

普约狗牙花枝叶的生物碱类成分研究

陈秋铃¹, 范春林^{1,2}, 敖运林¹, 孙彪¹, 叶文才^{1,2}, 张晓琦^{1,2*}

1. 暨南大学药学院 中药及天然药物研究所, 广东省现代中药工程技术研究中心, 广东 广州 510632

2. 国家药品监督管理局 中成药质量评价重点实验室, 广东 广州 510632

摘要: 目的 研究夹竹桃科普约狗牙花 *Tabernaemontana sananho* 枝叶的化学成分。方法 利用硅胶、ODS、Sephadex LH-20 等柱色谱技术及薄层色谱、制备液相色谱等方法进行分离、纯化, 根据化合物的理化性质及波谱学数据鉴定其化学结构。结果 从普约狗牙花枝叶的总生物碱部位中分离得到 12 个生物碱类成分, 分别鉴定为冠狗牙花碱氮氧化物 (1)、3-羰基冠狗牙花碱 (2)、3-羰基冠狗牙花羟基伪吲哚碱 (3)、柳叶水甘草碱 (4)、柳叶水甘草碱氮氧化物 (5)、3-羰基柳叶水甘草碱 (6)、5 β -羟基-3-羰基柳叶水甘草碱 (7)、lochnericine (8)、(+)-voaphylline (9)、deacetylakuammiline (10)、去氢骆驼蓬碱 (11) 和咖啡因 (12)。结论 化合物 1 为新的天然产物, 化合物 7 和 12 为首次从该属植物中分离得到, 化合物 2~6、8~11 为首次从该植物中分离得到。

关键词: 普约狗牙花; 夹竹桃科; 生物碱; 冠狗牙花碱氮氧化物; 5 β -羟基-3-羰基柳叶水甘草碱; 咖啡因

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)06-1680-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.06.010

Alkaloids from twigs and leaves of *Tabernaemontana sananho*

CHEN Qiu-ling¹, FAN Chun-lin^{1,2}, AO Yun-lin¹, SUN Biao¹, YE Wen-cai^{1,2}, ZHANG Xiao-qi^{1,2}

1. Institute of Traditional Chinese Medicine & Natural Products, Guangdong Engineering Research Center for Modernization of TCM, College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China

2. Key Laboratory for Quality Evaluation of TCM, National Medical Products Administration, Guangzhou 510632, China

Abstract: Objective To study the chemical constituents of the twigs and leaves of *Tabernaemontana sananho* (Apocynaceae). **Methods** The chemical constituents from the twigs and leaves of *T. sananho* were isolated and purified from by using silica gel, ODS, Sephadex LH-20 column chromatographies, preparative HPLC and TLC. The chemical structures were identified based on their physicochemical properties and spectral analysis. **Results** Twelve alkaloids were isolated and elucidated as coronaridine *N*-oxide (1), 3-oxocoronaridine (2), 3-oxo-7S-coronaridine hydroxyindolenine (3), tabersonine (4), tabersonine *N*-oxide (5), 3-oxotabersonine (6), 5 β -hydroxy-3-oxotabersonine (7), lochnericine (8), (+)-voaphylline (9), deacetylakuammiline (10), harmine (11) and caffeine (12). **Conclusion** Compound 1 was a new natural product, and compounds 7 and 12 were isolated from the genus *Tabernaemontana* for the first time, while the other compounds were firstly obtained from *T. sananho* for the first time.

Key words: *Tabernaemontana sananho* Ruiz & Pav.; Apocynaceae; alkaloid; coronaridine *N*-oxide; 5 β -hydroxy-3-oxotabersonine; caffeine

普约狗牙花 *Tabernaemontana sananho* Ruiz & Pav. 为夹竹桃科 (Apocynaceae) 狗牙花属 *Tabernaemontana* Linn. 植物, 在印第安 Kichwa 语中被称为“sikta”, 主要分布于南美洲北部, 被视为珍贵神圣的植物, 其被当地土著居民用于治疗眼部

伤口、风湿性疼痛、梅毒、脓肿、皮肤疾病等。目前, 从普约狗牙花中仅分离鉴定了 7 个生物碱类成分^[1]。狗牙花属植物富含结构复杂多样的单萜吲哚类生物碱, 本课题组前期从该属植物药用狗牙花、海南狗牙花、台湾狗牙花等中发现了一系列具有新

收稿日期: 2021-11-03

基金项目: 国家重点研发计划“中医药现代化研究”(2017YFC1703802); 国家自然科学基金资助项目(U1801287); 国家自然科学基金资助项目(82073712); 广东省科技计划项目(2020B1111110004); 广州市科技计划项目(20212210005)

作者简介: 陈秋铃(1995—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药及天然药物活性成分研究。Tel: 15602282415 E-mail: ChenQiuling0926@163.com

*通信作者: 张晓琦, 博士, 教授, 博士生导师。E-mail: xqzhang74@hotmail.com

颖骨架且活性良好的化合物^[2-8]。为了进一步阐明普约狗牙花的活性成分, 本实验对普约狗牙花的总生物碱提取物进行研究, 从中分离鉴定了 12 个生物碱类成分 (图 1), 分别为冠狗牙花碱氮氧化物 (coronaridine *N*-oxide, **1**)、3-羰基冠狗牙花碱 (3-oxocoronaridine, **2**)、3-羰基冠狗牙花羟基伪吲哚碱 (3-oxo-7*S*-coronaridine hydroxyindolenine, **3**)、柳叶水甘草碱 (tabersonine, **4**)、柳叶水甘草碱氮氧化物 (tabersonine *N*-oxide, **5**)、3-羰基柳叶水甘草碱 (3-oxotabersonine, **6**)、5β-羟基-3-羰基柳叶水甘草碱 (5β-hydroxy-3-oxotabersonine, **7**)、lochnericine (**8**)、(+)-voaphylline (**9**)、deacetylakuammiline (**10**)、去氢骆驼蓬碱 (harmine, **11**) 和咖啡因 (caffeine, **12**)。其中, 化合物 **1** 为新的天然产物, **7** 和 **12** 为首次从该属植物中分离得到, **2**~**6**、**8**~**11** 为首次从该植物中分离得到。

