

山茱萸化学成分的研究[△]

中国医学科学院药用植物研究所(北京 100094) 徐丽珍* 李慧颖 田 磊 李克明
李 斌 钱天秀 孙南君

摘要 从中药山茱萸中分离并鉴定了10种化合物:熊果酸(I), 5, 5'-二甲基糠醛醚(II), 5-羟甲基糠醛(III), 没食子酸(IV), 3, 5-二羟基苯甲酸(V), 马钱素(VI), 7-O-甲基莫诺甙(VII), 7-脱氢马钱素(VIII), β -谷甾醇(IX)和脱水莫诺甙元(X)。其中X为首次从自然界中分得, II、III和VIII为第一次从山茱萸科植物中分得。

关键词 山茱萸 5,5'-二甲基糠醛醚 5-羟甲基糠醛 马钱素 7-O-甲基莫诺甙 脱水莫诺甙元

山茱萸 *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. 系山茱萸科山茱萸属植物, 具有抗菌、利尿、降压、升白和免疫等多种生理活性^[1]。但化学成分的研究报道不多, 我们系统地研究了其化学成分。

从山茱萸干燥果肉中分离得到10个化合物, 分别鉴定为熊果酸(I), 5, 5'-二甲基糠醛醚(5, 5'-di- α -furaldehyde dimethyl ether, II), 5-羟甲基糠醛(5-hydroxymethylfurfural, III), 没食子酸(IV), 3, 5-二羟基苯甲酸(V), 马钱素(loganin, VI), 7-O-甲基莫诺甙(7-O-methylmorroniside, VII), 7-脱氢马钱素(7-dehydrolloganin, VIII), β -谷甾醇(IX)和脱水莫诺甙元(dehydromorroniaglycone, X), 其中化合物X为首次从自然界中分得, II, III和VIII为第一次从山茱萸科植物中分得。其中化合物I和VI有较显著的免疫作用, 对刺激剂诱导的小鼠脾细胞转化有明显的作用。

化合物X为白色细针晶, $UV\lambda_{max}^{MeOH}$ nm: 228 (3.96), $IR\nu_{max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1700, 1640, 1450, 显示其为环烯醚萜类。¹H-NMR (DMSO- d_6) 中, δ 7.44 (1H, d, J=1.5Hz)为烯氢的峰, δ 5.79 (1H, J=2Hz)和4.90 (1H, d, J=3.5Hz)为2个缩醛氢的化学位移, δ 1.21 (3H, d, J=7Hz)和4.15 (1H, q, J=7Hz)为甲基和邻位次甲基峰, 进一步表明其为莫诺甙元类母核。¹³C-NMR中, δ 112.9和166.6分别是烯碳和酯羰基碳的季碳峰, δ 92.2和88.3是一个缩醛碳的次甲基碳峰, 所以也支持其为莫诺甙元类结构。EIMS分子离子峰是226, 高分辨质谱测定分子式为C₈H₁₄O₅, 比莫诺甙元少18个质量数。与乙酰化试剂(吡啶+醋酐)不生成乙酰化物。H-H相关谱中, H₁与H₁₀相关, H₅与H₆, H₁₀相关, H₇与H₆'相关, 但是H₅与H₆', H₉与H₁₀, H₇与H₆之间未见偶合, 从分子模型中, 显示后3组质子间的夹角接近90°, 与二维谱一致。由以上分析, 推测化合物X结构为(X)。化学结构式如图所示。

1 仪器和试剂

熔点测定用Fisher-Sohns熔点测定仪, 温度计未校正。红外光谱用Perkin-Elmer 983G型红外光谱仪测定。紫外光谱用Philips Pye Unicam Pu 8800型紫外光谱仪测定,

