

· 化学 ·

# 陵水暗罗枝、叶中的巯基吡啶类化合物 及其细胞毒活性研究

吕子明<sup>1</sup>, 戴胜军<sup>2</sup>, 陈若芸<sup>1</sup>, 于德泉<sup>1\*</sup>

(1. 中国医学科学院 北京协和医学院 药物研究所 中草药物质基础与资源利用教育部  
重点实验室, 北京 100050; 2. 烟台大学 药学院, 山东 烟台 264005)

**[摘要]** 目的:对陵水暗罗 *Polyalthia nemoralis* 枝、叶中的巯基吡啶类化合物进行分离、鉴定,并进行体外细胞毒活性筛选。方法:以硅胶、大孔吸附树脂和 Sephadex LH-20 色谱柱进行分离纯化,根据理化性质和波谱数据鉴定化合物的结构。采用 MTT 法对所得到的化合物进行 5 种人肿瘤细胞系的生物活性检测。结果:分离鉴定了 8 个化合物,分别为:暗罗素(1),2-巯基-*N*-氧化吡啶镍盐(2),2-巯基-*N*-氧化吡啶铜盐(3),2-甲磺酰基吡啶(4),2,2'-二吡啶基二硫醚(5),2-吡啶基硫醇-*N*-氧化物(6),2-巯基吡啶-*N*-氧化物-2- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷(7),以及吡啶-*N*-氧化物(8)。结论:化合物 2, 4~6, 8 是新天然产物。体外活性筛选结果表明化合物 1~3, 6 具有较强的细胞毒活性,化合物 5 具有较弱的细胞毒活性。

**[关键词]** 陵水暗罗;化学成分;巯基吡啶类化合物;细胞毒活性

暗罗属 *Polyalthia* Bl. 植物属于番荔枝科 Annonaceae,全世界约 120 种,分布于东半球的热带及亚热带地区。我国有 17 种,分布于广东、云南、西藏和台湾等省。乔木或灌木<sup>[1]</sup>。陵水暗罗 *P. nemoralis* A. DC. 是该属的 1 种,主要分布在海南和广东省,资源十分丰富。民间用于治疗疟疾、肝炎、淋巴节炎、肺炎、梅毒等<sup>[2]</sup>。到目前为止,其化学成分研究较少,仅见报道从其根中分离得到 5 个化合物,包括 2-巯基-*N*-氧化物-2- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷、暗罗素、2-巯基-*N*-氧化物铜盐等,后 2 个化合物含有金属锌和铜,在天然产物中极为罕见,具有抗疟、抗霉菌等作用,但毒性较大<sup>[2-4]</sup>。为了从植物中寻找新的生物活性物质,充分开发利用我国丰富的植物资源,作者对陵水暗罗的枝、叶 95% 乙醇提取物进行了细胞毒活性筛选,发现有较强的细胞毒活性,进而进行了化学成分的研究。通过部位分离、反复柱色谱(硅胶、大孔吸附树脂、Sephadex LH-20)等手段,从中分离得到了 8 个化合物,根据理化性质和波谱数据,确定这些化合物分别为暗罗素(1),2-巯基-*N*-氧化吡啶镍盐(2),2-巯基-*N*-氧化吡啶铜盐(3),2-甲

磺酰基吡啶(4),2,2'-二吡啶基二硫醚(5),2-吡啶基硫醇-*N*-氧化物(6),2-巯基吡啶-*N*-氧化物-2- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷(7),以及吡啶-*N*-氧化物(8),结构式见图 1。化合物 2, 4~6, 8 是新天然产物。活性筛选结果表明,化合物 1~3, 6 对多种肿瘤细胞有生长抑制作用,活性水平为高效;化合物 5 对多种肿瘤细胞有抑制作用,但活性较弱。该文对这些化合物的构效关系进行了探讨。

## 1 材料

Yanoca 显微熔点测定仪(温度未校正);VGZ-AB-2F 质谱仪测定 EI-MS, Agilent 1100 系列 LC/MSD Trap-SL 型质谱仪测定 ESI-MS;Inova-400 型核磁共振仪;凝胶 Sephadex LH-20(Pharmacia 公司生产);薄层硅胶 GF254,柱色谱硅胶 200~300 目(青岛海洋化工厂生产);RA 型大孔吸附树脂(北京化工七厂生产)。色谱试剂均为分析纯。陵水暗罗枝、叶采于海南省,由本所宋万志研究员鉴定为 *P. nemoralis* 的枝和叶,标本保存在本所标本室(ID-3764)。

