

## 川芎中三个新的丁基苯酞类化合物

苑 祥, 韩 冰, 冯子明, 姜建双, 杨桢楠, 张培成\*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050)

**摘要:** 利用大孔树脂、ODS 柱色谱柱、Sephadex LH-20 柱色谱、制备高效液相色谱等分离纯化方法, 从川芎乙醇提取物的正丁醇部位分离得到 3 个丁基苯酞类新化合物, 并综合运用 UV、IR、HR-ESI-MS、NMR 等波谱技术鉴定为 (3*Z*, 3*aE*)-(6*R*, 7*R*, 2'*S*)-6-hydroxy-7-(2-carboxyl-2-hydroxyethylthio)-3-(2-hydroxybutylidene)-4, 5, 6, 7-tetrahydro-phthalide (**1**)、(3*Z*, 3*aZ*)-3-butylidene-6, 7-dihydroxy-4, 5, 6, 7-tetrahydro-phthalide 7-*O*- $\alpha$ -*D*-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -*D*-fructo-furanoside (**2**) 和 3-(3- $\beta$ -*D*-glucopyranosyloxy-butylidene)-7-hydroxy-phthalide (**3**)。

**关键词:** 川芎; 核磁共振; 丁基苯酞类

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870(2020)11-2674-05

## Three butylphthalide derivatives from the Rhizome of *Ligusticum chuanxiong*

YUAN Xiang, HAN Bing, FENG Zi-ming, JIANG Jian-shuang, YANG Ya-nan, ZHANG Pei-cheng\*

(State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**Abstract:** Three butylphthalide derivatives were isolated from the Rhizome of *Ligusticum chuanxiong* using a series of isolation and purification approaches including macroporous resin, ODS-A column, Sephadex LH-20 and preparative HPLC. These structures were elucidated based on extensive spectroscopic data (UV, IR, HR-ESI-MS and NMR) and identified as (3*Z*, 3*aE*)-(6*R*, 7*R*, 2'*S*)-6-hydroxy-7-(2-carboxyl-2-hydroxyethylthio)-3-(2-hydroxybutylidene)-4, 5, 6, 7-tetrahydro-phthalide (**1**), (3*Z*, 3*aZ*)-3-butylidene-6, 7-dihydroxy-4, 5, 6, 7-tetrahydro-phthalide 7-*O*- $\alpha$ -*D*-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -*D*-fructo-furanoside (**2**) and 3-(3- $\beta$ -*D*-glucopyranosyloxy-butylidene)-7-hydroxy-phthalide (**3**).

**Key words:** *Ligusticum chuanxiong*; NMR; butylphthalides

川芎 (*Ligusticum chuanxiong* Hort.) 为伞形科 (Apiaceae) 藁本属多年生草本栽培植物, 主产于我国四川、云南、贵州等地<sup>[1]</sup>。川芎的干燥根茎作为传统中药, 始载于《神农本草经》, 其性温, 味辛, 归肝经、胆经、心包经, 有活血行气、祛风止痛的功效, 主治血瘀气滞所致月经不调, 痛经经闭, 肝郁气滞而致血行不畅的胸

胁疼痛、头痛、风寒湿痹、跌打肿痛等疾病<sup>[2]</sup>。目前临床主要将其用于治疗心脑血管、呼吸、泌尿系统及妇科方面的疾病<sup>[3]</sup>。化学成分研究显示, 川芎含有苯酞类、有机酸、生物碱、多糖等多种化学成分, 其中苯酞类化合物是其主要化学成分<sup>[4]</sup>。现代药理研究证明川芎具有抗脑缺血、抗心肌缺血、保护血管内皮细胞、平喘、镇静、镇痛等作用, 其中苯酞类是主要活性物质<sup>[5-7]</sup>。前期本课题组从川芎 80% 乙醇提取物的正丁醇部位分离得到一系列苯酞类新化合物<sup>[8-10]</sup>, 为发现更多结构新颖的苯酞类化合物, 进一步为川芎的开发利用提供科学依据。本实验采用 Sephadex LH-20 柱色谱和高效

收稿日期: 2020-06-03; 修回日期: 2020-07-03.

