

蓍草化学成分研究

赵晨光^{1,2}, 薛金凤¹, 马睿骁^{1,2}, 梁旭博^{1,2}, 杜 锐^{1,2}, 司盈盈^{1,2}, 冯卫生^{1,2*}, 薛贵民^{1,2*}

¹河南中医药大学药学院;²河南省中药开发工程技术研究中心, 郑州 450046

摘要:研究蓍草 *Achillea alpine* L. 全草的化学成分。采用大孔树脂、ODS、Sephadex LH-20 凝胶柱色谱和 *pre*-HPLC 等方法分离与纯化, 运用 NMR、MS 等波谱技术鉴定化合物结构。从蓍草 95% 乙醇提取物中分离得到 16 个化合物, 分别是 (2*E*, 4*E*)-*N*-(2-methylbutyl) deca-2, 4-dienamide (**1**)、墙草碱 (**2**)、(E, E, Z)-2, 4, 8-decatrienoic acid isobutylamide-8, 9-dehydropellitorine (**3**)、*N*-2'-methylbutyl-(E, E)-2, 4-decadienam (**4**)、methyl-(E, E)-2, 4, 9-oxooctadeca-10, 12-dienoate (**5**)、(S)-14-(E, E)-10, 12-methyl 14-hydroxy-9-oxo-octadeca-10, 12-dienoate (**6**)、(E, E)-2, 4-undecadiene-8, 10-diynamide-*N*-(2-methylpropyl) (**7**)、(E, E)-2, 4-decadienoic acid *p*-hydroxyphenethylamide (**8**)、sinapyl alcohol diisovalerate (**9**)、(S)-13-hydroxyoctadeca-(Z, E)-9, 11-dienoic acid (**10**)、(E, E)-2, 4-decadienamide acid *p*-methoxyphenethylamide (**11**)、erythro-*N*-isobutyl-4, 5-dihydroxy-2-(E)-decenamide (**12**)、3-*O*-阿魏酰-奎宁酸 (**13**)、肉桂酸 (**14**)、绿原酸 (**15**)、3-*O*-咖啡酰-5-*O*-阿魏酰奎宁酸 (**16**)。化合物 **1** 是一个新的酰胺类化合物; 化合物 **4**~**6**, **9**, **10**, **12**, **13**, **16** 为首次从该属植物中分离得到; 化合物 **8**, **11** 为首次从蓍草中分离得到。化合物 **1**~**11** 在四种不同的胃癌细胞株上进行细胞毒活性筛选, 结果显示化合物 **2**, **5** 与 **9** 在 50 μM 时对 MGC-803 细胞株具有较弱抑制活性, 其抑制率依次为 38.7%、34.7%、31.5%。

关键词: 蓍草; 化学成分; 酰胺类化合物

中图分类号: R284. 2

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2022)2-0185-09

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2022.2.002

Study on the chemical constituents from *Achillea alpine*

ZHAO Chen-guang^{1,2}, XUE Jin-feng^{1,2}, MA Rui-xiao^{1,2},

LIANG Xu-bo^{1,2}, DU Kun^{1,2}, SI Ying-ying^{1,2}, FENG Wei-sheng^{1,2*}, XUE Gui-min^{1,2*}

¹School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine;

²The Engineering and Technology Center for Chinese Medicine Development of Henan Province, Zhengzhou 450046, China

Abstract: To study the chemical constituents from the whole plant of *Achillea alpine* L.. Various column chromatography, such as macroporous resin, ODS, Sephadex LH-20 and preparative HPLC were adopted to isolate and purify the compounds, and the structures of compounds **1-16** were identified by NMR, MS and other spectroscopic techniques. Sixteen compounds have been isolated from the 95% ethanol extract of *A. alpine*, and they were identified as (2*E*, 4*E*)-*N*-(2-methylbutyl) deca-2, 4-dienamide (**1**), pellitorine (**2**), (E, E, Z)-2, 4, 8-decatrienoic acid isobutylamide-8, 9-dehydropellitorine (**3**), *N*-2'-methylbutyl-(E, E)-2, 4-decadienam (**4**), methyl-(E, E)-2, 4, 9-oxooctadeca-10, 12-dienoate (**5**), (S)-14-(E, E)-10, 12-methyl 14-hydroxy-9-oxo-octadeca-10, 12-dienoate (**6**), (E, E)-2, 4-undecadiene-8, 10-diynamide-*N*-(2-methylpropyl) (**7**), (E, E)-2, 4-decadienoic acid *p*-hydroxyphenethylamide (**8**), sinapyl alcohol diisovalerate (**9**), (S)-13-hydroxyoctadeca-(Z, E)-9, 11-dienoic acid (**10**), (E, E)-2, 4-decadienamide acid *p*-methoxyphenethylamide (**11**), erythro-*N*-isobutyl-4, 5-dihydroxy-2-(E)-decenamide (**12**), 3-*O*-feruloylquinic acid (**13**), cinnamic acid (**14**), chlorogenic acid (**15**), 3-*O*-caffeoyl-5-*O*-feruloylquinic acid (**16**). Compound **1** was a new amide. Compounds **4-6**, **9**, **10**, **12**, **13**, **16** were isolated from the *Achillea* genus for the first time. Compounds **8** and **11** were isolated from this plant for the first time. Cytotoxic effects of compounds **1-11** were screened on four different gastric cancer cell lines, and the results showed that compounds **2**, **5** and **9** had weak activities on

收稿日期: 2021-05-21 接受日期: 2021-10-12

基金项目: 国家自然科学基金 (82003606); 河南省高等学校重点科研项目 (21A360002); 河南省科技攻关项目 (212102311093); 河南省高等学校大学生创新训练计划 (YXCX(2020)2)

* 通信作者 Tel: 86-371-65801686; E-mail: fwsh@hactm.edu.cn, xueguimin123@126.com

MGC-803 cell line at 50 μM with the inhibitory rates at 38.7% ,34.7% ,31.5% , respectively.

