

## 云南狗牙花吲哚类生物碱成分及其生物活性研究

宣伟东<sup>1,2</sup>, 陈海生<sup>1\*</sup>, 袁志仙<sup>2</sup>, 张晓冬<sup>3</sup>, 黄 矛<sup>3</sup>

(1. 第二军医大学药学院天然药物化学教研室, 上海 200433; 2. 解放军第 411 医院药研中心, 上海 200081; 3. 第二军医大学基础医学部新药评价中心, 上海 200433)

**[摘要]** **目的:** 研究云南狗牙花吲哚类生物碱成分, 阐明其戒毒活性的物质基础。 **方法:** 云南狗牙花茎枝粉末的 95% 乙醇提取浸膏经酸提碱沉后得到总生物碱 (TEYA), TEYA 经反复硅胶柱层析、Sephadex LH20 凝胶柱层析分离纯化化学成分, 波谱学分析鉴定化学结构, 采用条件性位置偏爱模型对单体化合物进行活性评价。 **结果:** 分离鉴定了 9 个吲哚类生物成分: 冠狗牙花定碱 (1), 伏康京碱 (2), 3-R-乙氧基冠狗牙花定碱 (3), 3-S-乙氧基冠狗牙花定碱 (4), 19-表-海尼山辣椒碱 (5), 海尼山辣椒碱 (6), 19-表-非洲伏康树碱 (7), 7-羟基冠狗牙花定碱 (8), 12-methoxyl-voaphylline (9)。化合物 2、7 对吗啡的身体依赖性和精神依赖性都有一定的防治作用。 **结论:** 化合物 3、4、8、9 为首次从该植物中分离得到, 冠狗牙花定碱类吲哚生物碱为云南狗牙花总碱的主要活性成分。

**[关键词]** 云南狗牙花; 吲哚生物碱类; 吗啡依赖**[中图分类号]** R 284.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)01-0092-05Antiaddictive indole alkaloids in *Ervatamia yunnanensis* and their bioactivity

XUAN Wei-dong<sup>1,2</sup>, CHEN Hai-sheng<sup>1\*</sup>, YUAN Zhi-xian<sup>2</sup>, ZHANG Xiao-dong<sup>3</sup>, HUANG Mao<sup>3</sup> (1. Department of Natural Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. No. 411 Hospital of PLA, Shanghai 200081; 3. Center of New Drug Evaluation, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To investigate the constituents of indole alkaloids in *Ervatamia yunnanensis* and their antiaddictive bioactivities. **Methods:** The preliminary alkaloids (TEYA) were extracted by 95% EtOH from the stems of *Ervatamia yunnanensis*. TEYA was then purified by silica gel and Sephadex LH20 column chromatography repeatedly and its structure was identified with spectral analysis. The antiaddictive effects of these indole alkaloids were evaluated by Conditioned Place Preference (CPP) experiments. **Results:** Nine indole alkaloids were obtained and identified as: coronaridine (1), voacangine (2), 3-R-ethoxycoronaridine (3), 3-S-ethoxycoronaridine (4), 19-epi-heyneanine (5), heyneanine (6), 19-epi-voacristine (7), coronaridine hydroxyindolenine (8) and 12-methoxyl-voaphylline (9). Among them voacangine (2) and 19-epi-voacristine (7) were effective in prevention and treatment of addiction induced by morphine in rats ( $n=8$ ). **Conclusion:** Compounds 3, 4, 8, and 9 have been isolated from *Ervatamia yunnanensis* for the first time and coronaridine-type indole alkaloids are the main antiaddictive constituents of *E. yunnanensis*.

