

长春花地上部分单吲哚类生物碱成分研究

钟祥章^{1,3}, 王国才^{2,3}, 王 英^{2,3}, 张晓琦^{2,3}, 叶文才^{1,2,3*}

(1. 中国药科大学天然药物化学教研室, 江苏 南京 210009; 2. 暨南大学中药及天然药物研究所, 广东 广州 510632;
3. 暨南大学中药药效物质基础及创新药物研究广东省高校重点实验室, 广东 广州 510632)

摘要: 长春花 *Catharanthus roseus* (L.) G. Don 为夹竹桃科 (Apocynaceae) 长春花属 (*Catharanthus*) 植物, 具有解毒抗癌、清热平肝等功效。为进一步研究其生物碱类活性成分, 对其地上部分 95% 乙醇提取物采用硅胶正相柱色谱及制备高效液相色谱进行了分离纯化, 共得到 6 个单吲哚类生物碱。根据理化性质和波谱数据鉴定了它们的化学结构, 分别为 vindolinine B (1)、洛柯碱 (2)、荷哈默辛碱 (3)、文多尼定碱 (4)、文多灵 (5) 和狗牙花定碱 (6)。其中化合物 1 为新化合物, 命名为 vindolinine B。

关键词: 夹竹桃科; 长春花属; 长春花; 单吲哚类生物碱

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 04-0471-04

Monomeric indole alkaloids from the aerial parts of *Catharanthus roseus*ZHONG Xiang-zhang^{1,3}, WANG Guo-cai^{2,3}, WANG Ying^{2,3}, ZHANG Xiao-qi^{2,3}, YE Wen-cai^{1,2,3*}

(1. Department of Phytochemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. Institute of Traditional Chinese Medicine & Natural Products, Jinan University, Guangzhou 510632, China; 3. Guangdong Province Key Laboratory of Pharmacodynamic Constituents of Traditional Chinese Medicine and New Drugs Research, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

Abstract: *Catharanthus roseus* (L.) G. Don is a plant of the *Catharanthus* genus of Apocynaceae which has been reported to have therapeutic effects of detoxication and anticancer. In order to further study the alkaloid constituents of *C. roseus*, the aerial parts of the plant were extracted with 95% EtOH, and then treated with 2% H₂SO₄ and NH₃·H₂O to obtain total alkaloids. The total alkaloids were separated and purified by column chromatography over silica gel and prepared by high performance liquid chromatography (HPLC). Their structures were elucidated on the basis of physicochemical properties and spectral data. A new alkaloid together with five known compounds were isolated and identified as vindolinine B (1), lochnericine (2), horhammericine (3), vindorosine (4), vindoline (5), and coronaridine (6). Compound 1 is a new compound and named as vindolinine B.

Key words: Apocynaceae; *Catharanthus*; *Catharanthus roseus*; monomeric indole alkaloids

长春花 *Catharanthus roseus* (L.) G. Don 为夹竹桃科 (Apocynaceae) 长春花属 (*Catharanthus*) 植物。长春花的全草, 又称雁来红、日日新、四时春和三万花等。原产于非洲东部, 现广泛栽培于热带和亚热带地区, 我国华东、中南及西南有栽培。该植物具有解

毒抗癌、清热平肝等功效, 主治多种肿瘤、高血压、痢疮毒以及烫伤等^[1]。为进一步寻找抗癌活性成分, 本课题组对长春花的地上部分进行了化学成分研究。从其地上部分总生物碱部位中分离得到了 6 个单吲哚生物碱, 根据理化性质和波谱数据分别鉴定为 vindolinine B (1)、洛柯碱 (2)、荷哈默辛碱 (3)、文多尼定碱 (4)、文多灵 (5) 和狗牙花定碱 (6)。其中化合物 1 为新化合物。

化合物 1 淡黄色粉末 (甲醇), mp 156~158 °C, $[\alpha]_D^{25} +6.4$ (c 0.19, CHCl₃), K₂BiI₄ 反应阳性, 提示可能

收稿日期: 2009-11-02.

