

DOI: 10.3969/j.issn.1000-3142.2013.02.001

张振, 杨小生, 邱迎彤, 等. 钩吻(*Gelsemium elegans*)生物碱结构类型增补探讨[J]. 广西植物, 2013, 33(2): 143–147Zhang Z, Yang XS, Di YT, et al. Investigation on the additional alkaloid-types on *Gelsemium elegans* [J]. Guihaia, 2013, 33(2): 143–147

钩吻(*Gelsemium elegans*)生物碱结构类型增补探讨

张 振¹, 杨小生², 邱迎彤³, 何红平³, 郝小江^{3*}

(1. 贵州大学 化学与化工学院, 贵阳 550025; 2. 贵州省、中国科学院天然产物化学重点实验室, 贵阳 550002; 3. 中国科学院 昆明植物研究所, 昆明 650204)

摘 要: 根据对亚洲钩吻(*Gelsemium elegans*)的化学研究结果,探讨将已知5种生物碱骨架类型扩展为9种,其中新增补并命名为 Geleboline-type, Gelselegine-type, Gelsemamide-type, 以及首次报道在亚洲钩吻中得到的 Yohimbane-type 类型。

关键词: 钩吻; 生物碱类型; 骨架

中图分类号: R932 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-3142(2013)02-0143-05

Investigation on the additional alkaloid-types on *Gelsemium elegans*

ZHANG Zhen¹, YANG Xiao-Sheng², DI Ying-Tong³,
HE Hong-Ping³, HAO Xiao-Jiang^{3*}

(1. College of Chemical Engineering, Guizhou University, Guiyang 550001, China; 2. Key Laboratory of Chemistry for Natural Products of Guizhou Province and Chinese Academy of Sciences, Guiyang 550002, China; 3. Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650204, China)

Abstract: According to a series of the results of the chemical research on *Gelsemium elegans*, the alkaloid-types were added from five to nine types, including three additional types that named as Geleboline-type, Gelselegine-type, Gelsemamide-type, and Yohimbane-type that was reported at the first time on *G. elegans*.

Key words: *Gelsemium elegans*; alkaloid-type; skeleton

马钱科钩吻属(*Gelsemium*)植物在全世界仅分布3种, *G. rankinii* Small 与 *G. sempervirens* Ait. 分布在美国东南部, *G. elegans* Benth. 分布在亚洲东南部。在中国, *G. elegans* 又名亚洲钩吻、胡蔓藤、大茶药、断肠草等, 分布于云南、贵州、浙江、福建、两广等地(中科院中国植物志编辑委员会, 1993)。钩吻性温, 味苦、辛, 有大毒。《本草纲目》记载“入人畜腹内, 即贴肠上, 半日则黑烂, 又名烂肠草”。《岭南卫生方》云“胡蔓草, 叶如茶, 其花黄而小, 一叶入口, 百窍溃血, 人无复生也”。因此, 民间一直以外用为主, 忌内服。多为捣碎或研末调敷患处, 亦可煎水洗

或烟熏。《名医别录》中记载其功用为“破症积, 脚膝痹痛, 四肢拘挛, 恶疮疥虫”。这些宝贵的史料记载以及民间经验, 促使对钩吻研究有了进一步的发展。自1931年赵承斌从 *Gelsemium elegans* 首次分离鉴定出吲哚生物碱以来, 对钩吻的化学与药理学研究主要集中在中国、美国和日本, 德、法学者也做了零星的研究报道。现代药理研究主要集中在两方面, 对钩吻总碱进行药理毒理研究及钩吻生物碱主要成分进行了肿瘤细胞抑制活性实验(张兰兰等, 2003; 迟德彪等, 2003; 王坤等, 2001; 丁建农等, 2005; 王志睿等, 2005a, b)。

* 收稿日期: 2013-03-01 修回日期: 2013-05-12

基金项目: 国家自然科学基金(30830114); 贵州省科技厅项目(黔科合J字[2011]3004); 云南省中青年学术与技术后备人才项目(2009CI072)

