

枸杞子的化学成分研究

冯美玲¹, 王书芳², 张兴贤^{1*}

1. 浙江工业大学药学院, 浙江 杭州 310032

2. 浙江大学药学院, 浙江 杭州 310058

摘要: 目的 研究宁夏枸杞 *Lycium barbarum* 的果实枸杞子的化学成分。方法 采用硅胶柱色谱、制备液相色谱等方法分离纯化, 通过谱学 (UV、MS、¹H-NMR、¹³C-NMR) 数据分析进行结构鉴定。结果 分离鉴定了 12 个化合物, 其中包括 6 个酚酸类成分: 原儿茶酸 (1)、二氢异阿魏酸 (2)、咖啡酸 (3)、顺式对羟基肉桂酸 (4)、反式对羟基肉桂酸 (5)、反式肉桂酸 (6); 3 个香豆素类成分: 苝蓉亭 (7)、异苝蓉亭 (8)、七叶内酯 (9); 2 个吡咯衍生物: 4-[formyl-5-(hydroxymethyl)-1H-pyrrol-1-yl] butanoic acid (10)、4-[formyl-5-(methoxymethyl)-1H-pyrrol-1-yl] butanoic acid (11); 以及对羟基苯乙酮 (12)。结论 除化合物 3、5、7 外, 其余 9 个化合物均为首次从该植物中分离得到, 其中化合物 2、4、8、9、12 为首次从枸杞属植物中分离得到。

关键词: 宁夏枸杞; 二氢异阿魏酸; 异苝蓉亭; 七叶内酯; 对羟基苯乙酮

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)03-0265-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.03.005

Chemical constituents in fruits of *Lycium barbarum*

FENG Mei-ling¹, WANG Shu-fang², ZHANG Xing-xian¹

1. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032, China

2. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

Abstract: Objective To study the chemical constituents from the fruits of *Lycium barbarum*. **Methods** The compounds were isolated and purified by column chromatography and RP-HPLC. Their structures were elucidated by means of physicochemical properties and spectroscopic analyses (UV, MS, ¹H-NMR, and ¹³C-NMR). **Results** Twelve compounds were separated and identified, including six phenolic acids: protocatechuic acid (1), dihydroisoferulic acid (2), caffeic acid (3), *Z-p*-hydroxy-cinnamic acid (4), *E-p*-hydroxy-cinnamic acid (5), and *trans*-cinnamic acid (6); Three coumarins: scopoletin (7), isoscooletin (8), esculetin (9); Two pyrrole derivatives: 4-[formyl-5-(hydroxymethyl)-1H-pyrrol-1-yl] butanoic acid (10) and 4-[formyl-5-(methoxymethyl)-1H-pyrrol-1-yl] butanoic acid (11); and 4'-hydroxyacetophenone (12). **Conclusion** Except compounds 3, 5, and 7, others are isolated from this plant for the first time. Compounds 2, 4, 8, 9, and 12 are firstly isolated from the plants in genus of *Lycium* L.

Key words: *Lycium barbarum* L.; dihydroisoferulic acid; isoscooletin; esculetin; 4'-hydroxyacetophenone

枸杞子为茄科植物宁夏枸杞 *Lycium barbarum* L. 的干燥成熟果实。其性味甘平, 归肝、肾经, 具有滋肝补肾、益精明目的功效, 主治虚劳精亏、腰膝酸痛、眩晕耳鸣、内热消渴、血虚萎黄、目昏不明^[1]。现代医学证明, 枸杞子具有抗氧化、抗衰老、增强免疫功能以及抗肿瘤等多种生物活性^[2]。本研究从枸杞子水提取物的醋酸乙酯萃取部位中分离鉴

定了 12 个化合物, 其中包括 6 个酚酸类成分: 原儿茶酸 (protocatechuic acid, 1)、二氢异阿魏酸 (dihydroisoferulic acid, 2)、咖啡酸 (caffeic acid, 3)、顺式对羟基肉桂酸 (*Z-p*-hydroxy-cinnamic acid, 4)、反式对羟基肉桂酸 (*E-p*-hydroxy-cinnamic acid, 5)、反式肉桂酸 (*trans*-cinnamic acid, 6); 3 个香豆素类成分: 苝蓉亭 (scopoletin, 7)、异苝蓉亭 (isoscooletin,