*Address, Xu Lizhen, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing

[△]国家自然科学基金资助课题

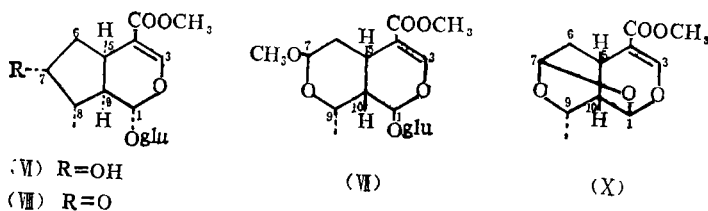


图 化合物VI、VII、VIII和X的化学结构式

核磁共振光谱用AM-500, JNM-GX 400和FX-100型核磁共振仪测定。质谱用MAX-711型质谱仪测定。柱层析和薄层层析用青岛海洋化工厂出产的硅胶。

2 提取和分离

8kg山茱萸干燥果肉用甲醇冷浸4次, 甲醇提取液减压浓缩得2110g浸膏。浸膏用 甲醇-水(2:3)和乙酸乙酯溶剂系统萃取, 乙酸乙酯部分浓缩蒸去溶剂, 得到337g膏状物(A), 甲醇-水部分浓缩得到1183g膏状物(B)。

A部分30g经硅胶柱层析, 用氯仿-甲醇溶剂系统梯度洗脱, 其中0.5%甲醇-氯仿洗脱部分, 根据薄层层析检查, 合并相同的斑点部分, 再经硅胶柱层析, 氯仿重结晶, 分别得到化合物I 150mg, 化合物II 100mg, 化合物IX 56mg。2%甲醇-氯仿洗脱部分, 根据薄层层析检查, 合并相同的斑点部分, 再经硅胶柱层析, 乙酸乙酯重结晶得到化合物V 20mg。10%甲醇-氯仿洗脱部分, 根据薄层层析检查, 合并相同的斑点部分, 再经硅胶中压柱层析, 乙酸乙酯重结晶得化合物IV 30mg。

B部分1000g吸附在硅胶上, 用氯仿-甲醇溶剂回流洗脱, 10%甲醇-氯仿洗脱部分22.25g经硅胶柱层析, 己烷-乙酸乙酯-甲醇溶剂系统梯度洗脱, 其中2%~5%乙酸乙酯-己烷洗脱部分, 根据薄层层析检查, 合并相同的斑点部分, 甲醇重结晶, 得到化合物X 30mg。其中10%~20%甲醇-乙酸乙酯洗脱部分, 根据薄层层析检查, 合并相同的斑点部分, 再经硅胶柱层析, 氯仿重结晶, 得到化合物II 400mg。30%甲醇-氯仿洗脱部分13.5g经硅胶柱层析, 氯仿-甲醇溶剂系统梯度洗脱, 其中1%~5%甲醇-氯仿洗脱部分, 薄层层析检查, 合并相同的斑点部分, 再经硅胶柱层析, 甲醇重结晶, 得到化合物VIII 15mg。4%甲醇-氯仿洗脱部分60g, 经大孔吸附树脂柱层析, 水-甲醇溶剂系统梯度洗脱, 其中甲醇洗脱部分, 再经硅胶柱层析, 乙酸乙酯-甲醇溶剂系统梯度洗脱, 乙酸乙酯洗脱部分, 根据薄层层析检查, 合并相同的斑点部分, 进一步通过制备薄层层析切割, 分得化合物VII 14mg。50%甲醇-氯仿洗脱部分177g, 经大孔吸附树脂柱层析, 水-甲醇溶剂系统梯度洗脱, 其中30%甲醇-水洗脱部分, 再经硅胶柱层析, 氯仿-甲醇溶剂系统梯度洗脱, 其中30%~50%甲醇-氯仿洗脱部分, 薄层层析检查, 合并相同的斑点部分, 甲醇重结晶, 得到化合物VI 300g。

3 鉴定

化合物I: 白色结晶, mp 263~265℃。光谱数据与文献^[2]报道的熊果酸相符。

化合物II: 浅黄色结晶, mp 105℃。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3120, 1670, 1530, 1450, 1410, 1360, 1280, 1200, 1050, 950。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 224, 278。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 4.65 (4H, s), 6.58 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 9.67 (2H, s)。MS

m/z (%) : 234 (M^+ , 3), 206 (18), 138 (3), 125 (8), 123 (5), 110 (48), 109 (100), 108 (3), 95 (15), 82 (39), 81 (78), 53 (50)。以上数据与文献^[3]报道的5, 5'-二甲基糠醛醚一致。