作者简介: 张振(1973-), 女, 博士, 副教授, 从事天然产物研究与开发, (E-mail) zhangzhen_1143@163.com。

通讯作者: 郝小江, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事天然产物研究与开发, (E-mail) haoxj@mail.kib.ac.cn。

20 世纪 80 年代,中国学者发表了一系列钩吻生物碱主要成分的结构分离鉴定文章(杨峻山等, 1984; 杜秀宝等, 1982; 金浩仑, 1982; 刘铸晋等,

1986)。美国研究组(Lin, 1988 ~ 1992) 和日本研究组(Sakai, Kitajima, 1985 ~ 2009) 作了大量的分离鉴定及生源合成工作。

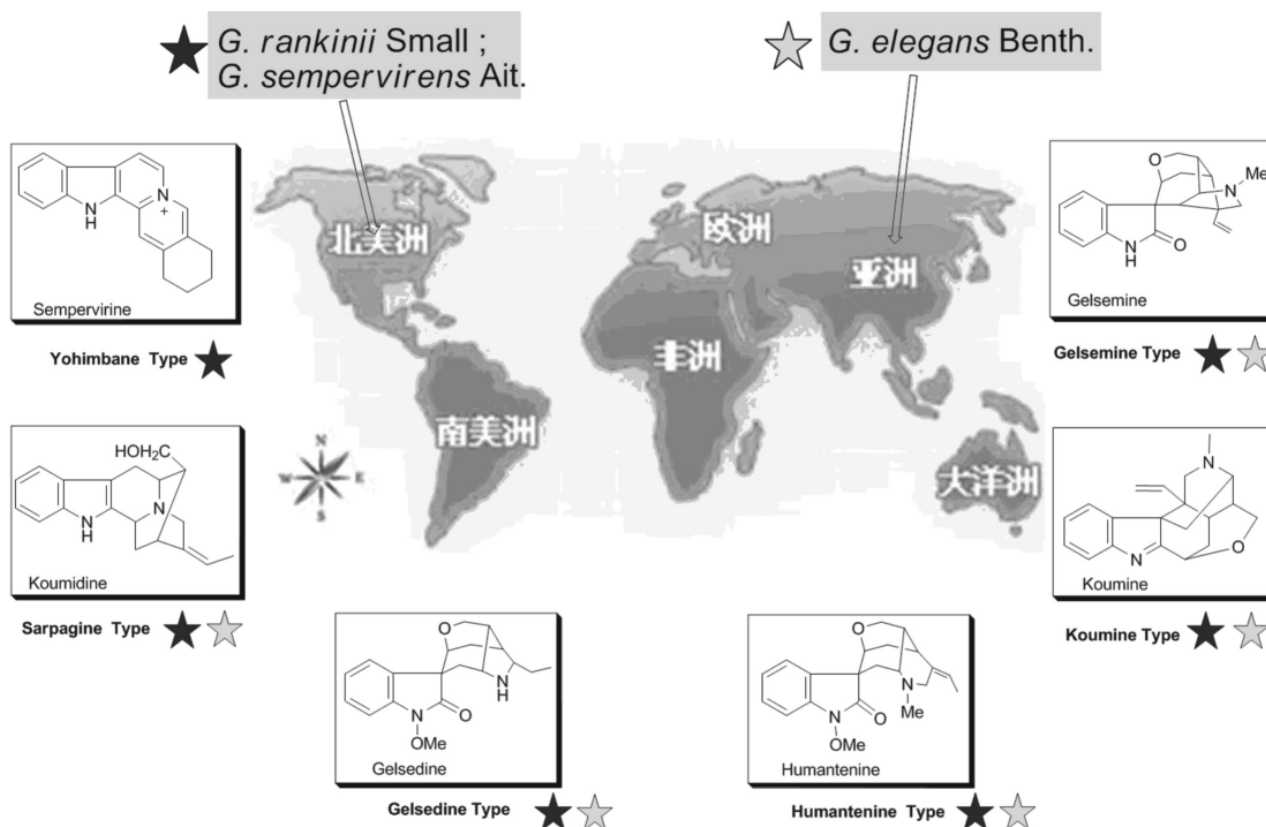


图 1 马钱科(Loganiaceae) 钩吻属(*Gelsemium*) 种属及生物碱结构类型分布

Fig. 1 Distribution of the species and the alkaloidal types of the *Gelsemium* genus, Loganiaceae

钩吻生物碱生源由色氨酸(Tryptamine) 和开联番木鳖苷(Secologanin) 经生物合成为前体化合物 Stric-tosidine, 然后经各种生源途径形成不同类型生物碱。日本学者 Kitajima *et al.* (2003) 将钩吻属单萜吲哚生物碱分为 6 种结构类型, 即 Sarpagine-type, Koumine-type, Humantenine-type, Gelsedine-type, Gelsemine-type, 以及 Yohimbane-type(图 1) 。其中从南美 2 个种中获得全部 6 种骨架类型, 从亚洲种中报道了除 Yohimbane-type 生物碱外的 5 种类型生物碱。

