

• 化学成分 •

刘寄奴化学成分研究

肖同书^{1,2}, 王 琮^{2,3}, 蒋骊龙^{2,3}, 蒋建勤^{1*}, 李友宾^{2*}

1. 中国药科大学 天然药化教研室, 江苏 南京 211199

2. 江苏省中医药研究院 中药化学教研室, 江苏 南京 210028

3. 南京中医药大学, 江苏 南京 210028

摘要: 目的 研究刘寄奴 *Artemisia anomala* 的化学成分。方法 采用溶剂法和多种柱色谱法进行分离纯化, 并经波谱分析鉴定化合物的结构。结果 从刘寄奴 95%乙醇提取物的醋酸乙酯部位分离得到 7 个化合物, 分别鉴定为 (4a*S*, 7*S*, 7a*R*)-7-羟基-7-甲基-1, 4a, 5, 6, 7, 7a-六氢环戊二烯 [c] 吡喃-4-羧酸甲酯 (1)、rehmaglutin D (2)、(*E*)-6-羟基-2, 6-二甲基辛-2, 7-二烯酸 (3)、金圣草酚 (4)、木犀草素 (5)、芹菜素 (6)、对羟基苯丙烯酸 (7)。结论 其中化合物 1 为新的环烯醚萜, 命名为刘寄奴醚萜; 化合物 2 为首次从该属植物中分离得到, 化合物 3、4 和 7 为首次从该植物中分离得到。

关键词: 刘寄奴; 环烯醚萜; 刘寄奴醚萜; rehmaglutin D; 圣黄草素; 对羟基苯丙烯酸

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2013)05-0515-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.05.002

Chemical constituents of *Artemisia anomala*XIAO Tong-shu^{1,2}, WANG Qiong^{2,3}, JIANG Li-long^{2,3}, JIANG Jian-qin¹, LI You-bin²

1. Department of Phytochemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 211199, China

2. Department of Natural Medicinal Chemistry, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

3. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Abstract: Objective To study the chemical constituents of *Artemisia anomala*. **Methods** Various chromatographic techniques were adopted to separate the constituents, and the spectroscopic analysis was used to identify their structures. **Results** Seven compounds were isolated and identified as (4a*S*, 7*S*, 7a*R*)-methyl 7-hydroxy-7-methyl-1, 4a, 5, 6, 7, 7a-hexahydrocyclopenta [c] pyran-4-carboxylate (1), rehmaglutin D (2), (*E*)-6-hydroxy-2, 6-dimethylocta-2, 7-dienoic acid (3), chrysoeriol (4), luteolin (5), apigenin (6), and *p*-coumaric acid (7). **Conclusion** Compound 1 is a new compound named artanoiridoid; Compound 2 is firstly reported in this genus; Compounds 3, 4, and 7 are separated from this plant for the first time.

Key words: *Artemisia anomala* S. Moore; iridoid; artanoiridoid; rehmaglutin D; chrysoeriol; *p*-coumaric acid

刘寄奴为菊科 (Compositae) 艾属植物奇蒿 *Artemisia anomala* S. Moore 的干燥带花全草, 又名奇蒿、南刘寄奴、六月霜等, 始载于《雷公炮制论》, 经《本草图经》和《植物名实图考》考证奇蒿为刘寄奴的正品来源。其有破瘀通经、止血消肿、消食化积之功效, 主治经闭、经痛、跌打损伤、食积腹痛等。主产于江苏、浙江、江西等中国中东部地区^[1]。有关刘寄奴化学成分研究的文献已有报道, 其主要

成分有黄酮、愈创木内脂类倍半萜内酯及其二聚体类和香豆素类等^[2-8]。本实验从刘寄奴 95%乙醇提取物的醋酸乙酯部位分得 7 个化合物, 其中单萜类化合物 3 个, 黄酮类化合物 3 个, 以及苯丙素类化合物 1 个, 分别鉴定为 (4a*S*, 7*S*, 7a*R*)-7-羟基-7-甲基-1, 4a, 5, 6, 7, 7a-六氢环戊二烯 [c] 吡喃-4-羧酸甲酯 [(4a*S*, 7*S*, 7a*R*)-methyl 7-hydroxy-7-methyl-1, 4a, 5, 6, 7, 7a-hexahydrocyclopenta [c] pyran-4-carboxylate, 1]、

收稿日期: 2013-01-23

基金项目: 江苏省六大人才高峰项目 (2012-YY-011)

