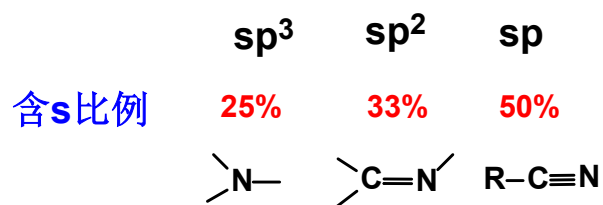
对电子的束缚力
越小，杂化轨道的
电负性越小。




 见下页示意图 

45



N 原子杂化轨道的有关示意图



 稳定性增加
 酸性增加
 碱性增加 

 见下页例 

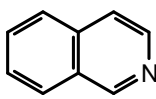
46

例： R-CN 中，N 为 **sp 杂化**，分子呈中性。
 （若 R = H，分子呈酸性）

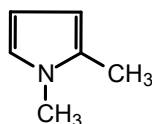
例： 比较以下几个化合物碱性。



吡啶
 N 为 **sp² 杂化**
 (pKa = 5.17)



异喹啉
 N 为 **sp² 杂化**
 (pKa = 5.4)



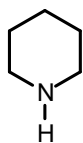
N-甲基-α-甲基吡咯
 N 为 **sp² 杂化**
 (pKa = 4.26)

47

例： 吡啶与哌啶的碱性比较。

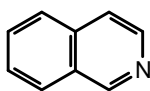


吡啶
 (N 为 **sp² 杂化**)
 (pKa = 5.17)

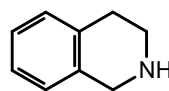


哌啶 (piperidine, 六氢吡啶, 胡椒啶)
 (N 为 **sp³ 杂化**)
 (pKa = 11.2)

例： 异喹啉与四氢异喹啉的碱性比较。



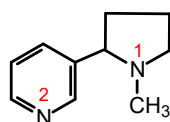
异喹啉
 (pKa = 5.4)



四氢异喹啉
 (pKa = 9.5)

48

例：烟碱（nicotine）的碱性。



$pK_{a1}=8.2$

$pK_{a2}=3.4$



N-1: sp^3 杂化

N-2: sp^2 杂化

49

2、电子效应（诱导效应， induction effect）

N上电荷密度受到**供电子基团**或**吸电子基团**诱导效应的影响。

供电基团（electron-donating group）：

☞ 增加N上电荷密度，增强碱性。

吸电基团（electron drawing group）：

☞ 降低N上电荷密度，减弱碱性。



诱导效应通过碳链传递，且随碳链增长而降低！

50

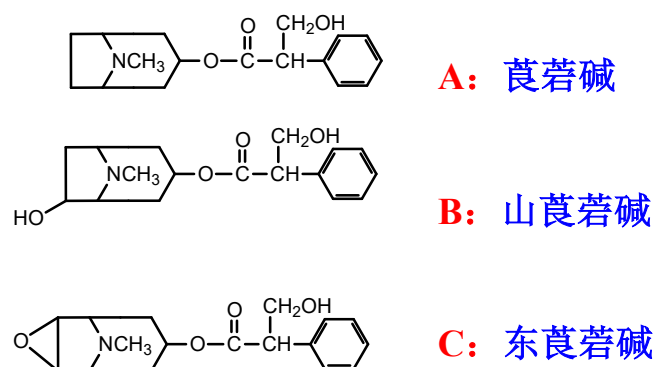
例：下列分子碱性不同，主因是甲基的供电性使N上电荷密度增加而表现碱性增强。

	NH ₃	MeNH ₂	Me ₂ NH	Me ₃ N
pKa	9.3	10.6	10.7	9.74

☞ 叔胺的碱性弱于仲胺，主因是受立体因素（位阻）的影响，即三个烃基阻碍了N对质子的结合，从而使碱性降低。

51

例：比较下列化合物的碱性强弱。

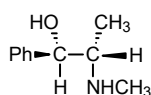


☞ 碱性强弱：**A > B > C**

52

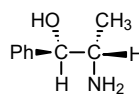
例：去甲基麻黄碱与麻黄碱的碱性对比。

$pK_a = 9.56$



麻黄碱
(ephedrine)

$pK_a = 9.00$

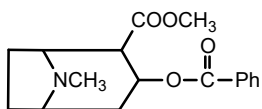


去甲基麻黄碱
(demethylephedrine)

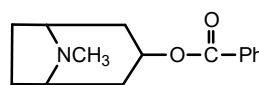
碱性强弱：麻黄碱 > 去甲麻黄碱

53

例：比较下列化合物的碱性强弱。



cocaine



tropococaine

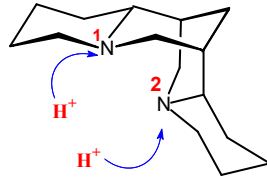
碱性强弱：cocaine < tropococaine
 pK_a 8.3 pK_a 9.9

54

3、诱导-场效应 (induction-field effect)

若分子同时含有2个N原子，即使N处境完全相同，两个N原子的碱度也有差异！

例：

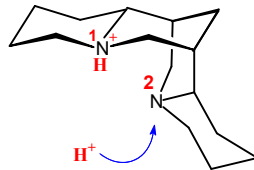


当第一个N质子化后会产生强吸电基团 $^+\text{NHR}_2$ ，将对第二个N的质子化产生影响。

55

第一个N质子化后，产生的强吸电基团 $^+\text{NHR}_2$ 将对第二个N的质子化产生影响：

例：



诱导效应 (分散第2个N上负电荷密度)
静电场效应 (排斥 H^+ 接近第2个N)