化合物Ⅲ: 淡黄色油, $IR_{\nu_{max}}^{KBr} cm^{-1}$: 3400, 1670, 1580, 1520, 1400, 1370, 1340, 1280, 1190, 1070, 1030, 970 820。 $UV\lambda_{max}^{MeOH} nm$: 224, 278。 ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 3.08 (1H, br.s, OH), 4.68 (2H, s), 6.48 (1H, d, $J=4Hz$), 7.18 (1H, d, $J=4Hz$), 9.53 (1H, s)。 MS m/z (%) : 126 (M^+ , 47), 125 (9.0), 109 (14), 97 (100), 81 (17), 69 (76), 53 (66)。以上数据与文献^[4]报道的5-羟甲基糠醛一致。

化合物Ⅳ: 白色结晶, mp 235~240°C。光谱数据与文献^[5]报道的没食子酸一致。

化合物Ⅴ: 浅黄色结晶, mp 176~178°C。 $IR_{\nu_{max}}^{KBr} cm^{-1}$: 3300, 1670, 1600, 1530, 1460, 1420, 1380, 1300, 1220, 1100, 940。 $UV\lambda_{max}^{EtOH} nm$: 212, 268。 ^1H-NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm: 6.96 (3H, br.s), 8.08 (1H, s)。 MS m/z (%) : 154 (M^+ , 99), 137 (100), 109 (25), 81 (13), 63 (12)。以上数据符合3,5-二羟基苯甲酸结构。

化合物Ⅵ: 白色粒状结晶, mp 182°C, $[\alpha]_D^{16} -86^\circ$ (c, 0.5, EtOH)。 $IR_{\nu_{max}}^{KBr} cm^{-1}$: 3460, 3300, 1710, 1650, 1430, 1390, 1300, 1280, 1180, 1160, 1130, 1100, 1000, 900, 860。 $UV\lambda_{max}^{EtOH} nm$: 235 (4.06)。 ^1H-NMR (C_6D_5N) δ ppm: 11.16 (3H, d, $J=8Hz$), 1.71 (1H, m, C_6-H), 2.04 (1H, m, C_8-H), 2.43 (1H, m, C_6-H), 2.64 (1H, q, $J=14, 7Hz$, $C_8'-H$), 3.5 (1H, q, $J=7Hz$, C_5-H), 3.59 (3H, s, OCH_3), 4.28 (1H, m, C_7-H), 5.4 (1H, d, $J=8Hz$, 葡萄糖 C_1-H), 5.68 (1H, d, $J=4Hz$, C_1-H), 7.68 (1H, s, C_3-H)。 $^{13}C-NMR$ δ ppm: 13.6 ($-CH_3$), 31.7 (C_5), 41.6 (C_8), 42.9 (C_6), 45.8 (C_9), 50.8 (OCH_3), 62.6 (C_6'), 71.4 (C_4'), 73.3 (C_2'), 74.7 (C_7), 78.5 (C_3'), 78.9 (C_5'), 97.4 (C_1), 100.8 (C_1'), 113.2 (C_4), 151.3 (C_3), 167.6 ($C=O$)。 EI MS m/z (%): 228 (M^+ -葡萄糖, 27), 210 (43), 197 (14), 192 (11), 182 (91), 179 (100), 168 (13), 151 (21), 139 (60), 127 (19), 125 (22), 109 (29), 103 (32), 97 (45), 85 (60), 81 (31), 73 (52), 67 (8)。 FD-MS m/z : 390 (M^+)。以上数据与文献^[6,7]报道的马钱素一致。

化合物Ⅶ: 白色玻璃状体, mp 135~110°C。 $[\alpha]_D^{10} -100^\circ$ (c, 0.07, MeOH)。 $IR_{\nu_{max}}^{KBr} cm^{-1}$: 3400, 1700, 1640, 1440, 1395, 1320, 1260, 1160, 1130, 1080, 1045, 995, 895。 $UV\lambda_{max}^{EtOH} nm$: 236 (4.02)。 ^1H-NMR (CD_3OD) δ ppm: 1.33 (3H, d, $J=8Hz$), 3.34 (3H, s, OCH_3), 3.67 (3H, s, $COOCH_3$), 4.76 (1H, d, $J=8Hz$, 葡萄糖 $C_1'-H$), 5.82 (1H, t, $J=8Hz$, C_7-H), 5.88 (1H, d, $J=8Hz$, C_1-H), 7.50 (1H, s, C_3-H)。 EIMS m/z (%) : 258 (M^+ -葡萄糖, 5), 240 (23), 227 (15), 226 (30), 209 (10), 208 (20), 194 (17), 85 (37)。 FAB-MS m/z : 443 ($M^+ + Na$)。以上数据与文献^[6]报道的7-O-甲基莫诺甙一致。

