

新生物碱——18-羟基喜树碱

林隆泽 张金生 沈积慧* 周 形 张文毅**

(中国科学院上海药物研究所)

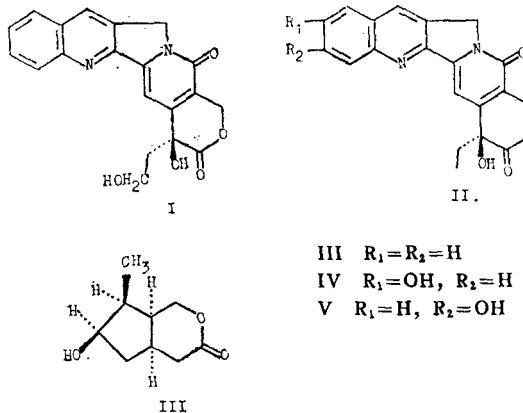
摘要 自喜树(*Camptotheca acuminata* Decne)果中分到一个新生物碱,经光谱分析(UV, IR, ¹H NMR, MS, CD)推定为18-羟基喜树碱(I),同时分得的还有吕宋果内酯,水杨酸和壬二酸。18-羟基喜树碱对P388白血病细胞有细胞毒活性。

关键词 喜树; 18-羟基喜树碱; 吕宋果内酯; 水杨酸; 壬二酸

前曾报道从珙桐科(Nyssaceae)植物喜树(*Camptotheca acuminata* Decne)的果中分到了二十多个化合物^(1~3),最近又从广西生产喜树碱的母液中分得4个微量成分:新生物碱18-羟基喜树碱(I)、吕宋果内酯(II)、已知成分水杨酸及壬二酸。作者等也从吕宋果中(*Strychnos ignatii* Berg.)分得吕宋果内酯,为新化合物,其结构测定将另文报道。

喜树碱母液(200g)经硅胶柱层析,用含甲醇的氯仿溶液洗脱,依次得吕宋果内酯(II),水杨酸、壬二酸和含I的部位(0.96g)。将含I的部位再次柱层析即得18-羟基喜树碱(I)。

18-羟基喜树碱(I)为黄色针状结晶,mp 256~258°C。[α]_D²⁵-21.4°(c, 0.11, 吡啶)。和喜树碱(III)一样,难溶于甲醇、氯仿、丙酮等一般有机溶剂,微溶于甲醇—氯仿混合溶液,



其溶液有兰色荧光。与一般生物碱试剂不产生显色反应,与一般无机酸也不生成盐。薄层层析Rf值为0.20(硅胶板,展开剂为氯仿—丙酮=7:3, V/V),稍小于10-羟基喜树碱(IV,Rf值0.3)和11-羟基喜树碱(V,Rf值0.32),但远小于喜树碱(III,Rf值0.70)。在365nm荧光下,I和III呈兰色斑点,而IV和V为黄色斑点。高分辨质谱确定I的分子式为C₂₀H₁₆N₂O₆,与IV和V的分子式相同,均比喜树碱多一个氧原子,表明I也与IV和V一

* 本文于1987年3月9日收到。

* 研究生

** 广西河池地区综合研究所

样是羟基喜树碱。与 IV 和 V 不同的是 I 的紫外光谱在加碱后不产生深色移动，提示其羟基不在苯环上，这样其羟基可能在乙基侧链上。恰巧 I 的核磁共振谱与喜树碱的唯一区别在于 I 没有甲基信号而有由 HOCH_2CH_2 —基引起的信号，即在 δ 1.99, δ 2.08 和 3.59 处有三组 ddd 峰，每个峰代表一个 H，当照射其中任一峰时，均可使其他两组峰变成 dd 峰，可见一个质子峰被掩盖在溶剂的水杂质峰 δ 3.39 中。为了观察这组峰，用三氟乙酸为溶剂， HOCH_2CH_2 —基则在 δ 2.36 和 δ 4.13 呈现两组多峰，当照射 δ 2.36 时，则 δ 4.13 处多峰变成在 δ 4.12 和 δ 4.18 的两组双峰，其 $J = 12.7 \text{ Hz}$ ，这是由 HOCH_2 —中两个质子相互偶合所致。I 和喜树碱(III)一样，分子中只有一个不对称碳原子 C_{20} ，由于 I 和喜树碱的圆二色谱非常相似，即在 362 nm 有负的 Cotton 效应，在 232.5 nm 有正的 Cotson 效应，因此两者的 C_{20} 应具有 S 构型。

已知天然存在的羟基喜树碱和甲氧基喜树碱其取代基均在 A 环上，而 18-羟基喜树碱是第一个在 E 环乙基侧链上具有羟基的化合物。有趣的是，它和其他喜树碱类化合物一样，对 P388 白血病细胞有强的细胞毒活性。