**[KEY WORDS]** *Ervatamia yunnanensis*; indole alkaloids; morphine dependence

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(1): 92-96]

云南狗牙花 (*Ervatamia yunnanensis* Tsiang) 为夹竹桃科狗牙花属植物, 该植物分布于中国的云南、广西和贵州, 国外分布于老挝、缅甸、泰国和越南等热带地区。中国南方民间主要用于治疗高血压、腹痛等, 云南傣族用其茎枝治疗产后体虚、头晕目眩、恶露淋漓等<sup>[1]</sup>。云南狗牙花的化学成分主要为与伊波加因 (ibogaine) 类似的吲哚类生物碱, 这些生物碱具有抗疟、抗增殖、抗肿瘤等多种活性。经对云南狗牙花总生物碱 (TEYA) 的生物活性研究发现, TEYA 对吗啡诱导的条件性位置偏爱 (conditioned place preference, CPP) 效应有明显的阻断作用, 自身没有阿片样身体依赖性, 其作用机制可能与降低脑内 NO 的含量有关<sup>[2]</sup>。TEYA 还可以阻断吗啡或

外源性皮质激素诱发的吗啡依赖小鼠 CPP 效应重现, 具有与伊波加因类似的防治精神依赖作用<sup>[3,4]</sup>。本文对 TEYA 的成分进一步进行研究, 从中分离得到 9 个吲哚类生物碱 (图 1), 其中化合物 3、4、8、9 为首次从该植物中分离得到。采用 CPP 模型对部分单体生物碱进行对吗啡依赖的防治作用进行评价, 结果显示化合物 2、7 对吗啡的身体依赖性和精神依赖性都有一定的防治作用。

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (20272081)。Supported by National Natural Science Foundation of China (20272081)。**[作者简介]** 宣伟东, 博士生, E-mail: wdxuan@hotmail.com

\* Corresponding author. E-mail: haisheng@hotmail.com

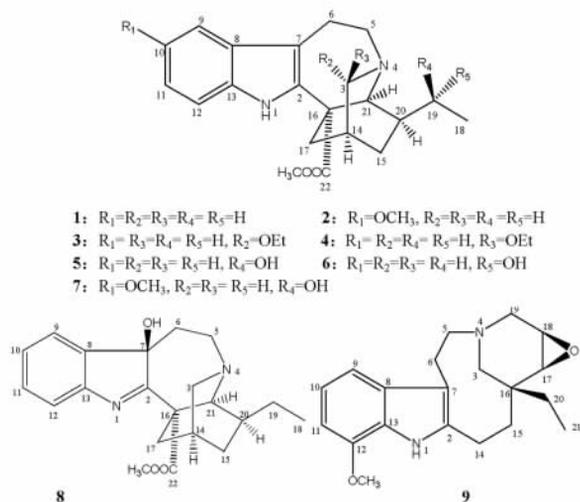


图1 云南狗牙花中吲哚类生物碱的结构

Fig 1 Structures of indole alkaloids from *Ervatamia yunnanensis*

## 1 材料和方法

1.1 仪器和材料 熔点用 RY-2 熔点测定仪测定(未校正); IR 用 Bruker Vector 22 红外光谱仪测定; NMR 用 Bruker DRX-500 核磁共振仪测定(TMS 为内标); EI-MS 用 Varian MAT-212 质谱仪测定; 条件位置偏爱视频分析系统(上海吉量软件科技有限公司); 盐酸吗啡(青海制药厂); Sephadex LH20 凝胶为 Pharmacia 公司产品; 柱层析硅胶(200~300 目)、薄层层析硅胶(40  $\mu\text{m}$ )、HSGF<sub>254</sub> 高效薄层层析板均为烟台芝罘黄务硅胶开发试验厂生产。云南狗牙花药材于 2003 年 5 月采集自云南省西双版纳, 由中国科学院西双版纳热带植物研究所王洪教授鉴定为夹竹桃科狗牙花属云南狗牙花(*Ervatamia yunnanensis* Tsiang)。

1.2 活性成分的提取分离 云南狗牙花茎枝粉末 10 kg, 用水浸润 24 h 后 50 L 95% 乙醇渗漉提取, 得流浸膏 840 g。流浸膏 800 g 用 2 000 ml 1% HCl 超声溶解, 3 000  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 20 min, 沉淀用 200 ml 水洗涤。酸水溶液用浓氨水调节至  $\text{pH} = 10$ , 3 000  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 20 min, 沉淀用水洗至中性, 40 $^{\circ}\text{C}$  真空干燥, 得总生物碱 25 g。取总生物碱 20 g, 用  $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH}$  (1 : 1, V/V) 30 ml 超声溶解, 滤除不溶物, 溶液分 3 次进行 Sephadex LH20 凝胶柱层析( $\varphi 8 \text{ cm} \times 80 \text{ cm}$ , LH 20, 300 g),  $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH}$  (1 : 1, V/V) 为流动相,  $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} : \text{EtOAc}$  (8 : 1 : 0.5, V/V/V) 为展开剂, TLC 检测分段。将总生物碱分成先洗脱下来的部分