## 2 提取分离

阴干的陵水暗罗枝、叶磨成粗粉(15 kg),用 95% 乙醇回流提取 3 次。提取液合并,减压蒸除乙醇,干燥得浸膏(1 014 g)。将此浸膏分散在水中,依次分别用石油醚、氯仿、醋酸乙酯、水饱和正丁醇

[收稿日期] 2009-08-21

[通信作者] \* 于德泉, Tel: (010) 63165224, Fax: (010) 63017757, E-mail: dqyu@imm. ac. cn

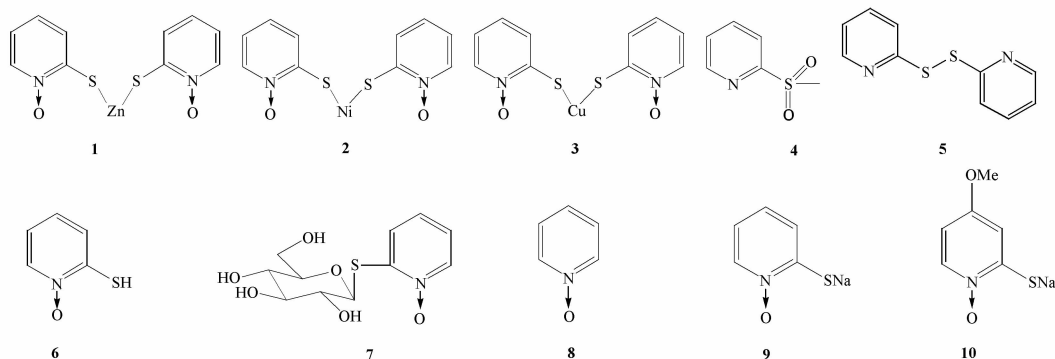


图 1 化合物 1~10 的结构式

萃取 3 次。氯仿、醋酸乙酯部分经 TLC 检测,成分基本相同,合并浓缩,得浸膏 A(98 g)。水饱和和正丁醇部分浓缩,得浸膏 B(202 g)。

浸膏 A 经过硅胶柱色谱,氯仿-甲醇混合溶液梯度[氯仿-甲醇(9:1,98:2……)],甲醇洗脱。根据 TLC 检测结果,合并成 14 份(A1~A14)。A1(28.3 g)经过反复硅胶柱色谱[氯仿-甲醇(100:1~50:1),石油醚-丙酮(1:1),氯仿-醋酸乙酯(1:1)],重结晶,得化合物 1(2.5 g),2(67 mg),3(43 mg)。A2(2.3 g)经过硅胶柱色谱[氯仿-甲醇(50:1~30:1)]和 Sephadex LH-20 柱色谱[氯仿-石油醚-甲醇(5:5:1)],得化合物 4(14 mg),5(23 mg)。A7(10.5 g)经过反复硅胶柱色谱[氯仿-甲醇(20:1)]和 Sephadex LH-20 柱色谱(甲醇),重结晶,得化合物 6(127 mg)。A8(20.2 g)经硅胶干柱色谱[氯仿-甲醇(10:1)]和 Sephadex LH-20 柱色谱(甲醇),得化合物 8(264 mg)。

浸膏 B 经硅胶柱色谱(2 kg)干柱色谱,氯仿-甲醇-水(7:3:1 下层)做起始溶剂开始洗脱,分份收集,经过 TLC 检测,合并为 7 份(B1-B7)。B5(18.2 g),水分散后,过滤,得不溶物。将此不溶物用质量分数 1% 的 HCl 捏溶(每次 50 mL,7 次)。合并酸液,用质量分数 1% 的 NaOH 调至中性,通过大孔吸附树脂,水洗除盐(硝酸银溶液无沉淀产生),用 95% 乙醇洗脱。浓缩得浸膏(2.1 g),反复硅胶柱色谱[醋酸乙酯-丙酮-水(8:2:0.5 至 5:5:1)上层,氯仿-甲醇-氨水(7:3:1 下层至 5:5:1)],Sephadex LH-20 色谱(体积分数为 50% 的甲醇)纯化,得化合物 7(250 mg)。

