

普通高等中医药院校教材

生物碱类 成份分析

供中药各专业使用

梁生旺 主编

SHENGWU

JIANLEI

CHENGFEN

FENXI

学苑出版社

普通高等中医学院教材

生物碱类成份分析

(供中药各专业使用)

梁生旺 主编

学苑出版社

《生物碱类成份分析》编委会

主 编 梁生旺

副主编 (以姓氏笔画为序)

王淑美 王志超 杜志谦
李喜凤 张子梅 张永玲
赵玉梅 程 玲 董淑敏
戴建波

编 委 (以姓氏笔画为序)

王 静 赵洪波 陈秀奎

图书在版编目(CIP)数据

生物碱类成份分析/梁生旺主编. -北京:学苑出版社,1999
ISBN 7-80060-824-7

I. 生… II. 梁… III. 分析化学-中药化学-高等中医药
院校教材 IV.R515

中国版本图书馆 CIP 数据核字(99)第 02415 号

学苑出版社出版发行

电话:(010)68232285

社址:北京万寿路西街 11 号 邮政编码:100036

北京市广内印刷厂印刷 新华书店经销

787×1092 毫米 1/16 18.125 印张 458 千字

1999 年 8 月北京第 1 版 1999 年 8 月北京第 1 次印刷

印数 0001—0600

定价:38.00 元

前 言

生物碱类成份是中药中最重要的成份之一,目前从植物中分离出来的生物碱有五、六千种,其中有相当一部分具有药理活性。但关于生物碱类成份分析方面的专著不多,本书编写的目的旨在为广大中医药研究工作者奉献一本具有实用价值的新书。

本书第一章为概述,第二章介绍生物碱的理化性质,第三章介绍生物碱的提取方法,第四章介绍生物碱的分离净化方法,第五章介绍生物碱的鉴别方法,第六章为生物碱的分析方法,第七章为各类生物碱的成份分析,主要介绍有代表性的常见的一百多种生物碱类成份的分析。在每种生物碱项下,列有不同的分析方法,并附有实例以供参考。该书基本上反映了当前生物碱类成份分析的最新成果及水平,可供高等医药院校药学系类师生、药品检验、药品生产及中药研究人员参阅。

由于作者水平有限,时间仓促,书中错误在所难免,敬请广大读者批评指正。

编 者

1999年5月18日于郑州

目 录

第一章 概述	(1)
第二章 生物碱的理化性质	(2)
第一节 物理性状	(2)
第二节 化学性质	(9)
第三章 生物碱的提取方法	(12)
第一节 浸渍法	(12)
第二节 回流提取法	(12)
第三节 水蒸气蒸馏法	(13)
第四节 超声波提取法	(13)
第四章 生物碱的分离净化方法	(14)
第一节 萃取法	(14)
第二节 沉淀法	(15)
第三节 色谱法	(15)
第五章 生物碱的鉴别方法	(17)
第一节 薄层色谱法	(17)
第二节 纸色谱法	(18)
第三节 气相色谱法	(18)
第四节 高效液相色谱法	(19)
第六章 生物碱的分析方法	(21)
第一节 化学分析法	(21)
第二节 分光光度法	(25)
第三节 气相色谱法	(34)
第四节 薄层扫描法	(41)
第五节 高效液相色谱法	(56)
第六节 电化学分析法	(65)
第七章 各类生物碱成分的分析	(73)
第一节 小檗碱类的分析	(73)
一、小檗碱	(73)
二、黄连碱	(86)
三、药根碱	(90)
四、巴马亭	(93)
五、木兰碱	(96)

六、表小檗碱	(97)
七、小檗胺	(99)
第二节 士的宁类的分析	(101)
一、士的宁	(101)
二、马钱子碱	(111)
三、马钱子新碱	(116)
四、伪士的宁	(117)
第三节 乌头碱类生物碱的分析	(118)
一、乌头碱	(118)
二、美沙乌头碱	(125)
三、次乌头碱	(129)
四、塔拉乌头胺	(131)
五、滇乌碱	(132)
第四节 莨菪碱类的分析	(134)
一、莨菪碱	(134)
二、东莨菪碱	(143)
三、山莨菪碱	(146)
四、樟柳碱	(149)
五、包公藤甲素	(151)
第五节 麻黄碱类生物碱的分析	(151)
一、麻黄碱	(151)
二、甲基麻黄碱	(163)
三、甲基伪麻黄碱	(165)
第六节 延胡索类生物碱的分析	(166)
一、延胡索乙素	(166)
二、去氢延胡索碱	(174)
三、四氢黄连碱	(175)
四、四氢小檗碱	(177)
第七节 苦参生物碱类的分析	(178)
一、苦参碱	(178)
二、氧化苦参碱	(182)
三、槐定碱	(184)
四、槐果碱	(185)
五、氧化槐果碱	(185)
第八节 防己生物碱类的分析	(185)
一、粉防己碱	(185)
二、木防己碱	(189)
三、轮环藤酚碱	(190)
四、去甲粉防己碱	(191)

