

羊耳菊花的化学成分研究

杨 雁¹, 王于方¹, 赵 雷¹, 董 玫², 霍长虹¹, 顾玉诚³, 史清文^{1*}

1. 河北医科大学药学院 天然药物化学教研室, 河北 石家庄 050017

2. 河北医科大学基础医学院 毒物分析化学教研室, 河北 石家庄 050017

3. 先正达集团 Jealott's Hill 研究中心, 英国 RG42 6EY

摘要:目的 研究羊耳菊花 *Inula cappa* 的化学成分。方法 采用系统溶剂提取法结合各种色谱分离技术、理化性质和光谱数据鉴定结构。结果 从羊耳菊花中共分离得到 10 个化合物, 分别鉴定为木栓酮(1)、乙酸羽扇豆醇酯(2)、豆甾醇(3)、ineupatorolide B(4)、cleomiscosin C(5)、木犀草素(6)、3,4-二羟基苯甲酸(7)、芹菜素(8)、fortuneletin(9)、luteolin 4'-methyl ether(10)。结论 化合物 2、4、5、7、9、10 为首次从该植物中得到。

关键词: 旋覆花属; 羊耳菊; 木栓酮; 木犀草素; 芹菜素

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)06-1083-04

Chemical constituents of *Inula cappa* flowers

YANG Yan¹, WANG Yu-fang¹, ZHAO Lei¹, DONG Mei², HUO Chang-hong¹, GU Yu-cheng³, SHI Qing-wen¹

1. Department of Medicinal Nature Product Chemistry, College of Pharmaceutical, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

2. Hebei Key Laboratory of Forensic Medicine, Department of Forensic Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

3. Syngenta Jealott's Hill International Research Centre Bracknell, Berkshire RG42 6EY, United Kingdom

Key words: *Inula* L.; *Inula cappa* (Buch.-Ham.) DC.; friedelin; luteolin; apigenin

羊耳菊 *Inula cappa* (Buch.-Ham.) DC. 为菊科旋覆花属植物, 又名白牛胆、山白芷、见肿消, 为南方民间草药。在我国四川、云南、贵州、广西、广东、江西、福建、浙江等地均有分布。此种在越南、缅甸、泰国、马来西亚和印度等地也有分布。羊耳菊的地上部分和根入药, 有祛痰定喘、活血调经及跌打损伤等作用^[1]。云南文山、西畴等壮族县常作为消炎、消肿药使用^[2]。在傣族, 羊耳菊又名“纳罕”, 为傣医名方“雅叫哈顿散”的主药之一, 该复方临床上用于治疗感冒发烧、喉炎、咳嗽咳血、虚癆、心悸、月经不调及产后流血等症。目前从羊耳菊根及全草中得到的化学成分有倍半萜内酯、三萜、甾醇、蒽醌、黄酮、芳香化合物、酰胺类、有机酸, 其中以三萜和甾醇居多^[2]; 未见羊耳菊花的化学成分报道, 本课题组以云南省普洱产羊耳菊的花为研究对象, 对其不同极性部分的化学成分进行了分离, 比较花和其他部位化学成分的差异。

对所得的部分化合物进行广泛的活性筛选, 寻找新的活性成分。

本实验对干燥的羊耳菊花进行了系统的化学成分研究, 共分离得到 10 个化合物, 分别为木栓酮(friedelin, 1)、乙酸羽扇豆醇酯(lupeol acetate, 2)、豆甾醇(stigmasterol, 3)、ineupatorolide B(4)、cleomiscosin C(5)、木犀草素(luteolin, 6)、3,4-二羟基苯甲酸(3,4-dihydroxy-benzoic acid, 7)、芹菜素(apigenin, 8)、fortuneletin(9)、luteolin 4'-methyl ether(10)。化合物 2、4、5、7、9、10 为首次从该植物中得到。

1 药材、试剂和仪器

羊耳菊花 2007 年购自云南省普洱市, 由河北医科大学中药鉴定室聂凤褪教授鉴定为菊科羊耳菊 *Inula cappa* (Buch.-Ham.) DC. 花。标本(IC-2007-6-1)保存在河北医科大学药学院天然药物室。

薄层用硅胶 GF₂₅₄ (青岛海洋化工厂), 柱色谱

收稿日期: 2010-10-08

基金项目: 河北省自然科学基金项目(08B032, C2010000489); 河北省留学回国人员科技活动项目(2006-02); 河北省中医药管理局, 英国先正达研究基金会资助项目(2008-Hebei Medical University-Syngenta-02); 国家自然科学基金项目(81072551)

