

(t, CH₂)。根据以上数据,确定化合物 为邻羟基苄醇。

化合物 : 无色针状结晶(石油醚-丙酮); 分子式: C₁₄H₁₄O₃; EI-MS (70 eV) *m/z* (%): 230[M]⁺ (5), 212[M - H₂O]⁺ (32), 124[HO C₆H₄CH₂OH]⁺ (19), 107[C₆H₄CH₂OH]⁺ (100), 77(19); UV λ_{max}^{M₂OH} (logε): 275.5 (3.63), 215.0 (4.03), 203.0 (4.22) nm; IR ν_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3 303, 3 031, 2 907, 2 866, 1 610, 1 594, 1 490, 1 457, 1 404, 1 355, 1 267, 1 221, 1 183, 1 108, 1 068, 1 035, 1 016, 980, 928; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.24 (2H, m, H-4), 7.08 (2H, d, *J* = 7.4 Hz, H-6), 4.72 (4H, s, CH₂), 6.87 (2H, m, H-3), 6.85 (2H, m, H-5); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 122.2 (s, C-1), 155.8 (s, C-2), 116.4 (d, C-3), 123.0 (d, C-4), 120.3 (d, C-5), 129.3 (d, C-6), 70.6 (t, CH₂)。以上数据与化合物相对照,可推断化合物 为两分子邻羟基苄醇脱去

一分子水形成的缩合物,即双(2-羟苄基)醚,为首次从天然产物中获得。

参考文献:

- [1] Wu S H, Yang S M, Wu D G, *et al.* Three novel 24, 30-dinortriterpenoids from *Paonia veitchii* [J]. *Helv Chim Acta*, 2005, 88(2): 259-265.
- [2] Lin H C, Ding H Y, Wu T S, *et al.* Monoterpene glycosides from *Paonia suffruticosa* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 41(1): 237-242.
- [3] Lemmich J. Monoterpene and coumarin glucosides of *Cnidium silaifolium* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 41(5): 1337-1340.
- [4] Yamasaki K, Kaneda M, Tanaka O. Carbon-13 NMR spectral assignments of paeoniflorin homologues with the AID of spin-lattice relaxation time [J]. *Tetrahedron Lett*, 1976, 44: 3965-3968.
- [5] Yoshikawa M, Harada E, Minematsu T, *et al.* Absolute stereostructures of paeonisothujone, a novel skeletal monoterpene ketone, and deoxypaeonisuffrone, and isopaeonisuffral, two new monoterpenes, from *Moutan Cortex* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1994, 42(3): 736-738.
- [6] Lin H C. Two novel compounds from *Paonia suffruticosa* [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61(3): 343-346.

从毛茛中分离鉴定的三个简单内酯

王榕乐¹, 周光雄^{2*}, 谭毓治¹, 叶文才², 姚新生^{2*}

(1. 广东药学院药科学院, 广东 广州 510224; 2. 暨南大学药学院中药及天然药物研究所, 广东 广州 510632)

摘要: 目的 研究毛茛*Ranunculus japonicus* 提取物的化学成分。方法 采用硅胶和Sephadex LH-20 柱色谱进行成分分离, 通过光谱分析鉴定所分离成分的结构。结果 分离获得一个油状样品。该样品经正、反相薄层色谱均为单一斑点, 经GC-MS 及反相HPLC 柱色谱分析均为单一峰。但ESI-MS 和 1D、2D NMR 谱学分析确定其为毛茛苷元(ranunculinin,)、异毛茛苷元(isoranunculinin,)和二氢毛茛苷元(dihydroranunculinin,)3 个组分以2 : 1 : 1 比率的混合物。结论 所有化合物均为从该植物中首次分离得到, 其中化合物 和 为首次从天然中分离得到。
关键词: 毛茛; 毛茛苷元; 异毛茛苷元; 二氢毛茛苷元

中图分类号: R284.1 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2008)01-0015-03

Three simple lactones from *Ranunculus japonicus*

WANG Rong-le¹, ZHOU Guang-xiong², TAN Yu-zhi¹, YE Wen-cai², YAO Xin-sheng²

(1. College of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510224, China; 2. Institute of Traditional Chinese Medicine and Natural Products, College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

Abstract: Objective To study the chemical constituents in the extract from *Ranunculus japonicus*.