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项 (2018ZX09711001-001); 国家自然科学基金资助项目 (81773588); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2016-12M-1-010).

\*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-63165231, E-mail: pczhang@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-0887

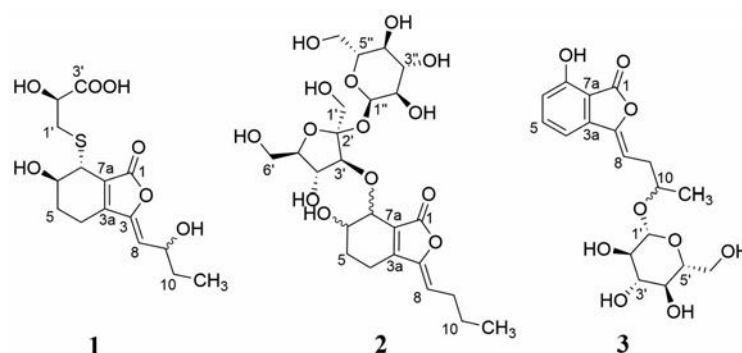


Figure 1 The chemical structures of compounds 1–3

液相制备色谱等多种色谱学方法,从川芎正丁醇部位分离得到3个苯酞类新化合物(图1),并通过MS、NMR和CD等波谱技术鉴定结构,分别为(3*Z*,3*aE*)-(6*R*,7*R*,2'*S*)-6-hydroxy-7-(2-carboxyl-2-hydroxyethylthio)-3-(2-hydroxybutylidene)-4,5,6,7-tetrahydro-phthalide (**1**)、(3*Z*,3*aZ*)-3-butylidene-6,7-dihydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-phthalide 7-*O*- $\alpha$ -*D*-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -*D*-fructofuranoside (**2**)和3-(3- $\beta$ -*D*-glucopyranosyloxy-butylidene)-7-hydroxy-phthalide (**3**)。

## 结果与讨论

化合物**1** 白色无定形粉末,UV  $\lambda_{\max}$  (MeOH) (log  $\epsilon$ ): 201 (4.08)、273 (4.03) nm;  $[\alpha]_D^{20}$  -12.3 (*c* 0.10 MeOH); HR-ESI-MS  $m/z$  367.083 0 [ $M+Na$ ] $^+$  (Calcd. 367.082 2), 提示化合物**1**的分子式为 $C_{15}H_{20}O_7S$ , 不饱和度为6; IR 光谱在3 356、2 932、1 757、1 678、1 636、1 411、1 239和1 090  $cm^{-1}$ 处有吸收峰,说明化合物存在羟基、 $\gamma$ -内酯和二烯结构片段。

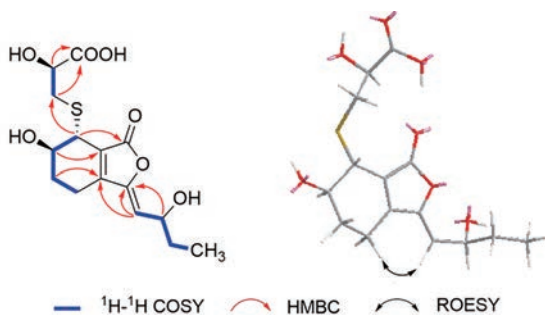


Figure 2 Key HMBC  $^1H$ - $^1H$  COSY and ROESY correlations of **1**

**1**的 $^1H$  NMR谱(表1)提示存在1个烯质子信号 $\delta_H$  5.35 (1*H*, *d*,  $J$  = 9.0 Hz, H-8); 4个亚甲基信号 $\delta_H$  2.43 (2*H*, *m*, H-4)、1.82 (2*H*, *m*, H-5)、1.45 (1*H*, *m*, H-10*a*)、1.55 (1*H*, *m*, H-10*b*)、2.85 (1*H*, *dd*,  $J$  = 7.0, 13.5 Hz, H-1'*a*)和3.04 (1*H*, *dd*,  $J$  = 4.0, 13.5 Hz, H-1'*b*); 1个甲基信

