



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111704594 B

(45) 授权公告日 2022.05.17

(21) 申请号 202010551045.3
 (22) 申请日 2020.06.17
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 111704594 A
 (43) 申请公布日 2020.09.25
 (73) 专利权人 中国科学院昆明植物研究所
 地址 650201 云南省昆明市蓝黑路132号
 (72) 发明人 陈纪军 唐爽 耿长安 张心滢
 马云保 黄晓燕 李天泽 张雪梅
 (74) 专利代理机构 昆明祥和知识产权代理有限公司 53114
 专利代理师 马晓青

C07C 45/78 (2006.01)
 C07C 45/79 (2006.01)
 C07C 69/732 (2006.01)
 C07C 67/48 (2006.01)
 C07C 67/56 (2006.01)
 A61K 31/365 (2006.01)
 A61K 31/36 (2006.01)
 A61K 31/35 (2006.01)
 A61K 31/122 (2006.01)
 A61K 31/215 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)
 A61P 1/16 (2006.01)

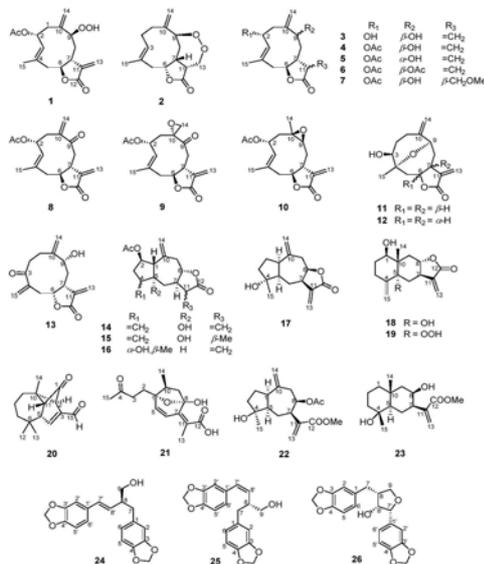
(51) Int. Cl.
 C07D 307/93 (2006.01)
 C07D 493/08 (2006.01)
 C07D 493/10 (2006.01)
 C07D 493/04 (2006.01)
 C07D 493/18 (2006.01)
 C07D 307/92 (2006.01)
 C07D 317/54 (2006.01)
 C07D 407/14 (2006.01)
 C07C 49/757 (2006.01)

(56) 对比文件
 CN 110563679 A, 2019.12.13
 WO 2002009698 A1, 2002.02.07
 US 2002077350 A1, 2002.06.20
 CN 104557826 A, 2015.04.29
 CN 103788143 A, 2014.05.14
 CN 101732383 A, 2010.06.16 (续)
 审查员 蒋维

权利要求书2页 说明书25页 附图1页

(54) 发明名称
 多花蒿烯内酯A-S和多花蒿素A-G及其药物组合物和应用

(57) 摘要
 本发明提供结构式(I)所示26个新化合物, 多花蒿烯内酯A-S(artemyrianolides A-S, 1-19) 和多花蒿素A-G(artemyrianins A-G, 20-26), 及其制备方法和应用、药物组合物及其应用, 涉及药物技术领域。该类化合物对人肝癌细胞株 HepG2、Huh7和SMMC-7721具有显著的细胞毒活性, 能够与可药用载体或赋型剂组成药物组合物, 能够用于制备抗肝癌药物。



CN 111704594 B

[接上页]

(56) 对比文件

Kuo-Hsiung Lee等.Structure and absolute configuration of florilenalin, a new cytotoxic guaianolide from florida helennium autumnale L..《Tetrahedron Letteres》.1974,

Zhi-Pu Yu等.Bioactive sesquiterpenoids and sesquiterpenoid glucosides from the flowers of Inula japonica.《Fitoterapia》.2019,

Werner Hem等.Revised structures of pleniradin and baileyin and their bearing on the Biogenesis of Helenanolides.《J. Org. Chem》.1979,第44卷(第11期),

S.R.Rojatkar等.A germacranolide from Cyathocline lutea.《Phytochemistry》.1994,第37卷(第4期),

Jiang-Jiang Qin等.Selective cytotoxicity, inhibition of cell cycle progression, and induction of apoptosis in human breast cancer cells by sesquiterpenoids from Inula lineariifolia Turcz..《European Journal of Medicinal Chemistry》.2013,

Y. Uchio等.Vulgarone, a sesquiterpene ketone with a new carbon skeleton from CRRYSANTREMUM VULGARE.《Tetrahedron Letters》.1976,(第34期),

Xiang-Rong Cheng等.Bioactive eudesmane and germacrane derivatives from

Inula wissmanniana Hand.-Mazz..《Phytochemistry》.2013,

C. ZDERO等.Sesquiterpene lactones and other constituents from Eriocephalus species.《Phyrochembrry》.1987,第26卷(第10期),

FERDINAND BOHLMANN等.NEW GERMACRANOLIDES AND OTHER SESQUITERPENE LACTONES FROM DICOMA SPECIES.《Phytochemistry》.1982,第21卷(第8期),

Xing-De Wu等.Bioactive sesquiterpenoids from the flowers of Inula japonica.《Phytochemistry》.2016,

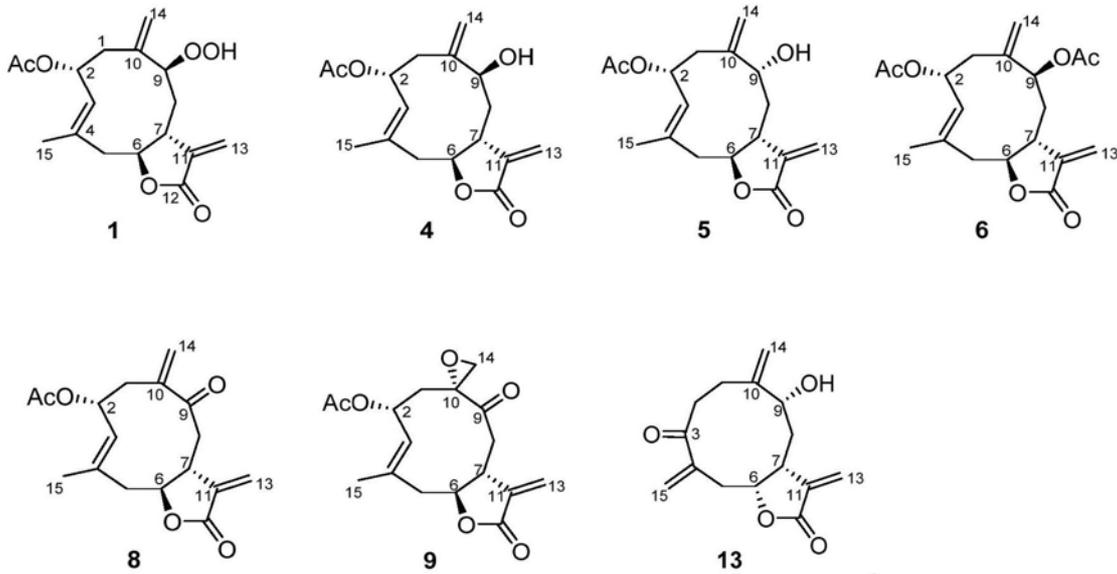
Sharon Rozenblat等.Induction of G2 M arrest and apoptosis by sesquiterpene lactones in human melanoma cell lines.《biochemical pharmacology》.2008,

Ilias Muhammad等.Cytotoxic sesquiterpene lactones from Centaurothamnus maximus and Vicoa pentanema.《PHYTOTHERAPY RESEARCH》.2003,

C.X. Xue等.Study of probabilistic neural networks to classify the active compounds in medicinal plants.《Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis》.2005,

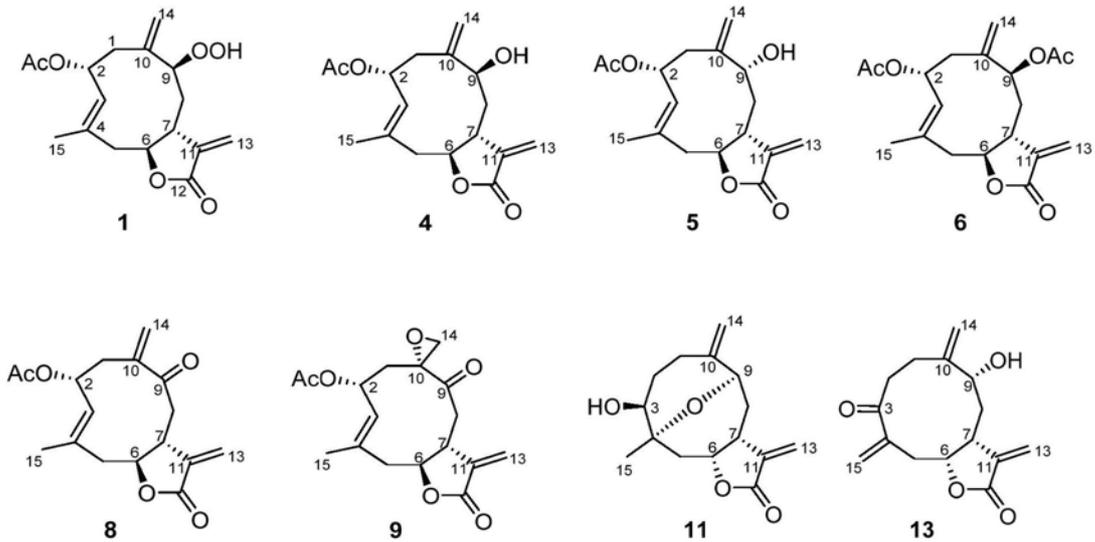
Shuang Tang等.Artemyrianolides A-S, Cytotoxic Sesquiterpenoids from Artemisia myriantha.《Journal of Natural Products》.2020,

1. 如下结构式所示的化合物1、4、5、6、8、9、13，



2. 权利要求1所述的化合物1、4、5、6、8、9、13的制备方法，其特征在于，该方法包括以下步骤：取多花蒿干燥地上部分粉碎，用90%乙醇冷浸提取两次，每次4天，合并乙醇提取液并减压浓缩至无醇味，得到乙醇提取物，提取物混悬于水中，用乙酸乙酯萃取3次，得到乙酸乙酯萃取部分，乙酸乙酯萃取部分经硅胶柱层析，以丙酮-石油醚为洗脱剂，以5:95, 10:90, 20:80, 30:70, 40:60, 50:50比例进行梯度洗脱得到6个流分Fr.A~Fr.F; Fr.C经中压MCI CHP 20P柱层析，用水-甲醇为洗脱剂，以50:50, 30:70, 20:80, 0:100比例进行梯度洗脱，得到4个组分Fr.C1~Fr.C4; Fr.D经中压MCI CHP 20P柱层析，用水-甲醇为洗脱剂，以50:50, 30:70, 10:90比例进行梯度洗脱，得到3个组分Fr.D1~Fr.D3; Fr.C2经硅胶柱层析，以乙酸乙酯-石油醚15:85至30:70进行梯度洗脱得到3个流分Fr.C2-1~Fr.C2-3; Fr.C2-2经硅胶柱层析，以氯仿-石油醚80:20进行洗脱得到化合物8; Fr.C2-3经硅胶柱层析，以乙酸乙酯-石油醚20:80至30:70洗脱，Sephadex LH-20凝胶柱层析，以甲醇-氯仿50:50洗脱，半制备HPLC，以水-甲醇51:49进行洗脱，得到化合物9; Fr.C3经硅胶柱层析，以氯仿-石油醚80:20进行洗脱，得到3个流分Fr.C3-1~Fr.C3-3; Fr.C3-3经半制备HPLC，以水-乙腈52:48纯化得到化合物6; Fr.D2经硅胶柱层析，以乙酸乙酯-石油醚15:85至60:40洗脱，得到3个流分Fr.D2-1~Fr.D2-3; Fr.D2-2经反复的硅胶柱层析，以氯仿-石油醚80:20进行洗脱得到化合物4和5; Fr.D2-3经硅胶柱层析，以乙酸乙酯-氯仿2:98洗脱，半制备HPLC纯化得到化合物1, 13。

3. 如下结构式所示的化合物1、4、5、6、8、9、11、13在制备抗肝癌药物中的应用，



4. 一种药物组合物,其特征在于,所述药物组合物包括权利要求1所述的化合物1、4、5、6、8、9、13的至少一种和药学上可接受的载体。

5. 权利要求4所述的药物组合物在制备抗肝癌药物中的应用。

多花蒿烯内酯A-S和多花蒿素A-G及其药物组合物和应用

技术领域：

[0001] 本发明属于药物技术领域。具体地，涉及多花蒿烯内酯A-S(artemyrianolides A-S,1-19)和多花蒿素A-G(artemyrianins A-G,20-26)，及其制备方法和应用、药物组合物及其应用。

