

中 药 青 蒿 化 学 成 分 的 研 究 I

屠呦呦 倪慕云 钟裕容 李兰娜
崔淑莲 张慕群 王秀珍 梁晓天*

(中医研究院中药研究所)
(中国医学科学院药物研究所, 北京)*

提要 近年来我们对中药青蒿的化学成分进行了较系统的研究, 其中抗疟有效成分—青蒿素(qinghaosu)为具有过氧基的新倍半萜内酯, 有专文报道^(1~4)。本文报道其它倍半萜内酯, 黄酮, 香豆素及挥发油的分离鉴定, 其中青蒿甲素及丙素(qinghaosu I 及 III)为新化合物。

中药青蒿为常用中药之一, 在我国已有二千多年沿用历史, 除截疟外, 尚有清热凉血等功效。

青蒿的化学成分据文献报道有挥发油, 油中含有蒿酮(artemisia ketone), 异蒿酮(iso-artemisia ketone), 按油精(cineol), 左旋樟脑(1-camphor), 丁香烯(caryophyllene), α -蒎烯(α -pinene), 倍半萜烯醇及酯类等^(5,6), 两种香豆素—东莨菪内酯(scopoletin)及东莨菪甙(scopolin)⁽⁷⁾, 烯炔化合物⁽⁸⁾, 倍半萜内酯—arteannuin A 及 B^(9,10), 黄酮—万寿菊黄素 6,7,3',4'-四甲基醚(quercetagetin 6,7,3',4'-tetramethyl ether)⁽¹¹⁾, 廿九烷, 廿五烷, 饱和烷酮, 烷醇及 β -香树脂的乙酸酯(β -amyrin acetate)⁽¹²⁾等。

我们从中药青蒿(菊科艾属植物 *Artemisia annua* L.)的脂溶性部分, 经硅胶柱层析, 分离得到六种结晶, 根据光谱数据, 化学反应及 X-射线单晶分析确定了化学结构。其中四种为倍半萜内酯, 一种为黄酮醇, 一种为香豆素。青蒿素(1), 青蒿甲素(2)及青蒿丙素(4)为新型倍半萜内酯。此外还对青蒿挥发油的主要成分进行了分离及鉴定。

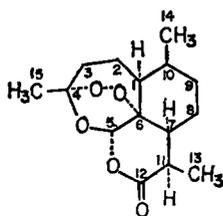
青蒿甲素(qinghaosu I)为无色针状结晶, 熔点 190~191°C, $[\alpha]_D^{25} - 50^\circ$ (C=0.02, 氯仿), 质谱分子量 m/e 206 (M^+), 分子式为 $C_{13}H_{18}O_2$ 。它的红外光谱有 γ -内酯 (1760 cm^{-1}) 的吸收峰, 核磁共振在 δ 0.75 (3H, br, C_{12} - CH_3) 及 1.83 (3 H, s, C_{13} - CH_3) 有二个甲基峰, 由于双键的影响, 13-位甲基在较低场出现。在 5.60 (1H, br, C_3 -H) 有一个双键上的氢峰, 在 2.85 (1 H, br, s, C_7 -H) 及 4.60 (1 H, br, C_5 -H) 有二个次甲基峰。由 X-射线单晶分析⁽¹³⁾ 确定其化学结构为(2)。甲素经 $LiAlH_4$ 还原成二醇化合物, 与 2-苯基丁酸酐⁽¹⁴⁾ 反应, 所回收的 2-苯基丁酸 $[\alpha]_D^{25} - 8^\circ$ (含水吡啶)。围绕 5-位醇的集团, 6-位较 4-位的空间位阻为大, 因此(2)的绝对构型应如式中所示。

青蒿乙素(qinghaosu II)为无色方形结晶, 熔点 151~153°C, $[\alpha]_D^{25} - 73.5^\circ$ (C=1.01, 甲醇)。质谱, 红外光谱, 核磁氢谱以及结晶学参数均与 arteannuin B⁽⁹⁾ 一致, 其结构为(3)。