号 $\delta_H$  0.84 (3*H*, *t*,  $J$  = 7.5 Hz, H-11); 3个连氧次甲基信号 $\delta_H$  4.11 (1*H*, *m*, H-6)、4.41 (1*H*, *m*, H-9)和4.03 (1*H*, *dd*,  $J$  = 4.0, 7.0 Hz, H-2')。  $^{13}C$  NMR谱(表2)共显示有15个碳信号,包括两个羰基信号 $\delta_C$  167.8 (C-1)和174.0 (C-3'), 3个连氧次甲基 $\delta_C$  67.4 (C-6)、66.3 (C-9)和70.7 (C-2')。仔细分析**1**的质谱和核磁数据发现其与本研究组前期分离得到的化合物 thiosenkyunolide C 波谱数据非常接近<sup>[8]</sup>, 区别在于9位的亚甲基在**1**中被羟基化, HMBC谱和 $^1H$ - $^1H$  COSY谱均证实了上述推断(图2)。ROESY实验中, H-8和H-4相关提示3位双键为*Z*构型。侧链上C-2'位的绝对构型通过加入钼试剂 $[Mo_2(AcO)_4]$ 测定CD谱的方法来确定<sup>[11]</sup>, CD图谱在345 nm处显示了负Cotton效应(图3), 因此C-2'位的绝对构型为*S*。

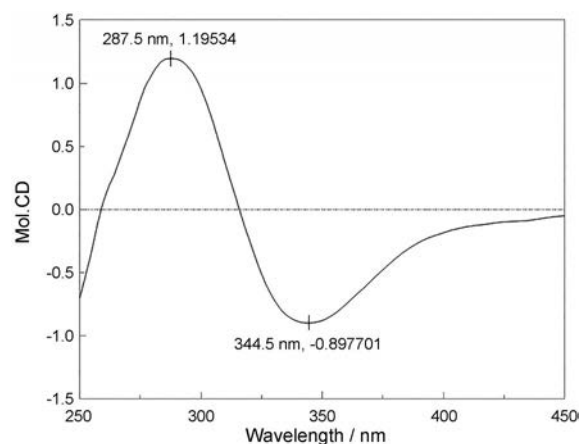


Figure 3 CD spectrum of **1** with  $[Mo_2(AcO)_4]$

通过系统的构象分析结合 $^1H$  NMR谱和ROESY谱数据,可以确定H-6和H-7的相对立体构型与 thiosenkyunolide C 相同,也为反式。而且**1**和 thiosenkyunolide C 的实验ECD图谱Cotton效应趋势一致(图4),可以推断**1**的6,7位具有与 thiosenkyunolide C 相同的绝对构型。因此确定该化合物的结构为(3*Z*,3*aE*)-(6*R*,

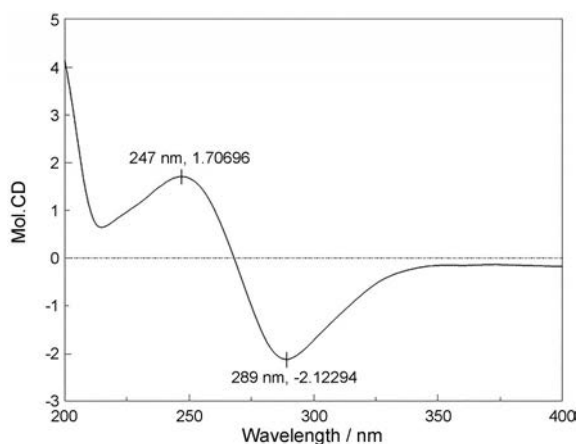


Figure 4 CD spectrum of **1**

7*R*,2'*S*)-6-hydroxy-7-(2-carboxyl-2-hydroxyethylthio)-3-(2-hydroxybutylidene)-4,5,6,7-tetrahydro-phthalide.