### 3 结构鉴定

化合物 1 白色针晶(CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH), mp

260~261 °C。EI-MS *m/z* (%) 316 [C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Zn<sup>64</sup>]<sup>+</sup>(100), 318 [C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Zn<sup>66</sup>]<sup>+</sup>(64), 320 [C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Zn<sup>68</sup>]<sup>+</sup>(44), 300 [C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>Zn]<sup>+</sup>(14), 190 [C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NOSZn]<sup>+</sup>(45), 174 [C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NSZn]<sup>+</sup>(30), 126 [C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>OS]<sup>+</sup>(26), 110 [C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NS]<sup>+</sup>(23), 78 [C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>(88)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 8.31(1H×2, d, *J*=7.2 Hz, H-6,6'), 7.74(1H×2, dd, *J*=7.2, 1.5 Hz, H-3,3'), 7.25(1H×2, t, *J*=7.2 Hz, H-4,4'), 6.93(1H×2, td, *J*=7.2, 1.5 Hz, H-5,5')。该化合物的 mp, <sup>1</sup>H-NMR 和 EI-MS 数据与文献[2]报道的含锌化合物暗罗素基本一致,故将该化合物鉴定为暗罗素。

化合物 2 紫色针晶(CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH), mp > 200 °C(分解)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 谱示有 δ 8.01(2H, d, *J*=6.6 Hz, H-6,6'), 7.36(2H, d, *J*=6.6 Hz, H-3,3'), 7.10(2H, t, *J*=6.6 Hz, H-4,4'), 6.78(2H, t, *J*=6.6 Hz, H-5,5') 的芳香质子信号,峰面积比例为 1:1:1:1。<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 谱示有 5 个碳原子 δ:160.5 (C-2,2'), 136.2 (C-6,6'), 128.6 (C-3,3'), 127.4 (C-4,4'), 117.0 (C-5,5')。<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 提示该化合物为单取代吡啶类化合物。EI-MS *m/z* (%) 314(11), 313(8), 312(48), 311(13), 310(100), 298(5), 296(29), 294(63), 187(8), 179(8), 171(5), 170(15), 169(16), 168(38), 127(5), 126(4), 111(20), 110(7), 78(17), 见图 2;分子离子峰和某些碎片峰同位素丰度很高,提示该化合物含有特殊元素,结合该植物所含化学成分的生源规律和暗罗素的 EI-MS 裂解规律<sup>[2]</sup>,推测该化合物可能含有硫原子和某金属元素;通过对分子离子峰及其同位素峰的质量数和强

度比计算,推断这个化合物是对称的 2-巯基吡啶-*N*-氧化物镍盐,分子式为  $C_{10}H_8N_2O_2S_2Ni$  (天然镍中同位素主要为  $^{28}Ni^{58}$ ,  $^{28}Ni^{60}$ )。该化合物与 2-巯基吡啶-*N*-氧化物镍盐合成对照,混合熔点不下降,Co-TLC 一致, $^1H$ -NMR, EI-MS 谱一致,故鉴定该化合物为 2-巯基-*N*-氧化吡啶镍盐<sup>[5]</sup>。

