

## 海南药用狗牙花中生物碱的分离和鉴定

中国科学院上海药物研究所新药研究国家重点实验室(200031)

黄丽瑛\* 牟 晔\*\*

周韵丽

**摘 要** 从海南产的药用狗牙花 *Ervatamia officinalis* 中分离并鉴定了 9 个吲哚生物碱, 分别鉴定为 12-methoxy-voaphylline ( I ), tabernanthine ( II ), jollyanine ( III ), 19, 20-dihydro-decarbomethoxy vobasine ( IV ), 20-epi-19, 20-dihydro-decarbomethoxy vobasine ( V ), iboluteine ( VI ), conopharyngine ( VII ), 16'-decarbomethoxy 19, 20-dihydro-conoduramine ( VIII ), 20-epi-16'-decarbomethoxy 19, 20-dihydro-conoduramine ( IX )。V, VIII 和 IX 为新生物碱, VIII 和 IX 经药理实验显示有较强的抗肿瘤作用。

**关键词** 药用狗牙花 吲哚生物碱 20-epi-19, 20-dihydro-decarbomethoxy vobasine 16'-decarbomethoxy 19, 20-dihydro-conoduramine 20-epi-16'-decarbomethoxy 19, 20-dihydro-conoduramine

药用狗牙花 *Ervatamia officinalis* Tsiang 为夹竹桃科狗牙花属植物, 别名山辣椒树, 为我国所特有, 主要分布在我国西南几省, 民间用于治疗喉痛, 腹痛等症。我们曾对采自云南西双版纳地区的药用狗牙花进行了研究<sup>[1]</sup>, 为了比较不同地区对化学成分的影响, 我们又研究了生长在海南岛的药用狗牙花。其总生物碱经 Sephadex LH-20, 硅胶柱层析和 PTLC 等分离、精制, 得到了 12 个吲哚生物碱, 其中 3 个为双吲哚生物碱, 通过各种光谱分析和半合成工作, 鉴定了其中 9 个生物碱, 它们是: 12-methoxy-voaphylline ( I ), tabernanthine ( II ), jollyanine ( III ), 19, 20-dihydro-decarbomethoxy vobasine ( IV ), 20-epi-19, 20-dihydro-decarbomethoxy vobasine ( V ), iboluteine ( VI ), conopharyngine ( VII ), 16'-decarbomethoxy 19, 20-dihydro-conoduramine ( VIII ), 20-epi-16'-decarbomethoxy 19, 20-dihydro-conoduramine ( IX )。其中, V, VIII 和 IX 为新生物碱, VIII 和 IX 经

药理实验显示有较强的抗肿瘤作用。

### 1 材料和仪器

海南药用狗牙花采自海南省三亚地区, 由海南师范大学钟义教授鉴定。熔点用 Fisher-Johns 微量熔点测定仪测定(温度计未校正); 旋光用 DIP-181 型旋光仪测定; 紫外光谱用岛津 UV-3000 型仪测定; 红外光谱用 PE-599B 型仪测定(KBr 压片); 质谱用 MAT-44 型和 MAT-711 型仪测定; 核磁共振谱用 Bruker Am-400 和 AC-100 型仪测定; 柱层析硅胶系上海五四农场产品(180~200 目); 薄层硅胶系上海五四农场产品(180~200 目); 薄层硅胶 GF-254 系青岛海洋化工厂生产; 生物碱反应显色剂为 1% 的硫酸铈铵的磷酸溶液。

### 2 提取和分离

药用狗牙花的乙醇提取物, 参照前报<sup>[1]</sup>方法, 经酸溶碱提, 分成 A, B, C 3 个部位。A, B 两部分分别用 Sephadex 柱分离, 以药理检测作指导, 分得 3 个有效部位 A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> 和