1 仪器与材料

JASCO V-550 型紫外-可见光谱仪 (日本 JASCO 公司); JASCO FI/IR-480 Plus Fourier Transform 型红外光谱仪 (KBr 压片, 日本 JASCO 公司); JASCO P-1020 型旋光仪 (日本 JASCO 公司); Agilent 6210 ESI/TOF 质谱仪 (美国 Agilent 公司); Bruker AV-400/AV-600 型超导核磁共振仪 (美国 Bruker 公司); Agilent 1200 分析及制备型高效液相色谱仪 (美国安捷伦公司)。

柱色谱用硅胶 (60~100、200~300 目, 青岛

海洋化工公司); 硅胶 GF₂₅₄ 薄层预制板 (烟台化学工业研究所); 碳十八烷基反相键合硅胶 (ODS) 柱色谱材料 (德国 Merck 公司); Sephadex LH-20 柱色谱凝胶 (美国 Pharmacia 公司); X Bridge C₁₈ 分析柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm, 美国 Waters 公司), X Bridge C₁₈ 制备柱 (250 mm×20 mm, 5 μm, 美国 Waters 公司); 高效液相色谱用试剂为色谱纯, 其他为分析纯。

实验用普约狗牙花枝叶于 2019 年 1 月采自厄瓜多尔亚马逊国立大学 (La Universidad Estatal Amazónica), 经暨南大学周光雄教授鉴定为普约狗牙花 *T. sananho* Ruiz & Pav. 的枝叶。标本 (20190107.001.01TS) 保存于亚马逊国立大学亚马逊保护研究中心。

2 提取与分离

取干燥普约狗牙花枝叶 4.7 kg, 粉碎成粗粉, 95%乙醇室温下渗漉提取, 提取液减压浓缩得总浸膏 (350.2 g), 加水混悬后, 用 10%盐酸调 pH 值至 2~3, 氯仿萃取, 酸水层用氨水调 pH 至 9~10, 氯仿萃取, 减压浓缩得到总生物碱部位 (12.6 g)。总生物碱部位经 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱 (二氯甲烷-甲醇 1:1) 除色素后, 再经 ODS 柱色谱, 甲醇-水 (1:9→10:0) 系统梯度洗脱, 经 TLC 和 HPLC 分析后, 合并得到 17 个流分 (Fr. 1~17)。Fr. 2、Fr. 3 和 Fr. 12 分别经 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱 (甲醇) 以及制备型 HPLC 分离纯化得到化合物 **12**

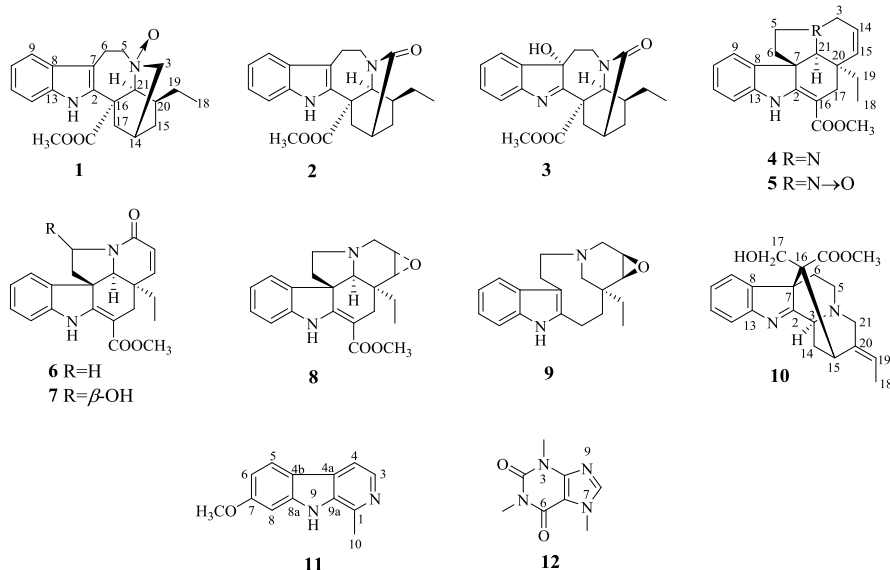


图 1 化合物 1~12 的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of compounds 1—12

