

九里香叶中的化学成分

李林福¹, 肖海², 胡海波¹, 吴龙火^{1*}

(1. 赣南医学院药学院, 江西赣州 341000; 2. 赣南医学院基础医学院, 江西赣州 341000)

[摘要] 目的:研究九里香叶的药效物质基础。方法:利用制备薄层、反复硅胶色谱、半制备 HPLC 等方法进行分离纯化,根据理化性质及波谱数据对分离的化合物进行结构鉴定。结果:分离得到 11 个化合物,分别鉴定为 5,7,3',4'-四甲氧基黄酮(1),5,7-二羟基-3',4',5'-三甲氧基黄酮(2),5-羟基-3,7,3',4'-四甲氧基黄酮(3),3-羟基-5,6,7,4'-四甲氧基黄酮(4),川陈皮素(5),香草酸(6),咖啡酸乙酯(7),5-羟基-7,3',4'-三甲氧基黄酮(8),3,5-二羟基-6,7,3',4'-四甲氧基黄酮(9),5,6,4-三羟基-3,7,-二甲氧基黄酮(10),山柰酚(11)。结论:3,4,6,9,10 为首次从九里香叶中分离得到。

[关键词] 九里香; 化学成分; 结构鉴定; 5-羟基-3,7,3',4'-四甲氧基黄酮

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)07-0050-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016070050

Chemical Constituents in Leaves of *Murraya exotica*

LI Lin-fu¹, XIAO Hai², HU Hai-bo¹, WU Long-huo^{1*}

(1. School of Pharmacy, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China;

2. School of Basic Medicine Science, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effective substance basis of leaves of *Murraya exotica*. **Method:** Preparative TLC, repeated silica gel chromatograph, half-making HPLC were used to separate and purify the isolated compounds, which were structurally identified by the physical and chemical characters and the spectrum data. **Result:** Eleven compounds were obtained. They were 5, 7, 3', 4'-tetramethoxyflavone (1), 5, 7-dihydroxy-3', 4', 5'-trimethoxyflavone (2), 5-hydroxy-3, 7, 3', 4'-tetramethoxyflavone (3), 3-hydroxy-5, 6, 7, 4'-tetramethoxyflavone (4), nobiletin (5), vanillic acid (6), ethyl caffeate (7), 5-hydroxy-7, 3', 4'-trimethoxyflavone (8), 3, 5-dihydroxy-6, 7, 3', 4'-tetramethoxyflavone (9), 5, 6, 4-trihydroxy-3, 7-dimethoxyflavone (10), and kaempferol (11). **Conclusion:** The compounds 3, 4, 6, 9 and 10 were isolated from *M. exotica* for the first time.

[Key words] *Murraya exotica*; chemical constituents; structural identification; 5-hydroxy-3, 7, 3', 4'-tetramethoxyflavone

九里香为芸香科植物九里香和千里香的干燥叶和带叶嫩枝,主要分布于我国云南、广东、广西、海南、湖南、福建等省^[1],具有行气止痛^[2]、活血散瘀、祛风除湿等功效。早期曾有报道,九里香在临床上可用于局部麻醉、抗生育作用、治疗流行性乙型脑炎、破伤风、急、慢性肾炎等。现代药理学研究表明,

九里香具有抗生育和终止妊娠、抗菌、抗甲状腺肿大、降血糖、麻醉镇静及增强免疫功能等作用。前期研究工作表明,九里香叶具有显著的抗炎镇痛的生物学活性,保护膝关节的作用^[3]。九里香作为传统中药,其疗效得到广泛认同,但对于其药效物质基础,目前还不是很清楚。为进一步深入研究其药理

[收稿日期] 20150410(013)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81102797);江西省科技厅科技项目(20142BAB215069)