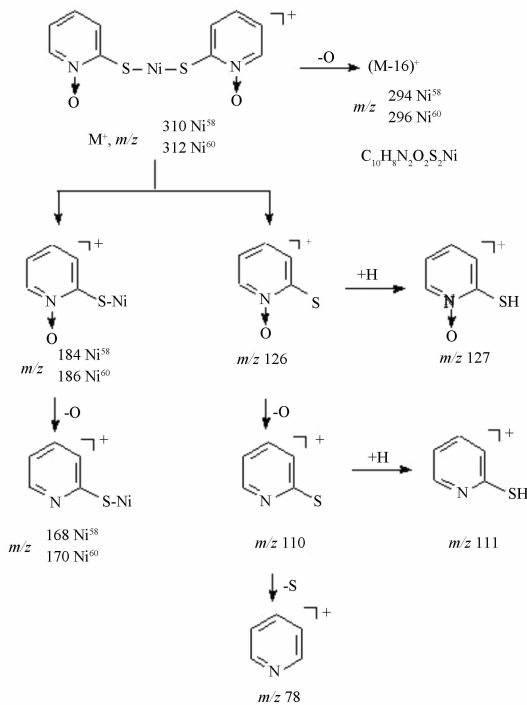


图 2 化合物 2 的 EI-MS 主要碎片离子

化合物 3 绿色针晶 ( $CHCl_3$ ), mp 277 ~ 278 °C。EI-MS  $m/z$  317  $[M]^+$ , 315, 301  $[M-16]^+$ , 299, 191, 189, 175, 173, 127, 126, 111, 110, 78。该化合物的 mp, EI-MS 数据与文献报道<sup>[2]</sup>的 2-巯基-*N*-氧化吡啶铜盐一致。与合成的对照品比较,混合熔点不下降,Co-TLC 一致,EI-MS 谱一致,故鉴定为 2-巯基吡啶-*N*-氧化物铜盐。

化合物 4 白色油状液体。Dragendorff 反应阳性。ESI-MS  $m/z$  158  $[M+H]^+$ , 180  $[M+Na]^+$ 。 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.73 (1H, bd,  $J = 4.5$  Hz, H-3), 8.08 (1H, bd,  $J = 7.5$  Hz, H-6), 7.97 (1H, td,  $J = 7.5, 4.5$  Hz, H-4), 7.05 (1H, bdd,  $J = 7.5, 4.5$  Hz, H-5), 3.22 (3H, s,  $-SO_2CH_3$ )。 $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 158.1 (C-2), 150.0 (C-6), 138.2 (C-4), 127.4 (C-5), 121.0 (C-3), 40.0 ( $-SO_2CH_3$ )。该化合物的 $^1H$ ,  $^{13}C$ -NMR 数据与文献<sup>[6-7]</sup>报道的 2-甲磺酰基吡

啶基本一致,故将该化合物鉴定为 2-甲磺酰基吡啶。

化合物 5 淡棕色油状液体。Dragendorff 反应阳性。EI-MS  $m/z$  (%) 220  $[M]^+$  (100), 187  $[M-SH]^+$  (22), 156  $[M-2S]^+$  (67), 129 (6), 111 (15), 110  $[C_5H_4NS]^+$  (8), 83 (8), 78 (44), 67 (10), 51 (18)。 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.44 (2H, dd,  $J = 4.8, 3.0$  Hz, H-6, 6'), 7.08 (2H, td,  $J = 4.8, 3.0$  Hz, H-5, 5'), 7.59 (4H, m, H-3, 3', 4, 4')。 $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 158.8 (C-2, 2'), 149.5 (C-6, 6'), 137.3 (C-4, 4'), 121.0 (C-3, 3'), 119.6 (C-5, 5')。该化合物的 EI-MS,  $^1H$ -NMR,  $^{13}C$ -NMR 数据与文献<sup>[8-11]</sup>中 2,2'-二吡啶基二硫醚基本一致,故将化合物 5 鉴定为 2,2'-二吡啶基二硫醚。

化合物 6 白色针状晶体 ( $CHCl_3-CH_3OH$ ), mp 125 ~ 127 °C。EI-MS  $m/z$  (%) 127  $[M]^+$  (52), 111 (67), 110 (17), 78 (77), 67 (100)。 $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.38 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, H-6), 7.65 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, H-3), 7.49 (1H, dt,  $J = 1.5, 8.3$  Hz, H-4), 7.36 (1H, dt,  $J = 1.5, 8.3$  Hz, H-5)。 $^{13}C$ -NMR ( $CD_3OD$ , 100 MHz)  $\delta$ : 150.4 (C-2), 140.5 (C-6), 130.6 (C-3), 124.8 (C-4), 123.6 (C-5)。 $^1H$ ,  $^{13}C$ -NMR 都提示该化合物为 C-2 位单取代的吡啶类化合物。与对照品 2-吡啶基硫醇-*N*-氧化物比较,Co-TLC 一致,混合熔点不下降,故鉴定该化合物为 2-吡啶基硫醇-*N*-氧化物。

