

新疆紫草中 1 个新的紫草呋喃类化合物

彭 冰^{1,2}, 王 宏^{1,2}, 韩旭阳^{1,2}, 曾祖平^{1,2}

1. 首都医科大学附属北京中医医院 北京市中医研究所, 北京 100010

2. 银屑病中医临床基础研究北京市重点实验室, 北京 100010

摘要: 目的 研究新疆紫草 *Arnebia euchroma* 的化学成分。方法 运用硅胶柱色谱、MCI 凝胶柱色谱、Sephadex LH-20 柱色谱及制备型 HPLC 等方法进行分离纯化, 通过核磁共振、质谱等波谱学方法并结合文献对分离得到的化合物进行结构鉴定。结果 从该植物干燥根的 75%乙醇提取物中分离纯化得到 3 个化合物, 分别鉴定为 2-(2'-烯基-4'-羟基-环己酮-3'-基)-4-(1''-羟基-4''-甲基-3''-戊烯-1''-基)呋喃 (1)、arnebinol A (2) 和 arnebinol C (3)。结论 化合物 1 为新的紫草呋喃类化合物, 命名为紫草呋喃萘酮 A。

关键词: 软紫草属; 新疆紫草; 紫草呋喃萘酮 A; arnebinol A; arnebinol C

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)19-5819-03

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.19.002

A new shikonofuran compound from *Arnebia euchroma*

PENG Bing^{1,2}, WANG Hong^{1,2}, HAN Xu-yang^{1,2}, ZENG Zu-ping^{1,2}

1. Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China

2. Beijing Key Laboratory of Clinic and Basic Research with Traditional Chinese Medicine on Psoriasis, Beijing 100010, China

Abstract: **Objective** To study the chemical constituents from the roots of *Arnebia euchroma*. **Methods** The chemical constituents were isolated and purified by silica gel, MCI gel, Sephadex LH-20 column chromatography and preparative HPLC. The structures of the isolated compounds were identified by NMR and MS spectroscopic methods. **Results** Three compounds (1-3) were isolated from the 75% ethanol extract of *A. euchroma*, and identified as 2-(2'-ene-4'-hydroxy-cyclohexanone-3'-)-4-(1''-hydroxy-4''-methyl-3''-pentene-1''-) furan (1), arnebinol A (2) and arnebinol C (3). **Conclusion** Compound 1 is a new shikonofuran compound named shikonofuranone A.

Key words: *Arnebia* Forssk.; *Arnebia euchroma* (Royle) Johnston; shikonofuranone A; arnebinol A; arnebinol C

新疆紫草 *Arnebia euchroma* (Royle) Johnston 是紫草科 (Boraginaceae) 软紫草属 *Arnebia* Forssk. 多年生草本, 产新疆及西藏西部。生长在海拔 2500~4200 m 砾石山坡、洪积扇、草地及草甸等处。印度西北部、尼泊尔、巴基斯坦、克什米尔地区、阿富汗、伊朗、俄罗斯中亚地区及西伯利亚有分布^[1]。新疆紫草是我国药用紫草的法定来源之一, 有清热凉血、活血解毒、透疹消斑的功效, 临床上用来治疗血热毒盛、斑疹紫黑、麻疹不透、疮疡、湿疹、水火烫伤等症^[2]。紫草善清血分之热, 能行血滞、

凉血热、泻热毒, 为凉血活血解毒之要药^[3], 也是银屑病凉血活血解毒治则的典型代表药物^[4-6]。紫草标准汤剂可显著改善咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样皮损, 具有抗银屑病作用^[7]。

紫草中的化合物类型主要包括萘醌类、苯醌及单萘苯酚类、黄酮类、酚酸类、萜类及多糖类等^[8-9]。其中紫草素 (shikonin) 及紫草呋喃 (shikonofuran) 类成分因具有广泛的抗菌、抗炎和抗肿瘤活性而被认为是紫草的主要活性成分^[10]。为了进一步对紫草的药效物质进行研究, 本实验对紫草 75%乙醇提取

收稿日期: 2021-03-05

基金项目: 北京市自然科学基金面上项目 (7212165)