★ 二者共同作用称为：诱导-场效应。

56



提示

诱导效应：通过碳链传递，且随碳链增长影响逐渐降低

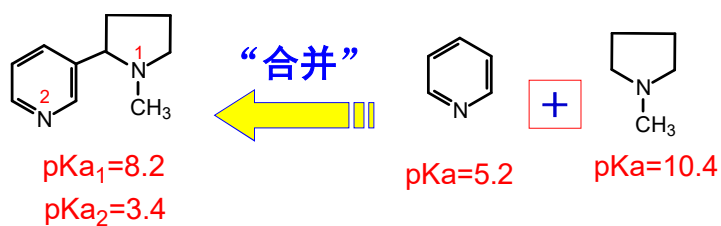
静电场效应：通过空间作用（又称：**直接效应**）

☞ 若强吸电基与第2个N在空间很接近，则**直接效应**对第2个N碱度的影响更显著。

☞ 若两个N原子在空间相距较远，则彼此受**诱导-场效应**的影响较小。

57

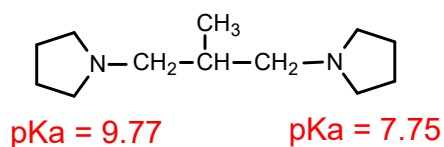
例：烟碱（nicotine）的碱性。



诱导-场效应的影响！

58

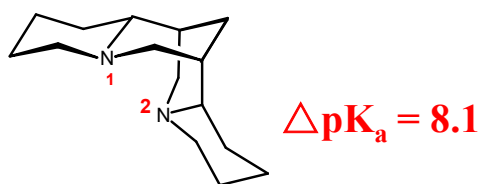
例：结构上相同的两个N原子也可能有碱性强度的差异。



诱导-场效应的影响！

59

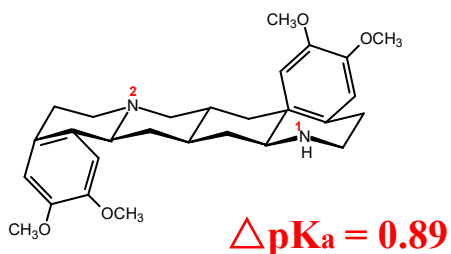
例：金雀花碱（sparteine）的碱性。



👉 分子中 2 个 N 原子相隔仅 3 个 C，且空间上很接近，诱导-场效应影响显著。

60

例：吐根碱（emetine）的碱性。



👉 两个N中间相隔5个C，空间上相距较远，彼此受诱导-场效应影响较小。

61

4、共轭效应（conjugative effect）

若 N 上孤对电子处于 $p-\pi$ 共轭体系中，通常情况下其碱性较弱（胍例外）。

★ N 上孤对电子与共轭体系中 π 电子产生 $p-\pi$ 共轭的立体条件：

二者的 p -电子轴平行！

否则，共轭效应减弱或消失，使碱性增强！

62

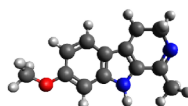


生物碱常见 $p-\pi$ 共轭主要有三种类型：

苯胺型 $p-\pi$ 共轭

烯胺型 $p-\pi$ 共轭

酰胺型 $p-\pi$ 共轭

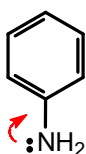


后面详细介绍

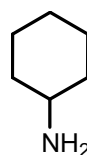


63

(1) 苯胺 (aniline) 型 $p-\pi$ 共轭



$pK_a = 4.63$



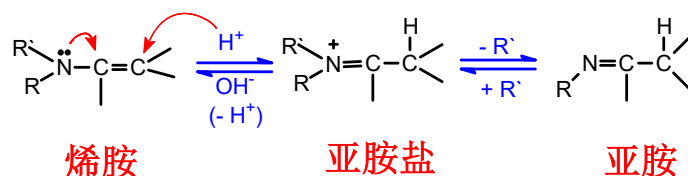
$pK_a = 10.14$

苯胺中N上孤对电子与苯环中 π 电子形成 $p-\pi$ 共轭体系，碱性比环己胺弱得多。

64

(2) 烯胺 (enamine) 型 $p-\pi$ 共轭

烯胺化合物的转换平衡



▲ 若烯胺 $p-\pi$ 共轭稳定性较大 (分散N上孤对电子), 则碱性较小。

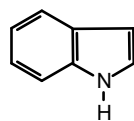
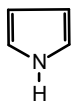
▲ 若烯胺与 H^+ 结合成亚胺盐后稳定性增大, 则碱性较强。

65

N 上孤对电子参与芳环上的 $p-\pi$ 共轭, 分子稳定性提高、吸引质子的能力降低, 碱性较弱。

例:

pyrrole
 $\text{pK}_a = 0.4$

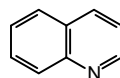


indole
 $\text{pK}_a = 0.1$

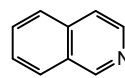
例: 吡啶、喹啉、异喹啉等 N 的 p 轨道上孤对电子未参与芳环共轭, 所以碱性较强。



pyridine
 $\text{pK}_a = 5.25$



quinoline
 $\text{pK}_a = 4.9$

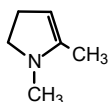


isoquinoline
 $\text{pK}_a = 5.4$

66

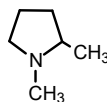
例：烯胺与叔胺的碱性对比。

pKa=11.94



N-methyl-2-methyl-dihydropyrrole

pKa=10.5

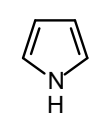
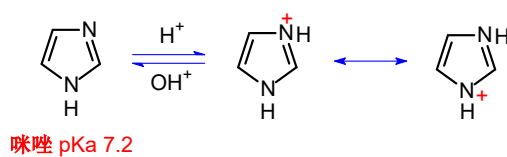


N-methyl-2-methyl-tetrahydropyrrole

👉 **N-甲基-2-甲基二氢吡咯** 分子的N孤对电子吸引质子成亚胺盐后稳定性提高，碱性较强。

67

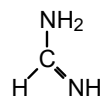
例：咪唑 (imidazole) 可接受质子形成较稳定的共轭酸，碱性较强。



pKa 0.4



pKa 5.2



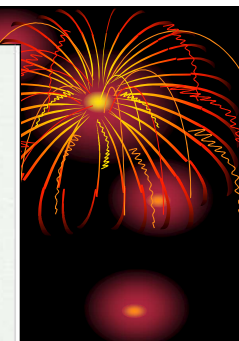
咪 pKa 12.4

咪唑的碱性强于吡咯 (pKa0.4)、吡啶 (pKa5.2)。

68

知识介绍

Konrad Julius Brecht
(1855~1937, Germany)



Bredt's Rule :

Forbids certain olefinic bonds in small bicyclic systems.

(在小双环体系中不可能存在某些烯键。)

69

知识介绍

Bredt's Rule:

处于稠环桥头的原子因受张力的影响，不易发生空间的转变或形成双键、转位等变化。

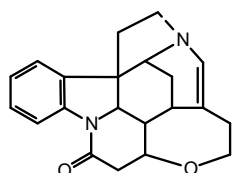
☞ 所以：当N原子处于稠环的桥头位置时，因受 Bredt's Rule 的限制，烯胺型体系中的N吸引质子后不易发生向亚胺盐型转化，碱性较弱。

★ 此时的双键体现：吸电子诱导效应！

70

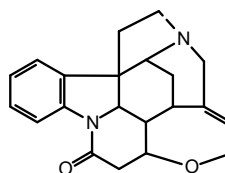
例：新士的宁（neostrychnine）的碱性比士的宁（strychnine）的碱性要弱。