第九节 胡椒碱类成分的分析	(192)
一、胡椒碱	(192)
二、胡椒亭	(195)
第十节 萝芙木生物碱的分析	(196)
一、利血平	(196)
二、蛇根碱	(199)
第十一节 秋水仙碱类的分析	(200)
秋水仙碱	(200)
第十二节 益母草碱类的分析	(201)
一、益母草碱	(201)
二、水苏碱	(203)
第十三节 山豆根碱类的分析	(205)
山豆根碱	(205)
第十四节 吗啡生物碱类的分析	(206)
一、吗啡	(206)
二、青藤碱	(211)
三、可待因	(213)
第十五节 龙胆生物碱的分析	(215)
龙胆碱	(215)
第十六节 甾体生物碱的分析	(217)
一、茄碱	(217)
二、澳州茄胺	(218)
第十七节 槟榔生物碱类的分析	(220)
一、槟榔碱	(220)
二、槟榔次碱	(224)
三、去甲槟榔碱	(224)
四、去甲槟榔次碱	(224)
第十八节 长春碱类的分析	(225)
一、长春碱	(225)
二、长春新碱	(226)
三、长春花碱	(227)
第十九节 喜树碱类的分析	(227)
一、喜树碱	(227)
二、羟基喜树碱	(228)
第二十节 茶碱类的分析	(229)
咖啡因	(229)
第二十一节 贝母生物碱的分析	(231)
一、贝母碱	(231)
二、异贝母碱	(232)

三、去氢贝母碱	(232)
四、西贝碱	(233)
第二十二节 红豆杉生物碱的分析	(234)
紫杉碱	(234)
第二十三节 苦木生物碱类的分析	(235)
一、苦木甲碱	(235)
二、苦木乙碱	(235)
三、苦木丙碱	(237)
四、苦木丁碱	(237)
五、苦木戊碱	(238)
六、苦木庚碱	(238)
七、苦木辛碱	(238)
第二十四节 钩藤生物碱类的分析	(239)
一、钩藤碱	(239)
二、毛钩藤碱	(242)
三、帽柱木碱	(242)
四、翅果定碱	(242)
五、柯诺辛固碱	(243)
六、去氢毛钩藤碱	(243)
第二十五节 吴茱萸碱类的分析	(243)
一、吴茱萸碱	(243)
二、吴茱萸次碱	(246)
三、羟基吴茱萸碱	(246)
第二十六节 三尖杉碱的分析	(247)
一、三尖杉碱	(247)
二、三尖杉酯碱	(248)
三、高三尖杉酯碱	(248)
四、异三尖杉碱	(249)
第二十七节 其它生物碱的分析	(249)
一、胆碱	(249)
二、尖刺碱	(250)
三、金雀花碱	(250)
四、苦豆碱	(251)
五、雷公藤次碱	(252)
六、莲心碱	(253)
七、磷脂酰胆碱	(254)
八、唐松革新碱	(256)
九、血根碱	(257)
十、茴苳碱	(258)

附录一	层析用显色剂及其配制.....	(260)
附录二	某些厂家生产的薄层预制板.....	(272)
附录三	高效液相色谱固定相.....	(276)

第一章 概 述

生物碱是中药中的重要化学成分,无论是在数量上还是生物活性方面,都具有其独特的地位。目前从植物中分离出来的生物碱有五、六千种,其中应用于临床的有 80 多个。生物碱是生物活性最活跃成分之一,在中药复方制剂中,许多药理活性 与其都有着重要关系。生物碱根据分子中氮原子所处的状态主要分为六类,①游离碱,②盐类,③酰胺类,④N—氧化物,⑤氮杂缩醛类,⑥其它如亚胺、烯胺等。在植物体内,除以酰胺形式存在外,仅少数极弱的生物碱以游离碱形式存在。而绝大多数生物碱是以盐形式存在的。形成盐的有草酸、柠檬酸、硫酸、盐酸、硝酸等。以酰胺形式存在的生物碱如秋水仙碱等。极少数生物碱是以亚胺、烯胺形式存在,个别生物碱则以 $\text{N}-\text{O}-$ 键形式存在。由于生物碱在植物体内存在形式不同,在提取分离时应予以充分重视。

在复方制剂中,对于生物碱的提取,要充分考虑生物碱的结构、理化性质,与生物碱共存的干扰组分的性质,所处的剂型环境等因素,才能制定出切实可行的提取分离方法。常用的提取分离方法有冷浸法、热回流提取法、连续回流提取法、水蒸气蒸馏法及超声振荡提取法等。在选用提取分离方法时,要考虑生物碱的存在状态及剂型特点,并可采用条件优选试验及回收试验等方法进行选择确定。

