

天名精萜类化学成分及其细胞毒活性研究

汪 蕾¹, 田 丽¹, 程 凡^{1*}, 邹 坤¹, Peter Proksch²

1. 三峡大学生物与制药学院 天然产物研究与利用湖北省重点实验室, 湖北 宜昌 443002

2. 杜塞尔多夫海因里希·海涅大学 药学生物学与生物技术研究所, 德国 杜塞尔多夫 40204

摘 要: 目的 研究天名精 *Carpesium abrotanoides* 的萜类化学成分及其细胞毒活性。方法 运用正相硅胶柱色谱、制备薄层色谱及制备型 HPLC 等方法进行分离纯化, 并经 NMR 等现代波谱技术进行化合物的结构鉴定。采用 MTT 法研究化合物的肿瘤细胞增殖抑制活性。结果 从天名精中分离鉴定了 11 个萜类化合物, 包括 6 个桉烷型倍半萜: 大叶土木香内酯 (1)、特勒内酯 (2)、异土木香内酯 (3)、3 α ,5 α -二羟基异土木香内酯 (4)、异特勒内酯 (5)、糙叶依瓦菊内酯 (6); 1 个吉玛烷型倍半萜: 11(13)-去氢腋生依瓦菊素 (7); 1 个卡拉布烷型倍半萜: 天名精内酯酮 (8); 1 个少见的开环倍半萜: 泊氏孔菌裂环愈创木内酯 (9) 和 2 个单萜: 7,8-环氧-9-(异丁酰氧基) 麝香草酚异丁酸酯 (10)、10-羟基-8,9-二氧异亚丙基麝香草酚 (11)。结论 化合物 9 和 11 为首次从天名精属植物中分离得到, 化合物 3、4、6、10 为首次从天名精中分离得到, 首次报道了化合物 4 和 6 的 ¹³C-NMR 数据。细胞毒活性研究显示, 化合物 1、2 对人胃癌细胞 HGC-27 和人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的增殖有较强抑制活性, 其 IC₅₀ 值分别为 18.18、16.17 μ mol/L 和 20.65、17.62 μ mol/L。化合物 8 对人胃癌细胞 HGC-27 的增殖有较强抑制活性, 其 IC₅₀ 值为 24.96 μ mol/L。

关键词: 天名精; 大叶土木香内酯; 特勒内酯; 3 α ,5 α -二羟基异土木香内酯; 糙叶依瓦菊内酯; 天名精内酯酮; 泊氏孔菌裂环愈创木内酯; 10-羟基-8,9-二氧异亚丙基麝香草酚; 细胞毒活性

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2018)03-0530-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.03.004

Terpenes from *Carpesium abrotanoides* and their cytotoxic activities

WANG Lei¹, TIAN Li¹, CHENG Fan¹, ZOU Kun¹, Peter Proksch²

1. Hubei Key Laboratory of Natural Products Research and Development, College of Biological and Pharmaceutical Sciences, China Three Gorges University, Yichang 443002, China

2. Institute of Pharmaceutical Biology and Biotechnology, Heinrich-Heine-University Dusseldorf, Dusseldorf 40225, Germany

Abstract: Objective To study the terpenes from *Carpesium abrotanoides* and their cytotoxic activities. **Methods** The separations and purifications were taken by column chromatography over normal phase silica gel, preparative thin-layer chromatography and preparative HPLC. Their chemical structures were elucidated through spectroscopic analyses (NMR). The *in vitro* cytotoxic activities of the isolated compounds were studied by MTT method. **Results** Six eudesmane-type sesquiterpenes, one germacrane-type sesquiterpene, one carabrane-type sesquiterpene and one rare seco-sesquiterpene were obtained and determined as granilin (1), telekin (2), isoealantolactone (3), 3 α ,5 α -dihydroxyisoealantolactone (4), isotelekin (5), asperilin (6), 11(13)-dehydroisovalxin (7), carabrone (8), and Postia secoguaianolide (9), along with two monoterpenes 7,8-epoxy-9-(isobutyryloxy)thymolisobutyrate (10) and 10-hydroxy-8,9-dioxyisopropylidenethymol (11). **Conclusion** Compounds 9 and 10 are isolated from the genus *Carpesium* for the first time, compounds 3, 4, 6, and 10 are separated from *C. abrotanoides* for the first time. And it is the first time to report the ¹³C-NMR of compounds 4 and 6. Compound 1 shows cytotoxicity against HGC-27 cell and MDA-MB-231 cell with IC₅₀ values of 18.18 μ mol/L and 16.17 μ mol/L. Compound 2 shows cytotoxicity against HGC-27 cell and MDA-MB-231 cell with IC₅₀ values of 20.65 μ mol/L and 17.62 μ mol/L. Compound 8 shows cytotoxicity against HGC-27 cell with an IC₅₀ value of 24.96 μ mol/L.