作者简介: 肖同书 (1986—), 男, 硕士研究生。

*通信作者 蒋建勤 E-mail: cpujq@yahoo.com.cn

李友宾 Tel: (025)85639644 E-mail: liyoubili@sohu.com

rehmaglutin D (2)、(E)-6-羟基-2, 6-二甲基辛-2, 7-二烯酸 [(E)-6-hydroxy-2, 6-dimethylocta-2, 7-dienoic acid, 3]、金圣草酚 (chrysoeriol, 4)、木犀草素 (luteolin, 5)、芹菜素 (apigenin, 6)、对羟基苯丙烯酸 (*p*-coumaric acid, 7)。其中化合物 1 为新的环烯醚萜, 命名为刘寄奴醚萜; 化合物 2 为首次从该属植物中分离得到, 化合物 3、4 和 7 为首次从该植物中分离得到。

1 仪器与材料

XT4A 显微熔点测定仪 (控温型, 北京市科仪电光仪器厂); Autopl IV 旋光仪 (美国 Rudolph 公司); Tensor27 红外光谱仪 (德国 Bruker 公司); Avance AV—300 和 AV—500 型核磁共振仪 (瑞士 Bruker 公司); Waters 2695-Micromass Qauttro micro 质谱仪, LC-ESI-TOF-MS 液质联用仪 (液相型号为 Agilent 1260 系列, 质谱仪型号为 Agilent1969A); 柱色谱硅胶 (100~200、200~300 目) 和薄层硅胶为青岛海洋化工厂产品; Sephadex LH-20 为 Pharmacia 产品; ODS (50 μ m) 反相材料为 YMC 公司产品。本实验所用试剂均为分析纯。

刘寄奴饮片 2011 年 7 月购自安徽沪渔中药科技有限公司, 批号 20110612, 产地浙江, 经江苏省中医药研究院李友宾教授鉴定为奇蒿 *Artemisia anomala* S. Moore 的干燥带花全草, 凭证样本 (S-12-00005) 保存于江苏省中医药研究院中药化学研究室。

2 提取与分离

刘寄奴饮片 14 kg, 95%乙醇约 8 倍量回流提取 3 次, 每次 2 h, 合并浸膏, 挥发至无醇味, 分散在

2 L 水中, 依次用石油醚和醋酸乙酯萃取。得到醋酸乙酯部位 90 g, 经硅胶柱色谱, 氯仿-甲醇 (100:0→2:1) 梯度洗脱, 合并相同斑点, 得到 7 个部分 (Fr. 1~7)。Fr. 3 经过硅胶柱色谱 (石油醚-醋酸乙酯系统洗脱), 再经凝胶柱色谱得到化合物 3 (13.2 mg)、4 (14.2 mg)、6 (22.5 mg); Fr. 4 经过硅胶柱色谱 (石油醚-醋酸乙酯和石油醚-丙酮系统洗脱), 再经凝胶柱色谱得到化合物 5 (27.7 mg)、7 (14.4 mg); Fr. 6 经过硅胶柱 (石油醚-丙酮 4:1 和 2.5:1 两个梯度洗脱), 得到 5 个部份 Fr. 6-1~Fr. 6-5, 其中 Fr. 6-3 经过 ODS 反相柱色谱 (40%~55% 分配), 得到的粗体化合物分别再经过凝胶柱色谱进一步纯化, 得到化合物 1 (7.2 mg) 和 2 (6.7 mg)。

3 结构鉴定

化合物 1: 淡黄色油状物, HR-ESI-MS m/z : 235.085 8, 给出分子式为 $C_{11}H_{16}O_4Na^+$ (计算值 235.085 5)。 $[\alpha]_D^{20}$ -30.43 (c 0.7, MeOH); 红外光谱显示该化合物结构中含有羟基 (3 443 cm^{-1}), 羰基 (1 706 cm^{-1}) 和碳碳双键 (1 632 cm^{-1}), 而且很可能是 α , β -不饱和酯。 1H -NMR 和 ^{13}C -NMR 数据见表 1。 1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) 中 7.56 (1H, s) 的低场烯烃质子信号和 1.25 (3H, s) 的甲基质子信号为环烯醚萜的特征信号。另外, 氢谱还显示有 2 个连氧碳上质子信号 4.14 (1H, ddd, J = 1.0, 5.0, 11.0 Hz) 和 3.43 (1H, t, J = 11.0 Hz) 与 1 个连氧甲基质子信号 δ 3.69 (3H, s)。 ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD) 显示有 11 个碳信号, 其中包含 1 个连氧甲基信号 δ 52.1, 另外还有 2 个连氧碳信号 δ 66.6, 81.7。碳谱