生物碱的含量差异很大,其影响因素众多。如乌头属植物中的酯型生物碱含量随海拔高度增加而增加;雨季可使麻黄生物碱含量急剧下降,而干燥季节麻黄生物碱含量可上升到最高值;日照可提高曼陀罗叶中的生物碱含量;益母草中水苏碱的含量以营养期最高,此后逐渐下降,而益母草碱在营养期含量最低,此后逐渐升高。甚至在一天中,其成分含量也会发生变化,如唐古特东莨菪叶中的莨菪碱在 12 时含量最高,在 24 时含量最低,另一种生物碱在 16 时含量最高,而在 24 时则从叶中消失。又如生物碱在不同的药材部位含量也不一样,麻黄中伪麻黄碱、麻黄碱,甲基麻黄碱均以髓部含量高,皮层部含量低。炮制方法对生物碱含量也有较大的影响,特别是当用醋制时,影响其溶出度更为明显。生物碱在植物体内的含量悬殊较大,有的可高达百分之十左右,含量少的可低至千万分之几。所有这些都是要在进行分析和制定质量标准时予以考虑的。

生物碱的测定方法较多,根据其结构和化学性质以及存在状态、剂型等,可选用重量法,容量分析法、分光光度法、薄层色谱法、纸色谱法、气相色谱法和高效液相色谱法等。对于成分单一、含量较高的样品可用化学法,对于复方制剂、含量较低,可采用仪器分析法。当几种测定方法均可选用时,要根据被分析成分的性质和特点,选择灵敏度高,稳定性好的方法,以提高测定方法的准确性和精密度。

第二章 生物碱的理化性质

第一节 物理性状

一、性状

绝大多数生物碱由 C、H、O、N 元素组成。极少数分子中尚含有 Cl、S 等元素。如美登木碱含 Cl, 黄莲草碱含 S 等。

多数生物碱呈结晶形固体, 少数为无定形粉末。而有些小分子生物碱为液体, 它们的分子中缺乏氧原子、或氧原子以酯键存在, 如烟碱、毒藜碱、槟榔碱等。

生物碱多具苦味, 有些极苦如盐酸小檗碱。有些刺激唇舌有焦灼感。但少数具有其他味觉, 如甜菜碱具甜味等。

固体生物碱多具确定的熔点, 极个别有双熔点如防己诺林碱等, 有的为分解点。液体状态的生物碱及个别小分子的固体生物碱, 如麻黄碱等具有挥发性, 可随水蒸气蒸馏。也有的生物碱具有升华性, 如咖啡因等。

绝大多数生物碱呈无色状态, 仅少数具有高度共轭体系结构的生物碱显种种颜色。如喹啉无色, 但在喜树碱结构中, 它与不饱和内酯环形成连续的共轭系统, 呈淡黄色。小檗碱为黄色, 但若被还原成四氢小檗碱, 因共轭系统减小而变为无色。一叶萩碱的共轭系统并不大, 但由于氮上的孤电子对与共轭系统形成跨环共轭而显淡黄色, 当它与酸生成盐, 由于氮上孤电子对吸引质子, 不再形成跨环共轭系统, 变成无色。

二、旋光性

凡是具有手性碳原子或本身为手性分子的生物碱, 则有旋光性质。反之, 如小檗碱, 罂粟碱等则无这种性质。

生物碱的旋光性易受 pH、溶剂、浓度、温度等因素的影响。如中性条件下, 烟碱、北美黄连碱(hydrastine)呈左旋光性, 但在酸性条件下, 则变为右旋光性。麻黄碱在氯仿中呈左旋光性, 但在水中, 则变为右旋光性。有时, 游离碱与其相应盐类的旋光性质并不一致。如氯仿中吐根碱呈左旋光性, 但其盐酸盐则呈右旋光性。测定时样品的浓度和温度对旋光值的大小亦有一定的影响, 故亦需注意。

生物碱的生理活性与其旋光性密切相关。一般地, 左旋体呈显著的生理活性, 而右旋体则无或很弱。如左旋莨菪碱的扩瞳作用比右旋体强 100 倍, 去甲乌药碱仅左旋体具有强心作用。也有少数生物碱右旋体的生理活性强于左旋体, 如古柯碱的局部麻醉作用是右旋体强。

三、酸碱性

大多数生物碱呈碱性反应,能使红色石蕊试纸变蓝。生物碱之所以能显碱性,是因为它们分子中包含氮原子,这些氮原子与氨分子中的氮原子一样有一对孤电子,对质子有一定程度的亲和力,因而表现出碱性。