化合物Ⅷ: 白色结晶, mp 191~193°C, $[\alpha]_D^{21} -151.11^\circ$ (c, 0.068, EtOH)。 $IR_{\nu_{max}}^{KBr} cm^{-1}$: 3380, 1750, 1680, 1640, 1450, 1410, 1300, 1190, 1120, 1090, 1080, 1004,

890, 850。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 230 (4.13)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ ppm: 0.90 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.12 (1H, m, $\text{C}_8\text{-H}$), 2.33 (1H, m, $\text{C}_6\text{-H}$), 2.62 (1H, q, $J=18$, 8Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 2.73 (1H, br.d, $J=18\text{Hz}$, $\text{C}_6'\text{-H}$), 3.35 (1H, br.t, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 3.49 (3H, s, OCH_3), 5.33 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, 葡萄糖 $\text{C}_1\text{-H}$), 5.90 (1H, d, $J=3\text{Hz}$, $\text{C}_1\text{-H}$), 7.64 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$)。EI-MS m/z (%): 226 (M^+ -葡萄糖, 64), 209 (32), 198 (69), 197 (62), 67 (59), 155 (33), 139 (57), 127 (40), 122 (16), 97 (32), 96 (56), 85 (100)。FAB-MS m/z : 389 (M^++1)。以上数据与文献^[8]报道的7-脱氢马钱素一致。

化合物Ⅵ的氧化产物: 化合物Ⅵ 15mg溶于15ml丙酮中, 加入0.045ml铬酸溶液(700mg CrO_3 溶在5ml水和0.6ml浓硫酸溶液中), 室温搅拌3min, 碳酸氢钠中和。反应液浓缩至原体积的三分之一, 过滤, 沉淀用丙酮-二氯甲烷(1:1)洗涤, 滤液蒸干, 经制备薄层层析纯化, 得到产物与天然的7-脱氢马钱素(Ⅷ)的TLC和IR一致, 它们的混合熔点不下降。

化合物Ⅴ: 白色结晶, mp 127~132℃。其IR, MS光谱数据与 β -谷甾醇一致。

化合物X: 白色结晶, mp 119~120℃, 高分辨质谱测得分子式为 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (实验值226.0843, 计算值226.0841)。 $[\alpha]_D^{21}-47.17^\circ$ (c, 0.053, EtOH)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1700, 1640, 1450, 1380, 1340, 1300, 1260, 1230, 1200, 1170, 1140, 1120, 1110, 1080, 935, 920, 900, 870, 820。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 228 (3.96)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.21 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.45 (1H, br.d, $J=13\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 1.75 (1H m, $\text{C}_{10}\text{-H}$), 2.21 (1H, dd, $J=13$, 10Hz, $\text{C}_6'\text{-H}$), 2.86 (1H, br.d, $J=10\text{Hz}$, $\text{C}_8\text{-H}$), 3.66 (3H, s, OCH_3), 4.15 (1H, q, $J=7\text{Hz}$, $\text{C}_9\text{-H}$), 4.90 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 5.79 (1H, t, $J=2\text{Hz}$, $\text{C}_1\text{-H}$), 7.44 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm: 18.6 (CH_3), 22.4 (C_5), 32.3 (C_{10}), 35.4 (C_6), 51.1 (OCH_3) 69.1 (C_9), 88.3 (C_7), 92.2 (C_1), 112.9 (C_4), 150.2 (C_8), 166.6 (C=O)。EIMS m/z (%): 226 (M^+ , 83), 211 (17), 208 (12), 196 (12), 195 (32), 194 (36), 193 (18), 180 (100), 179 (67), 177 (22), 176 (59), 166 (40), 165 (67), 152 (47), 149 (59), 148 (79), 139 (42), 137 (54), 125 (37), 123 (52), 121 (73), 109 (36)。以上数据符合文献^[9]报道的(χ)结构。通过二维谱, H-H相关, C-H相关, 对其 $^1\text{H-NMR}$ 进行了归属, 並命名为脱水莫诺甙元。

