

蝙蝠蛾拟青霉菌发酵菌丝体的化学成分研究

洪志来¹, 王文宣¹, 熊娟², 陈建³, 喻立平⁴, 杨国勋², 胡金锋^{1,2*}

1. 华东师范大学 脑功能基因组学教育部重点实验室, 上海 200062

2. 复旦大学药学院 天然药物化学教研室, 上海 201203

3. 浙江佐力药业股份有限公司, 浙江 德清 313200

4. 湖北省罗田县人民医院 检验科, 湖北 罗田 438600

摘要: 目的 对冬虫夏草真菌蝙蝠蛾拟青霉菌 *Paecilomyces hepiali* 发酵菌丝体进行化学成分研究。方法 利用硅胶柱、凝胶柱、高效液相色谱等技术对蝙蝠蛾拟青霉菌发酵菌粉的 95%乙醇提取物进行分离纯化, 并通过核磁共振谱、质谱等谱学方法鉴定化合物结构。结果 从 95%乙醇提取物的醋酸乙酯萃取部分分离得到 11 个化合物, 分别鉴定为 (22*E*, 24*R*)-麦角甾-7, 9, 22-三烯-3 β -醇 (1)、(22*E*, 24*R*)-麦角甾-7, 22-二烯-3 β , 5 α , 6 β -三醇 (2)、(22*E*, 24*R*)-麦角甾-6 β -甲氧基-7, 22-二烯-3 β , 5 α -二醇 (3)、胡萝卜苷 (4)、环 (亮-色) 二肽 (5)、环 (异亮-色) 二肽 (6)、环 (缬-色) 二肽 (7)、4-(2-甲酰基-5-羟甲基-1-氢-吡咯-1-基) 丁酸 (8)、4-(2-甲酰基-5-甲氧基甲基-1-氢-吡咯-1-基) 丁酸 (9)、5-羟甲基糠酸 (10)、琥珀酸 (11)。结论 化合物 1、2、4~9 均为首次从拟青霉 (瓶梗青霉) 属真菌中分离得到。

关键词: 蝙蝠蛾拟青霉菌; 发酵菌丝体; (22*E*, 24*R*)-麦角甾-7, 22-二烯-3 β , 5 α , 6 β -三醇; 环 (亮-色) 二肽; 琥珀酸

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)08-0947-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.08.005

Chemical constituents from fermented mycelium of *Paecilomyces hepiali*

HONG Zhi-lai¹, WANG Wen-xuan¹, XIONG Juan², CHEN Jian³, YU Li-ping⁴, YANG Guo-xun², HU Jin-feng^{1,2}

1. Key Laboratory of Brain Functional Genomics (Ministry of Education), East China Normal University, Shanghai 200062, China

2. Department of Natural Products Chemistry, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China

3. Zhejiang Jolly Pharmaceutical Co., Ltd., Deqing 313200, China

4. Renmin Hospital of Luotian County, Luotian 438600, China

Abstract: **Objective** To investigate the chemical constituents in the fermented mycelia from *Paecilomyces hepiali*. **Methods** The chemical constituents were isolated and purified by repeated silica gel column, Sephadex LH-20, and semi-preparative HPLC chromatography, and their structures were identified by spectroscopic analyses (MS and NMR). **Results** Eleven known compounds were isolated from the ethyl acetate fraction of 95% ethanol extract and were identified as ergosterol D (1), cerevisterol (2), 6-*O*-methylcerevisterol (3), daucosterol (4), cyclo (*L*-Leu-*L*-Trp) (5), cyclo (*L*-Ile-*L*-Trp) (6), cyclo (*L*-Val-*L*-Trp) (7), 4-[formyl-5-(hydroxymethyl)-1*H*-pyrrol-1-yl] butanoic acid (8), 4-[formyl-5-(methoxymethyl)-1*H*-pyrrol-1-yl] butanoic acid (9), 5-hydroxymethylfuroic acid (10), and succinic acid (11). **Conclusion** Compounds 1, 2, and 4~9 are isolated from the fungi of *Paecilomyces* Bain for the first time.