表 1 化合物 1 的 1H -NMR、 ^{13}C -NMR 数据和 HMBC 相关 (CD_3OD)

Table 1 1H -NMR, ^{13}C -NMR data and HMBC correlation of compound 1 (CD_3OD)

碳位	δ_C	δ_H	HMBC
1	66.6	4.14 (1H, ddd, J = 1.0, 5.0, 11.0 Hz) 3.43 (1H, t, J = 11.0 Hz)	C-3, C-5, C-9 C-3, C-5, C-8, C-9
3	156.3	7.56 (1H, s)	C-1, C-4, C-5, C-11
4	112.7		
5	34.5	3.12 (1H, m)	C-1, C-3, C-4, C-6, C-9
6	32.1	2.36 (1H, m) 1.40 (1H, m)	C-5, C-7, C-8, C-9 C-5, C-4, C-7, C-8
7	38.9	1.75 (2H, m)	C-5, C-6, C-8, C-9, C-10
8	81.7		
9	48.8	1.97 (1H, m)	C-1, C-6, C-7, C-8
10	24.4	1.25 (3H, s)	C-1, C-7, C-8, C-9
11	170.7		
OCH ₃	52.1	3.69 (3H, s)	C-11

中 δ 170.7, 112.7, 156.3 和氢谱 δ 7.56 (1H, s) 为显著的 α 、 β -不饱和羧酸酯片段信号。波谱数据与 scyphiphin B₁^[9] 相比, 氢谱中化合物 **1** 没有半缩醛质子信号 (δ 5.02), 比 scyphiphin B₁ 多出 1 个质子信号; 碳谱中除了 1、3 和 9 位差距较大外, 其他碳信号 δ 值差距都在 0.9 以内, 1 位差距最大 δ 值达 28.3, 这表明化合物 **1** 为 scyphiphin B₁ 的 1 位去羟基取代的衍生物。化合物 **1** 的碳氢信号进一步通过 HSQC 进行归属。HMBC 中 1 位的 2 个质子信号 (δ 4.14 和 3.43) 都与 C-3 (δ 156.3), C-5 (δ 34.5) 和 C-9 (δ 48.8) 存在远程相关, 3 位烯烃质子信号与 C-1 (δ 66.6), C-4 (δ 112.7), C-5 (δ 34.5) 和 C-11 (δ 170.7) 存在远程相关, 10 位甲基质子信号 (δ 1.25) 与 C-7 (δ 38.9), C-8 (δ 81.7) 和 C-9 (δ 48.8) 都有远程相关, 酰氧甲基质子信号 (δ 3.69) 只与 C-11 (δ 170.7) 存在远程相关等, 进一步验证了化合物 **1** 的相对结构。对比 scyphiphin B₁ 波谱数据, 化合物 **1** 的 4~8 位片段与之有几乎一样化学环境, 推测化合物 **1** 的 5 位也为 β 构型, 而且天然的环境醚萜的 5 位一般也为 β 构型^[10], NOESY 中 H-5 (δ 3.12) 与 H-9 (δ 1.97) 有相关峰, 而 H-10 (δ 1.25) 与上述 2 个质子都没有相关峰, 所以化合物 **1** 的 H-5、8-OH 和 H-9 位均为 β 构型 (图 1)。故确定了化合物 **1** 的结构, IUPAC 中文命名为 (4a*S*, 7*S*, 7a*R*)-7-羟基-7-甲基-1, 4a, 5, 6, 7, 7a-六氢环戊二烯 [c] 吡喃-4-羧酸甲酯, 为新化合物, 命名为刘寄奴醚萜。

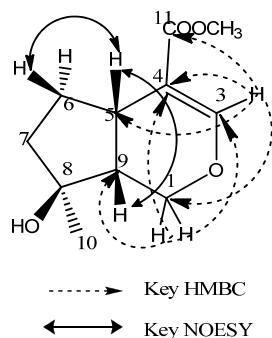


图 1 化合物 **1** 的主要 HMBC 和 NOESY 相关

Fig. 1 Key HMBC and NOESY correlation of compound **1**

化合物 **2**: 无色油状物。ESI-MS m/z : 221 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_9H_{13}ClO_4$ 。¹H-NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 5.30 (1H, d, $J=5.4$ Hz, H-1), 3.88 (1H, m, H-3a), 3.54 (1H, m, H-3b), 1.78 (1H, m, H-4), 1.65 (1H, m, H-4), 2.12 (1H, m, H-5), 3.80 (1H, d, $J=10.5$ Hz, H-6), 4.06 (1H, d, $J=10.5$ Hz, H-7), 2.30 (1H, m,