我们在对钩吻化学研究中, 分离到了一系列首次发现及已知化合物, 其中包括钩吻 8 个 Humantenine-type 生物碱, 14 个 Gelsedine-type 生物碱, 11 个 Sarpagine-type 生物碱, 2 个 Koumine-type 生物碱, 3 个 Gelsemine-type 生物碱, 1 个 Yohimbane-type 生物碱。这一结果系统地补充了钩吻各个类型生物碱的生源途径。部分研究结果已报道(Zhang *et al.* ,

2009, 2012) 。

在钩吻的化学研究中, 通过对生物碱生源途径及骨架类型分析, 建议将亚洲钩吻原有的 5 种生物碱类型基础上增补至 9 种生物碱类型。

1 增补类型及理由

1.1 Geleboline-type 生物碱

在对 *Gelsemium elegans* 的化学研究中, 首次分离并报道了含有 β -咔啉骨架的生物碱类型(Zhang *et al.* , 2012) , 这是在 *Gelsemium* 属中首次发现的 β -咔啉骨架生物碱, 命名为 Geleboline-type(图 2) 。

1.2 Geleselegine-type 生物碱

1990 年, 美国学者(Lin *et al.* , 1990) 从 *Gelsemium elegans* 中发现并首次报道 2 个化合物, Gelselegine (4) 和 19-Hydroxy-11-methoxygelselegine (5) 。 2006

年,日本学者(Kitajima *et al.*, 2006) 公布了第三个化合物 14-Acetoxy-gelselegine(6)。而在我们的研究中首次发现并报道的化合物 gelegamine C(Nb-Me-19-hydroxygelselegine 7) 是至今发现的该类型第四个化合物(Zhang *et al.*, 2009)。

该类型化合物从生源途径上应为钩吻已知类型 Humantenine-type 和 Gelsedine-type 之间的过渡类型,即 Humantenine-type 化合物的 C21 重排到环外,形成 C20 具有的羟甲基-CH₂OH(C21) 侧链基团的化合物 4-7,然后氧化脱羧生成 Gelsedine-type 化合物。从骨架上分析,该类型具有其它类型所没有的 C20 环外羟甲基结构,并且 4-7 是钩吻生物碱