收稿日期: 2017-09-24

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目 (2014CFB692); 三峡大学人才科研启动基金项目 (KJ2014B026)

作者简介: 汪 蕾 (1989—), 男, 土家族, 硕士研究生, 研究方向为天然产物化学。E-mail: Wang-Lei1989@hotmail.com

*通信作者 程 凡 (1973—), 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事天然产物活性成分研究。E-mail: fancy1351@163.com

Key words: *Carpesium abrotanoides* L.; granilin; telekin; 3 α ,5 α -dihydroxyisoalantolactone; asperilin; carabrone; *Postia secoguaianolide*; 10-hydroxy-8,9-dioxisopropylidenethymol; cytotoxic activity

天名精 *Carpesium abrotanoides* L. 为菊科 (Compositae) 天名精属 *Carpesium* L. 多年生草本植物, 又名天曼青、地菰; 分布于我国华东、华南、华中、西南各省区及朝鲜、日本、越南、缅甸、锡金、伊朗和俄罗斯; 生于村旁、路边荒地、溪边及林缘, 垂直分布可达海拔 2 000 m。天名精全草可药用, 具有清热解毒、散瘀止痛、止血及杀虫的功效, 用于治疗小儿肺炎、胸胁疼痛、疟疾、痢疾、跌打损伤、毒蛇咬伤等症。其种子即为“鹤虱”, 为中药杀虫方中的重要药物, 主治蛔虫病、蛲虫病、绦虫病、虫积腹痛^[1-2]。同时, 作为一味著名的民族药, 其带根全草在苗族、白族、土家族等少数民族中有着广泛的使用^[3]。植物化学和药理学研究表明天名精富含倍半萜、单萜等萜类化合物, 其具有抗肿瘤、抗炎及抗寄生虫等活性^[4]。为了寻找更多结构新颖的生物活性成分, 本实验对天名精的萜类化学成分进行了研究, 从其全草 95%乙醇水提取物的醋酸乙酯萃取部位中分离鉴定了 11 个化合物, 包括 6 个桉烷型倍半萜: 大叶土木香内酯 (granilin, **1**)、特勒内酯 (telekin, **2**)、异土木香内酯 (isoalantolactone, **3**)、3 α ,5 α -二羟基异土木香内酯 (3 α ,5 α -dihydroxy-isoalantolactone, **4**)、异特勒内酯 (isotelekin, **5**)、糙叶依瓦菊内酯 (asperilin, **6**); 1 个吉玛烷型倍半萜: 11(13)-去氢腋生依瓦菊素 [11(13)-dehydroivaxillin, **7**]; 1 个卡拉布烷型倍半萜: 天名精内酯酮 (carabrone, **8**); 1 个少见的开环倍半萜: 泊氏孔菌裂环愈创木内酯 (*Postia secoguaianolide*, **9**) 和 2 个单萜: 7,8-环氧-9-(异丁酰氧基) 麝香草酚异丁酸酯 [7,8-epoxy-9-(isobutyryloxy) thymol, isobutyrate, **10**]、10-羟基-8,9-二氧异亚丙基麝香草酚 (10-hydroxy-8,9-dioxisopropylidenethymol, **11**)。其中化合物 **9** 和 **11** 为首次从天名精属植物中分离得到, 化合物 **3**、**4**、**6**、**10** 为首次从天名精中分离得到, 首次报道了化合物 **4** 和 **6** 的 ¹³C-NMR 数据。本实验采用 MTT 法对部分单体化合物的细胞毒活性进行了测试, 结果显示化合物 **1**、**2** 对人胃癌细胞 HGC-27 和人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的增殖有较强抑制活性, 其 IC₅₀ 值分别为 18.18、16.17 μ mol/L 和 20.65、17.62 μ mol/L。化合物 **8** 对人胃癌细胞 HGC-27 的增殖有