化合物 7 白色粉末 ( $CH_3OH$ ), mp 208 ~ 211 °C。Molish 反应阳性。 $^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.27 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, H-6), 7.48 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, H-3), 7.31 (1H, td,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, H-4), 7.20 (1H, td,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, H-5), 5.59 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz, OH), 5.19 (1H, d,  $J = 5.7$  Hz, OH), 4.80 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz, OH), 4.56 (1H, d,  $J = 5.7$  Hz, OH), 5.01 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz, H-1'), 3.14 ~ 3.68 (6H, CH-O, H-2' ~ 6')。 $^{13}C$ -NMR ( $DMSO-d_6$ , 100 MHz)  $\delta$ : 150.2 (C-2), 137.9 (C-6), 125.5 (C-3), 123.3 (C-4), 121.5 (C-5), 82.4 (C-1'), 81.0 (C-5'), 78.1 (C-3'), 72.4 (C-2'), 69.7 (C-4'), 60.8 (C-6')。该化合物的 $^1H$ -NMR 与 $^{13}C$ -NMR 数据与文献<sup>[2]</sup>中报道的 2-巯基吡啶-*N*-氧化物-2- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷基本一致,故将该化合物鉴定为 2-巯基吡啶-*N*-氧化物-2- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷。

化合物 8 淡黄色油状液体。Dragendorff 反应



阳性。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.11 (2H, d,  $J=6.0$  Hz, H-2, 6), 7.58 (1H, d,  $J=6.0$  Hz, H-4), 7.50 (2H, t,  $J=6.0$  Hz, H-3, 5), 推测为对称结构, 该化合物可能为 *N*-氧化吡啶。与合成的对照品比较, Co-TLC 一致, 故将该化合物鉴定为吡啶-*N*-氧化物。

#### 4 对照品的合成

**2-巯基吡啶-*N*-氧化物镍盐的合成:** 2-巯基吡啶-*N*-氧化物 17 mg, 蒸馏水 0.4 mL, 稀硫酸 (pH 6) 0.4 mL, 加入 50 mL 圆底烧瓶中, 磁力搅拌溶解原料。常温下滴加质量分数为 20% 的  $\text{NiSO}_4$  溶液 (0.5 g  $\text{NiSO}_4$  溶于 2 mL 水中)。滴加  $\text{NiSO}_4$  溶液完毕 (0.5 h) 后, 升温至 80  $^\circ\text{C}$ , 保持此温度搅拌反应。2 h 后, TLC 检测, 产生新点。24 h 后, TLC 检测, 新点量不再增加, 遂停止反应。氯仿萃取 (30 mL  $\times$  3)。合并氯仿层, 蒸馏水洗涤 3 次。无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥氯仿层 24 h。减压浓缩蒸除氯仿, 得粗品 12 mg。重结晶 ( $\text{CHCl}_3$ ), 得紫色针晶 10 mg。得率为 48%。该化合物的 mp,  $^1\text{H-NMR}$ , EI-MS 证实为 2-巯基吡啶-*N*-氧化物镍盐。

**2-巯基吡啶-*N*-氧化物铜盐的合成:** 操作基本同上。重结晶 ( $\text{CHCl}_3$ ), 得绿色针晶 8 mg。得率为 65%。mp 277 ~ 278  $^\circ\text{C}$ 。EI-MS  $m/z$  315, 317 [ $\text{M}$ ] $^+$ , 299, 301 [ $\text{M}-16$ ] $^+$ , 189, 191, 173, 175, 126, 127, 110, 111, 78。

**吡啶-*N*-氧化物的合成:** 吡啶 2.0 g, 30% 双氧水 5.7 mL, 投入 50 mL 圆底烧瓶中, 常温磁力搅拌反应。TLC 监测反应。3 h 后反应液出现新点。补加质量分数为 30% 的双氧水 5.7 mL, 温度 3 h 内由 50  $^\circ\text{C}$  逐渐升至 100  $^\circ\text{C}$ , 回流 5 h。TLC 检测, 主要产物不再增加, 副产物开始出现, 停止反应。45  $^\circ\text{C}$  下减压旋转蒸发仪蒸干, 得透明黄色黏稠液体 2.3 g。60 g 中性氧化铝 (200 ~ 300 目) 柱色谱, 氯仿-甲醇 (20:1) 洗脱, 分段收集, 得目标化合物 0.84 g。得率为 35%。