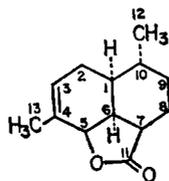
青蒿丙素(qinghaosu III)为无色针状结晶, 熔点 109~110°C, 质谱分子量 m/e 266 (M^+), 分子式 $C_{16}H_{22}O_4$ 。红外光谱有 δ -内酯 (1750 cm^{-1}) 的吸收峰, 核磁共振谱与青蒿素非

本文于1980年3月3日收到。

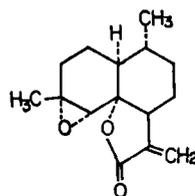
常近似, 在 δ 0.88(3 H, d, $J=5$ Hz), 1.07(3 H, d, $J=6$ Hz) 及 1.40(3 H, s) 有三个甲基峰, 在 3.02(1 H, m) 及 5.5(1 H, s) 有两个亚甲基峰。上述数据与青蒿素氢化产物⁽²⁾一致, 其结构为(4)。



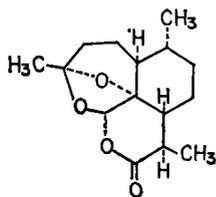
(1) 青蒿素



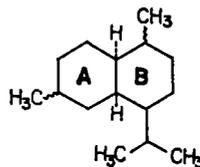
(2) 青蒿甲素



(3) 青蒿乙素



(4) 青蒿丙素



(5) amorphane

由青蒿中现有的四个倍半萜内酯的生源关系来看, 都属于 amorphane(5)⁽¹⁵⁾类型, 其特征是 A B 环顺联, 异丙基与桥头氢呈反式关系。在(1)与(4)中, A 环碳架均被一个氧原子所打断。异丙基的氧化程度则以(2)为最高, 其中两个甲基均已失去。

黄酮甲为黄色针状结晶, 熔点 171~172°C, 质谱分子量 m/e 374 (M^+), 分子式为 $C_{19}H_{18}O_3$ 。与盐酸-镁粉反应呈红色, 紫外光谱 λ_{max}^{OH} nm 210, 257, 277, 351, 红外光谱有羰基 (1650 cm^{-1}) 及羟基 (3420 cm^{-1}) 的吸收峰, 核磁共振($CF_3\text{COOH}$) 在 δ 3.90(3 H, s), 3.98(6 H, s) 及 4.06(3 H, s) 有四个甲氧基峰, (DMSO- d_6) 在 9.40 ($G_3\text{-OH}$) 及 12.60 ($G_6\text{-OH}$) 有二个羟基峰。上述数据与万寿菊黄素 6,7,3',4'-四甲基醚⁽¹¹⁾一致, 即 3,5-二羟基,6,7,3',4'-四甲氧基黄酮醇。

香豆素为无色针状结晶, 熔点 204~206°C, 紫外下呈蓝色荧光, 与合成品混熔及红外光谱对照证明为东莨菪内酯(scopoletin)⁽⁷⁾, 即 6-甲氧基-7-羟基香豆素。

青蒿挥发油经气相色谱标准品添加法及光谱分析鉴定, 其主要成分为莰烯(camphene), 异蒿酮(iso-artemisia ketone), 左旋樟脑(l-camphor) β -丁香烯(β -caryophyllene) 及 β -蒎烯(β -pinene) 约占挥发油全量的 70% 左右。

实 验 部 分

熔点均未校正。红外光谱用 IR-S 型仪测定, 溴化钾压片。核磁共振谱用 JNMG-60 型 60 兆周测定, 以四甲基硅烷为内标, δ 值单位为 ppm, J 值为赫。质谱用 JMS-02B 型仪测定。气相色谱层用 SP-2B05 型仪测定。

(一) 青蒿甲素及乙素的提取和分离

取北京市售青蒿叶, 加乙醚浸泡, 乙醚浓缩液用 2% 氢氧化钠水溶液除去酸性部分(供分离黄酮醇及香豆素用), 立即用水洗至中性, 脱水后浓缩成膏状, 拌聚酰胺粉用 47% 乙醇(V/V) 浸泡, 浸取液浓缩后用乙醚提取, 醚液脱水浓缩拌硅胶进行柱层析, 用石油醚-乙酸乙酯洗脱。从石油醚-乙酸乙酯(90:10) 部分得到青蒿甲素, 石油醚-乙酸乙酯(85:15) 部分得