Key words: *Achillea alpine*; chemical constituent; amide

蓍属(*Achillea*)(菊科)约有200种,广泛分布于北温带,我国产有10种,如今从中分离得到的化合物主要有倍半萜、黄酮、木脂素等^[1,2]。现代药理学研究表明该属植物具有显著的抗炎^[1]、降糖活性^[3,4]。蓍草为菊科植物蓍 *Achillea alpine* L 的地上干燥部位,又名一支蒿、高山蓍、千条蜈蚣等。蓍草味苦、酸、性平,归肺、脾、膀胱经。具有解毒利湿、活血化瘀的功能^[5]。复方“蓍草散”能有效的改善溃疡病的胃酸^[6]。在民间蓍草也常用来清热解毒^[7]。《中华本草》中描述蓍草具有不错的抗炎、解热镇痛等活性。主要分布于我国西南的云南,西北的甘肃,华北的河南,山西等地,夏、秋两季开花时采割^[8]。现代药理学研究表明蓍草中化学成分具有显著的抗炎活性,还有抗氧化、抗病毒、解痉挛及治疗胃溃疡等作用^[9-12],但是如今缺少对该植物系统的化学成分及相关药理学研究。现仅报道了少量的倍半萜、生物碱以及挥发油等^[13,14]。因此,为了进一步了解蓍草的物质基础,提高其资源综合利用效率,本文对蓍草95%乙醇部位的化学成分进行了分离纯化和结构鉴定,并测试了分离化合物的活性,以期发现具有抗胃癌作用的先导化合物。

1 材料与方法

1.1 仪器与材料

预制硅胶薄层G板(10~40 μm 青岛海洋化工厂);大孔树脂Diaion HP-20(日本三菱化学);ODS(40~60 μm , YMC);Sephadex LH-20(40~70 μm , Amersham Pharmacia Biotech AB, Uppsala, 瑞士);LC-52型高压制备液相色谱仪(赛谱锐思(北京)科技有限公司);Bruker AVANCE 500核磁共振仪(TMS为内标)Bruker maxis HD型飞行时间质谱仪(德国Bruker公司);SCIEX Qtrap 5500质谱仪(美国应用生物系统公司),所用分析纯和色谱纯试剂为天津恒兴和天津四友精细化学有限公司生产。显色剂:10%浓硫酸乙醇,同时结合紫外灯(254 nm)观察。

2020年5月15日购买自于云南省昆明市,经河南中医药大学董诚明教授鉴定为 *Achillea alpine* L 的地上干燥部位,标本(20200515)收藏于河南中医药大学天然产物研究室。

1.2 实验方法

1.2.1 提取分离

蓍草(800 g)用95%乙醇超声提取,滤过,将提

取液减压浓缩得浸膏50 g。将所得浸膏用甲醇溶解,与大孔树脂材料(Diaion HP-20)进行拌样(1:1),然后装载于大孔树脂填料上方,依次用10%、30%、60%、75%、95%的乙醇/水梯度洗脱,一共得到5个馏分,分别为Fr.1~Fr.5。对这五个馏分进行分析液相分析,根据液相结果,将Fr.3与Fr.4合并,并命名为A1组分。将A1组分过Sephadex LH-20处理,以甲醇为流动相得3个组分(A1-1、A1-2、A1-3)。将组分A1-2进行ODS色谱柱处理,用甲醇/水梯度洗脱得到15个馏分(A1-2-1~A1-2-15)。组分A1-2-7经半制备液相(54%乙腈/水)得到化合物2($t_{\text{R}} = 24.1 \text{ min}$, 4.8 mg)。组分A1-2-9经半制备液相(56%乙腈/水)得到化合物3($t_{\text{R}} = 32.5 \text{ min}$, 5.7 mg)。组分A1-2-7以40%→90%乙腈梯度洗脱经半制备液相制备得到化合物1($t_{\text{R}} = 41.2 \text{ min}$, 2.4 mg)和4($t_{\text{R}} = 48.6 \text{ min}$, 3.7 mg)。组分A1-2-11经半制备液相70%乙腈/水等度洗脱制备得化合物5($t_{\text{R}} = 35.0 \text{ min}$, 5.7 mg)和6($t_{\text{R}} = 40.2 \text{ min}$, 1.8 mg)。将A1-3组分进行ODS色谱柱处理,用10%→100%甲醇/水梯度洗脱得到20个馏分依次为A1-3-1至A1-3-20。组分A1-3-11经半制备液相(10%→80%乙腈/水)得到化合物7($t_{\text{R}} = 43.2 \text{ min}$, 2.6 mg)。组分A1-3-13经半制备液相(20%→80%乙腈/水)得到化合物8($t_{\text{R}} = 45.2 \text{ min}$, 1.8 mg)。组分A1-3-16以60%→100%乙腈/水为流动相经半制备液相制备得到化合物9($t_{\text{R}} = 29.1 \text{ min}$, 5.4 mg)和10($t_{\text{R}} = 35.2 \text{ min}$, 4.7 mg)。组分A1-3-17经半制备液相(65%→100%乙腈/水)制备得到化合物11($t_{\text{R}} = 35.6 \text{ min}$, 4.2 mg)。组分A1-3-14经半制备液相采用70%甲醇等度洗脱制备得化合物12($t_{\text{R}} = 30.5 \text{ min}$, 2.4 mg)。

将Fr.2命名为A2组分,将A2组分进行Sephadex LH-20处理,经合并共得到5个组分(A2-1~A2-5)。其中组分A2-3进行ODS色谱柱处理,用10%→100%甲醇/水梯度洗脱,共得到17个组分(A2-3-1~A2-3-17)。组分A2-3-7经半制备液相制备(35%甲醇/水)得到化合物13($t_{\text{R}} = 20.2 \text{ min}$, 8.2 mg)。组分A2-3-8经半制备液相以20%→85%甲醇/水梯度洗脱得到化合物14($t_{\text{R}} = 30.0 \text{ min}$, 12.7 mg)。组分A2-3-3经半制备液相制备(10%→70%

甲醇/水)得到化合物 **15** ($t_R = 29.2$ min, 7.9 mg)。组分 A2-3-12 经半制备液相以 35% 乙腈/水等度洗脱得到化合物 **16** ($t_R = 35.3$ min, 9.0 mg)。

1.2.2 细胞毒性筛选

分别取对数生长期的四种不同的人胃癌细胞 MGC-803、MKN-45、HGC-27 和 AGS 细胞,用 0.25% 胰酶消化离心后用完全培养基稀释,用细胞计数仪计数后,调整细胞密度为 5.0×10^3 个/孔,然后每孔 190 μL 接种于 96 孔培养板中,在培养箱中培养过夜,加入配置好的化合物 **1**~**11** 和阳性药 5-氟尿嘧啶溶液继续培养 48 h。然后每孔再加入配置好的