化合物 **2** 白色无定形粉末, UV  $\lambda_{\max}$  (MeOH) ( $\log \epsilon$ ): 200 (3.76)、273 (3.85) nm;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  15.7 (*c* 0.10 MeOH); HR-ESI-MS  $m/z$  571.199 6  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (Calcd. 571.199 7), 提示 **2** 的分子式为  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_{14}$ , 不饱和度为 7; IR 光谱在 3 380、2 932、2 877、1 751、1 640、1 418、1 049  $\text{cm}^{-1}$  处有吸收峰。

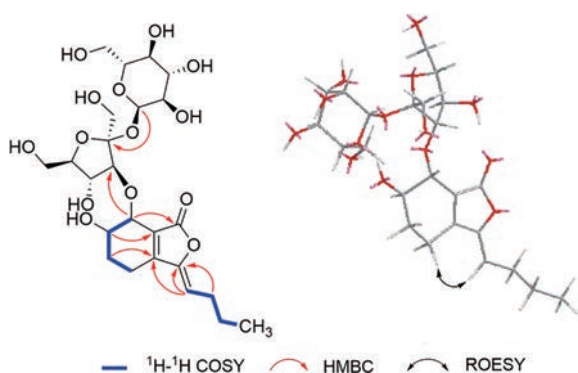


Figure 5 Key HMBC<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY and ROESY correlations of **2**

在 **2** 的 <sup>1</sup>H NMR 谱 (表 1) 低场区观察到 1 个双键质子信号  $\delta_{\text{H}}$  5.50 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz, H-8), 高场区存在 1 个甲基氢信号  $\delta_{\text{H}}$  0.91 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz, H-11), 4 个亚甲基氢信号  $\delta_{\text{H}}$  2.44 (2H, m, H-4)、1.80 (2H, m, H-5)、2.27 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz, H-9) 和 1.46 (2H, m, H-10), 两个连氧次甲基氢信号  $\delta_{\text{H}}$  4.16 (1H, m, H-6) 和 4.09 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz, H-7); 其 <sup>13</sup>C NMR 谱 (表 2) 显示 1 个酯羰基碳信号  $\delta_{\text{C}}$  168.6 (C-1), 4 个双键碳信号  $\delta_{\text{C}}$  148.0 (C-3)、154.4 (C-3a)、123.5 (C-7a) 和 113.0 (C-8), 1 个甲基碳信号  $\delta_{\text{C}}$  13.7 (C-11), 4 个亚甲基碳信号  $\delta_{\text{C}}$  16.4 (C-4)、23.0 (C-5)、27.6 (C-9) 和 21.7 (C-10), 两个连氧次甲基碳信号  $\delta_{\text{C}}$  65.4 (C-6) 和 71.1 (C-7), 以上数据说明 **2** 的

母核骨架与 **1** 相同。与此同时 **2** 的 <sup>1</sup>H NMR 谱还显示存在一组蔗糖氢信号  $\delta_{\text{H}}$  3.47 (1H, overlap, H-1'a)、3.56 (3H, overlap, H-1'b/6')、4.11 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz, H-3')、3.85 (1H, m, H-4')、3.59 (1H, overlap, H-5')、5.15 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz, H-1'')、3.10 (1H, overlap, H-2'')、3.25 (1H, m, H-3'')、3.11 (1H, overlap, H-4'') 和 3.47 (3H, overlap, H-5''/6'')。

**2** 的 HMBC 谱中显示 H-8 与 C-3/C-3a 相关, H-7 与 C-7a/C-3a/C-1 相关, H-6 和 C-7a 相关, H-5 和 C-3a 相关, H-4 与 C-3a/C-7a 相关, 结合 <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY 谱中 H-8/H-9/H-10/H-11 相关, H-4/H-5/H-6/H-7 相关证实了丁基四氢苯酐结构母核的存在 (图 5)。HMBC 谱中, 葡萄糖端基质子 ( $\delta_{\text{H}}$  5.15) 和 C-2' 的相关证实了蔗糖的存在, 而 H-7 和 C-3' 相关, 说明蔗糖的 C-3' 位和 C-7 位通过糖苷键相连。根据 H-6 和 H-7 的化学位移和耦合常数可以确定其相对构型为 6,7-*trans*<sup>[8,10,12]</sup>, 葡萄糖端基氢的偶合常数 (4.0 Hz) 和单糖衍生化样品的气相色谱分析确定为  $\alpha$ -D-葡萄糖。ROESY 谱中, H-8 和 H-4 相关提示 3 位双键为 *Z* 构型。通过以上分析, 可以确定化合物 **2** 的结构为 (3*Z*,3a*Z*)-3-butylidene-6,7-dihydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-phthalide 7-*O*- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-fructo-furanoside。

