

丹参中二氢异丹参酮 I 的结构

孔德云 刘星培

(上海第一医学院药学系天然药物化学教研室)

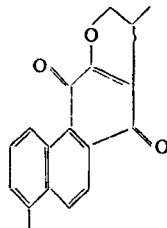
提要 自丹参注射液及与之有关的部位中分离得到十个结晶性物质, 经化学方法及光谱分析, 将其中八个结晶性物质(晶 I~晶 VII 和晶 X)分别鉴定为黄芩甙、 β -谷甾醇、隐丹参酮、熊果酸、 β -谷甾醇-D-葡萄糖甙、原儿茶醛、异阿魏酸和二氢丹参酮 I。黄芩甙、熊果酸、 β -谷甾醇-D-葡萄糖甙和异阿魏酸四种成分是首次从丹参中提得。另二个未知结构的结晶性物质, 晶 VIII 已确定其结构, 命名为二氢异丹参酮 I, 是首次从植物中被发现, 晶 IX 的化学结构尚在测定中。

关键词 丹参; 二氢丹参酮 I; 二氢异丹参酮 I

丹参为唇形科鼠尾草属植物 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 的干燥根部, 是中医用于活血化瘀之要药, 临床用途广泛。近年来, 其注射液用于治疗冠心病、心绞痛等病症, 获得较满意的效果。

有关丹参化学成分的研究, 国外做了不少工作^(1~3)。70 年代初期起我国对丹参化学成分的研究也做了大量的工作, 并取得了一定进展^(4~8)。但对丹参注射液的化学成分研究尚少。为此我们对丹参注射液及有关部位的化学成分进行了研究。

在丹参注射液中分得了二个结晶。自丹参生药开始提取, 得多量黄色混合物, 经硅胶柱层析分离得五个结晶。另外我们观察到临床所用丹参注射液经长期放置后有沉淀物析出, 然而该析出物在未沉出以前随注射液一同进入人体, 该析出物是丹参注射液在制作过程中, 最后一步水沉淀不完全所致。所以对丹参注射液沉淀部分的化学成分也进行了分离, 得三个结晶。这样在不同的提取部位中共分离得到十个结晶性物质, 其中二个为未知成分。一个晶 VIII, 已确定其化学结构为 A, 命名为二氢异丹参酮 I。另一个晶 IX 的化学结构尚在测定中。八个已知成分中的黄芩甙、熊果酸、 β -谷甾醇-D-葡萄糖甙和异阿魏酸是首次从丹参中提得。



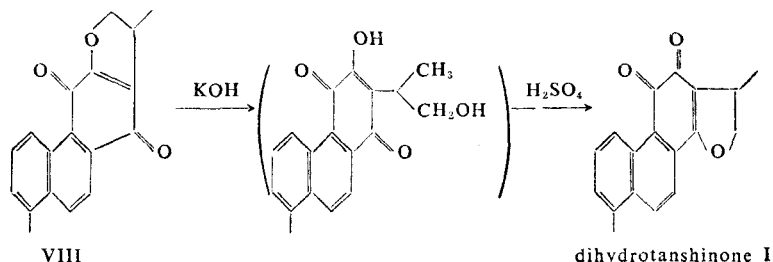
A dihydroisotanshinone 1

新成分晶 VIII 为红色针状结晶, 分子量(M^+)经高分辨质谱测得为 278.0944, 分子式 $C_{18}H_{14}O_3$, 紫外光谱显示对醌羰基的吸收, 红外光谱有对醌羰基吸收 $1661, 1641 \text{ cm}^{-1}$ 和咪

喃环的特征吸收 1510、1020、850 cm^{-1} 。

晶 VIII 的 ^1H 核磁共振, 其高场部分的共振峰与二氢丹参酮 I 的 β -甲基二氢呋喃环上质子的共振峰是一致的^(4,5), 而其低场部分的共振峰与异丹参酮 I 的芳香母核部分的质子共振峰是一致的⁽¹⁾。晶 VIII 与二氢丹参酮 I 的 ^1H 核磁共振谱的区别主要在于 B 环上一个质子的化学位移值不同。二氢丹参酮 I B 环上的质子峰, 一个在 δ 7.2~7.6, 一个在 δ 8.12, 而晶 VIII 由于对醌结构, 使得 IB 环上的两个质子都出现在 δ 8.0~8.3 处。