MTT 溶液(浓度为 5 mg/mL),置于 CO_2 培养箱 37 $^\circ\text{C}$ 孵育,孵育 4 h 后弃去培养液。最后每孔加入 150 μL DMSO,振荡 10 min,用酶标仪检测。在 570 nm 检测波长(参比波长:630 nm)下测定每个孔的 OD 值,计算不同浓度的药物对细胞的抑制率,实验重复 3 次。抑制率的计算公式为:抑制率 = $(1 - \text{OD}_{\text{加药组}} / \text{OD}_{\text{空白组}}) \times 100\%$ 。

2 结果

2.1 结构鉴定

化合物 **1**~**16** 的化学结构见图 1。

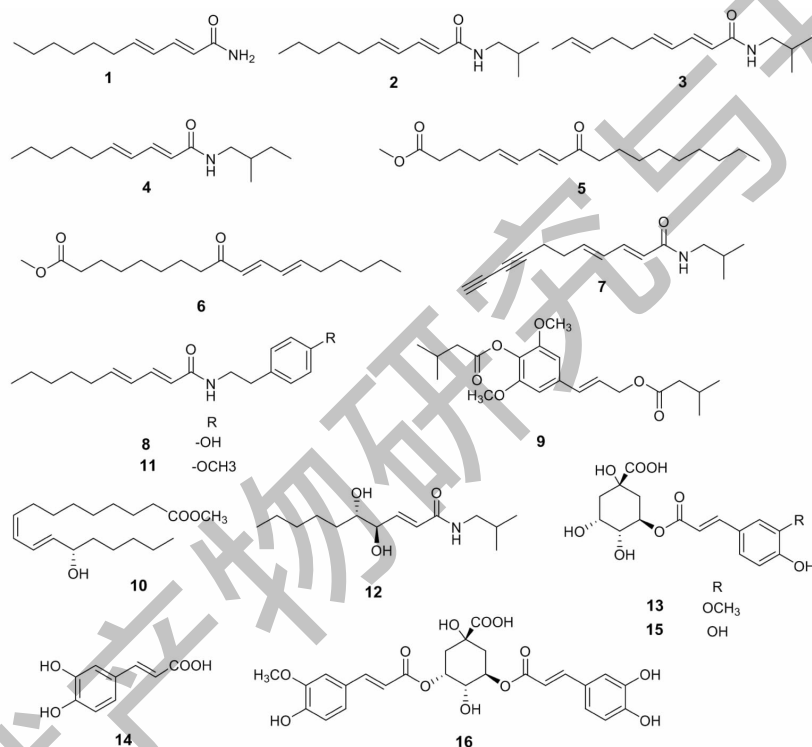


图 1 化合物 **1**~**16** 的化学结构

Fig. 1 The chemical structures of compounds **1-16**

化合物 **1** 黄色油状(甲醇),易溶于甲醇、氯仿。HR-ESI-MS 测定其准分子离子峰为 m/z 182.154 1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}$, 182.154 5),结合 ^{13}C NMR 谱图分析,确定其分子式为 $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$,不饱和度为 3。其紫外吸收为 UV (MeOH) λ_{max} 262 nm (3.49)。IR 光谱显示该化合物含有 $-\text{NH}_2$ 吸收峰 (3397 cm^{-1}) 以及酰胺羰基 (1634 cm^{-1}) 的伸缩振动吸收峰。根据薯蓣中已报道化学成分,其结构中含有氮原子,推测其应为酰胺类结构^[15]。 ^1H NMR 图谱可以明显看出 1 个甲基氢信号 δ_{H} 0.89 (3H, t);

2 组烯氢信号 δ_{H} : 6.25 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 15.0, 10.5$ Hz, H-3) 和 δ_{H} 6.17 (1H, dd, $J = 15.0, 10.5$ Hz), 6.06 (1H, m) (表 1), 根据其耦合常数以及查阅相关文献^[15] 可以判断出有两个共轭的反式双键。 ^{13}C NMR 图谱显示其含有 11 个碳信号,结合 HSQC 谱图其分别归属为 4 个次甲基(皆为烯碳 δ_{C} 118.7、143.0、129.0、142.7), 5 个亚甲基 (δ_{C} 22.6、31.5、24.8、28.7、33.1), 1 个甲基 (δ_{C} 14.2), 1 个酰胺羰基 (δ_{C} 165.9) 信号(表 1)。该化合物结构可进一步由 HMBC 谱图确定。在 HMBC 谱(图 2) 中,显示 H-2 (δ_{H} 6.25, 1H, d, $J = 15.0$ Hz) 与 C-1 (δ_{C}

165.9), C-3 (δ_c 143.0), C-4 (δ_c 129.0) 相关, H-3 (δ_H 7.22) 和 C-5 (δ_c 142.7)、C-4 (δ_c 129.0)、C-2 (δ_c 118.7)、C-1 (δ_c 165.9), H-4 (δ_H 6.17) 和 C-3、C-2 相关, H-5 (δ_H 6.06) 和 C-4、C-3 相关说明两个双键相连且与羰基共轭。H-6 (δ_H 2.14) 与 C-5、C-6 (δ_c 33.1), H-7 (δ_H 1.44) 与 C-5, 以及 H-5 (δ_H 6.06) 与 C-6、C-7 (δ_c 28.7) 存在 HMBC 相关, 说明 6 与 7 位是 5 位相连的亚甲基信号。H-11 (δ_H 0.89) 位甲基信号与亚甲基碳 C-10 (δ_c 22.6) 和 C-9 (δ_c 31.5) 相

表 1 化合物 1 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据 (500 和 125 MHz, CDCl_3)

Table 1 ^1H NMR and ^{13}C NMR spectroscopic data for compound 1 (500 and 125 MHz, CDCl_3)

Position	δ_H	δ_c
1		165.9
2	6.25(1H, d, $J = 15.0$ Hz)	118.7
3	7.22(1H, dd, $J = 15.0, 10.5$ Hz)	143.0
4	6.17(1H, dd, $J = 15.0, 10.5$ Hz)	129.0
5	6.06(1H, m)	142.7
6	2.14(2H, dd, $J = 14.0, 7.0$ Hz)	33.1
7	1.44(2H, m)	28.7
8	1.67(2H, m)	24.8
9	1.31(2H, m)	31.5
10	1.34(2H, m)	22.6
11	0.89(3H, s)	14.2