Key words: *Paecilomyces hepiali* Chen & Dai; fermented mycelium; cerevisterol; cyclo (*L*-Leu-*L*-Trp); succinic acid

冬虫夏草为麦角菌科植物冬虫夏草菌 *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. 的子座及其寄主蝙蝠蛾科昆虫蝙蝠蛾 *Hepialus armoricanus* Oberthür 等的幼虫尸体的复合体, 在中国主要产于四川、云南、贵州、甘肃、青海、西藏等高原高寒草甸, 具

有补虚损、益精气、止咳化痰等功效, 对痰饮喘嗽、虚喘、癆嗽、咯血、自汗盗汗、阳痿遗精、腰膝酸软、后久虚不复等病症均有疗效^[1]。冬虫夏草具有显著的医疗保健作用, 在传统中药中常作为珍贵药材使用。近年来, 由于其生长环境的特殊要求、严

收稿日期: 2012-12-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (90713040, 81273401, 81202420); 上海市科委科研项目 (1DZ1921203)

作者简介: 洪志来 (1987—), 男, 硕士研究生, 主要从事活性天然产物研究。

*通信作者 胡金锋 Tel: (021)51980172 E-mail: jifu@fudan.edu.cn; jifu@brain.ecnu.edu.cn

格的寄生性以及暴利,以及对天然虫草的过度挖掘造成野生虫草的产量越来越少,而虫草的需求量却不断增加,使得野生虫草越来越供不应求,因此希望通过分离出其中的菌种,用发酵的方法生产其替代品^[2-4]。蝙蝠蛾拟青霉菌 *Paecilomyces hepiali* Chen & Dai 是从新鲜冬虫夏草中分离得到的菌株,隶属丛梗孢科 (Moniliaceae) 瓶梗青霉属 *Paecilomyces* Bain 真菌,该菌种被列入国家食品药品监督管理局颁发的《可用于保健食品的真菌菌种名单》中(卫法监发[2001]84号),其人工发酵产物作为冬虫夏草的代用品已在中成药和保健食品中广泛使用。但目前对该菌发酵菌丝体的化学成分研究非常有限,仅限于多糖、腺苷、*D*-甘露醇和麦角甾类的报道^[5-7]。为更好地开发利用这一资源,本研究对蝙蝠蛾拟青霉菌发酵菌丝体的乙醇提取物进行了较系统的化学成分研究。利用硅胶柱、凝胶柱、高效液相色谱等分离技术,从95%提取物中分离鉴定了11个化合物,包括4个甾体:(22*E*, 24*R*)-麦角甾-7, 9, 22-三烯-3 β -醇(ergosterol D, **1**)、(22*E*, 24*R*)-麦角甾-7, 22-二烯-3 β , 5 α , 6 β -三醇(cerevisisterol, **2**)、(22*E*, 24*R*)-麦角甾-6 β -甲氧基-7, 22-二烯-3 β , 5 α -二醇(6-*O*-methylcerevisisterol, **3**)、胡萝卜苷(daucosterol, **4**); 3个环二肽:环(亮-色)二肽[cyclo(*L*-Leu-*L*-Trp), **5**]、环(异亮-色)二肽[cyclo(*L*-Ile-*L*-Trp), **6**]、环(缬-色)二肽[cyclo(*L*-Val-*L*-Trp), **7**]; 2个生物碱:4-(2-甲酰基-5-羟甲基-1-氢-吡咯-1-基)丁酸(4-[formyl-5-(hydroxymethyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]butanoic acid, **8**)、4-(2-甲酰基-5-甲氧基甲基-1-氢-吡咯-1-基)丁酸(4-[formyl-5-(methoxymethyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]butanoic acid, **9**); 2个有机酸:5-羟甲基糠酸(5-hydroxymethyl-furoic acid, **10**)、琥珀酸(succinic acid, **11**)。其中化合物**1**、**2**、**4**~**9**均为首次从瓶梗青霉属真菌中分离得到。

