

当归头水提取物中的二聚酞类成分

夏 召, 陈有哲, 徐成博, 朱承根, 雷小强, 郭庆兰*, 石建功*

(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: 通过大孔吸附树脂、MCI树脂、正相硅胶、Sephadex LH-20柱色谱, 结合制备薄层色谱及反相高效液相色谱分离技术, 从“归头”水煎提取物中分离得到拥有不同聚合方式的10个二聚酞类外消旋体(1~10), 经手性HPLC拆分得到(+)-/(-)-1~(+)-/(-)-10。借助波谱数据解析、电子圆二色谱(ECD)和NMR计算综合分析及单晶X-射线衍射确定了它们的结构和绝对构型, 均为新结构或新天然产物, 分别命名为当归二酞内酯酸A~H(1~8)和当归二酞内酯醇A和B(9和10)。同时, 对单内酯和双内酯型3.3'a,8.6'-和3.6',8.3'a-连接的二聚酞衍生物及其相对构型确定进行了讨论。

关键词: 伞形科; 当归属; 归头; 水提取物; 二聚酞类; 当归二酞内酯酸; 当归二酞内酯醇

中图分类号: R284 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2023)04-0975-17

Dimeric phthalides from an aqueous extract of the *Angelica sinensis* root head

XIA Zhao, CHEN You-zhe, XU Cheng-bo, ZHU Cheng-gen, LEI Xiao-qiang,
GUO Qing-lan*, SHI Jian-gong*

(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: Ten dimeric phthalide racemates (1-10) were isolated from an aqueous extract of the *Angelica sinensis* root head (Guitou) by separation techniques of column chromatography over macroporous adsorbent resin, MCI resin, silica gel, and Sephadex LH-20, together with preparative thin-layer chromatography and reversed phase HPLC. The racemates were further separated into (+)-/(-)-1-(+)-/(-)-10 with chiral HPLC. Their structures including absolute configurations were elucidated by comprehensive analysis of spectroscopic data, combined with electronic circular dichroism (ECD) and NMR calculations as well as single crystal X-ray diffractions. Compounds (+)-/(-)-1-(+)-/(-)-10 are either new structure or new natural product, named (+)-/(-)-angelidipthalidic acids A-H [(+)-/(-)-1-(+)-/(-)-8] and (+)-/(-)-angelidipthalidols A and B [(+)-/(-)-9 and (+)-/(-)-10], respectively. Meanwhile, dimeric phthalide mono- and bis-lactone derivatives with 3.3'a,8.6'- and 3.6',8.3'a-coupling patterns as well as determination of their relative configurations are discussed.

Key words: Umbelliferae; *Angelica*; *Angelica sinensis* root head; aqueous extract; dimeric phthalide; angelidipthalidic acid; angelidipthalidol

收稿日期: 2022-11-22; 修回日期: 2022-12-13.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 [82293685, 82293681 (82293680)]; 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2021-I2M-1-028, 2022-I2M-JB-011).

*通讯作者 Tel: 86-10-83154789, Fax: 86-10-63017757, E-mail: guonina@imm.ac.cn;

Tel: 86-10-63025166, Fax: 86-10-63017757, E-mail: shijg@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-1257

伞形科 (Umbelliferae) 当归属植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 主要产于甘肃, 其干燥根是常用中药, 具有补血活血、调经止痛、润肠通便等功效^[1]。文献记载根据基原植物当归药用部位的不同分为“全归”(整根)、“归头”(根头)、“归身”(主根)和“归尾”(支根), 且有不同的功效和主要用途^[1]。现代药理学研究表明当归(以“全归”为主)具有保护心脏、抗痉挛、抗纤维化、抗炎、抗氧化和神经细胞保护等多种药效^[1-3]; 在化学成分研究方面, 从当归提取物中已分离鉴定或检测到包括酚、木脂素、香豆素、萜、甾体、生物碱和脂肪酸等类型的 180 余个化学成分^[2-10]。但是关于“归头”的研究很少, 且有关“全归”化学成分的研究主要集中在乙醇或甲醇提取物^[5-10], 对水煎物的研究不多, 与传统以水煎煮为主的用药方式不一致。因此, 作为对常用中药材化学成分及其药理活性多样性系统研究的内容之一^[11-23], 作者对“归头”水提取物的化学成分进行了研究, 重点从化学成分的分离鉴定、特别是微量成分入手, 以期获得不同结构的化合物, 为深入揭示“归头”化学成分及其药理活性等特点奠定基础。前期作者课题组已报道了 5 个新骨架的酚衍生物和 2 个新骨架木脂素及其镇静等药理活性^[11,12]。本文继续报道 10 个二聚酚类外消旋体 (**1**~**10**, 图 1) 的分离、手性拆

分及结构鉴定。

结果和讨论

外消旋体 **1** 为无色针晶 (丙酮), $[\alpha]_D^{20} \approx 0$ (*c* 0.10, MeOH)。红外光谱显示其分子结构中存在羟基 ($3\ 428\ \text{cm}^{-1}$) 和羰基 ($1\ 762$ 和 $1\ 717\ \text{cm}^{-1}$) 的特征吸收峰。根据 (+)-HR-ESI-MS m/z 421.197 4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$ 计算值 421.198 6) 和 NMR 谱数据 (表 1), 确定其分子组成为 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_5$, 不饱和度为 10。在丙酮- d_6 中, **1** 的 ^1H NMR 谱显示可归属于 1 个与次甲基相连的三取代共轭乙烯基 [δ_{H} 7.46 (1H, d, $J = 6.6$ Hz, H-7')], 1 个与亚甲基相连的二取代乙烯基 [δ_{H} 6.03 (1H, dt, $J = 9.6, 1.8$ Hz, H-7), 5.87 (1H, dt, $J = 9.6, 3.6$ Hz, H-6)] 和 2 个甲基 [δ_{H} 0.86 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H₃-11), 0.84 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H₃-11')] 的氢共振信号。同时, 在 δ_{H} 1.01~2.94 之间, 还显示可归属于脂肪族亚甲基和次甲基的多重峰重叠信号。该化合物的 ^{13}C NMR 和 DEPT 谱给出除与上述结构单元相对应的碳共振信号外, 还有 1 个酮羰基 [δ_{C} 208.0 (C-3')], 1 个酯基 [δ_{C} 170.7 (C-1)], 1 个羧基 [δ_{C} 166.2 (C-1')] 以及 2 个 sp^2 和 2 个 sp^3 杂化的季碳 [δ_{C} 167.6 (C-3a), 122.8 (C-7a), 90.5 (C-3), 58.8 (C-3'a)] 信号。综合以上数据, 并与文献^[24]中从当归已报道化合

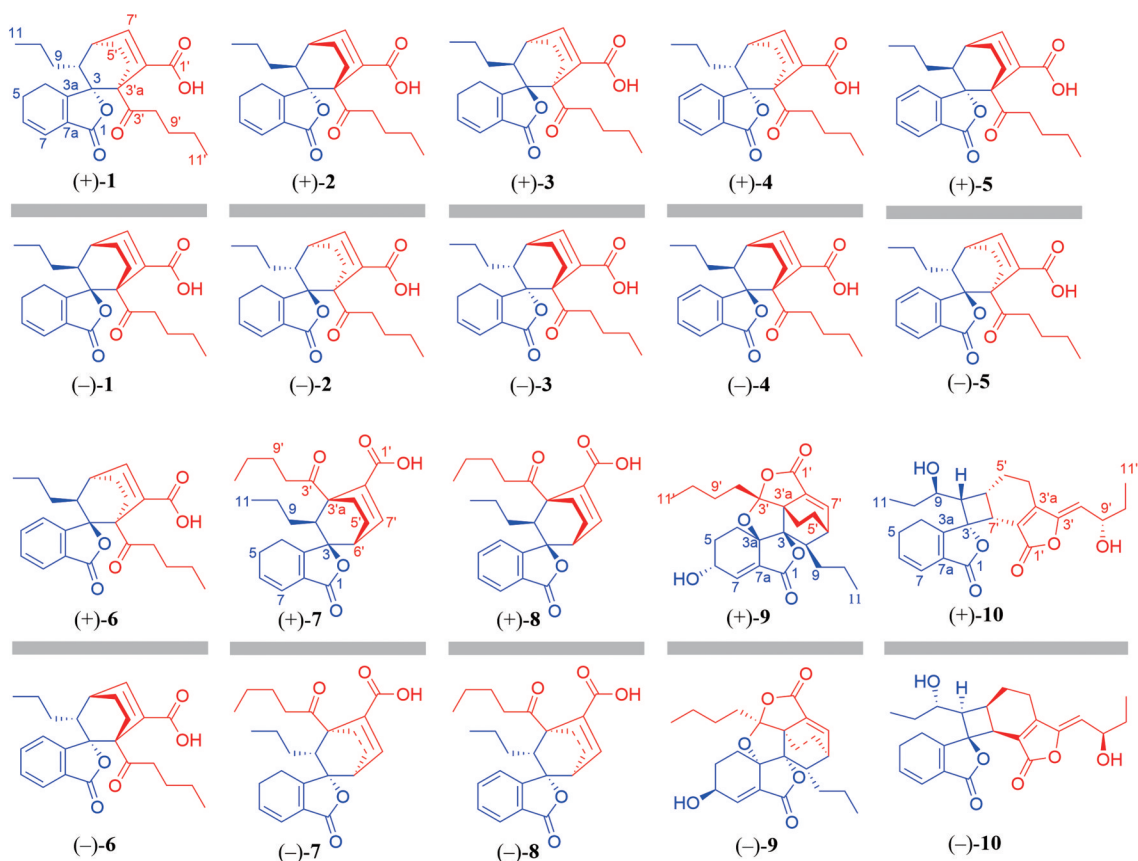


Figure 1 The structures of compounds (+)-/(-)-1-(+)-/(-)-10

物的数据比较, 推断 **1** 是一个单内酯型二聚酞衍生物, 并通过 2D NMR 图谱测定和解析对其结构进行了进一步确定。

借助 HSQC 谱解析, 对 NMR 谱中的氢及其连接的碳信号进行了准确归属 (表 1)。根据 ^1H - ^1H COSY 谱中的交叉峰信号 H-7'/H-6'/H-8/H₂-9/H₂-10/H₃-11、H₂-8'/H₂-9'/H₂-10'/H₃-11'、H₂-4/H₂-5/H-6/H-7 和 H₂-4'/H₂-5'/H-6', 确定 **1** 的结构中存在氢之间依次偶合的结构片段 (图 2)。在 HMBC 谱中, H₂-4 与 C-3a 和 C-7a 以及 H-7 与 C-1 和 C-3a 的异核远程相关信号, 结合它们的化学位移, 推断结构中存在一个 C-3a 被取代的共轭环己二烯甲酰单元。同时, 基于 H₂-4、H-6'、H-8 和 H₂-9 均与 C-3 的 HMBC 信号, 结合它们的化学位移, 推断共轭环己二烯甲酰单元的 C-3a 通过连氧季碳 (C-3) 和次甲基 (CH-8) 与丙基连接。另外, 由 H₂-4' 与 C-3、C-3'a 和 C-7'a, H-6' 与 C-7'a, 以及 H-7' 与 C-1' 和 C-3'a 的 HMBC 信号, 结合它们的化学位移, 推定 C-4' 和 C-7'a 通过 C-3'a 与 C-3 连接, 形成 C-3'a 被取代的桥环结构, 且 C-7'a 被羧基 (C-1')

取代。进一步依据 H₂-4'、H₂-8' 和 H₂-9' 同时与 C-3' 的 HMBC 信号, 结合它们的化学位移, 确定丁基与羧基 C-3' 连接形成一个戊酰基且取代在 C-3'a 上。根据分子式和不饱和度, 结合 ^{13}C NMR 谱中 C-3 的化学位移数值大且 C-1 较 C-1' 共振信号强 (游离羧基可形成互变共振结构, 其 NMR 信号的相对强度较弱), 确定 C-1 与 C-3 之间通过氧原子相连形成螺内酯结构。因此, **1** 的平面结构确定为如图 2 所示。在 **1** 的 ROESY 谱中 H₂-4 与 H-8 的 NOE 交叉峰信号, 表明 H₂-4 与 H-8 在空间上相互接近 (图 3)。在丙酮溶液中, **1** 析出适合 X-射线衍射测定的晶体, 随即通过单晶 X-射线衍射数据分析显示其为具有中心对称空间群 $P2_1/c$ 的外消旋体, 并确定 **1** 的相对构型如图 4 所示。经手性 HPLC (IG 手性色谱柱, 正己烷-乙醇 10:1) 拆分得到 (+)-**1** $\{[\alpha]_D^{20} +112.0 (c 0.70, \text{MeOH})\}$ 和 (-)-**1** $\{[\alpha]_D^{20} -120.1 (c 0.69, \text{MeOH})\}$; 它们的 ^1H NMR 数据均与 **1** 相同, 且 CD 谱中的曲线呈镜像关系, 确证为一对对映异构体。由于经多种溶剂尝试, 未得到 (+)-**1** 或 (-)-**1** 的结晶, 因此通过