(FrB. 5.2 g) 和后洗脱的部分(FrA. 13.5 g) 两个部分。

Fr A. 进行硅胶柱层析( $\varphi 8 \text{ cm} \times 80 \text{ cm}$ , silica gel, 200~300 mesh, 300 g),  $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$  梯度洗脱, 每 250 ml 洗脱液为一个收集单位, TLC 检测洗脱进程。合并 1、2 馏分得 FA01(1.7 g), 合并 3~15 馏分得 FA02(3.6 g), 合并 16~31 馏分得 FA03(1.5 g), 合并 32~72 馏分得 FA04(3.2 g), 73~95 馏分合并得 FA05(2.8 g)。FA01 进行 Sephadex LH20 凝胶柱层析( $\varphi 3 \text{ cm} \times 120 \text{ cm}$ , 120 g),  $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH}$  (1 : 1, V/V) 为流动相, 纯化得到 **1** (1.6 g)。FA02 进行硅胶柱层析( $\varphi 3.5 \text{ cm} \times 60 \text{ cm}$ , silica gel, 40  $\mu\text{m}$ , 80 g), 湿法装柱, 石油醚 : 乙酸乙酯梯度洗脱, 每 100 ml 洗脱液为一个收集单位, TLC 检测进程。收集 5~9 馏分, MeOH 重结晶得 **2** (800 mg)。合并 10~12 馏分得到 **9** (125 mg), 馏分 13~37 合并后再次进行硅胶柱层析( $\varphi 3.5 \text{ cm} \times 40 \text{ cm}$ , silica gel, 40  $\mu\text{m}$ , 30 g), 石油醚 : 乙酸乙酯 (20 : 1, V/V) 洗脱, 45~70 馏分合并后回收溶剂, 残余物经 Sephadex LH20 凝胶柱层析, MeOH 为流动相, 纯化得到 **8** (116 mg)。FA03 经 Sephadex LH20 凝胶柱层析,  $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH}$  (1 : 2, V/V) 为流动相, 得到 **5** (560 mg)。FA04 进行硅胶柱层析( $\varphi 3.5 \text{ cm} \times 40 \text{ cm}$ , silica gel, 40  $\mu\text{m}$ , 40 g), 石油醚 : 乙酸乙酯梯度洗脱, 依次得到 **3** (37 mg)、**4** (30 mg)、**6** (120 mg)、**7** (262 mg)。

1.3 活性测试 盐酸吗啡用  $\text{pH} 3.5 \sim 4$  的生理盐水配成应用液, 单体生物碱制成盐酸盐, 用前用生理盐水配制成不同浓度的供试液。采用条件性位置偏爱模型, 以生理盐水和盐酸吗啡为对照, 考察各化合物(5  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , ip)对盐酸吗啡(5  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , sc)诱导的 CPP 效应的形成的影响<sup>[2]</sup>。同时考察各化合物(10  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , ip)对恢复天然的位置偏爱的吗啡依赖小鼠由盐酸吗啡(0.4  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , sc)诱导的 CPP 效应再现的影响<sup>[3]</sup>。以给药前后小鼠在伴药箱(白箱)中的停留时间作为指标分别评价各化合物对吗啡身体依赖性和精神依赖性的防治作用。

## 2 结果

2.1 化合物 **1** 的鉴定 分子式为  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$ ; 白色粉末, m. p. : 52~54 $^{\circ}\text{C}$ 。易溶于氯仿、乙酸乙酯, 碘化铋钾试液显橘黄色。IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3 380, 2 925, 2 860, 1 710, 1 458, 1 260, 1 080, 742; EI-MS  $m/z$  (%): 338 ( $\text{M}^+$ , 100.00), 323 (28.52), 253(10.45), 214(26.04), 169(15.51),

