

• 化学成分 •

柳蒿中 1 个新的双倍半萜

马耀玲, 王美娇, 易智聪, 王金龙, 赵 明, 李 军, 张树军*

齐齐哈尔大学化学与化学工程学院, 黑龙江 齐齐哈尔 161006

摘要: 目的 研究柳蒿 *Artemisia selengensis* 全草的化学成分。方法 采用硅胶柱色谱、高效液相色谱等方法进行分离纯化, 通过理化性质及核磁共振谱、质谱等光谱数据分析鉴定结构。结果 从柳蒿全草甲醇提取液醋酸乙酯萃取物中分离得到 1 个双倍半萜类化合物。结论 该双倍半萜为未见报道的新化合物, 命名为柳蒿素 A。

关键词: 柳蒿; 菊科; 蒿属; 双倍半萜; 柳蒿素 A

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2017)14-2817-03

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.14.002

A new bis-sesquiterpenoid from *Artemisia selengensis*

MA Yao-ling, WANG Mei-jiao, YI Zhi-cong, WANG Jin-lan, ZHAO Ming, LI Jun, ZHANG Shu-jun

Institute of Chemistry and Chemical Engineering, Qiqihar University, Qiqihar 161006, China

Abstract: **Objective** To study the chemical constituents of *Artemisia selengensis*. **Methods** The compound was isolated by silica gel column chromatography and HPLC, and its structure was elucidated by spectral analyses. **Results** A new bis-sesquiterpenoid (1) was isolated and identified from *A. selengensis*. **Conclusion** Compound 1 is a new compound named selengensisin A.

Key words: *Artemisia selengensis* Turcz. ex Bess.; Compositae; *Artemisia* Linn.; bis-sesquiterpenoid; selengensisin A

柳蒿学名萎蒿 *Artemisia selengensis* Turcz. ex Bess., 为菊科 (Compositae) 蒿属 *Artemisia* Linn. 多年生草本植物, 又名白蒿、藜蒿、水蒿、芦蒿等, 多见于低、中海拔比较湿润的地区, 在我国主要分布于东北、华北、华东、华中等地, 具有利隔开胃、杀河豚毒、行水等功效^[1], 是一种药食两用植物^[2], 被北方地区达斡尔人视为“清热解酒”的绿色蔬菜而广泛食用。前期研究^[3]得到具有多种生物活性的黄酮、倍半萜、酚类等化合物。为进一步开发利用柳蒿的资源, 本实验对柳蒿的化学成分进行了研究, 从干燥柳蒿甲醇提取液醋酸乙酯萃取物中分离得到 1 个双倍半萜, 通过理化性质及波谱数据分析, 对照文献鉴定其为 1 个未见报道的新化合物, 命名为柳蒿素 A。

1 仪器与材料

X-6 显微熔点测定仪 (北京泰克仪器有限公司); Bruker AV-600 核磁共振波谱仪 (瑞士 Bruker 公司); AUTOPOL V 型旋光仪 (美国鲁道夫公司);

Waters Xevo QTOF 质谱仪 (美国 Waters 公司); FT-IR SPECTROME ONE 红外光谱仪 (美国 PE 公司); 半制备高效液相色谱仪 (日本日立公司); HITACHI L-7100 输液泵, HITACHI L-3350 示差折光检测器, GL SCIRNCES Inc. Inertsil PREP-ODS Φ (250 mm×10 mm, 5 μm) 不锈钢色谱柱; 柱色谱用硅胶为青岛海洋化工厂产品 (200~300 目); 薄层色谱硅胶板为烟台化工厂生产, 有机溶剂为国药集团上海试剂厂产品, 其他试剂为分析纯。

柳蒿于 2013 年 6 月 27 日采自黑龙江省齐齐哈尔市嫩江河畔, 剪粹后室内阴干, 经齐齐哈尔大学裴世春教授鉴定为柳蒿 *Artemisia selengensis* Turcz. ex Bess. 全草, 标本 (AS-20130627) 保存于齐齐哈尔大学天然产物研究室。

2 提取与分离

干燥柳蒿全草 2.2 kg, 每次用 7.5 L 甲醇室温浸泡 3 d 后滤过, 重复 3 次, 合并浸出液, 减压浓缩

收稿日期: 2017-03-23

基金项目: 黑龙江省自然科学基金面上项目 (B201205)