(89.0 mg, 乙腈-水 15 : 85, t_R = 5.0 min)、**11** (2.8 mg, 甲醇-水 70 : 30, t_R = 5.8 min)、**4** (87.4 mg, 甲醇-水 80 : 20, t_R = 10.9 min); Fr. 4 (112 mg) 经 Sephadex LH-20 柱色谱 (甲醇), 得到 5 个亚流分 (Fr. 4A~4E), 其中 Fr. 4C 再经制备型 HPLC 分离纯化得到化合物 **3** (14.5 mg, 乙腈-水 35 : 65, t_R = 6.0 min)。Fr. 5 (275 mg) 经 Sephadex LH-20 柱色谱 (二氯甲烷-甲醇, 1 : 1), TLC 分析, 合并得到 3 个亚流分 (Fr. 5A~5C), 其中 Fr. 5B 再经制备型 HPLC 分离纯化得到化合物 **1** (14.1 mg, 乙腈-水 36 : 64, t_R = 6.8 min)、**5** (14.2 mg, 乙腈-水 36 : 64, t_R = 5.6 min)、**10** (6.4 mg, 乙腈-水 36 : 64, t_R = 6.1 min); Fr. 7 (112 mg) 经 Sephadex LH-20 柱色谱 (二氯甲烷-甲醇 1 : 1), TLC 分析后合并得到 5 个亚流分 (Fr. 7A~7E), 其中 Fr. 7C 再经制备型 HPLC 分离纯化得到化合物 **7** (4.6 mg, 乙腈-水 40 : 60, t_R = 8.9 min); Fr. 8 (144 mg) 经 Sephadex LH-20 柱色谱 (二氯甲烷-甲醇 1 : 1), TLC 分析, 合并得到 2 个亚流分 (Fr. 8A~8B), 其中 Fr. 8B 再经制备型 HPLC 分离纯化得到化合物 **2** (41.4 mg, 乙腈-水 40 : 60, t_R = 15.5 min)、**6** (26.3 mg, 乙腈-水 40 : 60, t_R = 12.1 min); Fr. 9 (209 mg) 经 Sephadex LH-20 柱色谱 (二氯甲烷-甲醇 1 : 1), TLC 分析, 合并得到 3 个亚流分 (Fr. 9A~9C), 其中 Fr. 9C 再经制备型 HPLC 分离纯化得到化合物 **8** (110.0 mg, 乙腈-水 45 : 55, t_R = 24.9 min); Fr. 10 (237 mg) 经 Sephadex LH-20 柱色谱 (二氯甲烷-甲醇 1 : 1), TLC 分析, 合并得到 4 个亚流分 (Fr. 10A~10D), 其中 Fr. 10D 再经制备型 HPLC 分离纯化得到化合物 **9** (6.4 mg, 乙腈-水 60 : 40, t_R = 15.1 min)。

3 结构鉴定

化合物 **1**: 黄色油状物 (甲醇), 改良碘化铋钾反应呈阳性, 推测可能为生物碱类化合物。 $[\alpha]_D^{25}$ -7.0° (c 0.35, CH₃OH); UV λ_{max}^{MeOH} (nm): 219, 281; IR ν_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3363, 2953, 2870, 1732, 1650, 1458, 1384, 746; HR-ESI-MS m/z : 355.201 6 [M+H]⁺, 分子式为 C₂₁H₂₆N₂O₃。¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) 谱图显示 4 个芳香氢信号 δ_H 7.44 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.9 Hz) 和 7.02 (1H, t, J = 7.9 Hz) 提示存在邻二取代苯环; δ_H 4.22 (1H, s), 4.06 (2H, m), 3.79 (1H, m), 3.44 (1H, m) 为 5 个连接 *N* 原子的质子信号; 1 个甲氧基质子信号 δ_H 3.78 (3H, s); 1 个甲基质子信号 δ_H 0.96 (3H, t,

J = 7.4 Hz)。¹³C-NMR 及 DEPT-135 (150 MHz, CD₃OD) 谱中显示该化合物有 21 个碳信号, 分别为 1 个羰基信号 (δ_C 174.2), 5 个季碳信号 (δ_C 137.6, 136.3, 128.6, 109.7, 53.5), 7 个叔碳信号 (δ_C 123.4, 120.4, 118.9, 112.1, 73.1, 41.1, 27.8), 6 个亚甲基信号 (δ_C 79.4, 70.1, 35.1, 31.6, 30.8, 21.1), 1 个甲基信号 (δ_C 13.0), 1 个甲氧基信号 (δ_C 53.8)。化合物 **1** 与已知化合物冠狗牙花碱 (coronaridine) [8] 比较仅多了 16 个质量数, 同时两者的 ¹H 和 ¹³C-NMR 数据相似, 主要区别在于化合物 **1** 中与 *N* 原子相连的 C-3、C-5、C-21 的化学位移 (δ_C 70.1, 79.4, 73.1) 向低场移动; 同时在 HMBC 谱中可观察到, δ_H 4.06 (H-5 α /5 β) 与 δ_C 109.7 (C-7), 73.1 (C-21) 有远程相关, δ_H 4.22 (H-21) 与 δ_C 136.3 (C-2), 79.4 (C-5), 70.1 (C-3), 35.1 (C-17) 有远程相关, δ_H 3.44 (H-3 β) 与 δ_C 35.1 (C-17) 有远程相关 (图 2), 说明化合物 **1** 为 coronaridine 的氮氧化物。借助于 1D 和 2D NMR 数据, 对化合物 **1** 的 ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 信号进行了全归属 (表 1)。在化合物 **1** 的 NOESY 谱中可观察到 δ_H 4.22 (H-21) 与 0.96 (H-18), 1.54 (H-20), 3.41 (H-6 α) 有 NOE 相关, δ_H 1.54 (H-20) 与 δ_H 3.78 (OCH₃), 2.96 (H-17 α), 1.98 (H-15 α) 有 NOE 相关, 另外 δ_H 3.13 (H-6 β) 与 3.44 (H-3 β) 有 NOE 相关。因此可确定化合物 **1** 的相对构型与已知化合物 coronaridine 一致。

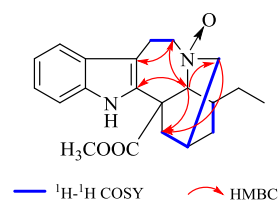


图 2 化合物 **1** 的主要 ¹H-¹H COSY 和 HMBC 相关
Fig. 2 Key ¹H-¹H COSY and HMBC correlations of compound **1**