化合物 **3** 白色无定形粉末, UV  $\lambda_{\max}$  (MeOH) ( $\log \epsilon$ ): 225 (4.24)、265 (4.02) nm;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -20.9 (*c* 0.10 MeOH); HR-ESI-MS  $m/z$  405.115 8  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (Calcd. 405.115 6), 提示 **3** 的分子式为  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_9$ , 不饱和度为 8; IR 光谱在 3 410、2 928、2 671、1 759、1 689、1 607、1 015  $\text{cm}^{-1}$  有吸收峰。

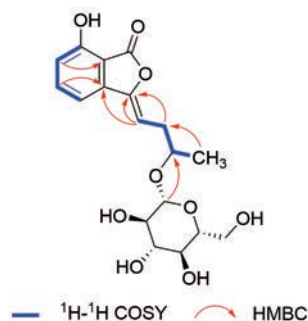


Figure 6 Key HMBC correlations of **3**

**3** 的 <sup>1</sup>H NMR 谱 (表 1) 的低场区可以观察到 3 个苯环上的相邻氢信号  $\delta_{\text{H}}$  7.25 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-4)、7.55 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz, H-5) 和 6.90 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-6), 1 个双键上的氢信号  $\delta_{\text{H}}$  5.98 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz, H-8), 提示该化合物可能含有 1 个 1,2,3-三取代的苯环和 1 个双键结构片段。在高场区还显示了 1 个甲基氢信

**Table 1**  $^1\text{H}$  NMR data of compounds **1-3** at 500 MHz in DMSO- $d_6$  ( $J$  in Hz)

Position	1	2	3
4	2.43 m	2.44 m	7.25 d (8.0)
5	1.82 m	1.80 m	7.55 t (8.0)
6	4.11 m	4.16 m	6.90 d (8.0)
7	3.52 brs	4.09 d (9.5)	
8	5.35 d (9.0)	5.50 t (7.5)	5.98 t (7.5)
9	4.41 m	2.27 q (7.5)	2.53 dd (7.5, 13.5)
10	1.45 m 1.55 m	1.46 m	3.91 m
11	0.84 t (7.5)	0.91 t (7.5)	1.18 d (6.5)
1'	2.85 dd (7.0, 13.5) 3.04 dd (4.0, 13.5)	3.47 overlap 3.56 overlap	4.25 d (8.0)
2'	4.03 dd (4.0, 7.0)		2.95 t (8.0)
3'		4.11 d (6.0)	3.12 m
4'		3.85 m	3.04 q (9.0)
5'		3.59 overlap	3.08 m
6'		3.56 overlap	3.42 dd (5.5, 11.5) 3.65 dd (2.0, 11.5)
1''		5.15 d (4.0)	
2''		3.10 overlap	
3''		3.25 m	
4''		3.11 overlap	
5''		3.47 overlap	
6''		3.47 overlap	

**Table 2**  $^{13}\text{C}$  NMR data of compounds **1-3** at 125 MHz in DMSO- $d_6$ 

Position	1	2	3	Position	1	2	3
1	167.8	168.6	164.5	1'	37.4	62.0	102.2
3	146.4	148.0	145.6	2'	70.7	103.1	73.6
3a	151.8	154.4	141.0	3'	174.0	83.6	76.8
4	16.1	16.4	110.3	4'		72.5	70.1
5	22.9	23.0	136.6	5'		82.1	76.7
6	67.4	65.4	116.5	6'		62.3	61.1
7	41.7	71.1	157.1	1''		91.4	
7a	125.2	123.5	109.4	2''		71.1	
8	115.2	113.0	104.5	3''		73.2	
9	66.3	27.6	32.0	4''		69.6	
10	39.9	21.7	73.8	5''		72.4	
11	9.6	13.7	21.4	6''		60.3	