1 仪器与材料

Bruker Avance DRX-500 核磁共振仪; Bruker Daltonics micro TOF-QII、Bruker Esquire 3000plus 质谱仪; Beckman 公司半制备高效液相色谱仪(508 自动进样器, 126 多溶剂输送泵, 168 紫外检测器, 配备 Sedex-80 型 ELSD 检测器), YMC ODS-A 半制备柱(250 mm×10 mm, 5 μ m); Sephadex LH-20 为 GE Healthcare Bio-Sciences AB 公司产品; 柱色谱用硅胶为青岛亿基达公司产品; TLC 用硅胶薄层色谱板为烟台康必诺公司产品。

实验用蝙蝠蛾拟青霉菌 *Paecilomyces hepiali* Chen & Dai 发酵菌丝体的干燥粉末由合作单位浙江佐力药业股份有限公司提供, 并由其提供菌种鉴定报告。

2 提取与分离

蝙蝠蛾拟青霉菌的发酵菌粉 1.0 kg, 用 95%乙醇冷浸 10 次, 每次 5 L, 减压回收乙醇得浸膏 95.3 g, 悬浮于水中, 醋酸乙酯萃取 5 次, 得醋酸乙酯萃取物 53.7 g。醋酸乙酯萃取物采用硅胶柱色谱以石油醚-醋酸乙酯(10:1→0:1)梯度洗脱, 得到 6 个组分 Fr. 1~6。通过硅胶柱色谱, 以石油醚-二氯甲烷(1:1)作为洗脱剂, 从 Fr. 1 中分离得到化合物 **1** (50.5 mg)。Fr. 3 经硅胶柱色谱, 以二氯甲烷-醋酸乙酯(5:1→1:1)梯度洗脱, 亚组分再经过反复硅胶柱色谱, 最后通过 Sephadex LH-20 葡聚糖凝胶或者制备 HPLC 纯化, 得到化合物 **2** (2.0 mg)、**3** (3.5 mg)、**5** (2.0 mg)、**6** (0.5 mg)、**7** (0.8 mg)。Fr. 4 经硅胶柱色谱, 以二氯甲烷-甲醇(20:1→1:1)梯度洗脱, 并经凝胶柱色谱分离纯化得到 **4** (22.2 mg)、**8** (5.0 mg)、**9** (10.0 mg)、**10** (20.0 mg) 和 **11** (32.0 mg)。

3 结构鉴定

化合物 **1**: 白色粉末, C₂₈H₄₄O。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.64 (3H, s, 18-CH₃), 0.83 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, 27-CH₃), 0.84 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, 26-CH₃), 0.92 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, 28-CH₃), 0.95 (3H, s, 19-CH₃), 1.04 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, 21-CH₃), 3.64 (1H, m, H-3), 5.18 (1H, dd, *J* = 15.3, 7.5 Hz, H-22), 5.23 (1H, dd, *J* = 15.3, 7.0 Hz, H-23), 5.39 (1H, dd, *J* = 5.2, 2.5 Hz, H-11), 5.58 (1H, dd, *J* = 5.1, 2.3 Hz, H-7)。以上数据与文献报道一致^[8], 故鉴定化合物 **1** 为 (22*E*, 24*R*)-麦角甾-7, 9, 22-三烯-3 β -醇。

化合物 **2**: 白色粉末, C₂₈H₄₆O₃。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.60 (3H, s, 18-CH₃), 0.82 (3H, d, *J* = 7.3 Hz, 27-CH₃), 0.84 (3H, d, *J* = 7.3 Hz, 26-CH₃), 0.92 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, 28-CH₃), 1.03 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, 21-CH₃), 1.09 (3H, s, 19-CH₃), 3.63 (1H, brs, H-6), 4.08 (1H, m, H-3), 5.16 (1H, dd, *J* = 15.2, 8.1 Hz, H-22), 5.23 (1H, dd, *J* = 15.2, 7.4 Hz, H-23), 5.36 (1H, dd, *J* = 4.6, 1.9 Hz, H-7)。以上数据与文献报道一致^[9-10], 故鉴定化合物 **2** 为 (22*E*, 24*R*)-麦角甾-7, 22-二烯-3 β , 5 α , 6 β -三醇。