\* Address: Huang Liying, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai

\*\* 浙江医科大学药系本科实习生

B<sub>1</sub>。再分别经柱层析和薄板层析分离,从 A<sub>1</sub> 中得到 I, III, VIII 和 XII;从 A<sub>2</sub> 中得到 II, IV, VI, VII, IX, X 和 XI。从 B<sub>1</sub> 中得到 II, III, V, VI, VII, VIII, IX 和 X。

### 3 鉴定

化合物 I:白色结晶,mp146℃,  $[\alpha]_D^{25}$ -55.38°(CHCl<sub>3</sub>),生物碱试剂反应显棕色;UVλ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> nm:211,278,297(sh),306(sh);IRν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>:3346,2890,1451,840,780,730;<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>)δppm:0.68(3H,t),3.89(3H,s),6.50~7.00(3H,m),7.95(1H,s);MS m/z(%):326(M<sup>+</sup>,44),308(6),297(7),240(14),226(10),198(9),186(39),174(30),140(73),122(43),110(15),108(13)。根据理化数据和光谱分析与文献<sup>[2]</sup>比较,确定化合物 I 为 12-methoxy-vobaphylline。

化合物 II:白色结晶,生物碱试剂反应显棕色,mp215℃;  $[\alpha]_D^{25}$ -48.48°(CHCl<sub>3</sub>);UVλ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> nm(logε):208(4.46),228(sh,4.43),271(3.92),299(3.83);IRν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>:3160,2940,2860,1620,1590,1480,1454,826,806,635;<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>)δppm:0.98(3H,t),3.84(OCH<sub>3</sub>,s),6.88(1H,d,J=2.3),6.84(1H,dd,J=8.7,2.3),7.19(1H,d,J=8.7),7.93(1H,s);MS m/z(%):310(M<sup>+</sup>,70),295(4),281(2),225(80),186(30),155(30),149(80),136(100),135(100),122(80),98(30)。根据理化数据和光谱分析与文献<sup>[3]</sup>比较,确定化合物 II 为 tabernanthine。

化合物 III:生物碱试剂反应显棕色,mp163℃,  $[\alpha]_D^{25}$ -40.59°(CHCl<sub>3</sub>);UVλ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> nm(logε):236(4.15),300(3.58);IRν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>:3400(br),2930,1730,1453,1145,980,832,762;<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>)δppm:0.85(3H,t,-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),3.88(3H,s,OCH<sub>3</sub>),3.86(3H,s,OCH<sub>3</sub>),3.96(3H,s,OCH<sub>3</sub>),6.89(1H,s),7.07(1H,s);MS m/z(%):414(M<sup>+</sup>),399(M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>),397(M<sup>+</sup>-OH),385(M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>),355(M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),290(8),

277(6),248(10),234(6),219(30),209(60),196(20),194(25),182(30),150(20),138(70),136(60),122(100),110(80)。根据理化数据和光谱分析与文献<sup>[4]</sup>比较,确定化合物 III 为 jollyanine。

化合物 IV:mp280℃(HBr盐);  $[\alpha]_D^{25}$ -113.04°(CHCl<sub>3</sub>);UVλ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> nm(logε):238(4.07),312(4.24);IRν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>:3260,2900,1630,1570,1450,840,772,750;<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>)δppm:0.99(3H,t),2.45(3H,s),7.10~7.60(4H,m),8.82(1H,s);MS m/z(%):296(M<sup>+</sup>,20),281(2),267(4),253(3),199(5),196(7),172(8),186(10),154(8),138(40),130(30),124(100),122(20),108(10),98(25),94(20)。根据理化数据和光谱分析与文献<sup>[5]</sup>比较,确定化合物 IV 为 19,20-dihydro-decarbomethoxy vobasine。