为了进一步确定化合物 **1** 的绝对构型, 对化合物 **1** 与已知化合物 coronaridine 进行了 ECD 测试, 比较分析发现两者在 250 nm 处有正的 cotton 效应, 在 285 nm 处有负的 cotton 效应。化合物 **1** 与 coronaridine 的实验 ECD 图谱基本一致, 故确定了化合物 **1** 的绝对构型为 14*R*, 16*S*, 20*S*, 21*S*。综合以上理化性质与波谱数据, 将其进一步与文献报道 [9] 对比, 确定化合物 **1** 为冠狗牙花碱氮氧化物 (coronaridine *N*-oxide), 为新的天然产物。

化合物 **2**: 黄色粉末 (甲醇), 改良碘化铋钾反应

表 1 化合物 1 的 ^1H - 和 ^{13}C -NMR 数据 (600/150 MHz, CD_3OD)
Table 1 ^1H - and ^{13}C -NMR data of compound 1 (600/150 MHz, CD_3OD)

碳位	δ_{H}	δ_{C}	碳位	δ_{H}	δ_{C}
2		136.3	14	2.30 (1H, brs)	27.8
3 α	3.79 (1H, m)	70.1	15 α	1.98 (1H, m)	30.8
3 β	3.44 (1H, m)		15 β	1.87 (1H, m)	
5	4.06 (2H, m)	79.4	16		53.5
6 α	3.40 (1H, m)	21.1	17 α	2.96 (1H, d, $J = 4.2$ Hz)	35.1
6 β	3.13 (1H, ddd, $J = 17.8, 8.5, 4.5$ Hz)		17 β	1.87 (1H, m)	
7		109.7	18	0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz)	13.0
8		128.6	19a	2.13 (1H, m)	31.6
9	7.44 (1H, d, $J = 7.9$ Hz)	118.9	19b	1.91 (1H, m)	
10	7.02 (1H, t, $J = 7.9$ Hz)	120.4	20	1.54 (1H, m)	41.1
11	7.10 (1H, t, $J = 7.9$ Hz)	123.4	21	4.22 (1H, s)	73.1
12	7.29 (1H, d, $J = 7.9$ Hz)	112.1	-OCH ₃	3.78 (3H, s)	53.8
13		137.6	C=O		174.2

呈阳性。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -44.2^\circ$ (c 0.50, CH_3OH); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 220, 283; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3310, 2956, 2873, 1729, 1664, 1457, 1438, 748; HR-ESI-MS m/z : 353.184 7 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 分子式为 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.49 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-9), 7.28 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-12), 7.08 (1H, td, $J = 7.8, 1.1$ Hz, H-11), 7.02 (1H, td, $J = 7.8, 1.1$ Hz, H-10), 4.65 (1H, s, H-21), 4.37 (1H, m, H-5 α), 3.73 (3H, s, OCH₃), 3.30 (1H, m, H-5 β), 3.26 (2H, m, H-6), 2.86 (1H, dd, $J = 13.8, 1.4$ Hz, H-17 α), 2.58 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, H-20), 2.25 (1H, m, H-17 β), 2.10 (1H, m, H-15 α), 1.78 (1H, m, H-14), 1.53 (1H, dd, $J = 13.9, 7.4$ Hz, H-19a), 1.42 (1H, m, H-19b), 1.34 (1H, m, H-15 β), 1.02 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, H-18); ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 178.8 (C-3), 173.8 (-C=O), 137.8 (C-2), 136.0 (C-13), 128.8 (C-8), 122.8 (C-11), 120.0 (C-10), 118.8 (C-9), 111.8 (C-12), 109.4 (C-7), 57.9 (C-21), 57.2 (C-16), 53.4 (OCH₃), 44.2 (C-5), 39.5 (C-20), 36.4 (C-14), 36.3 (C-17), 32.1 (C-15), 28.7 (C-19), 21.8 (C-6), 11.6 (C-18)。以上数据与文献对比^[7], 鉴定化合物 2 为 3-羰基冠狗牙花碱。

化合物 3: 黄色粉末 (甲醇), 改良碘化铋钾反应呈阳性。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -48.6^\circ$ (c 0.73, CH_3OH); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 221, 278; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3206, 2956, 2930, 2886, 2877, 1745, 1649, 1562, 1479, 1459, 1381, 768; HR-ESI-MS m/z : 369.181 6 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 分

子式为 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ 。 ^1H -NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.41 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H-12), 7.40 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H-9), 7.36 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, H-11), 7.30 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, H-10), 5.01 (1H, d, $J = 0.4$ Hz, H-21), 4.26 (1H, ddd, $J = 13.4, 5.1, 1.5$ Hz, H-5 α), 3.72 (3H, s, OCH₃), 3.39 (1H, dd, $J = 13.4, 2.9$ Hz, H-5 β), 3.06 (1H, dd, $J = 14.2, 1.8$ Hz, H-17 α), 2.54 (1H, m, H-14), 2.33 (1H, ddd, $J = 14.2, 3.9, 2.9$ Hz, H-17 β), 2.27 (1H, ddd, $J = 14.4, 2.8, 1.6$ Hz, H-6 α), 2.06 (1H, ddd, $J = 13.3, 10.1, 3.2$ Hz, H-15 α), 1.70 (1H, m, H-20), 1.49 (1H, m, H-19a), 1.45 (1H, m, H-19b), 1.38 (1H, m, H-6 β), 1.29 (1H, ddt, $J = 13.3, 5.5, 2.6$ Hz, H-15 β), 0.98 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, H-18); ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 190.1 (C-2), 178.6 (C-3), 172.2 (-C=O), 152.0 (C-13), 142.9 (C-8), 130.6 (C-11), 128.4 (C-10), 123.2 (C-9), 121.4 (C-12), 89.0 (C-7), 61.7 (C-21), 60.3 (C-16), 53.6 (OCH₃), 44.6 (C-5), 39.7 (C-14), 39.4 (C-6), 37.8 (C-17), 36.1 (C-20), 31.2 (C-15), 28.6 (C-19), 11.7 (C-18)。以上数据与文献对比^[10], 鉴定化合物 3 为 3-羰基冠狗牙花羟基伪吡啶碱。