作者简介: 杨 雁(1985—), 女, 哈尼族, 云南普洱人, 硕士研究生, 从事天然药物的研究和开发。

*通讯作者 史清文 Tel: (0311)86265634 E-mail: shiqingwen@hebm.edu.cn

用胶硅 200~300、300~400 目(青岛海洋化工厂), 甲醇为色谱纯试剂(迪马, Fisher), 其余试剂均为分析纯试剂。

分析型高效液相色谱仪(Waters 2695 Separations Module-Waters 2996 Photodiode Array Detector), 超纯水仪(Millipore-Q), 暗箱式紫外分光仪(WD-9403C), 旋转薄膜蒸发器(LABOROTA4000, 德国博励行), 循环水式多用真空泵(SHB-3, 郑州长城仪器厂), 超声波清洗仪(KQ3200DE), 真空干燥箱(DZ-2A), 电子分析天平(BT124S), ^1H -NMR 核磁共振仪(Varian Unity Inova 400, Varian Unity Inova 500), ^{13}C -NMR 核磁共振仪(Varian Unity Inova 400)。

2 提取和分离

干燥的羊耳菊花(10 kg)用95%乙醇连续回流提取3次, 每次2 h, 趁热滤过, 合并滤液减压浓缩至膏状(2.3 kg), 即得到羊耳菊花的粗提物。将羊耳菊花的粗提物溶于水中形成悬浊液, 分别用石油醚、二氯甲烷和醋酸乙酯萃取, 得到石油醚部位(A, 225.4 g)、二氯甲烷部位(B, 70.0 g)和醋酸乙酯部位(C, 59.6 g)。

A 部位经硅胶柱色谱, 用石油醚-醋酸乙酯(40:1→1:1)梯度洗脱, 共分成8份(A1~A8)。其中A3有白色针状晶体析出, 用石油醚洗去颜色, 二氯甲烷重结晶得化合物1(80 mg)。A2经制备薄层色谱分离, 用石油醚-醋酸乙酯(20:1)展开, 经丙酮重结晶得化合物2(20 mg)。A6有白色片状结晶析出, 经二氯甲烷重结晶得化合物3(600 mg)。

B 部位经硅胶柱色谱, 石油醚-丙酮(4:1→1:2)梯度洗脱, 共分成5份(B1~B5)。其中B2约8.7 g, 经硅胶柱色谱, 石油醚-醋酸乙酯(10:1→1:1)梯度洗脱, 经丙酮重结晶得化合物4(2.9 g)。B3约5.8 g, 石油醚-醋酸乙酯(10:1→1:1)梯度洗脱, 重结晶得化合物5(8 mg)。

C 部位(59.6 g)用醋酸乙酯溶解后, 再用2.5% Na_2CO_3 萃取2次, Na_2CO_3 层用1%盐酸调节pH 2, 再用醋酸乙酯萃取, 无水 Na_2CO_3 脱水后得醋酸乙酯酸性部分35.5 g。通过反复硅胶柱色谱、Sephadex LH-20 和重结晶得方法分离纯化, 得化合物6(200 mg)、7(30 mg)、8(6 mg)、9(4 mg)、10(15 mg)。

3 结构鉴定

化合物1: 白色针状结晶(甲醇)。 ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) 图谱中显示8个甲基信号 δ 0.73 (3H,

s)、0.87 (3H, s)、0.88 (3H, s)、0.93 (3H, s)、1.00 (3H, s)、1.00 (3H, s)、1.05 (3H, s)、1.18 (3H, s); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 22.3 (C-1), 42.1 (C-2), 213.3 (C-3), 58.2 (C-4), 41.5 (C-5), 41.3 (C-6), 18.2 (C-7), 53.1 (C-8), 37.4 (C-9), 59.4 (C-10), 35.6 (C-11), 30.5 (C-12), 39.7 (C-13), 38.3 (C-14), 32.4 (C-15), 36.0 (C-16), 30.0 (C-17), 42.7 (C-18), 35.3 (C-19), 28.1 (C-20), 39.2 (C-21), 32.7 (C-22), 6.8 (C-23), 14.6 (C-24), 17.9 (C-25), 18.7 (C-26), 20.2 (C-27), 32.1 (C-28), 31.8 (C-29), 35.0 (C-30), 其中 δ 213.3 为羰基碳信号。以上数据与文献报道一致^[3], 鉴定化合物1为木栓酮。