收稿日期: 2012-09-25

基金项目: 浙江省自然科学基金项目 (Y4100692); 浙江省重点科技创新团队项目 (2010R50044)

作者简介: 冯美玲 (1988—), 女, 湖南岳阳人, 硕士研究生, 主要从事中药及天然药物化学研究。

*通信作者 张兴贤 (1973—), 男, 浙江绍兴人, 教授, 硕士生导师, 主要从事药物合成及新药开发研究。

Tel: (0571)88320320 E-mail: zhangxx@zjut.edu.cn

8)、七叶内酯 (esculetin, **9**); 2 个吡咯衍生物: 4-[formyl-5-(hydroxymethyl)-1*H*-pyrrol-1-yl] butanoic acid (**10**)、4-[formyl-5-(methoxymethyl)-1*H*-pyrrol-1-yl] butanoic acid (**11**); 以及对羟基苯乙酮 (4'-hydroxyacetophenone, **12**)。除化合物 **3**、**5**、**7** 外, 其余 9 个化合物均为首次从该植物中分离得到, 其中化合物 **2**、**4**、**8**、**9**、**12** 为首次从枸杞属植物中分离得到。

1 仪器与材料

Bruker Ultrashield Plus 500 MHz 核磁共振波谱仪 (Bruker 公司, 瑞士); Agilent 1100 制备高效液相色谱柱 (250 mm×21.2 mm, 7 μm, Agilent 公司, 美国); Agilent Zorbax SB-C18 色谱柱 (250 mm×21.2 mm, 7 μm, Agilent 公司, 美国); 中压柱 (B-688, 瑞士 Buchi 公司); R-200 旋转蒸发仪 (Buchi 公司, 瑞士); Mili-Q 超纯水仪 (Milipore 公司, 美国)。柱色谱及薄层色谱硅胶均为青岛海洋化工厂产品; 提取、分离试剂均为分析纯。

枸杞子由修正药业提供, 经浙江大学药学院药物信息研究所陈柳蓉副教授鉴定为茄科枸杞属植物宁夏枸杞 *Lycium barbarum* L. 的干燥成熟果实。

2 提取与分离

枸杞子 10 kg, 加水浸泡 1 h 后, 依次用 8、6、6 倍量蒸馏水回流提取 3 次, 时间依次为 2、1、1 h, 提取液合并, 减压浓缩, 得浓缩液 10 L。浓缩液依次用石油醚、醋酸乙酯反复萃取, 得到各自的萃取部位。醋酸乙酯部位 (43 g) 经硅胶柱色谱分离, 用二氯甲烷-甲醇 (100:0→0:100) 梯度洗脱, 得到 16 个流分。流分 G 经硅胶色谱柱以及制备 HPLC 分离得到化合物 **6** (4.38 mg)、**7** (58.57 mg)、**8** (90.8 mg)、**12** (5.46 mg); 流分 K 经硅胶色谱柱以及制备 HPLC 分离得到化合物 **4** (26.45 mg)、**5** (16.22 mg)、**9** (10.09 mg); 流分 N 经硅胶色谱柱以及制备 HPLC 分离得到化合物 **2** (6.68 mg)、**3** (21.63 mg)、**10** (8.79 mg)、**11** (13.16 mg); 流分 O 经硅胶色谱柱以及制备 HPLC 分离得到化合物 **1** (9.68 mg)。

3 结构鉴定

化合物 **1**: 白色结晶 (甲醇); UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (nm): 221, 259, 295; ESI-MS m/z : 153 [M-H]⁻, 307 [2M-H]⁻, 109 [M-COOH]⁻; 分子式为 C₇H₆O₄。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.32 (1H, s, H-2), 7.27 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-6), 6.76 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-5); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 122.3 (C-1), 117.1 (C-2), 145.3 (C-3), 150.4 (C-4), 115.6 (C-5), 122.5 (C-6), 168.1 (C-7)。以上数据与文献报道一致^[3], 故

