

烈香杜鹃化学成分研究

范民霞^{1,2}, 赵建强^{1,2}, 苑祥^{1,2}, 陶燕铎¹, 邵赞¹, 梅丽娟^{1*}

1. 中国科学院西北高原生物研究所/中国科学院藏药研究重点实验室, 青海省藏药研究重点实验室, 青海 西宁 810000

2. 中国科学院大学, 北京 100000

摘要: 目的 对烈香杜鹃 *Rhododendron anthopogonoides* 的化学成分进行研究。方法 采用 Sephadex LH-20、MCI、硅胶柱色谱和制备液相色谱等手段进行分离纯化, 利用理化性质及波谱数据鉴定化合物结构。结果 从烈香杜鹃醋酸乙酯部位分离出 10 个化合物, 分别鉴定为咖啡酸(1)、反式阿魏酸(2)、山柰酚(3)、二氢槲皮素(4)、去甲丁香色原酮(5)、4-(3,4-二羟基苯基)-2-丁酮(6)、3,5-二羟基甲苯(7)、熊果酸(8)、3,4-二羟基苯甲酸乙酯(9)、procurecumenol(10)。结论 化合物 1~3、5~7、9、10 均为首次从烈香杜鹃中分离得到, 化合物 2、6、9、10 为首次从杜鹃属植物中分离得到。

关键词: 烈香杜鹃; 咖啡酸; 反式阿魏酸; 山柰酚; 去甲丁香色原酮; 熊果酸

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2016)21-3769-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.21.003

Chemical constituents from *Rhododendron anthopogonoides*

FAN Min-xia^{1,2}, ZHAO Jian-qiang^{1,2}, YUAN Xiang^{1,2}, TAO Yan-duo¹, SHAO Yun¹, MEI Li-juan¹

1. Key Laboratory of Tibetan Medicine Research, Chinese Academy of Sciences, Qinghai Key Laboratory of Tibetan Medicine Research, Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academy of Sciences, Xining 810000, China

2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100000, China

Abstract: Objective To study the chemical compositions of *Rhododendron anthopogonoides*. **Methods** The chemical constituents were isolated from *R. anthopogonoides* by Sephadex LH-20, MCI, silica gel column chromatography, and preparative-HPLC. The structures were assigned by physicochemical property and spectroscopic data. **Results** Ten compounds have been isolated from *R. anthopogonoides* and their structures were indentified as caffeic acid (1), trans-ferulic acid (2), kaempferol (3), dihydroquercetin (4), noreugenin (5), 4-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-butanone (6), 3,5-dihydroxy toluene (7), ursolic acid (8), ethyl 3,4-dihydroxybenzoate (9), and procurecumenol (10). **Conclusion** Compounds 1—3, 5—7, 9, and 10 are obtained from *R. anthopogonoides* for the first time. Compounds 2, 6, 9, and 10 are obtained from the plants of *Rhododendron* L. for the first time.

Key words: *Rhododendron anthopogonoides* Maxim.; caffeic acid; trans-ferulic acid; kaempferol; noreugenin; ursolic acid

烈香杜鹃 *Rhododendron anthopogonoides* Maxim. 为杜鹃花科 (Ericaceae) 杜鹃花属 *Rhododendron* L. 植物, 俗称小叶枇杷, 是藏药达理的成分之一^[1], 生长于 2 900~4 100 m 的高山地区, 主要分布于青海、甘肃、云南、山西、陕西等地, 资源丰富^[2]。烈香杜鹃味辛、苦, 性微温, 具有止咳、祛痰、平喘、清热解毒、健胃消肿之功效^[3]。藏医以烈香杜鹃的花、叶、嫩枝入药。藏医用金诃甘露药浴液治疗类风湿性关节炎, 具有较好的临床效果, 而烈香杜鹃是金诃甘露药浴液 5 味藏药主要

药味之一^[4]。早在 1971 年烈香杜鹃片被全国推广, 用于治疗慢性支气管炎, 具有疗效高、祛痰作用好、毒性小等特点。有研究表明, 烈香杜鹃的根、茎、叶、花具有多种药理活性, 有较大的开发价值。