生源途径中的关键化合物,因此应该独立形成新结构类型,命名为 gelselegine-type 生物碱(图 3)。

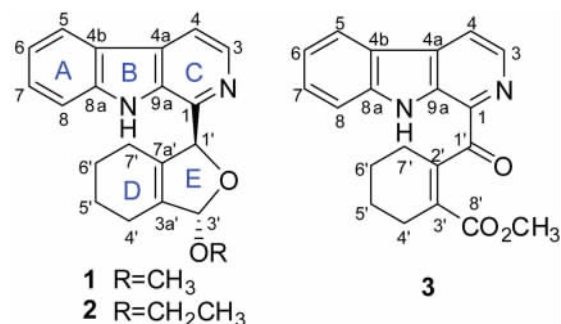


图 2 Geleboline-type 生物碱结构

Fig. 2 Structure of Geleboline-type alkaloids

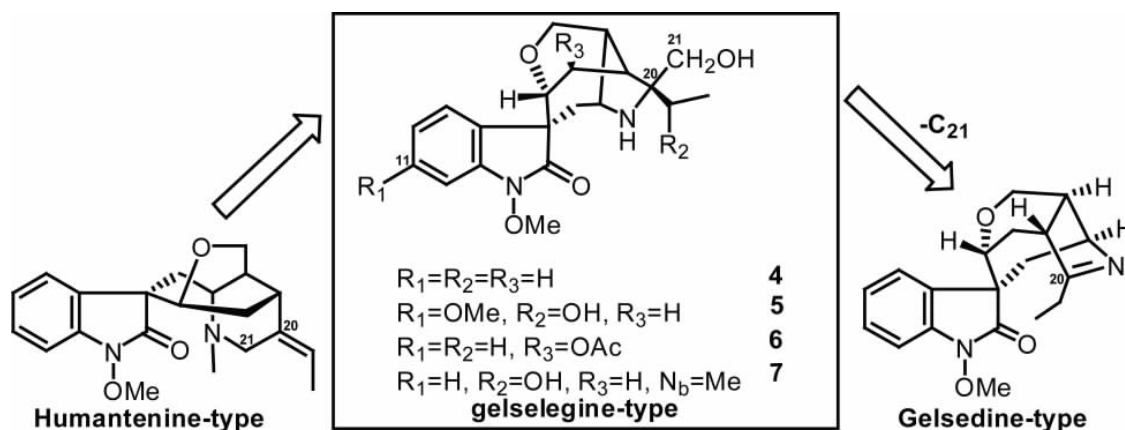


图 3 Gelselegine-type 生物碱的生源途径假设

Fig. 3 Hypothetical biogenetic pathway for Gelselegine-type alkaloids

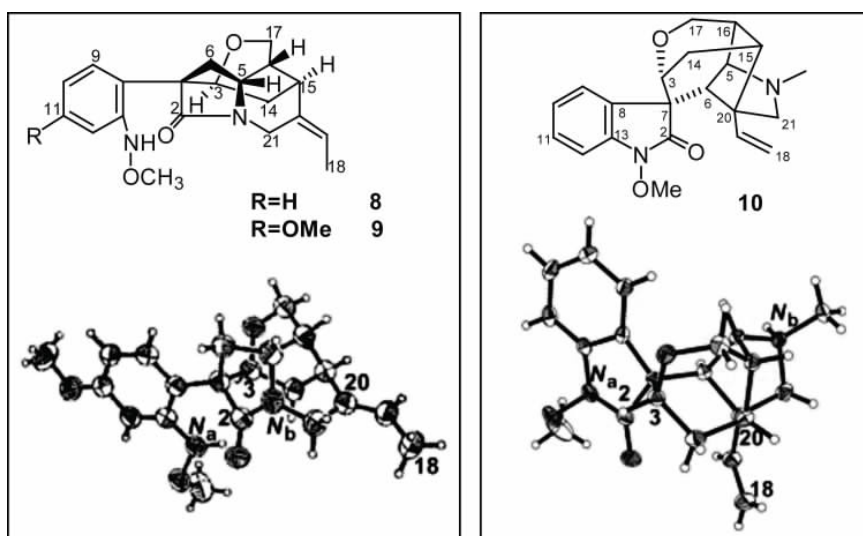


图 4 化合物 11-methoxygelsemamide(9) 和 Gelesevirine(10) 的 x-ray 单晶结构

Fig. 4 X-ray structure of 11-methoxygelsemamide(9) and Gelesevirine(10)