背景技术：

[0002] 原发性肝癌是世界上最常见、恶性程度最高的恶性肿瘤之一，其中90%~95%为肝细胞癌(HCC)，其他为肝内胆管细胞癌(ICC)和混合型肝癌等。据最新全球癌症统计数据，全球肝癌发病率呈逐年增加趋势，每年全球肝癌新发病例数约80万，而死亡病例数则超过78万，其中约一半的新发病例和死亡病例发生在我国。HCC作为一种全身性疾病，单靠手术切除或局部治疗不能解决所有问题。而且HCC患者多数具有基础肝病(乙型肝炎和肝硬化)，恶性程度高，起病隐匿，发展迅速，就诊时多数已为中晚期，失去最佳治疗时机，导致患者生存期短，预后差。因而目前提倡多学科参与、多种方法结合的综合治疗措施。

[0003] HCC最有效的根治方法是手术切除，但80%的病例发现时已属中晚期，且多半合并肝硬化及肝功能异常，失去了手术切除治疗的最佳时机。HCC非手术内科治疗分为局部治疗和全身治疗，其中，局部治疗方法目前主要包括肝动脉栓塞化疗术、消融术和放射治疗；HCC全身治疗主要包括系统化疗、分子靶向药物治疗以及免疫与基因治疗。然而，由于HCC本身的复杂性，临床需要上述多学科综合的方法来应对其不同发展阶段和不同严重程度下的治疗需求。迄今HCC的治疗手段以手术治疗、化学药物治疗和放射性治疗为主，但由于这些方法的毒副作用以及化疗药物耐药等复杂情况显著影响患者预后并限制了治疗方案的选择。因此，提高抗肿瘤药物的疗效同时降低毒副反应是今后治疗HCC的方向之一，而补充医学与替代医学在该领域具有得天独厚的优势。目前，有报道具有抗肝癌作用的天然产物主要有黄酮类、生物碱类、萜类及醌类等，且它们可以作用于HCC的不同发展阶段和靶点。众多研究也证实，对于晚期肝癌患者，天然药物及其复方能够在其接受经导管动脉化学栓塞或者化学治疗后，减弱毒副反应、缩小肿瘤尺寸、增强免疫能力和提高生存质量。

[0004] 蒿属(*Artemisia* L.)隶属于菊科(Asteraceae)春黄菊族(Anthemideae L.)，是菊科中种类最多、分布最广的一个属。蒿属植物多为一、二年生或多年生草本，少数为半灌木或小灌木，全世界380余种，我国有186种，44变种，各省均有分布。该属药用植物多具有清热解毒、抗菌消炎、祛风除湿、通经活络、活血、止血等功效，在国内外民间用药有着悠久的历史。自1972年首次从该属植物青蒿中分离出抗疟有效单体—青蒿素，并开发我国首创的抗疟新药以来，对该属植物的研究日趋深入。特别是自2015年10月5日屠呦呦等三名科学家获得诺贝尔生理或医学奖以来，对蒿属植物的化学成分及药理活性研究已成为全球药物研发的热点。多花蒿(*Artemisia myriantha* Wall.ex Bess.)为菊科蒿属植物，很早就在云南民间作药用，是一味具有抗炎功效的传统中药。为揭示多花蒿的活性成分，中外研究者对其化学成分进行了研究，表明多花蒿中主要含有倍半萜、黄酮及挥发油类化合物。现有文献中对于这些化合物活性的报道主要集中在抗癌方面，其抗肝癌活性也有报道，如2016年，咎珂等

用MTT法,测定了从多花蒿中分离到的倍半萜类成分对5种人肿瘤细胞(人肺腺癌细胞A549,人肝癌细胞Bel-7402,人胃癌细胞BGC-823,人结肠癌细胞HCT-8,人卵巢癌细胞A2780)的细胞毒活性,结果显示,化合物artanomalide A对人结肠癌细胞HCT-8和人胃癌细胞BGC-823有较强的细胞毒活性,IC₅₀分别为2.3和4.5 μ M。2018年,他们用同样的方法测定了从多花蒿中分离得到的愈创木内酯类成分对5种人肿瘤细胞的细胞毒活性,结果显示,化合物1 β ,10 β -epoxydehydroleucodin对人肝癌细胞Bel-7402有较强的细胞毒活性,IC₅₀为5.4 μ M,化合物3-0-methyl-iso-secotanaparthalide对人胃癌细胞BGC-823有较强的细胞毒活性,IC₅₀为2.7 μ M。阳性对照5-氟尿嘧啶对人结肠癌细胞HCT-8和人胃癌细胞BGC-823的IC₅₀分别为5.3和6.1 μ M。

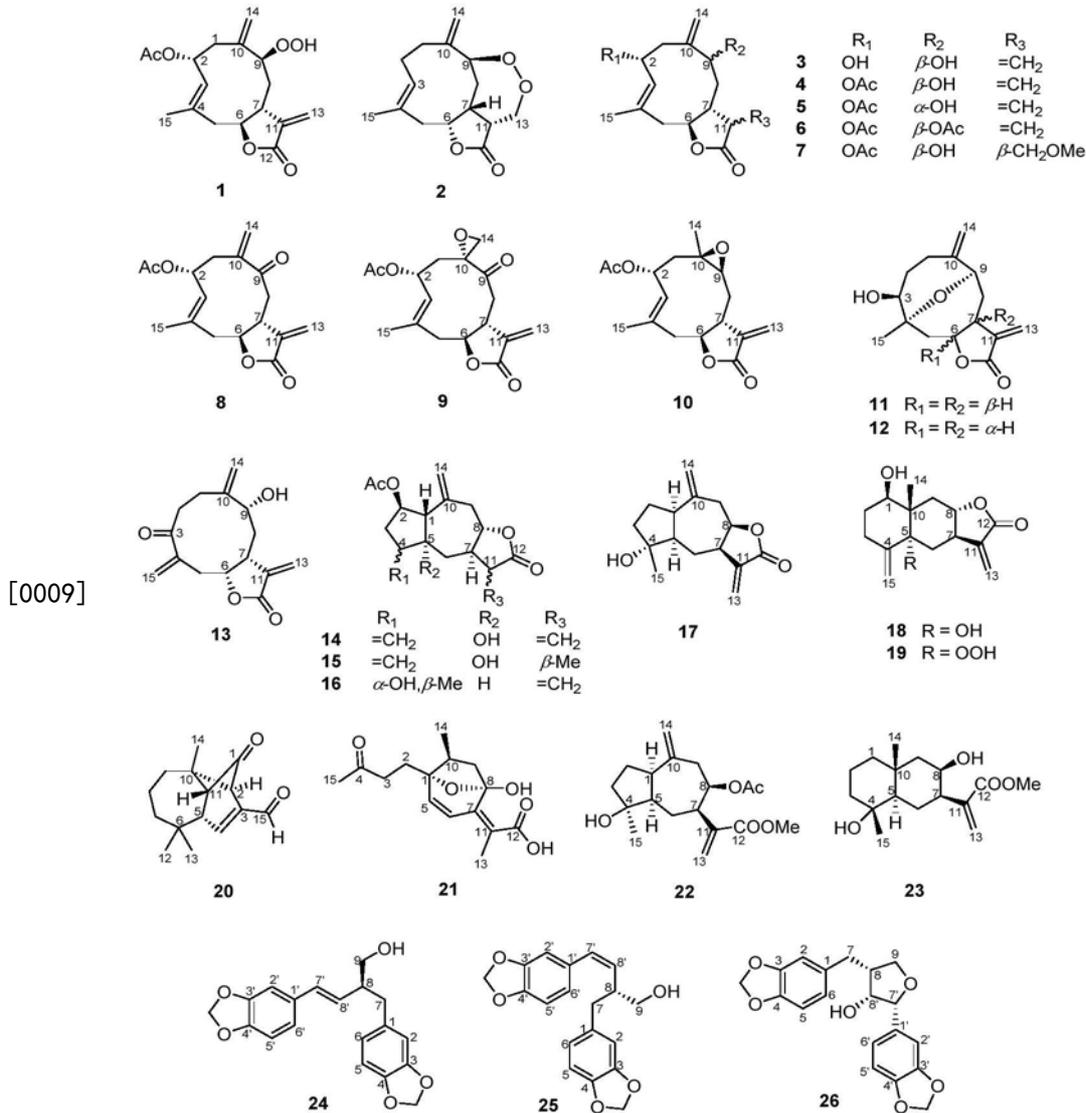
[0005] 在本发明的前期工作中发现,多花蒿干燥地上部分的90%乙醇提取物对肝癌细胞HepG 2具有一定的细胞毒活性,进一步从中分离得到26个结构新颖且对肝癌细胞株具有细胞毒活性的倍半萜类和木脂素类化合物,多花蒿烯内酯A-S(artemyrianolides A-S,1-19)和多花蒿素A-G(artemyrianins A-G,20-26)。迄今,现有技术中无多花蒿烯内酯A-S(artemyrianolides A-S,1-19)和多花蒿素A-G(artemyrianins A-G,20-26)的报道,也没有其作为有效成分的药物组合物的报道,也没有其药物组合物在制备或治疗肝癌药物中的应用报道。

发明内容:

[0006] 本发明的目的在于提供一类新的具有药用价值的式(I)所示的多花蒿烯内酯A-S(artemyrianolides A-S,1-19)和多花蒿素A-G(artemyrianins A-G,20-26),及其制备方法和应用,药物组合物及其应用,该类化合物对肝癌细胞株具有明显的细胞毒活性,能够用于制备抗肝癌药物中。

[0007] 为了实现本发明的上述目的,本发明提供了如下的技术方案:

[0008] 本发明提供了一系列倍半萜和木脂素类化合物,多花蒿烯内酯A-S(artemyrianolides A-S,1-19)和多花蒿素A-G(artemyrianins A-G,20-26),具有如下式(I)所示结构:



(I)。

[0010] 本发明提供了上述化合物1-26的制备方法,取多花蒿干燥地上部分粉碎,用90%乙醇冷浸提取两次,每次4天,合并乙醇提取液并减压浓缩至无醇味,得到乙醇提取物。提取物混悬于水中,用乙酸乙酯萃取3次,得到乙酸乙酯萃取部分(1.2kg)。乙酸乙酯萃取部分经硅胶柱层析,用丙酮-石油醚(5:95,10:90,20:80,30:70,40:60,50:50)梯度洗脱得到6个流分Fr.A~Fr.F。Fr.C(150g)经中压MCI CHP 20P柱层析,用水-甲醇(50:50,30:70,20:80,0:100)梯度洗脱,得到4个组分Fr.C1~Fr.C4;Fr.D(230g)经中压MCI CHP 20P柱层析,用水-甲醇(50:50,30:70,10:90)梯度洗脱,得到3个组分Fr.D1~Fr.D3。Fr.C1(29g)经硅胶柱层析(乙酸乙酯-石油醚,10:90至30:70)得到3个流分Fr.C1-1~Fr.C1-3。Fr.C1-1(12.5g)溶于适量甲醇,经多次重结晶,得到化合物23(1.9g)。将Fr.C1-2(7g)经硅胶柱层析(乙酸乙酯-石油醚,15:85),得到化合物17(8mg)和21(6mg)。Fr.C1-3(4.8g)先经硅胶柱层析(乙酸乙酯-氯仿,2:98至20:80),再通过半制备HPLC(水-乙腈,35:65)纯化,得到化合物11(55mg)。Fr.C2(35g)经硅胶柱层析乙酸乙酯-石油醚(15:85至30:70)梯度洗脱得到3个流分Fr.C2-1~Fr.C2-3。将Fr.C2-1(1.5g)经半制备HPLC(水-乙腈,42:58)纯化得到化合物20(30mg)。Fr.C2-2(18g)经硅胶柱层析(氯仿-石油醚,80:20)得到化合物8(1.4g)和10