作者简介: 马耀玲, 女, 硕士研究生, 主要从事天然产物化学研究。E-mail: 2838160889@qq.com

*通信作者 张树军, 男, 教授。E-mail: shjzhang2005@126.com

至约 0.5 L, 加水 1.2 L 混悬, 依次用正己烷、醋酸乙酯和正丁醇萃取 3 次 (每次各 1.2 L), 分别合并相同溶剂萃取液减压浓缩至恒定质量, 得正己烷萃取物 44.5 g、醋酸乙酯萃取物 49.9 g、正丁醇萃取物 75.9 g。

取醋酸乙酯萃取物 48.0 g, 用 1.2 kg 硅胶进行硅胶色谱分离, 依次用正己烷-醋酸乙酯 5:5 (9.0 L)、醋酸乙酯 100% (6.5 L)、醋酸乙酯-甲醇 8:2 (6.5 L) 洗脱, 依据 TLC 分析结果, 合并相同组分浓缩至恒定质量, 得 8 个部分 (F1~8)。F1 (8.7 g) 用 1.0 kg 硅胶进行硅胶色谱分离, 依次用正己烷-醋酸乙酯 6:4 (10.5 L)、4:6 (3.0 L)、2:8 (3.5 L), 醋酸乙酯 100% (3.5 L) 洗脱, 依据 TLC 分析结果, 合并相同的组分浓缩至恒定质量, 得 7 个部分 (F1-1~1-7)。F1-5 (1.8 g) 经硅胶柱色谱分离,

依次用正己烷-醋酸乙酯 5:5 (2.5 L), 醋酸乙酯 100% (2.5 L) 洗脱, 依据 TLC 分析结果, 合并相同的组分浓缩至恒定质量, 得 6 个部分 (F1-5-1~1-5-6)。F1-5-4 (191.0 mg) 经半制备高效液相色谱 (流动相为甲醇-水 6:4, 体积流量 4.0 mL/min) 分离纯化, 得化合物 **1** (50.0 mg, $t_R=17.56$ min)。

3 结构鉴定

化合物 **1**: 无色针状结晶 (MeOH), mp 197~201 °C, $[\alpha]_D^{20}+17.4^\circ$ (c 0.23, CHCl₃); IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3 470, 1 764, 1 744, 1 618; HR-ESI-MS m/z : 490.234 9, 给出分子式 C₃₀H₃₄O₆ (理论值 490.235 5); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 表 1), 在 δ 6.11 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 5.37 (1H, d, $J=3.6$ Hz) 给出 1 个与羰基共轭的环外双键, 在 δ 6.36 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 5.88 (1H, d,

