白芷中两个具有羟基异丁基侧链的新环二肽类化合物

肖春霞[1], 唐凡淋[1], 李金科[1], 孙孝雪[1], 张 锋[1,2*], 张保顺[1*]

(1. 西南大学药学院 中医药学院, 重庆 400715; 2. 江苏省中医院重庆医院, 重庆 402105)

摘要: 利用硅胶柱层析、重结晶等多种分离纯化技术, 对白芷 (*Angelica dahurica*) 95% 乙醇提取物的乙酸乙酯部位进行分离纯化, 首次从白芷中分离得到两个新的非蛋白氨基酸组成的环二肽。运用NMR、HR-ESI-MS、IR、OR、UV、CD等现代波谱手段, 结构分别鉴定为angelidaphine A (**1**) 和angelidaphine B (**2**)。

关键词: 白芷; 化学成分; 环二肽

中图分类号: R284 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2026)06-2241-04

Two new cyclic dipeptides with hydroxyisobutyl side chains from *Angelica dahurica*

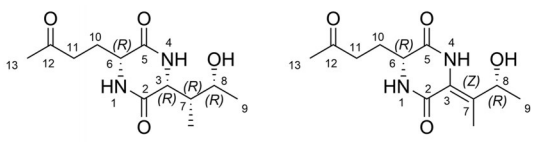
XIAO Chun-xia[1], TANG Fan-lin[1], LI Jin-ke[1], SUN Xiao-xue[1], ZHANG Feng[1,2*], ZHANG Bao-shun[1*]

(*1. College of Pharmaceutical Sciences, Southwest University, Chongqing 400715, China; 2. Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine Chongqing Hospital, Chongqing 402105, China*)

Abstract: Using various separation and purification techniques including silica gel and recrystallization, two new cyclic dipeptides involving non-proteinogenic amino acids were first isolated and purified from the ethyl acetate fraction of the ethanol (95%) extract of *Angelica dahurica*. Through the modern spectroscopic methods such as NMR, HR-ESI-MS, IR, OR, UV, and CD, their structures were identified as angelidaphine A (**1**) and angelidaphine B (**2**).

Key words: *Angelica dahurica*; chemical composition; cyclic dipeptide

白芷 (*Angelicae dahurica*) 为伞形科植物白芷 *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f 的干燥根, 主要分布于我国东北、华北地区[1]。白芷味辛, 性温, 具有解表散寒、祛风止痛、宣通鼻窍、燥湿止带、消肿排脓的功效, 临床常用于治疗感冒头痛、眉棱骨痛、鼻塞流涕、疮疡肿痛等病症[2-4]。化学成分研究表明, 白芷富含香豆素、生物碱、挥发油、多糖类化合物[5]。现代药理学研究揭示, 白芷具有抗炎、抗肿瘤、抗菌、镇痛、抗氧化等活性[6-10]。为进一步探索白芷中的化学成分, 并寻找新颖的天然产物, 研究其药效物质基础, 本实验对白芷化学成分进行了分离纯化及结构鉴定, 从乙酸乙酯部位得到2个新的环二肽 (图1)。



1 **2**

Figure 1 The structures of compound **1** and **2**

结果与讨论

化合物**1**为白色针晶, HR-ESI-MS给出准分子离子峰 *m*/*z* 257.149 6 $[M+H]^+$ (计算值为257.149 6), 结合氢谱和碳谱数据 (表1), 推测其分子式为 $C_{12}H_{20}N_2O_4$, 不饱和度为4。IR光谱显示有羟基 (3 435 cm^{-1}) 和羰

收稿日期: 2026-02-02; 修回日期: 2026-04-03.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82273805); 重庆市科技创新重大研发项目资助 (CSTB2024TIAD-STX0041).