化合物 V:V 和 IV 的 MS 给出相同的分子离子峰 M<sup>+</sup>296,分子式均为 C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ON<sub>2</sub>。UVλ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> (logε)nm:238(4.07)和 310(4.24),提示 V 和 IV 同属于 vobasine 类生物碱<sup>[6]</sup>。V 的 IR 光谱指纹区的精细结构和 IV 有细微差异,TLC 检查发现 IV 和 V 的 R<sub>f</sub> 值分别为 0.3 和 0.7,确定 V 是 IV 同分异构体。通过对 IV 的碳架结构模型研究,断定 V 是 IV 的 C<sub>20</sub>位乙基的差向异构体。因此鉴定化合物 V 为 20-epi-19,20-dihydro-decarbomethoxy vobasine,为一新化合物。mp290℃(HBr盐);  $[\alpha]_D^{25}$ -127.42°(CHCl<sub>3</sub>);UVλ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> nm(logε):238(4.07),310(4.24);IRν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>:3220,2960,2720,1660,1535,1458,830,764,750;<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>)δppm:0.88(3H,t),1.58(2H,m),2.34(3H,s),7.14~7.69(4H,m),8.77(1H,s);MS m/z(%):296(M<sup>+</sup>,20),281(1),267(1),253(2),225(2),199(4),196(4),172(4),167(15),168(12),155(14),138(40),130(18),124(100),98(30),94(15)。

化合物 VI:黄色结晶,生物碱试剂显色反应呈桔红色,mp139℃,  $[\alpha]_D^{25}$ -97.63°(CHCl<sub>3</sub>);UVλ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> nm(logε):225(4.46),258

(sh, 3.90), 418(3.58); IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm $^{-1}$ : 3 540, 2 960, 2 900, 1 655, 1 625, 1 500, 1 440, 1 270, 870, 760, 720;  $^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm: 0.95(3 H, t), 3.76(3 H, s), 6.80~7.20(3 H, m); MS  $m/z$  (%): 326(M $^+$ , 80), 311(6), 309(5), 297(5), 279(6), 269(4), 223(15), 205(13), 202(8), 189(10), 176(10), 167(20), 163(8), 160(6), 150(100), 149(100), 138(60), 122(70)。根据其理化数据和光谱分析与文献<sup>[7]</sup>比较, 确定化合物 VI 为 iboluteine。

化合物 VII: 生物碱试剂显色反应呈红色, MS  $m/z$  (%): 398(M $^+$ , 30), 383(10), 339(8), 313(12), 274(20), 231(15), 214(17), 208(22), 205(25), 190(80), 148(40), 136(100), 122(80)。经与 conopharyngine 标准品比较, 数据一致, 因此鉴定其为 conopharyngine。

化合物 VIII 和 IX 的 MS 给出相同的分子离

子峰 648(M $^+$ ), 分子式为 C $_{41}$ H $_{52}$ N $_4$ O $_3$ , UV 提示均为吲哚类生物碱, 从它们的 MS 特征碎片  $m/z$  196, 182, 149, 136, 122 推测结构中可能具有 Dregamine 和 Ibogamine 型的 2 个片断(见图 1)。其中  $m/z$  466 与  $m/z$  182 互补,  $m/z$  452 与  $m/z$  196 互补, 提示“B”可能分别与“A $_1$ ”, “A $_2$ ”相连组成 2 个化合物, 由于在酸性介质中, “A $_1$ ”和“A $_2$ ”的 C $_3$  上 C=O 还原成 -OH $^+$  具有亲电性, 向“B”的芳香环上电子密度高的区域靠近而成键。在 VIII 和 IX 的  $^1\text{H NMR}$  谱中, 均存在  $\delta$  0.85(t) 和 0.94(t) 2 个 CH $_3$  峰,  $\delta$  2.42(s) 的 -NCH $_3$  峰,  $\delta$  2.57(s) 的 COOCH $_3$  峰,  $\delta$  3.96(s) 的 Ar-CH $_3$  及  $\delta$  5.06(m) 的 >CH 峰; IR 谱中  $\nu$  3 400, 740 cm $^{-1}$  单峰, 提示分子中有官能团“C”, 说明 B 环 C $_{10,11}$  位取代。进一步提示 VIII 和 IX 在 A 环的 C $_3$  与“B”环 C $_{10}$  或 C $_{11}$  位相连, 由于双吲哚 2