[第一作者] 李林福,硕士,讲师,从事中药化学研究,Tel:0797-8169775,E-mail:24457761@qq.com

[通讯作者] *吴龙火,博士,副教授,从事药物化学研究,Tel:0797-8169775,E-mail:lflflf2001@126.com

活性,或便于质量控制,有必要对九里香的化学成分进行系统的分离研究。

1 材料

X-4 型显微熔点仪(温度未校正), AV-400 MHz 型核磁共振仪(德国 Bruker), Trace DSO 型四极杆质谱仪(美国 Finnigan), 薄层色谱硅胶(GF₂₅₄)和柱色谱硅胶(200~300 目)均为青岛海洋化工厂产品, LC-3050 型半制备型 HPLC(日本岛津), 所有试剂均为分析纯或色谱纯。

实验所用的九里香购自江西省赣州市赣南海欣药业有限公司, 由赣南医学院中药学教研室胡海波老师鉴定为九里香 *Murraya exotica* 的干燥叶子, 标本(No. GN2010050612)保存于赣南医学院中药标本馆。

2 提取与分离

取干燥的九里香叶粉末 5 kg, 以 10 倍量 70% 乙醇室温浸泡提取 3 次, 每次 1 周, 过滤并弃去药渣, 合并滤液, 利用旋转蒸发器减压浓缩至无醇味, 得到总浸膏 0.85 kg。总浸膏经硅胶柱色谱分离, 依次用乙酸乙酯、三氯甲烷洗脱, 分别得到乙酸乙酯洗脱组(368 g)和三氯甲烷洗脱组(296 g)。将乙酸乙酯洗脱组和三氯甲烷洗脱组分分别再次进行硅胶柱色谱, 以三氯甲烷-甲醇(1:0, 10:1, 5:1, 2:1, 0:1)进行梯度洗脱, 得到 M1~M10 共 10 个流份。对每个流份经普通柱色谱、制备薄层色谱, 分别利用石油醚-乙酸乙酯(10:1~6:1), 石油醚-丙酮(5:1~2:1), 三氯甲烷-丙酮(3:1~1:1), 三氯甲烷-乙酸乙酯(10:1~1:3), 三氯甲烷-甲醇(10:1~1:6)等反复洗脱, 结合半制备型 HPLC(流动相甲醇-水 20:80~75:25, 流速 0.8 mL·min⁻¹)进行分离纯化, 制得化合物 1(243 mg), 化合物 2(207 mg), 化合物 3(186 mg), 化合物 4(153 mg), 化合物 5(142 mg), 化合物 6(120 mg), 化合物 7(95 mg), 化合物 8(48 mg), 化合物 9(36 mg), 化合物 10(23 mg), 化合物 11(21 mg)。

3 结构鉴定

化合物 1 白色粉末, mp 195.5~197 °C。ESI-MS m/z 341 [M-H]⁻; ¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.47(1H, dd, $J=9.0, 1.8$ Hz, H-6'), 7.25(1H, d, $J=1.8$ Hz, H-2'), 6.91(1H, d, $J=9.0$ Hz, H-5'), 6.57(1H, s, H-3), 6.54(1H, d, $J=2.4$ Hz, H-8), 6.34(1H, d, $J=2.4$ Hz, H-6), 3.94(3H, s), 3.93(6H, br s), 3.90(3H, s); ¹³C-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ: 177.8(C=O), 161.5(C-2), 161.0(C-

7), 160.7(C-5), 158.7(C-9), 151.1(C-4'), 148.6(C-3'), 125.1(C-1'), 118.3(C-6'), 111.3(C-5'), 110.1(C-10), 108.2(C-2'), 107.4(C-3), 97.1(C-6), 92.9(C-8), 57.1(C-4'), 56.8(C-5), 55.9(C-3'), 55.6(C-7)。上述数据与文献[4]对照基本一致, 故鉴定化合物 1 为 5,7,3',4'-四甲氧基黄酮(九里香酮)。

化合物 2 淡黄色针状晶体, mp 276~278 °C。ESI-MS m/z 343 [M-H]⁻; ¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.20(2H, s, H-2',6'), 6.56(1H, s, H-3), 6.38(1H, d, $J=2.4$ Hz, H-8), 6.14(1H, d, $J=2.4$ Hz, H-6), 3.95(6H, s, -OCH₃), 3.74(3H, s, -OCH₃); ¹³C-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ: 183.5(C=O), 162.5(C-2), 162.0(C-7), 161.7(C-5), 158.4(C-9), 152.6(C-3',5'), 141.1(C-4'), 125.5(C-1'), 103.3(C-2',6',10), 102.5(C-3), 98.7(C-6), 92.1(C-8), 59.6(-OCH₃, C-3'',5''), 55.4(-OCH₃, C-4'')。上述数据与文献[5]对照基本一致, 故鉴定化合物 2 为 5,7-二羟基-3',4',5'-三甲氧基黄酮。