较强抑制活性, 其 IC₅₀ 值为 24.96 μ mol/L。

1 仪器与材料

Bruker AV 400 核磁共振波谱仪 (瑞士布鲁克公司); AmozonSL+1200 液相色谱-双重漏斗传输离子阱质谱仪 (德国布鲁克·道尔顿公司); Thermo Scientific ISQ LT 单四极杆质谱仪 (美国赛默飞世尔科技公司); Dionex Ultimate 3000 型高效液相色谱仪 (美国戴安公司); Cosmosil MS-II RP-C₁₈ 色谱柱 (250 mm $\times$ 10 mm, 10 μ m, 半制备型; 250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m, 分析型, 日本 Cosmosil 公司); 低温冷冻干燥机 (美国 Labconco 公司); 正相色谱硅胶 (烟台化学工业研究所); 反相色谱硅胶 (日本 YMC 公司)。二氧化碳培养箱 (日本三洋公司); Stat Fax-2100 型酶联免疫检测仪 (美国 Awareness 公司); XDS-1B 倒置显微镜 (日本 Nikon 公司); 低温离心机 (德国 Eppendorf 公司); SZ-93 自动双重纯水蒸馏器 (上海亚荣生化仪器厂); 电子天平 (上海民桥精密仪器有限公司); 超净工作台 (北京东联哈尔仪器制造有限公司); Sephadex LH-20 (美国 Pharmacia 公司); 薄层色谱硅胶板 GF₂₅₄ (青岛海洋化工厂); 高效液相用甲醇、乙腈均为色谱纯 (美国 TEDIA 公司), 水为三蒸水, 其他试剂均为分析纯 (天津科密欧化学试剂有限公司)。

人胃癌 (HGC-27) 和人乳腺癌 (MDA-MB-231) 两种细胞株购自中国科学院细胞库, 由本实验室传代培养并保存; MTT (美国 Sigma 公司); DMSO (天津科密欧化学试剂有限公司); RPMI 1640 培养基 (美国 Gibco 公司); 新生胎牛血清 (上海洛神生物技术有限公司); 胰蛋白酶。

天名精采自湖北长阳天柱山, 经三峡大学生物与制药学院王玉兵博士鉴定为天名精 *Carpesium abrotanoides* L., 植物标本 (2015072701) 存放于三峡大学天然产物研究与利用湖北省重点实验室。

2 提取与分离

天名精全草 7.5 kg, 干燥粉碎, 用 95%乙醇水室温浸泡 48 h 后渗漉提取, 回收溶剂, 得总浸膏 504 g。将浸膏加水至 3 L 溶解, 依次用石油醚、醋酸乙酯和正丁醇萃取 3 次。萃取液减压回收, 得石油醚浸膏 160 g、醋酸乙酯浸膏 161 g、正丁醇浸膏 120 g、水浸膏 63 g。取醋酸乙酯浸膏 161 g, 经正相硅胶

(200~300 目) 柱色谱, 以三氯甲烷-甲醇 (100:1→0:100) 梯度洗脱, 经 TLC 检测, 合并相似流分后, 得到 8 个流分 (Fr. 1~8), Fr. 1 (13 g) 依次经过制备薄层色谱 (三氯甲烷-甲醇 13:1), 制备型 HPLC (42%乙腈) 纯化, 得到化合物 **10** (3.5 mg, $t_R=15.3$ min)、**11** (4 mg, $t_R=17.2$ min)。Fr. 2 (9 g) 依次经过正相硅胶柱色谱 (石油醚-丙酮 5:1), 制备型 HPLC (52%乙腈) 纯化, 得到化合物 **2** (5 mg, $t_R=11.4$ min)、**5** (5.5 mg, $t_R=12.5$ min)。Fr. 3 (14 g) 依次经过正相硅胶柱色谱 (三氯甲烷-甲醇 8:1), 制备型 HPLC (56%乙腈) 纯化, 得到化合物 **1** (11 mg, $t_R=9.6$ min)、**4** (3.5 mg, $t_R=10.4$ min)、**6** (4.5 mg, $t_R=12.3$ min)、**7** (13 mg, $t_R=15.2$ min)、**8** (9 mg, $t_R=21.3$ min)。Fr. 4 (3 g) 经制备型 HPLC (48%乙腈) 纯化, 得到化合物 **3** (5 mg, $t_R=21.6$ min)、**9** (3 mg, $t_R=23.4$ min)。