化合物 4: 黄色粉末 (甲醇), 改良碘化铋钾反应呈阳性。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -121.7^\circ$ (c 0.87, CH_3OH); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 199, 296, 328; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3377, 2960, 2872, 1672, 1606, 1464, 1436, 1378, 749; HR-ESI-MS m/z : 337.193 9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 分子式为

$C_{21}H_{24}N_2O_2$ 。 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.28 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, H-9), 7.16 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-11), 6.96 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, H-12), 6.90 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-10), 5.83 (1H, dd, $J = 9.9, 4.0$ Hz, H-14), 5.73 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, H-15), 3.80 (3H, s, OCH_3), 3.47 (1H, dd, $J = 15.8, 4.5$ Hz, H-3 α), 3.22 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-3 β), 3.03 (1H, m, H-5 α), 2.75 (2H, m, H-5 β , 21), 2.59 (1H, d, $J = 15.3$ Hz, H-17 α), 2.50 (1H, d, $J = 15.3$ Hz, H-17 β), 2.04 (1H, td, $J = 11.3, 6.4$ Hz, H-6 α), 1.75 (1H, dd, $J = 11.3, 4.4$ Hz, H-6 β), 1.01 (1H, dt, $J = 15.0, 7.4$ Hz, H-19a), 0.89 (1H, dq, $J = 15.0, 7.4$ Hz, H-19b), 0.66 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, H-18); ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 170.0 (-C=O), 167.9 (C-2), 144.7 (C-13), 139.1 (C-8), 134.0 (C-15), 128.8 (C-11), 126.1 (C-14), 122.3 (C-9), 121.7 (C-10), 110.6 (C-12), 92.5 (C-16), 71.2 (C-21), 56.6 (C-7), 51.8 (C-5), 51.5 (C-3), 51.4 (OCH_3), 46.0 (C-6), 42.4 (C-20), 29.9 (C-19), 27.9 (C-17), 7.8 (C-18)。以上数据与文献对比^[11], 鉴定化合物 **4** 为柳叶水甘草碱。

化合物 **5**: 黄色油状物 (甲醇), 改良碘化铯钾反应呈阳性。 $[\alpha]_D^{25} -36.6^\circ$ (c 0.68, CH_3OH); $UV \lambda_{max}^{MeOH}$ (nm): 225, 294, 334; $IR \nu_{max}^{KBr}$ (cm^{-1}): 3374, 2963, 2879, 1677, 1611, 1466, 1439, 1386, 753; HR-ESI-MS m/z : 353.185 8 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{21}H_{24}N_2O_3$ 。 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.41 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H-9), 7.17 (1H, td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, H-11), 6.96 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H-12), 6.90 (1H, td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, H-10), 5.82 (2H, m, H-14, 15), 4.28 (1H, dd, $J = 17.1, 3.2$ Hz, H-3 α), 4.20 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, H-3 β), 3.82 (1H, m, H-5 α), 3.77 (3H, s, OCH_3), 3.69 (1H, s, H-21), 3.56 (1H, m, H-6 α), 2.74 (2H, m, H-5 β , 17 α), 2.31 (1H, dd, $J = 12.4, 9.1$ Hz, H-6 β), 2.24 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, H-17 β), 1.19 (2H, m, H-19), 0.74 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, H-18); ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 169.5 (-C=O), 164.2 (C-2), 145.3 (C-13), 137.2 (C-8), 132.7 (C-15), 129.8 (C-11), 128.3 (C-14), 122.3 (C-9), 119.0 (C-10), 110.3 (C-12), 89.6 (C-16), 85.6 (C-21), 69.4 (C-3), 64.0 (C-5), 58.7 (C-7), 51.6 (OCH_3), 43.3 (C-6), 42.6 (C-20), 33.2 (C-17), 31.8 (C-19), 8.0 (C-18)。以上数据与文献对比^[12], 鉴定化合物 **5** 为柳叶水甘草碱氮氧化物。

化合物 **6**: 白色粉末 (甲醇), 改良碘化铯钾反应呈阳性。 $[\alpha]_D^{25} -10.1^\circ$ (c 0.88, CH_3OH); $UV \lambda_{max}^{MeOH}$ (nm):

201, 294, 329; $IR \nu_{max}^{KBr}$ (cm^{-1}): 3377, 2965, 2878, 1662, 1606, 1478, 1439, 1384, 753; HR-ESI-MS m/z : 351.171 0 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{21}H_{22}N_2O_3$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.19 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-9), 7.17 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H-11), 6.90 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H-10), 6.88 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-12), 6.42 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H-14), 5.88 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H-15), 4.24 (1H, dd, $J = 11.7, 6.9$ Hz, H-5 α), 3.94 (1H, d, $J = 1.1$ Hz, H-21), 3.73 (3H, s, OCH_3), 3.34 (1H, td, $J = 11.7, 5.5$ Hz, H-5 β), 2.58 (1H, dd, $J = 15.6, 1.9$ Hz, H-17 α), 2.30 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, H-17 β), 2.11 (1H, m, H-6 α), 1.79 (1H, m, H-6 β), 1.04 (1H, dt, $J = 14.0, 7.4$ Hz, H-19a), 0.97 (1H, dt, $J = 14.0, 7.4$ Hz, H-19b), 0.68 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, H-18); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.3 (-C=O), 165.3 (C-2), 161.6 (C-3), 145.6 (C-15), 142.9 (C-13), 135.5 (C-8), 128.8 (C-11), 122.7 (C-14), 121.5 (C-9), 121.3 (C-10), 110.0 (C-12), 90.2 (C-16), 66.5 (C-21), 56.8 (C-7), 51.2 (OCH_3), 43.5 (C-6), 43.4 (C-5), 40.5 (C-20), 27.2 (C-19), 26.1 (C-17), 7.4 (C-18)。以上数据与文献对比^[13-14], 鉴定化合物 **6** 为 3-羰基柳叶水甘草碱。