鉴定化合物 **1** 为原儿茶酸。

化合物 **2**: 白色粉末 (甲醇); UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (nm): 282; ESI-MS m/z : 179 [M-OH]⁻, 151 [M-COOH]⁻, 137 [M-CH₂COOH]⁻; 分子式为 C₁₀H₁₂O₄。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 6.57 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, H-2), 6.60 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5), 6.43 (1H, dd, $J = 8.0$, 1.8 Hz, H-6), 2.62 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-7), 2.40 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-8), 3.16 (3H, s, -OCH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 131.8 (C-1), 115.7 (C-2), 143.4 (C-3), 145.0 (C-4), 115.5 (C-5), 118.7 (C-6), 29.9 (C-7), 35.9 (C-8), 174.1 (C-9), 48.6 (-OCH₃)。以上数据与文献报道一致^[4], 故鉴定化合物 **2** 为二氢异阿魏酸。

化合物 **3**: 黄色方晶 (甲醇); UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (nm): 219, 240, 323; ESI-MS m/z : 179 [M-H]⁻, 359 [2M-H]⁻, 135 [M-COOH]⁻; 分子式为 C₉H₈O₄。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.04 (1H, s, H-2), 6.77 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-5), 6.93 (1H, d, $J = 6.7$ Hz, H-6), 7.53 (1H, d, $J = 15.4$ Hz, H-7), 6.23 (1H, d, $J = 15.2$ Hz, H-8); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 128.0 (C-1), 115.2 (C-2), 146.8 (C-3), 149.5 (C-4), 116.6 (C-5), 122.9 (C-6), 147.1 (C-7), 115.8 (C-8), 171.4 (C-9)。以上数据与文献报道一致^[5], 故鉴定化合物 **3** 为咖啡酸。

化合物 **4**: 白色针晶 (甲醇); UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (nm): 228, 308; ESI-MS m/z : 163 [M-H]⁻, 327 [2M-H]⁻, 119 [M-COOH]⁻; 分子式为 C₉H₈O₃。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.59 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-2, 6), 6.74 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-3, 5), 6.80 (1H, d, $J = 12.7$ Hz, H-7), 5.78 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H-8); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 127.9 (C-1), 133.5 (C-2, 6), 115.9 (C-3, 5), 159.8 (C-4), 144.0 (C-7), 117.9 (C-8), 170.6 (C-9)。以上数据与文献报道一致^[6], 故鉴定化合物 **4** 为顺式对羟基肉桂酸。

化合物 **5**: 白色针晶 (甲醇); UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (nm): 228, 308; ESI-MS m/z : 163 [M-H]⁻, 327 [2M-H]⁻, 119 [M-COOH]⁻; 分子式为 C₉H₈O₃。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.43 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-2, 6), 6.80 (2H, d, $J = 15.4$ Hz, H-3, 5), 6.30 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-7), 7.59 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H-8); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 146.6 (C-1), 131.2 (C-2, 6), 116.9 (C-3, 5), 161.1 (C-4), 127.5 (C-7), 115.9 (C-8), 171.4 (C-9)。以上数据与文献报道一致^[7], 故鉴定化合物 **5** 为反式对羟基肉桂酸。

化合物 **6**: 白色针晶 (甲醇); UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (nm):

212, 276; ESI-MS m/z : 147 [M-H]⁻, 295 [2M-H]⁻, 103 [M-COOH]⁻; 分子式为 C₉H₈O₂。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.64 (2H, m, H-2, 6), 7.38 (3H, m, H-3~5), 7.50 (1H, d, J = 15.0 Hz, H-7), 6.53 (1H, d, J = 15.0 Hz, H-8); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 134.7 (C-1), 128.8 (C-2, 6), 127.9 (C-3, 5), 129.7 (C-4), 142.2 (C-7), 121.4 (C-8), 168.3 (C-9)。以上数据与文献报道一致^[8], 故鉴定化合物 **6** 为反式肉桂酸。