Table 1 NMR spectroscopic data of compounds **1**-**4**. Data (δ) were measured in acetone- d_6 (references: $\delta_{\text{HCD2COCD}_3} = 2.050$ for ^1H and $\delta_{\text{CD}_3\text{COCD}_3} = 29.840$ for ^{13}C) for **1**-**4** at 600 MHz for ^1H and 150 MHz for ^{13}C . Proton coupling constants (J) in Hz are given in parentheses. The assignments were based on ^1H - ^1H COSY, HSQC, and HMBC experiments

No.	1		2		3		4	
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
1		170.7		170.2		170.5		170.6
3		90.5		96.2		92.9		88.8
3a		167.6		165.3		161.8		156.0
4A	2.53 m	22.6	2.66 m	25.8	2.70 m	22.8	7.18 d (7.8)	123.0
4B	2.29 m		2.33 m		2.54 m			
5A	2.47 m	23.3	2.40 m	23.1	2.46 m	23.6	7.55 t (7.8)	134.3
5B	2.28 m		2.23 m		2.34 m			
6	5.87 dt (9.6, 3.6)	128.8	5.95 dt (9.6, 3.6)	129.6	5.96 m	129.5	7.46 t (7.8)	128.9
7	6.03 dt (9.6, 1.8)	117.4	6.04 dt (9.6, 1.8)	117.8	6.11 m	117.7	7.70 d (7.8)	124.6
7a		122.8		125.2		126.9		127.8
8	1.74 m	43.7	2.10 m	49.9	2.10 m	49.1	1.88 m	50.3
9A	1.40 m	28.7	1.28 m	36.0	1.02 m	31.6	1.45 m	29.1
9B	1.01 m		1.26 m		0.97 m		1.04 m	
10A	1.36 m	21.3	1.49 m	22.4	1.45 m	21.6	1.23 m	21.3
10B	1.14 m		1.21 m		1.18 m		0.95 m	
11	0.86 t (7.2)	14.4	0.86 t (7.2)	14.2	0.84 t (7.2)	14.4	0.73 t (7.2)	14.3
1'		166.2		166.3		165.8		166.1
3'		208.0		208.0		207.6		206.7
3'a		58.8		59.8		58.1		58.0
4'A	2.45 m	26.4	2.54 m	24.3	2.04 m	23.9	2.36 m	27.6
4'B	1.73 m		1.85 td (12.6, 3.6)		1.78 m		1.84 m	
5'A	2.05 m	18.5	2.02 m	28.1	1.87 m	26.6	2.10 m	17.8
5'B	1.41 m		1.54 m		1.50 m		1.53 m	
6'	2.94 m	34.2	2.99 m	36.0	3.04 m	35.6	3.01 m	34.8
7'	7.46 d (6.6)	148.6	7.35 d (6.6)	146.1	7.52 d (6.6)	146.7	7.81 d (7.2)	151.2
7'a		137.5		137.0		137.7		136.8
8'A	2.56 m	41.2	2.59 m	41.7	2.43 m	42.2	2.30 m	41.3
8'B	2.36 m		2.43 m		2.18 m		2.24 m	
9'A	1.47 m	26.4	1.42 m	26.3	1.48 m	27.3	1.38 m	26.9
9'B							1.26 m	
10'	1.25 hex (7.2)	22.7	1.23 m	22.7	1.23 hex (7.2)	23.0	1.17m	22.9
11'	0.84 t (7.2)	14.3	0.84 t (7.2)	14.3	0.83 t (7.2)	14.2	0.78 t (7.2)	14.2

计算电子 CD (ECD) 的方法^[25], 对它们的绝对构型进行了确定。根据相对构型预设 $3S, 3'aR, 6'R, 8R$ 和 $3R, 3'aS, 6'S, 8S$ 构型的计算 ECD 谱分别与 (+)-**1** 和 (-)-**1** 实测 CD 谱的曲线吻合 (图 5)。因此, 化合物 (+)-**1** 和 (-)-**1** 的结构得到确定, 分别命名为 (+)-和 (-)-当归二酞内酯酸 A [(+)-和 (-)-angelidiphthalidic acids A]。

外消旋体 **2** 为白色无定形粉末, 其波谱数据 (UV、IR、NMR) 与 **1** 的非常相似, 且 (+)-HR-ESI-MS 给出完全相同的分子组成, 由此推断它们是同分异构体。经

2 的 2D NMR 谱解析确证其与 **1** 具有完全相同的平面结构 (图 2)。比较二者的 NMR 谱数据 (表 1), 发现 **2** 中 C-3a、C-4' 和 C-7' 的共振信号分别被屏蔽位移了 $\Delta\delta_c$ -2.3、-2.1 和 -2.5, 而 C-3、C-4、C-5'、C-6'、C-7a、C-8 和 C-9 分别被去屏蔽位移 $\Delta\delta_c$ +5.7、+3.2、+9.6、+1.8、+2.4、+6.2 和 +7.3。尤其是 C-3 及其邻近的 C-4、C-5'、C-8 和 C-9 的共振信号位移显著 ($\Delta\delta_c > +3.0$)。因此, 推断 **2** 是 **1** 的 C-3 差向异构体, 并得到 **2** 的 2D NMR 谱数据分析的支持。特别是在 **2** 的 ROESY 谱中, H-9A 与 H-4B、

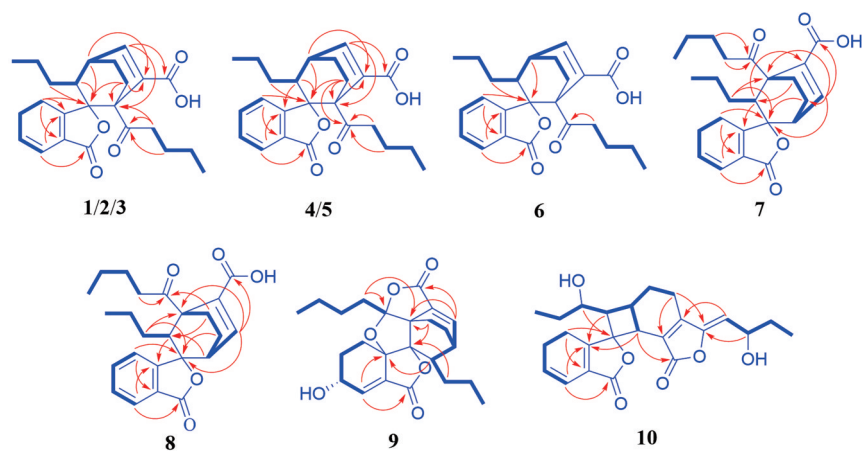


Figure 2 The ^1H - ^1H COSY (thick lines) and key HMBC (arrows) correlations of **1**-**10**

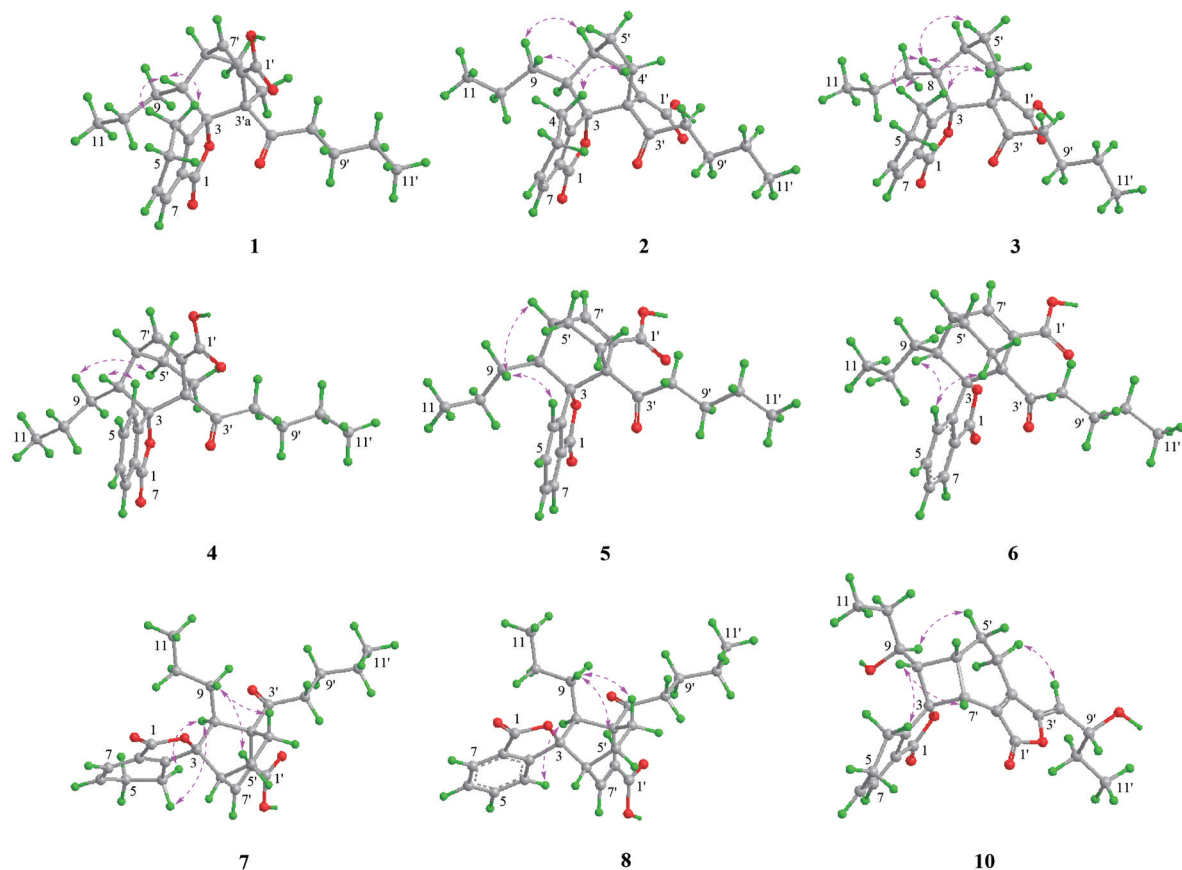


Figure 3 The NOESY correlations (pink double arrows) of **1**-**8** and **10**

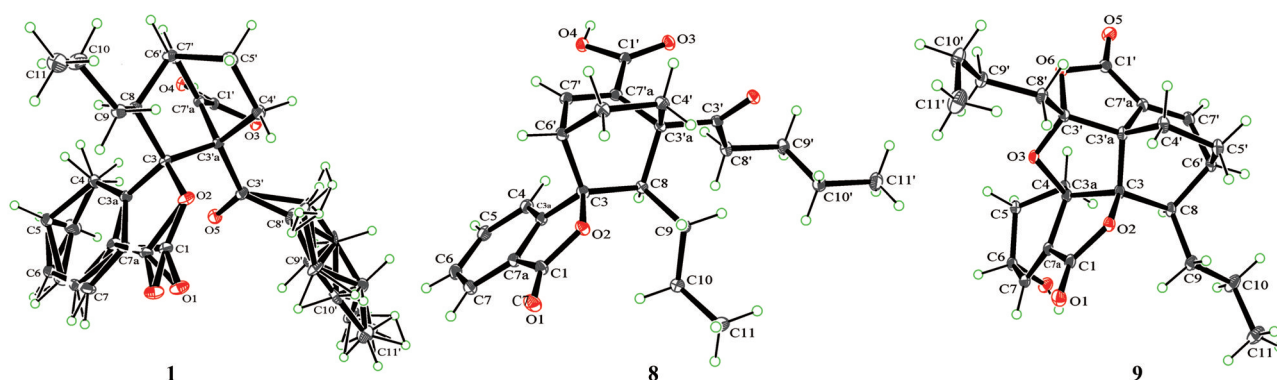


Figure 4 ORTEP diagram of the crystal structures of **1**, **8** and **9**

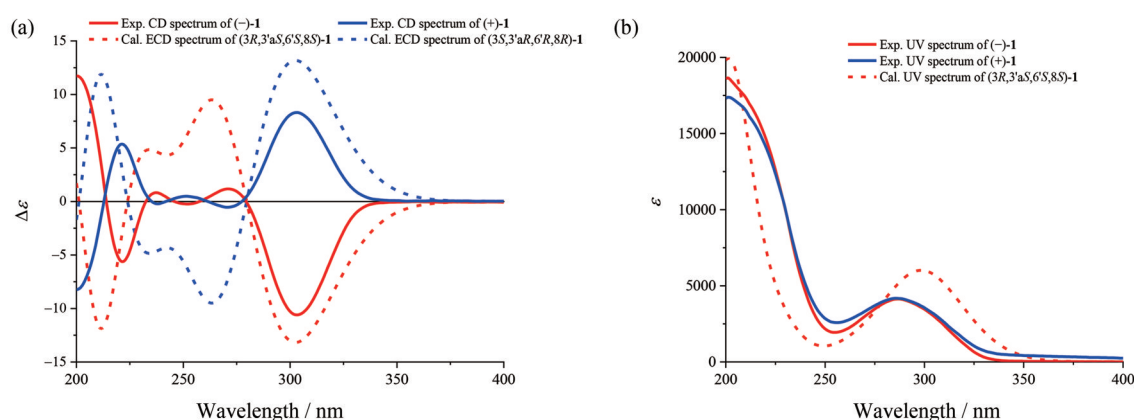


Figure 5 (a) The overlaid experimental CD spectra (full lines) of (-)-**1** (red) and (+)-**1** (blue) and the calculated ECD spectra (dash lines) of (3*R*,3'*aS*,6'*S*,8*S*)-**1** (red) and (3*S*,3'*aR*,6'*R*,8*R*)-**1** (blue). (b) The overlaid experimental UV spectra (full lines) of (-)-**1** (red) and (+)-**1** (blue) and calculated UV spectrum (dash line) of (3*R*,3'*aS*,6'*S*,8*S*)-**1**