基金项目: 国家杰出青年科学基金资助项目 (30625039); 国家自然科学基金青年科学基金资助项目 (30901848); 广东省自然科学基金团队项目 (8351063201000003).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-20-85221559, E-mail: chywc@yahoo.com.cn

为生物碱类化合物。HR-ESI-MS m/z : 393.146 2 $[M-H]^+$ (calcd. for $C_{22}H_{21}N_2O_5$, 393.145 6), 确定分子式为 $C_{22}H_{21}N_2O_5$, 不饱和度为 13。UV 光谱在 254 和 292 nm 有最大吸收; IR 光谱提示化合物具有羰基 ($1\ 730\ cm^{-1}$) 和苯环 ($1\ 593, 1\ 489\ cm^{-1}$)。 ^{13}C NMR 和 DEPT 谱中显示有 22 个碳信号, 其低场区有 2 个季碳信号 ($\delta\ 172.4$ 和 165.4)、1 个醛基碳信号 ($\delta\ 157.7$)、一组苯环的碳信号 ($\delta\ 129.0, 141.8, 135.5, 125.3, 122.5$ 和 109.5); 高场区亦显示 2 个甲基碳信号 ($\delta\ 52.1$ 和 9.5)。 1H NMR 谱中, 低场区显示有 1 组 1, 2-二取代苯环的芳氢信号 [$\delta\ 7.26$ (1H, m), 7.22 (2H, m) 和 7.13 (1H, m)], 1 个醛基氢信号 [$\delta\ 9.11$ (1H, s)]; 高场中显示有 2 组甲基氢信号 [$\delta\ 3.64$ (3H, s) 和 0.75 (3H, d, $J = 7.2\ Hz$)]。根据以上信息, 推测化合物 **1** 为具有 vindolinine^[2]骨架的生物碱。

化合物 **1** 的 HMBC 谱显示 $\delta\ 9.11$ (H-24) 氢信号与 $\delta\ 80.5$ (C-2) 和 141.8 (C-13) 碳信号有远程相关 (图 1), 结合 HSQC 谱信息, 推测 24 位醛基连接在 1 位氮上。HMBC 谱还显示 $\delta\ 4.45$ (H-5, 21) 氢信号与 $\delta\ 165.4$ (C-3) 碳信号有远程相关 (图 1), 推测 vindolinine 中的 C-3 位亚甲基被氧化成了化合物 **1** 中的羰基。比较化合物 **1** 和 vindolinine 的 1H 、 ^{13}C NMR 数据, 发现化合物 **1** 比 vindolinine 还少了一个 14、15 位的双键, 多了两个连氧的次甲基 ($\delta\ 50.6$ 和 52.7), 结合 HR-ESI-MS 和 HMBC 谱数据, 推测 C-14 和 C-15 位形成了环氧。由此, 推断化合物 **1** 的平面结构如图 1。根据化合物 **1** 的 1H - 1H COSY、HSQC 和 HMBC 谱信息, 对其碳氢信号进行了全归属, 并列入表 1。ROESY 谱中显示 $\delta\ 0.75$ (H-18) 与 $\delta\ 4.45$ (H-21) 有远程相关; 而 $\delta\ 4.45$ (H-21) 与 $\delta\ 1.92$ (H-6)、 1.56 (H-6)、 3.47 (H-14) 以及 3.40 (H-15) 均没有远程相关; $\delta\ 4.33$ (H-16) 与 $\delta\ 2.97$ (H-19)、 0.75 (H-18) 也无远程相关; 据此, 推断化合物 **1** 具有如图 1 所示的相对构型。综上所述, 鉴定化合物 **1** 为一新的单吲哚类生物碱, 并命名为 vindolinine B。

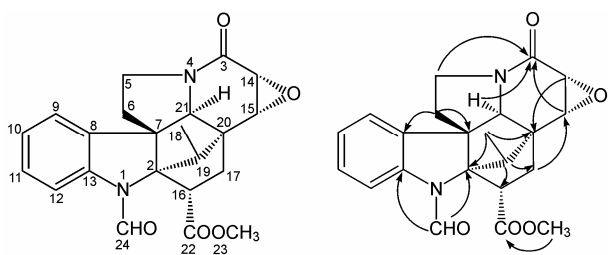


Figure 1 Chemical structure and key HMBC correlations of **1**

Table 1 NMR data of compound **1** ($CDCl_3$)

