

女贞子中一个新的裂环环烯醚萜苷类成分

张廷芳¹, 段营辉^{1,2}, 屠凤娟³, 戴毅^{1,2*}, 姚新生^{1,3}

1. 暨南大学中药及天然药物研究所, 广东 广州 510632

2. 广东省中药药效物质基础及创新药物研究重点实验室, 广东 广州 510632

3. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016

摘要: 目的 研究女贞子的化学成分。方法 采用硅胶、ODS、Sephadex LH-20 和 RP-HPLC 等色谱分离手段对女贞子 70%乙醇提取物的醋酸乙酯萃取部位进行分离纯化, 并根据理化性质和波谱数据鉴定化合物的结构。结果 分离得到 1 个裂环环烯醚萜苷类化合物, 鉴定为 6'-O-肉桂酰基-8-表-金吉苷酸 (6'-O-cinnamoyl-8-*epi*-kingisidic acid, **1**)。结论 化合物 **1** 为新化合物。

关键词: 女贞子; 女贞; 醋酸乙酯部位; 裂环环烯醚萜苷; 6'-O-肉桂酰基-8-表-金吉苷酸

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2012)01-0020-03

A new secoiridoid glucoside in fruits of *Ligustrum lucidum*

ZHANG Ting-fang¹, DUAN Ying-hui^{1,2}, TU Feng-juan³, DAI Yi^{1,2}, YAO Xin-sheng^{1,3}

1. Institute of Traditional Chinese Medicine and Natural Products, Jinan University, Guangzhou 510632, China

2. Guangdong Province Key Laboratory of Pharmacodynamic Constituents of TCM and New Drugs Research, Guangzhou 510632, China

3. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

Abstract: Objective To study the chemical constituents from the fruits of *Ligustrum lucidum*. **Methods** The chemical constituents in ethyl acetate fraction of 70% ethanol extract from the fruits of *L. lucidum* were isolated and purified by column chromatography over silica gel, ODS, Sephadex LH-20, and HPLC. The structures were identified on the basis of physicochemical properties and spectral data analyses. **Results** A compound, secoiridoid glucoside, was isolated and identified as 6'-O-cinnamoyl-8-*epi*-kingisidic acid (**1**). **Conclusion** Compound **1** is a new one.

Key words: fruits of *Ligustrum lucidum* Ait.; *Ligustrum lucidum* Ait.; ethyl acetate fraction; secoiridoid glucoside; 6'-O-cinnamoyl-8-*epi*-kingisidic acid

女贞子为木犀科植物女贞 *Ligustrum lucidum* Ait. 的干燥成熟果实, 分布于河北、山西、陕西、江苏、福建、广西、云南等省区^[1]。其味苦、平, 滋阴补肝、乌发明目。主要用于肝肾阴虚、头晕目眩、耳鸣、头发早白、腰膝酸软等^[2]。现代药理研究表明女贞子具有免疫调节、抗肿瘤、抗衰老、降血糖、调血脂等多种活性^[3-5]。目前, 关于女贞子的化学成分报道主要为三萜、环烯醚萜、苯乙醇苷及黄酮等类成分^[5-7]。为寻找更多的活性成分, 保障临床用药安全, 本课题组对女贞子 70%乙醇提取物

的醋酸乙酯萃取部位进行了深入的化学成分研究。通过各种柱色谱方法, 从中分离并鉴定一个新的裂环环烯醚萜苷类化合物 6'-O-肉桂酰基-8-表-金吉苷酸 (6'-O-cinnamoyl-8-*epi*-kingisidic acid, **1**)。

1 仪器与材料

LCQ Advantage MAX 质谱仪 (美国 Finnigan 公司), Avance-400 超导核磁共振仪 (瑞士 Bruker 公司), 安捷伦 1200 高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司)。薄层色谱用硅胶 GF254 (烟台化学工业研究所), ODS (日本 YMC 公司), Sephadex LH-20

收稿日期: 2011-09-21

基金项目: 深圳市基础研究计划 (JC200903170506A)

作者简介: 张廷芳 (1985—), 女, 硕士, 主要从事天然药物化学研究。Tel: (020)38375205

*通讯作者 戴毅 Tel: (020)38375205 E-mail: daiyi1004@163.com

网络出版时间: 2011-12-07 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20111207.1653.001.html>

(瑞典 Pharmacia 公司), 氘代试剂 (美国 CIL 公司), 色谱纯甲醇 (山东禹王有限公司), 分析纯化学试剂 (天津富宇精细化工有限公司)。

女贞子药材购自广州致信药业有限公司, 经香港中文大学中医学院车镇涛教授鉴定为木犀科 (Oleaceae) 女贞属植物女贞 *Ligustrum lucidum* Ait. 的干燥成熟果实。