1.3 Gelsemamide-type 生物碱

化合物 8-9 由美国学者(Lin,1989) 从 *G. elegans* 中分离得到,之后各国学者对钩吻研究再未分离得到这两个化合物,因此逐渐淡出了研究者的视线。本研究中分离得到了这两个化合物,化合物结构引起了我们的关注。对化合物 8-9 结构分析表明结构来源于 Humantenine-type,经吡啶环的 Na-C2 氧化裂解开环,形成一类特殊的隐性吡啶骨架类型,其立体构型与钩吻其他类型生物碱完全不同。

Humantenine-type, Gelsegine-type, Gelsedine-type, Gelsemine-type 化合物的空间构型相似, H3 为 β 朝向, O2-C17 为 α 朝向, 结构明显区别于化合物 8-9。以化合物 9(Lin,1989) 和 Gelsegine-type 化合物 Gelesevirine(10) (Han *et al.*, 2007) 的单晶结构为例进行比较,如图 4 所示,化合物 9 的 C6-C5-Nb-C21 链接单元翻转到前方(β 区), 而 C3-C14-C15 移到后方(α 区), 推测化合物 8-9 的 C7 单键旋转后,

翻转达到结构稳定的能量最低态,而采用了如图 4 的空间构型。由此根据化合物 8-9 的平面结构及空间构型的特征,可将之划分为新类型,命名为 Gelsemamide-type。

表 1 Sempervirine 的数据(CD_3OD)

Table 1 1H and ^{13}C NMR data of Sempervirine

No.	δ_H	δ_C	No.	δ_H	δ_C
2		131.7	13		143.2
3		32.7	14	8.46,m	120.5
5	8.64,br m	127.0	15		134.9
6	8.46,m	117.1	16	3.18,br m	30.5
7		123.5	17	2.02,br m	22.7
8		122.5	18	2.02,br m	22.8
9	8.27,d,7,5	122.5	19	3.07,br m	27.4
10	7.44,t,7.5	122.9	20		151.1
11	7.68,t,7.5	130.3	21	8.96,s	135.9
12	7.76,d,7.5	113.8			