到青蒿乙素。

1. 青蒿甲素的精制和鉴定

粗品经硅胶薄层证明为单一点石油醚-乙酸乙酯(1:1), 2%香夹兰醛-硫酸显紫红色, 用乙醇重结晶两次, 得无色针状结晶(2), 质谱 m/e (相对强度) 206(M^+100), 191(24), 178(21), 167(8), 163(32), 149(32), 145(18), 136(26), 135(39), 119(26), 108(39), 105(42), 95(84), 83(32), 69(24), 55(45), 44(37), 41(42); 元素分析 $C_{15}H_{18}O_2$ 计算值% C75.72, H8.73; 实测值% C75.81, H8.22; 红外光谱, 2840(强), 1760(强), 1443(中), 1358(中), 1305(中), 1260(弱), 1235(中), 1215(弱), 1185(强), 1160(强), 1135(弱), 1085(弱), 1030(弱), 994(强), 980(中), 960(强), 920(中), 893(中), 853(中), 830(中), 818(中), 750(弱), 732(弱) cm^{-1} 。

2. 青蒿乙素的精制和鉴定

粗品经硅胶薄层证明为单一点石油醚-乙酸乙酯(1:1), 2%香夹兰醛-硫酸显蓝色, 用乙醇再结晶两次, 得无色方晶(3)。质谱 m/e 248(M^+), 231, 206, 190, 177, 162, 149, 133, 121, 105, 91, 79, 67, 55, 43; 元素分析 $C_{15}H_{20}O_3$ 计算值% C72.6, H8.06; 实测值% C72.09, H8.14; 红外光谱 2830(强), 1770(强), 1670(弱), 1625(弱), 1450(中), 1420(中), 1380(中), 1260(中), 1200(中), 1180(中), 1150(中), 1140(中), 1110(中), 1070(中), 990(中), 960(中), 945(中), 864(中), 818(中), 803(弱), 720(弱) cm^{-1} ; 核磁共振谱 $[(CD_3)_2CO:CCl_4 1:1]$ δ 0.97(3H, d, $J=6Hz$, $C_{14}-CH_3$), 1.27(3H, s, $C_{15}-CH_3$), 2.60(1H, s, C_5-H), 2.72(1H, br, C_7-H), 5.44(1H, d, $J=3Hz$, $C_{13}-H$), 5.96(1H, d, $J=3Hz$, $C_{13}-H$)。

(二) 黄酮醇及香豆素的提取和分离

取上述 2% NaOH 提取液加浓盐酸至 pH2, 有沉淀析出, 再用乙醚萃取, 醚液经水洗至中性, 脱水后浓缩拌硅胶进行柱层析, 用石油醚-乙酸乙酯洗脱。从石油醚-乙酸乙酯(65:35)部分, 顺次得到黄酮甲、香豆素和黄酮乙(待鉴定)。

1. 黄酮甲的精制和鉴定

粗品经纸层析证明为单一点(国产新华滤纸, 30%醋酸水溶液, 1%三氯化铝溶液显色), 用乙醇重结晶两次, 得黄色针状结晶, 对盐酸-镁粉反应呈红色, 熔点 $171\sim 172^\circ C$, 质谱 m/e (相对强度) 374(M^+100), 359(58), 355(15), 341(9), 331(10), 316(5), 301(4), 231(3), 217(1), 197(2), 187(3), 181(4), 173(5), 164(6), 151(6), 142(5), 135(4), 97(3), 83(3), 69(8), 57(6), 43(6); 紫外光谱 λ_{max} nm 210, 257, 277, 351(甲醇); 210, 273, 387(三氯化铝), 233, 251, 279, 391(甲醇钠); 210, 257, 273, 350(醋酸钠)。红外光谱 3420(强), 2960(中), 1650(强), 1600(强), 1550(中), 1518(强), 1458(强), 1350(强), 1268(强), 1210(强), 1160(中), 1120(中), 1090(弱), 1060(弱), 1025(弱), 1000(中), 980(中), 870(弱), 804(中), 730(弱) cm^{-1} ; 核磁共振谱 (CF_3COOH) δ 3.90(3H, s, $C_{4'}-OCH_3$), 3.98(6H, s, $C_6, C_{3'}-OCH_3$), 4.06(3H, s, C_7-OCH_3), 6.97(1H, s, C_8-H), 7.09(1H, d, $J=8Hz$, $C_5'-H$), 7.93(1H, q, $J=2, 8Hz$, $C_6'-H$), 8.01(1H, d, $J=2Hz$, $C_2'-H$); (DMSO- d_6); 9.40(C_3-OH), 12.60(C_5-OH)。