化合物 **7**: 黄色油状物 (甲醇), 改良碘化铯钾反应呈阳性。 $[\alpha]_D^{25} -40.0^\circ$ (c 0.47, CH_3OH); $UV \lambda_{max}^{MeOH}$ (nm): 201, 291, 330; $IR \nu_{max}^{KBr}$ (cm^{-1}): 3381, 2967, 2930, 2882, 1661, 1606, 1436, 1384, 754; HR-ESI-MS m/z : 367.166 4 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{21}H_{22}N_2O_4$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.04 (1H, s, NH), 7.66 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, H-9), 7.17 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-11), 6.95 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-10), 6.84 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, H-12), 6.54 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H-15), 6.12 (1H, d, $J = 4.6$ Hz, H-5), 5.93 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H-14), 4.39 (1H, brs, H-21), 3.77 (3H, s, OCH_3), 2.61 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H-17 α), 2.14 (2H, m, H-6), 2.07 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H-17 β), 1.07 (2H, m, H-19), 0.72 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, H-18); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.5 (-C=O), 166.9 (C-2), 162.8 (C-3), 147.9 (C-15), 143.0 (C-13), 135.3 (C-8), 128.5 (C-11), 124.6 (C-9), 122.8 (C-14), 121.7 (C-10), 109.5 (C-12), 89.8 (C-16), 80.1 (C-5), 66.6 (C-21), 56.4 (C-7), 51.3 (OCH_3), 50.4 (C-6), 40.9 (C-20), 26.6 (C-19), 25.8 (C-17), 7.5 (C-18)。以上数据与文献对比^[15], 鉴定化合物 **7** 为 5 β -羟基-3-羰基柳叶水甘草碱。

化合物 **8**: 白色粉末 (甲醇), 改良碘化铯钾反

应呈阳性。 $[\alpha]_D^{25} -87.4^\circ$ (c 0.98, CH_3OH) ;
 $\text{UV } \lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 203, 287, 327; $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3363, 2965, 1665, 1604, 1464, 1434, 1381, 757 ;
 HR-ESI-MS m/z : 353.187 1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 分子式为 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.93 (1H, s, NH), 7.13 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H-9), 7.12 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H-11), 6.84 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H-10), 6.80 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H-12), 3.78 (3H, s, OCH_3), 3.49 (2H, m, H-3 α , 14), 3.10 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, H-15), 2.88 (2H, m, H-3 β , 5 α), 2.51 (4H, m, H-5 β , 17 α , 17 β , 21), 1.94 (1H, m, H-6 α), 1.70 (1H, dd, $J = 11.5, 4.4$ Hz, H-6 β), 1.12 (1H, dt, $J = 14.6, 7.4$ Hz, H-19a), 0.89 (1H, m, H-19b), 0.73 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, H-18); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.9 (-C=O), 167.8 (C-2), 143.1 (C-13), 137.6 (C-8), 127.8 (C-11), 121.5 (C-9), 120.8 (C-10), 109.5 (C-12), 90.7 (C-16), 67.6 (C-21), 57.3 (C-15), 55.0 (C-7), 54.0 (C-14), 51.2 (OCH_3), 50.7 (C-5), 50.2 (C-3), 44.8 (C-6), 41.1 (C-20), 24.5 (C-19), 23.3 (C-17), 7.3 (C-18)。以上数据与文献对比^[16], 鉴定化合物 **8** 为 lochnericine。

化合物 **9**: 黄色粉末 (甲醇), 改良碘化铋钾反应呈阳性。 $[\alpha]_D^{25} + 20.2^\circ$ (c 0.60, CH_3OH) ;
 $\text{UV } \lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 226, 286; $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3346, 2963, 1460, 1436, 740; HR-ESI-MS m/z : 297.197 4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 分子式为 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.80 (1H, s, NH), 7.45 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H-9), 7.28 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H-12), 7.10 (1H, td, $J = 7.5$ Hz, H-11), 7.06 (1H, td, $J = 7.5$ Hz, H-10), 4.17 (1H, t, $J = 13.2$ Hz, H-16 α), 3.30 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-3 α), 3.14 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, H-14), 2.93 (1H, dd, $J = 4.0, 1.2$ Hz, H-15), 2.83 (2H, m, H-6), 2.73 (1H, dd, $J = 14.3, 6.6$ Hz, H-5 α), 2.68 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-3 β), 2.60 (1H, dt, $J = 13.2, 3.7$ Hz, H-16 β), 2.38 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-21 α), 2.32 (1H, ddd, $J = 13.4, 10.0, 3.7$ Hz, H-17 α), 2.23 (1H, dd, $J = 14.3, 7.5$ Hz, H-5 β), 1.74 (1H, t, $J = 13.0$ Hz, H-17 β), 1.71 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-21 β), 1.13 (2H, qd, $J = 7.4, 2.1$ Hz, H-19), 0.75 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, H-18); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ : 139.5 (C-2), 135.7 (C-13), 128.7 (C-8), 120.7 (C-11), 118.9 (C-10), 117.8 (C-9), 110.2 (C-12), 109.8 (C-7), 59.5 (C-15), 58.7 (C-21), 53.9 (C-3), 53.6 (C-5), 52.5 (C-14), 36.6 (C-17), 33.8 (C-20), 32.4 (C-19), 26.2 (C-6), 23.4 (C-16), 7.5