3 结构鉴定

化合物 **1**: 白色晶体 (甲醇)。喷雾 10%硫酸-乙醇试剂加热后显红色, 香草醛加热后显紫红色。EI-MS m/z : 264 $[M]^+$, 分子式 $C_{15}H_{20}O_4$; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.43 (1H, s, H-1), 2.11 (1H, dt, $J=15.1, 2.6$ Hz, H-2a), 1.99 (1H, dt, $J=15.1, 3.2$ Hz, H-2b), 4.41 (1H, s, H-3), 2.74 (1H, dd, $J=12.5, 1.8$ Hz, H-5), 1.79 (1H, ddd, $J=13.9, 6.9, 2.8$ Hz, H-6a), 1.46 (1H, dd, $J=26.1, 12.5$ Hz, H-6b), 3.02 (1H, m, H-7), 4.63 (1H, td, $J=4.9, 1.4$ Hz, H-8), 2.48 (1H, td, $J=15.8, 4.9$ Hz, H-9a), 1.91 (1H, dd, $J=15.8, 1.5$ Hz, H-9b), 6.15 (1H, s, H-13a), 5.62 (1H, s, H-13b), 0.80 (3H, s, CH_3 -14), 5.07 (1H, s, H-15a), 4.71 (1H, s, H-15b); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 75.0 (C-1), 33.6 (C-2), 75.1 (C-3), 149.4 (C-4), 40.3 (C-5), 26.8 (C-6), 39.3 (C-7), 77.5 (C-8), 33.4 (C-9), 34.0 (C-10), 142.1 (C-11), 170.6 (C-12), 120.3 (C-13), 17.7 (C-14), 111.1 (C-15)。以上数据与文献报道一致^[5], 故鉴定化合物 **1** 为大叶土木香内酯。

化合物 **2**: 白色粉末。喷雾 10%硫酸-乙醇试剂加热后显红色, 香草醛加热后显蓝紫色。EI-MS m/z : 248 $[M]^+$, 分子式 $C_{15}H_{20}O_3$; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.17 (1H, m, H-3a), 3.35 (1H, td, $J=9.5, 5.4$ Hz, H-7), 4.57 (1H, td, $J=5.2, 1.5$ Hz, H-8), 1.91 (1H, dd, $J=15.5, 1.3$ Hz, H-9a), 2.03 (1H, dd, $J=15.5, 5.0$ Hz, H-9b), 6.15 (1H, d, $J=1.1$ Hz, H-13a), 5.59 (1H, d, $J=0.8$ Hz, H-13b), 0.97 (3H, s, CH_3 -14)

4.88 (1H, s, H-15a), 4.71 (1H, s, H-15b); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 35.6 (C-1), 35.4 (C-2), 33.8 (C-3), 150.1 (C-4), 74.3 (C-5), 21.6 (C-6), 37.6 (C-7), 76.9 (C-8), 31.8 (C-9), 36.5 (C-10), 142.1 (C-11), 170.7 (C-12), 120.3 (C-13), 21.8 (C-14), 109.1 (C-15)。以上数据与文献报道一致^[6], 故鉴定化合物 **2** 为特勒内酯。

化合物 **3**: 白色粉末。喷雾 10%硫酸-乙醇试剂加热后显红色, 香草醛加热后显紫红色。EI-MS m/z : 232 $[M]^+$, 分子式 $C_{15}H_{20}O_2$; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.53 (1H, m, H-1a), 1.24 (1H, m, H-1b), 1.59 (2H, m, H-2), 2.00 (1H, m, H-3a), 2.34 (1H, m, H-3b), 1.85 (1H, d, $J=12.7$ Hz, H-5), 1.75 (1H, m, H-6a), 1.39 (1H, m, H-6b), 2.97 (1H, m, H-7), 4.50 (1H, td, $J=5.0, 1.6$ Hz, H-8), 2.20 (1H, dd, $J=15.6, 1.5$ Hz, H-9a), 1.71 (1H, m, H-9b), 6.13 (1H, d, $J=0.9$ Hz, H-13a), 5.59 (1H, d, $J=0.6$ Hz, H-13b), 0.83 (3H, s, CH_3 -14), 4.77 (1H, d, $J=1.4$ Hz, H-15a), 4.44 (1H, d, $J=1.4$ Hz, H-15b); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 41.4 (C-1), 22.7 (C-2), 36.8 (C-3), 149.0 (C-4), 46.2 (C-5), 27.5 (C-6), 40.6 (C-7), 76.8 (C-8), 42.2 (C-9), 34.3 (C-10), 142.2 (C-11), 170.7 (C-12), 120.1 (C-13), 17.7 (C-14), 106.6 (C-15)。以上数据与文献报道一致^[7], 故鉴定化合物 **3** 为异土木香内酯。