2 提取与分离

女贞子 1.0 kg, 70%乙醇加热回流提取 3 次, 每次 2 h。合并提取液, 减压浓缩, 冷冻干燥得女贞子醇提物粉末 380 g。以适量水混悬后, 用醋酸乙酯萃取, 减压回收溶剂, 得醋酸乙酯萃取部分 68 g。经过硅胶柱色谱, 环己烷-醋酸乙酯梯度洗脱, 得到 3 个馏份 (Fr. 1~3)。Fr. 3 (醋酸乙酯洗脱部分, 1.0 g) 经 ODS 柱色谱, 甲醇-水 (4:1) 洗脱, 及 Sephadex LH-20 柱色谱, 氯仿-甲醇 (1:1) 洗脱, 得到化合物 1 (54 mg)。

3 结构鉴定

化合物 1: 棕色胶状固体, ESI-MS 给出 m/z 543 $[M+Na]^+$, 1 063 $[2M+Na]^+$, 推测其相对分子质量为 520, HR-ESI-MS 给出 m/z $[M+H]^+$ 521.162 03 (计算值 $C_{25}H_{29}O_{12}$, 521.165 35), 推测其分子式为 $C_{25}H_{28}O_{12}$ 。 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) 谱 (表 1), 质子信号 δ_H 7.47 (1H, s, H-3), 5.25 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1) 为环烯醚萜的特征质子信号; 低场区芳香质子信号 δ_H 7.53 (2H, m, H-2', 6'), 7.32 (3H, m, H-3', 4', 5') 提示结构中存在一个单取代苯环; 一组相互耦合的烯质子信号 δ_H 7.61 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-7''), 6.46 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-8'') 提示结构中存在一个反式双键; δ_H 4.67 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1') 提示为糖端基质子信号, δ_H 3.5~3.2 为糖区质子信号。 ^{13}C -NMR 谱 (表 1), 低场区的碳信号 δ_C 174.7, 168.3 提示结构中存在两个酯羰基, 芳香碳信号 δ_C 135.5, 131.6, 130.0 ($\times 2$), 129.3 ($\times 2$) 进一步表明结构中含有一个单取代苯环, 烯碳信号 δ_C 154.1, 146.8, 118.5, 110.0 提示结构中存在两组双键。 δ_C 100.9, 96.5 的叔碳信号提示结构中存在两个半缩醛结构。

在化合物 1 的 1H - 1H COSY 谱中, 质子信号 δ_H 2.77 (1H, dd, $J = 16.4, 4.1$ Hz, H-6a), 2.27 (1H, dd, $J = 16.4, 11.6$ Hz, H-6b), 2.94 (1H, m, H-5), 2.01 (1H, m, H-9), 4.36 (1H, m, H-8), 1.35 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H-10) 及 δ_H 2.01 (1H, m, H-9), 5.25 (1H, d, $J = 7.8$

表 1 化合物 1 的 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) 和 ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD) 数据

Table 1 1H -NMR and ^{13}C -NMR (400 and 100 MHz, CD_3OD) data of compound 1

碳位	δ_H	δ_C
1	5.25 (1H, d, $J = 7.8$ Hz)	96.5
3	7.47 (1H, s)	154.1
4		110.0
5	2.94 (1H, m)	28.4
6	2.77 (1H, dd, $J = 16.4, 4.1$ Hz) 2.27 (1H, dd, $J = 16.4, 11.6$ Hz)	34.8
7		174.7
8	4.36 (1H, m)	75.7
9	2.01 (1H, m)	41.8
10	1.35 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)	21.7
11		170.0*
1'	4.67 (1H, d, $J = 7.8$ Hz)	100.9
2'	3.52 (1H, m)	75.8
3'	3.36 (1H, m)	77.7
4'	3.37 (1H, m)	71.4
5'	3.20 (1H, m)	74.6
6'	4.56 (1H, dd, $J = 11.9, 2.2$ Hz) 4.30 (1H, d, $J = 11.9$ Hz)	63.8
1''		135.5
2''	7.53 (1H, m)	129.3
3''	7.32 (1H, m)	130.0
4''	7.32 (1H, m)	131.6
5''	7.32 (1H, m)	130.0
6''	7.53 (1H, m)	129.3
7''	7.61 (1H, d, $J = 16.0$ Hz)	146.8
8''	6.46 (1H, d, $J = 16.0$ Hz)	118.5
9''		168.3

*HMBC 谱中数据

*Observed in HMBC

Hz, H-1) 顺次相关, 结合 HSQC 谱提供的相关信息, 确定了与上述质子直接相结合的碳信号为 δ_C 34.8 (C-6), 28.4 (C-5), 41.8 (C-9), 75.7 (C-8), 21.7 (C-10), 96.5 (C-1)。在 HMBC 谱中, 烯质子信号 δ_H 7.47 (H-3) 分别与季碳信号 δ_C 110.0 (C-4) 及羰基碳信号 δ_C 170.0 (C-11) 有远程相关, 提示结构中存在一个 α , β -不饱和酮结构; H-3 与 C-5, H-6b、H-5 均与 C-4 有远程相关, 提示这个 α , β 不饱和酮结构与 C-5 相连。H-1 与碳信号 δ_C 154.1 (C-3), H-3 与碳信号 δ_C 96.5 (C-1) 有远程相关, 提示 C-3 与 C-1 通过氧连