(1.7g)。Fr.C2-3 (12g) 经硅胶柱层析(乙酸乙酯-石油醚,20:80至30:70),Sephadex LH-20 凝胶柱层析(甲醇-氯仿,50:50),半制备HPLC(水-甲醇,51:49)得到化合物9(7mg),16(3mg)和22(62mg)。Fr.C3(9g)经硅胶柱层析(氯仿-石油醚,80:20)得到3个流分Fr.C3-1~Fr.C3-3。Fr.C3-1(0.8g)经半制备HPLC(水-乙腈,50:50)纯化得到化合物2(34mg)。Fr.C3-3(0.9g)经半制备HPLC(水-乙腈,52:48)纯化得到化合物6(3mg)和18(5mg)。Fr.C4(16.5g)经硅胶柱层析(乙酸乙酯-石油醚,15:85至30:70)得到3个流分Fr.C4-1~Fr.C4-3。Fr.C4-2(1.3g)经半制备HPLC(水-乙腈,42:58)纯化得到化合物24(85mg)和25(15mg)。Fr.C4-3(2.7g)通过Sephadex LH-20凝胶柱层析(甲醇-氯仿,50:50)和半制备HPLC(水-乙腈,47:53)纯化得到化合物26(4mg)。Fr.D2(80g)经硅胶柱层析(乙酸乙酯-石油醚,15:85至60:40)得到3个流分Fr.D2-1~Fr.D2-3。Fr.D2-2(49g)经反复的硅胶柱层析(氯仿-石油醚,80:20)得到化合物4(25.2g)和5(1.3g)。Fr.D2-3(16g)经硅胶柱层析(乙酸乙酯-氯仿,2:98),半制备HPLC纯化得到化合物1(188mg),12(40mg)和13(24mg)。Fr.D3(47g)经硅胶柱层析,乙酸乙酯-氯仿(5:95,10:90)洗脱得到4个流分Fr.D3-1~Fr.D3-4。Fr.D3-1(12g)经硅胶柱层析(乙酸乙酯-石油醚,30:70)和Sephadex LH-20凝胶柱层析(甲醇-氯仿,50:50)纯化得到化合物3(180mg)和7(157mg)。Fr.D3-3(1.2g)经半制备HPLC(水-甲醇,62:38)纯化得到化合物14(45mg),15(6mg)和19(17mg)。

[0011] 本发明提供了上述化合物1-26在制备抗肝癌药物中的应用。本发明对所述应用的方法没有特殊的限定,选用本领域熟知的方法即可。

[0012] 本发明同时还提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括上述的式(I)化合物1-26的至少一种和药学上可接受的载体或赋型剂。

[0013] 并此,还提供了所述的药物组合物在制备抗肝癌药物中的应用。

[0014] 当所述化合物1-26中的至少一种用于制备抗肝癌药物时,本发明优选将所述化合物1-26直接使用,或以药物组合物的形式使用。

[0015] 本发明提供的药物组合物,包括上述化合物1-26中的至少一种和药学上可接受的载体或赋型剂。在本发明中,所述药学上可接受的载体或赋型剂优选为固体、半固体或液体稀释剂,填料以及药物制品辅剂。本发明对所述药学上可接受的载体或赋型剂没有特殊的限定,选用本领域熟知的、对人和动物无毒且惰性的药学上可接受的载体和/或赋型剂即可。

[0016] 本发明对所述药物组合物的制备方法没有特殊的限定,直接将化合物1-26中的至少一种与药学上可接受的载体或赋型剂混合即可,本发明对所述混合的过程没有特殊的限定,选用本领域熟知的过程能够得到药物组合物即可。

[0017] 本发明提供了上述技术方案所述药物组合物在制备抗肝癌药物中的应用。本发明对所述应用的方法没有特殊的限定,选用本领域熟知的方法即可。

[0018] 在本发明中,当所述药物组合物用于制备抗肝癌药物时,所述组合物在药物中的含量优选为0.1~99%;在所述药物组合物中,所述化合物1-26中的至少一种在药物组合物中的含量优选为0.5~90%。本发明的药物组合物优选以单位体重服用量的形式使用。在本发明中,所制备的药物优选可经注射(静注、肌注)和口服两种形式给药。

附图说明：

[0019] 图1为本发明化合物1-26的结构式。

具体实施方式：

[0020] 为了更好地理解本发明的实质，下面结合附图，用本发明的试验例和实施例来进一步说明本发明倍半萜和木脂素类化合物，多花蒿烯内酯A-S (artemyrianolides A-S, 1-19) 和多花蒿素A-G (artemyrianins A-G, 20-26) 及其制备方法、结构鉴定、药理作用，但不以此试验例和实施例来限定本发明。

[0021] 下面将结合本发明中的实施例，对本发明中的技术方案进行清楚、完整地描述。显然，所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

[0022] 实施例1：

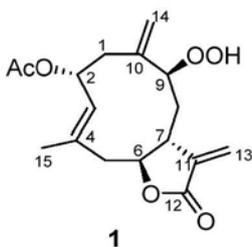
[0023] 化合物1-26的制备：

[0024] 取多花蒿干燥地上部分粉碎，用90%乙醇冷浸提取两次，每次4天，合并乙醇提取液并减压浓缩至无醇味，得到乙醇提取物。提取物混悬于水中，用乙酸乙酯萃取3次，得到乙酸乙酯萃取部分(1.2kg)。乙酸乙酯萃取部分经硅胶柱层析，用丙酮-石油醚(5:95, 10:90, 20:80, 30:70, 40:60, 50:50)梯度洗脱得到6个流分Fr.A~Fr.F。Fr.C(150g)经中压MCI CHP 20P柱层析，用水-甲醇(50:50, 30:70, 20:80, 0:100)梯度洗脱，得到4个组分Fr.C1~Fr.C4；Fr.D(230g)经中压MCI CHP 20P柱层析，用水-甲醇(50:50, 30:70, 10:90)梯度洗脱，得到3个组分Fr.D1~Fr.D3。Fr.C1(29g)经硅胶柱层析(乙酸乙酯-石油醚, 10:90至30:70)得到3个流分Fr.C1-1~Fr.C1-3。Fr.C1-1(12.5g)溶于适量甲醇，经多次重结晶，得到化合物23(1.9g)。将Fr.C1-2(7g)经硅胶柱层析(乙酸乙酯-石油醚, 15:85)，得到化合物17(8mg)和21(6mg)。Fr.C1-3(4.8g)先经硅胶柱层析(乙酸乙酯-氯仿, 2:98至20:80)，再通过半制备HPLC(水-乙腈, 35:65)纯化，得到化合物11(55mg)。Fr.C2(35g)经硅胶柱层析乙酸乙酯-石油醚(15:85至30:70)梯度洗脱得到3个流分Fr.C2-1~Fr.C2-3。将Fr.C2-1(1.5g)经半制备HPLC(水-乙腈, 42:58)纯化得到化合物20(30mg)。Fr.C2-2(18g)经硅胶柱层析(氯仿-石油醚, 80:20)得到化合物8(1.4g)和10(1.7g)。Fr.C2-3(12g)经硅胶柱层析(乙酸乙酯-石油醚, 20:80至30:70)，Sephadex LH-20凝胶柱层析(甲醇-氯仿, 50:50)，半制备HPLC(水-甲醇, 51:49)得到化合物9(7mg)，16(3mg)和22(62mg)。Fr.C3(9g)经硅胶柱层析(氯仿-石油醚, 80:20)得到3个流分Fr.C3-1~Fr.C3-3。Fr.C3-1(0.8g)经半制备HPLC(水-乙腈, 50:50)纯化得到化合物2(34mg)。Fr.C3-3(0.9g)经半制备HPLC(水-乙腈, 52:48)纯化得到化合物6(3mg)和18(5mg)。Fr.C4(16.5g)经硅胶柱层析(乙酸乙酯-石油醚, 15:85至30:70)得到3个流分Fr.C4-1~Fr.C4-3。Fr.C4-2(1.3g)经半制备HPLC(水-乙腈, 42:58)纯化得到化合物24(85mg)和25(15mg)。Fr.C4-3(2.7g)通过Sephadex LH-20凝胶柱层析(甲醇-氯仿, 50:50)和半制备HPLC(水-乙腈, 47:53)纯化得到化合物26(4mg)。Fr.D2(80g)经硅胶柱层析(乙酸乙酯-石油醚, 15:85至60:40)得到3个流分Fr.D2-1~Fr.D2-3。Fr.D2-2(49g)经反复的硅胶柱层析(氯仿-石油醚, 80:20)得到化合物4(25.2g)和5(1.3g)。Fr.D2-3(16g)经硅胶柱层析(乙酸乙酯-氯仿, 2:98)，半制备HPLC纯化得到化合物1(188mg)，12(40mg)和13(24mg)。

Fr.D3 (47g) 经硅胶柱层析, 乙酸乙酯-氯仿 (5:95, 10:90) 洗脱得到4个流分Fr.D3-1~Fr.D3-4。Fr.D3-1 (12g) 经硅胶柱层析 (乙酸乙酯-石油醚, 30:70) 和Sephadex LH-20凝胶柱层析 (甲醇-氯仿, 50:50) 纯化得到化合物3 (180mg) 和7 (157mg)。Fr.D3-3 (1.2g) 经半制备HPLC (水-甲醇, 62:38) 纯化得到化合物14 (45mg), 15 (6mg) 和19 (17mg)。

[0025] 化合物1-26的结构数据:

[0026] 核磁共振图谱使用Avance III 600 (Bruker, Fällanden, Switzerland) 或AV 600 (Bruker, Bremerhaven, Germany) 超导核磁共振仪测定, 使用TMS (四甲基硅烷) 作为内标。高分辨质谱分析采用岛津LC-MS-IT-TOF (Shimadzu, Kyoto, Japan), 安捷伦UPLC/Q-TOF和G6230质谱仪 (Agilent Technologies, Santa Clara, USA) 测定。红外光谱 (IR) 经KBr压片或使用ATR衰减全反射-金刚石晶体 (ATR ITX-DIAMOND) 方法, 通过NICOLET iS10型红外光谱仪 (Thermo Fisher Scientific, Madison, USA) 测定。紫外光谱使用UV-2700型紫外光谱仪 (Shimadzu, Suzhou, China) 测定。ECD谱采用Chirascan型仪器 (Applied Photophysics, Surrey, UK) 测定。旋光经Autopol VI旋光仪 (Rudolph Research Analytical, Hackettstown, USA) 测定。熔点用SGW[®] X-4B显微熔点仪来测定, 该熔点仪购自上海精密科学仪器有限公司。薄层层析硅胶板HSGF254是烟台江友硅胶开发有限公司产品; 柱层析硅胶 (200~300目) 为临沂市海洋化工有限公司生产; 柱层析葡聚糖凝胶LH-20购自GE Healthcare Bio-Sciences AB公司。高效液相色谱仪为岛津公司生产, 控制器型号是CBM-20A, 泵型号是LC-20AR, 检测器型号为SPD-M20A, 柱温箱型号为AT-350, 使用的色谱柱型号为Agilent-Eclipse XDB-C18 (5 μ m, 9.4 \times 250mm)。色谱纯乙腈购自迈瑞达公司, 去离子通道水通过MingCheTM-D 24UV Merk Millipore系统纯化而得。中压液相 (Dr Flash- II) 为上海利穗公司产品, MCI柱日本三菱公司, 型号为CHP-20P (75~150 μ m)。分析纯甲醇和乙腈购自天津大茂化学试剂厂。显色剂为10% H₂SO₄-EtOH溶液。



[0027]

[0028] 多花蒿烯内酯A (1)

[0029] 分子式: C₁₇H₂₂O₆

[0030] 分子量: 322.14

[0031] 性状: 无色棱状晶体熔点: 155.8~158.0 $^{\circ}$ C

[0032] 旋光: $[\alpha]_D^{20}$ -37 (c 0.10, 甲醇)

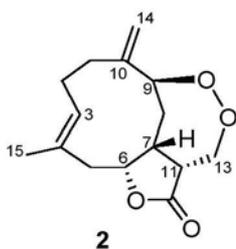
[0033] HRESIMS (-) m/z: 实验值367.1378 [M+HCOO]⁻, 计算值367.1398 [M+HCOO]⁻。

[0034] IR (KBr) ν_{\max} : 3438, 1729, 1651, 1270, 1246, 1155, 1004, 969, 947, 897 cm⁻¹。

[0035] ECD (乙腈) λ_{\max} ($\Delta \epsilon$): 199 (-39.70), 219 (+8.99) nm。

[0036] ¹HNMR和¹³CNMR (DEPT) 数据见表1和2。

[0037]



[0038] 多花蒿烯内酯B (2)