目前, 烈香杜鹃中已分离鉴定出的化学成分有挥发油类、黄酮类、三萜类、甾体类、香豆素类等^[5]。且有研究表明烈香杜鹃的活性部位为醋酸乙酯部位^[6]。鉴于烈香杜鹃具有极高的药用价值, 为了进一步完善对烈香杜鹃化学成分的研究, 本实验从烈香杜鹃的醋酸乙酯部位中分离出了 10 个化学成分,

收稿日期: 2016-05-20

基金项目: 青海省重大科技专项 (2014-GX-A3A-01)

作者简介: 范民霞 (1990—), 女, 硕士在读, 研究方向为天然药物化学。Tel: 17797185869 E-mail: 1028936921@qq.com

*通信作者 梅丽娟, 女, 本科, 研究员, 主要从事植物资源研究。E-mail: meilijuan111@163.com

分别鉴定为咖啡酸 (caffeic acid, **1**)、反式阿魏酸 (trans-ferulic acid, **2**)、山柰酚 (kaempferol, **3**)、二氢槲皮素 (dihydroquercetin, **4**)、去甲基丁香色原酮 (noreugenin, **5**)、4-(3,4-二羟基苯基)-2-丁酮 [4-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-butanone, **6**]、3,5-二羟基甲苯 (3,5-dihydroxy toluene, **7**)、熊果酸 (ursolic acid, **8**)、3,4-二羟基苯甲酸乙酯 (ethyl 3,4-dihydroxybenzoate, **9**)、procumamol (10)。其中化合物 **1**~**3**、**5**~**7**、**9**、**10** 均为首次从烈香杜鹃中分离得到, 化合物 **2**、**6**、**9**、**10** 为首次从杜鹃属植物中分离得到。

1 仪器与材料

Agilent 1200 高效液相色谱 (Agilent 公司); 柱色谱硅胶 (100~200 目); NP-7100C 型制备液相色谱 (江苏汉邦科技有限公司); 薄层用硅胶 H (青岛海洋化工厂); Bruker AV600 型核磁共振仪 (Bruker 公司); Fisher 色谱级甲醇; 其他试剂均为分析纯。

干燥的烈香杜鹃茎叶购买于青海省西宁市中药市场, 由中国科学院西北高原生物研究所梅丽娟研究员鉴定为烈香杜鹃 *Rhododendron anthopogonoides* Maxim.。

2 提取与分离

干燥的烈香杜鹃茎叶 10 kg, 粉碎过 40 目筛, 95%乙醇回流提取 3 次, 每次 3 h, 料液比为 1:10, 提取液合并、滤过, 减压浓缩, 得总浸膏 1.81 kg。将浸膏悬浮于水中, 依次用石油醚 (60~90 °C)、醋酸乙酯和正丁醇萃取, 其中醋酸乙酯部位得 559 g。醋酸乙酯部位拌样上硅胶柱色谱, 石油醚-丙酮 (20:1→1:1) 梯度洗脱, 得到 A (385 g)、B (48.6 g)、C (117.8 g) 及 D (7.6 g) 4 个部分。将 A 上硅胶柱色谱, 以石油醚-醋酸乙酯 (20:1→1:1) 梯度洗脱, 得到 11 个组分 Fr. A1~A11, Fr. A7 (60 g) 过 MCI, 以甲醇-水 (30%、50%、70%、90%、100%) 梯度洗脱, 得到 4 个组分 Fr. A7-1~A7-4。Fr. A7-1 (15.3 g) 上硅胶柱色谱, 以丙酮-氯仿 (10:1→1:1) 梯度洗脱得到化合物 **1** (55.0 mg)、**2** (15.7 mg)、**5** (10.1 mg)。Fr. A7-2 (18.8 g) 反复过硅胶柱色谱, 经 HPLC 制备得化合物 **6** (5.2 mg)、**7** (7.3 mg)、**8** (3.8 mg)、**9** (6.4 mg)。Fr. A7-3 (9.7 g) 反复过硅胶柱色谱, 经 HPLC 制备得化合物 **10** (9.1 mg)。Fr. A9 (85 g) 经 Sephadex LH-20, 氯仿-甲醇 (1:1) 洗脱得到化合物 **3** (11.3 mg)、**4** (2.7 mg)。