#### 5 细胞毒活性测定 (MTT 法)

将对数生长细胞稀释成  $1 \times 10^4$  个/mL, 立即接种于 96 孔培养板, 0.1 mL/孔, 然后在实验孔中加入 0.1 mL 含不同浓度样品的培养基, 每浓度平行 3 孔, 对照组加等体积溶剂, 置 37  $^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$  培养箱中培养 96 h, 然后离心 ( $1\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 20 min), 弃去上清液, 每孔加 0.2 mL 新鲜配置的含 0.2 g  $\cdot \text{L}^{-1}$  MTT 的无血清培养基, 37  $^\circ\text{C}$  下继续培养 4 h 时, 再

离心, 倒出上清液后, 加 0.2 mL DMSO 溶解 MTT 甲臜沉淀, 用微型超声震荡器震荡 5 min 混均, 在 MR700 型酶标仪上测定 570 nm 处的吸光度  $A$  值。按下式计算抑制肿瘤细胞生长率并计算  $\text{IC}_{50}$ : 抑制肿瘤细胞生长率 = (1 - 实孔测定值/对照孔测定值)  $\times$  100%。以浓度对肿瘤细胞生成抑制率作图得计量曲线, 从曲线上读取半数抑制浓度值 ( $\text{IC}_{50}$ )。结果见表 1。

表 1 MMT 法筛选化合物的细胞毒活 ( $\text{IC}_{50}$ )

化合物	$\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$				
	A549	Bel7402	BGC823	HCT-8	A2780
1	0.055	0.055	0.047	0.055	0.053
2	0.056	0.069	0.057	0.062	0.054
3	0.068	0.050	0.049	0.088	0.051
4	>10	>10	>10	>10	>10
5	5.998	7.714	6.100	5.485	5.847
6	0.050	0.052	0.051	0.056	0.051
7	>10	>10	>10	>10	>10
8	>10	>10	>10	>10	>10

#### 6 关于巯基吡啶类化合物体外细胞毒活性构效关系探讨

从该种植物中分到了 7 个巯基吡啶类化合物和 1 个吡啶-*N*-氧化物。其中化合物 1 ~ 3, 6 对多种肿瘤细胞都有抑制作用,  $\text{IC}_{50}$  水平为 0.05 ~ 0.09  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 化合物 5 也对多种肿瘤细胞都有抑制作用,  $\text{IC}_{50}$  水平为 5.49 ~ 7.71  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 但化合物 4, 7, 8 无效。比较它们的结构, 推测细胞毒的活性基团可能源于化合物 6 的结构, 在细胞内 1 ~ 3 可能解离成 6。5 显示一定的活性可能原因是在细胞内经过酶的作用断裂二硫键, 氧化形成如 6 的结构, 而 7 的糖苷键可能较难断裂些。8 没有活性, 也说明巯基对于细胞毒活性的重要性。4 没有活性, 可能由于 N 上没氧原子, 巯基既被烷基取代又被氧化了。

王宗锐等报道 2-巯基-*N*-氧化吡啶钠 (9) 和 4-甲氧基-2-巯基-*N*-氧化吡啶钠 (10) 在试管内 0.01  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  可抑制多种传代人癌细胞株; 抑制有丝分裂和破坏细胞膜相结构; 对动物移植性肿瘤无效, 但明显增强 5-FU 对小鼠 S180 的抑瘤作用, 提示单用虽无效, 但可能与某些抗肿瘤药有协同作用; 然而这 2 个化合物使免疫器官胸腺和脾脏质量明显减轻, 对体液免疫和细胞免疫都有抑制作用。所以难以预见这两个化合物作为抗肿瘤药物应用的可能<sup>[12-13]</sup>。



作者分到的1~3脂溶性较差,又不溶于水,加之含有具有毒性的重金属元素,结合文献分析,很难预见成为抗肿瘤药,因此这些化合物未做进一步的药理实验。

[致谢] 本所仪器分析室代测光谱,药理室刘红岩老师代测细胞毒活性。

[参考文献]