新士的宁



$pK_a = 3.8$

士的宁

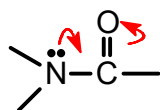


$pK_a = 8.20$

☞ 此 N 附近的双键体现：吸电子诱导效应！

71

(3) 酰胺（amide）型 $p-\pi$ 共轭

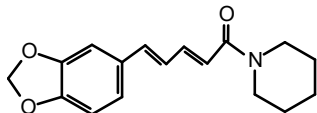


$p-\pi$ 共轭

☞ 若 N 原子处于酰胺结构中，由于 N 上孤对电子与酰胺羰基的 $p-\pi$ 共轭效应，使碱性很弱。

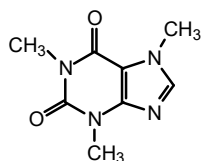
72

例：几个酰胺型生物碱的碱性。



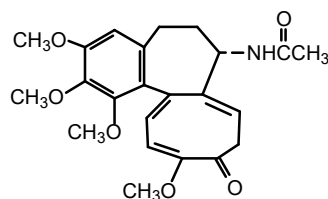
pKa=1.42

胡椒碱 (piperine)



pKa=1.22

咖啡因 (caffeine)

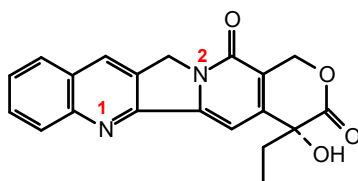


pKa=1.84

秋水仙碱 (colchicine)

73

例：喜树碱 (camptothecine) 的碱性。



碱性：N1 > N2

74

5、空间效应（立体因素， stereo effect）

尽管 H^+ 的体积很小，但 **N** 在质子化时，仍受到空间效应（空间阻碍）的影响。



★ 空间位阻大，则质子化难度大！碱性弱！

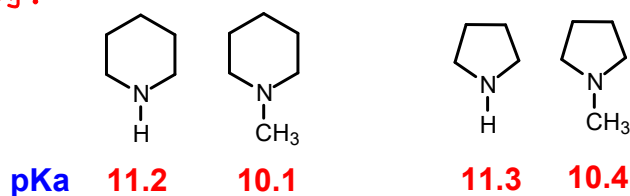
👉 见后例



75

★ 叔胺的碱性大多比仲胺要弱，主要原因就是 **空间效应** 的影响！

例：

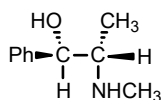


👉 甲基体积比 H 大，阻碍了质子靠近 N 原子。

76

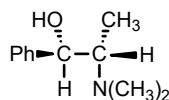
例：甲基麻黄碱与麻黄碱的碱性对比。

pKa = 9.56



**麻黄碱
(ephedrine)**

pKa = 9.30



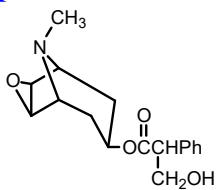
**甲基麻黄碱
(N-methylephedrine)**

👉 空间效应是影响碱性强弱的主要因素之一。

77

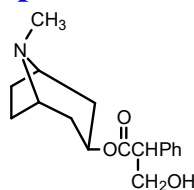
例：东莨菪碱与莨菪碱的碱性对比。

pKa = 7.50



东莨菪碱

pKa = 9.65



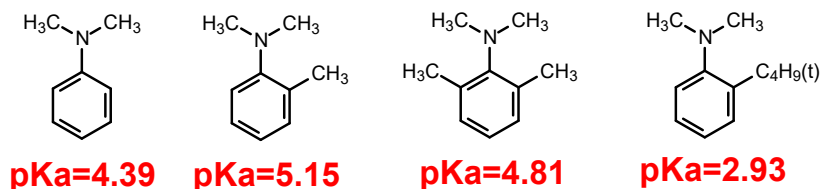
莨菪碱

👉 东莨菪碱 中的含氧三元环产生了显著的立体效应（空间位阻），使其碱性减弱。

👉 东莨菪碱 中的三元环上氧原子的吸电子诱导也使其碱性减弱。

78

例：在取代苯胺类中存在两种效应（ $p-\pi$ 共轭和空间效应）。



👉 邻位基团的存在不仅造成了空间障碍，还造成了基团间的相互排斥，破坏了 $p-\pi$ 共轭。

79

6、分子内氢键（hydrogen bond）的影响

若分子接受外部 H^+ 后，若能形成稳定的氢键，则碱性越强。

★ 即：共轭酸越稳定，则碱性越强。

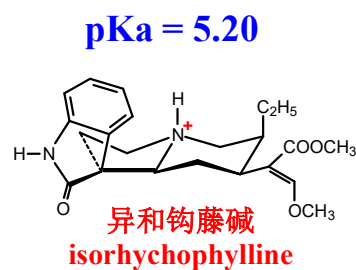
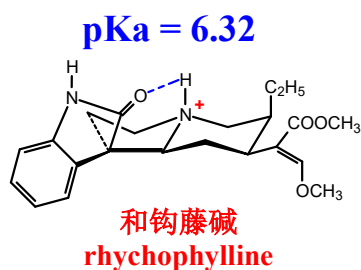
若可能形成分子内氢键，则对生物碱碱性强度的影响非常显著！

👉 见下页例



80

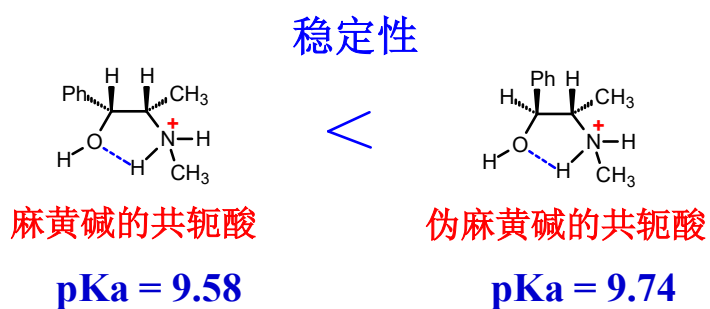
例：和钩藤碱与异和钩藤碱的碱性对比。



和钩藤碱 质子化后，N吸引质子后且质子可与酮基形成分子内氢键，使其“更”稳定一些。

81

例：麻黄碱与伪麻黄碱的碱性对比。

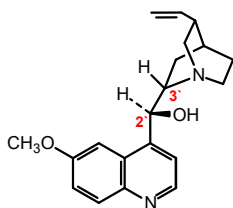


麻黄碱、伪麻黄碱的碱性强度不同，与其吸引质子后能否形成更稳定的分子内氢键有关系！

82

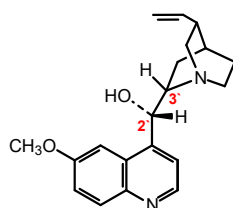
例：奎宁的碱性要大于奎尼丁的碱性。

pKa = 8.44



奎宁 (quinine)
2'R, 3'S

pKa = 7.73



奎尼丁 (quinidine)
2'S, 3'R

☞ 奎尼丁中的 N 吸引 H⁺ 后，H⁺ 与 2'-OH 不易形成分子内 H-键（因其它大基团的空间排斥）。

83

*7、分子内的互变异构 (tautomerization)

