

喜树中的吲哚生物碱

林隆泽* 沈积慧 贺湘 张文毅**

(中国科学院上海药物研究所, 上海)

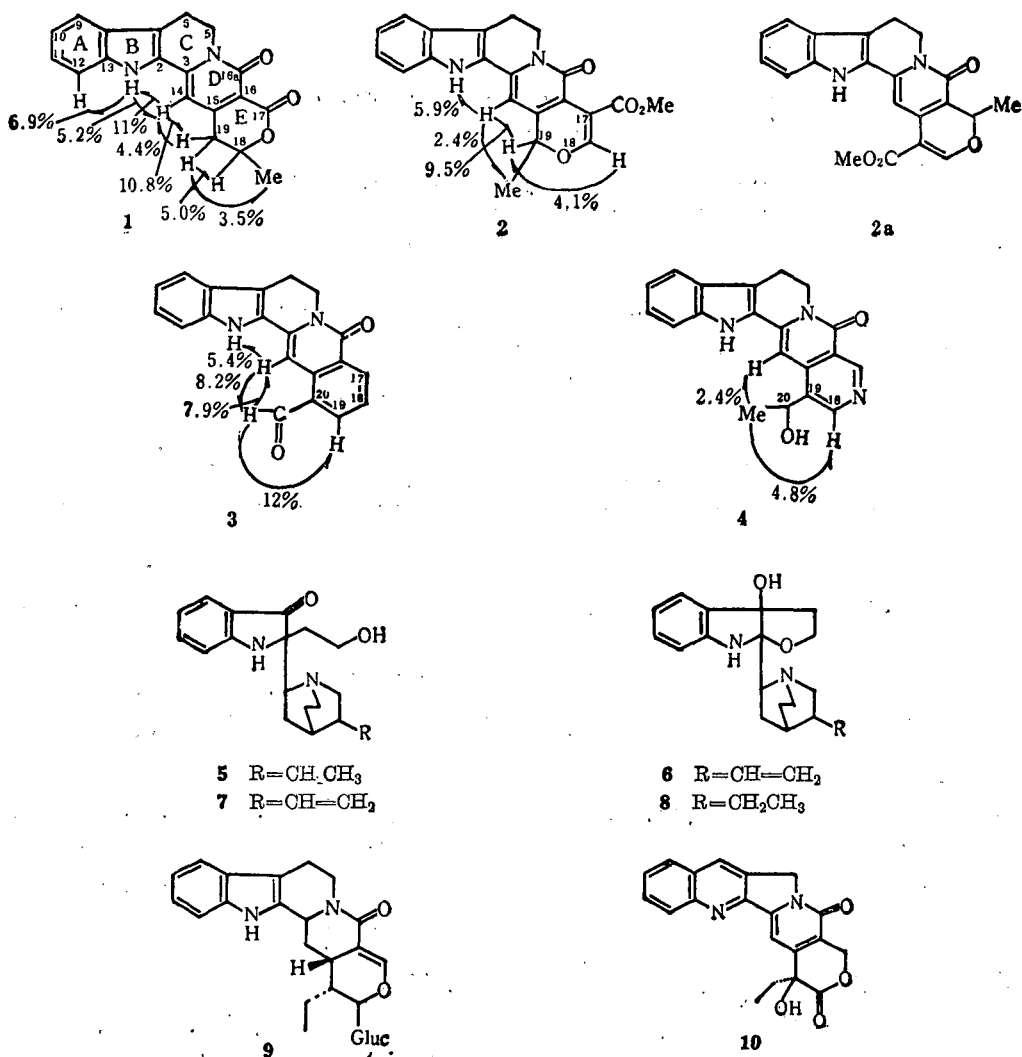
从喜树 (*Camptotheca acuminata* Decne) 果中分到五个微量吲哚类生物碱, 其中两个为新生物碱, 分别为 camptacumotine (1) 和 camptacumanine (2), 另外三个为已知生物碱 naucleficine (3), angustoline (4) 和新天然产物二氢异喹胺 (dihydroisoquinamine, 5)。

前文曾报道从喜树果中分到吲哚生物碱喜果甙 (vincoside lactam 或 isovincoside lactam)^[1], 最近又从广西河池地区综合研究所生产喜树碱的母液中分到八个吲哚生物碱。其中五个分别鉴定为新生物碱 camptacumotine (1) 和 camptacumanine (2), 已知生物碱 naucleficine (3), angustoline (4) 及新天然产物二氢异喹胺 (dihydroisoquinamine, 5)。这些化合物均首次从喜树中分到, 现报道其分离和鉴定。

将除去酸性酚类物质和碱溶性物质的喜树碱母液经硅胶柱层析, 用氯仿及含丙酮的氯仿洗脱, 依次得到化合物 3、CA-2、CA-7、CA-9、5、2、1 和 4。化合物 CA-2、CA-7、CA-9 的鉴定将另文报道。