3 结构鉴定

化合物 **1**: 淡黄色结晶 (甲醇)。溴酚蓝颜色反应为黄色, 表明有羧基存在。三氯化铁-铁氰化钾反应为蓝色, 说明是酚酸类物质。¹H-NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ : 6.18 (1H, d, J = 16.8 Hz, H-8), 7.84 (1H, d, J = 16.8 Hz, H-7), 7.44 (1H, d, J = 2.2 Hz, H-2), 6.79 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz, H-6), 6.71 (1H, d, J = 8.6 Hz, H-5)。同时在 3 种不同类型溶剂系统中与咖啡酸对照品共薄层, 2 者的 R_f 值和显色行为均吻合。基于以上波谱数据和理化性质^[7], 鉴定化合物 **1** 为咖啡酸。

化合物 **2**: 针状结晶 (甲醇)。溴酚蓝颜色反应为黄色, 表明有羧基存在, 三氯化铁-铁氰化钾反应为蓝色, 说明是酚酸类物质。¹H-NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ : 6.21 (1H, d, J = 15.9 Hz, H-8), 7.49 (1H, d, J = 15.9 Hz, H-7), 6.99 (1H, brs, H-2), 6.89 (1H, d, J = 6.6 Hz, H-5), 6.74 (1H, brs, J = 6.6 Hz, H-6)。碳谱中, 低场区存在 9 个 sp² 杂化碳信号。其中 δ 170.2 为羰基碳信号。高场区 δ 53.2 表明存在甲氧基碳信号。基于以上波谱数据和理化性质^[8], 鉴定化合物 **2** 为反式阿魏酸。

化合物 **3**: 黄色粉末。FeCl₃ 显色反应、HCl-Mg 显色反应呈阳性, 254 nm 紫外灯下显蓝色荧光, 说明是黄酮类。¹H-NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ : 6.17 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-6), 6.40 (1H, brs, H-8), 8.09 (2H, d, J = 8.1 Hz, H-2', 6'), 6.89 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-3', 5'); ¹³C-NMR (150 MHz, Methanol-*d*₄) δ : 148.0 (C-2), 137.1 (C-3), 177.4 (C-4), 162.7 (C-5), 99.3 (C-6), 165.6 (C-7), 94.5 (C-8), 158.3 (C-9), 104.6 (C-10), 123.7 (C-1'), 130.7 (C-2'), 116.3 (C-3'), 160.6 (C-4'), 116.3 (C-5'), 130.7 (C-6')。基于以上波谱数据和理化性质^[9], 鉴定化合物 **3** 为山柰酚。

化合物 **4**: 淡黄色粉末。HCl-Mg 粉反应呈阳性。¹H-NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ : 6.96 (1H, brs, H-2'), 6.84 (1H, brd, J = 7.8 Hz, H-6'), 6.80 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-5'), 5.92 (1H, brs, H-8), 5.88 (1H, brs, H-6), 4.51 (1H, brs, J = 11.4 Hz, H-2), 4.49 (1H, brs, J = 11.4 Hz, H-3); ¹³C-NMR (150 MHz, Methanol-*d*₄) δ : 85.0 (C-2), 73.5 (C-3), 198.2 (C-4), 164.3 (C-5), 97.2 (C-6), 168.8 (C-7), 96.2 (C-8), 165.2 (C-9), 101.6 (C-10), 129.7 (C-1'), 120.8 (C-2'), 146.2 (C-3'), 147.0 (C-4'), 115.8 (C-5'), 115.9 (C-6')。基于以上波谱数据和理化性质^[10], 鉴定化合物 **4** 为二氢槲皮素。