Position	δ_C	δ_H (J in Hz)	HMBC
2	80.5	—	—
3	165.4	—	—
5	49.2	4.43–4.45 (1H) [△]	C-3, 7, 21
	—	3.61–3.63 (1H) [△]	C-6
6	35.8	1.91–1.93 (1H) [△]	—
	—	1.55–1.57 (1H) [△]	C-7, 8, 21
7	58.2	—	—
8	135.5	—	—
9	125.3	7.11–7.13 (1H) [△]	C-7, 11, 13
10	122.5	7.22–7.24 (1H) [△]	C-8, 12
11	129.0	7.25–7.27 (1H) [△]	C-9, 13
12	109.5	7.22–7.24 (1H) [△]	C-8, 10
13	141.8	—	—
14	50.6	3.47 (1H, d, 4.0)	C-3, 20
15	52.7	3.40 (1H, d, 4.0)	C-3, 19
16	41.6	4.33 (1H, dd, 11.8, 7.6)	C-2, 7, 17, 22
17	28.2	2.08–2.10 (1H, m)	C-2, 15, 16, 19, 21, 22
	—	1.85–1.87 (1H, m)	C-2, 16, 19, 20, 21, 22
18	9.5	0.75 (3H, d, 7.2)	C-2, 19, 20
19	52.1	2.97 (1H, q, 7.2)	C-2, 7, 16, 17, 18, 21
20	47.7	—	—
21	65.6	4.45 (1H, s)	C-3, 7, 8, 17, 19
22	172.4	—	—
23	52.1	3.64 (3H, s)	C-22
24	157.7	9.11 (1H, s)	C-2, 13

[△]Overlapped signals were reported without designating multiplicity

实验部分

X-5 显微熔点测定仪, 温度未校正; JASCO V-550 紫外-可见光谱仪; JASCO FT/IR-480 plus 红外光谱仪, KBr 压片; Finnigan LCQ Advantage Spectrometer ESI-MS 质谱仪; Bruker AV-400 超导核磁共振谱仪; Agilent 1200 分析型高效液相色谱仪; Varian prostar 制备型高效液相色谱仪。薄层色谱硅胶和柱色谱硅胶为青岛海洋化工厂产品, ODS 柱色谱材料为 Merck 公司产品。

实验材料长春花于 2008 年 7 月采自海南省海口市, 由暨南大学药学院周光雄教授鉴定为长春花 *Catharanthus roseus* (L.) G. Don 的地上部分。生药标本 (编号 20080728) 存于暨南大学药学院中药及天然药物研究所。

1 提取分离

干燥长春花的地上部分 10 kg 粉碎后, 用 95% 乙醇渗漉提取, 合并提取液, 减压回收乙醇得黄褐色浸膏 1.3 kg, 将该浸膏混悬于水中, 加入 0.2% 的硫酸水溶液至 pH 6, 用氯仿萃取至氯仿层无色后, 将母液用氨水碱化至 pH 8, 再用氯仿萃取得到棕褐色的总

生物碱 (120 g)。取总生物碱 60 g 经硅胶柱色谱, 以氯仿-甲醇梯度 (100:0→10:1) 洗脱得 12 个部分 (Fr.1~12)。Fr.2 部分 (8 g) 经 ODS 反相中压柱色谱, 以甲醇-水 (50%→100%) 梯度洗脱, 80% 洗脱部分 (2 g) 经制备高效液相色谱仪分离得到化合物 **1** (12 mg)、**2** (23 mg)、**3** (20 mg) 和 **6** (28 mg)。Fr.5 部分 (15 g) 经硅胶柱色谱, 以环己烷-乙酸乙酯 (10:0→1:1) 梯度洗脱得到化合物 **4** (25 mg) 和 **5** (58 mg)。