*通讯作者 E-mail: zhangfeng164382044@163.com; zbs360@swu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2026-0142

基 (1 771、1 688 cm^{-1}) 吸收。^{1}H NMR 谱显示三组甲基信号 2.25 (3H, s, H-13), 1.38 (3H, t, J = 6.9 Hz, H-9) 和 1.14 (3H, d, J = 6.4 Hz, 7-CH_3), 此外高场区还有 8 个质子信号。^{13}C NMR 谱中显示有 12 个碳信号, 其中包括 3 个羰基碳信号。DEPT-135 数据显示有 9 个碳信号, 包括 3 个甲基信号、4 个次甲基信号和 2 个亚甲基信号。通过分析 HSQC 谱图, 将 12 个碳信号归为酮羰基碳信号 δ_C 177.48 (C-2)、δ_C 173.10 (C-5) 和 δ_C 206.75 (C-11), 连氧次甲基信号 δ_C 80.27 (C-8), 次甲基信号 δ_C 58.96 (C-3)、δ_C 64.88 (C-6) 和 δ_C 42.84 (C-7), 亚甲基信号 δ_C 22.73 (C-10) 和 δ_C 28.46 (C-11), 甲基信号 δ_C 12.49 (7-CH_3)、δ_C 17.03 (C-9) 和 δ_C 25.03 (C-13)。HMBC 谱中 H-3 (δ_H 4.68) 与 C-2 (δ_C 177.48)、C-5 (δ_C 173.10) 相关, 且 H-6 (δ_H 4.50) 与 C-5 (δ_C 173.10) 相关。以上波谱数据提示化合物 **1** 具有 2,5-哌嗪骨架结构[11]。

通过 ^{1}H-^{1}H COSY 和 HMBC 谱进一步确认化合物 **1** 的平面结构 (图 2)。HMBC 谱中 H-3 (δ_H 4.68) 与 C-7-CH_3 (δ_C 12.49) 和 C-7 (δ_C 42.84); H-8 (δ_H 4.20) 与 C-7-CH_3 (δ_C 12.49) 有相关信号。同时, ^{1}H-^{1}H COSY 谱图中 H-7 (δ_H 1.98)、H-3 (δ_H 4.68) 和 H-8 (δ_H 4.20) 的相关信号, 提示存在异丁基结构且与 2,5-哌嗪骨架结构的 C-3 相连。此外 H-7 (δ_H 1.98) 与 C-8 (δ_C 80.27) 相关, H-9 (δ_H 1.38) 与 C-8 (δ_C 80.27) 相关, 并且 DEPT-135 显示 C-8 为次甲基, 因此证实存在 8 位羟基取代的异丁基结构。结合 H-10a (δ_H 2.46) 同时与 H-6 (δ_H 4.50) 和 H-11 (δ_H 2.40) 的 ^{1}H-^{1}H COSY 相关, 以及 H-10a (δ_H 2.46)、H-11 (δ_H 2.40)、H-13 (δ_H 2.25) 与 C-12 (δ_C 206.75) 的 HMBC 相关, 证实了化合物 **1** 中存在 12 号位羰基取代的正丁基结构, 且与 2,5-哌嗪骨架结构的 C-6 相连。

H-7 与 H-3 和 H-8 的 NOESY 相关 (图 3) 说明 H-7 与 H-3 和 H-8 位于同侧, H-6 与 H-3 的 NOESY 相关说明 H-6 与 H-3 位于哌嗪环同侧, 由此确定了化合物 **1** 的相对构型。通过比对化合物 **1** 的实测 CD 谱与计算 CD 谱 (图 4), 进而确定了化合物 **1** 的绝对构型为 3*R*, 6*R*,7*R*,8*R*。综上, 确定了化合物 **1** 的结构并将其命名为 angelidaphine A。