化合物**5**: 针状结晶(丙酮)。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ : 2.36 (3H, s, 1'-CH₃), 6.06 (1H, s, H-3), 6.18 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-6), 6.31 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, Methanol- d_4) δ : 169.44 (C-2), 109.05 (C-3), 184.13 (C-4), 163.41 (C-5), 100.16 (C-6)。基于以上波谱数据和理化性质^[11], 鉴定化合物**5**为去甲基丁香色原酮。

化合物**6**: 无色粉末。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ : 6.66 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-5), 6.62 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-2), 6.50 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz, H-6), 2.72 (3H, brs, H-4'), 2.71 (2H, t, J = 2.4 Hz, H-3'), 2.12 (3H, s, H-1'); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, Methanol- d_4) δ : 134.1 (C-1), 116.5 (C-2), 146.6 (C-3), 144.6 (C-4), 116.6 (C-5), 120.6 (C-6), 30.4 (C-1'), 46.4 (C-2'), 211.6 (C-3'), 30.2 (C-4')。基于以上波谱数据和理化性质^[12], 鉴定化合物**6**为4-(3,4-二羟基苯基)-2-丁酮。

化合物**7**: 无色油状物。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ : 6.13 (2H, s, H-2, 6), 6.08 (1H, s, H-4), 2.15 (3H, s, 1-CH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, Methanol- d_4) δ : 141.2 (C-1), 109.4 (C-2, 6), 159.0 (C-3, 5), 100.5 (C-4), 21.5 (1-CH₃)。基于以上波谱数据和理化性质^[13], 鉴定化合物**7**为3,5-二羟基甲苯。

化合物**8**: 白色无定形粉末。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ : 5.25 (1H, brs, H-12), 3.17 (1H, dd, J = 11.7, 4.4 Hz, H-3), 2.22 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-18), 1.37 (3H, brs, CH₃), 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₃), 1.13 (3H, s, CH₃), 0.99 (3H, m, CH₃), 0.90 (3H, d, J = 6.3 Hz, H-30), 0.86 (3H, s, 1-CH₃), 0.79 (3H, brs, H-29); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, Methanol- d_4) δ : 39.8 (C-1), 27.9 (C-2), 79.7 (C-3), 40.4 (C-4), 56.7 (C-5), 19.5 (C-6), 31.8 (C-7), 43.2 (C-8), 46.7 (C-9), 34.3 (C-10), 20.9 (C-11), 126.9 (C-12), 139.6 (C-13), 40.8 (C-14), 28.7 (C-15), 24.1 (C-16), 46.4 (C-17), 54.3 (C-18), 40.0 (C-19), 39.8 (C-20), 29.2 (C-21), 38.1 (C-22), 25.3 (C-23), 14.5 (C-24), 16.0 (C-25), 16.7 (C-26), 21.6 (C-27), 181.6 (C-28), 17.7 (C-29), 19.5 (C-30)。基于以上波谱数据和理化性质^[14], 鉴定化合物**8**为熊果酸。

化合物**9**: 无色结晶(醋酸乙酯)。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ : 7.42 (1H, brs, H-2), 7.41 (1H, brd, H-6), 6.80 (1H, d, J = 7.9 Hz, H-5), 4.29 (2H, q, J = 7.0 Hz, H-8), 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz, H-9);

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, Methanol- d_4) δ : 168.5 (C=O), 151.8 (C-4), 146.3 (C-3), 123.7 (C-6), 123.0 (C-1), 117.5 (C-5), 115.9 (C-2), 61.8 (-O-CH₂), 14.8 (CH₃)。基于以上波谱数据和理化性质^[15], 鉴定化合物**9**为3,4-二羟基苯甲酸乙酯。