2 结构鉴定

化合物 **1** 淡黄色粉末 (甲醇), mp 156~158 °C, $[\alpha]_D^{21} +6.4$ (*c* 0.19, CHCl₃); KBr 反应阳性; UV (CHCl₃) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 254 (3.6), 292 (3.2) nm; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3 443, 2 955, 1 730, 1 669, 1 593, 1 489, 1 360, 1 230, 755 cm⁻¹。HR-ESI-MS (*m/z*: 393.146 2 [M-H]⁻, calcd. for C₂₂H₂₁N₂O₅, 393.145 6); ¹H 和 ¹³C NMR 数据见表 1。

化合物 **2** 黄色针晶 (甲醇), mp 186~188 °C, $[\alpha]_D^{21} -44.9$ (*c* 0.31, MeOH); KBr 反应阳性; UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 208 (3.3), 226 (3.3), 299 (3.3), 326 (3.3) nm; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3 363, 2 965, 2 805, 1 665, 1 604, 1 464, 1 234, 1 114, 758 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 353 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.93 (1H, s, NH), 7.15 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, H-9), 7.13 (1H, t, *J* = 6.9 Hz, H-11), 6.85 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H-10), 6.80 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, H-12), 3.79 (3H, s, OCH₃), 3.50~3.52 (2H, m, H-3, H-14), 3.10 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, H-15), 2.86~2.88 (2H, m, H-3, H-5), 2.56~2.58 (1H, m, H-17), 2.44~2.46 (3H, m, H-5, H-17, H-21), 1.94~1.96 (1H, m, H-6), 1.65 (1H, dd, *J* = 11.6, 4.0 Hz, H-6), 1.10~1.12 (1H, m, H-19), 0.90~0.91 (1H, m, H-19), 0.74 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, H-18)。 ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 167.7 (C-2), 50.1 (C-3), 50.6 (C-5), 44.7 (C-6), 54.9 (C-7), 137.5 (C-8), 121.4 (C-9), 120.7 (C-10), 127.7 (C-11), 109.4 (C-12), 143.0 (C-13), 53.9 (C-14), 57.2 (C-15), 90.7 (C-16), 23.3 (C-17), 7.2 (C-18), 24.4 (C-19), 41.0 (C-20), 67.5 (C-21), 168.8 (COOCH₃), 51.0 (COOCH₃)。以上数据与文献报道的 lochnericine^[3, 4]一致, 确定化合物 **2** 为 lochnericine。

化合物 **3** 黄色针晶 (甲醇), mp 147~149 °C, $[\alpha]_D^{21} -16.4$ (*c* 0.76, MeOH); KBr 反应阳性; UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 209 (3.7), 298 (3.5), 329 (3.6) nm; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3 421, 1 606, 1 465, 1 236, 1 108, 757 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 369 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.89 (1H, s, NH), 7.21 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, H-9), 7.11 (1H, td, *J* = 7.7, 1.0 Hz, H-11), 6.88 (1H, td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, H-10), 6.79 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H-12), 3.79 (3H, s,

OCH₃), 3.50~3.52 (1H, m, H-3), 3.43~3.45 (1H, m, H-14), 3.35 (1H, br s, H-19), 3.25 (1H, s, H-21), 3.22~3.24 (1H, m, H-15), 2.90~2.92 (2H, m, H-3, H-5, H-17), 2.86~2.88 (1H, m, H-17), 2.50~2.52 (1H, m, H-5), 1.96~1.98 (1H, m, H-6), 1.76 (1H, dd, *J* = 11.5, 4.4 Hz, H-6), 1.15 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-18)。 ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 167.5 (C-2), 49.9 (C-3), 50.6 (C-5), 44.9 (C-6), 55.2 (C-7), 137.1 (C-8), 121.5 (C-9), 121.2 (C-10), 127.9 (C-11), 109.5 (C-12), 142.8 (C-13), 51.2 (C-14), 56.1 (C-15), 89.9 (C-16), 24.7 (C-17), 18.4 (C-18), 69.2 (C-19), 44.1 (C-20), 62.6 (C-21), 168.3 (COOCH₃), 51.1 (COOCH₃)。以上数据与文献报道的 horhammericine^[5]一致, 确定化合物 **3** 为 horhammericine。