H-9B 与 H-6' 以及 H-4'A 与 H-4B 的 NOE 交叉峰信号, 支持其相对构型如图 3 所示。经手性 HPLC (IG 手性色谱柱, 正己烷-乙醇 10:1) 拆分得到色谱峰面积比接近 1:1 的 (+)-**2** $\{[\alpha]_D^{20} +127.9 (c 0.58, \text{MeOH})\}$ 和 (-)-**2** $\{[\alpha]_D^{20} -135.9 (c 0.56, \text{MeOH})\}$, 二者的 $^1\text{H NMR}$ 数据均与 **2** 的相同, 而 CD 谱曲线呈镜像关系, 故互为对映异构体。通过实验 CD 与计算 ECD 比较的方法 (图 6) 指定 (+)-**2** 和 (-)-**2** 的绝对构型分别为 3*S*,3'*aS*,6'*S*,8*S* 和 3*R*,3'*aR*,6'*R*,8*R*。因此, 化合物 (+)-**2** 和 (-)-**2** 的结构得到确定, 分别命名为 (+)-和 (-)-当归二酞内酯酸 B [(+)-和 (-)-angelidipthalidic acids B]。

外消旋体 **3** 为白色无定形粉末, 波谱数据显示其为 **1** 和 **2** 的又一个非对映立体异构体。比较 **3** 和 **2** 的 NMR 谱数据 (表 1), 显示 **3** 中 C-7a、C-7'、C-8' 和 C-9' 的共振信号分别被去屏蔽位移 $\Delta\delta_c +1.7$ 、 $+0.6$ 、 $+0.5$ 和 $+1.0$, 而 C-3、C-3a、C-3'a、C-4、C-5'、C-8 和 C-9 分别被屏蔽位移 $\Delta\delta_c -3.3$ 、 -3.5 、 -1.7 、 -3.0 、 -1.5 、 -0.8 和 -4.4 。由此推断 **3** 是 **2** 的 C-8 差向异构体, 并得到 **3** 的 ROESY 谱解析的确证; 特别是 $\text{H}_2\text{-4}$ 与 H-4'A 和 H-8 以及 H-5'A

与 H-8 的 NOE 交叉峰信号, 支持其相对构型如图 3 所示。经手性 HPLC (IG 手性色谱柱, 正己烷-乙醇 8:1) 拆分得到 (+)-**3** $\{[\alpha]_D^{20} +38.7 (c 0.34, \text{MeOH})\}$ 和 (-)-**3** $\{[\alpha]_D^{20} -42.0 (c 0.33, \text{MeOH})\}$, 并用实验 CD 与计算 ECD 比较的方法 (图 7) 指定它们的绝对构型分别为 3*R*,3'*aR*,6'*R*,8*S* 和 3*S*,3'*aS*,6'*S*,8*R*。因此, 化合物 (+)-**3** 和 (-)-**3** 的结构得到确定, 分别命名为 (+)-和 (-)-当归二酞内酯酸 C [(+)-和 (-)-angelidipthalidic acids C]。

外消旋体 **4** 为白色无定形粉末, $[\alpha]_D^{20} \approx 0 (c 0.10, \text{MeOH})$ 。根据 (+)-HR-ESI-MS $m/z 419.182 6 [M+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Na}$ 计算值 419.182 9) 和 NMR 谱数据 (表 1), 确定其分子组成为 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_5$ 。比较化合物 **4** 和 **1** 的 NMR 谱数据 (表 1), 推断 **4** 是 **1** 的环己二烯环进一步脱氢的芳构化衍生物, 并通过 2D NMR 谱测定和解析得到进一步确证 (图 2)。特别是根据 $^1\text{H-}^1\text{H COSY}$ 谱中 H-4/H-5/H-6/H-7 依次耦合相关的交叉峰, 以及 HMBC 谱中 H-4 与 C-3、C-3a 和 C-7a 及 H-7 与 C-1 和 C-3a 的异核远程相关峰, 结合它们的化学位移, 确证 **4** 中含有苯酞单元。在 **4** 的 ROESY 谱中, H-4 与 H-8 及 H-5'A 与 H-9A

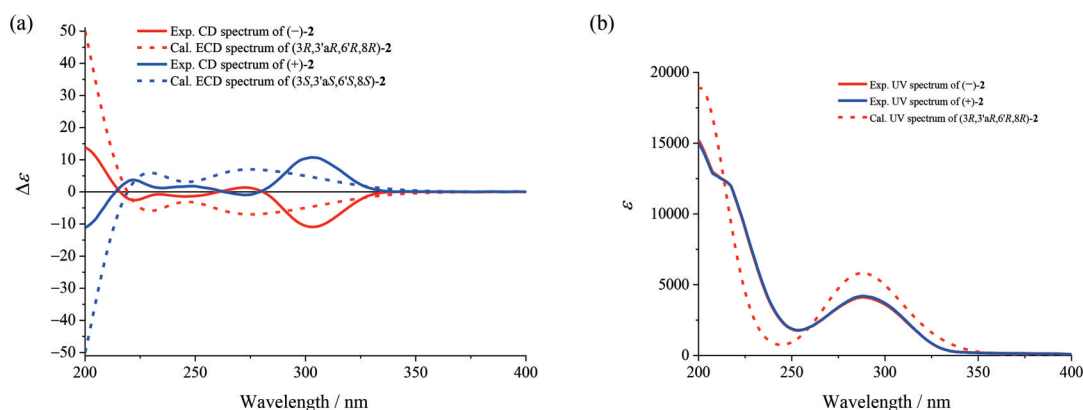


Figure 6 (a) The overlaid experimental CD spectra (full lines) of (-)-2 (red) and (+)-2 (blue) and the calculated ECD spectra (dash lines) of (3*R*,3'*aR*,6'*R*,8*R*)-2 (red) and (3*S*,3'*aS*,6'*S*,8*S*)-2 (blue). (b) The overlaid experimental UV spectra (full lines) of (-)-2 (red) and (+)-2 (blue) and calculated UV spectrum (dash line) of (3*R*,3'*aR*,6'*R*,8*R*)-2

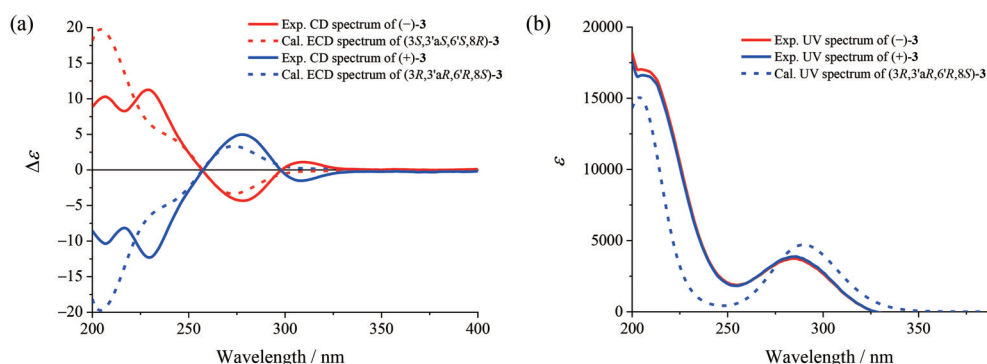


Figure 7 (a) The overlaid experimental CD spectra (full lines) of (-)-3 (red) and (+)-3 (blue) and the calculated ECD spectra (dash lines) of (3*S*,3'*aS*,6'*S*,8*R*)-3 (red) and (3*R*,3'*aR*,6'*R*,8*S*)-3 (blue). (b) The overlaid experimental UV spectra (full line) of (-)-3 (red) and (+)-3 (blue) and calculated UV spectrum (dash line) of (3*R*,3'*aR*,6'*R*,8*S*)-3

的NOE交叉峰信号表明其相对构型如图3所示。经手性HPLC(IG手性色谱柱,正己烷-乙醇10:1)拆分得到色谱峰面积比接近1:1的(+)-4 $\{[\alpha]_D^{20} +13.7$ (c 0.94, MeOH)}和(-)-4 $\{[\alpha]_D^{20} -10.4$ (c 0.73, MeOH)};进一步通过前述相同的方法指定(+)-4和(-)-4的绝对

构型分别为3*S*,3'*aR*,6'*R*,8*R*和3*R*,3'*aS*,6'*S*,8*S*(图8)。因此,化合物(+)-4和(-)-4的结构得到确定,分别命名为(+)-和(-)-当归二酞内酯酸D[(+)-和(-)-angelidipthalidic acids D]。

外消旋体5为白色无定形粉末,波谱数据显示其为

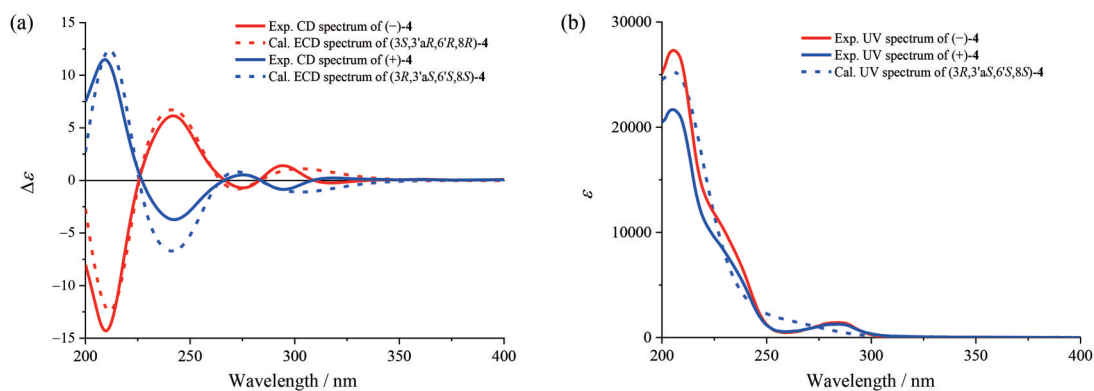


Figure 8 (a) The overlaid experimental CD spectra (full lines) of (-)-4 (red) and (+)-4 (blue) and the calculated ECD spectra (dash lines) of (3*S*,3'*aR*,6'*R*,8*R*)-4 (red) and (3*R*,3'*aS*,6'*S*,8*S*)-4 (blue). (b) The overlaid experimental UV spectra (full lines) of (-)-4 (red) and (+)-4 (blue) and calculated UV spectrum (dash line) of (3*R*,3'*aS*,6'*S*,8*S*)-4

4的同分异构体。比较5和2的NMR谱数据(表1和2)显示二者的差别与4和1的类似。由此推断5是2的环己二烯环脱氢芳构化的衍生物,并得到5的2D NMR谱解析的确证(图2)。特别是根据5的ROESY谱中H-4和H-6'与H-9A的NOE交叉峰信号,确证5的相对构型如图3所示。同样,经手性HPLC拆分得到(+)-5 $\{[\alpha]_D^{20} +42.6 (c 0.97, \text{MeOH})\}$ 和(-)-5 $\{[\alpha]_D^{20} -39.1 (c 0.53, \text{MeOH})\}$,结合CD与计算ECD比较的方法(图9)指定(+)-5和(-)-5的绝对构型分别为3*S*,3'*aS*,6'*S*,8*S*和3*R*,3'*aR*,6'*R*,8*R*。因此,化合物(+)-5和(-)-5的结构得到确定,分别命名为(+)-和(-)-当归二酞内酯酸E [(+)-和(-)-angelidipthalidic acids E]。