化合物 **4**: 白色粉末。喷雾 10%硫酸-乙醇试剂加热后显红色, 香草醛加热后显紫红色。EI-MS m/z : 264 $[M]^+$, 分子式 $C_{15}H_{20}O_4$; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.02 (1H, m, H-1a), 1.16 (1H, m, H-1b), 1.91 (1H, m, H-2a), 1.84 (1H, m, H-2b), 4.49 (1H, t, $J=2.8$ Hz, H-3), 1.88 (1H, m, H-6a), 1.65 (1H, m, H-6b), 3.37 (1H, m, H-7), 4.57 (1H, t, $J=4.6$ Hz, H-8), 2.11 (1H, dd, $J=15.4, 5.0$ Hz, H-9a), 1.94 (1H, m, H-9b), 6.15 (1H, d, $J=0.9$ Hz, H-13a), 5.60 (1H, s, H-13b), 0.95 (3H, s, CH_3 -14), 5.13 (1H, s, H-15a), 4.94 (1H, s, H-15b); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 30.2 (C-1), 28.7 (C-2), 75.4 (C-3), 147.8 (C-4), 75.1 (C-5), 33.1 (C-6), 37.1 (C-7), 76.9 (C-8), 35.5 (C-9), 36.9 (C-10), 142.1 (C-11), 170.8 (C-12), 120.5 (C-13), 21.7 (C-14), 113.4 (C-15)。以上 1H -NMR 数据与文献报道的数据一致^[8], 故鉴定化合物 **4** 为 3 α ,5 α -二羟基异土木香内酯。本实验首次对化合物 **4** 的 ^{13}C -NMR 数据进行了报道。

化合物 **5**: 白色粉末。喷雾 10%硫酸-乙醇试剂

加热后显红色, 香草醛加热后显紫红色。EI-MS m/z : 248 $[M]^+$, 分子式 $C_{15}H_{20}O_3$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.34 (1H, m, H-3), 3.01 (1H, m, H-7), 4.52 (1H, td, $J = 4.8, 1.6$ Hz, H-8), 2.42 (1H, d, $J = 12.8$ Hz, H-9a), 2.21 (1H, dd, $J = 15.6, 1.6$ Hz, H-9b), 6.15 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, H-13a), 5.61 (1H, d, $J = 0.8$ Hz, H-13b), 0.82 (3H, s, 14- CH_3), 5.01 (1H, s, H-15a), 4.60 (1H, m, H-15b); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 35.7 (C-1), 41.0 (C-2), 73.4 (C-3), 150.2 (C-4), 40.5 (C-5), 27.1 (C-6), 40.3 (C-7), 76.8 (C-8), 29.1 (C-9), 34.2 (C-10), 142.2 (C-11), 170.6 (C-12), 120.2 (C-13), 16.9 (C-14), 109.9 (C-15)。以上数据与文献报道一致^[9], 故鉴定化合物 **5** 为异特勒内酯。