化合物 **4** 黄色针晶 (甲醇), mp 203~205 °C, $[\alpha]_D^{21} -37.6$ (*c* 0.45, MeOH); KBr 反应阳性; UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 211 (4.0), 251 (3.7), 304 (3.3) nm; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3 445, 2 959, 1 738, 1 603, 1 489, 1 236, 746 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 427 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.12 (1H, td, *J* = 8.2, 1.2 Hz, H-11), 7.00 (1H, dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, H-9), 6.73 (1H, td, *J* = 8.2, 0.9 Hz, H-10), 6.49 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H-12), 5.82~5.84 (1H, m, H-14), 5.48 (1H, s, H-17), 5.21 (1H, dt, *J* = 10.1, 2.2 Hz, H-15), 3.79 (3H, s, OCH₃), 3.73 (1H, s, H-2), 3.46~3.48 (1H, m, H-3), 3.41~3.42 (1H, m, H-5), 2.80 (1H, dt, *J* = 16.0, 2.1 Hz, H-3), 2.68 (1H, s, H-21), 2.68 (3H, s, NCH₃), 2.50~2.52 (1H, m, H-5), 2.33~2.34 (2H, m, H-6), 2.07 (3H, s, OOCCH₃), 1.63~1.65 (1H, m, H-19), 1.06~1.08 (1H, m, H-19), 0.45 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, H-18)。 ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 82.8 (C-2), 51.0 (C-3), 52.1 (C-5), 44.2 (C-6), 53.3 (C-7), 132.9 (C-8), 122.3 (C-9), 119.2 (C-10), 128.9 (C-11), 109.4 (C-12), 152.4 (C-13), 124.0 (C-14), 130.3 (C-15), 79.5 (C-16), 76.3 (C-17), 7.5 (C-18), 30.8 (C-19), 42.9 (C-20), 67.3 (C-21), 170.7 (OOCCH₃), 21.0 (OOCCH₃), 171.9 (COOCH₃), 52.1 (COOCH₃), 38.4 (NCH₃)。以上数据与文献报道的 vindorosine^[6]一致, 确定化合物 **4** 为 vindorosine。

化合物 **5** 无色针晶 (甲醇), mp 175~177 °C, $[\alpha]_D^{21} -6.6$ (*c* 0.45, MeOH); KBr 反应阳性; UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 218 (3.3), 252 (2.9), 304 (2.8) nm; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 2 961, 1 735, 1 609, 1 500, 1 434, 1 240, 741 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 457 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.87 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H-9), 6.27 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, H-10), 6.06 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-12), 5.81~5.83 (1H, m, H-14), 5.43 (1H, s, H-17), 5.22 (1H, d, *J* =

10.2 Hz, H-15), 3.76 (6H, s, COOCH₃, OCH₃), 3.72 (1H, s, H-2), 3.45 (1H, dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, H-3), 3.40~3.42 (1H, m, H-5), 2.82 (1H, dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, H-3), 2.65 (3H, s, NCH₃), 2.64 (1H, s, H-21), 2.50~2.52 (1H, m, H-5), 2.31~2.33 (1H, m, H-6), 2.26~2.28 (1H, m, H-6), 2.05 (3H, s, OOCCH₃), 1.61~1.63 (1H, m, H-19), 1.12~1.14 (1H, m, H-19), 0.47 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, H-18)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 83.4 (C-2), 51.0 (C-3), 51.9 (C-5), 44.0 (C-6), 52.8 (C-7), 125.0 (C-8), 122.6 (C-9), 104.6 (C-10), 161.1 (C-11), 95.8 (C-12), 153.7 (C-13), 124.0 (C-14), 130.5 (C-15), 79.6 (C-16), 76.4 (C-17), 7.6 (C-18), 30.8 (C-19), 42.9 (C-20), 67.0 (C-21), 170.7 (OOCCH₃), 20.6 (OOCCH₃), 171.9 (COOCH₃), 52.1 (COOCH₃), 38.2 (NCH₃), 55.3 (OCH₃)。以上数据与文献报道的 vindoline^[7]一致, 确定化合物 5 为 vindoline。