化合物2: 白色片状结晶(丙酮)。 ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) 图谱中显示7个甲基氢信号 δ 0.84、0.84、0.84、0.85、0.94、1.02、1.49; δ 2.05 (3H, s) 为乙酰基上的甲基氢信号; δ 4.62 (1H, br s), δ 4.60 (1H, br s) 为双键氢信号, δ 4.48 (1H, m) 是与羟基相连的 H-3 信号。 ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 38.4 (C-1), 23.7 (C-2), 81.0 (C-3), 37.8 (C-4), 55.4 (C-5), 18.2 (C-6), 34.1 (C-7), 40.9 (C-8), 50.4 (C-9), 37.0 (C-10), 21.4 (C-11), 25.5 (C-12), 38.3 (C-13), 42.0 (C-14), 27.6 (C-15), 36.3 (C-16), 42.3 (C-17), 48.6 (C-18), 48.6 (C-19), 154.6 (C-20), 27.9 (C-21), 39.4 (C-22), 27.9 (C-23), 16.5 (C-24), 16.3 (C-25), 15.9 (C-26), 14.7 (C-27), 18.2 (C-28), 107.1 (C-29), 19.5 (C-30); 21.6, 171.0 (CH_3COO)。 δ 154.6, 107.0 说明化合物含有一对不饱和碳, δ 81.0 为连氧碳信号。该化合物的 ^1H -NMR 和 ^{13}C -NMR 数据与文献数据对照一致^[4], 确定化合物2为乙酸羽扇豆醇酯。

化合物3: 白色片状结晶(二氯甲烷)。 ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) 图谱中显示6个甲基氢信号 δ 0.69, 0.80, 0.83, 0.85, 1.01, 1.02, δ 3.52 是与羟基相连 H-3 信号。另外, 在 δ 5.02~5.36 可见双键氢信号, δ 1.02~2.30 是多个亚甲基氢信号。 ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 121.7, 129.2, 138.3, 140.7, 说明化合物含有两对不饱和碳, δ 71.8 为连氧碳信号。该化合物的 ^1H -NMR 和 ^{13}C -NMR 数据与文献数据对照一致^[5], 确定化合物3为豆甾醇。

化合物4: 白色针状结晶(丙酮)。 ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) 图谱中显示4个甲基氢信号 δ : 1.11 (3H, d, J = 6.80 Hz), 1.16 (3H, s), 1.93 (3H, s), 1.96 (3H, dq, J = 7.20, 1.30 Hz); δ 6.38 (1H, d, J = 2.30 Hz), 5.77 (1H, d, J = 1.90 Hz); δ 6.14 (1H, dq, J =

7.20, 1.30 Hz) 为双键氢信号; δ 4.75 (1H, d, $J = 6.40$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J = 6.30, 2.70$ Hz), 3.65 (1H, br d, $J = 11.30$ Hz) 可能为连氧碳上的氢或与双键相连碳上的氢; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 33.7 (C-1), 22.9 (C-2), 35.2 (C-3), 73.4 (C-4), 77.5 (C-5), 76.5 (C-6), 41.1 (C-7), 50.8 (C-8), 214.7 (C-9), 45.1 (C-10), 137.8 (C-11), 168.8 (C-12), 123.6 (C-13), 19.8 (C-14), 24.9 (C-15), 167.5 (C-16), 126.7 (C-17), 140.2 (C-18), 15.8 (C-19), 20.5 (C-20)。其中 δ 214.7, 168.8, 167.5 为羰基碳信号; δ 123.6, 126.7, 137.8, 140.2 说明化合物含有两对不饱和碳; δ 73.4, 76.5, 77.5 为连氧碳信号。该化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 数据与文献数据一致^[6], 鉴定化合物 **4** 为 *ineupatorolide B*。