化合物 **7**: 淡黄色羽毛状晶体 (甲醇); UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (nm): 228, 297, 346; ESI-MS m/z : 407 [2M+Na]⁺; 分子式为 C₁₀H₈O₄。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.18 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-3), 7.86 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-4), 7.15 (1H, s, H-5), 6.75 (1H, s, H-8), 3.79 (3H, s, H-11); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 160.7 (C-2), 111.6 (C-3), 144.4 (C-4), 109.5 (C-5), 145.3 (C-6), 151.3 (C-7), 102.8 (C-8), 149.5 (C-9), 110.5 (C-10), 56.0 (C-11)。以上数据与文献报道一致^[9], 故鉴定化合物 **7** 为菝葜亭。

化合物 **8**: 淡黄色羽毛状晶体 (甲醇); UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (nm): 228, 297, 346; ESI-MS m/z : 407 [2M+Na]⁺, 215 [M+Na]⁺, 191 [M-H]⁻; 分子式为 C₁₀H₈O₄。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 6.20 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-3), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-4), 7.11 (1H, s, H-5), 6.76 (1H, s, H-8), 3.91 (3H, s, H-11); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 164.2 (C-2), 110.1 (C-3), 146.2 (C-4), 104.1 (C-5), 153.1 (C-6), 147.2 (C-7), 112.7 (C-8), 151.6 (C-9), 112.8 (C-10), 57.0 (C-11)。以上数据与文献报道一致^[10], 故鉴定化合物 **8** 为异菝葜亭。

化合物 **9**: 黄色晶体 (甲醇); UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (nm): 230, 297, 350; ESI-MS m/z : 177 [M-H]⁻, 355 [2M-H]⁻, 133 [M-COOH]⁻, 179 [M+H]⁺; 分子式为 C₉H₆O₄。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.14 (1H, d, J = 9.4 Hz, H-3), 7.84 (1H, d, J = 9.4 Hz, H-4), 6.96 (1H, s, H-5), 6.73 (1H, s, H-8); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 160.8 (C-2), 111.4 (C-3), 144.4 (C-4), 112.3 (C-5), 142.9 (C-6), 150.6 (C-7), 102.6 (C-8), 148.5 (C-9), 110.6 (C-10)。以上数据与文献报道一致^[11], 故鉴定化合物 **9** 为七叶内酯。

化合物 **10**: 黄色胶状物 (甲醇); UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (nm): 295; ESI-MS m/z : 210 [M-H]⁻, 421 [2M-H]⁻; 分子式为 C₁₀H₁₃NO₄。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 6.99 (1H, d, J = 4.0 Hz, H-3), 6.27 (1H, d, J = 4.0 Hz, H-4), 4.65 (2H, s, H-6), 4.39 (2H, t, J = 7.3 Hz, H-1'),

2.02 (2H, q, J = 7.3 Hz, H-2'), 2.33 (2H, t, J = 6.6 Hz, H-3'), 9.42 (1H, s, -CHO); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 133.6 (C-2), 126.5 (C-3), 111.6 (C-4), 144.8 (C-5), 56.5 (C-6), 46.0 (C-1'), 27.9 (C-2'), 32.2 (C-3'), 181.1 (-CHO), 177.4 (-COOH)。以上数据与文献报道一致^[12], 故鉴定化合物 **10** 为 4-[formyl-5-(hydroxymethyl)-1H-pyrrol-1-yl] butanoic acid。

化合物 **11**: 黄色胶状物 (甲醇); UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (nm): 295; ESI-MS m/z : 224 [M-H]⁻, 449 [2M-H]⁻, 248 [M+Na]⁺; 分子式为 C₁₁H₁₅NO₄。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 6.99 (1H, d, J = 4.0 Hz, H-3), 6.29 (1H, d, J = 4.0 Hz, H-4), 4.50 (2H, s, H-6), 4.37 (2H, m, H-1'), 2.00 (2H, m, H-2'), 2.31 (2H, t, J = 7.2 Hz, H-3'), 3.36 (3H, s, -OCH₃), 9.45 (1H, s, -CHO); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 133.5 (C-2), 124.4 (C-3), 111.8 (C-4), 138.9 (C-5), 65.5 (C-6), 44.8 (C-1'), 26.3 (C-2'), 31.2 (C-3'), 179.6 (-CHO), 178.4 (-COOH)。以上数据与文献报道一致^[12], 故鉴定化合物 **11** 为 4-[formyl-5-(methoxymethyl)-1H-pyrrol-1-yl] butanoic acid。