作者简介: 彭 冰, 副研究员, 研究方向为中药药效物质及质量标准。Tel: 13681412199 E-mail: pengbing@bjzhongyi.com

*通信作者: 曾祖平, 主任药师, 研究方向为中药制剂及质量标准。Tel: 13691141091 E-mail: zengzuping@bjzhongyi.com

物分离纯化,通过硅胶、MCI 凝胶、Sephadex LH-20 等柱色谱和制备型 HPLC 分离得到了 3 个化合物,分别鉴定为紫草呋喃酮 A(shikonofuranone A, **1**)、arnebinol A (**2**) 和 arnebinol C (**3**)。

1 仪器与材料

YZN50 型液体真空浓缩煎药机(北京东华原医疗设备有限公司);LC-6AD 半制备高效液相色谱仪(SHIMADZU 公司,日本);Agilent XDB-C₁₈ 色谱柱(150 mm×21.2 mm, 5 μm, Agilent 公司,美国);凝胶 Sephadex LH-20(GE 公司,美国);MCI-gel(Mitsubishi Chemical Corporation, 日本);Agilent-NMR-vnmrs 600 型核磁共振仪(Agilent 公司,美国);QSTAR Elite 高分辨质谱仪(AB SCIEX 公司,美国);薄层色谱用硅胶 GF₂₅₄ 均为青岛海洋所产品,其余试剂均为分析纯。

紫草饮片(北京盛世龙药业有限责任公司,产地新疆,批号 1207178),经首都医科大学附属北京中医医院何薇主任药师鉴定为新疆紫草 *A. euchroma* (Royle) Johnst 的干燥根(ZCAO0130501)保存于北京市中医研究所。

2 提取与分离

取紫草饮片 4.7 kg,适当剪碎,投入真空煎药机中,每次加 6 L 75%乙醇室温浸提取 4 次,每次 24 h,合并提取液,减压回收乙醇,提取液浓缩后用水分散,依次用石油醚、醋酸乙酯萃取 3 次,得到石油醚部位 10.4 g、醋酸乙酯部位 54.88 g 和水部位 17.0 g。将醋酸乙酯部位(54.0 g)用常压硅胶柱分离,二氯甲烷-甲醇(100:5、10:1、5:1、1:1、0:1)梯度洗脱,得到 8 个流分 Fr. 1~8。将 Fr. 3(7.6 g)用 50%乙醇分散,经 MCI-gel 柱色谱分离,依次用 50%、75%、95%乙醇洗脱,得到 8 个流分 Fr. 3.1~3.8。将 Fr. 3.2(120 mg) Sephadex LH-20

柱色谱分离,得到 7 个流分 Fr. 3.2.1~3.2.7。将 Fr. 3.2.5(33.0 mg)经半制备色谱得到化合物 **1**(36% 甲醇-水, 5.6 mg),将 Fr. 3.3(236 mg) Sephadex LH-20 柱色谱分离,得到 11 个流分 Fr. 3.3.1~3.3.11。将 Fr. 3.3.3(31.5 mg)经半制备色谱得到化合物 **2**(40% 甲醇-水, 2.6 mg)和 **3**(41% 甲醇-水, 7.2 mg)。