某些生物碱可异构化成季铵碱型。

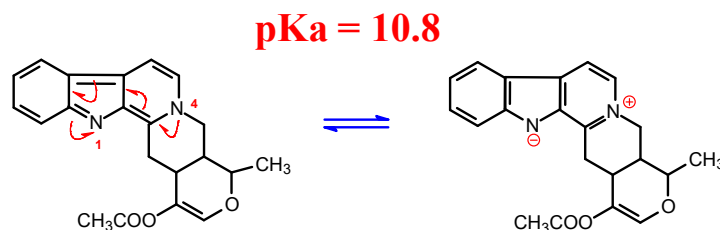
▲ 季铵碱离子化程度大，使原子表现一定程度的金属性，即具有较强碱性。

互变异构的条件：

- ① 环叔胺分子，N 原子的 α 、 β 位有双键。
- ② 环叔胺分子，N 原子的 α 位有 -OH（醇胺型生物碱）。

84

例：蛇根碱（serpentine）的碱性较强。



👉 蛇根碱的 4-N 上有 $\alpha\beta$ -双键且 4-N 上孤对电子可参与共轭。

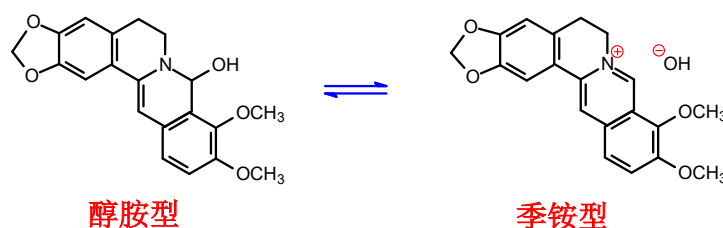
所以，当双键转位时，4-N 可能形成季铵型。1-N 作为电子授体，呈较强碱性。

85



某些醇胺型生物碱分子（即： α -羟基胺结构）可异构化成季铵型，一般表现为强碱性。

例：小檗碱（ $pK_a = 11.53$ ）表现较强碱性。



👉 小檗碱在碱水液中以氮杂缩醛（醇胺型）存在；在酸溶液中则以季铵盐为主。

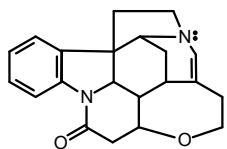
86



但是，处于稠环桥头的 N，很难进行异构化！

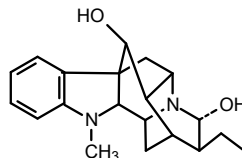
例：新士的宁碱和阿马林碱。

$pK_a = 3.8$



新士的宁
neostychnine

$pK_a = 8.15$



阿马林碱
ajmaline

👉 新士的宁碱 N 有 $\alpha\beta$ 双键、阿马林碱有 α -羟基胺结构，表面看都能转化为季铵型碱，但由于 N 处于稠环的“桥头”，其张力较大，要使双键移位形成季铵型较为困难（Bredt's Rule），只是受双键或羟基的吸电子诱导效应影响，使碱性减弱。

87



碱性强弱总结

总之，影响生物碱碱性强弱的因素很多，对具体化合物来讲，必须综合考虑分析。

★ 一般来说：

空间效应和诱导效应共存时，前者居主导。

诱导效应和共轭效应共存时，后者影响为大。

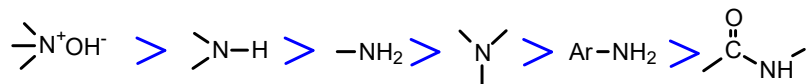
👉 此外，除分子结构本身影响生物碱的碱性强度外，外界因素（如：溶剂、温度等）也可能影响其碱性强度。



碱性强弱总结

大致影响顺序：空间 > 共轭 > 诱导

碱性强弱大致顺序：



N 上连接供电基团：碱性增强

N 上连接诱导吸电基团：碱性减弱

N 与其它基团共轭：碱性减弱

立体因素或 H 键：碱性变化（视具体结构）

结构中含有 -COOH、-ArOH 基团：两性生物碱

89

重要文献

周维书.

含氮有机药物的碱性与结构关系

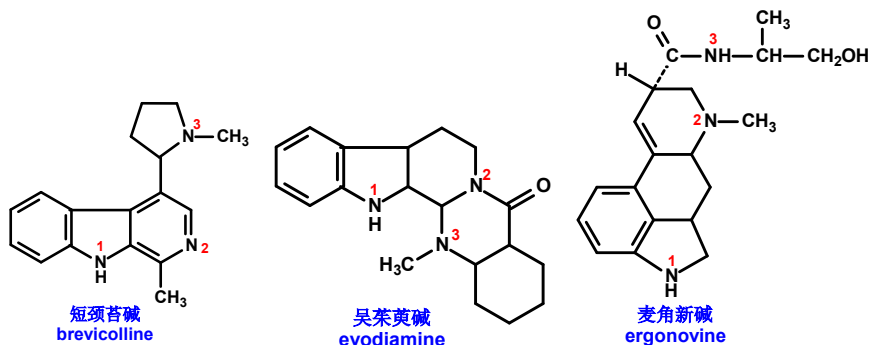
《药学通讯》，1984，19(2)：39~43.



（北京中医药大学教授）

90

练习：比较下列化合物的碱性强弱。



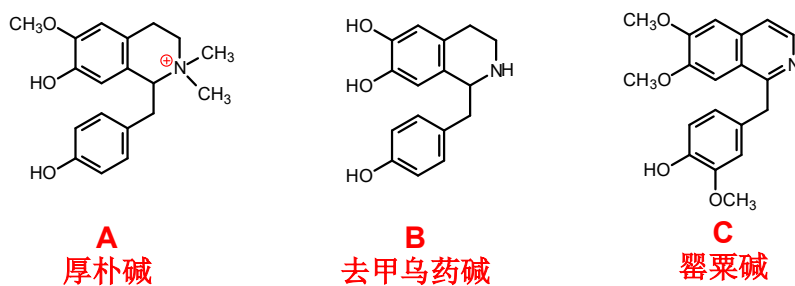
3>2>1

3>1>2

2>1>3

91

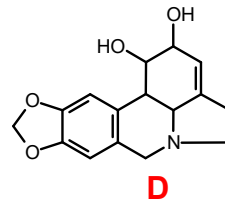
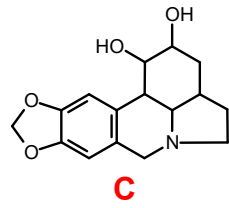
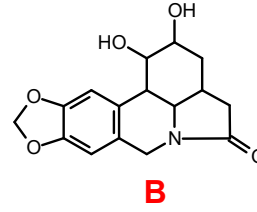
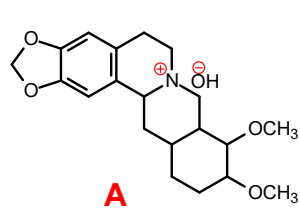
练习：比较下列化合物的碱性强弱。