表 1 化合物 **1** 的核磁共振波谱数据

Table 1 NMR data of compound **1**

碳位	δ_C	δ_H	HMBC	NOESY
1	63.6 (s)			
2	140.8 (d)	6.36 (1H, d, $J=5.5$ Hz)	C-1, C-4, C-5, C-10, C-13'	H-7'
3	133.2 (d)	5.88 (1H, d, $J=5.5$ Hz)	C-1, C-4, C-5, C-15, C-11'	H-7'
4	54.0 (s)			
5	66.7 (d)	2.32 (1H, d, $J=11.8$ Hz)	C-1, C-2, C-3, C-4, C-6, C-7, C-15, C-11', C-13'	H-7, H-15
6	79.8 (d)	4.18 (1H, t, $J=19.8$ Hz)	C-1, C-4, C-7, C-8, C-11, C-12	H-8, H-9, H-13'
7	43.5 (d)	3.24 (1H, m)	C-5, C-6, C-8, C-12, C-13	H-5, H-8, H-9, H-14
8	20.9 (t)	1.50 (1H, m)	C-6, C-7, C-9, C-10, C-11	H-6, H-7, H-9
		1.39 (1H, m)	C-6, C-9, C-10, C-11	H-7, H-9, H-14
9	35.4 (t)	1.85 (2H, m)	C-1, C-7, C-8, C-10, C-15	H-7, H-8, H-14
10	73.1 (s)			
11	141.5 (s)			
12	170.7 (s)			
13	118.8 (t)	6.11 (1H, d, $J=3.0$ Hz)	C-7, C-11, C-12	
		5.37 (1H, d, $J=3.0$ Hz)	C-7, C-12	
14	15.0 (q)	1.45 (3H, s)	C-1, C-9, C-10	H-7, H-8, H-9
15	30.0 (q)	1.31 (3H, s)	C-3, C-4, C-5, C-11'	H-5, H-7, H-7'
1'	131.9 (s)			
2'	195.9 (s)			
3'	135.7 (d)	6.16 (1H, brs)	C-1', C-5'	
4'	171.0 (s)			
5'	52.2 (d)	3.46 (1H, d, $J=10.2$ Hz)	C-1', C-2', C-3', C-7'	H-7'
6'	81.3 (d)	3.64 (1H, t, $J=19.8$ Hz)	C-1', C-4', C-5', C-11', C-12'	H-8', H-13'
7'	57.0 (d)	3.24 (1H, m)	C-5', C-6', C-12', C-13'	H-2, H-3, H-15, H-5'
8'	23.4 (t)	1.63 (2H, m)	C-6', C-7', C-9', C-10'	H-7'
9'	35.0 (t)	2.55 (1H, t, $J=25.0$ Hz)	C-1', C-7', C-8', C-10', C-14'	H-8'
		2.51 (1H, t, $J=25.0$ Hz)	C-1', C-7', C-14'	H-8'
10'	151.8 (s)			
11'	57.4 (s)			
12'	177.6 (s)			
13'	36.6 (t)	2.22 (2H, d, $J=11.8$ Hz)	C-1, C-2, C-4, C-5, C-10, C-7', C-11', C-12'	H-6, H-6'
14'	20.2 (q)	2.29 (3H, s)	C-1', C-9', C-10'	
15'	24.7 (q)	2.41 (3H, s)	C-3', C-4', C-5'	

$J = 5.5$ Hz) 给出 1 组相互耦合的不饱和碳上的质子, 在 δ 6.16 (1H, brs) 给出 1 个单峰质子, 在 δ 4.18 (1H, t, $J = 19.8$ Hz), 3.64 (1H, t, $J = 19.8$ Hz) 给出 2 个连氧碳上的质子, 在 δ 2.41 (3H, s), 2.29 (3H, s) 给出 2 个与不饱和碳相连的单峰甲基, 在 δ 1.45 (3H, s) 和 1.31 (3H, s) 给出 2 个与饱和碳相连的单峰甲基。 ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3 , 表 1) 给出的 30 个碳中有 11 个为不饱和碳。其中, 在 δ 195.9 给出 1 个与双键共轭的酮羰基, 在 δ 177.6 和 170.7 (或 171.0) 给出 2 个酯羰基, 在 δ 171.0, 151.8, 141.5, 140.8, 135.7, 133.2, 131.9, 118.8 的 8 个不饱和碳, 表明存在 4 个双键, 在 δ 81.3, 80.0, 79.8 和 73.1 给出 4 个连氧碳; 由 DEPT 谱可知, δ 63.5 是季碳, δ 67.7 为次甲基, 由 HMQC 可知 δ 67.7 碳上质子在 δ 2.32 (1H, d, $J = 11.8$ Hz) 显示 1 个双峰, 该结果表明 δ 67.7 碳可能不是连氧碳。结合 ^1H -NMR 的结果推测该化合物应该不存在苯环, 且不是三萜, 可能为 1 个愈创木烷型倍半萜的二聚体。