将晶 VIII 经稀碱作用后的产物在浓硫酸-乙醇(1:1)溶液中进行脱水反应, 得棕红色针状结晶, 其熔点 224~6°C 和红外光谱与已知的二氢丹参酮 I 相同, 这样在化学上使晶 VIII 与二氢丹参酮 I 沟通, 所以晶 VIII 的化学结构应为结构 A



晶 VIII 的质谱与二氢丹参酮 I 的质谱比较, 在峰的相对强度上有明显差别。二氢丹参酮 I 的质谱 m/z 278(M^+ , 39.9), 250(49.9), 235(100), 207(8.6), 而晶 VIII 的质谱 m/z 278(M^+ , 100), 250(21.6), 235(27.6), 207(10.2)。

晶 VIII 的结构与 Inouye, Y. 在合成丹参酮 I 过程中得到的一个中间体的氢化物结构相同⁽⁹⁾, 但其熔点 175~7°C(乙醇中结晶)较晶 VIII 的熔点为低。因文献除了熔点及红外光谱二个吸收峰的报道外, 其它数据均未报道, 故无法核实二物是同物还是异构体。

实 验 部 分

文中报道的熔点用 Kofler 测定, 温度计未经校正。紫外光谱在甲醇中测定。红外光谱用溴化钾压片测定。核磁共振用 100 兆周测定, 四甲基硅烷作内标, 氘代氯仿为溶剂。质谱括号内数值为相对丰度。所用硅胶均为上海五四农场生产。丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 来源于河南三门峡。丹参注射液来源于上海中山医院药剂科。

晶 I~晶 V 的提取分离

丹参生药 7.5 kg 用 70% 酒精渗漉, 回收酒精后过滤除去析出物, 用 10% 盐酸酸化至溶液中无黄色混浊产生(pH 约 2 左右), 用醋酸乙酯抽提, 醋酸乙酯液用 5% 碳酸氢钠萃取, 碱萃取液用 10% 盐酸酸化至 pH 2, 上层用醋酸乙酯复盖, 经放置后二界面析出黄色颗粒状物, 甲醇重结晶得晶 I 约 5.6 g。除去粗晶 I 的酸水醋酸乙酯液, 分去酸水层, 回收醋酸乙酯至呈糖浆状, 取约 1/4 硅胶柱层析分离, 氯仿洗脱部分再经硅胶柱层析, 在石油醚-乙醚(3:1)的洗出液中, 经浓缩放置得析出物, 以 95% 酒精重结晶得晶 II 约 50 mg。乙醚洗出液经浓缩, 丙酮重结晶得晶 III 约 45 mg。前糖浆状物的柱层析在氯仿-丙酮(3:1)洗脱部分经浓缩放置, 即有析出物, 析出物用活性炭处理后, 经乙醇重结晶得晶 IV 约 20 mg。在丙酮洗脱部分得一灰白色物, 以甲醇重结晶得晶 V 约 60 mg。

晶 I~晶 V 的鉴定

晶 I 为黄色针晶熔点 222~4°C, 三氯化铁醇溶液显色呈绿色, 莫利胥反应二界面呈绿色

环带。光谱分析数据与黄芩甙一致⁽¹⁰⁾。分子式 $C_{21}H_{18}O_{11}$ ，元素分析 C 56.61, H 4.53(理论值 C 56.67, H 4.56)。

紫外光谱 λ_{max} nm 218, 246, 278, 312。红外光谱 $\nu_{cm^{-1}}$ 3350, 1730, 1655, 1609, 1072。