化合物**10**: 棕色油状物。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ : 1.20 (3H, s, H-15), 1.61 (1H, m, H-2a), 1.71 (3H, s, H-12), 1.76 (3H, s, H-13), 1.89 (3H, s, H-14), 1.85 (2H, m, H-3), 1.80 (1H, m, H-5), 1.97 (1H, dd, J = 7.9, 3.7 Hz, H-2b), 2.23 (1H, dd, J = 15.7, 12.3 Hz, H-6a), 2.43 (1H, dd, J = 18.5, 9.1 Hz, H-1), 2.58 (1H, d, J = 15.7 Hz, H-6b), 5.82 (1H, brs, H-9); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, Methanol- d_4) δ : 21.4 (C-12), 22.6 (C-13), 23.8 (C-14), 24.4 (C-15), 27.9 (C-2), 40.4 (C-6), 29.5 (C-3), 51.6 (C-1), 54.9 (C-5), 80.7 (C-4), 129.7 (C-9), 137.6 (C-11), 137.7 (C-7), 158.7 (C-10), 201.1 (C-8)。基于以上波谱数据和理化性质^[16], 鉴定化合物**10**为procumumenol。

4 讨论

烈香杜鹃为常用的中药材, 本实验在对其化学成分的研究中, 分离鉴定了10个单体化合物, 包括黄酮类、倍半萜类、三萜类、色原酮类、酚酸类等。其中化合物**2**、**6**、**9**、**10**为首次从杜鹃属植物中分离得到。本研究结果充实了杜鹃属植物化学成分研究的内容, 为烈香杜鹃及相关药用植物研究提供了借鉴和参考。

参考文献

- [1] 李雪峰, 金慧子, 陈刚, 等. 藏药达里的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2008, 20(3): 1125-1128.
- [2] 青海省药品检验所, 青海省藏医药研究所. 中国藏药 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1996.
- [3] 戴胜军, 陈若芸, 于德泉. 烈香杜鹃中的黄酮类成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(1): 44-47.
- [4] 戴胜军, 于德泉. 烈香杜鹃中的黄酮类化合物 II [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(23): 1830-1833.
- [5] 张娟红, 王荣, 贾正平, 等. 藏药烈香杜鹃研究概况 [J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(8): 104-106.
- [6] 戴胜军, 于德泉. 烈香杜鹃中的三萜类化合物 [J]. 中国天然药物, 2015, 3(6): 347-349.
- [7] 刘珊珊, 周兴清, 梁彩霞, 等. 吴茱萸水提取物化学成分研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(8): 58-64.
- [8] 冯生光, 覃耿垚, 刘红霞, 等. 姜黄素降解产物的分离鉴定及姜黄素的稳定性考察 [J]. 沈阳药科大学学报,

- 2009, 26(5): 361-365.
- [9] 胡喜兰, 朱 慧, 刘存瑞, 等. 凤仙花的化学成分研究 [J]. 中成药, 2003, 25(10): 833-834.
- [10] 巴寅颖, 刘倩颖, 石任兵, 等. 鬼箭羽中黄酮类化学成分研究 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 242-244.
- [11] 韩 莎, 纪 文, 杨尚军, 等. 拐芹地上部分化学成分的研究 [J]. 济宁医学院学报, 2013, 36(5): 320-322.
- [12] 肖 扬, 王立波, 金 刚, 等. 无梗五加果酚酸类化学成分的研究 [J]. 中国药物化学杂志, 2012, 22(3): 223-225.
- [13] 李干鹏, 罗 阳, 李尚秀, 等. 小叶杜鹃花的化学成分研究 [J]. 中草药, 2014, 45(15): 1668-1672.
- [14] 刘艳萍, 黄立刚, 李科凯, 等. 玫瑰树中非生物碱类化学成分研究 [J]. 中草药, 2015, 46(6): 798-802.
- [15] 黄敏珠, 陈海生, 刘建国, 等. 中药鬼针草化学成分的研究 [J]. 第二军医大学学报, 2006, 27(8): 888-891.
- [16] Jang M K, Lee H J, Kim J S, *et al.* A curcuminoid and two sesquiterpenoids from *Curcuma zedoaria* as inhibitors of nitric oxide synthesis in activated macrophages [J]. *Arch Pharm Res*, 2004, 27(12): 1220-1225.