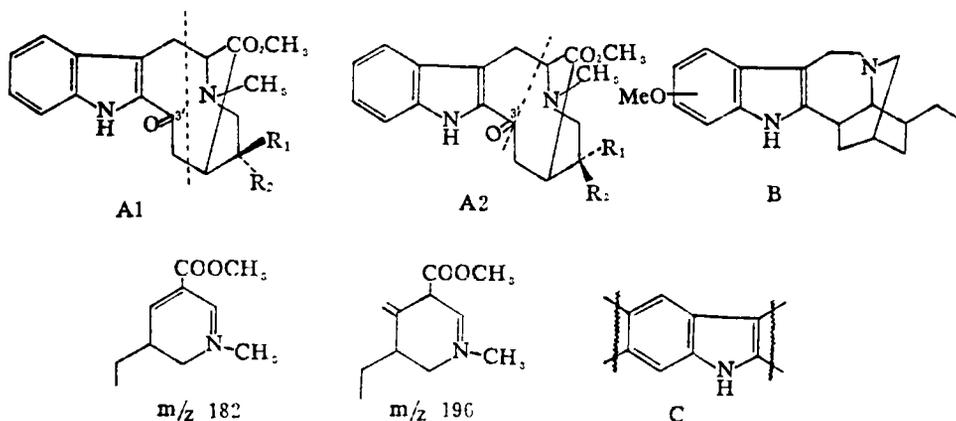


图 1 化合物 VIII 和 IX 的质谱碎片

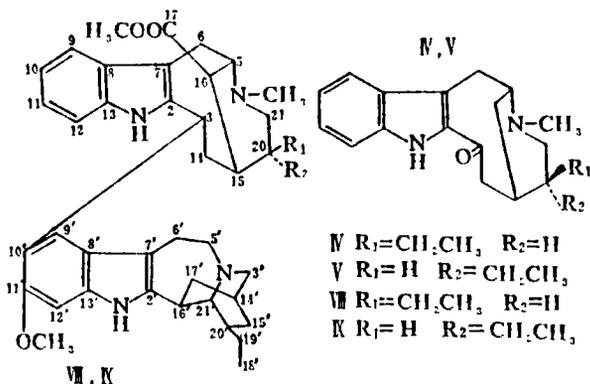


图 2 化合物 IV, V, VIII 和 IX 的化学结构式

个苯环上的质子峰相重叠, 难推断 OMe 的取代位置, 而 VIII 和 IX 除了 TLC 的 R $_f$  值有显著差异外, 其它图谱极为相似。以上理化数据与已知化合物 16-decarbonmethoxy 19', 20'-dihydro-voacamine 及其异构体相似<sup>[8]</sup>。为了进一步确定其结构, 我们根据生物的生源性原则, 即一个多分子缔合物在同一植物体内可以找到其单体, 设想用化合物 I 代替 ibogaine, 按文献<sup>[8]</sup>分别与 dregaminol 和 tabernaemontanol 进行偶合反应, 得 CP-1 和

CP-2,通过 TLC 对照检查,生物碱试剂反应,IR 光谱、<sup>1</sup>HNMR 测定及从Ⅷ的<sup>13</sup>CNMR 谱得到进一步的证实。为此我们推测Ⅷ和Ⅸ的化学结构式的图 2 所示。