化合物 **12**: 白色晶体 (甲醇); UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (nm): 220, 275; ESI-MS m/z : 135 [M-H]⁻, 93 [M-COCH₃]⁻; 分子式为 C₈H₈O₂。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.89 (2H, m, H-2, 6), 6.83 (2H, m, H-3, 5), 2.52 (3H, s, H-8); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 130.4 (C-1), 132.2 (C-2), 116.5 (C-3), 164.4 (C-4), 116.5 (C-5), 132.2 (C-6), 199.6 (C-7), 26.3 (C-8)。以上数据与文献报道一致^[13], 故鉴定化合物 **12** 为对羟基苯乙酮。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] 周晶, 李光华. 枸杞的化学成分与药理作用研究综述 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(6): 93-95.
- [3] 梁东. 珍珠菜化学成分和生物活性的研究及化学转化合成 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2012.
- [4] 王新雷, 王乃利, 黄文秀, 等. 骨碎补中的苯丙素类成分及其对 UMR 106 细胞增殖作用的影响 [J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(1): 24-29.
- [5] 蓝鸣生, 罗超, 谭昌恒, 等. 壮药山风的化学成分研究 [J]. 中草药, 2012, 43(9): 1708-1711.
- [6] 周惠燕, 李士敏. 竹叶化学成分研究 [J]. 中国药学杂志, 2006, 41(9): 662-663.
- [7] 肖美添, 叶静, 洪本博, 等. 白苞蒿化学成分研究 [J]. 中国药学杂志, 2011, 46(6): 414-417.
- [8] 孙佳明. 破骨风和山梗菜化学成分研究 [D]. 北京: 中

- 国协和医科大学, 2007.
- [9] Wu Q, Zou L, Yang X W, *et al.* Novel sesquiterpene and coumarin constituents from the whole herbs of *Crossostephium chinense* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2009, 11(1): 85-90.
- [10] 王清吉, 王友绍, 何 磊, 等. 厚藤 *Ipomoea pes-caprae* (L.) Sweet 的化学成分研究 (I) [J]. 中国海洋药物, 2006, 25(3): 15-17.
- [11] 路小利, 乔 英, 张宪民, 等. 金鱼藻的化学成分(英文) [J]. 云南植物研究, 2007, 29(2): 263-264.
- [12] Chin Y W, Lim S W, Kim S H, *et al.* Hepatoprotective pyrrole derivatives of *Lycium chinense* fruits [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(1): 79-81.
- [13] Junior P. Iridoid glucosides and an acetophenone glucoside from *Penstemon whippleanus* [J]. *Planta Med*, 1984, 50(5): 444-445.

关于推荐第 16 届中国药学会-施维雅

青年药物化学奖和专项研究资助项目的通知

中国药学会-施维雅青年药物化学奖和专项研究资助项目是由中国药学会与法国施维雅研究院共同设立, 每年评选 1 次, 旨在鼓励我国优秀青年药物化学工作者立足于国内, 致力于新药研究。设奖 10 余年来, 有力推动了优秀青年药物化学工作者的健康成长和科学发展。2013 年第 16 届奖项推荐评选工作已经开始。

根据设奖宗旨和国内药物化学学科发展的实际情况, 2013 年奖励办法为: (1) 继续面向全国, 奖励 3 名从事药物化学研究的青年药物化学(合成药物和天然药物)学者; 获奖者每人可获得奖金(含税)22 000 元人民币、奖杯和证书。(2) 面向边远地区的专项资助项目, 资助 1 项研究课题, 经费为 50 000 元人民币, 2 年内完成; 并颁发专项资助项目证书。(3) 如专项资助项目空缺, 则青年药物化学奖奖励名额为 5 名。

申请人条件和申请材料报送要求及其他相关事宜可从中国药学会网站 (www.cpa.org.cn) 查询。

联系人: 孙文虹 (010)58699280-819 范致杉 (010)58699280-820

地 址: 北京市朝阳区建外大街 4 号建外 SOHO 九号楼 18 层

邮 编: 100022 传 真: (010)58694812

E-mail: sunwenhong2002@163.com; yxfms@163.com

申报截止时间: 2013 年 4 月 30 日, 以邮戳为准