

傣药小灯台中的吲哚生物碱

李朝明 张宪民 周韵丽* 黄丽瑛* 陶国达

(中国科学院昆明植物研究所, 植物化学开放实验室, 昆明650204;

*中国科学院上海药物研究所, 上海200031)

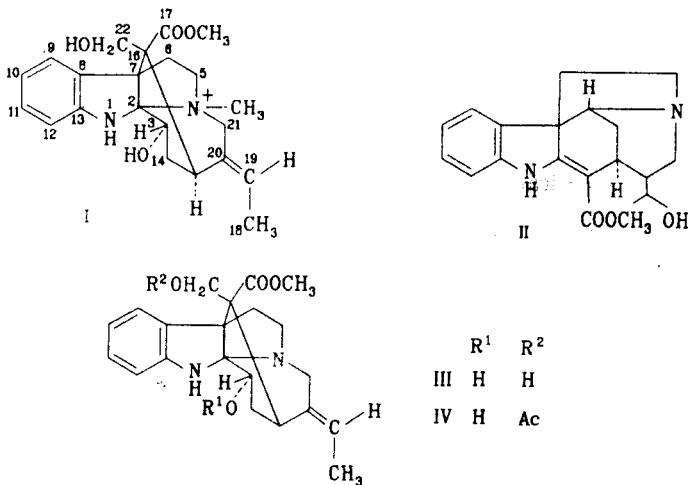
提要 从傣药小灯台(*Winchia calophylla* A. DC.)中分到4个吲哚生物碱, 经理化常数测定, 光谱分析和化学转化, 分别鉴定为 echitamine chloride(I), echitamidine(II), *N*₅-demethyl-echitamine(III)和22-O-acetyl-*N*₅-demethyl-echitamine(IV), 其中IV为新的吲哚生物碱。

关键词 夹竹桃科; 小灯台; 吲哚生物碱; 22-O-acetyl-*N*₅-demethyl-echitamine; 二维核磁共振谱

傣药小灯台(傣名埋丁介)为夹竹桃科盆架树属植物 *Winchia calophylla* A. DC., 西双版纳民间用枝叶和茎皮入药, 治疗慢性气管炎。有止咳、平喘和祛痰的功效, 亦用于治疗外伤⁽¹⁾, 其化学成分未见报道。

将其茎皮和叶分别用乙醇提取, 乙醇提取物用稀酸处理, 酸液用5%氢氧化钠调不同 pH 值, 分别用有机溶剂提取, 提取液蒸干, 得到 A, B 和 C 三个生物碱部分。各生物碱部分经柱层析和制备薄层层析分离, 共分出4个吲哚生物碱。经理化常数测定和光谱分析, 结合化学转化, 分别鉴定为 echitamine chloride(I)⁽²⁾, echitamidine(II)⁽³⁾, *N*₅-demethyl-echitamine(III)⁽²⁾和22-O-acetyl-*N*₅-demethyl-echitamine(IV), 其中IV是新的吲哚生物碱。

22-O-Acetyl-*N*₅-demethyl-echitamine(IV), 分子式为 C₂₃H₂₈N₂O₅, 紫外光谱与化合物 III 相似 (UV)_{max} 245, 302 nm), 提示二者均为二氢吲哚生物碱。红外光谱显示有两个酯基(1740, 1752 cm⁻¹) ¹H-核磁共振谱提示一个甲酯基(δ 3.77, 3H, s), 和一个乙酰基(δ 2.04, 3H, s)。化合物



IV 比 III 多 C_2H_2O (42 质量数)。因此推测 IV 可能为 III 的乙酰化衍生物。为了进一步证实, 将化合物 III 和 IV 分别用醋酐-吡啶方法进行乙酰化, 分出的反应产物熔点相同 (265 °C)。TLC 的 R_f 值相等, 分子量均为 454 (M^+), 质谱图相同, 表明 IV 中一个羟基乙酰化后的产物与 III 的二乙酰化衍生物相同。二维核磁共振谱进一步佐证了上述推测。 ^{13}C - 1H COSY 谱使化合物 IV 的碳谱 (表 1) 及有关质子得到了指定。2D COLOC (二维远程偶合) 谱中观察到 22- H_A (δ 4.80, d, $J=12.0$ Hz), 22- H_B (δ 3.75, d, $J=12.0$ Hz) 两个质子同时与 C_{17} (δ 173.5, s) 和连接于 C_{22} 位上的酞甲氧基 (-OCOCH₃) 的酞基碳 (δ 170.4) 有远程相关。进而证明乙酰基是通过氧连接于 C_{22} 上。从而推定化合物 IV 的结构为 22-O-acetyl-*N*,*N*-demethyl-echitamine。

