川山橙化学成分的研究

中国医学科学院
中国协和医科大学 药物研究所(北京 100050)　颜克序*　冯孝章

摘　要　从川山橙 *Melodinus hemsleyanus* 中分得 10 个化合物，用光谱方法和化学反应鉴定了它们的结构，分别为：11-hydroxytabersonine(Ⅰ)，scandine(Ⅱ)，10-hydroxyscandine(Ⅲ)，tubotaiwine(Ⅳ)，tubotaiwine N-oxide(Ⅴ)，15α-hydroxykopsinine(Ⅵ)，vincoline(Ⅶ)，19*R*-vindolinine N-oxide(Ⅷ)，16β-hyaroxy-19*R*-vindolinine(Ⅸ)和 16β-hydroxy-19*S*-vindolinine N-oxide(Ⅹ)，其中Ⅹ为新化合物，药理筛选表明化合物Ⅰ有一定的抗肿瘤活性。

关键词　川山橙　吲哚生物碱　16β-hydroxy-19*S*-vindolinine N-oxide

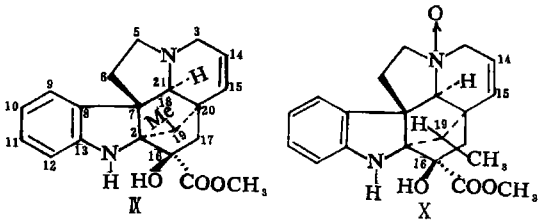
川山橙 *Melodinus hemsleyanus* Diels. 为夹竹桃科山橙属植物。民间常用于治疗小儿疝气、腹痛、小儿疳疾、消化不良、睾丸炎、小儿脑膜炎、骨折和风湿性心脏病等[1]。为了寻找活性成分，我们对川山橙的化学成分进行了研究，从中分离得到 10 个单吲哚生物碱，经鉴定分别为：11-hydroxytabersonine(Ⅰ)，scandine(Ⅱ)，10-hydroxyscandine(Ⅲ)，tubotaiwine(Ⅳ)，tubotaiwine N-oxide(Ⅴ)，15α-hydroxykopsinine(Ⅵ)，vincoline(Ⅶ)，19*R*-vindolinine N-oxide(Ⅷ)，16β-hydroxy-19*R*-vindolinine(Ⅸ)，16β-hydroxy-19*S*-vindolinine N-oxide(Ⅹ)，其中Ⅹ为新化合物，药理实验结果表明Ⅰ有一定的抗癌活性。

Ⅹ为白色块状结晶，mp 200 ℃(分解)，与 10%硫酸铈铵的磷酸溶液(CAS)显紫红色，液态二次电离质谱(LSIMS)：[M+H]=369.1809，对应组成：$C_{21}H_{25}N_2O_4$(计算值：369.1806)，则分子式为 $C_{21}H_{24}N_2O_4$，UVλ_{max}(EtOH) nm：205(4.37)，243(3.81)，289(3.40)，显示二氢吲哚的吸收。IR 在 1713 cm^{-1}处有强吸收说明有-C=O 存在，由 MS m/z：368(M^+)，352，334，318，303，292，273，263，247，220，207，186，170(100)，158，134，122，121 可知其为 Vindolinine 类骨架，且易失去一个氧原子。^{1}H-NMR(DMSO-d_6)显示：低场区有 4 个芳氢：δ7.27(d，1 H)，6.92(t，1 H)，6.57(t，1 H)，6.52(d，1 H)，说明吲哚环的苯环上没有取代，^{1}H-NMR 还显示一对烯氢：6.30(d，1 H)，5.87(m，1 H)，甲氧基的 3 个氢：3.65(s，3 H)，0.45(d，3 H，C_{18}-CH_3)。DEPT 谱显示Ⅹ含有 7 个季碳，8 个叔碳，4 个仲碳，2 个伯碳。δ 173.0 的季碳信号为-$COOCH_3$ 的-C=O 碳信号，δ 52.2 为-$COOCH_3$ 的甲基碳信号，δ 82.9 对应 2 位碳，δ 74.9 对应 16 位碳；C_{21}，C_3，C_5 的化学位移分别为 89.1，72.2，69.0，与 19*R*-vindolinine N-oxide(Ⅷ)及 19*S*-vindolinine[3]对照比较见表 1，表明该化合物可能为氮氧化物，因 19 位甲基氢化学位移为 0.45，所以 19 位为 *S* 构型；由文献可知Ⅹ的 16 位构型为β构型[2]。为了确定Ⅹ的 16 位构型，我们以Ⅸ为原料，用 H_2O_2 将其氧化成氮氧化物，所得产物^{1}HNMR(溶剂为 CD_3OD)中-OCH_3δ 为 3.68，Ⅹ的-OCH_3δ 为 3.67(溶剂 CD_3OD)，两者一致，因此 16 位-OH 为β构型。

综上所述，我们推定Ⅹ结构如图 1 所示，

* Address：Yan Kexu，Institute of Materia Medica，Chinese Academy of Medical Sciences，Chinese Xiehe Medical University，Beijing