136 (56.9), 124 (15.95), 83 (52.14);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ): 7.80 (1H, s, H-1), 2.98 (1H, dt,  $J=9.0, 2.0$  Hz, H-3a), 2.80 (1H, d,  $J=9.0$  Hz, H-3b), 3.41 (1H, dd,  $J=7.0, 12.0$  Hz, H-5a), 3.17 (1H, m, H-5b), 3.15 (1H, m, H-6a), 2.89 (1H, dt,  $J=16.0, 6.0$  Hz, H-6b), 7.47 (1H, dd,  $J=8.0, 2.0$  Hz, H-9), 7.06 (1H, dt,  $J=8.0, 1.0$  Hz, H-10), 7.17 (1H, dt,  $J=8.0, 1.0$  Hz, H-11), 7.24 (1H, d,  $J=8.0, 2.0$  Hz, H-12), 2.00 (1H, m, H-14), 1.80 (1H, m, H-15a), 1.72 (1H, m, H-15b), 2.65 (1H, d,  $J=12.0$  Hz, H-17a), 2.1 (1H, dt,  $J=12.0, 2.0$  Hz, H-17b), 0.91 (3H, t,  $J=6.0$  Hz, H-18), 1.42~1.52 (2H, m, H-19), 1.35 (1H, m, H-20), 3.68 (1H, s, H-21), 3.71 (3H, s,  $\text{H-COOCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ): 136.65 (C-2), 51.69 (C-3), 53.19 (C-5), 22.15 (C-6), 110.36 (C-7), 128.88 (C-8), 118.45 (C-9), 119.24 (C-10), 121.94 (C-11), 110.36 (C-12), 135.36 (C-13), 27.46 (C-14), 32.11 (C-15), 55.16 (C-16), 36.58 (C-17), 11.64 (C-18), 26.81 (C-19), 39.18 (C-20), 57.45 (C-21), 175.74 (C-22), 56.53 (C-OCH<sub>3</sub>)。以上数据与文献<sup>[5]</sup>一致,确证化合物 **1** 为冠狗牙花定碱(coronaridine)。

2.2 化合物 **2** 的鉴定 分子式为  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ ; 无色针状结晶,易溶于氯仿,碘化铯钾反应阳性。EI-MS  $m/z$ (%): 368 ( $\text{M}^+$ , 100.00), 353 (23.48), 339 (6.63), 309 (7.95), 283 (20.05), 244 (34.15), 208 (12.37), 184 (39.72), 160 (26.52), 124 (15.84);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ): 7.74 (1H, s, H-1), 2.91 (1H, m, H-3a), 2.79 (1H, d,  $J=9.0$  Hz, H-3b), 3.38 (1H, m, H-5a), 3.20 (1H, m, H-5b), 3.14 (1H, m, H-6a), 2.98 (1H, dt,  $J=16.0, 6.0$  Hz, H-6b), 6.92 (1H, d,  $J=2.0$  Hz, H-9), 6.80 (1H, dd,  $J=9.0, 2.0$  Hz, H-11), 7.13 (1H, d,  $J=9.0$  Hz, H-12), 1.87 (1H, m, H-14), 1.73 (1H, t,  $J=10.0$  Hz, H-15a), 1.12 (1H, dd,  $J=10.0, 7.0$  Hz, H-15b), 2.58 (H, d,  $J=12.0$  Hz, H-17a), 1.90 (1H, dd,  $J=12.0, 2.0$  Hz, H-17b), 0.90 (3H, t,  $J=7.0$  Hz, H-18), 1.44~1.56 (2H, m, H-19), 1.32 (1H, m, H-20), 3.55 (1H, s, H-21), 3.70 (3H, s,  $\text{H-COOCH}_3$ ), 3.84 (3H, s,  $\text{H-OCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ): 137.88 (C-2), 51.91 (C-3), 53.49 (C-5), 22.53 (C-6), 110.44 (C-7), 129.52 (C-8), 101.15 (C-9), 154.33 (C-10), 111.41 (C-11),

112.13 (C-12), 130.93 (C-13), 27.68 (C-14), 32.35 (C-15), 55.48 (C-16), 36.87 (C-17), 11.98 (C-18), 27.09 (C-19), 39.45 (C-20), 52.88 (C-21), 176.04 (C-22), 57.82 (C-OCH<sub>3</sub>), 56.37 (10-OCH<sub>3</sub>)。化合物的核磁共振数据与文献<sup>[6]</sup>数据一致,确定 **2** 为伏康京碱(voacangine)。