晶 I 用酸水解得甙元和糖部分，甙元的熔点 265°C 和红外光谱与已知的黄芩素一致。甙元分子式 $C_{15}H_{10}O_5$ ，元素分析 C 66.84, H 3.79(理论值 C 66.67, H 3.70)。

糖部分经纸层析鉴定与葡萄糖醛酸一致。

晶 II 为无色鳞片状结晶熔点 136°C, 利伯曼反应呈红色。红外光谱与 β -谷甾醇一致⁽¹¹⁾。分子式 $C_{29}H_{50}O$ ，元素分析 C 83.68, H 12.38, (理论值 C 83.99, H 12.17)。红外光谱 $\nu_{cm^{-1}}$ 3400, 2910, 1625, 1375。

晶 III 为橙红色针晶熔点 186~8°C, 浓硫酸作用显红色。光谱数据与隐丹参酮一致⁽⁴⁾。

紫外光谱 λ_{max} nm 215, 263, 271(肩), 291, 357。红外光谱 $\nu_{cm^{-1}}$ 1675, 1645, 1615。质谱 m/z 296(M^+ , 82.4), 281(12.2), 268(33.7), 253(100), 235(7.9), 178(2.5), 171(15.4), 165(6.6), 152(5.2)。

晶 IV 为白色针状结晶熔点 280°C, 利伯曼反应呈紫色, 分别能使溴的四氯化碳溶液及高锰酸钾溶液退色, 茴香醛浓硫酸显色呈红色。光谱分析数据与熊果酸一致⁽¹²⁾。分子式 $C_{30}H_{48}O_3$ ，元素分析 C 78.80, H 10.35(理论值 C 78.94, H 10.53)。红外光谱 $\nu_{cm^{-1}}$ 1710, 1450, 1380, 1020, 998。质谱 m/z 456(M^+ , 2.9), 438(4.0)248(100), 207(22.1), 203(43.3), 189(21.0), 133(39.9)。

晶 V 为白色粉末状物熔点 290~2°C, 浓硫酸茴香醛显色呈红色, 利伯曼反应呈红→蓝→蓝绿色, 红外光谱 $\nu_{cm^{-1}}$ 3380, 1625, 1070, 1020, 与 β -谷甾醇-D-葡萄糖甙一致⁽¹³⁾。

晶 V 用酸水解得甙元和糖部分, 甙元为白色鳞片状结晶, 熔点 137°C, 其红外光谱与已知 β -谷甾醇一致。糖部分经纸层析鉴定与葡萄糖对照品一致。

晶 VI、晶 VII 的提取分离

丹参注射液(折合生药约 4.5 kg)浓缩后用醋酸乙酯多次萃取, 萃取液经无水硫酸钠干燥后回收醋酸乙酯得糖浆状物, 硅胶柱层析。在氯仿-醋酸乙酯(4:1)洗脱部分浓缩后析出黄色结晶, 用丙酮和氯仿混合溶剂重结晶, 得晶 VI 450 mg。在氯仿-醋酸乙酯(2:1)洗脱部分得一结晶, 经甲醇重结晶后得晶 VII 约 40 mg。

晶 VI、晶 VII 的鉴定

晶 VI 为无色针状结晶熔点 150°C, 三氯化铁醇溶液显色呈绿色, 2,4-二硝基苯肼试剂显色呈桔红色。光谱分析数据与原儿茶醛一致⁽⁸⁾。分子式 $C_7H_6O_3$ ，元素分析 C 60.84, H 4.54(理论值 C 60.87, H 4.35)。

红外光谱 $\nu_{cm^{-1}}$ 3310~3210, 1640, 1590, 1440, 1300, 1170, 880, 817, 760。

晶 VII 为无色针状结晶熔点 230°C(分解), 三氯化铁-铁氰化钾试剂显色呈蓝色, 吉伯氏试剂显色呈蓝色。光谱分析数据与异阿魏酸一致⁽¹⁴⁾。

紫外光谱 λ_{max} nm 221, 245, 298, 327。加醋酸钠 λ_{max} 224, 286, 316。加醋酸钠-硼酸 λ_{max} nm 224, 288, 318。红外光谱 $\nu_{cm^{-1}}$ 3390, 2612。质谱 m/z 194(M^+ , 100), 179(41.9), 133(20.6), 77(11.6), 51(10.3)。