2. 香豆素的精制和鉴定

粗品经硅胶薄层证明为单一点(石油醚-乙酸乙酯 1:1, 显蓝色荧光), 用乙醇重结晶两次, 得无色针状结晶, 熔点 $204\sim 206^\circ C$, 与东莨菪内酯合成品混熔, 熔点不降。红外光谱 3360(中), 1710(强), 1610(中), 1570(强), 1510(中), 1430(弱), 1380(弱), 1290(强), 1140(中), 1020(中), 920(弱), 860(中), 820(弱) cm^{-1} 。

(三) 青蒿丙素的提取和分离

取四川酉阳产青蒿经汽油浸泡后的残渣,加乙醚浸泡,浸取液浓缩拌硅胶进行柱层析,用石油醚-乙酸乙酯洗脱。从石油醚-乙酸乙酯(9:1)部分,得到三种白色结晶,其中一种为青蒿丙素。

青蒿丙素的精制和鉴定 粗品经硅胶薄层证明为单一点(石油醚-乙酸乙酯1:1,2%香夹兰醛-硫酸显红色转棕色),用乙醇重结晶两次,得无色针状结晶(4)。质谱 m/e (相对强度) 266(M^+ 14), 238(3), 224(29), 222(36), 210(10), 206(5), 195(16), 192(8), 178(8), 165(100), 151(50), 135(13), 124(25), 107(11), 93(11), 81(6), 69(8), 55(16), 43(44); 红外光谱: 2940(强), 1750(强), 1450(中), 1390(中), 1360(弱), 1340(中), 1260(弱), 1178(中), 1134(中), 1104(弱), 1075(弱), 1050(弱), 1010(强), 865(中) 845(弱), 770(弱) cm^{-1} 。

(四) 挥发油的提取分离和鉴定

福建厦门产青蒿*经水蒸汽蒸馏,脱水得淡黄色油状液体,得率 0.2~0.25%, d_4^{20} 0.9103, n_D^{20} 1.482, $[\alpha]_D^{26}$ -18° ($G=0.05$, 无水乙醇), 经气相色谱**测定,含有 16 个成分。通过减压分馏(18mm),取不同馏分样品,进行硅胶*柱层析,得到一种结晶及四种油状物,经鉴定为左旋樟脑(24.6%),异蒿酮(16.7%), β -丁香烯(12.7%),茨烯(7.8%), β -蒎烯(7.1%)。

茨烯的分离和鉴定取 40~60 $^\circ\text{C}$ 馏份,经硅胶柱层析,用石油醚洗脱,得一无色液体,以气相色谱标准品添加法测定,保留时间与茨烯相同,红外光谱也与茨烯⁽¹⁶⁾一致。

β -蒎烯的分离和鉴定取 68 $^\circ\text{C}$ 馏份,经硅胶柱层析,用石油醚洗脱,得一无色油状物,以气相色谱标准品添加法测定,保留时间与 β -蒎烯相同。

异蒿酮的分离和鉴定取 68~90 $^\circ\text{C}$ 馏份,经硅胶柱层析,用 5%乙酸乙酯-石油醚洗脱,得一浅黄绿色油状物,其红外及紫外光谱均与文献⁽⁶⁾一致。