化合物 **6**: 白色粉末。喷雾 10%硫酸-乙醇试剂加热后显红色, 香草醛加热后显紫红色。EI-MS m/z : 248 $[M]^+$, 分子式 $C_{15}H_{20}O_3$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.45 (1H, dd, $J = 11.8, 4.2$ Hz, H-1), 1.86 (1H, m, H-2a), 1.56 (1H, m, H-2b), 2.38 (1H, ddd, $J = 13.6, 4.8, 2.3$ Hz, H-3a), 2.15 (1H, m, H-3b), 1.83 (1H, m, H-5), 1.79 (1H, m, H-6a), 1.50 (1H, m, H-6b), 3.00 (1H, m, H-7), 4.60 (1H, td, $J = 4.9, 1.7$ Hz, H-8), 2.67 (1H, dd, $J = 15.7, 1.7$ Hz, H-9a), 1.53 (1H, m, H-9b), 6.19 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, H-13a), 5.65 (1H, d, $J = 0.8$ Hz, H-13b), 0.84 (3H, s, 14- CH_3), 4.87 (1H, d, $J = 1.3$ Hz, H-15a), 4.56 (1H, d, $J = 1.3$ Hz, H-15b); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 79.5 (C-1), 31.1 (C-2), 34.0 (C-3), 146.9 (C-4), 44.1 (C-5), 26.6 (C-6), 40.1 (C-7), 76.4 (C-8), 37.8 (C-9), 38.7 (C-10), 142.06 (C-11), 170.5 (C-12), 120.3 (C-13), 11.3 (C-14), 108.1 (C-15)。以上 1H -NMR 数据与文献报道一致^[10], 故鉴定化合物 **6** 为糙叶依瓦菊内酯。本实验首次对化合物 **6** 的 ^{13}C -NMR 数据进行了报道。

化合物 **7**: 白色粉末。喷雾 10%硫酸-乙醇试剂加热后显红色, 香草醛加热后显紫色。EI-MS m/z : 264 $[M]^+$, 分子式 $C_{15}H_{20}O_4$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.80 (1H, m, H-1), 2.82 (1H, m, H-5), 2.85 (1H, m, H-7), 4.19 (1H, dd, $J = 9.9, 7.0$ Hz, H-8), 6.36 (1H, d, $J = 3.4$ Hz, H-13a), 5.68 (1H, d, $J = 2.9$ Hz, H-13b), 1.44 (3H, s, 14- CH_3), 1.28 (3H, s, 15- CH_3); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 64.3 (C-1), 23.5 (C-2), 35.7 (C-3), 60.9 (C-4), 63.5 (C-5), 31.9 (C-6), 45.9 (C-7), 82.1 (C-8), 46.2 (C-9), 57.8 (C-10), 138.6 (C-11), 168.7 (C-12), 122.6 (C-13), 18.0 (C-14), 15.9

(C-15)。以上数据与文献报道一致^[11], 故鉴定化合物 **7** 为 11(13)-去氢腋生依瓦菊素。

化合物 **8**: 白色粉末。喷雾 10%硫酸-乙醇试剂加热后显红色, 香草醛加热后显红色。EI-MS m/z : 248 $[M]^+$, 分子式 $C_{15}H_{20}O_3$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.46 (1H, m, H-1), 0.93 (2H, m, H-2), 2.54 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, H-3), 0.39 (1H, m, H-5), 2.35 (2H, m, H-6), 3.17 (1H, m, H-7), 4.78 (1H, m, H-8), 1.58 (2H, m, H-9), 6.24 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, H-13a), 5.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-13b), 1.09 (3H, s, 14- CH_3), 2.17 (3H, s, 15- CH_3); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 34.2 (C-1), 23.3 (C-2), 43.6 (C-3), 208.8 (C-4), 22.9 (C-5), 30.7 (C-6), 37.7 (C-7), 75.6 (C-8), 37.3 (C-9), 17.2 (C-10), 139.0 (C-11), 170.5 (C-12), 122.6 (C-13), 18.2 (C-14), 30.1 (C-15)。以上数据与文献报道一致^[12], 故鉴定化合物 **8** 为天名精内酯酮。

化合物 **9**: 白色粉末。喷雾 10%硫酸-乙醇试剂加热后显紫红色, 香草醛加热后显红色。EI-MS m/z : 262 $[M]^+$, 分子式 $C_{15}H_{18}O_4$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.42 (2H, m, H-2), 2.60 (2H, m, H-3), 2.46 (2H, m, H-6), 3.11 (1H, m, H-7), 4.59 (1H, td, $J = 6.3, 3.5$ Hz, H-8), 2.81 (1H, dd, $J = 17.1, 6.7$ Hz, H-9a), 2.56 (1H, m, H-9b), 6.27 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-13a), 5.59 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-13b), 2.16 (3H, s, CH_3 -14), 2.07 (3H, s, 15- CH_3); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 209.6 (C-1), 34.2 (C-2), 31.9 (C-3), 173.3 (C-4), 136.1 (C-5), 28.4 (C-6), 42.4 (C-7), 78.3 (C-8), 48.63 (C-9), 204.6 (C-10), 138.0 (C-11), 169.7 (C-12), 123.6 (C-13), 30.8 (C-14), 17.7 (C-15)。以上数据与文献报道一致^[13], 故鉴定化合物 **9** 为泊氏孔菌裂环愈创木内酯。