为一新化合物，将其命名为 16β-hydroxy-19*S*-vindolinine N-oxide。



Ⅸ　　X

图 1　化合物Ⅸ和 X 的化学结构式

表 1　化合物 X（在 DMSO-d_6 中）和 19*S*-vindolinine（在 $CDCl_3$ 中），19*R*-vindolinine N-oxide（在 CD_3OD 中）的 ^{13}CNMR 光谱数据

C 位	X	19*S*-vindolinine	19*R*-vindolinine N-oxide
2	82.9	80.4	82.5
3	72.2	57.5	74.2
5	69.0	49.8	70.2
6	40.8	37.2	34.7
7	56.2	58.4	59.8
8	133.6	139.0	13.9
9	123.0	123.1	125.4
10	118.1	121.2	121.1
11	125.9	127.0	125.5
12	108.3	111.8	111.8
13	149.9	149.2	150.9
14	127.9	128.1	129.3
15	130.9	131.0	133.2
16	74.9	42.7	39.9
17	34.6	31.4	27.9
18	9.3	10.1	7.1
19	49.9	51.2	49.5
20	43.5	44.2	47.3
21	89.1	74.2	93.3
-COD	173.0	172.8	175.3
OMe	52.2	51.2	52.7

1　仪器和材料

Boetius 显微熔点测定仪测定（未校正）；Perkin-Elmer 241 旋光光谱仪测定；岛津 UV-240 型分光光度计；Perkin-Elmer 683 型红外光谱仪；ZAB-2F 型、Zabspec 型质谱仪；Bruker AM-500 核磁共振仪；Sephadex LH-20 为 Pharmaca 进口分装；大孔树脂为天津南开大学化工厂生产；阳离子交换树脂（RA cation exchange resin）为天津化工厂生产；显色剂为 CAS（10%硫酸铈铵的磷酸溶液）；硅胶为青岛海洋化工厂生产。

2　提取和分离

川山橙根粉 10.85 kg 用 95%乙醇渗漉，渗漉液经真空浓缩合并所得浸膏用 2%盐酸溶液捏溶，滤去不溶物，滤液通过处理好的阳离子交换树脂，水洗至中性，取出树脂，稍稍晾干，用浓氨水调 pH 至 10 左右，树脂用乙醚回流 3 次得乙醚提总碱 70.7 g，取 50 g 乙醚提总碱，溶于甲醇中，滤去不溶物，滤液通过 Sephadex LH 20 柱，甲醇洗脱，流速 1 mL/min，流份经薄层层析检查浓缩合并成 6 份：Fr-1（0.6 g），Fr-2（0.9 g），Fr-3（25.4 g），Fr-4（7.0 g），Fr-5（7.7 g），Fr-6（0.7 g）。Fr-6、Fr-3、Fr-4、Fr-5 分别经硅胶柱层析、Sephadex LH-20-柱层析、制备薄层层析、重结晶等方法得 Ⅰ～X 的各单体。

3　Ⅸ的 N-oxide 的制备

10 mg Ⅸ溶于 1 mL 乙醇中，加入过量的 H_2O_2，室温搅拌 16 h，反应液加入水稀释，$CHCl_3$ 萃取，无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，蒸去溶剂得产物，经 ^{1}H NMR（CD_3OD）鉴定为 16β-hydroxy-19*R*-vindolinine N-oxide。

4　鉴定

化合物 Ⅰ：无色块状结晶，mp 165 ℃～166 ℃，$[\alpha]_D$ −308.5°（c，0.118，$CHCl_3$），与 CAS 试剂显蓝色，UV，^{1}HNMR 数据与文献[4,5]的 11-hydroxytabersonine 一致。

化合物 Ⅱ：无色块状结晶，mp 164 ℃～166 ℃，与 CAS 不显色，UV、IR 和 MS 数据均与文献[6,7]的 scandine 一致。

化合物 Ⅲ：无定型粉末，与 CAS 试剂显紫红色，UV、IR 和 MS 数据均与文献[8]的 10-hydroxyscandine 一致。

化合物 Ⅳ：与 CAS 试剂显蓝色，$[\alpha]_D$ −595.1°（c，0.122，$CHCl_3$），UV、IR 和 MS 数据与文献[9]的 tubotaiwine 一致。

化合物 Ⅴ：与 CAS 试剂显蓝色，IR、MS、^{1}H，^{13}CNMR 数据与文献[10]的 tubotaiwine N-oxide 一致。

化合物 Ⅵ：无色块状结晶，mp 194 ℃～195 ℃，$[\alpha]_D$ −66.4°（c，0.058，CH_3OH），与 CAS 试剂显蓝色，其 UV、IR、^{1}H，^{13}CNMR 数据与文献[11]的 15-hydroxykopsinine 一致。

化合物 Ⅶ：白色针晶，mp 241 ℃～242

℃，与 CAS 显紫红色，$[\alpha]_D$ − 36.5°(c, 0.0685, $CHCl_3$)，其 UV、IR、MS 数据与文献[12]的 vincoline 一致。