晶 VIII、晶 X 的提取分离

干燥的丹参注射液水沉淀部分 400 g, 置索氏抽提器中用乙醚加热抽提, 提取液回收溶剂

后上硅胶柱层析, 以氯仿洗脱。氯仿洗脱的第一红色带部分再经硅胶柱层析, 用石油醚、乙醚不同比例的混合液洗脱。在石油醚—乙醚(4:1)洗脱部分, 经浓缩放置有结晶析出, 用无水乙醇重结晶得晶 VIII 约 50 mg。前往氯仿洗脱的第二红色带, 浓缩放置后析出红色结晶无水乙醇重结晶得晶 X 约 70 mg。

晶 VIII、晶 X 的鉴定

晶 VIII 为红色针状结晶熔点 $215\sim 7^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{24.5} + 110.9^{\circ}$ ($C=0.175$ 氯仿), 经化学及光谱分析证明为结构 A。分子式 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$ M^+ 278.0944(理论值 278.0943)。紫外光谱 λ_{max} , nm ($\log \epsilon$) 291(4.39), 340(3.83), 388(3.63), 284(肩 4.24)。红外光谱 νcm^{-1} 1662, 1640, 1585, 1170, 1020, 923, 850, 780。核磁共振光谱 δ 1.40(d, 3 H, $J=7$) 2.62(s, 3 H), 3.46~3.82(br. m, 1 H), 4.25(d, d, 1 H, $J=9, 6$), 4.80(t, 1 H, $J=9$), 7.4(m, 2 H), 8.0~8.3(q, 2 H, $J=8$), 9.25(d, 1 H, $J=8$)。质谱 m/z 278 (M^+ , 100), 263(66.9), 250(21.6), 235(27.6), 222(6.3), 207(10.2)。

晶 VIII 与二氢丹参酮 I 的沟通

晶 VIII 10 mg 加 2 ml 1 N 氢氧化钾溶液放置过夜, 加少量水后以 6 N 盐酸酸化后用乙醚萃取, 回收乙醚得棕黄色固体物, 加浓硫酸—乙醇(1:1)溶液 2 ml, 沸水浴上回流半小时, 倒入 50 ml 冰水中, 析出红色固体物, 无水乙醇重结晶得棕红色针状结晶熔点 $224\sim 6^{\circ}\text{C}$, 红外光谱与二氢丹参酮 I 一致。

晶 X 为棕红色针状结晶熔点 $224\sim 6^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} - 369.0^{\circ}$

($C=0.542$ 氯仿), 与浓硫酸显色呈黄棕色, 光谱数据与二氢丹参酮 I 一致⁽⁵⁾。紫外光谱 λ_{max} , nm 218, 241, 292, 333, 410。红外光谱 νcm^{-1} 1680, 1650, 1625, 1585, 790, 755。核磁共振谱 δ 1.35(d, 3 H, $J=7$), 2.6(s, 3 H), 3.44~3.64(br. m, 1 H), 4.22~4.4(q, 1 H, $J=9, 6$), 4.83(t, 1 H, $J=9$), 7.2~7.6(m, 3 H), 8.12(d, 1 H, $J=8$), 9.15(d, 1 H, $J=8$)。质谱 m/z 278(M^+ , 39.9), 250(49.9), 235(100), 207(8.6), 179(16.4), 169(5.5), 152(5.4), 139(10.4)。

致谢 丹参样品由本院药理学系生药教研室郭济贤同志鉴定; 中国科学院上海药物研究所杨保津和秦国伟同志惠赠二氢丹参酮 I 和熊果酸样品并给予指教; 本院药理学系中心实验室和上海药物研究所代为测定质谱、核磁共振、红外光谱、紫外光谱等, 特此致谢