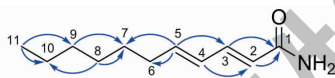


图 2 化合物 1 的结构及关键 HMBC 相关信号

Fig. 2 The structure and key HMBC correlations of compound 1

化合物 2 白色晶体 (甲醇); ESI-MS: m/z 224.20 $[\text{M} + \text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.75 (1H, $J = 15.0$ Hz, H-2), 7.18 (1H, dd, $J = 15.0, 10.0$ Hz, H-3), 6.12 (1H, dd, $J = 15.0, 10.0$ Hz, H-4), 6.07 (1H, dt, $J = 14.0, 7.5$ Hz, H-5), 2.14 (2H, dd, $J = 14.0, 7.0$ Hz, H-6), 1.41 (2H, dd, $J = 14.0, 7.0$ Hz, H-7), 1.30 (4H, m, H-8, H-9), 0.86 (3H, t, $J = 6.5$ Hz, H-10), 3.16 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, H-1'), 1.79 (1H, tt, $J = 13.5, 6.5$ Hz, H-2'), 0.92 (6H, t, $J = 6.5$ Hz, H-3', H-4'), 5.52 (1H, br s, -NH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 166.4 (C-1), 121.6 (C-2), 143.5 (C-3), 128.6 (C-4), 141.7 (C-5), 32.8 (C-6), 31.5 (C-7), 28.3 (C-8), 22.2 (C-9), 14.0 (C-10), 47.0 (C-1'), 28.7 (C-2'), 20.1 (C-3'), 20.1 (C-4')。以上数据与文献^[15]报道一致, 故鉴定化合物 2

为墙草碱。H-9 (δ_H 1.31) 与亚甲基碳 C-8 (δ_c 24.8) 和 C-10, H-8 (δ_H 1.67) 与 C-7 和 C-8 存在 HMBC 相关信号, 确定 C-6 至 C-11 位为 6 个碳连接形成的饱和碳链。根据以上结果, 最终确定新化合物 1 为一个 6 个饱和碳链与两个共轭双键相连形成酰胺类化学成分, 结构如图 2 所示。该化合物命名为 (2E, 4E)-N-(2-methylbutyl) deca-2, 4-dienamide。化合物 1 的详细结构鉴定数据原始图谱可从本刊官网免费下载 (www.trew.ac.cn)。

为墙草碱。

化合物 3 白色晶体 (甲醇); EI-MS: m/z 221.18 $[\text{M}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.75 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-2), 7.19 (1H, dd, $J = 15.0, 10.5$ Hz, H-3), 6.15 (1H, dd, $J = 15.0, 10.5$ Hz, H-4), 6.08 (1H, m, H-5), 2.28 ~ 2.10 (4H, m, H-6, H-7), 5.36 (1H, dd, $J = 16.0, 7.0$ Hz, H-8), 5.50 (1H, m, H-9), 1.60 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-10), 3.17 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, H-1'), 1.79 (1H, tt, $J = 13.5, 6.5$ Hz, H-2'), 0.92 (6H, t, $J = 6.5$ Hz, H-3', H-4'), 5.52 (1H, br s, -NH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 166.4 (C-1), 122.1 (C-2), 141.3 (C-3), 128.6 (C-4), 142.4 (C-5), 32.9 (C-6), 26.3 (C-7), 129.3 (C-8), 124.8 (C-9), 12.9 (C-10), 47.0 (C-1'), 28.37 (C-2'), 20.2 (C-3'), 20.2 (C-4')。以上数据与文献^[15]报道一致, 故鉴定化合物 3 为 (E, E, Z)-2, 4, 8-decatrienoic acid isobutylamide-8, 9-dehydropellitorine。

化合物 4 无色油状 (甲醇); EI-MS: m/z 237.20 $[\text{M}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.74 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-2), 7.19 (1H, dd, $J = 14.5,$

10.0 Hz, H-3), 6.10 (1H, dd, $J = 15.5$, 10.0 Hz, H-4), 6.06 (1H, dd, $J = 15.0$, 7.5 Hz, H-5), 2.29 (2H, m, H-6), 1.40 (2H, m, H-7), 1.29 (4H, m, H-8, H-9), 0.89 (3H, t, $J = 10.0$ Hz, H-10), 3.15 (1H, m, H-1'), 3.26 (1H, m, H-1'), 1.59 (1H, m, H-2'), 0.92 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H-3'), 1.15 (2H, m, H-4'), 0.91 (3H, dd, $J = 7.5$, 6.5 Hz, H-5'), 5.43 (1H, br s, -NH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 166.6 (C-1), 121.8 (C-2), 141.5 (C-3), 128.3 (C-4), 143.4 (C-5), 33.1 (C-6), 28.6 (C-7), 31.5 (C-8), 22.6 (C-9), 14.2 (C-10), 45.3 (C-1'), 35.2 (C-2'), 27.1 (C-3'), 11.4 (C-4'), 17.3 (C-5')。以上数据与文献^[16]报道一致, 故鉴定化合物 **4** 为 *N*-2'-methylbutyl-(*E,E*)-2,4-decadienam。

化合物 5 黄色油状 (甲醇); EI-MS: m/z 308.23 [M]⁺; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.28 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-2), 1.59 (2H, m, H-3), 1.28 (6H, m, H-4, H-5, H-6), 1.59 (2H, m, H-7), 2.50 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-8), 6.05 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, H-10), 7.10 (1H, m, H-11), 6.17 (1H, m, H-12), 6.14 (1H, m, H-13), 2.14 (2H, dd, $J = 12.5$, 7.5 Hz, H-14), 1.34 (2H, m, H-15), 1.28 (4H, m, H-16, H-17), 0.87 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-18), 3.64 (3H, s, -OCH₃); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ : 174.4 (C-1), 34.2 (C-2), 25.0 (C-3), 29.1 (C-4), 29.2 (C-5), 29.2 (C-6), 24.3 (C-7), 40.7 (C-8), 201.3 (C-9), 128.1 (C-10), 143.0 (C-11), 129.1 (C-12), 145.6 (C-13), 33.2 (C-14), 28.7 (C-15), 31.6 (C-16), 22.6 (C-17), 14.1 (C-18), 51.6 (-OCH₃)。以上数据与文献^[17]报道一致, 故鉴定化合物 **5** 为 methyl(*E,E*)-10,12-9-oxooctadeca-10,12-dienoate。