(一) 共轭酸碱的概念及碱性强度表示

从 Brönsted 的酸碱质子理论来说,所有的酸碱反应都是它和它的共轭酸碱对的平衡,且向形成弱酸、弱碱的方向移动。碱(B)是指任何分子或离子能接受质子的物质,而接受质子后的碱则为其共轭酸。生物碱分子中的氮原子通常具有孤电子对,能接受质子,所以是碱,显碱性。测定生物碱碱性强度时多在水中进行,此处水为酸。可用电离常数 K_b 值或碱式电离指数 pK_b 值表示其碱度强弱,即碱度强, K_b 值大,而 pK_b 值小。

$$\begin{aligned} B + H_2O &\rightleftharpoons BH^+ + OH^- \\ K_b &= \frac{[BH^+][OH^-]}{[B]} \\ pK_b &= -\lg K_b = -\lg \frac{[BH^+][OH^-]}{[B]} \end{aligned}$$

碱度亦可用碱的共轭酸的电离常数 K_a 值或酸式电离指数 pK_a 值表示,即 K_a 值大或 pK_a 值小,则碱性弱,反之则碱性强。

$$\begin{aligned} BH^+ + H_2O &\rightleftharpoons B + H_3O^+ \\ K_a &= \frac{[B][H_3O^+]}{[BH^+]} \\ pK_a &= -\lg K_a = -\lg \frac{[B][H_3O^+]}{[BH^+]} \end{aligned}$$

现在为了统一酸碱度标准,多用 pK_a 值表示碱度的强弱。这是基于碱及其共轭酸的电离常数积等于水的解离常数 K_w ,而 K_w 为一常数,它们之间的关系如下。

$$\begin{aligned} K_a K_b &= [OH^-][H_3O^+] = K_w \\ K_w &= 10^{-14} \text{ 或 } pK_w = 14 \\ pK_a + pK_b &= pK_w \\ pK_a &= pK_w - pK_b = 14 - pK_b \end{aligned}$$

碱性强度与 pK_a 值之间关系一般认为 $pK_a < 2$ 为极弱碱, $pK_a 2 \sim 7$ 为弱碱, $pK_a 7 \sim 11$ 为中强碱,而 $pK_a > 11$ 为强碱。化合物结构中的碱性基团与 pK_a 值大小顺序一般是胍基 > 季铵碱 > 脂肪胺基和脂氮杂环 > 芳胺和芳氮杂环 > 多氮同环芳杂环 > 酰胺基。