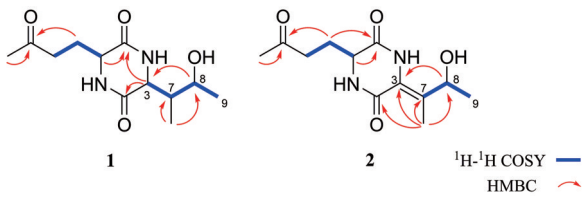


Figure 2 Key ^{1}H-^{1}H COSY and HMBC correlations of compound **1** and **2**

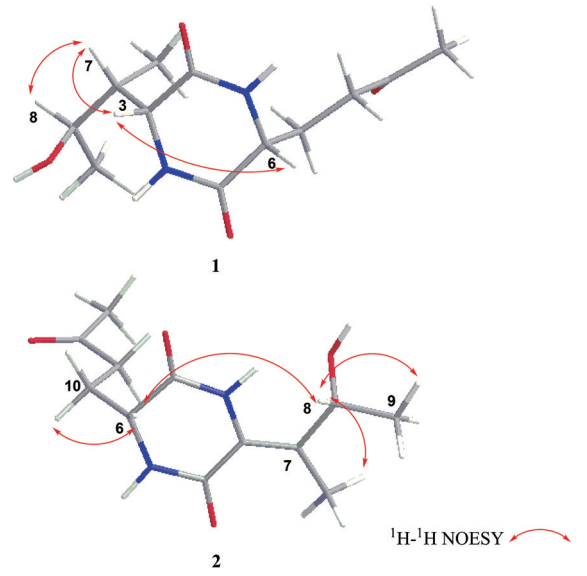


Figure 3 Key ^{1}H-^{1}H NOESY correlations of compound **1** and **2**

化合物 **2** 为淡黄色针晶, HR-ESI-MS 给出准分子离子峰 m/z 255.134 5 $[M+H]^+$ (计算值为 255.133 9), 结合氢谱和碳谱数据 (表 1), 推测其分子式为 $C_{12}H_{18}N_2O_4$,

Table 1 The ^{1}H NMR (400 MHz) and ^{13}C NMR (100 MHz) data of compound **1** (in CD_3OD), and **2** (in $CDCl_3$)

No.	**1**		**2**	
	δ_H	δ_C	δ_H	δ_C
2		177.48		169.40
3	4.68 (1H, d, J = 12.1 Hz)	58.96		160.28
5		173.10		173.51
6	4.50 (1H, dd, J = 8.9, 3.3 Hz)	64.88	5.20 (1H, dd, J = 9.0, 5.0 Hz)	64.57
7	1.98 (1H, ddd, J = 12.1, 9.7, 6.4 Hz)	42.84		121.84
8	4.20 (1H, dq, J = 9.8, 6.1 Hz)	80.27	4.99 (1H, m)	79.07
9	1.38 (3H, t, J = 6.9 Hz)	17.03	1.45 (3H, d, J = 6.8 Hz)	17.90
10a	2.46 (1H, m)	22.73	2.56 (1H, m)	22.48
10b	2.06 (1H, m)		2.00 (1H, m)	
11	2.40 (2H, m)	28.46	2.50 (2H, m)	29.30
12		206.75		204.62
13	2.25 (3H, s)	25.03	2.19 (3H, s)	26.50
7-CH_3	1.14 (3H, d, J = 6.4 Hz)	12.49	2.10 (3H, s)	13.15

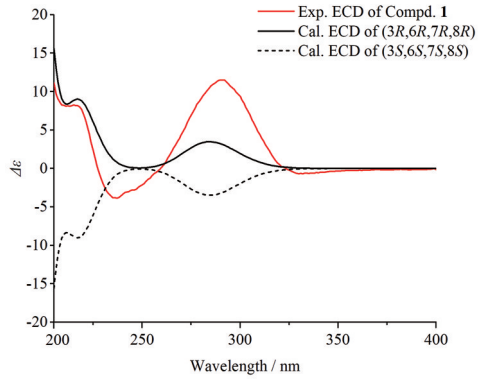


Figure 4 Experimental and calculated ECD spectra of compound **1**

不饱和度为5。IR光谱显示有羟基 (3 501 cm^{-1}) 和羰基 (1 752、1 714、1 673 cm^{-1}) 吸收。化合物**2**的核磁数据与化合物**1**高度相似, 主要差异体现在化合物**2**新增两个季碳信号 δ_C 160.28 (C-3) 和 δ_C 121.84 (C-7), 而化合物**1**中的两个次甲基C-3 (δ_C 58.96) 和C-7 (δ_C 42.84) 在化合物**2**中消失。此外, 在化合物**2**的^{1}H NMR和^{1}H-^{1}H COSY中, 未观察到化合物**1**中H-3与H-7的相关信号 (图2)。HMBC谱进一步显示, H-7-CH_3 (δ_H 2.10) 和H-8 (δ_H 4.99) 均与C-3 (δ_C 160.28) 和C-7 (δ_C 121.84) 存在远程相关。结合化合物**2**的分子质量较化合物**1**减少2 Da, 因此确定化合物**2**为C-3和C-7位形成双键的脱氢衍生物。关键的NOESY相关信号出现在H-6与H-8之间 (图3), 表明二者位于哌嗪环的同侧, 并进一步确认C-3/C-7双键为*Z*构型; 反之, 在*E*构型中, H-6与H-8的空间距离较远, 将导致该NOESY信号缺失。由此, 化合物**2**的相对构型得到了确定。通过比对化合物**2**的实测CD谱与计算CD谱 (图5), 进而确定了化合物**2**的绝对构型为3*Z*,6*R*,8*R*。综上, 化合物**2**的结构得到确定, 并将其命名为angelidaphine B。