外消旋体6为白色无定形粉末,其波谱数据与5的相似,并经2D NMR谱数据分析确定二者为非对映异构体。尤其是,6的ROESY谱中H-8和H-4'A与H-4的NOE交叉峰信号(图3)证明其是5的C-8差向异构体。通过手性HPLC拆分得到峰面积比接近1:1的(+)-6 $\{[\alpha]_D^{20} +72.2 (c 0.18, \text{MeOH})\}$ 和(-)-6 $\{[\alpha]_D^{20} -77.7 (c 0.14, \text{MeOH})\}$,并经实验CD与计算ECD比较的方法

(图10)指定二者的绝对构型分别为3*R*,3'*aR*,6'*R*,8*S*和3*S*,3'*aS*,6'*S*,8*R*。因此,化合物(+)-6和(-)-6的结构得到确定,分别命名为(+)-和(-)-当归二酞内酯酸F [(+)-和(-)-angelidipthalidic acids F]。

外消旋体7为白色无定形粉末,波谱数据显示其为1~3的同分异构体(表1和2)。然而,与1~3的NMR谱数据相比,在7的¹³C NMR谱中,C-3'-C-4'-C-6'-C-7'和C-10'的化学位移发生了独特且显著的改变,其中C-3'-C-6'和C-7'a分别向低场位移了至少 $\Delta\delta_c +2.5$ 、+7.8和+5.2,而C-4'和C-7'分别向高场位移了至少 $\Delta\delta_c -2.5$ 和-3.7。由此推断7中两个苯酞衍生单元的聚合方式发生了改变,并得到2D NMR谱解析的进一步确证(图2)。根据¹H-¹H COSY谱中H-8/H₂-9/H₂-10/H₃-11和H₂-4'/H₂-5'/H-6'/H-7'依次偶合相关的交叉峰,HMBC谱中H-8与C-7'a、H₂-9与C-3'a及H₂-5'和H-7'与C-3的异核远程相关信号,结合它们的化学位移,证明7中的两个苯酞衍生单元拥有3,6',8,3'a连接方式。另外,根据ROESY谱中H₂-4与H-8及H-4'A和H-5'A与H-9A的NOE交叉峰信号,确定7的相对构型如图3所示。经手

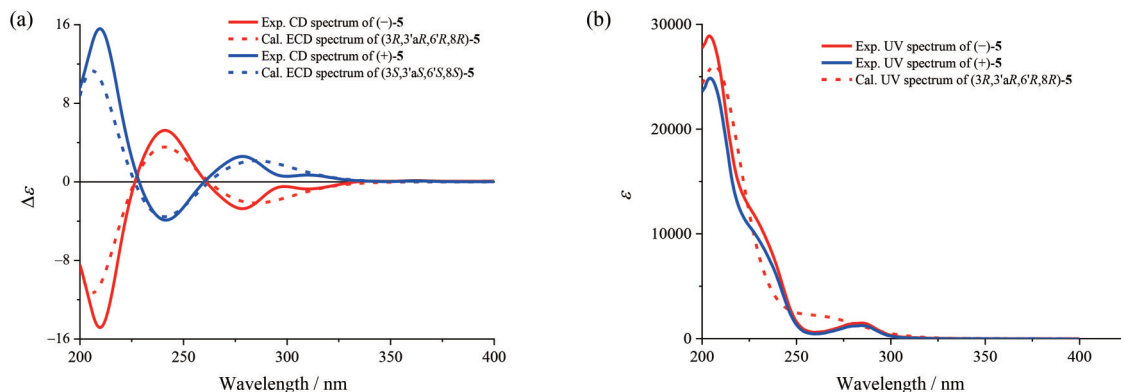


Figure 9 (a) The overlaid experimental CD spectra (full lines) of (-)-5 (red) and (+)-5 (blue) and the calculated ECD spectra (dash lines) of (3*R*,3'*aR*,6'*R*,8*R*)-5 (red) and (3*S*,3'*aS*,6'*S*,8*S*)-5 (blue). (b) The overlaid experimental UV spectra (full lines) of (-)-5 (red) and (+)-5 (blue) and calculated UV spectrum (dash line) of (3*R*,3'*aR*,6'*R*,8*R*)-5

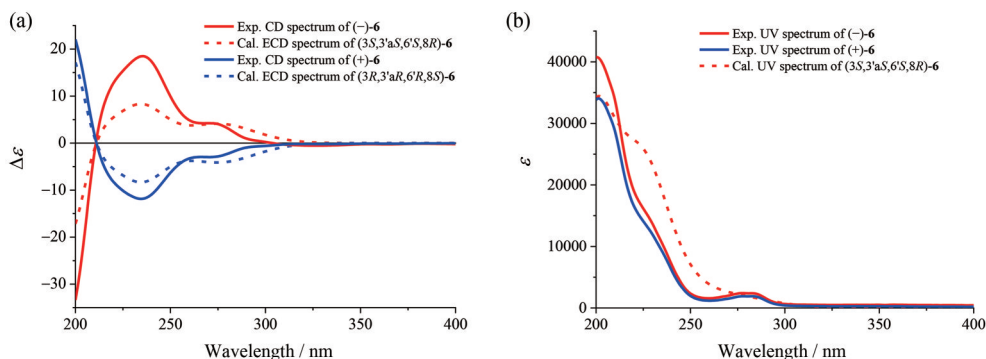


Figure 10 (a) The overlaid experimental CD spectra (full lines) of (-)-6 (red) and (+)-6 (blue) and the calculated ECD spectra (dash lines) of (3*R*,3'*aR*,6'*R*,8*S*)-6 (blue) and (3*S*,3'*aS*,6'*S*,8*R*)-6 (red). (b) The overlaid experimental UV spectra (full lines) of (-)-6 (red) and (+)-6 (blue) and calculated UV spectrum (dash line) of (3*S*,3'*aS*,6'*S*,8*R*)-6

Table 2 NMR spectroscopic data of compounds **5**–**7**. Data (δ) were measured in acetone- d_6 for **5**–**7** (references: $\delta_{\text{HCD}_2\text{COCD}_3} = 2.050$ for ^1H and $\delta_{\text{CD}_3\text{COCD}_3} = 29.840$ for ^{13}C) at 600 MHz for ^1H and 150 MHz for ^{13}C . Proton coupling constants (J) in Hz are given in parentheses. The assignments were based on ^1H - ^1H COSY, HSQC, and HMBC experiments

No.	5		6		7	
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
1		170.1		170.2		170.3
3		94.3		92.0		89.0
3a		150.9		152.0		167.3
4	7.27 d (7.8)	125.0	7.71 d (7.8)	123.1	2.49 m	22.5
5A	7.51 td (7.8, 1.2)	133.1	7.69 t (7.8)	134.5	2.48 m	23.4
5B					2.40 m	
6	7.47 td (7.8, 1.2)	129.2	7.54 t (7.8)	129.6	5.97 dt (9.6, 3.6)	130.1
7	7.72 d (7.8)	125.1	7.76 d (7.8)	125.1	6.07 dt (9.6, 1.8)	117.2
7a		129.0		130.0		123.2
8	2.20 m	51.3	2.22 m	54.2	2.29 m	45.0
9A	1.00 m	37.2	1.26 m	32.4	1.77 m	30.3
9B	0.58 m		0.98 m		0.93 m	
10A	1.21 m	21.7	1.10 m	21.6	1.04 m	22.5
10B	0.82 m		0.98 m		0.99 m	
11	0.62 t (7.2)	14.1	0.70 t (7.2)	14.3	0.76 t (7.2)	14.5
1'		166.1				165.8
3'		206.7		206.7		210.5
3'a		59.0				56.9
4'A	2.51 m	25.0	2.40 m	24.3	2.08 m	21.4
4'B	1.97 m		1.99 m		1.56 m	
5'A	2.11 m	27.2	2.09 m	26.7	2.30 m	22.6
5'B	1.63 m		1.66 m		1.32 m	
6'	3.05 m	36.5	3.06 m	36.4	2.67 m	43.8
7'	7.73 d (6.6)	149.3	7.60 brs	147.1	7.33 d (6.6)	142.3
7'a		136.5		132.6		142.9
8'A	2.36 m	41.9	2.27 m	42.0	2.55 m	41.3
8'B	2.29 m		2.14 m			
9'A	1.36 m	26.9	1.28 m	26.8	1.61 m	26.3
9'BN	1.26 m					
10'	1.17 m	22.8	1.09 m	22.8	1.34 hex (7.2)	22.9
11'	0.78 t (7.2)	14.2	0.74 t (7.2)	14.2	0.89 t (7.2)	14.3

性 HPLC 拆分得到 (+)-**7** $\{[\alpha]_{\text{D}}^{20} +91.5$ (c 0.32, MeOH)} 和 (-)-**7** $\{[\alpha]_{\text{D}}^{20} -96.4$ (c 0.31, MeOH)}, 二者的色谱峰面积比接近 1:1; 经实验 CD 与计算 ECD 比较 (图 11) 指

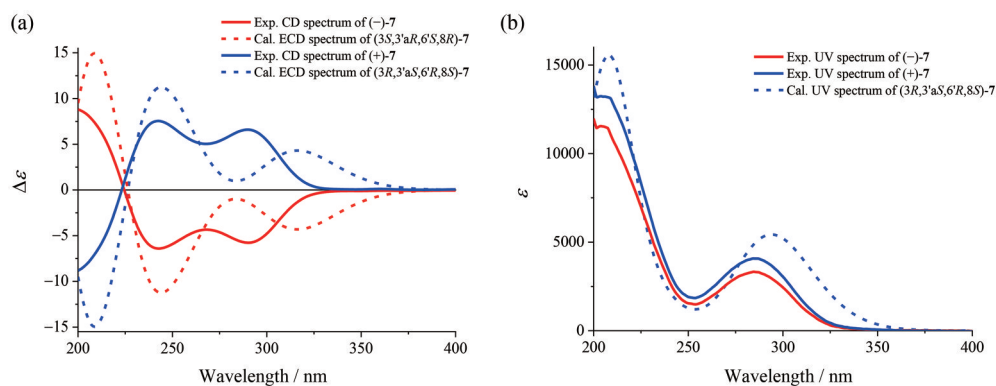


Figure 11 (a) The overlaid experimental CD spectra (full lines) of (-)-**7** (red) and (+)-**7** (blue) and the calculated ECD spectra (dash lines) of (3S,3'aR,6'S,8R)-**7** (red) and (3R,3'aS,6'R,8S)-**7** (blue). (b) The overlaid experimental UV spectra (full lines) of (-)-**7** (red) and (+)-**7** (blue) and calculated UV spectrum (dash line) of (3R,3'aS,6'R,8S)-**7**

定它们分别拥有 3R,3'aS,6'R,8S 和 3S,3'aR,6'S,8R 构型。因此, 化合物 (+)-**7** 和 (-)-**7** 的结构得到确定, 分别命名为 (+)-和 (-)-当归二酞内酯酸 G [(+)-和 (-)-angelidipthalidic acids G]。

外消旋体 **8** 为无色针晶 (丙酮), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} \approx 0$ (c 0.10, MeOH)。根据 (+)-HR-ESI-MS m/z 397.200 6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_5$ 计算值 397.201 0) 和 NMR 谱数据 (表 3), 确定其分子组成为 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_5$ 。比较 **8** 与 **7** 的 NMR 谱数据显示 **8** 的邻二取代苯环的 2 个次甲基 [δ_{H} 7.77 (t, $J = 7.8$ Hz, H-5), δ_{C} 135.5 (C-5)] 和 [δ_{H} 7.52 (d, $J = 7.8$ Hz, H-4), δ_{C} 123.4 (C-4)] 分别取代了 **7** 的 2 个亚甲基 (CH_2 -5 和 CH_2 -4)。由此推断 **8** 是 **7** 的环己二烯环脱氢芳构化的衍生物, 并得到 2D NMR 谱解析的确证 (图 2)。尤其是, 根据 ROESY 谱中 H-4/H-8、H-4'A/H-9A 和 H-5'A/H-9A 的 NOE 交叉峰, 确定 **8** 的相对构型如图 3 所示。在丙酮溶液中得到 **8** 的晶体, 经 X-射线衍射测定和晶体数据解析, 不但确证其为具有 $P2_1/c$ 空间群的消旋体共晶, 而且证实了其相对构型如 ORTEP 图所示 (图 4)。虽然 **8** 经多种手性色谱柱和不同溶剂系统反复尝试, 均未实现对映体拆分, 但是在实验过程中发现 (+)-**7** 和 (-)-**7** 的丙酮- d_6 溶液, 在放置过程中可分别部分芳构化产生并从中分离得到两个产物 $\{[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ 分别为 +84.7 (c 0.11, MeOH) 和 -80.2 (c 0.06, MeOH)}。进一步发现它们的 ^1H NMR 谱数据均与 **8** 相同, 由此确证两个产物分别为 **8** 的光学活性对映体 (+)-**8** 和 (-)-**8**, 并通过实验 CD 与计算 ECD 比较的方法 (图 12) 指定绝对构型分别为 3R,3'aS,6'R,8S 和 3S,3'aR,6'S,8R。因此, 化合物 (+)-**8** 和 (-)-**8** 的结构得到确定, 分别命名为 (+)-和 (-)-当归二酞内酯酸 H [(+)-和 (-)-angelidipthalidic acids H]。