2.3 化合物 **3** 的鉴定 分子式为  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ ; 白色粉末,易溶于氯仿,碘化铯钾反应阳性。EI-MS  $m/z$ (%): 382 ( $\text{M}^+$ , 53.01), 336 (100.0), 323 (34.22), 307 (16.04), 277 (19.38), 238 (20.84), 228 (24.94), 214 (31.90), 197 (25.92), 180 (18.72), 169 (37.20), 154 (25.87), 136 (40.98), 124 (64.89), 94 (33.17); 与化合物 **1** 对照,化合物 **3** 的氢谱中 H-3 为一个宽单峰质子,另出现乙氧基的质子信号,碳谱中 C-3 位明显向低场位移,其他数据和化合物 **1** 基本一致,推测 **3** 为 C-3 位乙氧基取代的冠狗牙花定碱。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ): 4.10 (1H, brs, H-3), 1.65 (1H, m, H-15a), 1.35 (1H, m, H-15b), 1.56 (2H, m, H-19), 3.10 (2H, q,  $J=7.0$  Hz,  $\text{H-CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.25 (3H, t,  $J=7.0$  Hz,  $\text{H-CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ): 136.87 (C-2), 94.3 (C-3), 52.54 (C-5), 22.22 (C-6), 110.43 (C-7), 128.65 (C-8), 118.66 (C-9), 119.65 (C-10), 122.15 (C-11), 110.74 (C-12), 135.92 (C-13), 31.39 (C-14), 25.05 (C-15), 54.78 (C-16), 35.79 (C-17), 12.01 (C-18), 27.21 (C-19), 38.29 (C-20), 52.93 (C-21), 175.21 (C-22), 56.2 (C-OCH<sub>3</sub>)。经和文献<sup>[7]</sup>数据对比,确定 **3** 为 3-*R*-乙氧基冠狗牙花定碱(3-*R*-ethoxycoraridine)。

2.4 化合物 **4** 的鉴定 白色粉末。EI-MS 和化合物 **3** 完全相同,TLC 显示其  $R_f$  值和 **3** 有微小的差别。氢谱数据和 **3** 一致,碳谱中 C-3 的化学位移( $\delta$ )向高场移动至 86.44,其他基本相同,提示化合物 **4** 为 **3** 的 C-3 位差向异构体。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ): 4.14 (1H, br-s, H-3), 1.65 (1H, m, H-15a), 1.35 (1H, m, H-15b), 1.56 (2H, m, H-19), 3.09 (2H, q,  $J=7.0$  Hz,  $\text{H-CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.16 (3H, t,  $J=7.0$  Hz,  $\text{H-CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ): 136.43 (C-2), 86.44 (C-3), 51.6 (C-5), 22.09 (C-6), 110.74 (C-7), 128.65 (C-8), 118.66 (C-9), 118.62 (C-10), 122.31 (C-11), 110.8 (C-12), 135.92 (C-13), 31.39 (C-14), 25.46 (C-15), 54.52 (C-16), 34.82 (C-17), 11.98 (C-18), 26.9 (C-19), 38.06 (C-20), 52.99 (C-21), 175.38 (C-22), 56.49 (C-OCH<sub>3</sub>)。和文献<sup>[7]</sup>数据对照,确定 **4** 为 3-*S*-乙氧基冠狗牙花定碱(3-*S*-ethoxy-