接,从而形成一个六元氧杂环结构。质子信号 H-5、H-6 α 、H-6 β 均与羰基碳信号 δ_C 174.7 (C-7) 相关,提示该羰基与 C-6 相连。连氧碳上的质子信号 δ_H 4.36 (H-8) 与羰基碳信号 C-7 相关,提示它们通过氧连接成六元内酯环,从而得到一个环烯醚萜类的母核结构。相关核磁共振波谱数据与文献报道的 ibotalactone A 母核部分的核磁共振波谱数据基本一致^[8-9],进一步验证了以上结构片断的存在。

在 ^1H - ^1H COSY 谱中,糖区质子信号 δ_H 4.67 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1'), 3.52 (1H, m, H-2'), 3.36 (1H, m, H-3'), 3.37 (1H, m, H-4'), 3.20 (1H, m, H-5'), 4.30 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, H-6'a), 4.56 (1H, dd, $J = 11.9, 2.2$ Hz, H-6'b) 顺次相关,结合 HSQC 谱提供的碳氢直接相关信息,提示结构中存在一个葡萄糖基。在 HMBC 谱中, δ_H 4.67 (H-1') 和 δ_C 96.5 (C-1), δ_H 5.25 (H-1) 和 δ_C 100.9 (C-1') 均存在远程相关,提示该葡萄糖基连在母核的 C-1 位上。反式烯质子信号 δ_H 7.61 (H-7'') 与一组碳信号 δ_C 168.3 (C-9''), 118.5 (C-8''), 135.5 (C-1''), 129.3 (C-2''), 6'' 有远程相关,提示结构中存在一个肉桂酰基。质子信号 δ_H 4.30 (H-6'a), δ_H 4.56 (H-6'b) 与羰基碳信号 δ_C 168.3 (C-9'') 有远程相关,提示该肉桂酰基连接在葡萄糖基的 C-6' 位上。从而确定化合物 **1** 的平面结构 (图 1)。

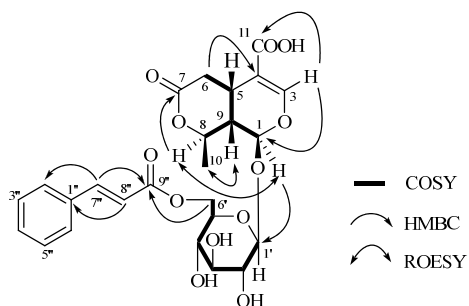


图 1 化合物 **1** 主要的 COSY、HMBC 和 ROESY 相关
Fig. 1 Key COSY, HMBC, and ROESY correlations of compound **1**

女贞子中的裂环环烯醚萜基本以 oleoside 型为主,在同科异属的植物中,对该类型的裂环环烯醚萜生物合成途径的研究显示,女贞子中的裂环环烯醚萜类是以 7-ketologanic 为共同前体^[10]。因此,所形成的两个环为顺式联合。假定 H-5 与 H-9 均为 β 构型,在化合物 **1** 的 ROESY 谱中, H-9 与甲基质子信号 H-10 相关,提示 10 位甲基也为 β 构型,因而 H-8 为 α 构型。H-8 与 H-1 有 ROESY 相关,提示 H-1 也为 α 构型,从而确定了化合物 **1** 的相对构型。综上,化合物 **1** 被鉴定为 6'-O-肉桂酰基-8-表-金吉昔酸 (6'-O-cinnamoyl-8-*epi*-kingisidic acid)。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] 全国中草药汇编编写组. 全国中草药汇编 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996.
- [3] 邱蓉丽, 李 璘. 中药女贞子化学与药理研究进展 [J]. 中药材, 2007, 30(7): 891-894.
- [4] 卢晓沅, 陈志良, 王春霞. 女贞子化学成分及其药理作用研究概况 [J]. 中药材, 2006, 29(6): 625-629.
- [5] 杨 曦, 蒋桂华. 女贞子的研究开发现状与展望 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(12): 2987-2990.
- [6] 程 敏, 胡正海. 女贞子的生物学和化学成分研究进展 [J]. 中草药, 2010, 41(7): 1219-1221.
- [7] 徐小花, 杨念云, 钱士辉, 等. 女贞子黄酮类化合物的研究 [J]. 中药材, 2007, 30(5): 538-540.
- [8] Kikuchi M, Yamauchi Y, Takahashi Y, et al. Studies on the constituents of *Ligustrum* species. XIV. Structures of secoiridoid glycosides from the leaves of *Ligustrum obtusifolium* Sieb. et Zucc. [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1989, 109(7): 460-463.
- [9] Damtoft S, Jensen S R, Thorsen J. Kingisidic acid and 8-*epi*-kingisidic acid from *Citronella gongonha* [J]. *Phytochemistry*, 1993, 32(4): 1071-1072.
- [10] Obied H K, Prenzler P D, Ryan D, et al. Biosynthesis and biotransformations of phenol-conjugated oleosidic secoiridoids from *Olea europaea* L. [J]. *Nat Prod Rep*, 2008, 25(6): 1167-1179.