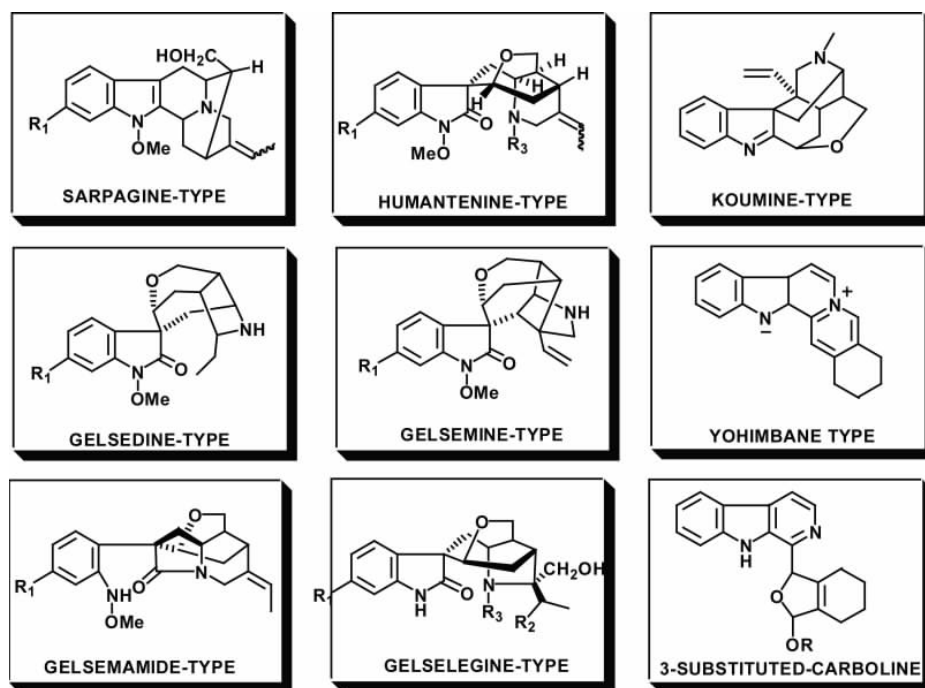


图 5 *Gelsemium elegans* 的 9 种生物碱类型

Fig. 5 Nine of alkaloid types on *Gelsemium elegans*

1.4 Yohimbane-type 生物碱

由于 Sempervirine 在北美钩吻种属中分离于 20 世纪 40 年代,因此未找到完整的 NMR 参考数据,在此报道 Sempervirine 全碳氢 NMR 归属,这是首次从亚洲钩吻中分离得到 Yohimbane-type 生物碱(表 1)。

2 结论

通过生源探索及骨架结构的重新评价,建议将亚洲钩吻中生物碱由 5 种类型扩展到 9 种类型。其

中新增首次发现并报道的 3-取代- β -咔啉生物碱 Geleboline-type, 经结构评价重新修订的两种生物碱新类型 Gelselegine-type 和 Gelsemamide-type, 以及首次在亚洲钩吻中分离得到的 Yohimbane-type 生物碱类型(图 5)。

参考文献:

- 中科院中国植物志编辑委员会. 1992. 中国植物志 [M]. 科学出版社: 61: 251 - 253
- 杜秀宝, 戴韵华, 张常麟, 等. 1982. 钩吻素已结构 [J]. 化学学报, 40(12): 1 137 - 1 140
- 杨峻山, 陈玉武. 1984. 胡蔓藤碱乙和胡蔓藤碱丁的结构测定 [J]. 药学报, 19: 686 - 690
- 金浩仑, 徐任生. 1982. 钩吻生物碱的研究-钩吻素戊的结构 [J]. 化学学报, 40: 1 129 - 1 135
- Chi DB (迟德彪), Lei LS (雷林生), Jin H (金宏), et al. 2003. Study of koumine-induced apoptosis of human colon adenocarcinoma LoVo cells *in vitro* (钩吻素子体外诱导人结肠腺癌 LoVo 细胞凋亡的实验研究) [J]. J First Milit Med Univ(第一军医大学学报), 23: 911 - 913
- Chi DB (迟德彪), Yang HX (杨鸿轩), Zhen YS (郑有顺). 2001. The current research on *Gelsemium* (钩吻研究进展) [J]. Pharm & Clin Chin Mat Med (中药药理与临床), 17: 48 - 49
- Ding JN (丁建农), An FY (安飞云), Zeng M (曾明). 2005. Effect of gelsemium elegans extract on proliferation of hela cell growth and cell cycle (钩吻提取液对 Hela 细胞生长增殖和细胞周期的影响) [J]. Chin J Mod Med (中国现代医学杂志), 15: 230 - 232
- Han HB, Zhong Y, Kai X, et al. 2007. Gelsevirine hydrochloride [J]. Acta Cryst, 63: 1 369 - 1 371
- Lin LZ, Coedell GA, Ni CZ, et al. 1990. 19R and 19S-Hydroxydi-Hydrokoumine from *Gelsemium elegans* [J]. Phytochemistry, 29: 965 - 968
- Lin LZ, Coedell GA. 1989. New Humantenine-type alkaloids from *Gelsemium elegans* [J]. J Nat Prod, 52: 588 - 594
- Lin LZ, Coedell GA, Ni CZ, et al. 1990. 19R and 19S-Hydroxydi-Hydrokoumine from *Gelsemium elegans* [J]. Phytochemistry, 29: 965 - 968
- Lin LZ, Coedell GA. 1989. New Humantenine-type alkaloids from *Gelsemium elegans* [J]. J Nat Prod, 52: 588 - 594
- Liu ZJ (刘铸晋), Wang QW (王绮文), Wang QJ (王其漂). 1986. The structure of koumine (钩吻素子的结构) [J]. Acta Chem Sin (化学学报), 44: 157 - 172
- Kitajima M, Kogure N, Aimi N, et al. 2003. Structure reinvestigation of gelsemoxonine, a constituent of *Gelsemium elegans*, reveals a novel, azetidine-containing indole alkaloid [J]. Org Lett, 5: 2 075 - 2 078
- Kitajima M, Nakamura T, Aimi N, et al. 2006. Isolation of gelse-dine-type indole alkaloids from *Gelsemium elegans* and evaluation of the cytotoxic activity of *Gelsemium* alkaloids for A431 epider-moid carcinoma cells [J]. J Nat Prod, 69: 715 - 718
- Kitajima M, Urano A, Aimi N, et al. 2003. New oxindole alkaloids and iridoid from carolina jasmine (*Gelsemium sempervirens* Ait.) [J]. Chem Pharm Bull, 51: 1 211 - 1 214
- Kitajima M. 2007. Chemical studies on monoterpenoid indole alkaloids from Medicinal plant resources *Gelsemium* and *Ophiorrhiza* [J]. J Nat Med, 61: 14 - 23
- Kogure N, Nishiya C, Kitajima M, et al. 2005. Six new indole al-kaaloids from *Gelsemium sempervirens* [J]. Tetrahedron Lett, 46: 5 857 - 5 861
- Ponglux D, Amini N, Sakai SI, et al. 1988. Study on the indole al-kaaloids of *Gelsemium elegans* (Thailand): Structure elucidation and proposal of biogenetic route [J]. Tetrahedron, 44: 5 075 - 5 094
- Rujjanawate C, Panthong. A. 2003. Pharmacological effect and toxicity of Alkaloids from *Gelsemium elegans* Benth [J]. J Eth-nopharm, 89: 91 - 95
- Wang K (王坤), Yang K (杨柯). 2001. The current pharmacolog-ical action and clinical application of *Gelsemium* (钩吻的药理研究及临床应用现状) [J]. J Guangxi Coll Trad Chin Med Univ (广西中医学院学报), 4: 124 - 126
- Wang ZR (王志睿), Zhang ZY (张忠义), Huang CQ (黄昌全), et al. 2005a. Effect of koumine on secretion of Th1 and Th2 factors of murine CD4⁺ T cells (钩吻素子对小鼠 CD4⁺ T 淋巴细胞 Th1 类及 Th2 类细胞因子分泌的影响) [J]. J Chin Med Mat, 28: 693 - 695
- Wang ZR (王志睿), Zhang ZY (张忠义), Huang CQ (黄昌全), et al. 2005b. Effect of koumine on proliferation of murine CD4⁺ T cells purified by magnetic-activated cell sorting *in vitro* (钩吻素子对免疫磁珠分离纯化的小鼠 CD4⁺ T 细胞体外增殖的影响) [J]. J First Milit Med Univ (第一军医大学学报), 25: 562 - 564
- Zhang LJ (张兰兰), Lin JM (林敬明), Wu Z (吴忠). 2003. The re-search development of the chemical components and the pharmaco-logical action on *Gelsemium* (钩吻化学成分与药理研究进展) [J]. J Chin Med Mat (中药材), 6: 451 - 452
- Zhang Z, Di YT, Hao XJ, et al. 2009. Gelegamines A-E: five oxin-dole alkaloids from *Gelsemium elegans* [J]. Tetrahedron Lett, 65: 4 551 - 4 556
- Zhang Z, He HP, Hao XJ, et al. 2012. Three novel β -Carboline al-kaaloids from *Gelsemium elegans* [J]. Fitoterapia, 83: 704 - 708