答：A>B>C

92

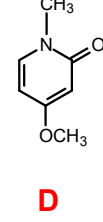
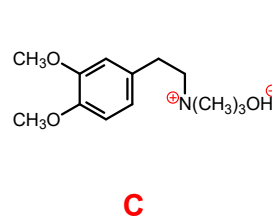
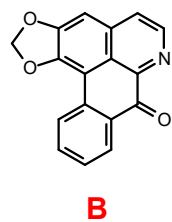
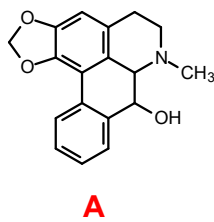
练习：比较下列化合物的碱性强弱。



答： A > C > D > B





93

练习：比较下列化合物的碱性强弱。



答： C > A > B > D

94



作业：

影响生物碱碱性强弱的主要因素？

95



五、生物碱的检识
Examination of alkaloids



96



如何快速简便检查样品中
是否含有生物碱

97

在预试、提取、分离和结构鉴定中，
需要一种简便的检识方法。

★ 常用：**沉淀反应**和**显色反应**。

用 途

- ① 鉴别：试管、TLC 或 PC 的显色剂。
- ② 提取：提取分离精制检查、定量分析等。

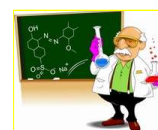
98


(一) 沉淀反应 (precipitation reactions)

指大多数生物碱在酸性条件下，与某些特定试剂生成复盐沉淀或络合物沉淀的反应。

★ 与生物碱反应生成沉淀的试剂称：

生物碱沉淀试剂



👉 见下页详细列表 

99



生物碱沉淀试剂-1 教材p309 表9-1

类别	试剂名称	主要组成	与生物碱反应产物
金属盐类	碘-碘化钾 (Wagner试剂)	$KI \cdot I_2$	多生成棕褐色沉淀 ($B \cdot I_2 \cdot HI$)
	碘化铋钾 (Dragendoff试剂)	$BiI_3 \cdot KI$	多生成红棕色沉淀 ($B \cdot BiI_3 \cdot HI$)
	碘化汞钾 (Mayer试剂)	$HgI_2 \cdot 2KI$	生成类白色沉淀，若加过量试剂，沉淀又被溶解 ($B \cdot HgI_2 \cdot 2HI$)
	氯化金 (3%) (Suric chloride)	$HAuCl_4$	黄色晶形沉淀 ($B_2 \cdot HAuCl_4$ 或 $B_2 \cdot 4HCl \cdot 3AuCl_3$)

100



生物碱沉淀试剂-2 教材p309表9-1

类别	试剂名称	主要组成	与生物碱反应产物
无机酸类	硅钨酸 (Bertrand试剂) (Silicotungstic acid)	$\text{SiO}_2 \cdot 12\text{WO}_3$	浅黄色或灰白色沉淀 (乳白色) ($4\text{B} \cdot \text{SiO}_2 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)
	磷钼酸试剂	$\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	白色或黄褐色沉淀
	磷钨酸试剂	$\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	白色或黄褐色沉淀



101




生物碱沉淀试剂-3 教材p309表9-1

类别	试剂名称	试剂组成	与生物碱反应产物
有机酸类	苦味酸 (Hager试剂) (Picric acid)	2,4,6-三硝基苯酚	生成黄色晶形沉淀 (须在中性溶液中反应)
复盐	雷氏铵盐 (Ammoniumreineckate)	硫氰酸铬铵 ($\text{BH}^+[\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN}_4)]$)	生成难溶性复盐, 往往有一定晶形、熔点或分解点 (紫红色沉淀)



102

 **生物碱沉淀试剂还有：**


氯化铂 (H_2PtCl_6)、四苯硼钠 (NaBPh_4)、苦酮酸、三硝基苯二酚，等等。


Cc1c(O)c(O)c(C1=CN=C1c2ccc([N+](=O)[O-])cc2)c1

苦酮酸
(picrolonic acid)

Oc1c(O)c(O)c([N+](=O)[O-])cc1[N+](=O)[O-]

三硝基苯二酚
(trinitrobenzenediol)



103

 **注意！**

- ★ 要在酸性、生物碱成盐溶于水才可反应。
- ★ 不同生物碱与沉淀试剂反应的**灵敏度**不同。

★ 定性检识时，一般要用三种以上试剂分别反应且均呈**阳性**或**阴性**才可靠。

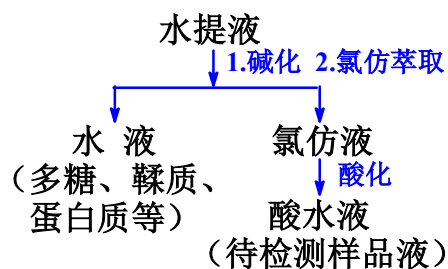
★ 仲胺类生物碱一般不与沉淀试剂反应。如：麻黄碱。





注意!

若水提液中含有蛋白质、鞣质等成分，亦可与沉淀试剂显阳性反应，应提前从被检液中除掉。



在实际工作中下结论一定要慎重!

105



作业:

- 1、什么称为生物碱的沉淀反应?
- 2、常用生物碱沉淀试剂有哪些?



106

(二) 显色反应 (color reactions)

某些生物碱能与一些以无机酸为主的试剂反应，生成有色物质。

★ 不同的生物碱反应产生不同的特征颜色。

☞ 这些试剂统称为：生物碱显色剂。

★ 最常用的是：碘-碘化钾、碘化铋钾。



☞ 其它见下页详细列表



107



生物碱显色反应

教材p309表9-2

名称	试剂	生物碱及反应结果
Mandelin试剂	1%钒酸铵的浓硫酸溶液	阿托品显红色；奎宁显淡橙色；吗啡显蓝紫色；可待因显蓝色；士的宁显蓝紫色到红色
Ferhde试剂	1%钼酸钠 或 5%钼酸铵的浓硫酸溶液	乌头碱显黄棕色；吗啡显紫色转棕色；可待因显暗绿色至淡黄色
Marquis试剂	浓硫酸中含有少量甲醛	吗啡显橙色至紫色；可待因显洋红色至黄棕色；古柯碱和咖啡碱不显色
Labat反应	5%没食子酸的醇溶液	具有亚甲二氧基结构的生物碱呈翠绿色
Vitali反应	发烟硝酸和苛性碱醇溶液	结构中有苯氢存在则呈阳性反应