3 结构鉴定

化合物 **1**: 红棕色油状物, HR-ESI-MS m/z 277.144 3 $[M+H]^+$ (计算值 C₁₆H₂₀O₄, 277.144 0), 结合 1D 和 2D-NMR 谱图确定分子式为 C₁₆H₂₀O₄, 不饱和度为 7。¹H-NMR, ¹³C-NMR 和 HMQC(表 1)给出 4 个烯质子信号为 7.59(1H, s), 7.09(1H, s), 6.31(1H, s), 5.17(1H, brt, $J=7.1$ Hz); 2 个连氧碳上的质子信号为 4.78(1H, t, $J=3.8$ Hz), 4.61(1H, t, $J=6.6$ Hz); 2 个甲基质子信号 1.61(3H, s), 1.69(3H, s); 4 个质子信号 2.21(2H, m), 2.45(2H, m), 2.38(1H, m), 2.76(1H, m) 归属于亚甲基。¹³C-NMR(150 MHz, CD₃OD) 共给出 16 个碳信号, 结合 ¹H-NMR 和 HMQC 谱可推测 δ 201.8 为羰基碳信号。在 HMBC 谱中, 通过 H-2 与 C-4(δ_c 64.0) 和 C-6(δ_c 33.3) 相关; H-4 与 C-2(δ_c 120.8), C-3(δ_c 149.4), C-6 相关; H-5 与 C-1(δ_c 201.8), C-3, C-4 相关; H-6 与 C-1, C-4, C-5(δ_c 32.0) 相关, 结合 ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 信号, 推导出 4-羟基环己-2-烯酮片段。通过 H-3' 与 C-2'(δ_c 152.5), C-4'(δ_c 133.8), C-5'(δ_c 143.5) 相关; H-5' 和 C-2', C-3'(δ_c 115.2), C-4' 相关, 结合 ¹H-NMR 信号 7.59(1H, s), 7.09(1H, s), 证实了 2,4-取代的呋喃环的存在。烯质子(H-2)和连氧碳质子(H-4)都与呋喃环(C-2')的季碳之间的远距离相关表明呋喃环连在 C-3 的位置。¹H-NMR 谱中单峰 1.61(3H, s) 和 1.69(3H, s) 归属于与双键相连的 2 个甲基质子信号; 1 个宽三重峰信号

表 1 化合物 **1** 的 ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 的核磁数据 (600/150 MHz, CD₃OD)

Table 1 ¹H- and ¹³C-NMR data for compound **1** (600/150 MHz, CD₃OD)

碳位	δ_H	δ_C	碳位	δ_H	δ_C
1		201.8	4'		133.8
2	6.31 (1H, s)	120.8	5'	7.59 (1H, s)	143.5
3		149.4	1''	4.61 (1H, t, $J=6.6$ Hz)	67.5
4	4.78 (1H, t, $J=3.8$ Hz)	64.0	2''	2.45 (2H, m)	37.7
5	2.21 (2H, m)	32.0	3''	5.17 (1H, brt, $J=7.1$ Hz)	121.0
6	2.38 (1H, m), 2.76 (1H, m)	33.3	4''		135.0
2'		152.5	5''	1.69 (3H, brs)	26.0
3'	7.09 (1H, s)	115.2	6''	1.61 (3H, brs)	18.1

5.17 (1H, t, $J = 7.1$ Hz) 归属于乙烯基质子; 4.61 (1H, t, $J = 6.6$ Hz) 归属于连氧质子信号; 以上数据与 shikonofuran J 的侧链信号相近^[11]。不同之处在于 shikonofuran J 的 C-1'' 位甲氧基被羟基取代, H-1'' 向低场位移, 显示化合物 **1** 含有 1-羟基-4-甲基戊-3-烯侧链片段。烯质子信号 H-3' 和 H-5' 都与侧链 C-1'' 的叔碳之间存在远程相关, 同时 H-1'' 与 C-3', 4', 5' 相关, 表明侧链连接在呋喃环的 C-4' 的位置。

结合 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、HSQC、HMBC 谱数据及文献, 确定化合物 **1** 的结构为 2-(2'-烯基-4'-羟基-环己酮-3'-基)-4-(1''-羟基-4''-甲基-3''-戊烯-1''-基)呋喃, 经文献检索和查新确定为新化合物, 命名为紫草呋喃萘酮 A (shikonofuranone A)。化合物 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 的核磁数据见表 1, 化合物 **1** 的结构和主要 HMBC 相关图见图 1。该化合物的发现丰富了紫草呋喃类化合物的亚结构类型, 其立体构型和药理活性有待进一步深入的研究。