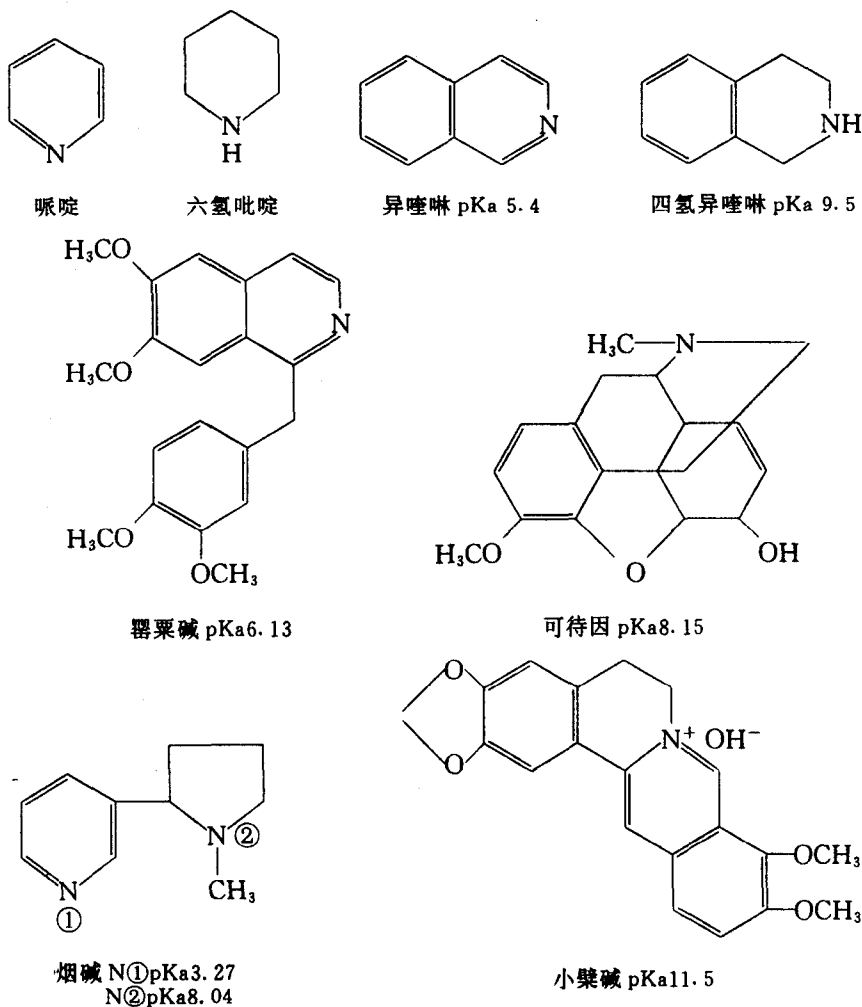
(二) 生物碱碱性强弱和分子结构的关系

生物碱的碱性强弱和氮原子上孤电子对的杂化方式、氮原子的电子云密度分布及分子的空间效应等因素有关。

1. 氮原子的杂化方式和碱性的关系

氮原子的价电子在形成有机胺分子时的杂化轨道和碳原子一样,有三种形式,即 sp 、 sp^2 和 sp^3 ,但它是不等性杂化。在这三种杂化方式中,s 电子成分递次减少,p 电子成分依次增加。已知在杂化轨道中 p 电子比例多,其活动性大,且易供给电子,因此碱性强;反之,s 电子比例

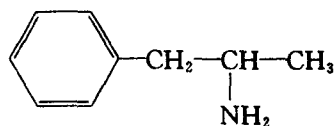
多则碱性弱。生物碱分子中氮原子的情况亦是如此,即 sp^3 杂化的氮碱性大于 sp^2 氮, sp^2 氮又大于 sp 氮。如氰基($-CN$)氮为 sp 杂化氮,呈中性;吡啶、异喹啉氮为 sp^2 杂化氮,而其氢化产物六氢吡啶、四氢异喹啉氮为 sp^3 杂化氮,故后者的碱性比前者强。又如由它们衍生的生物碱,罂粟碱的碱性小于可待因是由于结构中的氮原子分别为 sp^2 杂化和 sp^3 杂化。烟碱分子中的二个氮原子碱性不同亦由于这二个氮的杂化不同所致。季铵碱结构中的氮原子以离子状态存在,故同时含有以负离子形式存在的羟基,因此显强碱性,如小檗碱。



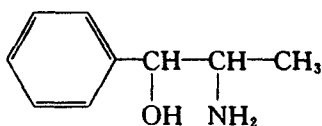
2. 电性效应和碱性的关系

凡能影响氮原子上孤电子对电子云密度分布的因素,都能影响生物碱的碱性,如诱导效应、诱导——场效应、共轭效应等。

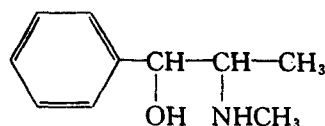
(1) 诱导效应:生物碱分子中氮原子上的电子云密度受氮原子附近取代基性质影响。供电子基团(如烷基等)使氮原子的电子云密度增强,碱性增强。吸电子基团(如芳环、酰基、羟基、双键等)使氮原子的电子云密度减少,碱性降低。去甲麻黄碱的碱性(pK_a 9.00)既小于麻黄碱(pK_a 9.58),又小于苯异丙胺(pK_a 9.80),但其原因不同,小于麻黄碱是由于氮原子上缺少供电子取代基甲基,而小于苯异丙胺则是由氨基碳的邻位碳上存在吸电子取代基羟基引起的。



苯异丙胺 pKa9.8

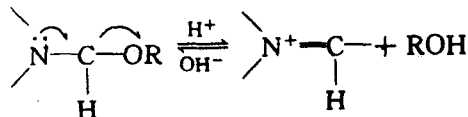


去甲麻黄碱 pKa9.00

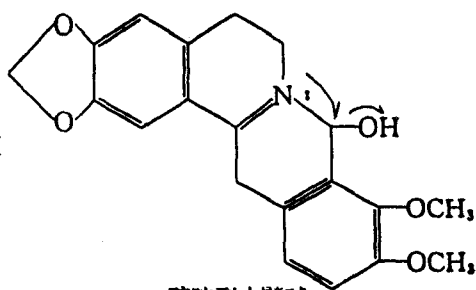


麻黄碱 pKa9.58

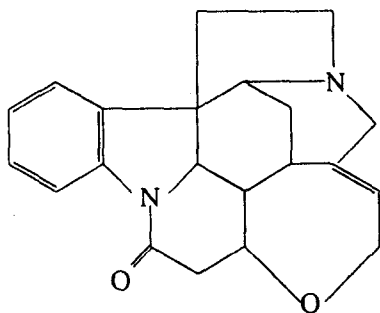
双键和羟基的吸电子诱导效应,使生物碱的碱性减小,具有普遍性。但具有氮杂缩醛结构的生物碱,常易于质子化而显强碱性。小檗碱是由醇胺型小檗碱异构化而来,醇胺型结构亦属氮杂缩醛范畴($R=H$),氮原子上的孤电子对与 α -羟基的C—O单键的 σ 电子发生转位,形成稳定的季铵型而呈强碱性。但是,由于受Bredt's规则限制,若氮杂缩醛体系中氮原子处在稠环“桥头”时不能发生上述质子化而呈强碱性,相反,却因OR基(如羟基)的吸电子诱导效应使碱性降低。如伪土的宁(pseudostrychnine)的碱性小于土的宁也是由于结构中的 α -羟基只起吸电子作用,而不能转变成季铵型。