化合物 **3**: 白色粉末, C₂₉H₄₈O₃。¹H-NMR (500

MHz, CDCl₃) δ : 0.60 (3H, s, 18-CH₃), 0.83 (3H, d, J = 7.0 Hz, 27-CH₃), 0.84 (3H, d, J = 7.3 Hz, 26-CH₃), 0.92 (3H, d, J = 6.5 Hz, 28-CH₃), 1.01 (3H, s, 19-CH₃), 1.02 (3H, d, J = 6.5 Hz, 21-CH₃), 3.18 (1H, brs, H-6), 3.39 (3H, s, -OCH₃), 4.05 (1H, m, H-3), 5.16 (1H, dd, J = 15.0, 8.0 Hz, H-22), 5.23 (1H, dd, J = 15.0, 7.0 Hz, H-23), 5.41 (1H, brs, H-7)。以上数据与文献报道一致^[10], 故鉴定化合物 **3** 为(22*E*, 24*R*)-麦角甾-6 β -甲氧基-7, 22-二烯-3 β , 5 α -二醇。

化合物 **4**: 白色针晶(氯仿), C₃₅H₆₀O₆, 其 ¹H-NMR (500 MHz, C₅D₅N) 数据与文献报道一致^[11]。与胡萝卜苷对照品在多种溶剂系统下共薄层, R_f 值与显色行为均一致, 故鉴定化合物 **4** 为胡萝卜苷。

化合物 **5**: 淡黄色粉末, C₁₇H₂₁N₃O₂, ESI-MS m/z : 300.2 [M+H]⁺, 322.2 [M+Na]⁺, 599.3 [2M+H]⁺, 621.3 [2M+Na]⁺; HR-ESI-MS m/z : 322.156 8 [M+Na]⁺ (计算值 322.152 6)。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.81 (3H, d, J = 6.4 Hz, 19-CH₃), 0.83 (3H, d, J = 6.4 Hz, 20-CH₃), 0.91 (1H, ddd, J = 13.6, 10.1, 4.3 Hz, H-17a), 1.50 (1H, m, H-18), 1.55 (1H, overlapped, H-17b), 3.22 (1H, dd, J = 14.6, 8.3 Hz, H-10a), 3.48 (1H, dd, J = 14.6, 3.6 Hz, H-10b), 3.88 (1H, dd, J = 9.8, 5.1 Hz, H-14), 4.32 (1H, brd, J = 8.3 Hz, H-11), 5.97 (1H, s, 12-NH), 5.99 (1H, s, 15-NH), 7.11 (1H, d, J = 2.2 Hz, H-2), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 7.4 Hz, H-5), 7.23 (1H, dd, J = 8.0, 7.3 Hz, H-6), 7.38 (1H, d, J = 8.1 Hz, H-7), 7.64 (1H, d, J = 8.1 Hz, H-4), 8.19 (1H, brs, 1-NH); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 20.9 (C-19), 23.1 (C-20), 24.1 (C-18), 30.4 (C-10), 42.7 (C-17), 53.3 (C-14), 55.2 (C-11), 109.4 (C-3), 111.4 (C-7), 118.8 (C-4), 120.2 (C-5), 122.7 (C-6), 123.8 (C-2), 127.1 (C-8), 136.4 (C-9), 167.6 (C-16), 168.1 (C-13)。通过二维核磁谱进一步确定其平面结构与 cyclo (Leu-Trp) 一致^[12], 换用 CD₃OD 测氢谱。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 0.17 (1H, ddd, J = 13.9, 9.9, 4.9 Hz, H-17a), 0.46 (3H, d, J = 6.6 Hz, 19-CH₃), 0.60 (3H, d, J = 6.6 Hz, 20-CH₃), 0.67 (1H, ddd, J = 13.6, 9.5, 4.3 Hz, H-17b), 1.14 (1H, m, H-18), 3.11 (1H, dd, J = 14.7, 4.5 Hz, H-10a), 3.48 (1H, dd, J = 14.6, 3.7 Hz, H-10b), 3.58 (1H, dd, J = 9.9, 4.4 Hz, H-14), 4.27 (1H, dd, J = 4.5, 3.7 Hz, H-11), 6.99 (1H, t, J = 8.0 Hz, H-5), 7.06 (1H, brs, H-2), 7.07 (1H, t, J = 8.0 Hz, H-6), 7.32 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-4), 7.59 (1H, d,