108



提示

- ☞ 麻黄碱等特殊显色反应前已讲过。
- ☞ 生物碱与浓硫酸、浓硝酸、浓盐酸等无机酸也能发生显色反应。
- ☞ 生物碱与一些酸性染料，如：溴麝香草酚蓝、溴甲酚绿等在一定 pH 的缓冲液中也可生成有色复合物，此复合物可定量地被氯仿等有机溶剂提出用于比色测定，是微量测定生物碱的方法之一。

109

补充知识

*六、生物碱的化学性质&重要化学反应 *Chemical properties & Important reactions*



110

(一) 成盐反应 (salification)

绝大多数生物碱可与酸形成盐类。



★ 仲胺、叔胺生物碱成盐时，质子大多结合在 N 原子上。

★ 季铵碱、氮杂缩醛、烯胺 以及具有涉及 N 原子的跨环效应形式存在的生物碱，质子化实际上并非发生在 N 原子上！

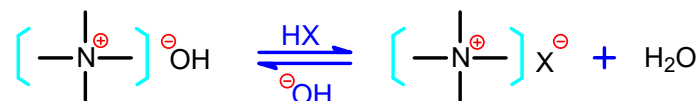
👉 详见后面详细介绍



111

1. 季铵生物碱的成盐反应

反应通式：



👉 季铵生物碱与酸成盐时， H^+ 与 OH^- 结合成水。

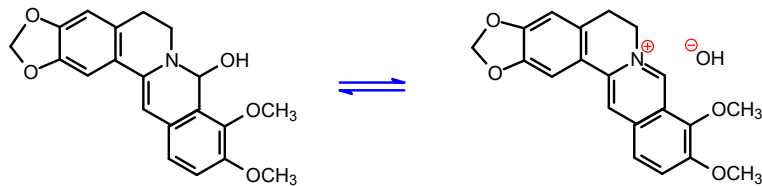
👉 其盐类遇碱又重新生成季铵碱。

112



对以**亚胺盐** (immonium salt) 如小檗碱类、苯菲啶类、3,4-二氢异喹啉类等形式存在的季铵盐, 其在酸碱溶液中存在的形式比较特殊。

例:



醇胺型

季铵型

小檗碱 (berberine) 在碱水液中以氮杂缩醛 (醇胺型) 形式存在; 但在酸性溶液中则以季铵盐形式为主。

...

2. 含氮杂缩醛生物碱的成盐

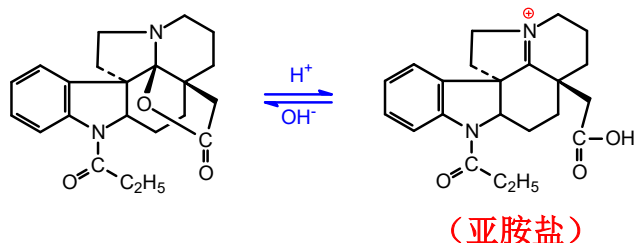
反应通式:



此类生物碱与酸作用成亚胺盐, H^+ 与烷氧基结合成醇或水。

114

例：斯米生碱的成盐形式。

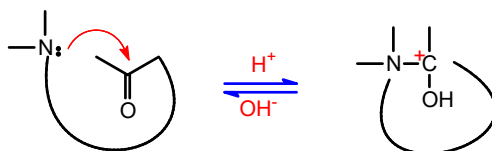


115

3. 涉及氮原子跨环效应生物碱的成盐

若 N 上的孤对电子在空间上靠近酮基时，则多产生跨环效应，导致理化性质的变化。

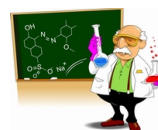
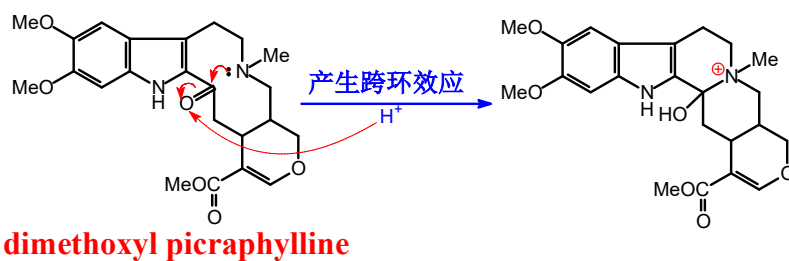
反应示意式：



👉 此类生物碱与酸成盐时，质子化其实发生在酮基上，且伴随着 C-N 键的形成。

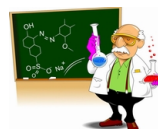
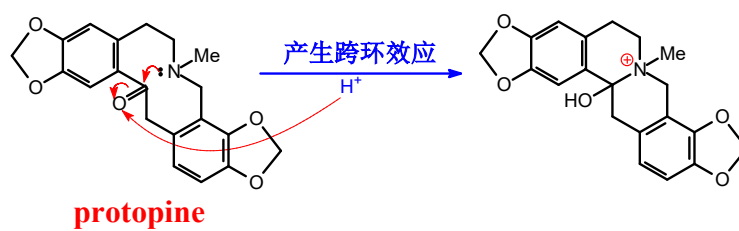
116

例：二甲氧基皮拉菲林碱与酸成盐。



117

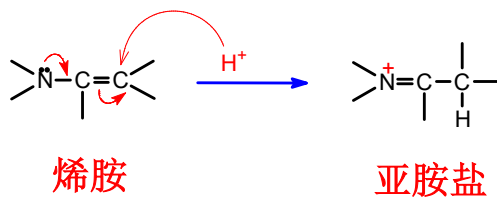
例：普罗托品与酸成盐。



118

4. 具有烯胺结构生物碱的成盐

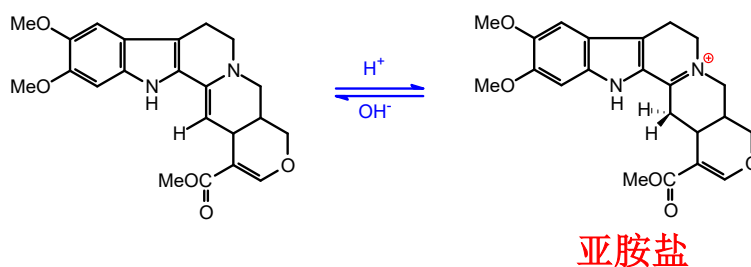
反应通式:



★ 质子化多发生在 N 原子的 β -C 上，
而非真正在 N 原子上！

119

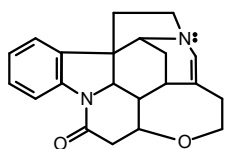
例：二氢奥斯冬宁。



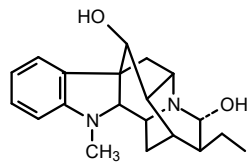
★ 质子化多发生在 N 原子的 β -C 上，
而非真正在 N 原子上！

120

例：新士的宁、阿马林碱与酸成盐。



新士的宁
neostyrychnine



阿马林碱
ajmaline

☞ 新士的宁虽有烯胺结构，但与酸成盐时，质子却结合于 N 上而非 β -C。原因：N 处于稠环桥头，受 Bredt's 规则限制，难于形成亚胺形式盐类，所以其分子中 N 类似于叔胺。