号  $\delta_{\text{H}}$  1.18 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-11), 1 个亚甲基氢信号  $\delta_{\text{H}}$  2.53 (2H, dd,  $J = 7.5, 13.5$  Hz, H-9), 1 个连氧次甲基氢信号  $\delta_{\text{H}}$  3.91 (1H, m, H-10), 以及 1 组葡萄糖氢信号  $\delta_{\text{H}}$  4.25 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-1'), 2.95 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz, H-2'), 3.12 (1H, m, H-3'), 3.04 (1H, q,  $J = 9.0$  Hz, H-4'), 3.08 (1H, m, H-5'), 3.42 (1H, dd,  $J = 5.5, 11.5$  Hz, H-6'a) 和 3.65 (1H, dd,  $J = 2.0, 11.5$  Hz, H-6'b)。  $^{13}\text{C}$  NMR 谱 (表 2) 共显示 18 个碳信号, 包括 1 个酯羰基碳信号  $\delta_{\text{C}}$  164.5 (C-1), 6 个苯环碳信号  $\delta_{\text{C}}$  141.0 (C-3a)、110.3 (C-4)、136.6 (C-5)、116.5 (C-6)、157.1 (C-7) 和 109.4 (C-7a), 两个双键碳信号  $\delta_{\text{C}}$  145.6 (C-3) 和 104.5 (C-8), 1 个甲基碳信号  $\delta_{\text{C}}$  21.4 (C-11), 1 个亚甲基碳信号  $\delta_{\text{C}}$  32.0 (C-

9), 1 个连氧次甲基碳信号  $\delta_{\text{C}}$  73.8 (C-10), 以及 1 组葡萄糖碳信号  $\delta_{\text{C}}$  102.2 (C-1'), 73.6 (C-2'), 76.8 (C-3'), 70.1 (C-4'), 76.7 (C-5') 和 61.1 (C-6')。

**3** 的碳氢谱核磁数据显示, **3** 与 ligusticumolide F 母核结构相似<sup>[9]</sup>, 为丁基苯酞类化合物, 该结论可通过 HMBC 谱中 H-6 与 C-4/C-7a 相关, H-5 与 C-7/C-3a 相关, H-4 与 C-6/C-7a/C-3 相关, H-8 与 C-3/C-3a 相关进行证实 (图 6)。此外, H-1' ( $\delta_{\text{H}}$  4.25) 和 C-10 相关, 说明葡萄糖连接在 C-10 位。根据葡萄糖端基氢的偶合常数 (8.0 Hz) 和单糖衍生化样品的气相色谱分析确认为  $\beta$ -D-葡萄糖。通过以上分析, 可以确定化合物 **3** 的结构为 3-(3- $\beta$ -D-glucopyranosyloxy-butylidene)-7-hydroxy-phthalide。

最后, 由于所得化合物的量太少, 在检测完 **1-3** 的各种波谱数据、确定平面结构和 **1** 的部分立体构型后, 无法满足后续的绝对构型的确定。下一步将继续对川芎中化学成分进行深入研究, 为川芎的开发利用提供理论和实验依据。

## 实验部分

JASCO P-2000 型旋光仪, JASCO V-650 型紫外分光光度计, JASCO J-712 型圆二色谱仪 (美国 JASCO 公司); Nicolet 5700 型红外光谱仪 (美国 Thermo 公司); Bruker AVANCE III 500 型核磁共振仪 (美国 Bruker-Biospin 公司); Agilent 1100 LC/MSD TOF 型高分辨质谱仪 (美国 Agilent 公司); Agilent 1260 型高效液相色谱仪 (美国安捷伦科技有限公司); Shimadzu LC-6AD 型半制备液相色谱仪 (日本岛津公司); YMC ODS-A C18 制备柱 (250 mm $\times$ 10 mm, 5  $\mu\text{m}$ , 日本 YMC 公司); Sephadex LH-20 葡聚糖凝胶色谱填料 (瑞典 Pharmacia Fine Chemicals 公司); 硅胶色谱填料 (青岛海洋化工厂)。