Methods Silica gel and Sephadex LH-20 open columns chromatography were used to isolate the constituents from 85% alcoholic extract of the title plant. The structures of the isolated constituents were identified on the basis of spectral analyses. **Results** An oil sample was obtained, which showed a single spot by TLC with variety of the developing solvent systems. The oil was detected as a single peak by both

* 收稿日期: 2007-03-14

基金项目: 广东科技厅课题(2004B30101002); 广东省中医药管理局课题(1040083)

作者简介: 王榕乐(1982-), 男, 硕士研究生, 研究方向为药物筛选与新药研究。E-mail: wang.rongle2004@163.com

* 通讯作者 周光雄 E-mail: guangxzh@sina.com

GC-MS and RP-HPLC. However, analytistic data of ESI-MS, 1D and 2D NMR revealed that the sample was the mixture of three compounds: ranunculinin (), isoranunculinin (), and dihydroranunculinin () in the ratio of 2 : 1 : 1. **Conclusion** All of three compounds are obtained from the plant for the first time. Among them, compounds and are isolated as the natural products for the first time.

Key words: *Ranunculus japo nicus* Thunb.; ranunculinin; isoranunculinin; dihydroranunculinin

毛茛 *Ranunculus japo nicus* Thunb., 又名鱼疗草、野芹菜等, 是毛茛科毛茛属多年生草本植物, 生长于河沟、池沼、水堤旁及阴湿的草丛中, 全国各地都有分布, 资源丰富。毛茛可以治疟疾, 黄疸, 偏头痛, 胃痛, 风湿关节痛等^[1]; 其醇提取物可以舒张血管平滑肌^[2]和子宫平滑肌^[3], 在心血管疾病中可能具有潜在的开发和应用价值。至今, 对毛茛的化学成分研究报道有限, 主要报道其含毛茛苷成分。笔者对毛茛化学成分进行了研究, 从其乙醇提取物中分离得到了一油状样品, 经ESI-MS和1D、2D NMR谱学分析确定其为毛茛苷元(ranunculinin,)、异毛茛苷元(isoranunculinin,)和二氢毛茛苷元(dihydroranunculinin,) 3个组分以2 : 1 : 1质量比的混合物。其中, 所有化合物均为从该植物中首次分离得到。化合物和为从天然中首次分离得到。

1 仪器和材料

BRUKER AV-400 FT 型核磁共振仪; Finnigan LCQ Advantage MAX 质谱仪; 岛津 HPLC 色谱仪系统, Finnigan 公司(美国) Thermo Trace GC-MS 系统。反相硅胶薄层预制板为: TLC aluminum sheets (20 cm × 20 cm) RP-18 F₂₅₄, Merck 公司(德国)产品; Sephadex LH-20, Amersham Biosciences (瑞士) 产品。

毛茛全草采自江西省九江县, 原植物由广东医药学院刘基柱教授鉴定。

2 提取和分离

毛茛全草2 kg, 晾干切碎, 过80目筛, 用85%乙醇14 kg 回流提取3次, 合并提取液, 减压回收溶剂, 浓缩至1.05 kg。加入等体积的醋酸乙酯萃取4次至醋酸乙酯层为浅绿色。下层(水层)蒸干溶剂, 得膏状物200 g。取膏状物约7 g 进行硅胶柱色谱分离, 经氯仿-甲醇(3 : 1 ~ 1 : 1)梯度洗脱, 得34个流份, 合并2~4流份; 再行硅胶柱色谱分离, 氯仿-甲醇(40 : 1 ~ 10 : 1)梯度洗脱, 得到一个油状物(18 mg)。