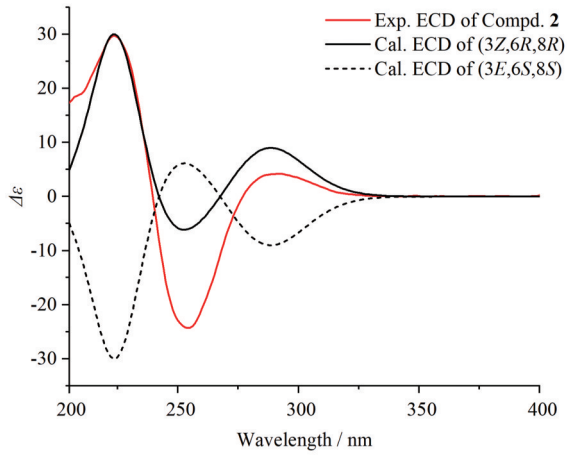


Figure 5 Experimental and calculated ECD spectra of compound **2**

实验部分

AVANCE III HD 400 MHz核磁共振仪 (瑞士布鲁克拜厄斯宾); 半制备高效液相色谱仪 (北京赛谱锐思科技有限公司); UniSil 10-120 C_{18}色谱柱 (250 mm × 10 mm; 5 μm; 纳微科技有限公司); Chirascan V100圆二色光谱仪 (英国应用光物理公司); Impact II高分辨质谱仪 (德国布鲁克公司); 1200分析型高效液相色谱仪 (美国安捷伦科技有限公司); RV-131旋转蒸发仪 (德国艾卡仪器设备有限公司); ZF-2型三用紫外线分析仪 (上海嘉鹏科技有限公司); 柱层析硅胶、薄层色谱硅胶GF_{254} (重庆川东化工有限公司); 常用有机试剂均购自川东化工有限公司。

白芷干燥根购买于四川养殖基地, 由擎科生物科技有限公司成都分公司对其DNA进行提取、扩增和测序, 鉴定其为伞形科白芷属白芷*Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f的根。样本 (20230425) 存放于西南大学药学院实验室。

1 提取与分离

白芷 (26.7 kg) 切片粉碎后, 用95%的乙醇回流提取3次, 每次2 h。滤液合并后减压浓缩得浸膏2.79 kg。将浸膏悬浮于水中, 依次采用等体积的石油醚、乙酸乙酯、正丁醇萃取3次, 萃取液浓缩后分别得到石油醚部位 (702 g), 乙酸乙酯部位 (227 g), 正丁醇部位 (337 g)。乙酸乙酯部位经硅胶柱色谱分离, 以二氯甲烷–甲醇 (100∶0→0∶100) 进行梯度洗脱, 分段收集洗脱液, 经TLC分析合并, 得到16个组分Fr. A～Fr. I。Fr. E (7.7 g) 经硅胶柱层析分离, 以二氯甲烷–甲醇 (100∶0→20∶1) 梯度洗脱, 根据TLC分析合并得到5个组分 (Fr. E1～Fr. E5), 其中Fr. E5经石油醚–乙酸乙酯 (10∶1→5∶1) 洗脱后, Fr. E54再通过石油醚–乙酸乙酯 (5∶1) 等度洗脱后利用石油醚–乙酸乙酯混合溶剂重结晶得到化合物**1** (2.1 mg), Fr. E55组分利用甲醇重结晶得到化合物**2** (2.4 mg)。

2 结构鉴定

化合物**1** 白色针晶, $[\alpha]_D^{20}$ +45.0 (*c* 0.3, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ε): 210 nm (4.56); IR (KBr) ν_{max}: 3 435.91、2 922.53、1 711.12、1 688.73、1 447.88、666.19 cm^{-1}; HR-ESI-MS *m/z*: 257.149 6 $[M+H]^+$ (calcd. 257.149 6); ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) 和^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) 数据如表1。