化合物 **5**: 白色片状结晶 (丙酮)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 图谱给出 2 个羟基氢信号 δ 8.58, 5.09; 3 个芳氢质子信号 δ 6.92 (1H, s)、6.75 (2H, s); 一组烯氢信号 δ 6.35 (1H, d, $J = 9.50$ Hz)、7.97 (1H, d, $J = 9.50$ Hz); 3 个甲氧基信号 δ 3.79 (3H, s)、3.77 (6H, s); 4 个连氧烷基质子 δ 4.97 (1H, d, $J = 7.90$ Hz)、4.73 (1H, br t, $J = 8.30, 3.80$ Hz)、3.65 (1H, br d, $J = 11.3$ Hz)、3.40 (1H, br t, $J = 10.0$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 160.5 (C-2), 113.7 (C-3), 145.3 (C-4), 101.2 (C-5), 145.7 (C-6), 137.5 (C-7), 132.1 (C-8), 138.5 (C-9), 111.7 (C-10), 56.3 (OMe-6), 126.1 (C-1'), 106.1 (C-2', 6'), 148.4 (C-3', 5'), 136.7 (C-4'), 77.0 (C-7'), 78.2 (C-8'), 60.3 (C-9'), 56.6 (OMe-3', 5')。其中 δ 160.5 为羰基碳信号; δ 148.4, 148.4, 145.7, 145.3, 138.5, 137.5, 136.7, 132.1, 126.1, 113.7, 111.7, 106.1, 106.1, 101.2 说明化合物含有 7 对不饱和碳; δ 78.2, 77.0, 60.3 为连氧碳信号。该化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 数据与文献数据一致^[7], 鉴定化合物 **5** 为 *cleomiscosin C*。

化合物 **6**: 黄色粉末 (95%乙醇)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 图谱给出 2 个羟基氢信号 δ 12.98 (5-OH), 10.03 (7-OH); 6 个芳氢质子信号 δ 6.20 (1H, d, $J = 2.05$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 2.05$ Hz), 6.67 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J = 2.25$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 8.30, 2.25$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.25$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 163.8 (C-2), 102.8 (C-3), 181.6 (C-4), 157.3 (C-5), 98.8 (C-6), 164.1 (C-7), 93.8 (C-8), 161.4 (C-9), 103.6 (C-10), 121.5 (C-1'), 113.3 (C-2'), 145.7 (C-3'), 149.6 (C-4'), 116.0 (C-5'), 119.0 (C-6')。该化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 数据与文

献数据一致^[8], 确定化合物 **6** 为木犀草素。

化合物 **7**: 白色针状结晶 (甲醇)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 图谱给出 3 个羟基氢信号 δ 12.29 (s), 9.65 (s), 9.27 (s); 3 个芳氢质子信号 δ 7.33 (1H, d, $J = 2.10$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 8.20, 2.10$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 8.25$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 121.6 (C-1), 116.5 (C-2), 144.8 (C-3), 150.0 (C-4), 115.1 (C-5), 121.8 (C-6), 167.3 (C-1')。该化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 数据与文献数据一致^[9], 确定化合物 **7** 为 3, 4-dihydroxy-benzoic acid。

化合物 **8**: 浅黄色粉末 (95%乙醇)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 图谱给 7 个芳氢质子信号 δ 6.19 (1H, d, $J = 2.05$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 2.05$ Hz), 6.78 (1H, s), 6.93 (2H, d, $J = 8.80$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.80$ Hz)。其光谱数据与文献数据一致^[10], 鉴定为芹菜素。

化合物 **9**: 浅黄色粉末 (95%乙醇)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 6.20 (1H, d, $J = 2.05$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 2.05$ Hz), 6.78 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 2.25$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 5.85, 2.10$ Hz), 6.93 (2H, m), 且有一个甲氧基信号 δ 3.90 (3H, s)。其光谱数据与文献数据基本一致^[11], 鉴定为 *fortuneletin*。

化合物 **10**: 黄色固体 (甲醇)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 图谱给出 3 个羟基氢信号 δ 12.97 (5-OH), 10.81 (7-OH), 9.95 (3-OH 或 3'-OH); 6 个芳氢质子信号; δ 6.20 (1H, d, $J = 2.05$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 2.05$ Hz), 6.90 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 2.25$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 6.05, 2.15$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.90$ Hz); 从氢谱还可以看到一个甲氧基信号 δ 3.89 (3H, s)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 163.6 (C-2), 103.7 (C-3), 181.8 (C-4), 157.3 (C-5), 98.8 (C-6), 164.1 (C-7), 94.0 (C-8), 161.4 (C-9), 103.2 (C-10), 120.3 (C-1'), 110.2 (C-2'), 150.7 (C-3'), 148.0 (C-4'), 115.7 (C-5'), 121.5 (C-6'), 55.9 (OMe-4')。该化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 数据与文献数据一致^[12], 确定化合物 **10** 为 *luteolin 4'-methyl ether*。

参考文献

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 1985.
- [2] 中国医学科学院药用植物资源开发研究所. 中药志 [M] 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1988.
- [3] 杨秀伟, 赵 静. 蓝萼香茶菜化学成分的研究 [J]. 天