GC-MS 条件: 色谱柱为 DB5 石英毛细管柱(0.2 μm × 30 m × 0.25 μm)。柱温采用程序升温, 即先60 °C 保温2 min, 然后10 °C/min 升至250 °C, 保温10 min。进样口温度260 °C。分流进样。载气为高纯

He, 柱内流量为1.2 mL/min。质谱条件: 离子源为电子轰击(EI)源, 电子能量70 eV。

3 结构鉴定

该油状物经正、反相 TLC 等多个溶剂系统(正相硅胶板溶剂系统为CHCl₃-CH₃OH 10 : 1, EtOAc-EtOH 1 : 1, 反相硅胶板溶剂系统为CH₃OH-H₂O 7 : 3 ~ 5 : 5)展开, 并经Kedde 试剂和硫酸-香草醛试剂显色仅见1个斑点, 故直接送做核磁谱。从氢谱可看到比较正常的峰面积比。H-H COSY 谱(图1)显示有3个自旋体系存在, 结合氢谱的峰面积积分和偶合常数分析, 这3个自旋体系相应的氢信号如表1中的、所示, 其相连的碳信号经HSQC 谱分析也得到指定。因在HMBC 谱中, δ_C 180.3 与δ_H 2.29, 2.11, 1.59 相关, δ_C 175.7 与δ_H 7.67, 6.21 相关, 而δ_C 165.0 与δ_H 7.02, 6.02, 4.47, 4.31 相关, 故δ_C 175.7, 165.0, 180.3 等羰基碳分别与自旋体系、的C-2 相连。其C-1 与C-4(和)或C-5()通过氧原子形成五元或六元内酯环, 也由HM-BC 谱中其他相关信号的分析(图1)及酯基碳的化学位移得到确证。比的酯基碳化学位移大10个单位是由于具有六元环结构, 环张力小, 而比的酯基碳化学位移大15个单位在于具有α, β 不饱和体系的存在。3个自旋体系中氢、碳原子及其相连的羰基与其他体系的氢、碳之间未见任何相关信号, 因此, 初步确定彼此之间没有相连。ESI-MS 给出m/z 137 [M () + Na]⁺, 139 [M + Na]⁺ 显然支持上面的推论, 此油状物为、3 组分的混合物。即、有下列所示结构。从氢谱上δ_H 7.67, 7.02, 3.60 各组信号的积分面积比较可知, 该化合物中、有近似2 : 1 : 1的比率。化合物、中各有一个手性中心, 其绝对构型还有待确定。

由于早先的研究表明, 毛茛苷极易水解, 故笔者分离得到的3个内酯是完全天然存在的成分还是其各自的苷水解产生还不清楚。但值得注意的是, 早先都认为毛茛苷水解产生的毛茛苷元不稳定, 易形成原白头翁素, 并缩合成白头翁素。笔者成功得到毛茛

苷元(,即 γ -hydroxymethyl- α , β butenolide^[4-6]), 可见毛茛苷元还是可以比较稳定地存在。 虽是 的异构体,但通常 α , β 不饱和五元内酯环比较稳定,一般不易开裂。因此, 是否为由 异构化而来也很难断定。 可能是由 经生物体内氢化而形成。若如此, 与 的手性中心应有相同的构型。在此3个化合物中, 为毛茛苷元异构体,故命名为异毛茛苷元(即5-hydroxy-5,6-dihydro-pyran-2-ones), 为二氢毛茛苷元(即 γ -hydroxymethylbutanolide,或

γ -hydroxymethyl- γ -butyrolactone^[7])。 和 虽有合成,但从天然中为首次分离鉴定。此3个化合物都是从本植物中首次分离鉴定。