coronaridine)。

**2.5 化合物 5 的鉴定** 分子式为  $C_{21}H_{26}N_2O_3$ ; 白色粉末, 易溶于氯仿, 碘化铋钾反应阳性。EI-MS  $m/z(\%)$ : 354 ( $M^+$ , 100.00), 339 (67.90), 309 (17.74), 253 (9.72), 214 (41.52), 195 (14.82), 168 (18.38), 140 (30.61), 130 (19.81), 94 (37.63); 与化合物 **1** 相比, 氢谱中在  $\delta$ 4.17 处 H-19 为四重峰,  $\delta$ 1.10 处甲基为双峰, 且向低场位移; 碳谱中 C-19 向低场移动至  $\delta$ 71.31, C-18 移动至  $\delta$ 20.31, 其他数据完全一致, 提示化合物 **5** 为冠狗牙花定碱 C-19 位羟基取代的结构。 $^1H$ NMR( $CDCl_3, \delta$ ): 3.0 (1H, m, H-3a), 2.80 (1H, d,  $J=9.0$  Hz, H-3b), 1.1 (3H, d,  $J=6.0$  Hz, H-18), 4.17 (1H, dq,  $J=6.0, 3.0$  Hz, H-19);  $^{13}C$ NMR( $CDCl_3, \delta$ ): 135.63 (C-2), 51.24 (C-3), 52.24 (C-5), 21.39 (C-6), 109.76 (C-7), 128.42 (C-8), 118.41 (C-9), 119.45 (C-10), 122.27 (C-11), 110.47 (C-12), 135.53 (C-13), 26.71 (C-14), 22.89 (C-15), 53.96 (C-16), 36.92 (C-17), 20.31 (C-18), 71.31 (C-19), 39.46 (C-20), 59.72 (C-21), 174.83 (C-22), 52.96 (C-OCH<sub>3</sub>)。和文献<sup>[7,8]</sup>对照, 确定化合物 **5** 为 19 位 S 构型的 19-表-海尼山辣椒碱(19-epi-heyneanine)。

**2.6 化合物 6 的鉴定** 无色块状结晶。与化合物 **5** 相比, EI-MS 和 **5** 完全一致; 氢谱中 H-19 在  $\delta$ 3.89 处而 H-18 出现在  $\delta$ 1.26, 碳谱中 C-15 的化学位移向低场位移 6, C-21 向高场位移 6, 其他基本一致, 推断 **6** 为化合物 **5** 的 C-19 位差向异构体。 $^1H$ NMR( $CDCl_3, \delta$ ): 3.01 (1H, dt,  $J=9.0, 2.0$  Hz, H-3a), 2.82 (1H, d,  $J=9.0$  Hz, H-3b), 1.26 (3H, d,  $J=6.0$  Hz, H-18), 3.89 (1H, dq,  $J=6.0, 3.0$  Hz, H-19);  $^{13}C$ NMR( $CDCl_3, \delta$ ): 136.09 (C-2), 51.03 (C-3), 53.1 (C-5), 21.97 (C-6), 110.14 (C-7), 128.93 (C-8), 118.81 (C-9), 119.8 (C-10), 122.93 (C-11), 110.8 (C-12), 135.86 (C-13), 27.36 (C-14), 29.01 (C-15), 54.29 (C-16), 37.05 (C-17), 22.58 (C-18), 71.17 (C-19), 40.14 (C-20), 53.09 (C-21), 175.28 (C-22), 54.56 (C-OCH<sub>3</sub>)。对比文献<sup>[7,8]</sup>数据, 确证化合物 **6** 为海尼山辣椒碱(heyneanine)。

**2.7 化合物 7 的鉴定** 分子式为  $C_{22}H_{28}N_2O_4$ ; 白色粉末, 易溶于氯仿, 碘化铋钾反应阳性。EI-MS  $m/z(\%)$ : 384 ( $M^+$ , 100.00), 366 (73.45), 352 (40.11), 339 (16.23), 323 (8.45), 244 (46.6), 224 (15.88), 184 (23.80), 140 (18.04), 124 (26.02), 96 (13.09); 与化合物 **2** 对照, 化合物 **7** 氢谱中  $\delta$ 3.9