化合物 **10**: 黄色油状固体。喷雾 10%硫酸-乙醇试剂加热后显红色, 香草醛加热后显红色。EI-MS m/z : 320 $[M]^+$, 分子式 $C_{18}H_{24}O_5$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.86 (1H, brs, H-2), 7.36 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-5), 7.04 (1H, brd, $J = 7.8$ Hz, H-6), 3.03 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, H-8a), 2.79 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, H-8b), 4.57 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, H-9a), 4.19 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, H-9b), 2.35 (3H, s, CH_3 -10), 2.52 (1H, dt, $J = 14.0, 7.0$ Hz, H-2'), 1.10 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, 3'- CH_3), 1.10 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, 4'- CH_3), 2.85 (1H, dt, $J = 14.0, 7.0$ Hz, H-2''), 1.33 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, 3''- CH_3), 1.33 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, 4''- CH_3); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$)

δ : 139.9 (C-1), 123.0 (C-2), 148.7 (C-3), 126.0 (C-4), 129.0 (C-5), 126.73 (C-6), 56.9 (C-7), 50.7 (C-8), 64.9 (C-9), 21.1 (C-10), 176.4 (C-1'), 33.9 (C-2'), 19.0 (C-3'), 18.9 (C-4'), 175.3 (C-1''), 34.2 (C-2''), 18.9 (C-3''), 18.9 (C-4'')。以上数据与文献报道一致^[14], 故鉴定化合物 **10** 为 7,8-环氧-9-(异丁酰氧基) 麝香草酚异丁酸酯。

化合物 **11**: 黄色油状固体。喷雾 10%硫酸-乙醇试剂加热后显红色, 香草醛加热后显蓝色。EI-MS m/z : 238 $[M]^+$, 分子式 $C_{13}H_{18}O_4$ 。 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 6.58 (1H, s, H-2), 7.32 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-5), 6.63 (1H, dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz, H-6), 2.24 (3H, s, CH_3 -7), 4.41 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-9a), 4.17 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-9b), 3.74 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H-10a), 3.62 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H-10b), 1.28 (3H, s, 2'- CH_3), 1.53 (3H, s, 3'- CH_3); ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 139.5 (C-1), 117.1 (C-2), 154.6 (C-3), 127.3 (C-4), 128.5 (C-5), 120.9 (C-6), 21.1 (C-7), 86.5 (C-8), 72.3 (C-9), 67.3 (C-10), 110.6 (C-1'), 27.2 (C-2'), 25.9 (C-3')。以上数据与文献报道一致^[15], 故鉴定化合物 **11** 为 10-羟基-8,9-二氧异亚丙基麝香草酚。

4 细胞毒活性实验

将人胃癌细胞 HGC-27 和人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 在 37 °C、5% CO_2 及饱和湿度环境下培养于 RPMI 1640 培养液中 (另加 2.0 g/L HEPES、2.0 g/L $NaHCO_3$ 、100 U/mL 青霉素、100 μ g/mL 链霉素和 10%胎牛血清), 待细胞呈对数生长时铺板, 培养细胞按 1×10^5 /mL 的密度种植于 96 孔培养板中, 37 °C、5% CO_2 培养箱中培养 12 h, 将各个样品配制成 4 个浓度梯度 (100、50、25、5 μ mol/L), 加入到 96 孔培养板中, 每个质量浓度梯度设 4 个复孔, 并设置空白孔 (含细胞的培养液) 及调零孔 (培养液)。继续培养 24 h 后, 于每孔中加入 20 μ L 的 MTT 试剂 (5 mg/mL) 显色, 继续培养 4 h, 吸出孔内的培养液, 于每孔中加入 150 μ L 的 DMSO, 震荡摇匀 10 min, 使结晶物充分溶解。酶标仪 492 nm 波长下测其吸光度 (A) 值, 并计算抑制率及 IC_{50} 值。

$$\text{抑制率} = 1 - A_{\text{药物}} / A_{\text{空白}}$$

化合物 **1**、**2**、**7**、**8** 的 IC_{50} 值见表 1。结果显示, 化合物 **1**、**2**、**7**、**8** 均表现出对 HGC-27 细胞株和 MDA-MB-231 细胞株体外增殖的抑制作用。其中, 化合物 **1** 和 **2** 对人胃癌细胞 HGC-27 和人乳腺癌细胞