(C-18)。以上数据与文献对比^[17], 鉴定化合物 **9** 为 (+)-voaphylline。

化合物 **10**: 黄色油状物 (甲醇), 改良碘化铋钾反应呈阳性。 $[\alpha]_D^{25} + 31.5^\circ$ (c 0.65, CH_2Cl_2) ;
 $\text{UV } \lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 220, 282, 335; $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3402, 2963, 1728, 1601, 1459, 1386, 756; HR-ESI-MS m/z : 353.185 5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 分子式为 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.57 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H-9), 7.55 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H-12), 7.36 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, H-11), 7.22 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, H-10), 5.54 (1H, q, $J = 7.1$ Hz, H-19), 4.47 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, H-3), 4.09 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, H-21 α), 3.80 (3H, s, OCH_3), 3.74 (1H, m, H-5 α), 3.53 (1H, m, H-15), 3.23 (1H, m, H-21 β), 2.91 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, H-17 α), 2.71 (2H, m, H-6 α , 17 β), 2.52 (1H, m, H-14 α), 2.50 (1H, m, H-6 β), 1.99 (1H, dd, $J = 14.2, 3.5$ Hz, H-5 β), 1.90 (1H, m, H-14 β), 1.67 (3H, dd, $J = 7.1, 2.5$ Hz, H-18); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_3OD) δ : 192.1 (C-2), 174.6 (-C=O), 155.9 (C-13), 145.8 (C-20), 140.0 (C-8), 129.4 (C-11), 127.4 (C-10), 126.5 (C-9), 121.6 (C-19), 121.3 (C-12), 63.8 (C-17), 61.5 (C-16), 60.2 (C-7), 55.7 (C-3), 54.3 (C-5), 52.7 (C-21), 52.4 (OCH_3), 38.9 (C-6), 35.0 (C-15), 31.4 (C-14), 13.9 (C-18)。以上数据与文献的对比^[18], 鉴定化合物 **10** 为 deacetylakuammiline。

化合物 **11**: 黄色粉末 (甲醇), 改良碘化铋钾反应呈阳性。 $\text{UV } \lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 241, 299, 334 ;
 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3423, 2965, 2885, 2833, 1626, 1565, 1454, 815; HR-ESI-MS m/z : 213.104 6 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 分子式为 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.11 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, H-3), 7.99 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H-5), 7.80 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, H-4), 7.05 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, H-8), 6.87 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, H-6), 3.92 (3H, s, OCH_3), 2.78 (3H, s, H-10); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ : 162.6 (C-7), 144.2 (C-1), 142.1 (C-8a), 138.0 (C-3), 136.3 (C-9a), 130.1 (C-4a), 123.5 (C-5), 116.4 (C-4b), 113.3 (C-4), 110.9 (C-6), 95.4 (C-8), 56.0 (OCH_3), 19.5 (C-10)。以上数据与文献对比^[19], 鉴定化合物 **11** 为去氢骆驼蓬碱。

化合物 **12**: 白色粉末 (甲醇), 改良碘化铋钾反应呈阳性。 $\text{UV } \lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 200, 273; $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 2953, 1701, 1661, 1549, 1486; HR-ESI-MS m/z : 195.087 0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 分子式为 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.26 (1H, s, H-8), 3.71 (3H, s, $N_7\text{-CH}_3$), 3.27 (3H, s, $N_3\text{-CH}_3$), 3.09 (3H, s, $N_1\text{-CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 155.3 (C-6), 151.6 (C-2), 148.6 (C-4), 141.4 (C-8), 107.5 (C-5), 33.5 ($N_7\text{-CH}_3$), 29.6 ($N_3\text{-CH}_3$), 27.8 ($N_1\text{-CH}_3$)。以上数据与文献对比^[20], 鉴定化合物 **12** 为咖啡因。