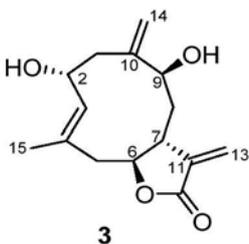
[0039] 分子式: $C_{15}H_{20}O_4$

[0040] 分子量: 264.13

[0041] 性状: 无色棱状晶体

[0042] 熔点: $152.8 \sim 155.3^\circ\text{C}$ [0043] 旋光: $[\alpha]_D^{22} -101$ (c 0.10, 甲醇)[0044] HRESIMS (-) m/z: 实验值 263.1288 $[M-H]^-$, 计算值 263.1298 $[M-H]^-$ 。[0045] IR_{max}^{ν} : 1778, 1640, 1450, 1251, 1125, 1102, 1009, 967, 910, 898, 849, 657 cm^{-1} 。[0046] ^1H NMR 和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表1和2。

[0047]



[0048] 多花蒿烯内酯C (3)

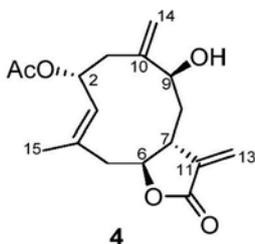
[0049] 分子式: $C_{15}H_{20}O_4$

[0050] 分子量: 264.14

[0051] 性状: 白色粉末

[0052] 旋光: $[\alpha]_D^{25} -50$ (c 0.05, 甲醇)[0053] HRESIMS (+) m/z: 实验值 265.1446 $[M+H]^+$, 计算值 265.1434 $[M+H]^+$ 。[0054] $IR(KBr)_{\text{max}}^{\nu}$: 3433, 1755, 1639, 1272, 1143, 1019 cm^{-1} 。[0055] UV/Vis (甲醇) λ_{max} ($\log \epsilon$): 205 (4.21) nm。[0056] ECD (乙腈) λ_{max} ($\Delta \epsilon$): 202 (-24.20), 222 (+4.45) nm。[0057] ^1H NMR 和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表1和2。

[0058]



[0059] 多花蒿烯内酯D (4)

[0060] 分子式: $C_{17}H_{22}O_5$

[0061] 分子量: 306.14

[0062] 性状:白色粉末

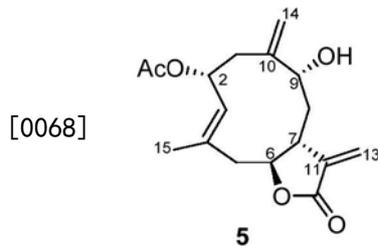
[0063] 旋光: $[\alpha]_D^{19} -69$ (c 0.10, 甲醇)

[0064] HRESIMS (-) m/z: 实验值351.1435 $[M+HCOO]^-$, 计算值351.1449 $[M+HCOO]^-$ 。

[0065] IR (KBr) ν_{max} : 3550, 1775, 1737, 1666, 1645, 1375, 1273, 1240, 1137, 1017, 961 cm^{-1} 。

[0066] ECD (乙腈) λ_{max} ($\Delta \epsilon$): 201 (-42.32), 220 (+7.30) nm。

[0067] 1H NMR和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表1和2。



[0069] 多花蒿烯内酯E (5)

[0070] 分子式: $C_{17}H_{22}O_5$

[0071] 分子量:306.14

[0072] 性状:白色粉末

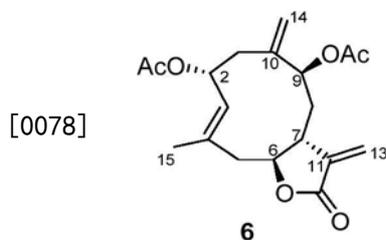
[0073] 旋光: $[\alpha]_D^{22} -28$ (c 0.10, 甲醇)

[0074] HRESIMS (-) m/z: 实验值351.1429 $[M+HCOO]^-$, 计算值351.1449 $[M+HCOO]^-$ 。

[0075] IR ν_{max} : 3533, 1763, 1736, 1665, 1644, 1240, 1144, 1016 cm^{-1} 。

[0076] ECD (乙腈) λ_{max} ($\Delta \epsilon$): 201 (-32.07), 224 (+2.85) nm。

[0077] 1H NMR和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表1和2。



[0079] 多花蒿烯内酯F (6)

[0080] 分子式: $C_{19}H_{24}O_6$

[0081] 分子量:348.16

[0082] 性状:白色粉末

[0083] 旋光: $[\alpha]_D^{25} -34$ (c 0.10, 甲醇)

[0084] HRESIMS (+) m/z: 实验值349.1627 $[M+H]^+$, 计算值349.1646 $[M+H]^+$ 。

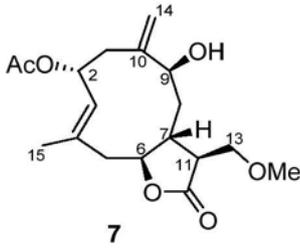
[0085] IR ν_{max} : 1763, 1733, 1657, 1372, 1240, 1136, 1017 cm^{-1} 。

[0086] UV/Vis (甲醇) λ_{max} ($\log \epsilon$): 204 (4.16) nm。

[0087] ECD (乙腈) λ_{max} ($\Delta \epsilon$): 199 (-20.57), 219 (+3.30) nm。

[0088] 1H NMR和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表1和2。

[0089]



[0090] 多花蒿烯内酯G (7)

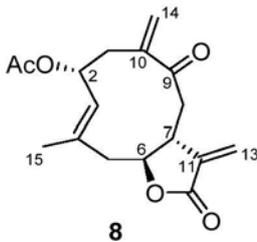
[0091] 分子式: $C_{18}H_{26}O_6$

[0092] 分子量: 338.18

[0093] 性状: 无色油状物

[0094] 旋光: $[\alpha]_D^{25} +13$ (c 0.12, 甲醇)[0095] HRESIMS (+) m/z: 实验值 339.1784 $[M+H]^+$, 计算值 339.1802 $[M+H]^+$ 。[0096] IR (KBr) ν_{max} : 3436, 1761, 1734, 1639, 1370, 1244, 1188, 1115, 1020 cm^{-1} 。[0097] UV/Vis (甲醇) λ_{max} (log ϵ): 203 (4.02) nm。[0098] ECD (乙腈) λ_{max} ($\Delta \epsilon$): 201 (-32.22), 226 (+0.94) nm。[0099] 1H NMR 和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表1和2。

[0100]



[0101] 多花蒿烯内酯H (8)

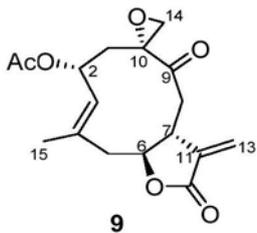
[0102] 分子式: $C_{17}H_{20}O_5$

[0103] 分子量: 304.14

[0104] 性状: 白色粉末

[0105] 旋光: $[\alpha]_D^{19} -66$ (c 0.28, 甲醇)[0106] HRESIMS (+) m/z: 实验值 305.1379 $[M+H]^+$, 计算值 305.1384 $[M+H]^+$ 。[0107] IR ν_{max} : 1766, 1719, 1658, 1626, 1268, 1250, 1139 cm^{-1} 。[0108] UV/Vis (甲醇) λ_{max} (log ϵ): 214 (3.15) nm。[0109] ECD (乙腈) λ_{max} ($\Delta \epsilon$): 203 (+13.31), 233 (-4.18), 284 (-0.38), 322 (-1.49) nm。[0110] 1H NMR 和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表2和3。

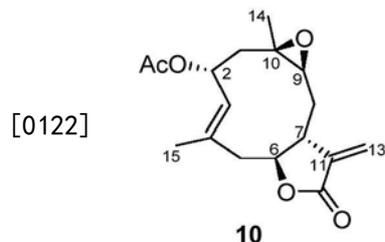
[0111]



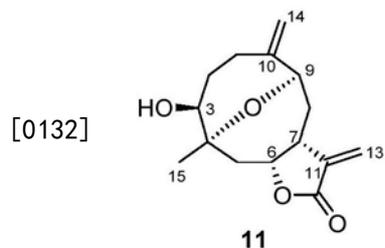
[0112] 多花蒿烯内酯I (9)

[0113] 分子式: $C_{17}H_{20}O_6$

- [0114] 分子量:320.13
 [0115] 性状:白色粉末
 [0116] 旋光: $[\alpha]_D^{24} +128$ (c 0.11, 甲醇)
 [0117] HRESIMS (+) m/z: 实验值321.1323 $[M+H]^+$, 计算值321.1333 $[M+H]^+$ 。
 [0118] IR ν_{\max} : 1764, 1733, 1705, 1662, 1372, 1299, 1267, 1243, 1147, 1034 cm^{-1} 。
 [0119] UV/Vis (甲醇) λ_{\max} ($\log \epsilon$): 206 (4.19) nm。
 [0120] ECD (乙腈) λ_{\max} ($\Delta \epsilon$): 215 (+15.18), 237 (-1.56), 298 (+2.11) nm。
 [0121] ^1H NMR和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表2和3。

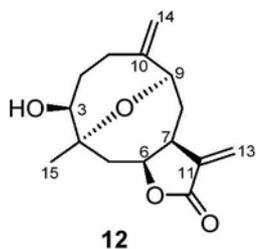


- [0123] 多花蒿烯内酯J (10)
 [0124] 分子式: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$
 [0125] 分子量: 306.15
 [0126] 性状: 白色粉末
 [0127] 旋光: $[\alpha]_D^{20} +108$ (c 0.10, 甲醇)
 [0128] HRESIMS (+) m/z: 实验值307.1533 $[M+H]^+$, 计算值307.1540 $[M+H]^+$ 。
 [0129] IR ν_{\max} : 1760, 1731, 1660, 1369, 1269, 1239, 1137, 1018, 998, 955 cm^{-1} 。
 [0130] ECD (甲醇) λ_{\max} ($\Delta \epsilon$): 213 (+6.87), 258 (-0.49) nm。
 [0131] ^1H NMR和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表2和3。



- [0133] 多花蒿烯内酯K (11)
 [0134] 分子式: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$
 [0135] 分子量: 264.14
 [0136] 性状: 无色棱状晶体
 [0137] 熔点: 119.6~121.2 $^{\circ}\text{C}$
 [0138] 旋光: $[\alpha]_D^{22} +85$ (c 0.10, 甲醇)
 [0139] HRESIMS (+) m/z: 实验值265.1426 $[M+H]^+$, 计算值265.1434 $[M+H]^+$ 。
 [0140] IR (KBr) ν_{\max} : 3461, 1740, 1659, 1642, 1106, 1048, 991 cm^{-1} 。
 [0141] ^1H NMR和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表2和3。

[0142]



[0143] 多花蒿烯内酯L (12)

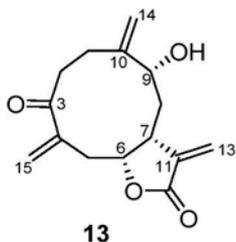
[0144] 分子式: $C_{15}H_{20}O_4$

[0145] 分子量: 264.14

[0146] 性状: 白色粉末

[0147] 旋光: $[\alpha]_D^{22} +68$ (c 0.10, 甲醇)[0148] HRESIMS (+) m/z: 实验值 265.1417 $[M+H]^+$, 计算值 265.1434 $[M+H]^+$ 。[0149] IR (KBr) ν_{max} : 3440, 1748, 1640, 1352, 1281, 1151, 1105, 1061, 1005 cm^{-1} 。[0150] ECD (甲醇) λ_{max} ($\Delta \epsilon$): 196 (+8.09), 206 (-0.79), 220 (+6.93), 257 (-0.38) nm。[0151] 1H NMR 和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表2和3。

[0152]



[0153] 多花蒿烯内酯M (13)

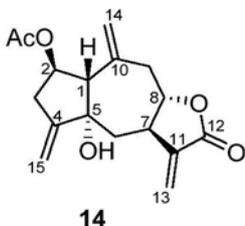
[0154] 分子式: $C_{15}H_{18}O_4$

[0155] 分子量: 262.13

[0156] 性状: 白色粉末

[0157] 旋光: $[\alpha]_D^{22} -21$ (c 0.10, 甲醇)[0158] HRESIMS (+) m/z: 实验值 263.1277 $[M+H]^+$, 计算值 263.1278 $[M+H]^+$ 。[0159] IR (KBr) ν_{max} : 3498, 1750, 1679, 1644, 1339, 1135, 1034, 981, 939, 917 cm^{-1} 。[0160] UV/Vis (甲醇) λ_{max} ($\log \epsilon$): 210 (3.08) nm。[0161] ECD (甲醇) λ_{max} ($\Delta \epsilon$): 229 (+3.60), 317 (-0.82) nm。[0162] 1H NMR 和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表2和3。