J = 8.0 Hz, H-7)。以上数据与文献报道一致^[12], 故鉴定化合物 **5** 为环(亮-色)二肽。

化合物 **6**: 淡黄色粉末, C₁₇H₂₁N₃O₂, ESI-MS m/z : 322.2 [M+Na]⁺, 621.3 [2M+Na]⁺; HR-ESI-MS m/z : 322.153 1 [M+Na]⁺。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz, 19-CH₃), 1.00 (3H, d, J = 7.0 Hz, 20-CH₃), 1.12 (1H, m, H-18a), 1.32 (1H, m, H-18b), 2.06 (1H, m, H-17), 3.03 (1H, dd, J = 14.4, 10.2 Hz, H-10a), 3.68 (1H, dd, J = 14.5, 3.4 Hz, H-10b), 3.93 (1H, brs, H-14), 4.31 (1H, brd, J = 10.5 Hz, H-11), 5.85 (1H, s, 12-NH), 5.88 (1H, s, 15-NH), 7.12 (1H, brs, H-2), 7.16 (1H, dd, J = 8.1, 7.4 Hz, H-5), 7.24 (1H, dd, J = 8.1, 7.4 Hz, H-6), 7.40 (1H, d, J = 8.2 Hz, H-7), 7.63 (1H, d, J = 8.1 Hz, H-4), 8.17 (1H, brs, 1-NH)。以上数据与文献报道基本一致^[13-14], 故鉴定化合物 **6** 为环(异亮-色)二肽。

化合物 **7**: 淡黄色粉末, C₁₆H₁₉N₃O₂, ESI-MS m/z : 308.1 [M+Na]⁺; HR-ESI-MS m/z : 308.135 4 [M+Na]⁺。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.81 (3H, d, J = 6.6 Hz, 18-CH₃), 1.01 (3H, d, J = 7.1 Hz, 19-CH₃), 2.34 (1H, m, H-17), 3.02 (1H, dd, J = 14.6, 8.3 Hz, H-10a), 3.68 (1H, dd, J = 14.6, 3.6 Hz, H-10b), 3.92 (1H, brs, H-14), 4.31 (1H, brd, J = 8.4 Hz, H-11), 5.87 (1H, s, 12-NH), 5.94 (1H, s, 15-NH), 7.12 (1H, brs, H-2), 7.16 (1H, dd, J = 8.1, 7.4 Hz, H-5), 7.24 (1H, dd, J = 8.0, 7.3 Hz, H-6), 7.40 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-7), 7.63 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-4), 8.18 (1H, brs, 1-NH)。以上数据与文献报道基本一致^[15], 故鉴定化合物 **7** 为环(缬-色)二肽。

化合物 **8**: 白色粉末, C₁₀H₁₃NO₄。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.06 (2H, m, H-2'), 2.43 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-3'), 4.39 (2H, t, J = 7.5 Hz, H-1'), 4.68 (2H, s, H-6), 6.23 (1H, d, J = 4.0 Hz, H-4), 6.89 (1H, d, J = 4.0 Hz, H-3), 9.44 (1H, s, H-7)。以上数据与文献报道一致^[16], 故鉴定化合物 **8** 为4-(2-甲酰基-5-羟甲基-1-氢-吡咯-1-基)丁酸。

化合物 **9**: 白色粉末, C₁₁H₁₅NO₄。ESI-MS m/z : 248.1 [M+Na]⁺。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.05 (2H, m, H-2'), 2.40 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-3'), 3.33 (3H, s, 6-OCH₃), 4.37 (2H, t, J = 7.5 Hz, H-1'), 4.43 (2H, s, H-6), 6.22 (1H, d, J = 4.0 Hz, H-4), 6.87 (1H, d, J = 4.0 Hz, H-3), 9.46 (1H, s, H-7); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 26.1 (C-2'), 30.8 (C-3'), 44.8 (C-1'), 57.9