化合物 3 黄色针状晶体, mp 157.5~159 °C。ESI-MS m/z 357 [M-H]⁻; ¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.75(1H, dd, $J=9.0, 2.0$ Hz, H-6'), 7.64(1H, d, $J=2.0$ Hz, H-2'), 7.20(1H, d, $J=9.0$ Hz, H-5'), 6.74(1H, d, $J=2.0$ Hz, H-8), 6.36(1H, d, $J=2.0$ Hz, H-6), 3.86(3H, s, -OCH₃), 3.85(3H, s, -OCH₃), 3.83(3H, s, -OCH₃), 3.81(3H, s, -OCH₃); ¹³C-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ: 178.5(C=O), 165.0(C-7), 162.4(C-9), 156.7(C-5), 155.5(C-2), 151.1(C-4'), 148.6(C-3'), 138.5(C-3), 122.5(C-6'), 120.5(C-1'), 111.3(C-5'), 111.0(C-2'), 105.7(C-10), 98.1(C-6), 92.1(C-8), 59.6, 56.7, 56.4, 55.4(-OCH₃, C-3,7,3'',4'')。上述数据与文献[6]对照基本一致, 故鉴定化合物 3 为 5-羟基-3,7,3',4'-四甲氧基黄酮。

化合物 4 淡黄色针状晶体, mp 178~180 °C。ESI-MS m/z 357 [M-H]⁻; ¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.94(1H, d, $J=9.0$ Hz, H-6'), 7.92(1H, d, $J=9.0$ Hz, H-2'), 7.19(1H, d, $J=9.0$ Hz, H-5'), 7.16(1H, d, $J=9.0$ Hz, H-3'), 6.64(1H, s, H-8), 3.92(3H, s, -OCH₃), 3.87(3H, s, -OCH₃), 3.84(3H, s, -OCH₃), 3.81(3H, s, -OCH₃); ¹³C-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ: 175.5(C=O), 161.6(C-7), 159.3(C-2), 156.7(C-3), 155.4(C-9), 151.7(C-5), 151.1(C-4'), 138.1(C-6), 126.7(C-2'),

126.5(C-6'), 123.5(C-1'), 114.7(C-10), 114.6(C-3'), 114.3(C-5'), 98.1(C-8), 60.6, 59.7, 56.4, 55.1(-OCH₃, C-5, 6, 7, 4'')。上述数据与文献[7]对照基本一致,故鉴定化合物**4**为3-羟基-5,6,7,4'-四甲氧基黄酮。

化合物**5** 黄色针状晶体, mp 137 ~ 138 °C。ESI-MS m/z 401 [M - H]⁻; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.58 (1H, dd, J = 9.0, 2.0 Hz, H-6'), 7.44 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-2'), 7.02 (1H, d, J = 9.0 Hz, H-5'), 4.11 (3H, s, -OCH₃), 4.06 (3H, s, -OCH₃), 4.02 (3H, s, -OCH₃), 3.95 (3H, s, -OCH₃), 3.93 (3H, s, -OCH₃), 3.91 (3H, s, -OCH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 175.8 (C = O), 161.3 (C-2), 151.5 (C-4'), 150.6 (C-7), 149.6 (C-3'), 147.9 (C-8), 147.4 (C-9), 151.7 (C-5), 138.1 (C-6), 123.5 (C-1'), 119.5 (C-6'), 114.7 (C-10), 111.3 (C-5'), 108.7 (C-2'), 106.7 (C-3), 61.8, 61.5, 60.9, 60.6, 56.7, 56.4, (-OCH₃, C-5, 7, 3'', 4''), 8, 6)。上述数据与文献[8]对照基本一致,故鉴定化合物**5**为5,6,7,8,3',4'-六甲氧基黄酮(川陈皮素)。