化合物 1 为深黄色针状结晶, m. p. 273—5°C (分解), $[\alpha]_D^{25} -12.24^\circ$ (c0.1062, 吡啶)。质谱确定分子式为 $C_{19}H_{16}N_2O_3$, 紫外光谱的最大波长吸收峰在 416 nm, 并在 3650 Å 紫外荧光下呈绿色荧光, 提示有一个高度共轭体系。红外光谱吸收峰 1693、1630 和 3357 cm^{-1} 示有羰基、酰胺基和胺基或羟基。核磁共振谱 (见表 1) 在芳香质子区有 δ 7.45 (1H, d, 12-H)、 δ 7.64 (1H, d, 9-H)、7.10 (1H, m, 10-H)、7.28 (1H, m, 11-H) ppm, 双照射实验表明它们间有相应的偶合关系, 因此它们应为同环上互为邻位并列的四个芳香质子。 δ 3.10 (1H, dd, 6-H) ppm 和与之偶合的 δ 4.20 (1H, m, 5 β -H)、4.34 (1H, m, 5 α -H) ppm 提示有 $=C-CH_2-CH_2-N$ 片段。 δ 4.54 (1H, m, 18-H) ppm 出现在低场, 表明其与氧原子相连接, 同时又与 δ 1.37 (3H, d, 18-Me) 和 2.28 (2H, d, 19-H) ppm 相偶合, 因此应有 $=C-CH_2-CH(OH_3)-O-$ 片段。此外尚有 δ 6.67 (1H, s, 14-H) 和 11.99 ppm。 δ 11.99 ppm 信号在室温下不与重水交换, 当加热 4h 后即消失, 表明其为 NH 信号。NOE 差谱 (NOED) 的结果 (列在其结构式上) 表明, 19-H (δ 2.28 ppm) 与 14-H (δ 6.67 ppm) 在空间上相互邻近。NH 与 12-H (δ 7.45 ppm) 和 14-H (δ 6.67 ppm) 在空间上相互接近, 至此可给出其结构式如图所示。分子中有两个氧原子则分别连到 17-O 和 16 α -C 上而形成内酯基和酰胺基, 余下一个氧原子形成吡喃环 (E 环)。

化合物 2 分子式为 $C_{21}H_{18}N_2O_4$, 其光谱特征与 1 相似, 表明有相似的 A、B、C、D 环, 两者的核磁共振谱的不同之处表明 2 的 E 吡喃环内有一个双键, 因而可能的结构式为 2 或 2a。NOE 差谱研究, 照射 14-H (δ 6.91 ppm)、甲基信号 (δ 1.50 ppm)、亚甲基信号 (δ 4.48 ppm, m, $J=6.4\text{ Hz}$) 和 NH 信号 (δ 12.00 ppm) 则分别产生 9.5、2.4 和 5.9% 的增值 (见结构式图), 清楚地表明该化合物的结构式应为 2。因为 2a 中 14-H 和 CO_2CH_3 (δ 3.25 ppm) 之间应



有明显的 NOE 效应, 而 14-H 与甲基或亚甲基信号之间则不应有 NOE 效应。

化合物 **3** 的分子式为 C₂₀H₁₄N₂O₂, 其光谱特征与 **1** 和 **2** 很相近似, 提示其有同样的 A、B、C、D 四个环, 两者的核磁共振谱的不同之处表明 **3** 的 E 环上有三个并列的芳香质子, 该环的另一个位置接一个羰基。E 环全由 O 原子构成, NOED 研究 (见结构式图) 和去偶实验指定醛基接在 20-O 上, 并将所有质子信号归属在表 1 中, 该化合物与从乌檀 (*Nauclea officinalis*) 中分到的 naucleficine^[2] 具有相同的化学结构和极为相似的光谱数据, 应为同一化合物。

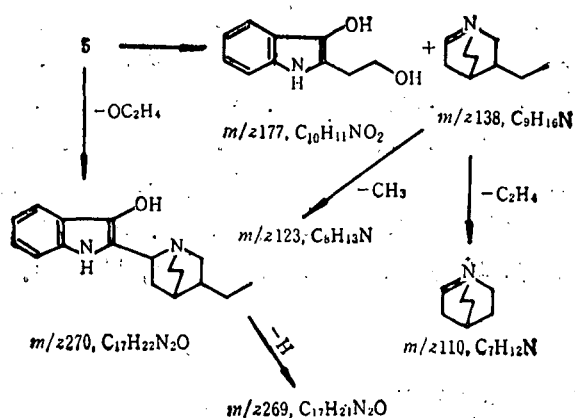
化合物 **4** 的分子式为 C₂₀H₁₇N₃O₂, 其光谱特征与 **1**、**2** 相似, 其核磁共振谱与从马钱子属植物 (*Strychnos angustiflora* Benth) 中分到的 angustoline^[3] 一致。Au, T. Y. 等将该化合物 E 环质子的核磁共振与模型化合物相比较, 推定其取代基 —CH(OH)CH₃ 接在 19-O 上, 我们使用 NOE 差谱方法提供了直接证明。照射取代基中的甲基信号 (δ 1.50 ppm), 14-H (δ 7.23 ppm) 和 19-H (δ 8.76 ppm) 分别产生 2.4 和 4.8% 的 NOE。这证明该取代基只有接在 19-O 上, 其两侧才存在质子。本文对其碳原子编号作了部分改动。