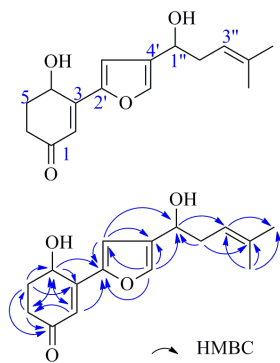


图 1 化合物 **1** 的结构和主要 HMBC 相关图

Fig. 1 Structure and key HMBC correlations of compound **1**

化合物 **2**: 白色粉末; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ : 6.72 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-2), 6.65 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-3), 6.87 (1H, s, H-6), 6.96 (1H, s, H-7), 2.73 (1H, m, H-9 α), 1.90 (1H, m, H-9 β), 2.21 (1H, m, H-10 α), 1.91 (1H, m, H-10 β), 5.11 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-11), 3.38 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-13 α), 2.42 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-13 β), 1.58 (3H, s, H-16); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_3OD) δ : 150.9 (C-1), 118.4 (C-2), 115.4 (C-3), 150.8 (C-4), 118.6 (C-5), 78.8 (C-6), 152.6 (C-7), 129.5 (C-8), 26.1 (C-9), 25.6 (C-10), 121.6 (C-11), 142.2 (C-12), 27.3 (C-13), 127.8 (C-14), 177.9 (C-15), 22.2 (C-16)。以上数据与文献报道一致^[12], 故鉴定化合物 **2** 为 arnebinol A。

化合物 **3**: 白色粉末; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz,

CD_3OD) δ : 6.71 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-2), 6.59 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-3), 5.63 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-5), 3.18 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6), 2.99 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, H-8 α), 2.46 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, H-8 β), 1.24 (3H, s, H-9), 5.75 (1H, dd, $J = 18.0, 12.0$ Hz, H-10), 4.93~4.96 (2H, m, H-11), 6.26 (1H, s, H-13 α), 5.84 (1H, s, H-13 β); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_3OD) δ : 148.4 (C-1), 117.3 (C-2), 114.1 (C-3), 151.1 (C-4), 119.6 (C-4 α), 75.7 (C-5), 50.1 (C-6), 38.5 (C-7), 34.8 (C-8), 124.9 (C-8 α), 24.7 (C-9), 141.9 (C-10), 115.1 (C-11), 139.9 (C-12), 123.4 (C-13), 173.1 (C-14)。以上数据与文献报道一致^[12], 故鉴定化合物 **3** 为 arnebinol C。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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 (第 64 卷第 2 分册) [M]. 北京: 科学出版社, 1989: 43.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 355.
- [3] 洪广祥. 紫草用于肝病瘀热证 [J]. 中医杂志, 1996, 37(9): 517.
- [4] 朱树宽, 郭新. 紫草重用善治银屑病 [J]. 中医杂志, 1996, 37(8): 454-455.
- [5] 刘欣, 赵京霞, 王燕, 等. 紫草素对银屑病 T 淋巴细胞增殖、活化的影响 [J]. 世界中医药, 2018, 13(11): 2862-2867, 2871.
- [6] 胡雪晴, 田野, 屈双擎, 等. 基于文献数据挖掘分析寻常型银屑病血瘀证的方药证治规律 [J]. 世界中医药, 2019, 14(10): 2655-2659.
- [7] 张文静, 付京, 张璐, 等. 紫草标准汤剂成分分析及其抗银屑病作用研究 [J]. 国际中医中药志, 2019, 41(3): 272.
- [8] 程敏, 汤俊, 李姗姗. 紫草萘醌类成分的药理活性及其定量分析方法研究进展 [J]. 药学学报, 2018, 53(12): 2026-2039.
- [9] Cao H H, Zhang W Q, Liu D Y, et al. Identification, *in vitro* evaluation and modeling studies of the constituents from the roots of *Arnebia euchroma* for antitumor activity and STAT3 inhibition [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 96: 103655.
- [10] Liao M, Yan P, Liu X, et al. Spectrum-effect relationship for anti-tumor activity of shikonins and shikonofurans in medicinal Zicao by UHPLC-MS/MS and chemometric approaches [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2020, 1136: 121924.
- [11] Ahn J, Chae H S, Chin Y W, et al. Furohydroquinones and miscellaneous compounds from the roots of *Lithospermum erythrorhizon* and their anti-inflammatory effect in HaCaT cells [J]. *Nat Prod Res*, 2019, 33(12): 1691-1698.
- [12] Wang L, Li F, Liu X, et al. Meroterpenoids and a naphthoquinone from *Arnebia euchroma* and their cytotoxic activity [J]. *Planta Med*, 2015, 81(4): 320-326.

[责任编辑 王文倩]