[0163]

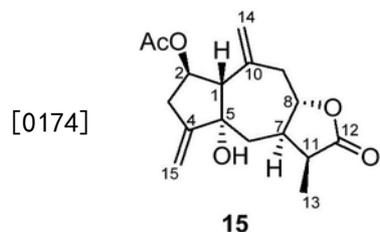


[0164] 多花蒿烯内酯N (14)

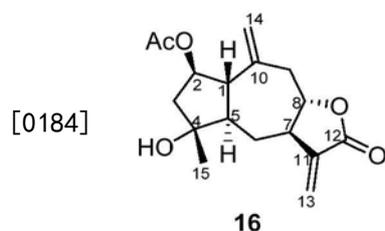
[0165] 分子式: $C_{17}H_{20}O_5$

[0166] 分子量: 304.13

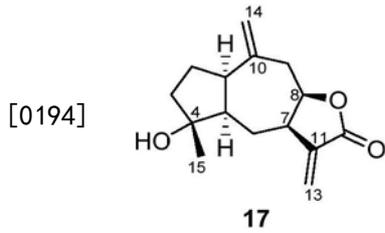
- [0167] 性状:白色粉末
- [0168] 旋光: $[\alpha]_D^{25} -34$ (c 0.11, 甲醇)
- [0169] HRESIMS (-) m/z: 实验值349.1273 $[M+HCOO]^-$, 计算值349.1293 $[M+HCOO]^-$ 。
- [0170] IR (KBr) ν_{max} : 3437, 1762, 1712, 1657, 1642, 1372, 1258, 1160, 1073, 1033, 997 cm^{-1} 。
- [0171] UV/Vis (甲醇) λ_{max} (log ϵ): 203 (4.13) nm。
- [0172] ECD (甲醇) λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 203 (+2.87), 215 (+1.35), 219 (+1.39) nm。
- [0173] 1H NMR和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表4和5。



- [0175] 多花蒿烯内酯O (15)
- [0176] 分子式: $C_{17}H_{22}O_5$
- [0177] 分子量: 306.14
- [0178] 性状:白色粉末
- [0179] 旋光: $[\alpha]_D^{22} -76$ (c 0.12, 甲醇)
- [0180] HRESIMS (+) m/z: 实验值329.1361 $[M+Na]^+$, 计算值329.1359 $[M+Na]^+$ 。
- [0181] IR (KBr) ν_{max} : 3471, 1759, 1737, 1641, 1373, 1254, 1223, 1043, 1005 cm^{-1} 。
- [0182] ECD (甲醇) λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 202 (+10.81) nm。
- [0183] 1H NMR和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表4和5。



- [0185] 多花蒿烯内酯P (16)
- [0186] 分子式: $C_{17}H_{22}O_5$
- [0187] 分子量: 306.15
- [0188] 性状:白色粉末
- [0189] 旋光: $[\alpha]_D^{22} -26$ (c 0.12, 甲醇)
- [0190] HRESIMS (+) m/z: 实验值307.1520 $[M+H]^+$, 计算值307.1540 $[M+H]^+$ 。
- [0191] IR (KBr) ν_{max} : 3436, 1767, 1735, 1639, 1370, 1259, 1157, 1118, 1000 cm^{-1} 。
- [0192] ECD (甲醇) λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 205 (-6.93), 230 (+0.30) nm。
- [0193] 1H NMR和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表4和5。



[0195] 多花蒿烯内酯Q (17)

[0196] 分子式: $C_{15}H_{20}O_3$

[0197] 分子量: 248.15

[0198] 性状: 白色粉末

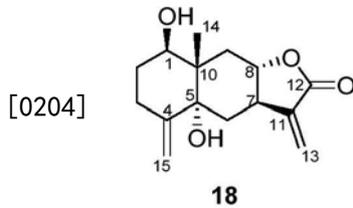
[0199] 旋光: $[\alpha]_D^{22} +42$ (c 0.10, 甲醇)

[0200] HRESIMS (+) m/z: 实验值 249.1495 $[M+H]^+$, 计算值 249.1485 $[M+H]^+$ 。

[0201] IR (KBr) ν_{max} : 3437, 1760, 1637, 1279, 1267, 1163, 998, 911 cm^{-1} 。

[0202] ECD (甲醇) λ_{max} ($\Delta \epsilon$): 198 (+3.53), 204 (+2.52), 217 (+7.14), 257 (-1.39) nm。

[0203] 1H NMR 和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表4和5。



[0205] 多花蒿烯内酯R (18)

[0206] 分子式: $C_{15}H_{20}O_4$

[0207] 分子量: 264.14

[0208] 性状: 白色粉末

[0209] 旋光: $[\alpha]_D^{22} +100$ (c 0.10, 甲醇)

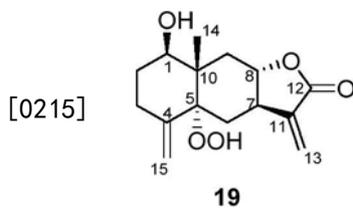
[0210] HRESIMS (+) m/z: 实验值 265.1435 $[M+H]^+$, 计算值 265.1434 $[M+H]^+$ 。

[0211] IR (KBr) ν_{max} : 3511, 3468, 1770, 1644, 1251, 1148, 989, 951 cm^{-1} 。

[0212] UV/Vis (甲醇) λ_{max} ($\log \epsilon$): 204 (2.93) nm。

[0213] ECD (甲醇) λ_{max} ($\Delta \epsilon$): 199 (+3.08), 206 (+2.06), 217 (+3.66) nm。

[0214] 1H NMR 和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表4和5。



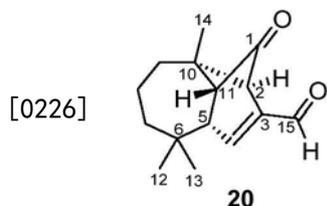
[0216] 多花蒿烯内酯S (19)

[0217] 分子式: $C_{15}H_{20}O_5$

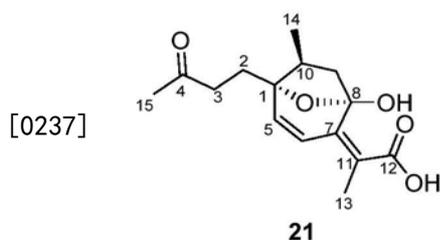
[0218] 分子量: 280.12

[0219] 性状: 白色粉末

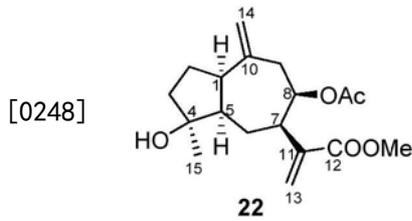
- [0220] 旋光: $[\alpha]_D^{22} +64$ (c 0.12, 甲醇)
- [0221] HRESIMS (+) m/z: 实验值303.1188 $[M+Na]^+$, 计算值303.1203 $[M+Na]^+$ 。
- [0222] IR (KBr) ν_{\max} : 3412, 1752, 1655, 1266, 1010, 993, 936, 894 cm^{-1} 。
- [0223] UV/Vis (甲醇) λ_{\max} (log ϵ): 205 (2.93) nm。
- [0224] ECD (甲醇) λ_{\max} ($\Delta\epsilon$): 208 (-1.99), 227 (+0.50) nm。
- [0225] ^1H NMR和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表4和5。



- [0227] 多花蒿素A (20)
- [0228] 分子式: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$
- [0229] 分子量: 232.15
- [0230] 性状: 无色棱状晶体
- [0231] 熔点: 95.8~97.5 $^{\circ}\text{C}$
- [0232] 旋光: $[\alpha]_D^{22} +45$ (c 0.13, 甲醇)
- [0233] HRESIMS (+) m/z: 实验值233.1518 $[M+H]^+$, 计算值233.1536 $[M+H]^+$ 。
- [0234] IR ν_{\max} : 1771, 1671, 1606, 1454, 1132 cm^{-1} 。
- [0235] UV/Vis (甲醇) λ_{\max} (log ϵ): 206 (3.69), 224 (3.73), 266 (3.49) nm。
- [0236] ^1H NMR和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表6。



- [0238] 多花蒿素B (21)
- [0239] 分子式: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$
- [0240] 分子量: 280.12
- [0241] 性状: 白色粉末
- [0242] 旋光: $[\alpha]_D^{22} -205$ (c 0.11, 甲醇)
- [0243] HRESIMS (-) m/z: 实验值279.1242 $[M-H]^-$, 计算值279.1238 $[M-H]^-$ 。
- [0244] IR (KBr) ν_{\max} : 3435, 1771, 1716, 1633, 1291, 1171, 1085, 1026 cm^{-1} 。
- [0245] UV/Vis (甲醇) λ_{\max} (log ϵ): 263 (3.06) nm。
- [0246] ECD (甲醇) λ_{\max} ($\Delta\epsilon$): 213 (-0.14), 238 (+3.00), 272 (-20.81) nm。
- [0247] ^1H NMR和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表6。



[0249] 多花蒿素D (22)

[0250] 分子式: $C_{18}H_{26}O_5$

[0251] 分子量: 322.17

[0252] 性状: 白色粉末

[0253] 旋光: $[\alpha]_D^{24} -110$ (c 0.11, 甲醇)

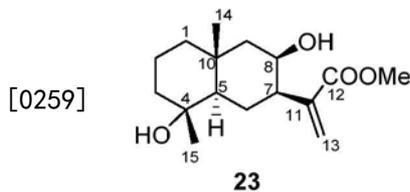
[0254] HRESIMS (+) m/z: 实验值 345.1675 $[M+Na]^+$, 计算值 345.1672 $[M+Na]^+$ 。

[0255] IR (KBr) ν_{max} : 3434, 1735, 1720, 1629, 1440, 1376, 1247, 1148 cm^{-1} 。

[0256] UV/Vis (甲醇) λ_{max} (log ϵ): 204 (4.08) nm。

[0257] ECD (甲醇) λ_{max} ($\Delta \epsilon$): 219 (+2.17) nm。

[0258] 1H NMR 和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表6。



[0260] 多花蒿素C (23)

[0261] 分子式: $C_{16}H_{26}O_4$

[0262] 分子量: 282.17

[0263] 性状: 白色粉末

[0264] 旋光: $[\alpha]_D^{24} -111$ (c 0.16, 甲醇)

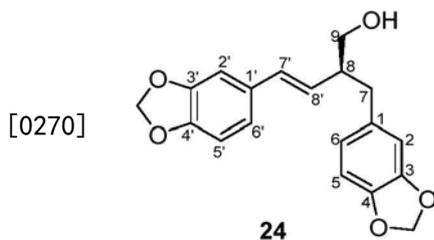
[0265] HRESIMS (+) m/z: 实验值 305.1725 $[M+Na]^+$, 计算值 305.1723 $[M+Na]^+$ 。

[0266] IR (KBr) ν_{max} : 3501, 3459, 1701, 1626, 1290, 1245 cm^{-1} 。

[0267] UV/Vis (甲醇) λ_{max} (log ϵ): 206 (3.82) nm。

[0268] ECD (甲醇) λ_{max} ($\Delta \epsilon$): 196 (-5.96), 254 (+0.56) nm。

[0269] 1H NMR 和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表6。



[0271] 多花蒿素E (24)

[0272] 分子式: $C_{19}H_{18}O_5$

[0273] 分子量: 326.11

[0274] 性状: 微黄色油状物

[0275] 旋光: $[\alpha]_D^{27} -185$ (c 0.22, 甲醇)

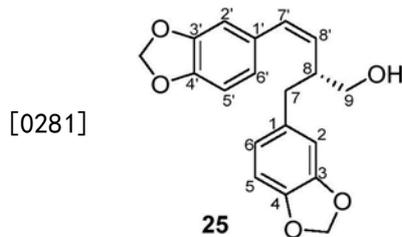
[0276] HREIMS m/z: 实验值326.1148 $[M]^+$, 计算值326.1154 $[M]^+$ 。

[0277] IR ν_{\max} : 3384, 1606, 1503, 1489, 1444, 1250, 1190, 1039, 929, 804 cm^{-1} 。