化合物 **5** 的分子式为 C₁₉H₂₆N₂O₂, 其溶液呈绿色荧光, 紫外光谱最大吸收峰在 400nm, 红外光谱 3200—3315 和 1688 cm⁻¹ 示有 NH、OH 和共轭羰基。核磁共振谱提示有吡啶环上四

表 1 1, 2, 3, 4 的 ^1H NMR 数值 (DMSO- d_6)

质子	δ (ppm)			
	1	2	3	4
NH	11.99(s)	12.00(s)	11.82(s)	11.87(s)
5-H	4.20(m), 4.34(m)	4.26(m), 4.36(m)	4.40(dd)	4.41(dd)
6-H	3.10(dd)	3.11(dd)	3.10(dd)	3.13(dd)
9-H	7.64(d, $J=8$ Hz)	7.65(d, $J=8$ Hz)	7.60(d, $J=8$ Hz)	7.64(d, $J=8$ Hz)
10-H	7.10(m)	7.11(m)	7.07(m)	7.12(m)
11-H	7.28(m)	7.30(m)	7.23(m)	7.28(m)
12-H	7.45(d)	7.49(d)	7.48(d)	7.49(d)
14-H	6.67(s)	6.91(s)	8.11(s)	7.23(s)
17-H	—	17-CO ₂ Me 3.25(s)	8.50(d, $J=8.1$ Hz)	9.24(s)
18-H	4.54(m)	7.70(s)	7.50(dd)	8.87(s)
19-H	2.28(dd)	4.48(m)	8.23(d)	20-H 5.33(m) 20-OH 5.70(d)
	18-CMe 1.37(d, $J=6.3$ Hz)	19-CMe 1.50(d, $J=6.4$ Hz)	20-CCHO 10.38(s)	20-CMe 1.50(d, $J=6.3$ Hz)

个并列的芳香质子、一个甲基和多个次甲基、三个亚甲基、一个 NH 和一个 OH。高分辨质谱表明该结构由一个 3-巯基吲哚、羟乙基和一个含 N 的脂环组成。主要裂片用下述裂解方式加以解释。同类吲哚生物碱^[4] 同样也呈一致的裂片, 这样可推定该化合物是二氢异喹胺 (dihydroisoquinamine, **5**)^[5], 该化合物曾由 quinamine (**6**) 转化至异喹胺 (isoquinamine, **7**)^[5, 6], 然后再氢化而得到^[7], 也曾由二氢异喹胺 (**8**) 重排而得^[4], 这是第一次报道从植物中分到化合物 **5**。



5 的质谱可能裂解方式

从喜树中分到上述五种不同的吲哚生物碱以及喜果甙 (**9**) 和喜树碱 (**10**) 类生物碱的事实说明这些吲哚生物碱本身, 以及它们和喜树碱之间在生源上有密切的联系^[3, 8], 值得一提的是, 除喜果甙外, 其他五个吲哚生物碱对 P₈₃₈ 白血病细胞没有细胞毒活性。

实 验

熔点用 Kofler 微量熔点仪测定, 未校正。UV 用岛津 UV-3000 仪。IR 用 Perkin Elmer 599 B 仪。核磁共振用 Bruker AM-400 MHz 仪, TMS 为内标。MS 用 MAT-711 仪。圆二色谱用 J-500 A 仪。

分离 将生产喜树碱的母液(约 500 g)溶于氯仿, 用 10% NaOH 水溶液提取三次, 其氯仿溶液蒸干得 5 g 残留物, 经硅胶柱层析, 用氯仿及 7:3 氯仿-丙酮洗脱, 薄层层析检查, 氯仿洗脱的流份中得到化合物 **3** 和另一化合物 OA-2。氯仿-丙酮混合液依次得到 OA-7、OA-9、**5**、**2**、**1** 和 **4**。