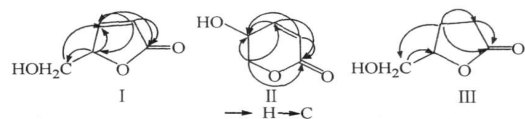


图1 化合物 ~ 的HMBC相关信号

Fig. 1 HMBC Correlation of compounds ~

表1 化合物 ~ 的¹H-NMR(400 MHz)和¹³C-NMR(100 MHz)数据(CDCl₃为测试溶剂)
Table 1 ¹H-NMR (400 MHz) and ¹³C-NMR (100 MHz) Data of compounds ~ (in CDCl₃)

碳位	δ_c	δ_H (J in Hz)	δ_c	δ_H (J in Hz)	δ_c	δ_H (J in Hz)
1	175.7		165.0		180.3	
2	123.0	6.21 (dd, 5.7, 2.0)	122.0	6.02 (dd, 9.9, 0.7)	29.5	2.59 (t, 7.3)
3	156.6	7.67 (dd, 5.7, 1.6)	148.9	7.02 (dd, 9.9, 4.0)	24.2	2.11 (m), 2.29 (m)
4	86.3	5.18 (m)	61.3	4.37 (ddd, 4.9, 4.0, 3.8)	82.8	4.63 (m)
5	62.4	3.90 (dd, 12.3, 4.6)	73.3	4.47 (dd, 10.7, 3.8)	64.5	3.78 (dd, 12.4, 3.0)
		3.74 (dd, 12.3, 4.6)		4.31 (dd, 10.7, 4.9)		3.60 (dd, 12.4, 4.4)

碳谱和氢谱数据由HSQC和HMBC谱分析指定。

¹³C-NMR and ¹H-NMR Data were assigned on the analysis of by HSQC and HMBC

笔者试图以GC-MS和HPLC分离进一步证实该油状样品为上述3个组分的混合物,但经多个条件尝试,并未实现3个组分的有效分离。原因可能是该3组分相对分子质量相同或相差极少,极性也极为相近,因此,不能得到有效分离。

致谢: 九江县森林植物标本馆馆长谭策铭帮助采集药材;佛山德众药业有限公司代为进行初提取;暨南大学分析测试中心吴老师代测GC-MS;暨南大学中药及天然药物研究所李茜博士代测核磁,唐山代测质谱。

参考文献:

[1] 江苏新医学院. 中药大词典 [M]. 上册. 上海: 上海科技出版社, 1993.

[2] 蔡 颀, 谭毓治, 李晓芳, 等. 毛茛提取液对离体子宫平滑肌作用及其机制的研究 [J]. 广东药学院学报, 2004, 20 (1): 37-39.
[3] 蔡 颀, 李校堃. 用血清药理学方法观察毛茛提取液对家兔主动脉平滑肌细胞内钙的影响 [J]. 中药材, 2004, 27 (10): 741-744.
[4] Camps P, Cardellach J, Font J, *et al.* Studies on structurally simple butenolides. . γ (-)-(*S*)-hydroxymethyl- α , β -butenolide and derivatives from *D*-ribonolactone. Efficient synthesis of (-)-ranunculin [J]. *Tetrahedron*, 1982, 38 (15): 2395-2402.
[5] 曾和平. 旋光活性内酯化合物研究 . 4-羟甲基丁-2-内酯的合成 [J]. 化学试剂, 1995, 17 (1): 47-48.
[6] 方 政, 周 瑾, 黄 量. 毛茛苷全合成的研究 [J]. 药学报, 1989, 24 (3): 182-188.
[7] Salas-Reyes V. Chiral synthesis of (*S*)-(+)- γ -hydroxymethyl- α , β -butyrolactone [J]. *Synthetic Communications*, 1999, 29 (12): 2187-2199.

《中草药》杂志被确认为允许刊载处方药广告的第一批医药专业媒体

据国家药品监督管理局、国家工商行政管理局和国家新闻出版总署发布的通知,《中草药》杂志作为第一批医药专业媒体,允许发布“粉针剂、大输液类和已经正式发文明确必须凭医生处方才能销售、购买和使用的品种以及抗生素类的处方药”广告。

电话: (022) 27474913 23006821 传真: 23006821 联系人: 陈常青