(6-OCH₃), 65.5 (C-6), 111.8 (C-6), 124.6 (C-3), 132.5 (C-2), 138.9 (C-5), 178.2 (C-4'), 179.6 (C-7)。以上数据与文献报道一致^[16], 故鉴定化合物 **9** 为 4-(2-甲氧基-5-甲氧基甲基-1-氢-吡咯-1-基) 丁酸。

化合物 **10**: 白色粉末, C₆H₆O₄, ESI-MS *m/z*: 165.0 [M+Na]⁺, ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.58 (2H, s), 6.47 (1H, d, *J* = 3.4 Hz), 7.16 (1H, d, *J* = 3.4 Hz)。以上数据与文献报道一致^[17], 故鉴定化合物 **10** 为 5-羟甲基糠酸。

化合物 **11**: 白色粉末, C₄H₄O₄, ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.57 (4H, s, H-2, 3)。以上数据与文献报道一致^[17], 故鉴定化合物 **11** 为琥珀酸。

参考文献

- [1] 江苏新医学院. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1986.
- [2] 王 征, 刘建利. 冬虫夏草化学成分研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(7): 1157-1160.
- [3] 张 智, 谢意珍, 李森柱, 等. 冬虫夏草研究进展 [J]. 微生物学杂志, 2002, 22(5): 51-53.
- [4] 林树钱, 余美兰. 人工虫草的研究和开发现状 [J]. 中国食用菌, 1996, 16(1): 5-7.
- [5] 姜 磊, 包海鹰. 蝙蝠蛾拟青霉 (*Paecilomyces hepiali*) 菌丝体化学成分和药理活性的研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2011.
- [6] 吴迎春, 吴喜民, 潘一峰, 等. 不同菌种/菌株发酵虫草菌丝体的化学成分比较 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(5): 1060-1061.
- [7] 于洪飞. 复合酶法提取蝙蝠蛾拟青霉菌丝体有效成分 [J]. 食用菌学报, 2010, 17(4): 44-47.
- [8] 李冬利, 李晓明, 崔传明, 等. 鸭毛藻内生真菌 *Hypocreales* sp. 的化学成分研究 [J]. 海洋科学, 2008, 32(11): 51-55.
- [9] 郑 健, 张宝璟, 舒晓宏, 等. 蛹虫草培养液成分研究 [J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(16): 3125-3127.
- [10] Kawagishi H, Katsumi K, Sazaw T, *et al.* Cytotoxic steroids from the mushroom *Agaricus blazei* [J]. *Phytochemistry*, 1988, 27(9): 2777-2779.
- [11] 郑光海, 朴惠顺. 朝天委陵菜化学成分研究 [J]. 中草药, 2012, 43(7): 1285-1288.
- [12] Furukawa T, Akutagawa T, Funatani H, *et al.* Cyclic dipeptides exhibit potency for scavenging radicals [J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20(6): 2002-2009.
- [13] 韩文菊, 卢小玲, 许强芝, 等. 海洋芽孢杆菌次生代谢产物的分离、鉴定及生物学活性的初步研究 [J]. 第二军医大学学报, 2008, 29(10): 1234-1238.
- [14] Stocking E M, Sanz-Cervera J F, Unkefer C J, *et al.* Studies on the biosynthesis of paraherquamide. Construction of the amino acid framework [J]. *Tetrahedron*, 2001, 57(25): 5303-5320.
- [15] Pedras M S C, Smith K C, Taylor J L. Production of 2, 5-dioxopiperazine by a new isolate of the blackleg fungus *Phoma lingam* [J]. *Phytochemistry*, 1998, 49(6): 1575-1577.
- [16] 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.
- [17] 许 磊, 吕 帅, 孙博航, 等. 辽细辛地上部分化学成分的分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(9): 699-701.