左旋樟脑的分离和鉴定继异蒿酮之后,仍用 5%乙酸乙酯-石油醚洗脱,得一无色结晶,有升华性, $[\alpha]_D^{16}$ -12.8° ($G=0.025$, 乙醇)。经升华精制,以气相色谱标准品添加法测定,保留时间与左旋樟脑相同,红外光谱也与文献⁽¹⁷⁾一致。

β -丁香烯的分离和鉴定取分馏后的残留物,经硅胶柱层析,用石油醚洗脱,得一无色油状液体,以气相色谱标准品添加法测定,保留时间与 β -丁香烯相同,红外光谱也与文献⁽¹⁸⁾一致。

参 考 文 献

1. 青蒿素结构研究协作组: 一种新型的倍半萜内酯—青蒿素。科学通报 22:142, 1977
2. 刘静明等: 青蒿素的结构和反应。化学学报 37:129, 1979
3. 新医药杂志记者: 在中西医结合道路上乘胜前进—记青蒿素治疗疟疾科研成果鉴定。新医药学杂志 1:10, 1979
4. 青蒿研究协作组: 抗疟新药青蒿素的研究。药学通报 14:49, 1979
5. 竹本常松, 中薬正: クリニンジンの精油成分。薬学雑誌 77:1307, 1957
6. 中島正: クソニンジンの精油成分, 薬学雑誌 82:1, 323, 1962
7. Saitbaeva I. M, et al: Coumarins from *Artemisia annua*. *Khim Prir Soedin* 6:758, 1970; *C A* 74:95, 433 h, 1971
8. Bonlmann F, et al: Constituents of *Artemisia afra*. *Phytochem* 11:2, 329, 1972
9. Jeremic D, et al: A new type of sesquiterpene lactone isolated from *Artemisia annua* L. *Tetra Lett* 32:3039, 1973
10. Jeremic D, et al: *The 8th International Symposium on Chemistry of Natural Products*, New Delhi,

* 北京及四川酉阳产青蒿挥发油主要成分基本上相同,只是含量有差别。因与厦门医药研究所协作进行青蒿挥发油治疗气管炎的研究,故重点研究了厦门产青蒿挥发油成分。

** 10%阿皮松-L 白色担体,柱温 90~220 $^\circ\text{C}$ (6 $^\circ\text{C}/\text{分}$), 氢火焰离子鉴定器。

* 上海五四农场化工厂, 100~180目, 120 $^\circ\text{C}$ 活化 2~3 小时。

- p 222, 1972 (Cited from 11)
11. Djermanovic M, et al: A new flavonol from *Artemisia annua*. *Phytochem* 14:1,873, 1975
 12. Ulubelen A, et al: phytochemical investigation of the herba of *Artemisia annua*. *Planta Medica* 29: 258, 1976
 13. 中国科学院生物物理研究所: 待发表
 14. Scott A I, et al: *Chem Commun* 1184, 1964; *Tetra* 27:2339, 1971
 15. Vlahov R, et al: On terpenes. *Coll Czech Chem Comm* 32:822, 1967
 16. *The Sadtler Infrared Spectra*, 6049
 17. *Ibid* 4997
 18. Motl H M, et al: *Sammlung der Spektren und Physikalischen Konstanten, Teil I Sesquiterpene*, p 176, Akademie-verlag, Berlin, 1960

STUDIES ON THE CONSTITUENTS OF ARTEMISIA ANNUA L.

Tu Youyou, Ni Muyun, Zhong Yurong, Li Lanna,
Gui Shulian, Zhang Muqun, Wang xiuzhen and Liang Xiaotian*

(*Institute of Chinese Materia Medica, Academy of Traditional Chinese Medicine;*

* *Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing.*)

ABSTRACT

Six crystalline components were isolated from the lipophilic fraction of *Artemisia annua* L. They have been identified as four sesquiterpenes, one flavonol and one coumarin. Qinghaosu I and III are new sesquiterpenes. Five main constituents, camphene, iso-artemisia ketone, 1-camphor, β -carophyllene and β -pinene were identified from the volatile oil of this herb.