☞ 阿马林碱虽含氮杂缩醛结构，但与酸成盐时，质子化则直接发生在 N 上。

121

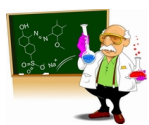
(二) C-N 键的裂解反应 (Cracking)

主要反应：

Hofmann 消除

Emde 降解

Von Braun 三级胺降解



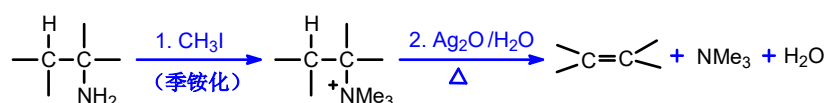
◆ C-N 键的裂解对测定结构、化学转化及修饰、有机合成、有机化学理论等方面有着重要的影响。

122

1. 霍夫曼消除 (Hofmann elimination or: Hofmann exhaustive methylation)

指胺与 CH_3I 等形成具有 $\beta\text{-H}$ 的季铵盐后，再与碱共热，发生 $\beta\text{-H}$ 消除（1,2-消除）生成烯、胺和水的反应。

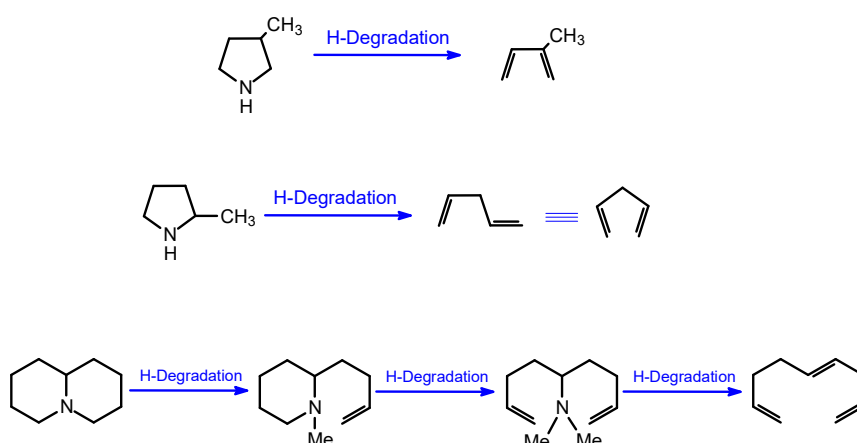
反应通式：



◆ 以反式消除产物为主，且遵循反扎依采夫规则（优先与含H较多 $\beta\text{-C}$ 上的H消除）。

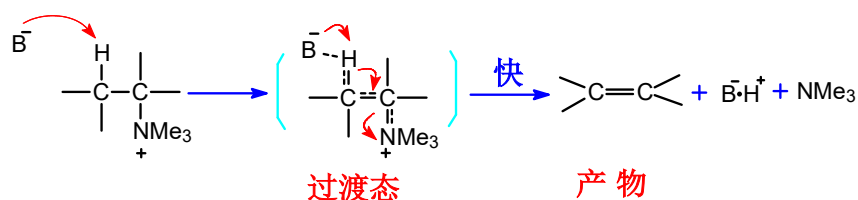
123

例：霍夫曼消除反应举例。



124

霍夫曼消除反应历程：



☞ 多采用 E₂ 历程（双分子消除），即：碱 B⁻ 进攻 β-C-H 与 -NMe₃ 离去同时进行，且多为反式消除。

125

霍夫曼规则（Hofmann rule）：

在霍夫曼消除反应中，得到的主产物为双键 C 上连有烷基最少的烯烃。

扎依采夫规则（Saytff rule）：

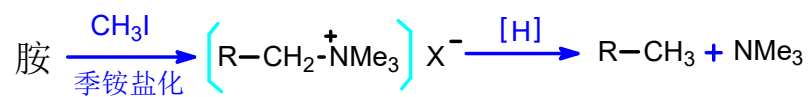
在扎依采夫消除反应中，得到的主产物为双键 C 上连有烷基最多的烯烃。

126

2. Emde 降解 (Emde degradation)

指季铵盐与还原剂 (Hg/Na、Na/液氨) 作用, 发生 C-N 键断裂的反应。

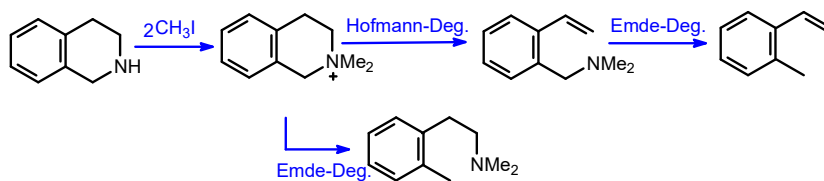
反应历程:



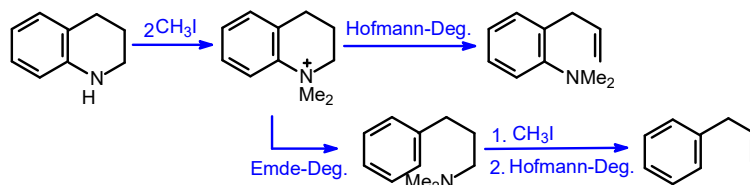
★ 多用于无 β -H 的生物碱中 C-N 键的裂解。

127

例:

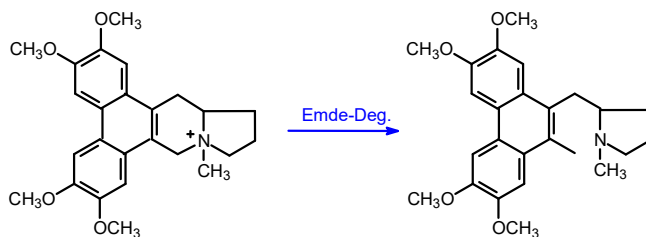


例:



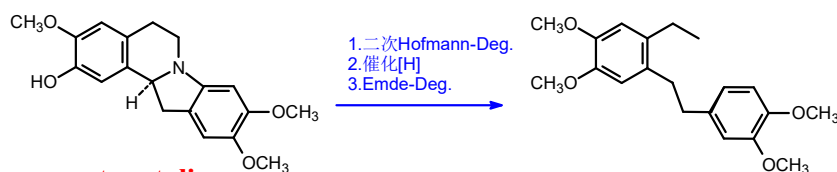
128

例:



娃儿藤定碱季铵盐

例:



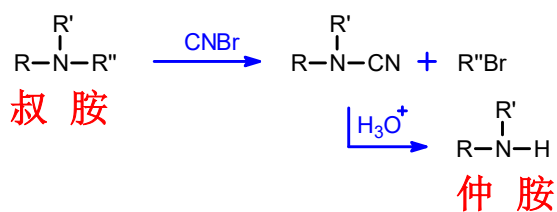
cryptanxtoline

129

3. Von Braun三级胺降解 (von Braun ternary amine degradation)

三级胺（叔胺）与溴化氰（CNBr）作用，
生成溴代烷和二取代氨基氰化物的反应。

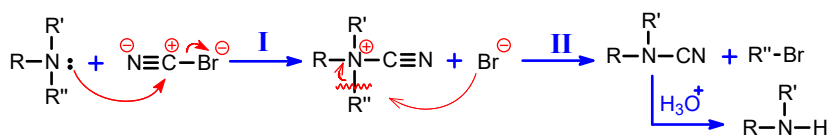
反应通式:



130

反应历程：

一般认为是经历两次连续的亲核取代反应（如下列反应示意中 I、II）。

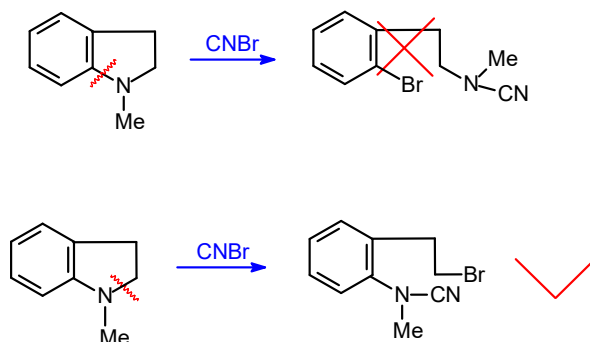


★ 反应历程中第二步亲核取代中，能够产生较稳定的“C⁺”的 C-N 键容易断裂。

131

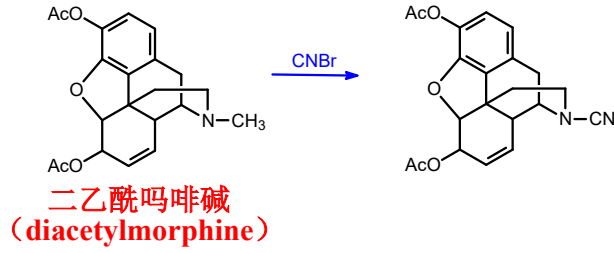
★ 能够产生较稳定的“C⁺”的 C-N 键易断裂。

例：

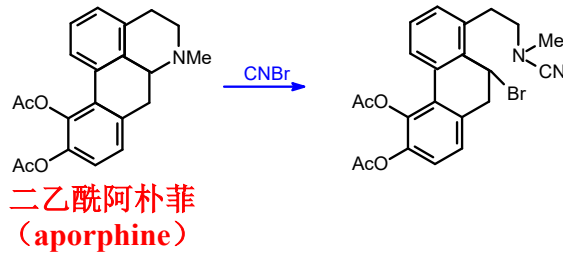


132

例：

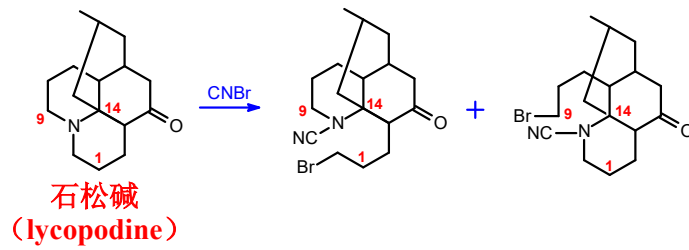


例：

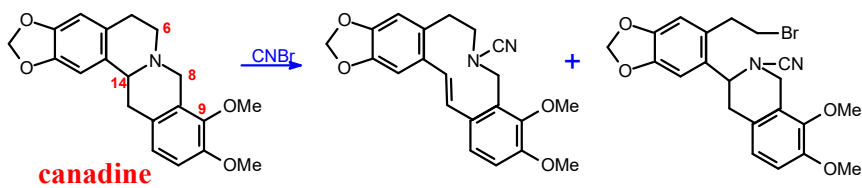


133

例：N-C14 键中 C 处于桥头不易断裂。



例：因 9 位上 -OMe 影响使 N-C8 不易断裂。



(三) 涉及氮原子的氧化 (oxidation)

许多生物碱可被氧化成亚胺及盐、去N-烷基、酰胺化、氮杂缩醛以及氮氧化物，等等。



- ◇ 反应大多经过亚胺盐离子中间体进行，故统称为涉及氮原子的氧化反应。
- ◇ 反应也受到立体条件的限制。

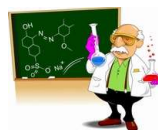
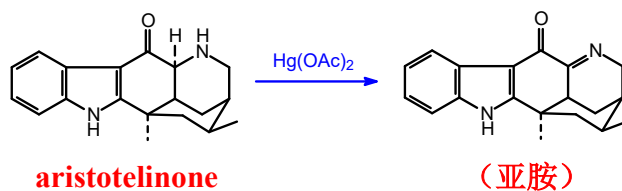
 详见后面详细介绍



135

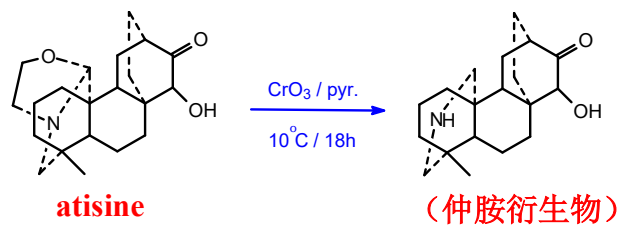
常用氧化剂： $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ 、 KMnO_4 ，等等。

例：N 被氧化成亚胺及其盐类。



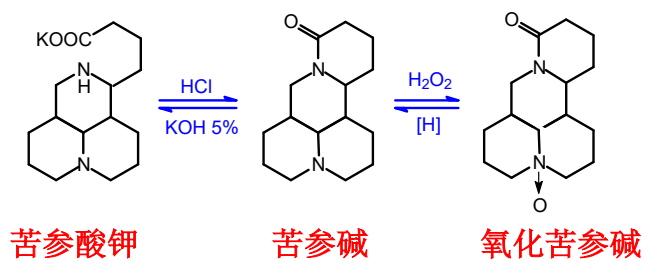
136

例：去 N-烷基化。



137

例：生成 N-氧化物。



(本节完) 138

本章目录

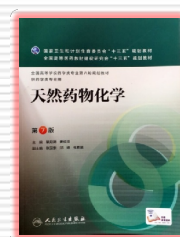
第1节 概 述

第2节 生物碱的化学结构及分类

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



139