化合物 6 淡黄色粉末 (甲醇), mp 208~210 °C, $[\alpha]_D^{21} -7.8$ (c 0.32, MeOH); KBr 反应阳性; UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 232 (3.1), 276 (3.1) nm; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3 735, 3 421, 2 953, 1 732, 1 648, 1 457, 1 243, 669 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 339 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.87 (1H, s, NH), 7.49 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-9), 7.26 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-12), 7.16 (1H, td, $J = 7.8, 0.9$ Hz, H-11), 7.10 (1H, td, $J = 7.8, 0.9$ Hz, H-10), 3.73 (3H, s, OCH₃), 3.59 (1H, br s, H-21), 3.41~3.43 (1H, m, H-3), 3.21~3.23 (1H, m, H-3), 3.18~3.20 (1H, m, H-6), 3.03~3.05 (1H, m, H-6), 2.91~2.93 (1H, m, H-5), 2.82 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-5), 2.60 (1H, dd, $J = 13.8, 2.3$ Hz, H-17), 1.94 (1H, dd, $J = 14.6, 2.3$ Hz, H-17), 1.90 (1H, br s, H-14), 1.72~1.74 (1H, m, H-15), 1.60~1.62 (1H, m, H-19), 1.46~1.48 (1H, m, H-15, H-19), 1.34~1.36 (1H, m, H-20), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, H-18)。 ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 136.9 (C-2), 53.5 (C-3), 51.9 (C-5), 22.4 (C-6), 110.6 (C-7), 129.1

(C-8), 118.7 (C-9), 119.5 (C-10), 122.2 (C-11), 110.6 (C-12), 135.8 (C-13), 27.7 (C-14), 32.4 (C-15), 55.4 (C-16), 36.8 (C-17), 11.9 (C-18), 27.1 (C-19), 39.4 (C-20), 57.8 (C-21), 176.0 (COOCH₃), 52.8 (COOCH₃)。以上数据与文献报道的 coronaridine^[8]一致, 确定化合物 6 为 coronaridine。

References

- [1] Nanjing College of Traditional Chinese Medicine. Traditional Chinese Medicine Dictionary: Edition 2 (中药大辞典: 第二版) [M]. Shanghai: Shanghai Science Press, 2006: 628–630.
- [2] Atta-ur-Rahman, Bashir M, Kaleem S, et al. 16-Epi-19-S-vindoline, an indoline alkaloid from *Catharanthus roseus* [J]. Phytochemistry, 1983, 22: 1021–1023.
- [3] Nair CPN, Pillay PP. Lochnericine — a new alkaloid from *Lochnera rosea* [J]. Tetrahedron, 1959, 6: 89–91.
- [4] Patra A, Mukhopadhyay AK, Mitra AK. Alkaloids of *Vinca pusilla*: isolation of lochnericine, vindorosine and venoterpine [J]. Indian J Chem, Sect B, 1979, 17: 175–176.
- [5] Abraham DJ, Farnsworth NR, Loub WD, et al. Structure elucidation and chemistry of *Catharanthus* alkaloids. IV. Structures of horhammericine and horhammerinine [J]. J Org Chem, 1969, 34: 1575–1576.
- [6] Ruszkowska J, Chrobak R, Maurin JK, et al. Vindoline and 16-demethoxyvindoline: two catharanthus-derived alkaloids [J]. Acta Crystallogr, Sect C: Cryst Struct Commun, 2004, 60: o377–o380.
- [7] El-Sayed A, Handy GA, Coedell GA. *Catharanthus* alkaloids, XXXVIII confirming structural evidence and anti-neoplastic activity of the bisindole alkaloids leurosine-N'-b-oxide (pleurosine), roseadine and vindolicine from *Catharanthus roseus* [J]. J Nat Prod, 1983, 46: 517–527.
- [8] Sharma P, Cordell GA. Heyneanine hydroxyindolenine, a new indole alkaloid from *Ervatamia coronaria* var. *plena* [J]. J Nat Prod, 1988, 51: 528–531.