处 H-19 为的四重峰, 和  $\delta$ 1.28 处甲基的双峰耦合, 碳谱中 C-19、C-15 及 C-21 的化学位移均向低场位移, 其他数据基本一致, 推测化合物 **7** 为化合物 **2** C-19 位羟基取代的结构。 $^1H$ NMR( $CDCl_3, \delta$ ): 2.59 (H, d,  $J=14.0$  Hz, H-17a), 2.04 (1H, m, H-17b), 1.28 (3H, d,  $J=6.0$  Hz, H-18), 3.90 (1H, dq,  $J=6.0, 3.0$  Hz, H-19), 4.08 (1H, s, H-21), 3.72 (3H, s, H-COOCH<sub>3</sub>), 3.85 (3H, s, H-OCH<sub>3</sub>);  $^{13}C$ NMR( $CDCl_3, \delta$ ): 136.97 (C-2), 51.01 (C-3), 53.1 (C-5), 22.58 (C-6), 109.94 (C-7), 129.34 (C-8), 101.11 (C-9), 154.5 (C-10), 111.561 (C-11), 112.58 (C-12), 130.94 (C-13), 27.34 (C-14), 29.0 (C-15), 54.34 (C-16), 37.09 (C-17), 21.41 (C-18), 71.19 (C-19), 40.38 (C-20), 52.298 (C-21), 175.26 (C-22), 56.36 (C-OCH<sub>3</sub>), 54.59 (10-OCH<sub>3</sub>)。经和文献<sup>[7,8]</sup>对照, 确定化合物 **7** 为 C-19 位 R 构型的 19-表-非洲伏康树碱(19-epi-voacristine)。

**2.8 化合物 8 的鉴定** 分子式为  $C_{21}H_{26}N_2O_3$ ; 白色粉末, 碘化铋钾显阳性。EI-MS  $m/z(\%)$ : 354 ( $M^+$ , 81.75), 337 (100.00), 325 (9.35), 295 (12.28), 230 (9.68), 244 (46.6), 188 (15.67), 161 (21.45), 136 (12.46), 122 (14.70), 108 (9.76)。氢谱中高场区的信号和化合物 **1** 相近, H-5 和 H-6 为裂分的多重峰。碳谱显示 6 个芳碳外, 在  $\delta$ 189.63 处有 1 个碳信号, 在  $\delta$ 88.75 处有 1 个季碳, C-6 向低场位移 12, 其他和化合物 **1** 基本一致, 推测化合物 **8** 为冠狗牙花定碱的 C-7 位羟基取代的结构。 $^1H$ NMR( $CDCl_3, \delta$ ): 3.52 (2H, m, H-5), 2.75 (2H, m, H-6), 1.78 (1H, m, H-15a), 1.10 (1H, m, H-15b), 1.48 (2H, m, H-19), 3.81 (1H, s, H-21);  $^{13}C$ NMR( $CDCl_3, \delta$ ): 189.63 (C-2), 49.131 (C-3), 49.45 (C-5), 34.30 (C-6), 88.75 (C-7), 143.12 (C-8), 121.74 (C-9), 121.2 (C-10), 129.47 (C-11), 127.08 (C-12), 151.78 (C-13), 27.42 (C-14), 32.44 (C-15), 59.18 (C-16), 35.17 (C-17), 11.85 (C-18), 26.90 (C-19), 37.95 (C-20), 53.4 (C-21), 174.03 (C-22), 58.74 (C-OCH<sub>3</sub>)。经和文献<sup>[9]</sup>数据对照, 确证化合物 **8** 为 7-羟基冠狗牙花定碱(coronaridine hydroxyindole-nine)。

**2.9 化合物 9 的鉴定** 分子式为  $C_{20}H_{26}N_2O_2$ ; 白色颗粒状结晶(乙酸乙酯), m. p.: 144~146°C。易溶于氯仿, 碘化铋钾呈阳性。EI-MS  $m/z(\%)$ : 326 ( $M^+$ , 100.00), 297 (8.81), 279 (21.36), 242 (21.12), 215 (16.24), 186 (4.56), 174 (37.60),