外消旋体 **9** 为无色针晶 (丙酮), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} \approx 0$ (c 0.10, MeOH)。根据 (+)-HR-ESI-MS m/z 415.211 3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_6$ 计算值 415.211 5) 和 NMR 谱数据 (表 3), 确

Table 3 NMR spectroscopic data of compounds **8–10**. Data (δ) were measured in acetone- d_6 (references: $\delta_{\text{HCD2COCD3}} = 2.050$ for ^1H and $\delta_{\text{CD3COCD3}} = 29.840$ for ^{13}C) for **8** and **9** at 600 MHz for ^1H and 150 MHz for ^{13}C , and in methanol- d_4 (references: $\delta_{\text{HCD2OD}} = 3.310$ for ^1H and $\delta_{\text{CD3OD}} = 49.000$ for ^{13}C) for **10** at 500 MHz for ^1H and 125 MHz for ^{13}C . Proton coupling constants (J) in Hz are given in parentheses. The assignments were based on DEPT, ^1H - ^1H COSY, HSQC, and HMBC experiments

No.	8		9		10	
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
1		169.7		167.8		172.0
3		88.2		95.3		92.5
3a		157.0		86.9		163.5
4A	7.52 d (7.8)	123.4	1.78 m	25.7	2.80 m	20.8
4B			1.38 m		2.67 m	
5A	7.77 t (7.8)	135.5	2.01 m	27.6	2.57 m	23.5
5B			1.87 m		2.48 m	
6	7.61 t (7.8)	130.3	4.39 t (4.2)	62.0	6.03 dt (9.6, 4.1)	130.9
7	7.80 d (7.8)	126.0	6.83 d (4.2)	140.3	6.10 dt (9.6, 2.0)	117.1
7a		125.5		131.6		124.5
8	2.48 d (11.3)	50.1	1.88 m	45.1	3.01 dd (10.9, 8.0)	48.5
9A	1.82 m	30.2	1.50 m	30.3	3.79 ddd (10.9, 7.4, 3.8)	69.0
9B	0.94 m		1.11 m			
10A	0.79 m	22.7	1.39 m	21.6	1.00 m	29.1
10B	0.69 m		1.21 m			
11	0.63 t (7.2)	14.2	0.86 t (7.2)	14.4	0.88 t (7.3)	9.7
1'		166.2		165.1		169.8
3'		210.6		115.1		149.8
3'a		57.3		59.9		157.2
4'A	2.15 m	21.5	2.38 dt (11.4, 1.8)	23.0	2.71 m	20.5
4'B	1.65 m		1.32 m		2.31 m	
5'A	2.37 m	22.8	2.00 m	17.2	2.33 m	22.6
5'B	1.37 m		1.35 m		2.08 m	
6'	2.76 m	45.0	3.17 m	38.8	2.77 m	33.0
7'	7.32 d (7.2)	142.2	7.48 d (6.6)	146.2	3.62 dd (7.8, 2.0)	35.7
7'a		144.5		135.8		124.9
8'A	2.59 t (7.2)	41.3	1.88 m	36.2	5.37 d (8.9)	115.2
8'B			1.76 m			
9'A	1.62 m	26.3	1.52 m	25.6	4.60 dt (8.9, 6.7)	68.6
9'B			1.42 m			
10'A	1.34 m	22.9	1.33 m	23.4	1.68 m	31.0
10'B					1.55 m	
11'	0.89 t (7.2)	14.3	0.89 t (7.2)	14.2	0.92 t (7.4)	10.0

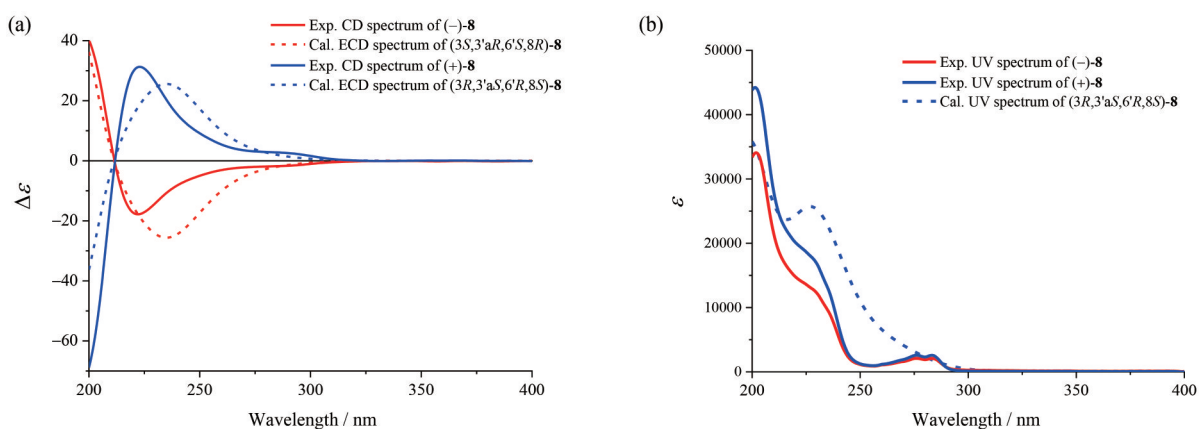


Figure 12 (a) The overlaid experimental CD spectra (full lines) of (-)-**8** (red) and (+)-**8** (blue) and the calculated ECD spectra (dash lines) of (3*S*,3'*aR*,6'*S*,8*R*)-**8** (red) and (3*R*,3'*aS*,6'*R*,8*S*)-**8** (blue). (b) The overlaid experimental UV spectra (full lines) of (-)-**8** (red) and (+)-**8** (blue) and calculated UV spectrum (dash line) of (3*R*,3'*aS*,6'*R*,8*S*)-**8**

定其分子组成为 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_6$, 较**1**多1个氧原子。比较**9**和**1**的NMR谱数据(表1和3), 发现主要差别是**9**的1个

连氧次甲基 [δ_{H} 4.39 (t, $J = 4.2$ Hz, H-6), δ_{C} 62.0 (C-6)]、1个连氧季碳 [δ_{C} 86.9 (C-3a)] 和1个缩酮季碳 [δ_{C}

115.1 (C-3')] 分别取代了 **1** 的 sp^2 次甲基 (CH-6)、季碳 (C-3a) 和羰基 (C-3')。由此, 推断 **9** 是 **1** 的氧化衍生物, 并通过 2D NMR 谱解析确定了其结构。根据 ^1H - ^1H COSY 谱中的交叉峰信号 $\text{H}_2\text{-4}/\text{H}_2\text{-5}/\text{H-6}/\text{H-7}$ 、 $\text{H}_2\text{-4}'/\text{H}_2\text{-5}'/\text{H-6}'$ 、 $\text{H-7}'/\text{H-6}'/\text{H-8}/\text{H}_2\text{-9}/\text{H}_2\text{-10}/\text{H}_3\text{-11}$ 和 $\text{H}_2\text{-8}'/\text{H}_2\text{-9}'/\text{H}_2\text{-10}'/\text{H}_3\text{-11}'$, 确定 **9** 的分子中存在氢之间依次偶合的结构片段 (图2)。在 HMBC 谱中, H-7 与 C-1 和 C-3a, H-8 与 C-3a 以及 $\text{H}_2\text{-9}$ 与 C-3 的异核远程相关信号, 结合它们的化学位移, 证明 **9** 中存在一个 C-3a 和 C-6 分别连氧的丁基四氢苯酐单元。同时, 根据 $\text{H}_2\text{-4}'$ 与 C-3'a, H-7' 与 C-1' 和 C-3'a 及 $\text{H}_2\text{-8}'$ 与 C-3' 和 C-3'a 的 HMBC 信号, 结合它们的化学位移, 推定还有一个 C-3' 连氧的丁基四氢苯酐单元。此外, 由 $\text{H}_2\text{-4}'$ 与 C-3 的 HMBC 信号, 确定连氧季碳 C-3 通过 C-3'a 与 C-4' 相连。根据分子组成以及 C-3a 与 C-3' 的化学位移, 推断这两个碳通过共享 1 个氧原子连接。因此, **9** 的平面结构确定为如图 2 所示。在 **9** 的 ROESY 谱中未能显示可用于准确确定相对构型的信号。在丙酮溶液中得到 **9** 的单晶, 经 X-射线衍射数据分析显示其为拥有 $P2_1/n$ 空间群的外消旋体混晶, 并确定相对构型如图 4 所示。经手性 HPLC 拆分得到色谱图峰面积比接近 1:1 的 (+)-**9** $\{[\alpha]_D^{20} +52.1 (c 0.05, \text{MeOH})\}$ 和 (-)-**9** $\{[\alpha]_D^{20} -57.5 (c 0.04, \text{MeOH})\}$, 通过实验 CD 与计算 ECD 比较 (图 13) 指定绝对构型分别为 $3R, 3'R, 3aR, 3'aR, 6R, 6'R, 8R$ 和 $3S, 3'S, 3aS, 3'aS, 6S, 6'S, 8S$ 。因此, 化合物 (+)-**9** 和 (-)-**9** 的结构得到确定, 分别命名为 (+)-和 (-)-当归二酐内酯醇 A [(+)-和 (-)-angelidipthalidols A]。

外消旋体 **10** 为无色黏稠油状物, $[\alpha]_D^{20} \approx 0 (c 0.24, \text{MeOH})$ 。根据 (-)-HR-ESI-MS m/z 411.181 5 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_6$ 计算值 411.181 3) 和 NMR 谱数据 (表 3), 确定其分子组成为 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_6$ 。比较 **10** 和 **1** 的 NMR 谱数据 (表 1 和 3), 显示主要差别是 **10** 的 2 个连氧次甲基、1

个三取代和 1 个四取代双键分别取代了 **1** 的 2 个亚甲基、1 个亚甲基和 1 个酮羰基及 1 个三取代双键。由此, 推断 **10** 中两个苯酐衍生单元的聚合方式发生了改变, 并得到 2D NMR 谱解析的确定。根据 ^1H - ^1H COSY 谱中的交叉峰 $\text{H}_2\text{-4}/\text{H}_2\text{-5}/\text{H-6}/\text{H-7}$ 、 $\text{H}_2\text{-4}'/\text{H}_2\text{-5}'/\text{H-6}'$ 、 $\text{H-7}'/\text{H-6}'/\text{H-8}/\text{H-9}/\text{H}_2\text{-10}/\text{H}_3\text{-11}$ 和 $\text{H-8}'/\text{H-9}'/\text{H}_2\text{-10}'/\text{H}_3\text{-11}'$, 推定 **10** 中存在氢之间依次偶合的结构片段 (图2)。根据 HMBC 谱中 H-7 与 C-1 和 C-3a、 $\text{H}_2\text{-4}$ 与 C-3 和 C-7a 以及 H-8 与 C-3a 的异核远程相关信号, 结合它们的化学位移, 推断 **10** 拥有一个 9-羟基丁基二氢苯酐单元。同时, 根据 $\text{H}_2\text{-4}'$ 与 C-3' 和 C-7'a、H-7' 与 C-1' 和 C-3'a 及 H-8' 与 C-3' 和 C-3'a 的 HMBC 信号, 结合它们的化学位移, 确定还有一个 9'-羟基丁基四氢苯酐单元。此外, 由 H-7' 与 C-3、C-3a 和 C-8 的 HMBC 信号, 确定两个苯酐衍生单元拥有 3.7', 8.6' 连接方式。因此, **10** 的平面结构确定为如图 2 所示。根据 **10** 的 ROESY 谱中 H-4'A 与 H-8' 的 NOE 交叉峰确定环外双键为 Z 型。同时, 由 H-7' 与 H-4A 和 H-8 的 NOE 交叉峰信号推断这些氢取向四元环的同侧, 而 H-5'B 与 H-9 的 NOE 交叉峰信号表明它们取向四元环的另一侧。经手性 HPLC 拆分得到色谱峰面积比接近 1:1 的 (+)-**10** $\{[\alpha]_D^{20} +120.0 (c 0.18, \text{MeOH})\}$ 和 (-)-**10** $\{[\alpha]_D^{20} -123.8 (c 0.18, \text{MeOH})\}$, 并经实测 CD 与计算 ECD 谱比较^[25], 结合计算 NMR 和 DP4+ 概率分析^[26,27], 对包括侧链上手性中心 (C-9 和 C-9') 在内的构型进行了初步确定。在保持环上构型不变而改变 C-9 和 C-9' 构型的情况下, 计算 $(3R, 6'S, 7'S, 8R, 9S, 9'R)$ -**10**、 $(3R, 6'S, 7'S, 8R, 9S, 9'S)$ -**10**、 $(3R, 6'S, 7'S, 8R, 9R, 9'R)$ -**10** 和 $(3R, 6'S, 7'S, 8R, 9R, 9'S)$ -**10** 得到的 ECD 谱均与 (-)-**10** 的实测 CD 谱图匹配良好 (图 14)。由此可知, (-)-**10** 的 CD 谱 Cotton 效应主要取决于结构中四元环部分的构型 $3R, 6'S, 7'S, 8R$, 而 C-9 和 C-9' 的构型对其影响很小。进一步计算 $(3R, 6'S, 7'S, 8R, 9S, 9'R)$ -**10**、 $(3R, 6'S, 7'S, 8R,$