H-9), 3.40 (1H, d, $J=16.0$ Hz, H-10a), 4.36 (1H, d, $J=16.0$ Hz, H-10b); ¹³C-NMR (75 MHz, CD_3OD) δ : 101.4 (C-1), 85.3 (C-7), 76.3 (C-5), 74.1 (C-6), 72.8 (C-9), 56.5 (C-2), 45.9 (C-8), 36.7 (C-4), 22.0 (C-3)。以上数据和文献报道一致^[11], 故鉴定化合物 **2** 为 rehmaglutin D。

化合物 **3**: 淡黄色油状物。ESI-MS m/z : 185 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{10}H_{16}O_3$ 。¹H-NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 6.77 (1H, brt, $J=7.0$ Hz, H-3), 2.22 (2H, m, H-4), 1.60 (2H, m, H-5), 5.90 (H, dd, $J=11.0, 18.5$ Hz, H-7), 5.21 (H, dd, $J=1.0, 18.5$ Hz, H-8), 5.04 (H, dd, $J=1.0, 11.0$ Hz, H-8), 1.26 (3H, s, H-9), 1.79 (3H, s, H-10); ¹³C-NMR (125 MHz, CD_3OD) δ : 170.6 (C-1), 144.8 (C-7), 143.0 (C-3), 127.6 (C-2), 111.4 (C-8), 72.6 (C-6), 40.7 (C-5), 26.7 (C-9), 23.4 (C-4), 11.4 (C-10)。以上数据和文献报道一致^[12], 故鉴定化合物 **3** 为 (*E*)-6-羟基-2, 6-二甲基辛-2, 7-二烯酸。

化合物 **4**: 黄色粉末, 盐酸镁粉反应阳性, 推测其为黄酮类化合物。ESI-MS m/z : 301 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{12}H_{16}O_6$ 。¹H-NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 3.89 (3H, s, -OCH₃), 6.89 (3H, s, H-3), 6.20 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H-6), 6.51 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H-8), 7.56 (2H, m, H-2', 6'), 6.93 (1H, d, $J=9.0$ Hz, H-3'), 12.97 (1H, s, 5-OH), 9.93 (1H, brs, 7-OH), 10.80 (1H, brs, 4'-OH); ¹³C-NMR (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 182.5 (C-4), 164.8 (C-7), 164.4 (C-2), 162.2 (C-9), 158.0 (C-5), 151.5 (C-3'), 148.8 (C-4'), 122.2 (C-6'), 121.1 (C-1'), 116.5 (C-5'), 111.0 (C-2'), 104.4 (C-3), 103.9 (C-10), 99.5 (C-6), 94.8 (C-8), 56.7 (-OCH₃)。以上数据和文献报道一致^[13], 故鉴定化合物 **4** 为金圣草酚。

化合物 **5**: 黄色粉末, 盐酸镁粉反应呈阳性, 推测其为黄酮类化合物。ESI-MS m/z : 287 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{15}H_{10}O_6$ 。¹H-NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 6.65 (1H, s, H-3), 6.18 (1H, s, H-6), 6.44 (1H, s, H-8), 7.40 (2H, m, H-2', 6'), 6.88 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 9.98 (3H, brs, 7, 2', 3'-OH), 12.97 (1H, s, 4-OH); ¹³C-NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 181.6 (C-4), 164.1 (C-7), 163.9 (C-2), 161.4 (C-9), 157.3 (C-5), 149.7 (C-4'), 145.7 (C-3'), 121.5 (C-1'), 119.0 (C-6'), 116.0 (C-5'), 113.3 (C-2'), 103.7 (C-10), 102.8 (C-3), 98.8 (C-6), 93.8 (C-8)。以上数据和文献报道基本一致^[14], 故鉴定化合物 **5** 为木犀草素。