化合物**2** 淡黄色针晶, $[\alpha]_D^{20}$ +35.0 (*c* 0.3, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ε): 210 nm (4.60)、260 nm (4.06); IR (KBr) ν_{max}: 2 924.64、1 752.11、1 714.08、1 411.97 cm^{-1}; HR-ESI-MS *m/z*: 255.134 5 $[M+H]^+$ (calcd. 255.133 9); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 和^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz)

数据如表1。

3 ECD计算

化合物**1**和**2**的绝对构型均是通过计算ECD确定。利用SYBYL-X 2.0软件, 采用MMFF94s力场进行构象搜索设置能量截断值为5 kcal·mol^{-1}。基于CPCM甲醇溶剂模型, 在B3LYP/6-31G(d)水平上用ORCA5.0.3程序完成几何优化与频率分析, 所有构象异构体经确认均为势能面上的稳定点且无虚频。采用TDDFT方法, 在RSX-QIDH/def2-TZVP理论水平下, 采用CPCM模型计算前60个激发态的激发能、振子强度及旋转强度(速度形式)。ECD通过高斯函数叠加法模拟(半峰宽参数σ为0.30)。各构象的吉布斯自由能通过B3LYP-D3 (BJ)/6-31G水平的热力学校正与wB97M-V/def2-TZVP水平的电子能量计算获得。最终光谱由各构象的模拟光谱基于Boltzmann分布理论及其相对吉布斯自由能(ΔG)加权平均生成。

作者贡献: 肖春霞负责实验实施、数据分析处理以及论文撰写; 唐凡淋负责实验实施; 李金科参与实验实施; 孙孝雪参与实验实施; 张锋负责实验指导及稿件的修改; 张保顺负责实验设计、文章的审阅和提出论文写作的建议。

利益冲突: 作者声明无利益冲突。

References

[1] Wang LY, Sun J, Chen MY, et al. Genetic diversity and quality characteristics of *Angelica dahurica* in different producing areas [J]. J Zhejiang Agric For Univ (浙江农林大学学报), 2023, 40: 30-37.

[2] Ma XB, Liu WW, Zhang XB, et al. Analysis of prescription for alopecia treatment based on Chinese medical classics and exploration of hospital preparation formulations [J]. Asia Pac Tradit Med (亚太传统医药), 2025, 21: 127-133.

[3] Wen JN, Shi FY, Yang WQ, et al. Coumarins from of Angelicae Dahuricae Radix [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2025, 55: 6465-6473.

[4] Jiang PP, Li Z, Guo JM, et al. Medication law of oral Chinese material medica for the treatment of pediatric allergic rhinitis bases on data mining [J]. Chin J Libr Inf Sci Tradit Chin Med (中国中医药图书情报杂志), 2025, 49: 49-53.

[5] Li XY, Yu LW, Wu ZQ. Research progress on chemical constituents and pharmacological action of *Angelica dahurica* [J]. J Xinxiang Med Univ (新乡医学院学报), 2026, 43: 73-79.

[6] Sun JB, Li H, Sun JH, et al. Chemical composition and antimigraine activity of essential oil of Angelicae dahuricae Radix [J]. J Med Food, 2017, 20: 797-803.

[7] Jiang Y, Fang H, Lin SQ, et al. Imperatorin inhibits LPS-induced bone marrow-derived macrophages activation by decreased NF-κB p65 phosphorylation [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2023, 45: 581-588.

[8] Ko HJ, Park SY, Sim DY, et al. Apoptotic effect of isoimpertorin *via* inhibition of c-Myc and SIRT1 signaling axis [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25: 4248.

[9] Thuong PT, Hung TM, Ngoc TM, et al. Antioxidant activities of coumarins from Korean medicinal plants and their structure-activity relationships [J]. Phytother Res, 2020, 24: 102-106.

[10] Kwon YS, Kobayashi A, Kajiyama SI, et al. Antimicrobial constituents of *Angelica dahurica* roots [J]. Phytochemistry, 1997, 44: 887-889.

[11] Stewart CD, White NG, Barrow RA, et al. Synthesis and spectroscopic investigation of substituted piperazine-2, 5-dione derivatives [J]. Tetrahedron, 2024, 153: 133838.