在 HMBC 谱中, 由 H-5 (δ 2.32) 与 C-1 (δ 63.6), C-2 (δ 140.8), C-3 (δ 133.2), C-4 (δ 54.0), C-6 (δ 79.8), C-7 (δ 43.5), C-15 (δ 30.0), C-11' (δ 57.4), C-13' (δ 36.6) 等相关, 且 C-1 和 C-4 都是季碳, 表明可能是其中 1 个倍半萜的 1 位、4 位与另一个倍半萜的 11 位、13 位相连; H-13' (δ 2.22) 与 C-1 (δ 63.6), C-2 (δ 140.8), C-4 (δ 54.0), C-10 (δ 73.1), C-7' (δ 57.2), C-12' (δ 177.6) 等相关, 进一步证明上述结果; H-7 (δ 3.24) 与 C-6 (δ 79.8), C-8 (δ 20.9) 等相关; H-14 (δ 1.45) 与 C-1 (δ 63.6), C-9 (δ 35.4), C-10 (δ 73.1) 等相关, 初步确定其中 1 个愈创木烷型倍半萜的骨架结构; H-15 (δ 1.31) 与 C-3 (δ 133.2), C-4 (δ 54.0), C-5 (δ 66.7), C-11' (δ 57.4) 相关; H-5' (δ 3.46) 与 C-1' (δ 131.9), C-2' (δ 195.9), C-3' (δ 135.7), C-6' (δ 81.3), C-7' (δ 57.0), C-10' (δ 151.8), C-15' (δ 24.7) 等相关, 确定另一个愈创木烷型倍半萜的基本结构; 进一步由 H-13 (δ 6.11, 5.37) 与 C-7 (δ 43.5), C-11 (δ 141.5), C-12 (δ 170.7) 相关; H-14' (δ 2.29) 与 C-1' (δ 131.9), C-9' (δ 35.0), C-10' (δ 151.8) 相关, 参照文献报道^[4]推得化合物 1 的平面结构为 2 个愈创木烷型倍半萜通过 Diels-Alder 反应, 经 1-13'位和 4-11'位相连而成 (图 1)。

在 NOESY 谱中, H-15、H-14 与 C-7 相关, 表明 14 位和 15 位甲基均为 α 取向; H-2 与 H-7' 相关,

H-6、H-6'都与 H-13'相关, 表明一个愈创木烷型倍半萜从上方通过 13'位、11'位与另一个倍半萜的 1 位、4 位相连, 依据以上结果及 NOESY 谱中其他 H-H 相关, 结合文献报道^[5]鉴定化合物 1 的结构见图 1, 命名为柳蒿素 A。

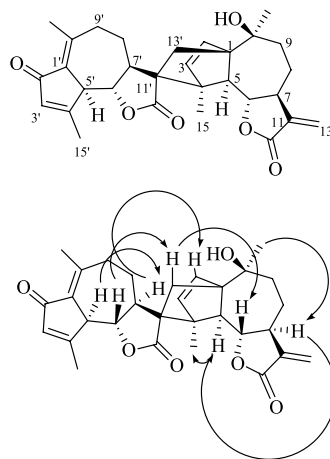


图 1 化合物 1 的结构及主要 NOESY 关系

Fig. 1 Structure and key NOESY correlations of compound 1

4 讨论

柳蒿作为药食两用植物深得北方达斡尔人的喜爱, 不仅是一种鲜嫩可口的绿色蔬菜, 民间还用于治疗多种疾病, 是一种具有开发前景的野生植物。本课题组初步研究结果表明, 柳蒿甲醇提取物不仅与野尻霉素类似, 具有抑制 α -糖苷酶活性, 同时还具有较强的抗炎活性; 采用 MTT 法, 考察柳蒿素 A 分别作用 48、72 h 对人宫颈癌 HeLa 细胞体外增殖的抑制作用, 结果表明, 柳蒿素 A 对 HeLa 细胞表现出一定的抑制活性, 作用 48 h 和 72 h 的 IC_{50} 值分别为 51.4、49.8 $\mu\text{g/mL}$ 。

参考文献

- [1] 江苏新医学院. 中药大辞典 (下册) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1986.
- [2] 穆师洋, 胡文忠, 姜爱丽. 柳蒿芽营养成分及生物活性成分研究进展 [J]. 食品工业科技, 2015, 36(13): 385-387.
- [3] 王金兰, 易智聪, 马耀玲, 等. 柳蒿化学成分研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2241-2245.
- [4] Lee S H, Kim H K, Seo J M, et al. Arteminolides B, C, and D, new inhibitors of farnesyl protein transferase from *Artemisia argyi* [J]. *J Org Chem*, 2002, 67(22): 7670-7675.
- [5] 屠鹏辉, 温 晶, 姜 勇, 等. 愈疮木内酯类倍半萜二聚体及其制备方法与应用: 中国, CN 101585841A [P]. 2009-11-25.