[1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志. 第30卷. 第2分册[M]. 北京: 科学出版社, 1979: 10.  
[2] 姚建忠, 梁华清, 廖时萱. 陵水暗罗活性成分研究[J]. 药学学报, 1994, 29(11): 845.  
[3] 韩公羽, 徐炳祥, 朱大元, 等. 陵水暗罗有效成分的研究 I. 天然含锌化合物暗罗素的分离及结构[J]. 化学学报, 1981, 39(5): 433.  
[4] 韩公羽, 沈企华, 姜渭, 等. 三种番荔枝科植物成分的生物活性研究[J]. 天然产物研究与开发, 1998, 11(3): 33.  
[5] 陈颂仪, 刘永进. Cu(II), Ni(II)-2-巯基吡啶-N-氧化物的制备及表征[J]. 中国药科大学学报, 1995, 26(1): 62.  
[6] Baudin J B, Hareau G, Julia S A, et al. Stereochemistry of direct olefin formation from carbonyl compounds and lithiated heterocyclic sulfones [J]. Bull Soc Chim Fr, 1993, 130: 856.

[7] Cook C, Cave. Regarding the use of substituent parameters in statistical analyses of molecular properties. II. Case study: Carbon-13 nmr of 2-substituted pyridines and monosubstituted benzenes [J]. Aust J Chem, 1989, 42: 1493.  
[8] Meshrane H M, Bandyopadhyay A, Reddy G S, et al. Microwave thermoanalysis: A convenient and rapid coupling of thiols using clayan in solvent free condition [J]. Synth commun, 2000, 30: 701.  
[9] Inous S. Ipso substitution in dipyrindyl sulfide by the phenylthio radical [J]. J Org Chem, 1985, 50: 1298.  
[10] Chou C H, Chiu S J, Liu W M. Synthesis of pyridothietone by flash vacuum pyrolysis of 2-mecaptonicotinic acid[J]. Tetra lett, 2002, 42: 5211, 5285  
[11] Barton D H R, Chen C, Wall G M. Synthesis of disulfides via sulfenylation of alkyl and arylthiopyridine N-oxides [J]. Tetrahedron, 1991, 47: 6127.  
[12] 王宗锐, 冯仕芬, 唐卫萍, 等. 2-巯基-N-氧化吡啶钠的抗肿瘤及抑制免疫作用[J]. 中国药理学报, 1992, 8(2): 131.  
[13] 吴明寿, 王宗锐, 吴宋夏, 等. 4-甲氧基-2-巯基-N-氧化吡啶钠的抗肿瘤及抑制免疫作用[J]. 中国药理学通报, 1996, 12(4): 317.

## 2-Pyridinethiolate derivatives from branches and leaves of *Polyalthia nemoralis* and their cytotoxic activities

LU Ziming<sup>1</sup>, DAI Shengjun<sup>2</sup>, CHEN Ruoyun<sup>1</sup>, YU Dequan<sup>1\*</sup>

(1. Key Laboratory of Bioactive Substances and Resources Utilization of Chinese Herbal Medicine (Ministry of Education), Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China;  
2. School of Pharmaceutical Science, Yantai University, Yantai 264005, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the active constituents of the branches and leaves of *Polyalthia nemoralis*. **Method:** The compounds were isolated and purified by silica gel, macroporous adsorption resin and Sephadex LH-20 column chromatographic methods. Their chemical structures were elucidated on the basis of physicochemical properties and spectral data. **Result:** Eight compounds were isolated and identified as: zincpolyanemin(1), nickel bis-(pyridine-N-oxide-2-thiolate) (2), cupric bis(pyridine-N-oxide-2-thiolate)(3), 2-methanesulfonyl-pyridine(4), 2-pyridinethiolate N-oxide(5), 2,2'-dithiodipyridine(6), 2-thiohydroxypyridin-N-oxide-2-S-β-D-glucopyranoside (7) and pyridine-N-oxide(8), respectively. **Conclusion:** Compounds 2, 4-6, 8 were new natural products. The bioassays *in vitro* against five human tumor cell lines with MTT method showed stronger cytotoxic activities(IC<sub>50</sub> 0.05-0.09 mg · L<sup>-1</sup>) for compounds 1-3 and 6, and weaker cytotoxic activities(IC<sub>50</sub> 5.49-7.71 mg · L<sup>-1</sup>) for compound 5.

[Key words] *Polyalthia nemoralis*; chemical constituents; 2-pyridinethiolate derivatives; cytotoxic activities

doi: 10.4268/cjcmm20100111

[责任编辑 王亚君]