### 1 提取与分离

川芎的干燥根茎共 100 kg, 粉碎后经 80% 乙醇回流提取 (3 $\times$ 2 h), 得浸膏 (约 23.1 kg)。浸膏经水分散后, 依次用乙酸乙酯和正丁醇萃取。所得正丁醇部位 (1.3 kg) 加水分散, 水溶解部分上大孔吸附树脂, 依次用 0%~95% 乙醇梯度洗脱。取正丁醇部位大孔吸附树脂 15% 乙醇洗脱部分进行中压 ODS 柱色谱分离, 用水和甲醇梯度洗脱, 得到 Fr1~Fr 84 共计 84 个洗脱部分。Fr 19 (60 mg) 上样 Sephadex LH-20 柱色谱, 随后使用 pre-HPLC (C18, 5  $\mu\text{m}$ , 250 mm $\times$ 20 mm, YMC; 5.0 mL $\cdot$ min $^{-1}$ ; 254 nm; 25% MeOH/H $_2$ O) 纯化得到化合物 **1** (3.1 mg,  $t_{\text{R}} = 26.0$  min, 纯度: 93%)。Fr 32 (55 mg) 经 pre-HPLC (C18, 5  $\mu\text{m}$ , 250 mm $\times$ 10 mm, YMC; 3.0 mL $\cdot$ min $^{-1}$ ; 254 nm;

18% MeOH/H<sub>2</sub>O) 分离, 得到化合物**2** (3 mg,  $t_R = 23.7$  min, 纯度: 97%)。Fr 42 (55 mg) 经 Sephadex LH-20 分离, 随后使用 pre-HPLC (C18, 5  $\mu$ m, 250 mm $\times$ 10 mm, YMC; 3.0 mL $\cdot$ min<sup>-1</sup>; 254 nm; 12% ACN/H<sub>2</sub>O) 柱色谱分离, 得到化合物**3** (2.8 mg,  $t_R = 21.0$  min, 纯度: 95%)。

## 2 化合物**2**和**3**糖取代基绝对构型的确定

分别取化合物**2**和**3**各 1.5 mg, 溶于 3 mL 三氟乙酸溶液 (1 mol $\cdot$ L<sup>-1</sup>) 中, 60 °C 水浴加热 4 h, 真空减压回收溶剂, 残渣冷冻干燥。将冻干样品溶于 1 mL 吡啶溶液中, 加入 *L*-半胱氨酸甲酯盐酸盐 3 mg, 60 °C 水浴加热 1 h。反应液经减压回收溶剂后, 加入三甲基硅烷咪唑 0.5 mL, 60 °C 水浴加热 1 h。然后加入水 2 mL 至反应液中, 用正己烷萃取 3 次 (每次 2 mL)。有机相浓缩至 0.2 mL, 过滤后进气相色谱分析。通过与标准品的保留时间比较 (*D*-葡萄糖的保留时间为 29.61 min)<sup>[13]</sup>, 确定**2**和**3**中葡萄糖的绝对构型。

## 3 结构鉴定

**化合物 1** 白色无定形粉末, UV  $\lambda_{max}$  (MeOH) (log  $\epsilon$ ): 201 (4.08)、273 (4.03) nm;  $[\alpha]_D^{20} -12.3$  ( $c$  0.10 MeOH); HR-ESI-MS  $m/z$  367.083 0 [M+Na]<sup>+</sup> (Calcd. 367.082 2); IR: 3 356、2 967、2 932、1 757、1 678、1 636、1 519、1 411、1 307、1 239、1 188、1 090、1 045、972 cm<sup>-1</sup>; ECD (MeOH)/nm: 247 ( $\Delta\epsilon$  1.71)、289 ( $\Delta\epsilon$  -2.12); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 数据参见表 1, <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 数据参见表 2。

**化合物 2** 白色无定形粉末, UV  $\lambda_{max}$  (MeOH) (log  $\epsilon$ ): 200 (3.76)、273 (3.85) nm;  $[\alpha]_D^{20} 15.7$  ( $c$  0.10 MeOH); HR-ESI-MS  $m/z$  571.199 6 [M+Na]<sup>+</sup> (Calcd. 571.199 7); IR: 3 380、2 962、2 932、2 877、1 751、1 679、1 640、1 418、1 331、1 256、1 049、996、930 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 数据参见表 1, <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 数据参见表 2。