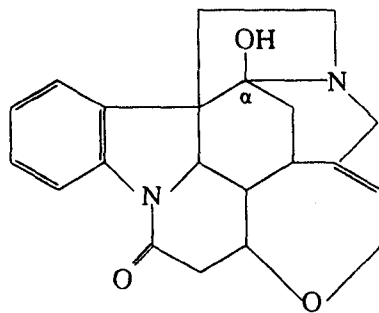
氮杂缩醛



醇胺型小檗碱



土的宁碱 pKa8.29



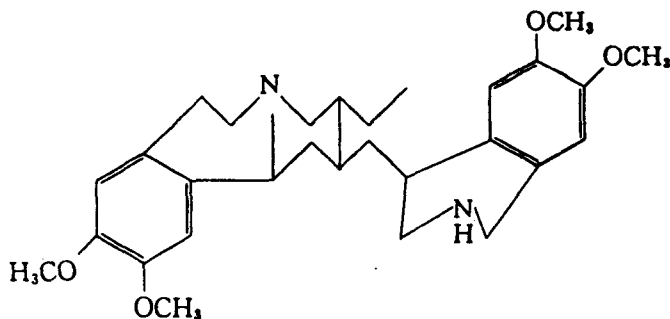
伪土的宁碱 pKa5.60

(2)诱导——场效应:当生物碱分子中不止一个氮原子时,各个氮原子的碱度是不相同的,即使是杂化形式相同,甚至周围的化学环境完全相同的氮也是如此。当分子中一个氮原子质子化,就形成了一个强的吸电基团($\text{R}_1\text{H}-\text{N}^+-\text{R}_2$),它对另一个氮原子产生二种降低碱度的效应,

即诱导效应和静电场效应。诱导效应是通过碳链传递,且随碳链增长而影响逐渐降低。静电场效应是通过空间直接传递的,故又称直接效应。当吸电子基团在空间位置上与第二个氮原子相近时,直接效应表现得更为显著。上述二种效应统称为诱导——场效应。

例如,吐根碱(emetine)分子中二个氮原子都是四氢异喹啉脂氮杂环的氮,中间间隔5个

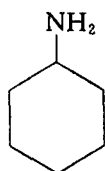
碳原子,空间相距较远,彼此受诱导——场效应影响较小,两个氮原子的 ΔpK_a 值为0.89(结构中噻啉里西啉 N pK_a 7.56,四氢异噻啉 N pK_a 8.43)。



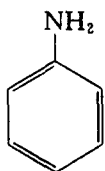
吐根碱

(3) 共轭效应:在生物碱分子结构中,如氮原子的孤电子对与具有 π 电子的基团相连时,由于形成 P- π 共轭体系,一般情况下,该体系中氮原子的碱性要比未形成 P- π 共轭的氮原子的碱性要弱。在生物碱分子结构中常见的 P- π 共轭体系有苯胺型、酰胺型和烯胺型。

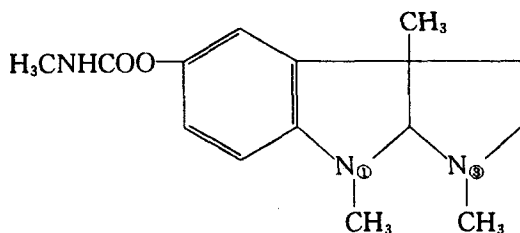
苯胺氮原子的孤电子对与苯环 π 电子形成 P- π 共轭,而在相应的化合物环己胺分子中氮原子未形成 P- π 共轭,故苯胺的碱性比环己胺弱得多。在毒扁豆碱结构中存在3个氮原子,其中两个杂环氮原子 N_1 和 N_3 的碱性相差很大, N_1 由于形成 P- π 共轭,碱性要比未形成 P- π 共轭的 N_3 小。