Camptacumotline(1) 用甲醇-氯仿混合液重结晶得黄色针晶 15 mg, m. p. 273—5°C (分解), $[\alpha]_D^{11} - 12.24^\circ$ (c 0.1062, 吡啶)。C₁₉H₁₆N₂O₈ 320.1166 (计算值); 320.1166 (HRMS)。λ_{max}^{MeOH}: 214 (log ε 4.17), 255 (3.75), 263 (3.75), 283 (sh, 3.48), 320 (3.53), 400 (sh, 4.18), 416 (4.25) nm。ν_{max}^{KBr}: 3357 (NH), 1693 (C=O), 1630 (N—CO), 1615, 1590 (芳环) cm⁻¹。δ_H (见表 1)。m/z: 320 (M⁺, 30%), 276 (100)。

Camptacumanine(2) 用甲醇-氯仿混合液重结晶得黄色针晶约 20 mg, m. p. 195—7°C, $[\alpha]_D^{11} - 16.82^\circ$ (c 0.0107, 吡啶)。C₂₁H₁₈N₂O₄ 362.1266 (计算值); 362.1265 (HRMS)。λ_{max}^{MeOH}: 215 (log ε 4.60), 240 (sh, 4.54), 290 (4.36), 325 (sh, 4.13), 424 (4.69) nm。ν_{max}^{KBr}: 3440 (NH), 1735 (C=O), 1630 (N—CO), 1588 (芳环) cm⁻¹。δ_H (见表 1)。m/z: 362 (M⁺, 100%), 347 (28), 333 (50), 329 (45), 301 (51), 287 (21), 275 (72)。

Naucleficine(3) 用氯仿-甲醇混合液重结晶, 得橙黄色针晶 40 mg, m. p. 293—5°C (分解)。与文献[3]的光谱数据一致。

Angustoline(4) 经甲醇-氯仿重结晶得黄色针晶 10 mg, m. p. 298—300°C (分解) (文献值^[4]为 310—314°C), $[\alpha]_D^{11.5} - 7.3^\circ$ (c 0.012, 吡啶) [文献值^[4]为 -34° (CHCl₃)。C₂₀H₁₇N₃O₂ 331.1320 (计算值); 331.1304 (HRMS)。其他光谱数据与文献值一致。

二氢异喹胺(5) 用丙酮重结晶得亮黄色片状结晶 50 mg, m. p. 184—5°C (文献值^[5]为 183—186°C), $[\alpha]_D^{10} + 121.3^\circ$ (c 0.71, CHCl₃)。C₁₈H₂₆N₂O₂ 314.1991 (计算值); 314.1979 (HRMS)。λ_{max}^{MeOH}: 235.5 (log ε 4.28), 255 (sh, 3.84), 400 (3.59) nm。ν_{max}^{KBr}: 3200—3315 (NH, OH), 1668 (CO) cm⁻¹。δ_H (CDCl₃, 400 MHz): 0.90 (3H, t), 2.0—4.2 (18H, m), 4.65 (1H, s, OH, D₂O 交换消失), 6.64—7.56 (5H, m)。m/z: 314 (M⁺, 16%), 270 (100), 269 (30), 177 (10), 159 (20), 146 (40), 138 (76), 123 (29), 110 (41)。

参 考 文 献

- [1] 徐任生, 赵志远, 林隆泽, 胥传凤, 化学学报, **1977**, 35, 193.
- [2] Lin, M.; Lin, X.; Yu, D.-Q., *Planta Medica*, **1984**, 459.
- [3] Au, T. Y.; Cheung, H. T.; Sternhell, S., *J. Chem. Soc., Perkin 1*, **1974**, 13.
- [4] Bohrmann, H.; Tashiro, J.; Youngken, Jr. H. W., *Phytochem.*, **1969**, 8, 645.
- [5] Kirby, K. S., *J. Chem. Soc.*, **1949**, 735.
- [6] Turner, R. B.; Woodward, R. B., "The Alkaloids Chemistry and Physiology", Vol. 3, edited by Manske, R. H. F. and Holmes, H. L., Academic Press Inc., Publishers, New York, **1953**, p 51.
- [7] Taylor, W. I., *Proc. Chem. Soc.*, **1962**, 247.
- [8] Hutchinson, C. R.; Heckerdorf, A. H.; Straughn, J. L.; Daddona, P. E.; Cane, D. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 3358.

Indole Alkaloids from *Camptotheca Acuminata*

Lin Long-Ze* Shen Ji-Hui He Xiang Zhang Wen-Yi

(Shanghai Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai)

Abstract

Five minor alkaloids were isolated from the seeds of *Camptotheca acuminata* Decne. Two of them are new indole alkaloids named camptacumotine (**1**) and camptacumanine (**2**) respectively, and the others are known indole alkaloids naucleficine (**3**), angustoline (**4**) and dihydroisoquinamine (**5**), the latter is isolated for the first time from the plant. The structure of **1** and **2** were elucidated through spectral studies.