实验部分

熔点用 Kofler 微量熔点仪测定，未校正。紫外光谱用 UV 3000 仪测定。IR 用 Perkin-Elmer 599 B 仪测定。 ^1H NMR 用 Bruker AM 400 型测定，TMS 为内标。MS 用 MAT 711 仪测定，圆二色谱用 J-500 A 仪测定。

一. 分离

将生产喜树碱的母液(约 200 g)经硅胶柱层析，用含 1% 甲醇及含 2% 和 5% 甲醇的氯仿液洗脱。以薄层层析检查，含 1% 甲醇的氯仿洗脱液部分中得到吕宋果内酯(II)和水杨酸，含 5% 甲醇的氯仿洗脱液部分得壬二酸及 R_f 值为 0.20 的斑点的流份。此流份合并蒸干得固体 0.96 g，溶于少量氯仿—丙酮(3:7, V/V)混合液，加到 500 克硅胶 H 柱上，用相同溶剂洗脱，每 50 ml 为一份，薄层检查，发现第七份到第九份仅含 R_f 值为 0.20 斑点的物质。

二. 鉴定

经甲醇—氯仿重结晶，得黄色针晶，mp 为 256~258°C, $[\alpha]_D^{25} -21.4^\circ$ (c, 0.11, 吡啶)；
 $\text{UV} \lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH nm}} (\log \epsilon) 218(4.67), 253(4.52), 293(3.92), 310(3.93), 333 \text{ sh}(4.07), 358(4.32), 370(4.31)$ ；
 $\text{IR}(\text{KBr}) \text{cm}^{-1}$, 3400~3290(OH), 1732(C=O), 1655($\text{N}-\text{C}=0$) ^1H NM
 $R(400 \text{ MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$: 1.99(ddd, $J = 13.2, 6.3, 2.9 \text{ Hz}$, 1H, $H_{19\alpha}$), 2.08(ddd,
 $J = 13.2, 6.3, 2.9 \text{ Hz}$, 1H, $H_{19\beta}$), 3.39(1H, $H_{18\alpha}$, 为溶剂的水峰所掩盖), 3.59(ddd, $J = 13.2, 6.3, 2.9 \text{ Hz}$, 1H, $H_{18\beta}$), 5.29(S, 2H, H_5), 5.40 和 5.42(AB 峰, $J = 16.2 \text{ Hz}$
2H, H_{17}), 6.65(brs, 1H, OH, $D_2\text{O}$ 交换消失), 7.34(s, 1H, H_{14}), 7.72(t, $J = 824 \text{ Hz}$
1H, H_{10}), 7.87(t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H, H_{11}), 8.13(d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H, H_9), 8.17(d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H, H_{12}), 8.70(S, 1H, H_7)；
EIMS m/z (100%): 364(M^{+} , 13), 320(60), 301(34), 274(34), 246(48), 219(30), 128(100)；
HRMS 364 1046, $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$, 计算 364, 1059；
 $\text{CD}(\text{CH}_3\text{CN}) \Delta \epsilon(\text{nm})$: -1.03(362), +0.72(303.5), +14.06(232.5), +9.36(216)。

吕宋果内酯，经丙酮重结晶得白色针状结晶，mp, 97~99°C，光谱数据另文发表。

水杨酸，mp 155~160°C，与标准品红外光谱完全一样，熔点一致，混合熔点不下降，为

同一物。

壬二酸, mp, 103~5°C, 与标准品红外光谱完全一样, 熔点一致, 混合熔点不下降。

致谢 本所分析室代测所有光谱。

参 考 文 献

1. 徐任生, 等。抗癌植物喜树化学成分的研究 II. 喜树果中的化学成分, 化学学报 1977; 35: 193.
2. 林隆泽, 等III。喜树果中的鞣花酸类化合物. 化学学报 1979; 37: 207.
3. 林隆泽, 等。IV, 11—羟基喜树碱等的化学成分分离鉴定。化学学报, 1982; 40: 85.

A NEW ALKALOID——18-HYDROXYCAMPTOTHECIN

LZ Lin, JS Zhang, JH Shen, T Zhou and WY Zhang

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

ABSTRACT A new alkaloid 18-hydroxycamptothecin, along with strychnolactone, salicylic acid and nonandioic acid was isolated from the seeds of *Camptotheca acuminata* Decne(Nyssaceae). shows a strong cytotoxicity against P 388 leukemia cell *in vitro*.

Key words *Camptotheca acuminata* Decne.; 18-Hydroxycamptothecin; Strychnolactone; Salicylic acid; Nonandioic acid