Tab 1 ^{13}C NMR data of compounds III and IV

C	III	IV	C	III	IV	C	III	IV
2	96.6(s)	96.4(s)	11	128.7(d)	128.8(d)	19	124.9(d)	124.8(d)
3	68.9(d)	68.0(d)	12	110.3(d)	110.1(d)	20	137.3(s)	137.2(s)
5	53.7(t)	53.6(t)	13	148.2(s)	148.3(s)	21	57.1(t)	56.9(t)
6	31.9(t)	29.6(t)	14	46.1(t)	46.0(t)	22	67.1(t)	66.7(t)
7	60.6(s)	60.5(s)	15	36.5(d)	36.0(d)	COOCH ₃	52.0(q)	52.0(q)
8	130.9(s)	130.5(s)	16	56.0(s)	53.9(s)	OCOCH ₃		170.2(s)
9	126.4(d)	127.0(d)	17	173.1(s)	173.1(s)	OCOCH ₃		20.8(q)
10	119.1(d)	119.2(d)	18	14.4(q)	14.8(q)			

实 验 部 分

熔点用 Kofler 显微熔点测定仪测定, 温度未校正; UV 谱用日立-55 型仪测定; IR 谱用 PE-599B 型仪测定, KBr 压片; 1H NMR 谱用 JEOL-PS-100 型仪测定, ^{13}C NMR 谱用 AC-100 型仪测定, 二维核磁共振谱用 AM-400 型仪测定, $CDCl_3$ 为溶剂; MS 用 MAT-711 型仪测定, (EI, 70 eV); 薄层用硅胶 GF₂₅₄ 为青岛海洋化工厂出品; 柱层析用硅胶和中性氧化铝均为上海五四农场出品; 显色剂为 1% 硫酸铈铵的磷酸溶液。

提取分离

将粉碎的小灯台茎皮 2.4 kg 和叶 1.5 kg 分别用 EtOH 提取。茎的 EtOH 提取物用 5% HOAc 捏溶, 滤清, 用 5% NaOH 液调至 pH 3.7 和 10, 分别用 $CHCl_3$ 提取, $CHCl_3$ 提取液干燥, 蒸干, 分别得到 A (1.9 g), B (2 g) 和 C (6 g) 三个部分生物碱, 水层再用 *n*-BuOH 提取得到生物碱 D (19.3 g)。

将生物碱 C 溶于无水 EtOH, 滤除不溶物, 减压蒸干, 再用少量 EtOH 溶解, 滴加 10% HCl 的 EtOH 至微酸性, 放置后即析出晶 I (2.5 g); D 部分用同样方法处理也有晶 I (1 g) 析出。A 和 B 两部分经 TLC 检查差异不大, 因此合并进行 Al_2O_3 柱层析分离, 依次用石油醚- $CHCl_3$, $CHCl_3$, $CHCl_3$ -MeOH 不同比例的混合溶液洗脱, 收集流份。第一流份石油醚- $CHCl_3$ (7:3) 洗脱, 再经硅胶 GF₂₅₄ 制备薄层分离得到晶 II (600 mg); 第二流份 $CHCl_3$ 和 $CHCl_3$ -MeOH (99:1) 得晶 IV (89 mg)。

叶的 EtOH 提取物经 5% HOAc 捏溶, 滤清液用石油醚摇去色素, 然后用 5% NaOH 液调至 pH 9, $CHCl_3$ 萃取得叶总碱 (4 g)。总碱经 Al_2O_3 柱层析, $CHCl_3$ -MeOH (99:1) 洗脱, 得到晶 III (140 mg)。

鉴定

Echitamine chloride (I) 白色短针状结晶, mp 280 C (dec.)。UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm: 204, 237, 296, 提示为典型的二氢吲哚类型生物碱。IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 3240 (OH), 3205 (NH), 2930, 1730, 1215 (酯基), 1600, 755, 显示有羟基和羧酸甲酯基。 $^1\text{H NMR}$ δ ppm 1. 58 (3H, d, C=C-CH₃), 2. 22 (3H, s, N-CH₃), 3. 68 (3H, s, COOCH₃), 4. 62 (1H, s, OH), 5. 44 (1H, q, C=CH), 6. 44~7. 2 (5H, m, 芳氢+NH)。EI-MS m/z : 384 (M⁺), 353, 194, 152, 144, 130, 124。上述光谱数据与文献⁽²⁾一致。