4 讨论

目前国内外对普约狗牙花的化学成分研究报道少, 本实验从普约狗牙花的总生物碱部位分离鉴定了 12 个化合物, 包括 3 个依波加明类生物碱, 6 个白坚木类生物碱, 1 个柯南因-士的宁类生物碱, 2 个其他类生物碱。据文献报道, 单萜吲哚类生物碱具有良好的抗肿瘤活性^[21]。化合物 **2** 对乳腺癌 SKBR-3 细胞和黑色素瘤 C-8161 细胞具有细胞毒性^[22]。化合物 **4** 对胃癌 SGC7901 细胞、胆管癌 QBC939 细胞、膀胱癌 5637 细胞、卵巢癌 OC316 细胞、非小细胞肺癌 A549 细胞、肝癌 SMMC7721 细胞、脑星形胶质母细胞瘤 U87MG 细胞、乳腺癌 MCF-7 细胞、结肠癌 HCT-116 细胞、宫颈癌 HeLa 细胞 10 种肿瘤细胞株的半数抑制剂浓度 (median inhibition concentration, IC_{50}) 在 $(4.8 \pm 0.4) \sim (22.5 \pm 1.4)$ $\mu\text{g/mL}$, 其中对 SGC7901 细胞的细胞毒性最强; 化合物 **6** 和化合物 **8** 对 SGC7901 细胞的 IC_{50} 分别为 (13.1 ± 1.0) 、 (12.1 ± 0.9) $\mu\text{g/mL}$ ^[16]。化合物 **11** 通过诱导 Twist1 降解来抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭^[23]。本实验丰富了对普约狗牙花化学成分的认识, 为阐明其药效物质基础提供了数据支持, 也为它的开发应用提供了科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Luzuriaga-Quichimbo C X, Ruiz-Téllez T, Blanco-Salas J, et al. Scientific validation of the traditional knowledge of Sikta ("*Tabernaemontana sananho*", Apocynaceae) in the Canelo-Kichwa Amazonian community [J]. *Mediterr Bot*, 1970, 39(2): 183-191.
- [2] Liu Z W, Yang T T, Wang W J, et al. Ervahainine A, a new cyano-substituted oxindole alkaloid from *Ervatamia hainanensis* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2013, 54(48): 6498-6500.
- [3] Tang B Q, Wang W J, Huang X J, et al. Iboga-type alkaloids from *Ervatamia officinalis* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(8): 1839-1846.
- [4] Liu Z W, Huang X J, Xiao H L, et al. New iboga-type alkaloids from *Ervatamia hainanensis* [J]. *RSC Adv*, 2016, 6(36): 30277-30284.
- [5] Liu Z W, Tang B Q, Zhang Q H, et al. Ervaoffines E-G, three iboga-type alkaloids featuring ring C cleavage and rearrangement from *Ervatamia officinalis* [J]. *RSC Adv*, 2017, 7(35): 21883-21889.
- [6] Liu Z W, Zhang J, Li S T, et al. Ervadivamines A and B, two unusual trimeric monoterpenoid indole alkaloids from *Ervatamia divaricata* [J]. *J Org Chem*, 2018, 83(17): 10613-10618.
- [7] 张清华, 丁云, 白文鑫, 等. 台湾狗牙花枝叶的生物碱类成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1471-1475.
- [8] 李松涛, 白文鑫, 袁孟菲, 等. 药用狗牙花枝叶的生物碱类成分研究 [J]. 中草药, 2019, 50(4): 802-807.
- [9] Langlois N, Guéritte F, Langlois Y, et al. Application of a modification of the Polonovski reaction to the synthesis of vinblastine-type alkaloids [J]. *J Am Chem Soc*, 1976, 98(22): 7017-7024.
- [10] 唐本钦, 黄树生, 杨文豪, 等. 广西狗牙花根的化学成分研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(3): 355-358.
- [11] Wenkert E, Cochran D W, Hagaman E W, et al. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of naturally occurring substances. XIX. *Aspidosperma* alkaloids [J]. *J Am Chem Soc*, 1973, 95(15): 4990-4995.
- [12] Achenbach H, Benirschke M, Torrenegra R. Alkaloids and other compounds from seeds of *Tabernaemontana cymosa* [J]. *Phytochemistry*, 1997, 45(2): 325-335.
- [13] Aimi N, Asada Y, Sakai S, et al. Studies on plants containing indole alkaloids. VII. Isolation of several *Aspidosperma*- and vincamine-type alkaloids from the seeds of *Amsonia elliptica* Roem. et Schult [J]. *Chem Pharm Bull*, 1978, 26(4): 1182-1187.
- [14] 李琴, 白珂珂, 李延芳. 伏康树籽中吲哚类生物碱的分离与纯化 [J]. 华西药学杂志, 2018, 33(1): 16-19.
- [15] Shao S, Zhang H, Yuan C M, et al. Cytotoxic indole alkaloids from the fruits of *Melodinus cochinchinensis* [J]. *Phytochemistry*, 2015, 116: 367-373.
- [16] Li X, Deng Y, Kang L C, et al. Cytotoxic active ingredients from the seeds of *Voacanga africana* [J]. *S Afr N J Bot*, 2021, 137: 311-319.
- [17] Eles J, Kalas G, Greiner I, et al. Synthesis of *Vinca* alkaloids and related compounds. 100. Stereoselective oxidation reactions of compounds with the aspidospermane and quebrachamine ring system. First synthesis of some alkaloids containing the epoxy ring [J]. *J Org Chem*, 2002, 67(21): 7255-7260.
- [18] Kan C, Deverre J R, Sevenet T, et al. Indole alkaloids from *Kopsia deverrei* [J]. *Nat Prod Lett*, 1995, 7(4): 275-281.
- [19] Sun W, Ma Z Y, Zhang X, et al. Secondary metabolites of

- Petrosimonia sibirica* [J]. *Chem Nat Compd*, 2015, 51(3): 530-531.
- [20] Yang X, Zhou S L, Ma A C, *et al*. Chemical profiles and identification of key compound caffeine in marine-derived traditional Chinese medicine *Ostrea concha* [J]. *Mar Drugs*, 2012, 10(5): 1180-1191.
- [21] Mohammed A E, Abdul-Hameed Z H, Alotaibi M O, *et al*. Chemical diversity and bioactivities of monoterpene indole alkaloids (MIAs) from six Apocynaceae genera [J]. *Molecules*, 2021, 26(2): 488.
- [22] Pereira P S, de Castro França S, de Oliveira P V A, *et al*. Chemical constituents from *Tabernaemontana catharinensis* root bark: A brief NMR review of indole alkaloids and *in vitro* cytotoxicity [J]. *Quím Nova*, 2008, 31(1): 20-24.
- [23] Ebtesam N, Jade L, Brandon L, *et al*. Harmine inhibits breast cancer cell migration and invasion by inducing the degradation of Twist1 [J]. *Plos One*, 2021, 16(2): e0247652-e0247652.

[责任编辑 王文倩]