化合物 6 黄色油状 (甲醇); EI-MS: m/z 308.23 [M]⁺; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.29 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-2), 1.61 (2H, m, H-3), 1.31 (6H, m, H-4, H-5, H-6), 1.61 (2H, m, H-7), 2.52 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-8), 6.07 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, H-10), 7.13 (1H, dd, $J = 15.5$, 6.5 Hz, H-11), 6.17 (4H, m, H-12, H-13), 2.17 (2H, dd, $J = 12.5$, 7.0 Hz, H-14), 1.46 (2H, m, H-15), 1.31 (4H, m, H-16, H-17), 0.89 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-18), 3.66 (3H, s, -OCH₃); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ : 174.4 (C-1), 34.2 (C-2), 25.0 (C-3), 29.1 (C-4), 29.2 (C-5), 29.3 (C-6), 24.5 (C-7), 40.6 (C-8), 201.2 (C-9), 128.0 (C-10), 143.1 (C-11), 129.0 (C-12), 145.8

(C-13), 33.2 (C-14), 28.5 (C-15), 31.5 (C-16), 22.6 (C-17), 14.1 (C-18), 51.6 (-OCH₃)。以上数据与文献^[18]报道一致, 故鉴定化合物 **6** 为 (*S*)-14-(*E,E*)-10,12-methyl-14-hydroxy-9-oxo-octadeca-10,12-dienoate。

化合物 7 淡黄色油状物 (甲醇); EI-MS: m/z 229.15 [M]⁺; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.80 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-2), 7.18 (1H, dd, $J = 15.0$, 11.0 Hz, H-3), 6.20 (1H, dd, $J = 15.0$, 11.0 Hz, H-4), 6.07 (1H, dt, $J = 15.0$, 7.0 Hz, H-5), 2.39 (4H, m, H-6, H-7), 1.98 (3H, s, H-11), 3.15 (2H, m, H-1'), 1.80 (1H, m, H-2'), 0.93 (6H, d, $J = 7.0$ Hz, H-3', H-4'), 5.49 (1H, br s, -NH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 166.2 (C-1), 123.3 (C-2), 140.6 (C-3), 129.9 (C-4), 139.2 (C-5), 31.4 (C-6), 19.0 (C-7), 77.0 (C-8), 65.6 (C-9), 65.2 (C-10), 68.4 (C-11), 47.1 (C-1'), 28.8 (C-2'), 20.3 (C-3'), 20.3 (C-4')。以上数据与文献^[15]报道一致, 故鉴定化合物 **7** 为 (*E,E*)-2,4-undecadiene-8,10-diyndic acid isobutylamide。

化合物 8 粉色羽状 (甲醇); EI-MS: m/z 287.19 [M]⁺; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.69 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-2), 7.19 (1H, dd, $J = 15.0$, 9.5 Hz, H-3), 6.10 (1H, dd, $J = 15.0$, 9.5 Hz, H-4), 6.06 (1H, dt, $J = 15.0$, 7.0 Hz, H-5), 2.13 (2H, m, H-6), 1.39 (2H, m, H-7), 1.28 (4H, m, H-8, H-9), 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-10), 3.56 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, H-1'), 2.76 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, H-2'), 7.02 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H-4', H-8'), 6.80 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5', H-7'), 5.54 (1H, br s, -NH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 166.6 (C-1), 121.9 (C-2), 143.7 (C-3), 128.1 (C-4), 143.7 (C-5), 32.9 (C-6), 28.5 (C-7), 31.4 (C-8), 22.5 (C-9), 14.0 (C-10), 41.0 (C-1'), 34.8 (C-2'), 130.4 (C-3'), 129.8 (C-4'), 115.6 (C-5'), 154.8 (C-6'), 115.6 (C-7'), 129.8 (C-8')。以上数据与文献^[19]报道一致, 故鉴定化合物 **8** 为 (*E,E*)-2,4-decadienoic acid *p*-hydroxyphenethylamide。

化合物 9 黄色油状 (甲醇); EI-MS: m/z 378.20 [M]⁺; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.63 (2H, s, H-3, H-5), 6.59 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-7), 6.23 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-8), 4.75 (2H, m, H-9), 2.48 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, H-2'), 2.30 (1H, m, H-3'), 0.98 (6H, d, $J = 7.0$ Hz, H-4', H-5'), 2.24 (2H, d, J

= 7.0 Hz, H-2''), 2.27 (1H, m, H-3''), 1.07 (6H, d, $J = 6.5$ Hz, H-4'', H-5''), 3.82 (s, 6H, -OCH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 134.7 (C-1), 152.4 (C-2), 103.5 (C-3), 128.9 (C-4), 103.4 (C-5), 152.4 (C-6), 134.1 (C-7), 123.8 (C-8), 64.8 (C-9), 170.9 (C-1'), 43.2 (C-2'), 25.9 (C-3'), 22.5 (C-4'), 22.5 (C-5'), 173.1 (C-1''), 43.6 (C-2''), 26.2 (C-3''), 22.6 (C-4''), 22.6 (C-5''). 数据与文献^[20]报道基本一致,故鉴定化合物**9**为 sinapyl alcohol diisovalerate。

化合物 10 黄色油状(甲醇); EI-MS: m/z 310.25 [M]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.30 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-2), 1.17 ~ 1.12 (10H, m, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7), 2.18 (2H, m, H-8), 5.45 (1H, dt, $J = 11.0, 7.5$ Hz, H-9), 5.97 (1H, t, $J = 11.0$ Hz, H-10), 6.48 (1H, dd, $J = 15.0, 11.0$ Hz, H-11), 5.66 (1H, dd, $J = 15.0, 7.0$ Hz, H-12), 4.16 (1H, q, $J = 7.0$ Hz, H-13), 1.17 ~ 1.12 (8H, m, H-14, H-15, H-16, H-17), 0.89 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-18), 3.66 (3H, s, -OCH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 174.3 (C-1), 37.3 (C-2), 25.3 (C-3), 29.0 (C-4), 29.1 (C-5), 29.3 (C-6), 24.9 (C-7), 34.1 (C-8), 125.9 (C-9), 133.1 (C-10), 135.1 (C-11), 127.7 (C-12), 72.9 (C-13), 27.8 (C-14), 29.3 (C-15), 31.5 (C-16), 22.5 (C-17), 14.0 (C-18), 51.44 (-OCH₃)。以上数据与文献报道一致^[21],故鉴定化合物**10**为 (*S*)-13-hydroxyoctadeca- (*Z*, *E*)-9,11-dienoic acid。