表 1 部分化合物的细胞毒活性

Table 1 IC_{50} values of cytotoxicities of some compounds isolated from *C. abrotanoides*

化合物	$IC_{50}/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	
	HGC-27	MDA-MB-231
1	18.18	16.17
2	20.65	17.62
7	29.17	>100
8	24.96	46.09

胞 MDA-MB-231 的细胞毒活性尤为显著。化合物 **8** 对人胃癌细胞 HGC-27 的细胞毒活性尤为显著。

5 讨论

本实验从天名精中分离得到 11 个萜类化合物, 包括 9 个倍半萜类化合物和 2 个单萜类化合物。细胞毒活性实验结果表明, 天名精中所含倍半萜类化合物对人胃癌细胞 HGC-27 和人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 表现出较强的体外增殖抑制作用, 为开发有潜力的抗癌新药提供了一定的物质基础。此外, 通过查阅文献, 发现国内外对化合物 **4** (3 $\alpha, 5\alpha$ -二羟基异土木香内酯) 和 **6** (糙叶依瓦菊内酯) 的 ^{13}C -NMR 谱数据均无详细的报道, 因此, 本实验首次归属了化合物 **4** 和 **6** 的 ^{13}C -NMR 谱数据, 以供参考。

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 [M]. 北京: 科学出版社, 1979.
- [2] 湖北省中药材质量标准 [S]. 2009.
- [3] 贾敏如, 李星炜. 中国民族药志要 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005.
- [4] Zhang J P, Wang G W, Tian X H, et al. The genus *Carpesium*: A review of its ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 163: 173-191.
- [5] Walter V, Ilda K S, Richard C R, et al. Granilin and ivasperin from *Ambrosia polystachya*. ^{13}C -NMR spectra of hydroxylated isoalantones [J]. *Phytochemistry*, 1976, 15(10): 1531-1532.
- [6] Appendino G, Gariboldi P, Nano G M. Isomeric hydroperoxyeudesmanolides from *Artemisia umbelliformis* [J]. *Phytochemistry*, 1983, 22(12): 2767-2772.
- [7] 赵永明, 张嫚丽, 霍长虹, 等. 土木香化学成分的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2009, 21(4): 616-618.
- [8] Harald G, Christa Z, Ferdinand B. Eudesman-12,8 β -olides

- and other terpenes from *Artemisia* species [J]. *Phytochemistry*, 1986, 25(4): 891-897.
- [9] 刘平安, 刘敏, 潘薇薇, 等. 天名精化学成分研究 [J]. 中药材, 2014, 37(12): 2213-2215.
- [10] Herz W, Viswanathan N. Constituents of *Iva* species. II. The structures of asperilin and ivasperin, two new sesquiterpene lactones [J]. *J Org Chem*, 1964, 29(5): 1022-1026.
- [11] 黄火强, 闫美娜, 朴香兰, 等. 水朝阳旋覆花化学成分研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14): 106-110.
- [12] 苏日娜, 武海波, 王文蜀. 暗花金挖耳化学成分研究 [J]. 中草药, 2012, 43(9): 1721-1723.
- [13] Cheng X, Zeng Q, Ren J, *et al.* Sesquiterpene lactones from *Inula falconeri*, a plant endemic to the Himalayas, as potential anti-inflammatory agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2011, 46(11): 5408-5415.
- [14] Jaber S M, Farouk S E F, Ilias M, *et al.* Sesquiterpene lactones and thymol esters from *Vicoa pentanema* [J]. *J Nat Prod*, 1997, 60(6): 550-555.
- [15] 常睿洁, 覃江江, 成向荣, 等. 水朝阳旋覆花化学成分的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2012, 24(3): 291-297.