[0278] UV/Vis (甲醇) λ_{\max} (log ϵ): 215 (4.18), 267 (4.04), 290 (3.87) nm。

[0279] ECD (乙腈) λ_{\max} ($\Delta\epsilon$): 201 (+18.46), 224 (-4.18), 241 (-2.24), 262 (-5.89), 282 (-3.15), 300 (-5.71) nm。

[0280] ^1H NMR和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表7。



[0282] 多花蒿素F (25)

[0283] 分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$

[0284] 分子量: 326.12

[0285] 性状: 微黄色油状物

[0286] 旋光: $[\alpha]_D^{19} +152$ (c 0.15, 甲醇)

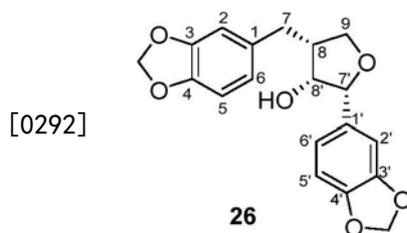
[0287] HREIMS m/z: 实验值326.1152 $[M]^+$, 计算值326.1154 $[M]^+$ 。

[0288] IR ν_{\max} : 3404, 1607, 1503, 1489, 1442, 1245, 1189, 1040, 928, 869, 812 cm^{-1} 。

[0289] UV/Vis (乙腈) λ_{\max} (log ϵ): 262 (3.03), 290 (2.95) nm。

[0290] ECD (乙腈) λ_{\max} ($\Delta\epsilon$): 200 (-40.56), 215 (+15.69), 240 (+2.92), 297 (+5.89) nm。

[0291] ^1H NMR和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表7。



[0293] 多花蒿素G (26)

[0294] 分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_6$

[0295] 分子量: 342.11

[0296] 性状: 白色粉末

[0297] 旋光: $[\alpha]_D^{26} -18$ (c 0.12, 甲醇)

[0298] HREIMS m/z: 实验值342.1104 $[M]^+$, 计算值342.1103 $[M]^+$ 。

[0299] IR ν_{\max} : 3406, 1608, 1503, 1490, 1443, 1247, 1189, 1099, 1039, 927, 811 cm^{-1} 。

[0300] UV/Vis (甲醇) λ_{\max} (log ϵ): 235 (3.63), 287 (3.59) nm。

[0301] ECD (乙腈) λ_{\max} ($\Delta\epsilon$): 206 (+5.76), 248 (+0.20), 282 (+0.29) nm。

[0302] ^1H NMR和 ^{13}C NMR (DEPT) 数据见表7。

[0303]

表1. 化合物1-7的¹H NMR 数据 (600 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)

No.	1	2	3	4	5	6	7
1a	2.89, dd (12.7, 6.8)	2.56, ol ^a	2.82, dd (12.9, 6.2)	2.82, dd (13.0, 6.2)	2.55, m	2.83, dd (12.8, 6.7)	2.77, dd (13.2, 6.1)
1b	2.23, m	1.59, ol ^a	1.98, ol ^a	2.05, ol ^a	2.39, ol ^a	2.12, ol ^a	2.01, ol ^a
2a	5.52, td (10.2, 6.8)	2.43, qd (12.6, 3.1)	4.69, td (9.9, 6.2)	5.56, m	5.49, m	5.52, td (9.8, 6.7)	5.54, m
2b	-	2.26, m	-	-	-	-	-
3	5.29, ol ^a	5.30, m	5.28, ol ^a	5.27, d (9.4)	5.36, m	5.37, d (9.8)	5.31, ol ^a
5a	2.99, dd (13.9, 6.2)	2.92, m	3.01, dd (14.2, 6.1)	3.01, dd (14.2, 6.0)	2.94, dd (14.6, 6.2)	3.02, dd (13.8, 6.2)	2.89, dd (13.7, 6.3)
5b	1.78, ol ^a	2.35, dd (12.3, 10.2)	1.81, dd (14.2, 10.8)	1.83, ol ^a	2.04, ol ^a	1.81, ol ^a	1.99, ol ^a
6	4.43, ddd (10.5, 6.2, 3.6)	4.51, dt (10.2, 3.8)	4.41, dt (10.8, 6.1)	4.40, dt (11.3, 6.0)	4.31, ol ^a	4.52, ddd (10.6, 6.2, 4.1)	4.31, m
7	2.65, m	2.67, m	2.62, m	2.62, m	2.43, m	2.69, m	2.21, m
8a	2.11, m	2.54, ol ^a	2.03, ol ^a	2.06, ol ^a	1.84, ol ^a	2.07, ol ^a	1.96, ol ^a
8b	-	2.07, ddd (15.0, 9.4, 6.2)	-	1.99, ol ^a	-	1.91, ddd (13.9, 10.0, 3.4)	-
9	4.34, dd (9.5, 4.9)	4.67, ol ^a	4.16, dd (7.8, 3.1)	4.15, m	4.30, ol ^a	5.27, dd (10.3, 3.4)	4.10, t (5.0)
11	-	2.61, t (6.2)	-	-	-	-	2.54, m
13a	6.35, d (2.4)	4.66, ol ^a	6.32, d (2.9)	6.32, d (2.9)	6.24, d (3.3)	6.34, d (2.6)	3.81, m
13b	5.75, d (2.4)	4.48, ol ^a	5.99, d (2.9)	6.00, d (2.9)	5.69, d (3.3)	5.71, d (2.6)	3.65, dd (9.1, 5.6)
14a	5.37, s	5.17, br s	5.28, s	5.34, d (1.5)	5.27, d (2.0)	5.30, s	5.29, s
14b	5.30, s	5.01, br s	5.10, s	5.20, d (1.5)	5.23, d (2.0)	-	5.21, s
15	1.81, s	1.61, s	1.75, s	1.80, s	1.85, s	1.82, s	1.82, s
2'	2.06, s	-	-	2.06, s	2.08, s	2.07, s	2.06, s
1''	-	-	-	-	-	-	3.39, s
2''	-	-	-	-	-	2.05, s	-

^a“ol”表示不能识别出耦合常数的重叠信号

[0304]

表2. 化合物I-13的¹³C NMR (DEPT) 数据 (150 MHz, CDCl₃, δ in ppm)

No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	40.0, CH ₂	33.1, CH ₂	41.2, CH ₂	37.8, CH ₂	31.6, CH ₂	38.7, CH ₂	37.3, CH ₂	35.3, CH ₂	36.8, CH ₂	43.4, CH ₂	28.8, CH ₂	29.1, CH ₂	29.3, CH ₂
2	71.4, CH	31.0, CH ₂	69.8, CH	71.4, CH	71.5, CH	71.2, CH	71.3, CH	70.4, CH	68.7, CH	68.6, CH	30.6, CH ₂	30.1, CH ₂	38.9, CH ₂
3	126.4, CH	133.7, CH	130.6, CH	126.7, CH	127.8, CH	126.6, CH	126.9, CH	127.1, CH	126.4, CH	127.4, CH	75.1, CH	75.4, CH	205.9, C
4	135.5, C	127.3, C	133.1, C	134.9, C	134.2, C	135.4, C	134.6, C	134.5, C	136.0, C	134.4, C	79.2, C	80.3, C	145.0, C
5	42.2, CH ₂	40.2, CH ₂	42.5, CH ₂	42.6, CH ₂	43.9, CH ₂	42.5, CH ₂	42.6, CH ₂	41.6, CH ₂	41.6, CH ₂	41.0, CH ₂	40.3, CH ₂	40.6, CH ₂	35.1, CH ₂
6	81.2, CH	78.0, CH	82.1, CH	81.9, CH	81.1, CH	81.3, CH	82.4, CH	81.3, CH	83.4, CH	80.1, CH	77.8, CH	79.0, CH	79.0, CH
7	38.6, CH	36.3, CH	38.6, CH	38.7, CH	40.1, CH	38.8, CH	36.8, CH	41.0, CH	42.0, CH	39.2, CH	39.1, CH	37.9, CH	42.4, CH
8	35.7, CH ₂	22.3, CH ₂	39.3, CH ₂	39.3, CH ₂	37.8, CH ₂	37.2, CH ₂	38.6, CH ₂	44.6, CH ₂	38.4, CH ₂	34.4, CH ₂	35.8, CH ₂	34.8, CH ₂	32.3, CH ₂
9	86.1, CH	83.9, CH	73.1, CH	72.9, CH	77.0, CH	73.6, CH	73.2, CH	200.7, C	206.6, C	61.7, CH	76.5, CH	74.4, CH	74.4, CH
10	139.4, C	146.2, C	146.4, C	145.6, C	144.5, C	140.6, C	145.2, C	145.5, C	61.9, C	58.4, C	153.2, C	152.1, C	149.0, C
11	138.9, C	46.5, CH	140.3, C	140.1, C	141.4, C	139.3, C	49.9, CH	138.1, C	138.5, C	138.0, C	139.0, C	138.8, C	137.7, C
12	169.9, C	177.0, C	170.4, C	170.3, C	170.0, C	169.7, C	176.8, C	169.1, C	169.1, C	169.5, C	169.9, C	170.5, C	169.9, C
13	124.4, CH ₂	71.6, CH ₂	124.8, CH ₂	124.9, CH ₂	120.8, CH ₂	123.9, CH ₂	71.7, CH ₂	123.6, CH ₂	122.5, CH ₂	124.6, CH ₂	123.0, CH ₂	121.8, CH ₂	121.2, CH ₂
14	118.0, CH ₂	114.6, CH ₂	113.1, CH ₂	114.0, CH ₂	119.4, CH ₂	117.0, CH ₂	113.7, CH ₂	124.5, CH ₂	50.8, CH ₂	16.6, CH ₃	109.5, CH ₂	108.4, CH ₂	114.2, CH ₂
15	22.2, CH ₃	16.2, CH ₃	22.0, CH ₃	21.8, CH ₃	20.1, CH ₃	22.0, CH ₃	21.0, CH ₃	21.7, CH ₃	21.5, CH ₃	22.6, CH ₃	23.1, CH ₃	23.3, CH ₃	124.7, CH ₂
1'	170.6, C	-	-	170.5, C	170.5, C	170.4, C	170.3, C	170.5, C	170.6, C	170.5, C	-	-	-
2'	21.4, CH ₃	-	-	21.3, CH ₃	21.3, CH ₃	21.4, CH ₃	21.1, CH ₃	21.3, CH ₃	21.4, CH ₃	21.2, CH ₃	-	-	-
1''	-	-	-	-	-	170.5, C	59.1, CH ₃	-	-	-	-	-	-
2''	-	-	-	-	-	21.4, CH ₃	-	-	-	-	-	-	-

[0305]

表3. 化合物8-13的¹H NMR 数据 (600 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)

No.	8	9	10	11	12	13
1a	2.84, dd (12.8, 7.8)	3.33, dd (15.2, 7.6)	2.53, dd (12.4, 6.0)	2.58, dt (13.4, 8.4)	2.59, dddd (12.9, 9.8, 8.0, 1.3)	2.69, ddd (16.2, 11.6, 4.6)
1b	2.78, dd (12.8, 6.9)	1.54, dd (15.2, 3.3)	1.34, ol ^a	2.27, ddd (13.4, 7.7, 3.4)	2.26, m	2.57, dt (16.2, 4.8)
2a	5.42, ol ^a	5.71, m	5.56, m	1.96, ol ^a	1.94, dddd (13.2, 11.6, 9.8, 1.6)	2.89, ol ^a
2b	-	-	-	1.77, m	1.78, dddd (13.2, 10.7, 8.0, 4.0)	-
3	5.06, d (9.2)	5.51, br d (8.7)	5.31, m	3.78, dd (9.0, 3.3)	3.96, dd (11.6, 4.0)	-
5a	2.91, dd (14.4, 5.2)	3.07, ol ^a	3.00, m	2.13, dd (13.8, 3.9)	2.40, ol ^a	2.91, ol ^a
5b	1.74, m	1.86, dd (14.3, 11.6)	1.85, m	1.97, ol ^a	2.16, ol ^a	2.48, dd (14.3, 11.4)
6	4.35, dt (10.9, 5.2)	4.55, ddd (11.6, 6.6, 4.6)	4.62, m	4.99, ddd (12.0, 7.8, 3.9)	4.96, ddd (9.0, 6.1, 2.7)	4.82, ddd (11.4, 7.2, 3.1)
7	3.02, m	3.01, m	2.75, ol ^a	3.46, m	3.58, m	3.25, m
8a	3.13, dd (12.8, 3.7)	3.05, ol ^a	2.18, ddd (13.5, 11.5, 4.1)	2.33, ddd (14.4, 7.1, 3.6)	2.43, m	1.95, ddd (16.2, 10.5, 6.6)
8b	2.60, t (12.8)	2.11, dd (13.0, 1.6)	1.59, ddd (13.5, 10.0, 4.9)	2.02, m	2.22, m	1.76, m
9	-	-	2.77, ol ^a	4.51, dd (10.0, 7.1)	4.43, ddd (9.6, 5.7, 2.4)	4.19, t (6.6)
13a	6.33, d (2.7)	6.34, d (3.1)	6.34, d (2.6)	6.32, d (2.6)	6.35, d (2.7)	6.29, d (3.3)
13b	5.68, d (2.7)	5.60, d (3.1)	5.63, d (2.6)	5.67, d (2.6)	5.60, d (2.7)	5.53, d (3.3)
14a	5.83, s	2.98, d (4.6)	1.29, s	4.90, d (2.3)	4.87, br s	5.22, s
14b	5.75, s	2.85, d (4.6)	-	4.75, d (2.3)	4.74, d (2.4)	5.02, s
15a	1.68, s	1.71, br s	1.95, s	1.31, s	1.31, s	5.85, d (2.1)
15b	-	-	-	-	-	5.82, d (2.1)
2'	2.01, s	2.05, s	2.04, s	-	-	-