化合物 11 无色油状(甲醇); EI-MS: m/z 301.20 [M]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.67 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-2), 7.18 (1H, dd, $J = 15.0, 9.5$ Hz, H-3), 6.11 (1H, dd, $J = 15.0, 9.5$ Hz, H-4), 6.06 (1H, dd, $J = 15.0, 6.0$ Hz, H-5), 2.14 (2H, dd, $J = 13.5, 7.0$ Hz, H-6), 1.41 (2H, dd, $J = 14.0, 7.0$ Hz, H-7), 1.28 (4H, m, H-8, H-9), 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-10), 5.40 (1H, br s, -NH), 3.56 (2H, dd, $J = 13.0, 7.0$ Hz, H-1'), 2.79 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, H-2'), 7.11 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-4', H-8'), 6.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-5', H-7'); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 166.9 (C-1), 121.4 (C-2), 143.0 (C-3), 128.2 (C-4), 144.7 (C-5), 34.1 (C-6), 28.6 (C-7), 31.5 (C-8), 22.6 (C-9), 14.2 (C-10), 41.2 (C-1'), 33.8 (C-2'), 130.2 (C-3'), 130.8 (C-4'), 114.2 (C-5'), 151.2 (C-6'), 114.2 (C-7'), 130.8 (C-8')。以上数据与文献^[22]报道一致,故鉴定化合物**11**为 (*E*, *E*)-2,4-decadienamide acid p-methoxyphenethylam-

ide。

化合物 12 黄色油状(甲醇); EI-MS: m/z 257.20 [M]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.13 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-2), 6.88 (1H, dd, $J = 15.0, 4.5$ Hz, H-3), 4.36 (1H, m, H-4), 3.78 (1H, m, H-5), 1.49 (1H, m, H-6), 1.50 (1H, m, H-7), 1.33 (1H, m, H-7), 1.32 (2H, m, H-8), 1.33 (2H, m, H-9), 0.91 (3H, m, H-10), 3.19 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, H-1'), 1.83 (1H, m, H-2'), 0.96 (6H, t, $J = 6.5$ Hz, H-3', H-4'), 5.50 (1H, br s, NH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 165.4 (C-1), 125.2 (C-2), 141.1 (C-3), 74.2 (C-4), 74.5 (C-5), 32.1 (C-6), 25.7 (C-7), 31.9 (C-8), 22.7 (C-9), 14.1 (C-10), 47.1 (C-1'), 28.3 (C-2'), 20.3 (C-3'), 20.3 (C-4')。以上数据与文献^[23]报道一致,故鉴定化合物**12**为 erythro-*N*-isobutyl-4,5-dihydroxy-2-(*E*)-decenamamide。

化合物 13 淡黄色粉末(甲醇); EI-MS: m/z 368.11 [M]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.15 (2H, m, H-2), 5.07 (1H, dd, $J = 9.0, 5.5$ Hz, H-3), 3.65 (1H, m, H-4), 3.94 (1H, dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, H-5), 1.82 (1H, dd, $J = 12.5, 9.5$ Hz, H-6), 1.99 (1H, dd, $J = 13.5, 3.0$ Hz, H-6), 7.09 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2'), 7.03 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, H-6'), 6.83 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5'), 7.44 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-7'), 6.16 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-8'), 3.62 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 75.7 (C-1), 37.6 (C-2), 72.4 (C-3), 72.0 (C-4), 69.9 (C-5), 38.4 (C-6), 175.7 (C-7), 127.5 (C-1'), 116.8 (C-2'), 146.8 (C-3'), 149.5 (C-4'), 115.2 (C-5'), 124.1 (C-6'), 145.4 (C-7'), 115.2 (C-8'), 169.0 (C-9'), 56.5 (-OCH₃)。以上数据与文献^[24]报道一致,故鉴定化合物**13**为 3-*O*-阿魏酰-奎宁酸。

化合物 14 白色针晶(甲醇); EI-MS: m/z 180.04 [M]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.06 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2), 7.00 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, H-6), 6.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5), 7.49 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-7), 6.27 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-8); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 129.3 (C-1), 116.4 (C-2), 146.5 (C-3), 147.9 (C-4), 121.7 (C-5), 123.1 (C-6), 141.5 (C-7), 114.6 (C-8), 176.2 (C-9)。以上数据与文献^[25]报道一致,故鉴定化合物**14**为 肉桂酸。

化合物 15 淡黄色粉末(甲醇); EI-MS: m/z 354.09 [M]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.00

(2H, m, H-2), 5.08 (1H, dd, $J = 9.0, 5.5$ Hz, H-3), 3.57 (1H, m, H-4), 3.93 (1H, m, H-5), 1.98 (1H, m, H-6), 1.79 (1H, m, H-6'), 7.04 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-2'), 6.98 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H-6'), 6.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5'), 7.43 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-7'), 6.16 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-8'); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 72.3 (C-1), 37.7 (C-2), 71.3 (C-3), 71.1 (C-4), 68.9 (C-5), 38.7 (C-6), 175.6 (C-7), 121.8 (C-1'), 114.8 (C-2'), 148.8 (C-3'), 146.0 (C-4'), 116.2 (C-5'), 126.1 (C-6'), 145.4 (C-7'), 115.2 (C-8'), 166.3 (C-9')。以上数据与文献^[26]报道一致, 故鉴定化合物 **15** 为绿原酸。