化合物**6** 淡黄色针状晶体, mp 208 ~ 210 °C。ESI-MS m/z 167 [M - H]⁻; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.42 (1H, d, J = 7.0 Hz, H-5), 7.38 (1H, d, J = 1.6 Hz, H-2), 6.81 (1H, dd, J = 7.0, 1.6 Hz, H-6), 3.74 (3H, s, -OCH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 168 (C = O), 157 (C-4), 146.5 (C-3), 126.1 (C-6), 124.5 (C-1), 118 (C-5), 113.4 (C-2), 56.8 (-OCH₃, C-1)。上述数据与文献[9]对照基本一致,故鉴定化合物**6**为3-甲氧基-4-羟基苯甲酸(香草酸)。

化合物**7** 白色晶体, mp 143 ~ 147 °C。ESI-MS m/z 207 [M - H]⁻; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.74 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-β), 7.12 (1H, d, J = 2.5 Hz, H-2), 6.92 (1H, dd, J = 8.0, 2.5 Hz, H-6), 6.73 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-5), 6.36 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-α), 4.42 (2H, q, J = 7.0 Hz, H-1'), 1.51 (3H, t, J = 7.0 Hz, H-2'); ¹³C-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 166.7 (C = O), 151.2 (C-α), 147.9 (C-3), 146.3 (C-4), 127.6 (C-1), 123.7 (C-6), 118.1 (C-5), 115.9 (C-2), 115.1 (C-β), 59.4 (C-1'), 16.3 (C-2')。上述数据与文献[10]对照基本一致,故鉴定化合物**7**为咖啡酸乙酯。

化合物**8** 黄色针状晶体, mp 190 ~ 191 °C。

ESI-MS m/z 327 [M - H]⁻; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.82 (1H, dd, J = 9.0, 1.8 Hz, H-6'), 7.68 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-2'), 7.11 (1H, d, J = 9.0 Hz, H-5'), 6.56 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-8), 6.38 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-6), 6.04 (1H, s, H-3), 3.98 (3H, s, -OCH₃), 3.94 (3H, s, -OCH₃), 3.88 (3H, s, -OCH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 185.2 (C = O), 165.6 (C-7), 164.3 (C-2), 161.7 (C-5), 157.4 (C-9), 153.6 (C-3'), 148.5 (C-4'), 128.6 (C-1'), 118.4 (C-2'), 113.1 (C-5'), 111.5 (C-6'), 109.7 (C-10), 106.7 (C-3), 98.1 (C-6), 92.1 (C-8), 57.4, 56.4, 55.1 (-OCH₃, C-7, 3'', 4'')。上述数据与文献[11]对照基本一致,故鉴定化合物**8**为5-羟基-7,3',4'-三甲氧基黄酮。

化合物**9** 黄色针状晶体, mp 183 ~ 184 °C。ESI-MS m/z 373 [M - H]⁻; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.72 (1H, dd, J = 9.0, 1.8 Hz, H-6'), 7.62 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-2'), 6.98 (1H, d, J = 9.0 Hz, H-5'), 6.85 (1H, s, H-8), 3.95 (3H, s, -OCH₃), 3.91 (3H, s, -OCH₃), 3.88 (3H, s, -OCH₃), 3.82 (3H, s, -OCH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 178.2 (C = O), 162.6 (C-7), 160.3 (C-2), 158.7 (C-5), 157.6 (C-9), 149.5 (C-4'), 148.6 (C-3'), 136.7 (C-3), 132.1 (C-6), 124.5 (C-6'), 121.6 (C-1'), 113.1 (C-5'), 111.4 (C-2'), 104.7 (C-10), 92.4 (C-8), 60.4, 59.2, 56.6, 55.3 (-OCH₃, C-6, 7, 3'', 4'')。上述数据与文献[12]对照基本一致,故鉴定化合物**9**为3,5-二羟基-6,7,3',4'-四甲氧基黄酮。