参 考 文 献

1. Kakisawa H, et al: Isolation and structures of new tanshinones. *Tetra Lett* (28):3231, 1968
2. Kakisawa H, et al: Structures of isotanshinones. *Tetra Lett* (5):301, 1969
3. Hayashi T, et al: The structure of salviol, a new phenolic diterpene. *Chem Comm* (D) 541, 1971
4. 房其年等: 丹参抗菌有效成分的研究. *化学学报* 34:197, 1976
5. 钱名堃等: 丹参有效成分的研究. 同上 36:199, 1978
6. 冯宝树等: 丹参化学成分的研究. *药学报*. 15:489, 1980
7. 张德成等: 丹参水溶性有效成分的研究. *上海第一医学院学报* 7:384, 1980
8. 陈炜等: 丹参中儿茶酚醚的分离鉴定. *中草药* 11:442, 1980
9. Inouye Y, et al: Total syntheses of tanshinone I, tanshinone II and cryptotanshinone. *Bull Chem Soc Jpn* 42:3318, 1969
10. 曾广方等: 国药中黄碱类之研究 V. *药学报* 5:47, 1957
11. 李清华等: 独角莲化学成分的研究. 同上 9:643, 1962
12. Budzikiwicz H, et al: Mass spectrometry in structural and stereochemical problems. *J Am Chem Soc* 20:3688, 1963

13. 尾关昭二: ハングの成分研究。薬学雑誌 82:766, 1962
 14. Lechmeister L: Hydroxyzimtsauren und Hydroxybenzoesauren enthaltende Naturstoffe in Pflanzen. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products 35:76, 1978

STRUCTURE OF DIHYDROISOTANSHINONE I OF DAN-SHEN

KONG De-Yun and LIU Xing-Jie

(Department of Chemistry of Natural Drugs, Faculty of Pharmacy, Shanghai First Medical College)

ABSTRACT Dan-Shen, the root of *Salvia miltiorrhiza* Bunge, is a well-known Chinese traditional drug used for treatment of various kinds of diseases including coronary disorders. For the exploration of the active principles, the chemical components of this drug were studied and ten crystalline compounds were isolated. According to chemical analysis and spectral data, eight crystalline compounds were identified as Baicalin, β -Sitosterol, Cryptotanshinone, Ursolic acid, Doursterol, Protocatechuic aldehyde, Isoferulic acid and Dihydrotanshinone I. Baicalin, Ursolic acid, Doursterol and Isoferulic acid were isolated for the first time from this plant. Besides, two unknown components were also obtained, one of which, with the structure of (VIII), has been deduced from spectral data as well as by conversion into known component (dihydrotanshinone I). It was named dihydroisotanshinone I:

Key words Dan-shen; Dihydrotanshinone I; Dihydroisotanshinone I

中国药学会《中国临床药理学杂志》发刊、征订、征稿启事

一、《中国临床药理学杂志》将于1985年第一季度创刊。本刊的主要目的是报道国内临床药理学科研成果,提高临床治疗学水平,并促进国际学术交流。内容有药物的药效学、毒理学、药代动力学、药物临床应用、药物相互作用、药物代谢等方面的研究。设置研究论著、综述、专题讲座、合理用药、药物评价、学术动态、临床药理文摘和药政管理等专栏。

二、《中国临床药理学杂志》的读者对象为基础及临床药理工作者、临床医生、药剂工作者、医药院校的师生及学生、药政管理人员和从事药物研究及生产的工作者。欢迎上述同志踊跃订阅并积极投稿

三、《中国临床药理学杂志》暂订为季刊,在国内外公开发行。每册定价国内版0.80元,国外版1.50元。全年订价国内版3.20元,国外版6.00元。欲订者请直接将款邮寄本刊编辑部,请注明订阅数量和详细投送地址。

四、来稿请直接寄本刊编辑部。

编辑部地址:北京市西城区西什库大街8号

《中国临床药理学杂志》编辑部

欢迎征订

欢迎来稿