致谢: 本文承中国医学科学院药物研究所梁晓天教授和本所丛浦珠教授帮助; 浙江杭州天目山药厂提供中药山茱萸原料; 军事医学科学院仪器测试中心, 中国医学科学院医学生物技术研究所、中国医学科学院药物研究所, 中国药品生物制品鉴定所以及我所分析室代测质谱、核磁共振谱、红外光谱和紫外光谱等。

参 考 文 献

- 1 江苏新医学院. 中药大辞典. 上海: 上海科技出版社, 1985.189
- 2 Takagi S, et al. 药学杂志(日), 1979, 99: 439
- 3 李焕荣, 等. 中草药, 1981, 12(1): 16
- 4 Nishibe S, et al. Chem Pharm Bull, 1973, 21(5): 1155
- 5 Takagi S, et al. 药学杂志(日), 1980, 100: 466
- 6 Eudo T, et al. 药学杂志(日), 1973, 93(1): 30
- 7 Battersby A R. J Chem Soc (C), 1969, 721
- 8 Cainin J C, et al. Biochem, 1969, 8, 5036
- 9 于德泉, 等. 分析化学手册. 北京: 化学工业出版社, 1989.282

(1993-07-08收稿)

ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Studies on the Chemical Constituents of Yunnan Pholidota (*Pholidota yunnanensis*)

Ma Xuemei, Li Manfei and Zhang Qingrong

Triterpenoids and a sterol were isolated from *Pholidota yunnanensis* Rolfe for the first time. They were identified as cyclopholidone (I), cyclopholidonol (II), hexacosyl alcohol (III), 25-methylene cycloartanyl p-hydroxy-trans-cinnamate (V) and β -sitosterol on the basis of physical and spectral data. Among them, V is a new compound, and named as pholidotanin.

(Original article on page 59)

Studies on the Chemical Constituents of Common Macrocarpium (*Cornus officinalis*)

Xu Lizhen, Li Huiying, Tian Lei, et al

Ten compounds isolated from *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. were identified as ursolic acid (I), 5, 5'-di- α -furaldehydic dimethyl ether (II), 5-hydroxymethylfurfural (III), gallic acid (IV), 3, 5-dihydroxybenzoic acid (V), loganin (VI), 7-O-methylmorroniside (VII), 7-dehydrologanin (VIII), β -sitosterol (IX), and dehydromorroniaglycone (X) on the basis of physicochemical constants and spectral analysis. X was found from nature for the first time and named as dehydromorroniaglycone. II, III and VII were also isolated for the first time from *cnrnuceac*.

(Original article on page 62)

Determination of Bis-(5-formyl-furfuryl)-ether and 2,4-Dihydroxy-6-methoxy-3-methyl-acetophenone in the Root of Yuexiandaji (*Euphorbia ebracteolata*) by HPLC

Zhao Kuijun, Xu Guojun, Jin Rongluan, et al

An HPLC method for the quantitative analysis of bis-(5-formyl-furfuryl)-ether and 2, 4-dihydroxy-6-methoxy-3-methyl-acetophenone in Chinese drug, Langduc (*Euphorbia ebracteolata*) was developed. The solvent system used was methanol-water-10% acid (45:55:2) (adjusted to pH 5.4 by 10% ammonia) on ODS column at 280nm. Tetrahydropalmatine was used as an internal standard. The operation can be completed in 30min. This method is sensitive, simple and accurate with good reproducibility. It can be applied to the quality control of the crude drug of *E. ebracteolata*.

(Original article on page 66)

Studies on the Use of "Yangyinshengji" Film as Wound Dressing

Guo Zhi, Meng Gen, Zheng Yongyi

"Yangyinshengji" Film is a modernized wound dressing prepared by incorporating carboxymethyl cellulose into the traditional Chinese powdery prescription for nourishing the "Yin" and promoting tissue regeneration. When used as dressing in dermabrasive wound of