- 然产物研究与开发, 2003, 15(6): 490-493.
- [4] 王晓林, 李良琼, 李美蓉. 扁枝槲寄生化学成分研究 (III) [J]. 华西药杂志, 1995, 10(1): 1-3.
- [5] 陈华国, 李明, 龚小见, 等. 金铁锁化学成分研究 [J]. 中草药, 2010, 41(2): 204-206.
- [6] Baruah R N, Sharma R P, Thyagarajan G. Unusual germacranolides from *Inula eupatorioides* [J]. *J Org Chem*, 1980, 45(24): 4838-4843.
- [7] Tanaka H, Ishihara M, Ichino K, *et al.* Total synthesis of coumarinolignans, aquillochin (cleomiscosin C) and cleomiscosin D [J]. *Chem Pharm Bull*, 1988, 36(10): 3833-3837.
- [8] 王学贵, 沈丽淘, 曾芸芸, 等. 珍珠莲中的黄酮类化学成分 [J]. 中草药, 2010, 41(4): 526-529.
- [9] Zhang H L, Nagatsu A, Okuyama H, *et al.* Sesquiterpene glycosides from cotton oil cake [J]. *Phytochemistry*, 1998, 48(4): 665-668.
- [10] 宋丽丽, 李绪文, 颜佩芳. 芫花化学成分研究 [J]. 中草药, 2010, 41(4): 536-538.
- [11] Liu T, Hu Y Z. Cleavage of methyl ethers of flavones by chloroaluminate ionic liquid [J]. *Synth Commun*, 2004, 34(17): 3209-3218.
- [12] 尹 锋, 成 亮, 楼凤昌. 佛手化学成分的研究 [J]. 中国天然药物, 2004, 2(3): 149-151.

欢迎订阅

Chinese Herbal Medicines (CHM, 中草药英文版)

我国第一份中药专业的英文期刊——*Chinese Herbal Medicines* (CHM, 中草药英文版) 经国家新闻出版总署批准, 已于 2009 年 10 月正式创刊, 国内统一连续出版号为: CN12—1410/R。

CHM 由天津药物研究院和中国医学科学院药用植物研究所主办, 天津中草药杂志社出版。中国工程院院士、中国医学科学院药用植物研究所名誉所长肖培根教授担任主编; 中国工程院院士、天津药物研究院刘昌孝研究员, 天津药物研究院院长汤立达研究员, 中国医学科学院药用植物研究所所长陈士林研究员共同担任副主编; 天津药物研究院医药信息中心主任、《中草药》杂志执行主编陈常青研究员担任编辑部主任。

办刊宗旨 以高起点、国际化为特点, 继承和发扬祖国医药学遗产, 报道和反映中草药研究最新进展, 宣扬我国中草药的传统特色, 加强与世界各国在传统药物研究的经验交流, 在中医和西医、传统与现代、东方与西方之间架起一座理解和沟通的桥梁, 促进中药现代化、国际化。

主要栏目 综述与述评、论著、快报、简报、文摘、信息和国际动态、人物介绍、来信、书评等栏目。

读者对象 国内外从事中医药研究、管理、监督、检验和临床的专业技术人员。

CHM 邀请相关领域的院士和国内外知名专家加盟, 组建一支国际化、高水平、精干的编委会队伍 (第一届编辑委员会由 49 位专家组成, 其中院士 10 名, 国外编委 19 名)。吸引国内外高质量的稿件, 提高期刊的学术质量; 坚持按照国际标准编排, 加强刊物规范化和标准化, 充分利用计算机、网络技术和英语, 加强与国际知名科技期刊的交流合作; 充分发挥中医药特色, 争取在较短时间内进入国际最著名的检索系统——美国科学引文索引 (SCI), 把 CHM 办成国际知名期刊之一。

欢迎广大作者踊跃投稿! 欢迎广大读者积极订阅! 自办发行, 直接与编辑部订阅!

本刊已正式开通网上在线投稿系统。欢迎投稿、欢迎订阅! 网址: www.tiprpress.com

Chinese Herbal Medicines (CHM, 中草药英文版) 编辑部

天津编辑部

地址: 天津市南开区鞍山西道 308 号

邮编: 300193

E-mail: chm@tiprpress.com

Tel: (022)27474913

Fax: (022)23006821

北京编辑部

地址: 北京市海淀区马连洼北路 151 号

邮编: 100193

E-mail: chm@tiprpress.com

Tel: (010)62894436

Fax: (010)62894436

开户银行: 兴业银行天津南开支行

账号: 44114010010081504

户名: 天津中草药杂志社