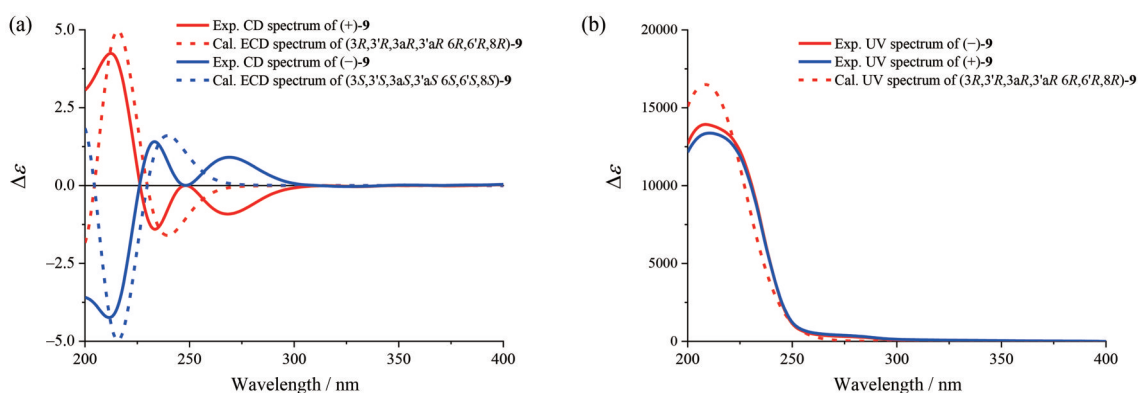


Figure 13 (a) The overlaid experimental CD spectra (full lines) of (+)-**9** (red) and (-)-**9** (blue) and the calculated ECD spectra (dash lines) of $(3R, 3'R, 3aR, 3'aR, 6R, 6'R, 8R)$ -**9** (red) and $(3S, 3'S, 3aS, 3'aS, 6S, 6'S, 8S)$ -**9** (blue). (b) The overlaid experimental UV spectra (full lines) of (-)-**9** (red) and (+)-**9** (blue) and calculated UV spectrum (dash line) of $(3R, 3'R, 3aR, 3'aR, 6R, 6'R, 8R)$ -**9**

9*S*,9'*S*)-**10**、(3*R*,6'*S*,7'*S*,8*R*,9*R*,9'*R*)-**10** 和 (3*R*,6'*S*,7'*S*,8*R*,9*R*,9'*S*)-**10** 的 ¹H 和 ¹³C NMR 数据, 经 DP4+ 概率分析显示 (3*R*,6'*S*,7'*S*,8*R*,9*S*,9'*R*)-**10** 的可能性达 100% (表 4), 故此 (-)-和 (+)-**10** 绝对构型分别指定为 3*R*,6'*S*,7'*S*,8*R*,9*S*,9'*R* 和 3*S*,6'*R*,7'*R*,8*S*,9*R*,9'*S*。因此, 化合物 (+)-**10** 和 (-)-**10** 的结构得到确定, 分别命名为 (+)-和 (-)-当归二酞内酯醇 B [(+)-和 (-)-angelidiphthalidols B]。

化合物 (+)-/(-)-**1**-(+)-/(-)-**6** 为单内酯型 3.3'a,8.6'-连接的二聚酞衍生物, 而 (+)-/(-)-**7** 和 (+)-/(-)-**8** 为单内酯型 3.6',8.3'a-连接的二聚酞衍生物。经文献检索, 目前仅从伞形科藁本属常用中药川芎及同属植物中分离报道了 3 个单内酯型 3.3'a,8.6'-连接的二聚酞 chuanxiongdiolide R1^[28]、chuanxiongdiolide R3^[29] 及 angeolide 衍生甲酯^[30] 和 1 个单内酯型 3.6',8.3'a-连接的二聚酞 chuanxiongdiolide R7^[31], 均为甲酯。其中, chuanxiongdiolides R1 和 R3 是光学活性体, 分别利用 CD 激子手性及计算 ECD 的方法确定了它们的绝对构型, 而 angeolide 衍生甲酯^[30] 和 chuanxiongdiolide R7^[31] 是外消旋体, 分别经手性拆分后通过比较实测 CD 与计算 ECD 确定了它们的绝对构型。特别是, chuanxiongdiolide R7 的结构及相对构型通过单晶 X-射线衍射得到进一步确证。根据已报道化合物的比旋光、CD 谱和 HPLC 拆分色谱情况, 在藁本属植物中单内酯型 3.3'a,8.6'-连接的二聚酞衍生物以对映体非等量的形式得

到, 而 3.6',8.3'a-连接的二聚酞 chuanxiongdiolide R7 以外消旋体获得。另外, 迄今从伞形科当归属和藁本属植物中分离报道了 10 个双内酯型 3.3'a,8.6'-连接的二聚酞 angeolide^[24,32]、tokinolide B^[33-35]、isotokinolide B^[34]、当归双藁本内酯 A^[34]、ansaspirolide^[36,37] 和 angesinenolide F^[8,32]、dehydrotokinolide B^[38,39]、(3'*Z*)-(3*S*,8*S*,3'a*S*,6'*R*)-4,5-dehydro-3.3'a,8.6'-diligustilide^[29]、gaobennolides A 和 B^[32], 以及两个 3.6',8.3'a-连接的双内酯型二聚酞 E-232^[32,40] 和 *rel*-(3*Z*)-(3*aR*,6*S*,3'*R*,8'*S*)-3*a*.8'.6.3'-diligustilide^[41]。其中, angeolide^[24]、tokinolide B^[35] 和 dehydrotokinolide B^[39] 经单晶 X 射线衍射确证均为外消旋体并确定了它们相对构型; (3'*Z*)-(3*S*,8*S*,3'a*S*,6'*R*)-4,5-dehydro-3.3'a,8.6'-diligustilide^[29] 的比旋光度较大、CD 谱中有明显的 Cotton 效应峰, 经 ECD 计算确定了其绝对构型; gaobennolides A 和 B^[32] 为经 ECD 计算确定绝对构型的一对光学活性的 3'-差向异构体; 其他均未进行手性拆分和绝对构型确定。因此, 不论是单内酯型还是双内酯型的 3.3'a,8.6'-或 3.6',8.3'a-连接二聚酞衍生物, 尽管它们均可能由 (*Z*)-或/和 (*E*)-藁本内酯或洋川芎内酯 A 等酞类衍生物经双分子 Diels-Alder 环化反应产生^[42], 但是在不同植物中, 不同环化形式的生物合成控制的立体选择性程度不同; 它们的手性拆分、对映体非等量及其形成过程, 以及立体异构体对药效作用的功效等值得进一步关注和深入研究。

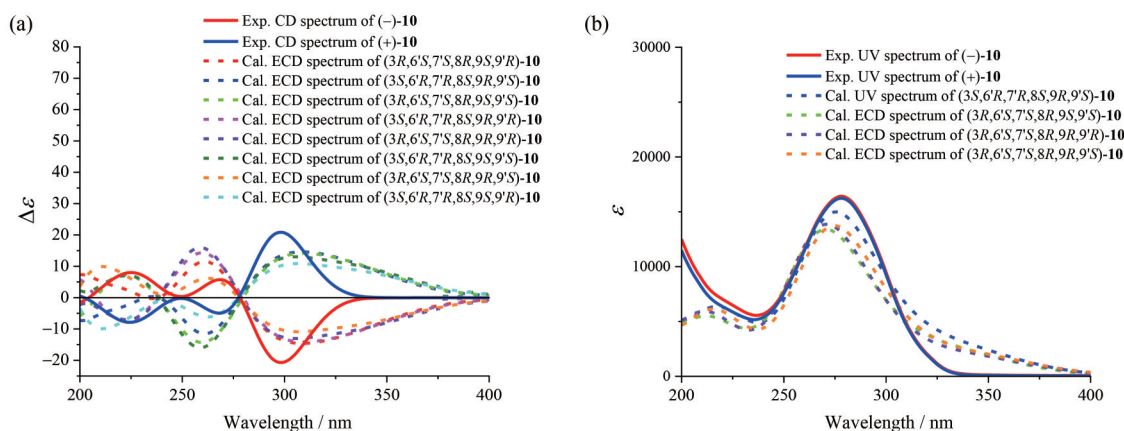


Figure 14 (a) The overlaid experimental CD spectra (full lines) of (-)-**10** (red) and (+)-**10** (blue) and the calculated ECD spectra (dash lines) of (3*R*,6'*S*,7'*S*,8*R*,9*S*,9'*R*)-**10** (red), (3*S*,6'*R*,7'*R*,8*S*,9*R*,9'*S*)-**10** (blue), (3*R*,6'*S*,7'*S*,8*R*,9*S*,9'*S*)-**10** (green), (3*S*,6'*R*,7'*R*,8*S*,9*R*,9'*R*)-**10** (pink), (3*R*,6'*S*,7'*S*,8*R*,9*R*,9'*R*)-**10** (purple), (3*S*,6'*R*,7'*R*,8*S*,9*S*,9'*S*)-**10** (olive green), (3*R*,6'*S*,7'*S*,8*R*,9*R*,9'*S*)-**10** (orange), and (3*S*,6'*R*,7'*R*,8*S*,9*S*,9'*R*)-**10** (cyan). (b) The overlaid experimental UV spectra (full lines) of (-)-**10** (red) and (+)-**10** (blue) and calculated UV spectrum (dash line) of (3*S*,6'*R*,7'*R*,8*S*,9*R*,9'*S*)-**10** (blue), (3*R*,6'*S*,7'*S*,8*R*,9*S*,9'*S*)-**10** (green), (3*R*,6'*S*,7'*S*,8*R*,9*R*,9'*R*)-**10** (purple), and (3*R*,6'*S*,7'*S*,8*R*,9*R*,9'*S*)-**10** (orange)

Table 4 DP4+ analysis of (3*R*,6'*S*,7'*S*,8*R*,9*S*,9'*R*)-**10**, (3*R*,6'*S*,7'*S*,8*R*,9*S*,9'*S*)-**10**, (3*R*,6'*S*,7'*S*,8*R*,9*R*,9'*R*)-**10** and (3*R*,6'*S*,7'*S*,8*R*,9*R*,9'*S*)-**10**

	(3 <i>R</i> ,6' <i>S</i> ,7' <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,9' <i>R</i>)- 10	(3 <i>R</i> ,6' <i>S</i> ,7' <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,9' <i>S</i>)- 10	(3 <i>R</i> ,6' <i>S</i> ,7' <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,9' <i>R</i>)- 10	(3 <i>R</i> ,6' <i>S</i> ,7' <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,9' <i>S</i>)- 10
DP4 + (H data) /%	100.00	0.00	0.00	0.00
DP4 + (C data) /%	4.70	0.00	95.17	0.13
DP4 + (all data) /%	100.00	0.00	0.00	0.00