化合物 16 淡黄色粉末 (甲醇); EI-MS: m/z 530.14 [M]⁺; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.24 (2H, m, H-2), 4.97 (1H, dd, $J = 6.5, 3.0$ Hz, H-3), 4.14 (1H, m, H-4), 5.27 (1H, m, H-5), 2.00 (1H, m, H-6), 1.89 (1H, m, H-6'), 7.04 (2H, d, $J = 1.5$ Hz, H-2', H-2''), 6.99 (2H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H-6', H-6''), 6.76 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5', H-5''), 7.51 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-7'), 6.26 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-8'), 7.42 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-7''), 6.13 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-8''), 3.66 (3H, s, $-\text{OCH}_3$);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 74.5 (C-1), 37.9 (C-2), 72.3 (C-3), 71.0 (C-4), 72.0 (C-5), 36.5 (C-6), 177.6 (C-7), 127.8 (C-1'), 115.8 (C-2'), 146.7 (C-3'), 149.0 (C-4'), 116.4 (C-5'), 123.1 (C-6'), 147.4 (C-7'), 115.5 (C-8'), 168.3 (C-9'), 127.6 (C-1''), 115.8 (C-2''), 146.8 (C-3''), 149.3 (C-4''), 116.2 (C-5''), 123.1 (C-6''), 145.8 (C-7''), 115.6 (C-8''), 169.2 (C-9''), 56.1 ($-\text{OCH}_3$)。以上数据与文献报道一致^[27], 故鉴定化合物 **16** 为 3-*O*-咖啡酰-5-*O*-阿魏酰奎宁酸。

2.2 体外细胞毒活性筛选

对薯蓣 95% 乙醇提取物分离得到化合物 **1~11** 在不同人胃癌细胞株 MGC-803、MKN-45、HGC-27 和 AGS 进行活性筛选。结果显示在 50 μM 时, 化合物 **2**、**5** 与 **9** 对 MGC-803 抑制率依次为 38.7%、34.7%、31.5% (阳性药 5-氟尿嘧啶 10 μM : 抑制率为 43.72%), 统计学分析显示 $P < 0.05$, 与空白组对比具有显著差异, 表明化合物 **2**、**5** 与 **9** 对 MGC-803 细胞株具有一定的抑制活性。化合物 **1~11** 在 50 μM 时对 MKN-45、HGC-27 和 AGS 胃癌细胞未显示出明显的抑制活性 (见表 2)。

表 2 化合物 **1~11** 对 HGC-27、MGC-803、AGS 及 MKN-45 的细胞毒活性 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Cytotoxicity of compounds **1-11** on HGC-27, MGC-803, AGS and MKN-45 cell lines ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

化合物 Compound	浓度 Concentration (μM)	初筛抑制率 Preliminary screening inhibition rate (%)			
		HGC-27	MGC-803	AGS	MKN-45
空白组 Blank group	-	1.21 \pm 0.20	0.91 \pm 0.13	1.32 \pm 0.19	1.09 \pm 0.24
1	50	19.91 \pm 4.38	-5.31 \pm 4.38	-48.45 \pm 6.71	14.00 \pm 5.34
2	50	3.22 \pm 1.36	38.72 \pm 1.72 *	12.25 \pm 5.47	15.45 \pm 5.95
3	50	7.43 \pm 5.21	-1.75 \pm 4.32	-43.42 \pm 6.31	8.12 \pm 6.21
4	50	22.10 \pm 5.64	25.62 \pm 5.20	-5.43 \pm 4.85	80.5 \pm 3.38
5	50	14.90 \pm 4.64	34.72 \pm 1.34 *	5.72 \pm 4.32	18.63 \pm 5.64
6	50	12.35 \pm 5.21	8.14 \pm 2.45	-29.62 \pm 5.55	18.50 \pm 4.21
7	50	9.70 \pm 4.87	11.80 \pm 4.32	-24.44 \pm 5.46	12.54 \pm 2.56
8	50	24.72 \pm 5.61	16.65 \pm 4.38	-21.7 \pm 6.78	24.45 \pm 4.78
9	50	17.53 \pm 4.12	31.52 \pm 0.61 *	2.00 \pm 3.92	7.53 \pm 6.54
10	50	-1.02 \pm 5.31	11.92 \pm 5.55	-24.2 \pm 4.62	2.64 \pm 5.21
11	50	28.72 \pm 4.65	10.65 \pm 6.71	-26.1 \pm 5.97	14.64 \pm 4.23
5-氟尿嘧啶 5-Fluorouracil	10	49.70 \pm 5.26	43.72 \pm 4.21 *	39.82 \pm 3.58	51.65 \pm 5.31

注: 5-氟尿嘧啶为阳性对照药。空白组为只加入溶剂 DMSO (浓度小于 0.1%)。与空白组相比, * $P < 0.05$ 。

Note: 5-Fluorouracil was positive control. The blank group was only added with solvent DMSO (concentration less than 0.1%). Compared with blank group, * $P < 0.05$.

3 结论

通过对蓍草进行提取分离,共得到 16 个单体化合物,其中化合物 **1** 是一个新的酰胺类化合物,化合物 **4~6、9、10、12、13、16** 均为首次从蓍属植物中分离得到,化合物 **8、11** 为首次从蓍草中分离得到。对这些化合物进行抗肿瘤活性筛选(胃癌细胞株 MGC-803、MKN-45、HGC-27 和 AGS)发现不同结构类型的化合物 **2、5** 与 **9** 对 MGC-803 胃癌细胞株有选择抑制活性,这为发现具有选择性抗胃癌作用的先导化合物提供了思路。在蓍草的文献报道中,对其化学成分的报道较少,药理研究主要为抗炎活性,但对细胞毒活性鲜有报道^[1,14]。我们首次对其含有的主要化学成分进行系统分离及抗肿瘤活性的筛选,部分化合物显示出一定的胃癌细胞抑制活性,为更好地开发利用该植物,丰富该植物化学成分的种类以及探究其有效活性成分奠定了一定的理论基础。