环己胺



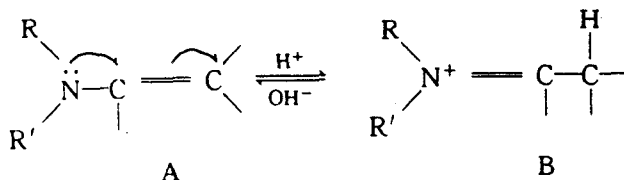
苯胺



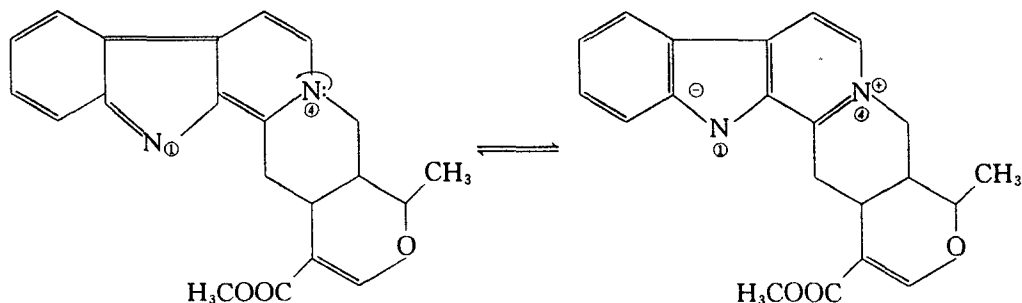
毒扁豆碱

酰胺结构中的氮原子孤电子对与羰基的 π 电子形成 P- π 共轭,碱性极弱,几呈中性。

在一些生物碱分子中存在烯胺结构,通常含有下列平衡。当 A 中 R 和 R' 为烷基时是叔烯胺, R 或 R' 中有一个为 H 时为仲烯胺, B 为 A 的共轭酸。仲烯胺的共轭酸不稳定,而叔烯胺的共轭酸稳定,故平衡向共轭酸方向进行,形成季铵,碱性强。



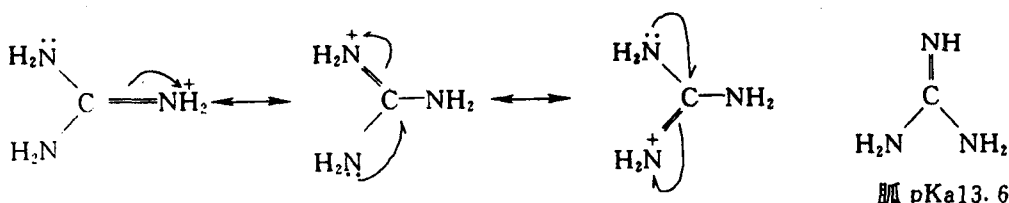
有些具有稠环的叔胺生物碱结构中也具有叔烯胺结构,如在立体条件所许可情况下,氮原子的孤电子对与双键的 π 电子能发生转位时,则可生成季铵型的共轭酸而显强碱性,例如蛇根碱(serpentine)分子中 N_4 的 α, β 位有双键, N_4 形成季铵型, N_1 为 N_4 的电子接受体,因而碱性强。



蛇根碱 $pK_{a10.8}$

具有此种结构的生物碱如受到 Bredt's 规则限制,双键不发生转位,此时由于双键起吸电子诱导效应作用,碱性则降低。如新士的宁的碱性小于士的宁。

此外,在共轭体系中,当氮上孤电子对与供电子基(如 $-C \equiv N$)共轭时,则使生物碱的碱性增强。例如含胍基的生物碱大多呈强碱性,这是由于胍基接受质子后形成季铵离子,并且具有高度共振稳定性,因而显强碱性。



咪唑虽为含氮的五元环,但其碱性比吡咯要大得多, pK_a 值为 7.2,其原因也是由于结构中存在 $N-C \equiv N$ 的共轭系统,能产生稳定的共振化合物。

在共轭效应中,氮原子的孤电子对的轴必须与共轭双键系统的 P 电子轴处在同一平面,若不在同一平面,则共轭效应减弱,碱性发生变化。如邻甲基 N,N-二甲基苯胺的碱性大于 N,N-二甲基苯胺就是由于前者邻位甲基的存在,使氮上孤电子对与苯环不在同一平面所致。

3. 空间效应和碱性的关系

生物碱碱性强弱除受前述诸多因素影响外,生物碱的分子构象及氮原子附近取代基团的种类等立体因素也常影响氮原子是否易于接受质子,难于接受质子则碱性减弱。如东莨菪碱的碱性($pK_a 7.50$)比莨菪碱的碱性($pK_a 9.65$)要弱,是由于东莨菪碱分子中氮原子附近 6,7 位氧桥的空间位阻作用。利血平分子结构中有 2 个氮原子,吲哚氮近于中性,而脂环叔胺氮因受 C_{19-20} 竖键的立体障碍影响,碱性降低。

4. 分子内氢键和碱性的关系

当生物碱氮原子孤电子对接受质子生成共轭酸时,如在其附近存在羟基、羰基等取代基团,并处在有利于和生物碱共轭酸分子中的质子形成氢键缔合,即增加了共轭酸的稳定性,对 OH^- 的吸引力减弱,因此 OH^- 变得自由,碱性增强。如 10-羟基二氢去氧可待因,有顺反二种异构体,其中顺式羟基有利于和共轭酸形成分子内氢键缔合,故碱性大于反式。