化合物Ⅷ: mp231℃(HCl 盐); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: 20.03°(CHCl<sub>3</sub>); UVλ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> nm (logε): 228(4.77), 283(sh, 4.31), 295(4.33); IRν<sub>max</sub><sup>KBr</sup>cm<sup>-1</sup>: 3400, 2920, 2860, 1725, 1460, 1210, 860, 824, 740; <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>)δppm: 0.86(3 H, t), 0.93(3 H, t), 2.42(3 H, s), 2.55(3 H, s), 3.97(3 H, s), 5.06(1 H, m), 6.68~7.75(6 H, m); MS m/z(%): 648(M<sup>+</sup>, 20), 662(M<sup>+</sup>+14, 2), 617(4), 467(90), 452(80), 336(80), 308(10), 225(10), 196(30), 182(80), 149(50), 136(100), 135(80), 122(80), <sup>13</sup>CNMR(CDCl<sub>3</sub>)δppm: 11.8(q), 12.8(q), 17.8(t), 20.9(t), 25.8(t), 26.6(d), 27.8(t), 29.7(t), 32.1(t), 34.2(t), 35.0(d), 38.3(d), 41.1(d), 42.0(d), 43.3(d), 43.9(d), 47.3(t), 50.2(t), 54.4(t), 57.7(d), 59.6(d), 109.0(s), 109.8(s), 110.3(d), 117.4(d), 118.8×2(d), 121.4(s), 128.5(s), 129.5(s), 129.8(s), 130.0(s), 130.8(d), 136.0(s), 138.3(s), 142.4(s), 151.3(s), 43.0(NCH<sub>3</sub>), 49.7(OCH<sub>3</sub>), 56.3(OCH<sub>3</sub>), 172.2(C=O)。根据其理化数据和光谱分析并经半

合成证实,鉴定化合物Ⅷ为 16'-decarbomethoxy 19,20-dihydroconoduramine。

化合物Ⅸ: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: 16°(CHCl<sub>3</sub>); UVλ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> nm (logε): 228(4.77), 285(4.33), 292(sh, 4.31); IRν<sub>max</sub><sup>KBr</sup>cm<sup>-1</sup>: 3400, 2930, 2860, 1720, 1460, 1210, 84, 810, 740; <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>)δppm: 0.80(3 H, t), 0.90(3 H, t), 2.42(3 H, s), 2.60(3 H, s), 3.98(3 H, s), 5.00(1 H, m), 6.80~7.50(6 H, m); MS m/z(%): 648(M<sup>+</sup>, 20), 662(M<sup>+</sup>+14, 2), 618(4), 562(4), 524(1), 466(80), 453(80), 335(80), 310(30), 225(20), 196(20), 182(80), 149(80), 136(100), 135(90), 122(80)。根据其理化数据和光谱分析并经半合成证实,鉴定化合物Ⅸ为 20-epi-16'-decarbomethoxy 19,20-dihydro-conoduramine。

#### 参考文献

- 1 周韵丽,等.中草药,1988,19(1):6
- 2 Perera P, et al. Planta Med, 1983, 47(3):148
- 3 Taylor W I. J Org Chem, 1965, 30(1):309
- 4 Hootale C, et al. Bull Soc Chem Belg, 1967, 76:300
- 5 Combes G, et al. Phytochem, 1968, 7:477
- 6 David G I, et al. J Nat Prod, 1981, 44:509
- 7 Thomas D W, et al. Lloydia, 1968, 31(1):1
- 8 John R K, et al. Aust J Chem, 1975, 28:1812

(1996-08-27 收稿)

### Isolation and Identification on the Alkaloids of Medicinal *Ervatamia* (*Ervatamia officinalis*)

Huang Liying, Mou Lai and Zhou Yunli

Twelve indole alkaloids have been isolated from the stem and root of *Ervatamia officinalis* Tsiang. Six of them were identified as known alkaloids namely, 12-methoxy-voaphylline (I), tabernanthine (II), jollyanine (III), 19,20-dihydrodecarbo-methoxy vobasine (IV), iboluteine (V), conopharyngine (VI). Three alkaloids are new. Based on detected analysis and partial synthesis, their structures were elucidated as 20-epi-19,20-dihydro-decarbomethoxy vobasine (V), 16'-decarbomethoxy 19,20-dihydro-conoduramine (VIII), 20-epi-16'-decarbomethoxy 19,20-dihydro-conoduramine (IX). The other three occurring in trace amounts could not be identified. Preliminary pharmacological tests showed that alkaloids VIII and IX possessed certain antitumor activities.