**化合物 3** 白色无定形粉末, UV  $\lambda_{max}$  (MeOH) (log  $\epsilon$ ): 198 (4.04)、225 (4.24)、265 (4.02)、230 (3.79)、239 (3.80) nm;  $[\alpha]_D^{20} -20.9$  ( $c$  0.10 MeOH); HR-ESI-MS  $m/z$  405.115 8 [M+Na]<sup>+</sup> (Calcd. 405.115 6); IR: 3 410、2 975、2 928、2 671、1 759、1 689、1 607、1 472、1 377、1 288、1 199、1 162、1 076、1 015、897 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 数据参见表 1, <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 数据参见表 2。

**作者贡献:** 本文中苑祥和韩冰主要负责分离纯化工作, 苑祥负责解析, 冯子明和姜建双负责指导分离工作, 杨桢楠

和张培成负责指导结构解析工作, 张培成全程指导实验设计、结构解析和论文撰写。

**利益冲突:** 文中没有任何利益冲突。

## References

- [1] Han W. Advances in chemical constituents and pharmacological effects of *Ligusticum chuanxiong* [J]. Mod Chin Med (中国现代中药), 2017, 19: 1341-1349.
- [2] Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (中华人民共和国药典) [S]. Part 1. Beijing: China Medical Science Press, 2015: 40.
- [3] Liu ZK, Ng CF, Shiu HT, et al. A traditional Chinese formula composed of Chuanxiong Rhizoma and Gastrodiae Rhizoma (Da Chuanxiong Formula) suppresses inflammatory response in LPS-induced RAW 264.7 cells through inhibition of NF- $\kappa$ B pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 196: 20-28.
- [4] Zhang X, Han B, Feng ZM, et al. Novel phenylpropanoid-amino acid adducts from *Ligusticum chuanxiong* [J]. Org Chem Front, 2018, 5: 1423-1430.
- [5] Hu P, Zheng Q, Yang M, et al. Pharmacokinetic comparative study of gastrodin after oral administration of gastrodiaelata Bl. extract and its compatibility with the different indigents of *Ligusticum chuanxiong* Hort. to rats [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 191: 82-86.
- [6] Li J, Yu J, Ma H, et al. Intranasal pretreatment with *Z*-ligustilide, the main volatile component of Rhizoma Chuanxiong, confers prophylaxis against cerebral ischemia via Nrf2 and HSP70 signaling pathways [J]. J Agric Food Chem, 2017, 65: 1533-1542.
- [7] Xie Y, Liu H, Lin L, et al. Application of natural deep eutectic solvents to extract ferulic acid from *Ligusticum chuanxiong* Hort with microwave assistance [J]. RSC Adv, 2019, 9: 22677-22684.
- [8] Zhang X, Han B, Feng ZM, et al. Bioactive thionic compounds and aromatic glycosides from *Ligusticum chuanxiong* [J]. Acta Pharm Sin B, 2018, 8: 818-824.
- [9] Zhang X, Feng ZM, Yang YN, et al. Bioactive butylphthalide derivatives from *Ligusticum chuanxiong* [J]. Bioorg Chem, 2019, 84: 505-510.
- [10] Zhang X, Han B, Feng ZM, et al. Phthalide derivatives from *Ligusticum chuanxiong* [J]. RSC Adv, 2017, 7: 37478-37486.
- [11] Snatzke G, Wagner U, Wolff HP. Circular dichroism-LXXV: cottonogenic derivatives of chiral bidentate ligands with the complex [Mo<sub>2</sub>(O<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] [J]. Tetrahedron, 1981, 37: 349-361.
- [12] Takashi N, Takao K, Kazuaki N, et al. Two phthalides from *Ligusticum chuanxiong* [J]. Phytochemistry, 1992, 31: 639-642.
- [13] Yuan X, Han B, Feng ZM, et al. Chemical constituents of *Ligusticum chuanxiong* and their anti-inflammation and hepatoprotective activities [J]. Bioorg Chem, 2020, 101: 104016.