化合物 **6**: 黄色粉末, 盐酸镁粉反应呈阳性,

推测其为黄酮类化合物。ESI-MS m/z : 271 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{15}H_{10}O_5$ 。 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.78 (1H, s, H-3), 6.20 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, H-6), 6.49 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, H-8), 7.93 (2H, dd, $J = 2.0$, 7.0 Hz, H-2', 6'), 6.93 (2H, dd, $J = 1.8$, 7.0 Hz, H-3', 5'), 10.53 (2H, brs, 7, 4'-OH), 13.00 (1H, s, 4-OH); ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 181.7 (C-4), 164.1 (C-2), 163.7 (C-7), 161.4 (C-9), 161.1 (C-4'), 157.3 (C-5), 128.4 (C-2'), 128.4 (C-6'), 121.1 (C-1'), 115.9 (C-3'), 115.9 (C-5'), 103.7 (C-10), 102.8 (C-3), 98.8 (C-6), 93.9 (C-8)。以上数据与文献报道基本一致^[15], 故鉴定化合物 **6** 为芹菜素。

化合物 **7**: 无色针晶 (甲醇), mp 210~213 °C。ESI-MS m/z : 165 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_9H_8O_3$ 。 1H -NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.42 (2H, dd, $J = 1.8$, 6.6 Hz, H-2, 6), 6.79 (2H, dd, $J = 1.8$, 6.6 Hz, H-3, 5), 7.59 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-7), 6.26 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-8); ^{13}C -NMR (75 MHz, CD₃OD) δ : 171.5 (C-9), 161.5 (C-4), 147.1 (C-7), 131.5 (C-2), 131.5 (C-6), 127.7 (C-1), 117.3 (C-3), 117.3 (C-5), 116.0 (C-8)。以上数据和文献报道基本一致^[16], 故鉴定化合物 **7** 为对羟基苯丙烯酸。

参考文献

- [1] 国家中医药管理局中华本草编委会. 中华本草 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [2] 张琳, 李宝国, 田富饶, 等. 南刘寄奴黄酮类成分的研究 [J]. 中国药学杂志, 2010, 45(2): 104-107.
- [3] Jakupovic J, Chen Z L, Bohlmann F. Artanomaloide, a dimeric guaianolide and phenylalanine derivatives from *Artemisia anomala* [J]. *Phytochemistry*, 1987, 26(10): 2777-2779.
- [4] Wen J, Shi H, Xu Z, *et al.* Dimeric guaianolides and sesquiterpenoids from *Artemisia anomala* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 73(1): 67-70.
- [5] Zan K, Shi S P, Fu Q, *et al.* New sesquiterpenoids from *Artemisia anomala* [J]. *Helv Chim Acta*, 2010, 93(10): 2000-2006.
- [6] Zan K, Chai X Y, Chen X Q, *et al.* Artanomadimers A—F: Six new dimeric guaianolides from *Artemisia anomala* [J]. *Tetrahedron*, 2012, 25(24): 5060-5065.
- [7] Zan K, Chen X Q, Tu P F. A new 1, 10-secoguaianolide from the aerial parts of *Artemisia anomala* [J]. *Chin J Nat Med*, 2012, 10(5): 358-362.
- [8] 肖永庆, 屠呦呦. 中药南刘寄奴化学成分研究 [J]. 植物学报, 1986, 28(3): 307-310.
- [9] Zeng Y B, Mei W L, Zhao Y X, *et al.* Two new epimeric pairs of iridoid from mangrove plant *Scyphiphora hydrophyllacea* [J]. *Chin Chem Lett*, 2007, 18(12): 1509-1511.
- [10] Jensen S R, Kirk O, Nielsen B J, *et al.* 9-Hydroxy substituted iridoids from *Gelsemium sempervirens* [J]. *Phytochemistry*, 1987, 26(6): 1725-1731.
- [11] Morota T, Nishimura H, Sasaki H, *et al.* Five cyclopentanoid monoterpenes from *Rehmannia glutinosa* [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28(9): 2385-2391.
- [12] Macro J A, Sanz-cervera J F, Sancenon F, *et al.* Oplopanone derivatives monoterpene glycosides from *Artemisia sieberi* [J]. *Phytochemistry*, 1993, 34(4): 1061-1065.
- [13] He Q, Zhu E, Wang Z, *et al.* Flavones isolated from *Codonopsis xundianensis* [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2004, 13(3): 212-213.
- [14] 徐燕, 梁敬钰. 苦苣菜的化学成分 [J]. 中国药科大学学报, 2005, 36(5): 411-413.
- [15] 郑光海, 朴惠顺. 朝天委陵菜化学成分研究 [J]. 中草药, 2012, 43(7): 1285-1288.
- [16] 高亮亮, 许旭东, 南海江, 等. 唐古特大黄化学成分研究 [J]. 中草药, 2011, 42(3): 443-446.