化合物Ⅷ：与 CAS 显紫红色，其 UV、IR、^1H、^{13}CNMR 数据与文献[4]的 19*R*-vindolinine N-oxide 一致。

化合物Ⅸ：无色块状结晶，mp 208 ℃(分解)，与 CAS 试剂显紫红色，IR、MS、^1H NMR 数据与文献[2]的 16β-hydroxy-19*R*-vindolinine 一致。

化合物Ⅹ：16β-hydroxy-19*S*-vindolinine N-oxide，白色块状结晶，mp 200 ℃(分解)，CAS 显紫红色。LSIMS：〔M + H〕= 369.1809，分子式 $C_{21}H_{25}N_2O_4$。UVλ_{max}(EtOH)(logε)nm：205(4.37)，243(3.81)，289(3.40)。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3 445，3 150，1 713，1 607，1 473，1 287，756。EI-MS m/z：368(M^+)，352，334，318，303，292，273，263，247，220，207，186，170(100)，158，134，122，121。^1H NMR(DMSO-d_6)δppm：7.27(1 H，d)，6.92(1 H，t)，6.57(1 H，t)，6.52(1 H，d)，6.30(1 H，d)，5.87(1 H，m)，4.73(1 H，m)，4.21(1 H，m)，3.81(3 H，m)，3.65(3 H，s)，2.89(1 H，m)，2.85(1 H，m)，2.10(1 H，m)，1.98(1 H，m)，1.92(1 H，m)，1.51(1 H，d)，0.45(3 H，d)。^1H NMR(CD_3OD)δppm：7.23(1 H，d)，6.96(1 H，t)，6.67(1 H，t)，6.58(1 H，d)，6.35(1 H，dd)，5.90(1 H，m)，4.66(1 H，m)，4.35(1 H，d)，3.98(2 H，m)，3.67(3 H，s)，2.95(1 H，m)，2.89(1 H，m)，2.00～2.30(1 H，m)，1.55(1 H，d)，0.52(3 H，d)。^{13}C NMR(DMSO-d_6)δppm：82.9(C_2)，72.2(C_3)，69.0(C_5)，40.8(C_6)，56.2(C_7)，133.6(C_8)，123.0(C_9)，118.1(C_{10})，125.9(C_{11})，108.3(C_{12})，149.9(C_{13})，127.9(C_{14})，130.9(C_{15})，74.9(C_{16})，34.6(C_{17})，9.3(C_{18})，49.9(C_{19})，43.5(C_{20})，89.1(C_{21})，173.0(-C=O)，52.2(-OCH_3)。

致谢：川山橙由成都中医学院贾敏如教授采集鉴定。本所仪分室代测大部分光谱，本室杨敬芝代测旋光，北京市微量化学研究所洪少良教授代测部分核磁，本所药理一室李洪燕代测药理活性。

参考文献

1 中国科学院中国植物志编辑委员会．中国植物志．vol63. 1979：24
2 Guo LW, *et al*. Phytochemistry, 1993；34(2)：563
3 Atta-ur-Rahman, *et al*. Phytochemistry, 1983；22(4)：1021
4 Christiene KF, *et al*. Ann Pharm Fr, 1968；26：577
5 Mehri H, *et al*. Ann Pharm Fr, 1972；30：643
6 Bernauer BK, *et al*. Helv Chim Acta, 1969；52：1886
7 李朝明，等．中草药，1987；18(2)：4
8 Zhou YL, *et al*. Planta Med, 1988；54：315
9 Kump WG, *et al*. Helv Chim Acta, 1964；47：1497
10 Pinar W, *et al*. Helv Chim Acta, 1972；55：2972
11 Linde HH, Pharm Acta Helv, 1970；45：248
12 Andriamialisoa RZ, *et al*. Tetrahedron Lett, 1976；3：163

(1998-04-23 收稿)

Studies on the Chemical Constituents of Hemsley Melodinus (*Melodinus hemsleyanus*)

Yan Kexu and Feng Xiaozhang (Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Chinese Xiehe Medical University, Beijing 100050)

Abstract 10 compounds were isolated from *Melodinus hemsleyanus* Diels. and their structures were determined by spectral analysis and chemical reactions. They were 11-hydroxytabersonine (Ⅰ), scandine (Ⅱ), 10-hydroxyscandine (Ⅲ), tubotaiwine (Ⅳ), tubotaiwine N-oxide (Ⅴ), 15α-hydroxykopsinine (Ⅵ), vincoline (Ⅶ), 19*R*-vindolinine N-oxide (Ⅷ), 16 β-hydroxy-19*R*-vindolinine (Ⅸ) and a new compound, 16β-hydroxy-19*S*-vindoline N-oxide (Ⅹ). Pharmacological screening revealed that Ⅰ had antitumor activety.

Key words *Melodinus hemsleyanus* Diels. indole alkaloids 16β-hydroxy-19*S*-vindolinine N-oxide