^a“ol”表示不能识别出耦合常数的重叠信号

[0306]

表4. 化合物14-19的¹H NMR 数据 (600 MHz, δ in ppm, J in Hz)

No.	14 ^b	15 ^b	16 ^c	17 ^c	18 ^b	19 ^b
1	2.77, d (10.4)	2.71, d (10.4)	2.31, ol ^a	3.40, ddd (9.3, 8.7, 6.4)	4.19, m	4.05, dt (11.2, 5.5)
2a	5.48, dt (10.4, 8.4)	5.42, dt (10.4, 7.9)	5.40, ddd (8.2, 6.5, 4.3)	1.91, m	1.78, m	1.83, ol ^a
2b	-	-	-	1.74, ol ^a	1.58, m	1.60, tdd (13.5, 11.6, 5.5)
3a	3.04, m	3.01, ddt (16.4, 7.9, 2.2)	2.30, ol ^a	1.76, ol ^a	2.75, tdt (13.6, 6.4, 1.7)	2.67, ol ^a
3b	2.26, ddt (16.6, 8.4, 3.0)	2.27, m	1.82, dd (14.2, 4.3)	-	2.12, ol ^a	2.17, m
5	-	-	1.77, td (12.2, 4.3)	1.85, m	-	-
6a	2.60, dd (13.8, 2.6)	2.19, dd (13.6, 2.4)	2.33, ol ^a	1.54, m	2.11, ol ^a	2.70, dd (13.5, 3.2)
6b	1.69, dd (13.8, 11.5)	1.70, dd (13.6, 11.7)	1.32, ol ^a	-	1.99, ol ^a	1.79, ol ^a
7	3.04, ol ^a	2.64, ol ^a	2.68, m	3.04, m	3.27, m	3.09, m
8	4.57, ddd (10.7, 9.1, 6.1)	4.70, td (10.2, 5.6)	4.32, ddd (10.4, 9.2, 6.5)	4.55, ddd (10.7, 7.3, 5.2)	4.08, td (11.8, 4.0)	4.09, m
9a	3.19, m	3.15, m	3.25, m	2.67, dd (13.0, 5.2)	2.24, dd (11.3, 4.0)	2.26, dd (11.5, 4.1)
9b	2.57, ol ^a	2.52, dd (15.9, 10.2)	2.55, dd (15.4, 10.4)	2.49, dd (13.0, 10.7)	1.95, ol ^a	1.80, ol ^a
11	-	2.66, ol ^a	-	-	-	-
13a	6.10, d (3.4)	1.18, d (7.3)	6.27, d (3.3)	6.27, d (2.2)	5.90, d (3.2)	5.94, d (3.3)
13b	5.65, d (3.4)	-	5.57, d (3.3)	5.64, d (2.2)	5.44, d (3.2)	5.50, d (3.3)
14a	5.18, br s	5.11, s	5.11, dd (2.4, 1.0)	5.02, d (1.8)	0.87, s	0.95, s
14b	5.04, ol ^a	4.96, s	5.06, dd (2.4, 1.0)	4.91, d (1.8)	-	-
15a	5.30, dd (3.0, 2.1)	5.25, t (2.2)	1.30, s	1.32, s	4.87, t (1.7)	5.06, s
15b	5.04, ol ^a	5.04, t (2.2)	-	-	4.81, t (1.7)	4.87, s
2'	1.98, s	1.98, s	2.03, s	-	-	-
OH-1	-	-	-	-	3.64, d (5.8)	3.77, d (5.5)
(O)OH-5	3.75, s	3.64, s	-	-	3.72, s	10.26, s

^a“ol”表示不能识别出耦合常数的重叠信号, ^b 测试溶剂为acetone-*d*₆, ^c测试溶剂为CDCl₃.

[0307]

表5. 化合物14-19的¹³C NMR (DEPT) 数据 (150MHz, δ in ppm)

No.	14 ^b	15 ^b	16 ^c	17 ^c	18 ^b	19 ^b
1	57.5, CH	57.7, CH	52.6, CH	48.1, CH	72.2, CH	71.7, CH
2	73.3, CH	73.6, CH	73.8, CH	27.7, CH ₂	31.1, CH ₂	31.3, CH ₂
3	37.4, CH ₂	37.7, CH ₂	47.7, CH ₂	38.6, CH ₂	30.5, CH ₂	30.5, CH ₂
4	154.2, C	154.7, C	78.0, C	82.8, C	151.6, C	148.5, C
5	77.0, C	77.1, C	57.7, CH	55.7, CH	76.4, C	88.1, C
6	41.1, CH ₂	38.8, CH ₂	29.4, CH ₂	30.9, CH ₂	32.4, CH ₂	26.0, CH ₂
7	42.3, CH	41.3, CH	44.4, CH	42.8, CH	45.1, CH	44.7, CH
[0308] 8	82.1, CH	81.4, CH	82.1, CH	80.2, CH	80.8, CH	80.4, CH
9	40.8, CH ₂	41.3, CH ₂	40.7, CH ₂	34.6, CH ₂	35.6, CH ₂	36.2, CH ₂
10	138.5, C	139.5, C	143.7, C	143.7, C	46.2, C	46.9, C
11	141.6, C	40.2, CH	139.1, C	141.3, C	142.3, C	141.8, C
12	170.2, C	179.7, C	169.9, C	170.2, C	171.1, C	171.0, C
13	119.7, CH ₂	11.6, CH ₃	120.8, CH ₂	122.9, CH ₂	115.4, CH ₂	115.9, CH ₂
14	116.3, CH ₂	115.1, CH ₂	113.0, CH ₂	116.0, CH ₂	14.8, CH ₃	15.7, CH ₃
15	109.4, CH ₂	109.4, CH ₂	24.6, CH ₃	25.4, CH ₃	108.9, CH ₂	112.2, CH ₂
1'	171.0, C	171.0, C	170.5, C	—	—	—
2'	21.0, CH ₃	21.0, CH ₃	21.1, CH ₃	—	—	—

[0309] ^b测试溶剂为acetone-d₆. ^c测试溶剂为CDCl₃.

[0310]

表6. 化合物20-23的¹H NMR (600 MHz) 和¹³C NMR (DEPT, 150 MHz) 数据(CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)

No.	20		21		22		23	
	δ _C	δ _H	δ _C	δ _H	δ _C	δ _H	δ _C	δ _H
1	203.9, C	-	87.2, C	-	46.9, CH	3.17, m	41.3, CH ₂	Ha: 1.45, ol ^a Hb: 1.08, td (12.6, 1.57, m)
2	61.2, CH	3.68, d (7.4)	28.9, CH ₂	Ha: 2.24, ddd (14.9, 9.8, Hb: 1.94, m)	27.0, CH ₂	Ha: 1.96, ol ^a Hb: 1.76, ol ^a	19.7, CH ₂	-
3	145.5, C	-	38.1, CH ₂	Ha: 2.70, ddd (18.2, 9.8, Hb: 2.53, ddd (18.2, 9.7, 207.8, C)	40.3, CH ₂	1.76, m	43.6, CH ₂	Ha: 1.83, m Hb: 1.37, m
4	148.7, CH	7.00, d (2.2)	207.8, C	-	81.8, C	-	72.4, C	-
5	57.1, CH	2.75, q (2.2)	142.6, CH	6.19, d (9.5)	54.1, CH	2.03, ddd (12.1, 9.5, Ha: 1.66, m Hb: 1.44, m)	56.0, CH	1.36, ol ^a 1.69, m
6	38.2, C	-	119.5, CH	6.59, d (9.5)	26.5, CH ₂	-	20.1, CH ₂	-
7	43.2, CH ₂	Ha: 1.54, ol ^a Hb: 1.43, m	155.7, C	-	44.3, CH	2.95, m	45.7, CH	2.86, m
8	21.6, CH ₂	Ha: 1.55, ol ^a Hb: 1.35, m	106.4, C	-	70.7, CH	5.09, dt (6.0, 2.8)	68.0, CH	4.06, m
9	33.8, CH ₂	1.65, m	38.7, CH ₂	Ha: 2.60, dd (13.2, 10.6) Hb: 1.63, m	40.7, CH ₂	Ha: 2.72, dd (13.9, 6.0) Hb: 2.31, dd (13.9, 2.8)	49.9, CH ₂	Ha: 1.81, ol ^a Hb: 1.46, ol ^a
10	35.4, C	-	41.7, CH	2.42, dp (10.6, 7.0)	144.9, C	-	34.8, C	-
11	65.7, CH	2.99, dt (7.4, 2.2)	117.2, C	-	142.9, C	-	142.0, C	-
12	26.5, CH ₃	1.01, s	172.0, C	-	167.3, C	-	167.7, C	-
13	30.5, CH ₃	1.16, s	8.2, CH ₃	1.89, s	125.8, CH ₂	Ha: 6.26, s Hb: 5.53, s	126.5, CH ₂	Ha: 6.39, d (1.2) Hb: 5.73, t (1.2)
14	27.5, CH ₃	1.28, s	15.5, CH ₃	1.01, d (7.0)	114.0, CH ₂	Ha: 4.91, s Hb: 4.78, s	21.1, CH ₃	1.12, s
15	189.9, CH	9.54, s	30.0, CH ₃	2.15, s	24.5, CH ₃	1.23, s	23.0, CH ₃	1.20, s
1'	-	-	-	-	170.6, C	-	52.2, CH ₃	3.78, s
2'	-	-	-	-	21.3, CH ₃	1.98, s	-	-
1''	-	-	-	-	52.2, CH ₃	3.76, s	-	-

[0311] ^a“ol”表示不能识别出耦合常数的重叠信号[0312] 表7. 化合物24-26的¹H NMR (600MHz) 和¹³C NMR (DEPT, 150MHz) 数据 (CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)

No.	24		25		26	
	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H
1	133.5, C	—	133.4, C	—	134.1, C	—
2	109.6, CH	6.67, d (1.8)	109.8, CH	6.62, ol ^a	108.5, CH	6.69, d (1.6)
3	145.9, C	—	147.6, C	—	148.0, C	—
4	147.7, C	—	146.6, C	—	146.1, C	—
5	108.2, CH	6.70, ol ^a	108.3, CH	6.70, d (7.9)	109.2, CH	6.72, d (7.9)
6	122.2, CH	6.61, dd (7.9, 1.8)	122.2, CH	6.59, ol ^a	121.5, CH	6.64, dd (7.9, 1.6)
7	37.8, CH ₂	Ha: 2.72, dd (13.3, 6.6) Hb: 2.63, dd (13.3, 7.3)	38.1, CH ₂	Ha: 2.70, dd (13.7, 6.3) Hb: 2.55, dd (13.7, 7.8)	31.6, CH ₂	Ha: 2.84, dd (13.9, 7.9) Hb: 2.65, dd (13.9, 7.7)
8	47.7, CH	2.59, m	42.6, CH	3.13, m	44.6, CH	2.47, m
[0313] 9	65.3, CH ₂	Ha: 3.63, dd (10.6, 5.0) Hb: 3.52, dd (10.6, 7.0)	66.0, CH ₂	Ha: 3.62, dd (10.6, 5.4) Hb: 3.51, dd (10.6, 7.4)	72.1, CH ₂	Ha: 4.17, t (8.2) Hb: 3.81, dd (10.2, 8.2)
1'	131.7, C	—	131.3, C	—	135.2, C	—
2'	105.6, CH	6.87, d (1.6)	109.0, CH	6.60, ol ^a	106.1, CH	6.79, br s
3'	147.2, C	—	146.1, C	—	147.0, C	—
4'	148.1, C	—	147.7, C	—	148.0, C	—
5'	108.4, CH	6.72, ol ^a	108.3, CH	6.72, d (7.7)	108.4, CH	6.76, ol ^a
6'	120.9, CH	6.74, dd (8.0, 1.6)	122.3, CH	6.59, ol ^a	118.7, CH	6.76, ol ^a
7'	132.0, CH	6.32, d (15.7)	132.2, CH	6.52, d (11.6)	88.6, CH	4.87, d (2.0)
8'	129.0, CH	5.88, dd (15.7, 8.0)	132.2, CH	5.37, dd (11.6, 10.5)	79.6, CH	4.05, dd (5.1, 2.0)
OCH ₂ O	101.2, CH ₂	5.92, s	101.2, CH ₂	5.94, s	101.2, CH ₂	5.94, s
	100.9, CH ₂	5.90, s	101.0, CH ₂	5.91, s	101.1, CH ₂	5.92, s