化合物**10** 黄色针状晶体, mp 208 ~ 210 °C。ESI-MS m/z 329 [M - H]⁻; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.95 (1H, d, J = 9.0 Hz, H-6'), 7.60 (1H, d, J = 9.0 Hz, H-2'), 6.93 (1H, d, J = 9.0 Hz, H-5'), 6.90 (1H, d, J = 9.0 Hz, H-3'), 6.88 (1H, s, H-8), 3.92 (3H, s, -OCH₃), 3.78 (3H, s, -OCH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 175.6 (C = O), 162.5 (C-4'), 159.6 (C-7), 156.3 (C-2), 149.6 (C-9), 148.7 (C-5), 138.4 (C-3), 129.5 (C-6', 2'), 128.1 (C-6), 121.2 (C-1'), 113.5 (C-3', 5'), 104.8 (C-10), 90.4 (C-8), 59.6, 56.9 (-OCH₃, C-3, 7)。上述数据与文献[13]对照基本一致,故鉴定化合物**10**为5,6,4'-三羟基-3,7-二甲氧基黄酮。

化合物**11** 淡黄色针状晶体, mp 274 ~ 276 °C。ESI-MS m/z 285 [M - H]⁻; IR (KBr): 3 340, 1 662, 1 617, 1 505 cm⁻¹。 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ:

12.45(H, s, 5-OH), 8.01(2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-2', 6'), 6.94(2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-3', 5'), 6.44(1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-8), 6.18(1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-6); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 175.8(C=O), 165.1(C-7), 160.4(C-5), 158.2(C-4'), 156.4(C-9), 145.9(C-2), 135.2(C-3), 129.6(C-2', 6'), 122.1(C-1'), 115.7(C-3', 5'), 105.2(C-10), 96.3(C-6), 92.6(C-8)。上述数据与文献[14]对照基本一致,故鉴定化合物 **11** 为山柰酚。

[参考文献]

[1] 邹联新, 郑汉臣, 杨崇仁. 九里香属植物研究进展[J]. 药学实践杂志, 1997, 15(4): 214-219.
[2] 张宗禹, 韦松, 陈安兰, 等. 九里香糖蛋白成分终止孕兔妊娠及其机理[J]. 中国药科大学学报, 1999, 20(5): 283-286.
[3] Wu L, Wang X, Zhuang Z, et al. Evaluation of anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of *Murraya exotica* [J]. Pharmaceut Biol, 2010, 48(12): 1344-1353.
[4] 王晓中. 九里香叶黄酮类成分的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2007.
[5] Seijas J A, Vazquez Tato M P, Carballido Reboredo R. Solvent-free synthesis of functionalized flavones under

microwave irradiation [J]. J Org Chem, 2005, 70(7): 2855-2858.
[6] 关玲, 权丽辉, 徐丽珍, 等. 广藿香化学成分的研究[J]. 中国中药杂志, 1994, 19(6): 355-356.
[7] Han S, Kim H M, Lee J M, et al. Isolation and identification of polymethoxyflavones from the hybrid Citrus, hallabong [J]. J Agric Food Chem, 2010, 58(17): 9488-9491.
[8] 张九凯. 枳椇和胡柚果实黄酮类化合物组分鉴定、分离纯化及生物活性研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
[9] 苑艳光, 王录全, 吴立军, 等. 刺五加茎的化学成分[J]. 沈阳药科大学学报, 2002, 19(5): 326-328.
[10] 陈显强, 周雪峰, 刘大有, 等. 赤芍茎的化学成分研究[J]. 中草药, 2011, 42(10): 1929-1932.
[11] 张芸, 李军, 屠鹏飞, 等. 千里香中多甲氧基黄酮类成分[J]. 中国药学杂志, 2008, 45(15): 1139-1141.
[12] 刘百联. 小飞蓬和臭灵丹化学成分的研究[D]. 广州: 暨南大学, 2010.
[13] Jenny G, Jeffrey B H, Christine A W. Identification of lipophilic flavones and flavonols by comparative HPLC, TLC and UV spectral analysis [J]. Phytochem Anal, 2003, 14(2): 100-103.
[14] 彭婧, 余燕影, 熊雯, 等. 金边瑞香化学成分[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(10): 1316-1318.

[责任编辑 顾雪竹]