关于单内酯和双内酯型 3.3'a,8.6'-和 3.6',8.3'a-连接的二聚酐衍生物的相对构型,早期文献中主要根据同一苯酐衍生单元螺内酯氧原子(O-2)对H-8的去屏蔽效应确定^[33]。当O-2和H-8取向相同时,H-8被去屏蔽,共振信号的化学位移明显位移相对低场(如 angeolide^[24]、E-232^[40]和 isotokinolide B^[34], $\delta_{\text{H-8}}$ 2.82和2.55);当O-2和H-8取向相反时,去屏蔽效应消失,H-8共振信号的化学位移明显位移相对高场(如 tokinolide B^[33,34]和 *rel*-(3*Z*)-(3*aR*,6*S*,3'*R*,8'*S*)-3*a*.8',6.3'-diligustilide^[41], $\delta_{\text{H-8}}$ 1.67和1.60)。但是当H-8共振信号的化学位移出现在 $\delta_{\text{H-8}}$ 2.4~1.8之间时,难以借助O-2对H-8的去屏蔽效应对其相对构型进行区分和解释,如文献报道与 angeolide 具有相同相对构型的 (3'*Z*)-(3*S*,8*S*,3'*aS*,6'*R*)-4,5-dehydro-3.3',8.6'-diligustilide 和 chuanxiongdiolide R3^[29]的H-8共振信号的化学位移分别为 $\delta_{\text{H-8}}$ 2.32和2.23,而与 tokinolide B^[32,33]具有相同相对构型的 dehydrotokinolide B^[38,39]和 chuanxiongdiolide R1^[28]的H-8共振信号的化学位移分别为 $\delta_{\text{H-8}}$ 1.94和1.84;尤其是相对构型相同的 ansapirolide^[36]和当归双藁本内酯A^[33](O-2和H-8取向相反),其H-8共振信号的化学位移分别为 $\delta_{\text{H-8}}$ 2.26和2.08。

在 (+)-/(-)-1-(+)-/(-)-8 结构鉴定及其NMR数据准确归属的基础上,结合文献已报道相关化合物及其NMR数据,作者发现 3.3'a,8.6'-和 3.6',8.3'a-连接的二聚酐衍生物的相对构型,不但与NMR谱中H-8的化学位移相关,而且与C-3和C-9的化学位移密切相关,经总结获得以下有一定特点、可供参考的信息。以丙酮-*d*₆或氯仿-*d*为溶剂时,①在O-2和H-8取向相同且丙基与桥乙基取向相反的情况下,H-8被O-2去屏蔽,共振信号的化学位移 $\delta_{\text{H-8}}$ 处在 2.23~2.82之间;同时,C-3和C-9的共振信号均出现在相对低场,化学位移分别处在 $\delta_{\text{C-3}}$ 93.7~95.8和 $\delta_{\text{C-9}}$ 35.9~36.9之间[如 angeolide^[24]、isotokinolide B^[34]、E-232^[40]、(3'*Z*)-(3*S*,8*S*,3'*aS*,6'*R*)-4,5-dehydro-3.3'a,8.6'-diligustilide 和 chuanxiongdiolide R3^[29]];②在H-8与O-2取向相反且丙基与桥乙基取向相同的情况下,O-2对H-8无去屏蔽效应,H-8共振信号的化学位移 $\delta_{\text{H-8}}$ 处在 1.60~1.94之间;但由于丙基与O-2及桥乙基取向相同,相互作用增强,C-3和C-9共振信号均处于相对高场,化学位移分别处在 $\delta_{\text{C-3}}$ 87.9~90.8和 $\delta_{\text{C-9}}$ 27.9~30.3之间(如 1、4、7、8、tokinolide B^[33,34]、dehydrotokinolide B^[38,39]、chuanxiongdiolide R1^[42]和 angeolide 衍生甲酯^[30]);③在H-8与O-2取向相反且丙基与桥乙基取向也相反的情况下,O-2对H-8无去屏蔽效应,但H-8处于苯环或环己烯的去屏蔽区,H-8共振信号的化学位移处在 $\delta_{\text{H-8}}$ 2.08~2.26之间;C-3和C-9

共振信号的化学位移分别处在 $\delta_{\text{C-3}}$ 90.7~95.2和 $\delta_{\text{C-9}}$ 31.6~32.6之间(如 3、6、ansapirolide^[36]和当归双藁本内酯A^[34]);④在H-8与O-2取向相同且丙基与桥乙基取向也相同的情况下,H-8被O-2去屏蔽,共振信号的化学位移 $\delta_{\text{H-8}}$ 出现在 2.10~2.33之间;同时,C-3和C-9的共振信号均出现在相对低场,化学位移分别处在 $\delta_{\text{C-3}}$ 94.3~97.0和 $\delta_{\text{C-9}}$ 35.7~37.2之间(如 2、5、angesinenolide F^[8]、gaobennolides A和B^[32])。以上数据显示,由于相对构型改变,环系中H-8和C-3的化学位移变化有一定规律,但是不同相对构型化合物的 $\delta_{\text{H-8}}$ 和 $\delta_{\text{C-3}}$ 数据变化范围存在交叉现象,因此用它们判断相对构型会导致错误。然而,在相对构型不同的化合物中,环外C-9的化学位移的变化范围相对较小,因此用C-9的化学位移值判断它们的相对构型的可靠性较高,即如果 $\delta_{\text{C-9}}$ 处在 27.9~30.3之间,H-8与O-2取向相反且丙基与桥乙基取向相同;如果 $\delta_{\text{C-9}}$ 处在 31.6~32.6之间,H-8和O-2取向相反且丙基与桥乙基取向也相反;如果 $\delta_{\text{C-9}}$ 处在 35.7~37.2之间,H-8与O-2取向相同,但不能区分丙基与桥乙基的相对取向。此外,可借助C-3'的化学位移很容易区分单内酯型二聚酐衍生物的连接方式,在 $\delta_{\text{C-3'}} < 209.0$ 时为 3.3'a,8.6'-连接方式(如 1~6、chuanxiongdiolide R1^[28]、chuanxiongdiolide R3^[29]和 angeolide 衍生甲酯^[30]),在 $\delta_{\text{C-3'}} > 210.0$ 时为 3.6',8.3'a-连接方式(如 7、8和 chuanxiongdiolide R7^[32]);但是对于双内酯型的二聚酐衍生物,尚未发现可用于区分连接方式的NMR特征。

以上研究结果,证明“归头”存在数目众多未曾发现的二聚酐类化学成分,增添了当归及同属植物化学成分的结构多样性。尤其是,这些二聚酐类成分均以外消旋体的形式分离获得,且发现 3和7在氘代丙酮溶液中长期放置可发生芳构化生成 6和8,这些发现不但为当归化学成分及其药效作用等研究提供了新的挑战,也为当归储存和应用方法对相关成分变化或转化及其药效作用的潜在影响,提供了科学依据和值得进一步深入探究的科学问题。尽管文献曾报道通过 tokinolide B 转化得到与 1 相对构型相同的外消旋混合物,然而文献^[43,44]并没有对其进行拆分且没有确定绝对构型,本文首次从天然生物资源分离鉴定其结构,且首次通过手性拆分和ECD计算确定其绝对构型。(+)-/(-)-9是除 chaxiongolide B^[45]之外仅有的 3*a*,3'-环氧-3.3'a,8.6'-连接双内酯型二聚酐衍生物,且首次实现这类结构的手性拆分和绝对构型确定。另外,在“归头”水提取物中 (+)-/(-)-1-(+)-/(-)-10 属于微量成分,分离得到的样品量有限,目前仅在抑制 RAW 264.7 细胞分泌 TNF- α 和保护 APAP 引起 HepG2 细胞损伤作用等

体外模型上,对消旋体 **1**、**3**~**5** 和 **7** 以及拆分后的 (+)-/(-)-**1**、(+)-/(-)-**3**、(+)-/(-)-**5** 和 (+)-/(-)-**7** 进行了初步筛选,均未发现明显的活性,但是不能排除在其他模型上的潜在活性或作用,值得通过合成或转化获得足够样品后深入探究。

实验部分

AUTOPOL V 型旋光测定仪 (美国 Rudolph 公司), Nicolet impact 5700 型傅立叶变换红外光谱仪 (美国 Thermo Electron Corporation 公司), JASCO V-650 型紫外光谱仪、JASCO J-815 型 CD 测定仪 (日本 JASCO 公司), Bruker 500 型核磁共振仪 (德国 Bruker 公司) 或者 SYS-600 型核磁共振仪 (美国 Varian 公司), Q Exactive Focus 型质谱仪 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司), XtaLAB Synergy 型单晶衍射仪 (日本 Rigaku 公司), SSI-1500 型高效液相色谱仪 (美国 Scientific Systems 公司), Sephadex LH-20 (瑞典 Amersham Pharmacia 公司), HP-20 型大孔吸附树脂、CHP 20P 型 MCI 树脂 (日本 Mitsubishi Chemical 公司), PFP C18 半制备色谱柱 (日本大曹株式会社), IC 手性半制备色谱柱、IG 手性半制备色谱柱 (日本大赛璐公司), 柱色谱硅胶 (200~300 目) 及薄层色谱用硅胶 GF₂₅₄ (青岛海洋化工厂生产)。所有试剂若无特别说明,均购自北京化工厂,级别为分析纯或色谱纯。

当归头于 2016 年 10 月购自甘肃省漳县,由中国医学科学院药物研究所马林副研究员鉴定为当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 头,生药样本保存于中国医学科学院药物研究所药用植物标本室 (标本号: ID-S-2751)。

1 提取与分离

干燥当归头 97 kg 粉碎以后,用蒸馏水煎煮提取,每次用水约 300 L,煮沸后继续煎煮 30 min,提取 3 次,过滤,合并滤液,减压回收溶剂至 120 L。浓缩液用 HP-20 大孔吸附树脂 (75 kg) 柱色谱分离,依次用水 (650 L)、50% 乙醇 (500 L) 和 95% 乙醇 (250 L) 洗脱。洗脱液分别减压回收溶剂得到相应的部分 (A~C)。其中, B 部分 (1.6 kg) 用水溶解后,用 CHP 20P 型 MCI 树脂柱色谱分离,依次用水 (200 L)、30% 乙醇 (60 L)、50% 乙醇 (60 L) 和 95% 乙醇 (60 L) 洗脱,洗脱液分别减压回收溶剂得到组分 B1~B4。组分 B4 (10 g) 和 C (135 g) 合并后,用硅胶柱色谱分离,以石油醚-乙酸乙酯为溶剂梯度洗脱,经 TLC 或 HPLC 监测合并组成成分相同或相似的洗脱流分、回收溶剂后,得到组分 C1~C20。C14 (1.08 g) 经硅胶柱色谱分离,以二氯甲烷-乙酸乙酯为流动相梯度洗脱得到 C14-1~C14-6。其中,组分 C14-4 (120 mg) 经制备薄层色谱 (石油醚-乙