[0314] ^a“ol”表示不能识别出耦合常数的重叠信号

[0315] 实施例2:

[0316] 化合物1-26对肝癌细胞株的细胞毒活性。

[0317] 1. 材料和方法

[0318] 1.1 材料

[0319] 肝癌细胞株 (HepG2, Huh7 和 SMMC-7721) 购自上海纪宁生物科技有限公司; 培养基 (Dulbecco's Modified Eagle Medium, DMEM) 购自 Thermo Fisher Scientific (苏州, 中国); 血清 (fetal bovine serum, FBS) 购自 Life Technologies (NY, USA); RPMI-1640 购自 ThermoFisher Biochemical Products (北京, 中国)。

[0320] 1.2 仪器

[0321] Flex Station 3 台式多功能酶标仪 (Bio-RAD 680, 美国); 分析天平 (AG135, Metler Toledo, 中国); 恒温箱 (DHP-9082, 上海)。

[0322] 1.3 实验过程

[0323] 1). 取对数期生长的肝癌细胞, 弃去旧培养基, 用 PBS 清洗两遍, 弃去 PBS;

[0324] 2). 用 0.25% 的胰蛋白酶消化细胞, 在显微镜下观察到细胞轮廓加深并有变圆趋势时, 迅速吸去胰蛋白酶;

[0325] 3) 用含 10% FBS 的 DMEM 完全培养基终止消化并重悬细胞, 取 10 μ l 细胞悬液, 用细胞计数仪计数, 并用培养基调整细胞浓度至 1 \times 10⁴/ml, 接种在 96 孔板上, 每孔加入 100 μ L 细胞悬液, 在 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 的培养箱中孵育 24h, 使细胞贴壁;

[0326] 4). 吸去培养基, 将稀释好的样品加入板中, 每孔加入 100 μ L, 每个浓度设置 3 个复孔, 培养箱中继续孵育 48h;

[0327] 5). 吸去培养基, 加入配好的 MTT 溶液 (1mg/ml), 每孔加入 100 μ L, 培养箱中孵育 4h;

[0328] 6). 吸去 MTT 溶液, 加入 DMSO, 每孔加入 100 μ L, 培养箱中孵育 10min;

[0329] 7). 使用酶标仪在 490nm 波长下测量吸光度值, 通过公式: 抑制率 = (阴性 - 实验

组)/(阴性-空白组) × 100% 计算细胞抑制率,并用统计软件GraphPadprism7计算 IC_{50} ,实验重复3次。

[0330] 2. 结果

[0331] 化合物1-19对人肝癌细胞(HepG2,Huh7和SMMC-7721)和化合物20-26对HepG2细胞的细胞毒活性如表8所示,化合物5仅对HepG2细胞都表现出显著的细胞毒活性,其 IC_{50} 值为22.7 μ M;化合物6,13,16和17对HepG2和Huh7细胞表现出明显的细胞毒活性,其 IC_{50} 值小于50.0 μ M;化合物1,4,10,11,18和19对三种肝癌细胞都表现出中等强度的细胞毒活性,其 IC_{50} 值小于50.0 μ M;化合物9对HepG2和Huh7细胞的 IC_{50} 值分别为8.6和8.8 μ M,基本与阳性药物索拉非尼相当;化合物8对HepG2,Huh7和SMMC-7721细胞的 IC_{50} 值分别为4.9,4.3和3.1 μ M,比阳性(索拉非尼)更优。

[0332] 表8. 化合物1-26对三株人肝癌细胞的细胞毒活性结果

化合物	抑制率(%) ^a (40.0 μ M)	$IC_{50} \pm SD$ (μ M) ^b		
	HepG2	HepG2	Huh7	SMMC-7721
1	87.0	14.8 ± 3.1	30.0 ± 0.6	17.1 ± 1.0
2	15.0	—	—	—
3	5.4	—	—	—
[0333] 4	57.4	23.8 ± 1.8	16.8 ± 0.6	12.4 ± 1.3
5	54.0	22.7 ± 3.5	51.1 ± 0.6	88.3 ± 1.4
6	75.6	29.0 ± 2.6	31.5 ± 1.2	51.4 ± 3.8
7	6.6	—	—	—
8	100.9	4.9 ± 0.7	4.3 ± 0.1	3.1 ± 0.6
9	89.9	8.6 ± 0.7	8.8 ± 0.2	21.5 ± 2.1
10	77.7	27.7 ± 3.2	15.4 ± 0.3	14.7 ± 1.3
11	89.0	29.4 ± 2.7	35.7 ± 1.1	39.8 ± 1.5
12	41.2	—	—	—
13	92.1	13.7 ± 1.6	45.3 ± 1.6	65.6 ± 1.3
14	23.2	—	—	—
15	13.6	—	—	—
16	70.3	28.4 ± 2.5	14.5 ± 0.3	68.2 ± 1.6
17	62.0	32.1 ± 2.3	33.9 ± 1.0	73.2 ± 5.6
[0334] 18	66.1	23.5 ± 1.6	24.0 ± 2.1	37.3 ± 1.8
19	64.9	35.5 ± 5.4	26.1 ± 0.7	44.2 ± 1.1
20	5.9	117.5 ± 3.8	—	—
21	14.4	119.2 ± 8.3	—	—
22	15.4	145.2 ± 5.3	—	—
23	14.6	55.4 ± 3.8	—	—
24	36.5	33.3 ± 0.6	—	—
25	35.1	66.4 ± 0.7	—	—
26	19.5	96.9 ± 8.1	—	—
索拉非尼	8.5 ± 1.2	8.0 ± 0.6	10.1 ± 1.0	9.3 ± 0.8

[0335] ^a数值是两次独立试验的平均值;^b数值表示为 $IC_{50} \pm SD$, IC_{50} 来源于三次独立重复

试验

[0336] 3. 结论

[0337] 实验结果显示,化合物9对HepG2和Huh7细胞的 IC_{50} 值分别为8.6和8.8 μ M,与阳性药物索拉非尼相当;化合物8对HepG2,Huh7和SMMC-7721细胞的 IC_{50} 值分别为4.9,4.3和3.1 μ M,比阳性药物索拉非尼更优;其余化合物也表现出不同程度的细胞毒活性。以上结果表明多花蒿中化合物1-26可作为药物用于肝癌相关的疾病。

[0338] 应用例1-26:

[0339] 在以下应用例中,选择常规试剂,并按照现有常规方法进行制剂制备,本应用例仅体现本发明所述化合物1-26中的至少一种能够制备成不同的制剂,对具体试剂和操作不作具体限定:

[0340] 1.将实施例1制备的化合物1-26中的至少一种,用DMSO溶解后,按常规方法加注射用水,精滤,灌装灭菌制成注射液,所述注射液的浓度为0.5~5mg/mL。

[0341] 2.将实施例1制备的化合物1-26中的至少一种,用DMSO溶解后,将其溶于无菌注射用水中,搅拌使其溶解,用无菌抽滤漏斗过滤,再无菌精滤,分装于安瓿中,低温冷冻干燥后无菌熔封,得粉针剂。

[0342] 3.将实施例1制备的化合物1-26中的至少一种,按其于赋形剂质量比为9:1的比例加入赋形剂,制成粉剂。

[0343] 4.将实施例1制备的化合物1-26中的至少一种,按其于赋形剂质量比为5:1的比例加入赋形剂,制粒压片。

[0344] 5.将实施例1制备的化合物1-26中的至少一种,按常规口服液制备方法制成口服液。

[0345] 6.将实施例1制备的化合物1-26中的至少一种,按其于赋形剂质量比为5:1的比例加入赋形剂,制成胶囊。

[0346] 7.将实施例1制备的化合物1-26中的至少一种,按其于赋形剂质量比为5:1的比例加入赋形剂,制成颗粒剂。

[0347] 由以上实施例可知,本发明提供了一种多花蒿中化合物及其制备方法和应用,药物组合物及其应用。本发明提供的多花蒿烯内酯和多花蒿素,主要包括26种新颖结构的化合物,这些化合物对肝癌细胞具有不同程度的细胞毒活性,能够与可药用载体或赋型剂组成药物组合物,能够用于制备抗肝癌药物。

[0348] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

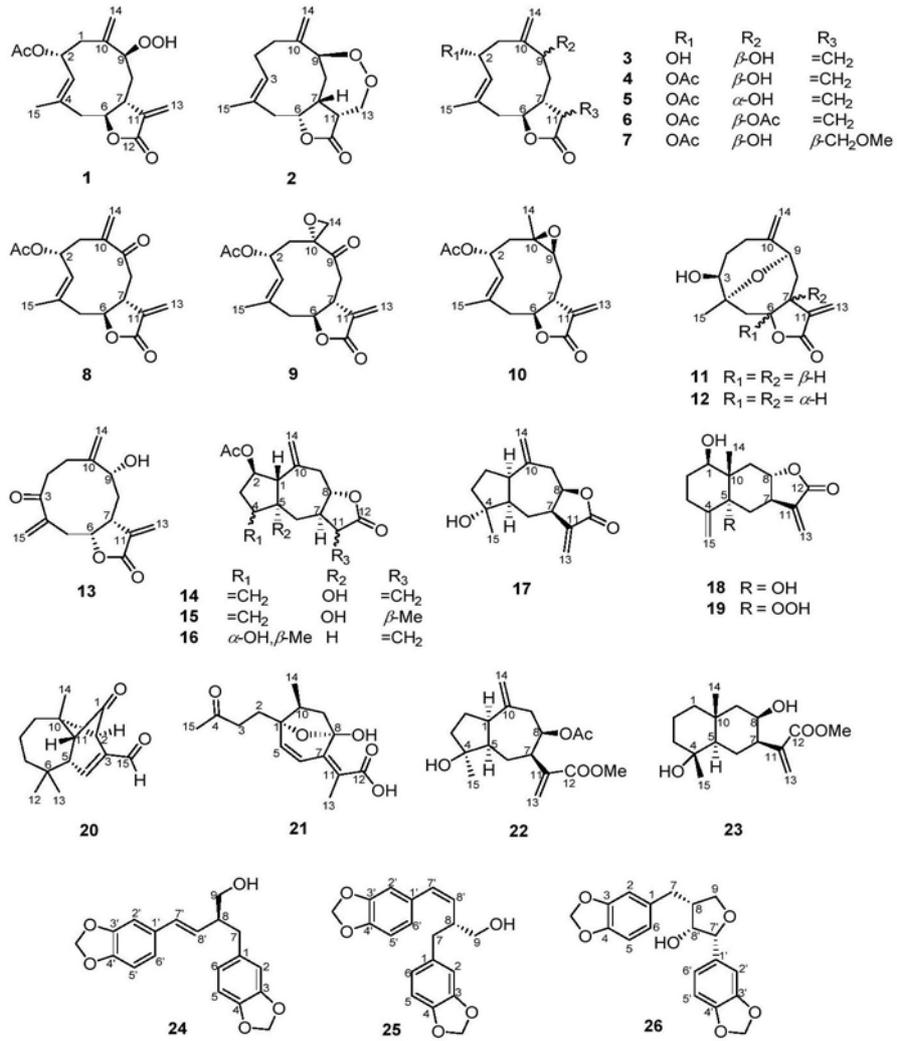


图1