参考文献

- Kupeli E, Orhan I, Kusmenoglu S, et al. Evaluation of anti-inflammatory and antinociceptive activity of five anatolian *Achillea* species[J]. Turk J Pharm Sci, 2007, 4(2): 89-100.
- Mohammadhosseini M, Sarker SD, Akbarzadeh A. Chemical composition of the essential oils and extracts of *Achillea* species and their biological activities; a review[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 199: 257-315.
- Yazdanparast R, Ardestani A, Jamshidi S. Experimental diabetes treated with *Achillea santolina* effect on pancreatic oxidative parameters[J]. J Ethnopharmacol, 2007, 112(1): 13-18.
- Mustafa KG, Ganai BA, Akbar S, et al. β -Cell protective efficacy, hypoglycemic and hypolipidemic effects of extracts of *Achillea millefolium* in diabetic rats[J]. Chin J Nat Med, 2012, 10(3): 185-189.
- Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China(中华人民共和国药典)[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2015, 124.
- Chen W. Treatment of canker with compound *Achillea alpine* powder[J]. Chin J Intern Med(中华内科杂志), 1977(1): 16.
- Duan BY, Chen WL, Xu LX, et al. Development and utilization of heat clearing and detoxification drug *Achillea alpine* [J]. J Changchun Univ Chin Med(长春中医药大学学报), 2013, 29(1): 173-174.
- Li YL. The value of *Achillea alpine*[J]. South Chin Agr(南方农业), 2011, 5(1): 52-54.
- Ren DQ, Zhu ZH. Textual research on *Achillea alpine* [J]. Chin Trad Pat Med(中成药), 2019, 41: 466-469.
- Zolghadri Y, Fazeli M, Kooshki M. *Achillea millefolium* L. hydro-alcoholic extract protects pancreatic cells by down regulating IL-1 β and iNOS gene expression in diabetic rats[J]. Int J Mol Cell Med, 2014, 3: 255-262.
- Moradi M, Rafieian-Koupaie M, Imani-Rastabi R, et al. Antispasmodic effects of yarrow (*Achillea millefolium* L.) extract in the isolated ileum of rat[J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2013, 10: 499-503.
- Babaei M, Abarghoei ME, Akhavan MM. Antimotility effect of hydroalcoholic extract of yarrow (*Achillea millefolium*) on the guinea-pig ileum[J]. Pak J Biol Sci, 2007, 10: 3673-3677.
- Lee HJ, Sim MO, Woo KW, et al. Antioxidant and antimelanogenic activities of compounds isolated from the aerial parts of *Achillea alpina* L [J]. Chem Biodivers, 2019, 16(7): e1900033.
- Zhang Q, Lu Z, Ren TK, et al. Chemical composition of *Achillea alpine* [J]. Chem Nat Compd, 2014, 50: 534-536.
- Chen XQ, Wang M, Zhang X, et al. Study on chemical constituents from *Achillea alpine* [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2015, 40: 1330-1333.
- Sthr J, Xiao P, Bauer R. Isobutylamides and a new methylbutylamide from *Piper sarmentosum* [J]. Planta Med, 1999, 65: 175-177.
- Yang Z, Di YT, Zhang Y, et al. Four new compounds from *neoboletus magnificus* [J]. Nat Prod Res, 2019, 34(8): 1-6.
- Zhou M, Xing H, Zhang R. New fatty acids from the leaves of *vernicia fordii* [J]. Chem Nat Compd, 2019, 55: 602-605.
- Barbara M, Breu W, Prbstle A, et al. *In vitro* inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase by alkamides from *Echinacea* and *Achillea* species [J]. Planta Med, 1994, 60(1): 37-40.
- Vicentemrt N, Scabarbarer A. Phenolic and acetylenic metabolites from *Artemisia assoana* [J]. Phytochemistry, 1987, 26: 2619-2624.
- Johnson V, Herfried G. The chemoenzymatic synthesis of (*S*)-13-hydroxyoctadeca-(9*Z*, 11*E*)-dienoic acid using the hydroxynit rile lyase from *Hevea brasiliensis* [J]. Tetrahedron, 1997, 53: 617-624.
- Greger H, Werner A. Comparative HPLC analyses of alkamides within the *Achillea millefolium* group [J]. Planta Med, 1990, 56: 482-486.
- Avijit B. Total synthesis of sylvamide, a piper alkamide [J]. Phytochemistry, 1983, 22: 1028-1030.
- Wu L, Gong P, Wu Y, et al. An integral strategy toward the

- rapid identification of analogous nontarget compounds from complex mixtures[J]. *J Chromatogr A*, 2013, 1303:39-47.
- 25 Tian YG, Guo HW, Liu YH, et al. Isolation and identification of chemical constituents in the flowers of *Eupatorium japonicum*[J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2020, 32:607-612.
- 26 Wang YF, Zhang ZX, He RJ, et al. Study on the chemical constituents of the aerial parts of *Polygonatum sibiricum* and its pancreatic lipase inhibitory activity[J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2020, 32:1811-1817.
- 27 Morishita H, Iwahashi H, Kido R. 3-*O*-Caffeoyl-4-*O*-feruloylquinic acid from green robusta coffee beans[J]. *Phytochemistry*, 1986, 25:2679-2680.

具有复杂聚酮桥接和融合环系统的笼状聚酮化合物的发现

大量的事实表明,真菌是寻找新分子的主要来源之一。孢粉菌属是孢粉菌科中的真菌属,包含 80 多个物种,广泛分布于世界亚寒带和温带地区。它由牲畜和野生食草动物的粪便上的共生物种和生活在植物中的内生物种组成。这些物种的孢子具有黑褐色和隔膜的特征,并有明显的乙字形发芽孔,能够产生各种次级代谢产物,包括黄酮、色酮、大环内酯、有机酸、三萜类、类固醇和含氮化合物等。

来自暨南大学药学院的高昊及其团队从真菌 *Sporormiella* sp. 中分离出了三种复杂的聚酮类化合物(tripodalsporormielones A-C, **1**~**3**),它们具有前所未有的笼状骨架,具有多功能桥接和融合环系统。这些具有笼状骨架的聚酮类化合物被描述为一个高度非质子化的含碳体系,这导致观察到的 HMBC 关联很少,并且很难通过 NMR 获得准确的结构。特别是,在化合物 **1** 中,一些非质子化 sp^2 碳的信号较弱,甚至无法观察到。为了确定 **1** 的结构,该团队利用 DP4 评估计算的 NMR 并从中确定结构。根据核磁共振实验和核磁共振计算,建立了分离的化合物的结构,并通过 X 射线技术确认。通过手性分离,得到了 **1** 和 **3** 的光学纯对映体,并根据 ECD 量子化学计算确定了它们的绝对构型。根据分离得到的化合物和该团队以前的工作,**1**~**3** 可能由 3-甲基丙二醛衍生得到。此外,该团队提出了它们可能的生物合成机制。此外,**1** 在阿尔茨海默病模型上表现出明显的短期记忆改善活性。相关研究发表在《*Acta Pharmaceutica Sinica B*》杂志上。

胡乃华编译自:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8642606>

原文标题: Tripodalsporormielones A-C, unprecedented cage-like polyketides with complex polydent bridged and fused ring systems