161(21.45), 163(24.68), 140(96.83), 122(37.63); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.38(1H, d, *J* = 12.0 Hz, H-3a), 1.72(1H, d, *J* = 12.0 Hz, H-3b), 2.58(1H, dt, *J* = 13.0, 4.0 Hz, H-5a), 2.31(1H, td, *J* = 13.0, 2.0 Hz, H-5b), 2.81(2H, m, H-6), 6.58(1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-10), 6.98(1H, t, *J* = 8.0 Hz, H-11), 7.07(1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-12), 4.15(1H, t, *J* = 13.0 Hz, H-14a), 2.72(1H, dd, *J* = 13.0, 7.0 Hz, H-14b), 2.22(1H, dd, *J* = 12.0, 6.0 Hz, H-15a), 1.72(1H, dd, *J* = 12.0, 12.0 Hz, H-15b), 2.92(1H, dd, *J* = 4.0, 1.0 Hz, H-17), 3.13(1H, d, *J* = 4.0 Hz, H-18), 3.28(1H, d, *J* = 13.0 Hz, H-19a), 2.66(1H, d, *J* = 13.0 Hz, H-19b), 1.11(1H, dq, *J* = 7.0, 2.0 Hz, H-20), 0.74(3H, t, *J* = 7.0 Hz, H-21), 3.96(3H, s, H-OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 140.46(C-2), 60.05(C-3), 55.23(C-5), 27.75(C-6), 111.61(C-7), 127.04(C-8), 146.89(C-9), 102.41(C-10), 127.04(C-11), 112.2(C-12), 131.26(C-13), 24.64(C-14), 38.08(C-15), 35.01(C-16), 60.7(C-17), 53.7(C-18), 54.99(C-19), 33.71(C-20), 8.78(C-21), 56.71(C-OCH<sub>3</sub>)。以上数据和文献<sup>[8]</sup>一致,确证化合物 **9** 为 12-methoxyl-voaphylline。

2.10 戒毒活性筛选结果 化合物 **2,7** 不但可以阻断小鼠对吗啡(4 mg · kg<sup>-1</sup>)诱导的 CPP 效应的形成(*n* = 8),而且可以阻断吗啡依赖小鼠的 CPP 效应再现(*n* = 8),表明 **2,7** 对吗啡依赖的身体依赖性和精神依赖性都有显著的防治作用。

### 3 讨论

对 *E. yunnanensis* 的吲哚类生物碱成分研究结果显示,冠狗牙花定碱及其类似物为 TEYA 中主

要的化学成分。生物活性结果表明该类生物碱与伊波加因类似,对阿片类药物的身体依赖性和精神依赖性都有防治作用。化合物 **2,7** 结构中吲哚环上有甲氧基取代,化合物 **5,7** 的 C-19 位有羟基取代,结合活性推测吲哚环上甲氧基取代可使活性增强,而 C-19 位的羟基取代对活性无明显影响。由于本文筛选的化合物数量较少,未分离得到双吲哚类生物碱,对该类化合物深入的构效关系探讨有待进一步的研究。

### [参考文献]

- [1] 张荣平,许建斌,赵爱华,等.傣族药狗牙花的生药学研究[J].中国民族民间医药杂志,1998(6):31-33.
- [2] 黄矛,周丽华,张晓冬,等.狗牙花总碱防治吗啡依赖的药理作用[J].中国药物依赖性杂志,2001,10:8-10.
- [3] 傅秋生,鲍燕燕,衣淑珍,等.云南狗牙花总碱对吗啡依赖小鼠位置偏爱再现的阻断作用[J].解放军药学报,2004,20:352-355.
- [4] Levi MS, Borne RF. A review of chemical agents in the pharmacotherapy of addiction[J]. Curr Med Chem, 2002, 9: 1807-1818.
- [5] Kuehne ME, Wilson TE, Bandarage UK, et al. Enantioselective syntheses of coronaridine and 18-methoxycoronaridine [J]. Tetrahedron, 2001, 57: 2085-2094.
- [6] Atta-ur-Rahman, Fatima T, Mehrun-Nisa, et al. Indole alkaloids from *Trachelospermum jasminoides* [J]. Planta Med, 1987, 53: 57-59.
- [7] Kam TS, Sim KM. Five new iboga alkaloids from *Tabernaemontana corymbosa* [J]. J Nat Prod, 2002, 65: 669-672.
- [8] Perera P, Samuelsson G, van Beek TA, et al. Tertiary indole alkaloids from leaves of *Tabernaemontana dichotoma* [J]. Planta Med, 1983, 47: 148-150.
- [9] Azoug M, Loukaci A, Richard B, et al. Alkaloids from stem bark and leaves of *Peschiera buchtieni* [J]. Phytochemistry, 1995, 39: 1223-1228.

[收稿日期] 2005-06-29

[修回日期] 2005-11-16

[本文编辑] 尹茶