有些生物碱的分子中带有酚性羟基或羧基,则会具有酸碱两性反应,既能与碱反应,又能与酸反应生成盐,例如与小檗碱共存于三颗针中的药根碱(jatrorrhizine)和槟榔中含有的槟榔次碱(arecaine)就是例子,前者带有酚羟基,后者带有羧基。

所以,在分析生物碱碱性强弱时,应当注意到,上述多种影响生物碱碱性强度的因素通常不是单一存在的,故需综合考虑。一般讲,诱导效应与共轭效应共存时,共轭效应的影响大。空间效应与诱导效应共存时,则空间效应的影响大。

四、溶解度

生物碱及其盐类的溶解度与其分子中N原子的存在形式、极性基团的有无,数目及溶剂等密切相关。

游离状态的生物碱根据溶解性能可分为亲脂性生物碱和水溶性生物碱两大类。亲脂性生物碱数目较多,绝大多数叔胺碱和仲胺碱都属于这一类。它们易溶于苯、乙醚,卤代烃等极性较低的有机溶剂,尤其在氯仿中的溶解度大,在丙酮、乙醇、甲醇等亲水性有机溶剂中亦有较好的溶解度,而在水中溶解度较小或几乎不溶。水溶性生物碱主要是指季铵型生物碱,数目较少,它们易溶于水,酸水或碱水,在甲醇、乙醇和正丁醇等极性大的有机溶剂亦可溶解,但在低极性有机溶剂中几乎不溶解。有少数生物碱的溶解性能既类似亲脂性生物碱,又类似水溶性生物碱,即既可溶于低极性和极性有机溶剂,又可溶于水,这类生物碱包括一般分子量较小叔胺碱和液体生物碱,如麻黄碱、苦参碱、秋水仙碱、烟碱等,此类生物碱也可称为亲水性生物碱。生物碱的N-氧化物结构中具有半极性的N→O配位键,其极性要大于相应的叔胺碱,因此在水中的溶解度增大,而在低极性有机溶剂中的溶解度降低,如氧化苦参碱的水溶性大于苦参碱,但在乙醚中苦参碱能溶而氧化苦参碱不溶。

有些生物碱的结构既具有碱性氮原子,又具有酸性基团,这类生物碱称为两性生物碱。含酚羟基的亲脂性两性生物碱其溶解性能同亲脂性生物碱,但尚可溶于苛性碱溶液。不过也有些酚性强由于酚羟基形成分子内氢键或受到空间位阻效应,却难溶于苛性碱溶液,这种酚羟基又称为隐性酚羟基,如防己诺林碱中的酚羟基就具有此种性质。具羧基的两性生物碱,如槟榔次碱、那碎因等,常形成分子内盐,其溶解性能同水溶性生物碱。具有内酯结构或内酰胺结构的生物碱,难溶于冷的苛性碱溶液,而溶于热苛性碱溶液。

游离生物碱的溶解性一般符合上述规律,但亦有例外,如亲脂性生物碱吗啡难溶于氯仿、乙醚;石蒜碱难溶于氯仿、乙醇;加兰他敏难溶于乙醚等。

具碱性的生物碱能和酸结合生成盐。生物碱盐一般易溶于水,难溶或不溶于亲脂性有机溶剂,但可溶于甲醇或乙醇。生物碱盐的水溶液加碱至碱性,则生物碱又以游离碱的形式存在,如为亲脂性生物碱盐则加碱后生成的游离碱又可自水溶液中沉淀析出。碱性极弱的生物碱和酸不易生成盐,仍以游离碱的形式存在,或生成的盐不稳定,其酸水液不需碱化,即可用氯仿提出游离碱。

生物碱盐类在水中溶解度大小与成盐所用酸的种类有关。一般情况下,无机酸盐的水溶性大于有机酸盐;无机酸盐又以含氧酸盐的水溶性大于卤代酸盐;卤代酸盐中以盐酸盐的溶解度大于氢溴酸盐,又大于氢碘酸盐。有机酸盐中以小分子有机酸盐或多羟基酸盐水溶性大于大分子有机酸盐。

有些生物碱盐类的溶解性能不符合上述一般规律。有的生物碱盐可溶于亲脂性有机溶剂,如奎宁、奎尼定、辛可宁、吐根酚碱、罂粟碱、半边莲碱等的盐酸盐溶于氯仿。有的生物碱盐在水中的溶解度较小或难溶,如紫堇碱盐酸盐、麻黄碱草酸盐及小檗碱等一些季铵碱的卤代酸盐等等。