Echitamidine (II) 白色针状结晶, mp 245 C (dec.), 1% 硫酸铯铵磷酸液显蓝色。UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm: 232, 296, 330, 提示为 α -methylne 类型吲哚生物碱。IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 3350, 1740, 1600, 755。EI-MS m/z : 340, 325, 322, 295, 241, 229, 225, 194, 180, 140, 139, 115。苦味酸盐 mp 226~227 C, 上述分析结果均与文献⁽³⁾一致。

*N*_b-demethyl-echitamine (III) 白色针状结晶, mp 235 C, 1% 硫酸铯铵磷酸液显紫红色。UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm: 210, 245, 303。IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 3350, 2940, 1735, 1605, 1485, 1465, 1210, 1110, 1070, 750。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: 1. 50 (3H, d, J=6. 5 Hz, C=CH-CH₃), 5. 50 (1H, q, J=6. 5 Hz, 19-H), 3. 85 (3H, s, COOCH₃), 6. 40~7. 50 (5H, m, Ar-H+NH)。EI-MS m/z : 370 (M⁺), 353, 326, 171, 157, 154, 144, 130。上述数与文献值⁽²⁾一致。

22-O-acetyl-*N*_b-demethyl-echitamine (IV) 白色针状结晶, mp 234 C (dec.), 1% 硫酸铯铵磷酸液显紫红色。C₂₃H₂₈N₂O₅, HRMS 412. 1990, 计算值 412. 2000; [α]_D²⁰ -37. 6° (c 0. 084, CHCl₃)。IR (KBr) cm^{-1} : 3370 (吲哚 NH), 1752 (酯 C=O), 1741 (酯 C=O), 1255 (C-O-C), 1249 (C-O-C), 1600, 1585, 751。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: 1. 77 (3H, d, J=7 Hz, C=CH-CH₃), 2. 04 (3H, s, CH₃OC-), 4. 80, 3. 75 (各 1H, J=12. 0 Hz, 22-H_A, 22-H_B), 3. 77 (3H, s, COOCH₃), 5. 46 (1H, q, 19-H), 6. 40~7. 66 (5H, m, Ar-H+NH)。EI-MS m/z : 412 (M⁺), 395, 353, 335, 307, 249, 221, 182, 180, 167, 157, 144, 130。

化合物 IV 乙酰化物的制备 取晶 IV 10 mg 加 Ac₂O—C₅H₅N, 按常法乙酰化得单乙酰化物 IVa 12 mg, 棱柱晶, mp 265 C, 分子量 454 (M⁺)。取化合物 III 10 mg 用同样方法进行乙酰化, 亦得到棱柱状结晶 IIIa, 其 mp, 分子量和 R_f 值均与 IVa 相同, 混合熔点不下降。

致谢 植物样品由西双版纳热带植物园高级工程师陶国达鉴定; 二维核磁共振谱由昆明植物研究所物理分析仪器组测定; 其他光谱均由上海药物研究所分析室测定; 姜宏英、李其惠、周开元等同志参加部分工作。

参 考 文 献

- 1 西双版纳州卫生局. 西双版纳傣药志. 第3卷 1980; 168.
- 2 Boonchuay W, et al. Minor alkaloids of *Alstonia scholaris* root. *Phytochemistry* 1976; 15: 821.
- 3 Goodson JA. Echitamine in *Alstonia scholaris* barks. *J Chem Soc* 1932; 2626.

STUDIES ON THE INDOLE ALKALOIDS OF *WINCHIA CALOPHYLLA* A. DC.

CM Li, XM Zhang, YL Zhou*, LY Huang* and GD Tao

(Laboratory of Phytochemistry, Kunming Institute of Botany, Academia Sinica, Kunming 650204;

* Shanghai Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai 200031)

ABSTRACT *Winchia calophylla* A. DC. (Apocynaceae) is one traditional medicine of the Dai Nationality in Xishuangbanna, Yunnan Province, for the treatment of trachitis. Four indole alkaloids have been isolated from the stem bark and the leaves of this plant by aluminum oxide and silica gel chromatography. Three of them were identified as echitamine chloride (I), echitamidine (II) and *N*₆-demethyl-echitamine (III) by comparison with literature. One of them are new, with structures elucidated as 22-O-acetyl-*N*₆-demethyl-echitamine (IV) by chemical and spectroscopic methods.

Key word Apocynaceae; *Winchia calophylla* A. DC.; Indole alkaloids; 22-O-Acetyl-*N*₆-demethyl-echitamine; 2D NMR