酸乙酯, 1:1) 和反相半制备 HPLC (PFP C18 色谱柱, 58% 甲醇, 2.0 mL·min⁻¹) 依次分离得到 **10** ($t_R = 15.3$ min, 3.9 mg), 随后用手性正相半制备 HPLC (IG 手性色谱柱, 正己烷-乙醇, 3:1, 2.0 mL·min⁻¹) 拆分获得 (-)-**10** ($t_R = 27.2$ min, 1.8 mg) 和 (+)-**10** ($t_R = 34.5$ min, 1.7 mg)。组分 C19 (3.1 g) 经 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱分离, 石油醚-氯仿-甲醇 (5:5:1) 洗脱得到 C19-1~C19-6。其中, C19-2 (114 mg) 经制备薄层色谱 (二氯甲烷-丙酮, 10:1) 和反相半制备 HPLC (PFP C18 色谱柱, 68% 甲醇, 3.0 mL·min⁻¹) 依次分离得到 **5** ($t_R = 28.2$ min, 7.7 mg) 和 **2** ($t_R = 31.4$ min, 10.2 mg), 并分别用手性正相半制备 HPLC (IG 手性色谱柱, 正己烷-乙醇, 10:1, 2.0 mL·min⁻¹) 拆分获得 (-)-**2** ($t_R = 24.5$ min, 4.1 mg) 和 (+)-**2** ($t_R = 25.3$ min, 4.6 mg) 及 (-)-**5** ($t_R = 25.1$ min, 2.8 mg) 和 (+)-**5** ($t_R = 28.2$ min, 3.2 mg)。组分 C20 (6.8 g) 经硅胶柱色谱分离, 以二氯甲烷和甲醇为溶剂梯度洗脱, 得到 C20-1~C20-7; C20-3 (175.4 mg) 再经 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱分离, 石油醚-氯仿-甲醇 (5:5:1) 洗脱, 得到 C20-3-1~C20-3-4。其中, C20-3-2 (165.3 mg) 经反相半制备 HPLC (PFP C18 色谱柱, 70% 甲醇, 2.0 mL·min⁻¹) 分离得到 **4** ($t_R = 48.2$ min, 41.0 mg) 和 **8** ($t_R = 59.1$ min, 1.5 mg); **4** 用手性正相半制备 HPLC (IG 手性色谱柱, 正己烷-乙醇, 10:1, 2.0 mL·min⁻¹) 拆分获得 (+)-**4** ($t_R = 38.9$ min, 9.4 mg) 和 (-)-**4** ($t_R = 44.1$ min, 9.6 mg)。组分 C20-4 (265.1 mg) 经 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱分离, 石油醚-氯仿-甲醇 (5:5:1) 洗脱, 得到 C20-4-1~C20-4-3; 其中, C20-4-2 (165.3 mg) 经反相半制备 HPLC (PFP C18 色谱柱, 70% 甲醇, 2.0 mL·min⁻¹) 分离得到 **3** ($t_R = 32.7$ min, 11.1 mg)、**9** ($t_R = 41.2$ min, 1.6 mg)、**1** ($t_R = 48.5$ min, 68.0 mg) 和 **7** ($t_R = 51.3$ min, 7.6 mg)。消旋体 **1**、**3**、**7** 和 **9** 分别用手性正相半制备 HPLC (IG 手性色谱柱) 拆分; 以正己烷-乙醇 (10:1, 2.0 mL·min⁻¹) 为流动相获得 (-)-**1** ($t_R = 22.3$ min, 19.9 mg) 和 (+)-**1** ($t_R = 30.1$ min, 20.1 mg), (-)-**7** ($t_R = 24.4$ min, 3.1 mg) 和 (+)-**7** ($t_R = 35.2$ min, 3.2 mg); 以正己烷-乙醇 (8:1, 2.0 mL·min⁻¹) 为流动相获得 (-)-**3** ($t_R = 37.9$ min, 3.4 mg) 和 (+)-**3** ($t_R = 41.2$ min, 3.3 mg); 以正己烷-乙醇 (9:1, 2.0 mL·min⁻¹) 为流动相获得 (+)-**9** ($t_R = 30.2$ min, 0.5 mg) 和 (-)-**9** ($t_R = 36.3$ min, 0.4 mg)。其中, (+)-**7** 和 (-)-**7** 贮存中各产生一个主产物, 分别用半制备 HPLC (IG 手性色谱柱, 正己烷-乙醇, 10:1, 2.0 mL·min⁻¹) 分离得到 (+)-**8** ($t_R = 27.4$ min, 1.1 mg) 和 (-)-**8** ($t_R = 28.9$ min, 0.6 mg)。在室温贮存中 **3** 产生一个主产物, 用反相半制备 HPLC (PFP C18 色谱柱, 72% 甲醇, 2.0 mL·min⁻¹) 分离得到 **6** ($t_R = 26.2$ min, 4.4 mg), 并用手性正相半制备

HPLC (IC手性色谱柱, 正己烷-乙醇, 8:1, 2.0 mL·min⁻¹) 拆分获得 (+)-**6** ($t_R = 24.6$ min, 1.8 mg) 和 (-)-**6** ($t_R = 41.0$ min, 1.4 mg)。

2 结构鉴定

外消旋体 **1**: 无色针晶, mp 175~176 °C; $[\alpha]_D^{20}$ 0 (c 0.10, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 206 (4.74), 288 (4.11) nm; IR ν_{max} 3 428, 3 051, 2 959, 2 874, 2 636, 1 762, 1 717, 1 615, 1 466, 1 404, 1 380, 1 342, 1 247, 1 217, 1 126, 1 074, 1 043, 1 015, 988, 950, 893, 829, 757, 708, 670, 577 cm⁻¹; ¹H NMR (acetone- d_6 , 600 MHz)、¹³C NMR (acetone- d_6 , 150 MHz) 数据见表 1。 (+)-HR-ESI-MS m/z 421.197 4 [M+Na]⁺ (C₂₄H₃₀O₅Na 计算值 421.198 6)。 X-ray 单晶衍射数据: C₂₄H₃₀O₅, $M = 398$, 单斜晶系 (monoclinic), $a = 9.732$ 9 (2) Å, $b = 18.198$ 7 (3) Å, $c = 12.573$ 3 (3) Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 102.279$ (2)°, $\gamma = 90^\circ$, $V = 2$ 176.11 (8) Å³, $\rho = 1.216$ g·cm⁻³, spacegroup $P2_1/c$, $T = 120$ K, $Z = 4$, $\mu(\text{Cu K}\alpha) = 0.680$ mm⁻¹。 收集 19 753 个单晶衍射数据, 其中 3 843 个独立衍射数据, $R_{int} = 0.023$ 9, $R_1 = 0.059$ 3 [$I > 2\sigma(I)$], $wR_2 = 0.157$ 6 [$I > 2\sigma(I)$], $R_1 = 0.067$ 7 (all data), $wR_2 = 0.169$ 6 (all data), $F^2 = 1.026$; CCDC: 2 201 773。 (+)-**1**: $[\alpha]_D^{20} +112.0$ (c 0.70, MeOH); CD (MeOH): 221 ($\Delta\epsilon +5.35$), 238 ($\Delta\epsilon -0.22$), 252 ($\Delta\epsilon +0.49$), 271 ($\Delta\epsilon -0.54$), 303 ($\Delta\epsilon +8.31$) nm; (-)-**1**: $[\alpha]_D^{20} -120.1$ (c 0.69, MeOH); CD (MeOH): 222 ($\Delta\epsilon -5.63$), 238 ($\Delta\epsilon +0.82$), 252 ($\Delta\epsilon -0.24$), 271 ($\Delta\epsilon +1.17$), 303 ($\Delta\epsilon -10.59$) nm。

外消旋体 **2**: 白色无定形粉末; $[\alpha]_D^{20}$ 0 (c 0.10, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 204 (4.53), 290 (3.98) nm; IR ν_{max} 2 963, 2 931, 2 874, 2 615, 1 702, 1 668, 1 645, 1 603, 1 406, 1 366, 1 331, 1 253, 1 223, 1 207, 1 136, 1 058, 969, 879, 845, 787, 744, 710, 683, 613 cm⁻¹; ¹H NMR (acetone- d_6 , 600 MHz)、¹³C NMR (acetone- d_6 , 150 MHz) 数据见表 1。 (+)-HR-ESI-MS m/z 399.215 5 [M+H]⁺ (C₂₄H₃₁O₅ 计算值 399.216 6)。 (+)-**2**: $[\alpha]_D^{20} +127.9$ (c 0.58, MeOH); CD (MeOH): 222 ($\Delta\epsilon +3.73$), 236 ($\Delta\epsilon +1.18$), 249 ($\Delta\epsilon +1.78$), 273 ($\Delta\epsilon -0.95$), 303 ($\Delta\epsilon +10.72$) nm; (-)-**2**: $[\alpha]_D^{20} -135.9$ (c 0.56, MeOH); CD (MeOH): 223 ($\Delta\epsilon -2.57$), 234 ($\Delta\epsilon -0.75$), 246 ($\Delta\epsilon -1.43$), 273 ($\Delta\epsilon +1.36$), 303 ($\Delta\epsilon -10.91$) nm。

外消旋体 **3**: 白色无定形粉末; $[\alpha]_D^{20}$ 0 (c 0.10, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 204 (4.25), 285 (3.64) nm; IR ν_{max} 3 182, 2 959, 2 873, 1 752, 1 716, 1 614, 1 465, 1 415, 1 377, 1 283, 1 246, 1 191, 1 079, 1 057, 1 016, 950, 904, 873, 823, 759, 716, 670 cm⁻¹; ¹H NMR (acetone- d_6 , 600 MHz)、¹³C NMR (acetone- d_6 , 150 MHz)

数据见表 1。 (+)-HR-ESI-MS m/z 399.216 4 [M+H]⁺ (C₂₄H₃₁O₅ 计算值 399.216 6)。 (+)-**3**: $[\alpha]_D^{20} +38.7$ (c 0.34, MeOH); CD (MeOH): 207 ($\Delta\epsilon -10.37$), 217 ($\Delta\epsilon -8.16$), 230 ($\Delta\epsilon -12.31$), 278 ($\Delta\epsilon -4.97$), 309 ($\Delta\epsilon -1.52$) nm; (-)-**3**: $[\alpha]_D^{20} -42.0$ (c 0.33, MeOH); CD (MeOH): 207 ($\Delta\epsilon +10.29$), 217 ($\Delta\epsilon +8.27$), 230 ($\Delta\epsilon +10.26$), 278 ($\Delta\epsilon +4.33$), 310 ($\Delta\epsilon +1.10$) nm。

外消旋体 **4**: 白色无定形粉末; $[\alpha]_D^{20}$ 0 (c 0.10, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 206 (4.29), 227 (3.94), 284 (3.12) nm; IR ν_{max} 3 060, 2 958, 2 873, 1 767, 1 716, 1 613, 1 467, 1 403, 1 380, 1 342, 1 283, 1 262, 1 230, 1 172, 1 130, 1 097, 1 015, 999, 953, 922, 757, 694, 676, 585, 529, 473 cm⁻¹; ¹H NMR (acetone- d_6 , 600 MHz)、¹³C NMR (acetone- d_6 , 150 MHz) 数据见表 1。 (+)-HR-ESI-MS m/z 419.182 6 [M+Na]⁺ (C₂₄H₂₈O₅Na 计算值 419.182 9)。 (+)-**4**: $[\alpha]_D^{20} +13.7$ (c 0.94, MeOH); CD (MeOH): 210 ($\Delta\epsilon -14.30$), 242 ($\Delta\epsilon +6.14$), 276 ($\Delta\epsilon -0.71$), 295 ($\Delta\epsilon +1.4$) nm; (-)-**4**: $[\alpha]_D^{20} -10.4$ (c 0.73, MeOH); CD (MeOH): 210 ($\Delta\epsilon +11.48$), 242 ($\Delta\epsilon -3.73$), 276 ($\Delta\epsilon +0.53$), 295 ($\Delta\epsilon -0.86$) nm。

外消旋体 **5**: 白色无定形粉末; $[\alpha]_D^{20}$ 0 (c 0.10, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 205 (4.21), 226 (3.85), 284 (2.98) nm; IR ν_{max} 3 077, 2 958, 2 935, 2 873, 1 767, 1 743, 1 715, 1 613, 1 467, 1 404, 1 380, 1 288, 1 272, 1 237, 1 174, 1 093, 1 065, 1 019, 993, 949, 921, 758, 723, 697, 656, 581, 473 cm⁻¹; ¹H NMR (acetone- d_6 , 600 MHz)、¹³C NMR (acetone- d_6 , 150 MHz) 数据, 见表 2。 (+)-HR-ESI-MS m/z 419.182 6 [M+Na]⁺ (C₂₄H₂₈O₅Na 计算值 419.182 9)。 (+)-**5**: $[\alpha]_D^{20} +42.6$ (c 0.97, MeOH); CD (MeOH): 210 ($\Delta\epsilon +15.60$), 242 ($\Delta\epsilon -3.80$), 279 ($\Delta\epsilon +2.59$), 300 ($\Delta\epsilon +0.57$), 310 ($\Delta\epsilon +0.70$) nm; (-)-**5**: $[\alpha]_D^{20} -39.1$ (c 0.53, MeOH); CD (MeOH): 210 ($\Delta\epsilon -14.83$), 241 ($\Delta\epsilon +5.25$), 279 ($\Delta\epsilon -2.73$), 299 ($\Delta\epsilon -0.48$), 310 ($\Delta\epsilon -0.72$) nm。

外消旋体 **6**: 白色无定形粉末; $[\alpha]_D^{20}$ 0 (c 0.10, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 205 (4.47), 227 (4.08), 282 (3.26) nm; IR ν_{max} 3 505, 3 061, 2 958, 2 873, 2 635, 1 762, 1 714, 1 614, 1 466, 1 405, 1 378, 1 331, 1 281, 1 248, 1 198, 1 174, 1 139, 1 109, 1 087, 1 019, 959, 919, 759, 694, 663, 586 cm⁻¹; ¹H NMR (acetone- d_6 , 600 MHz)、¹³C NMR (acetone- d_6 , 150 MHz) 数据见表 2。 (+)-HR-ESI-MS m/z 397.201 0 [M+H]⁺ (C₂₄H₂₉O₅ 计算值 397.201 0)。 (+)-**6**: $[\alpha]_D^{20} +72.2$ (c 0.18, MeOH); CD (MeOH): 236 ($\Delta\epsilon +18.49$), 274 ($\Delta\epsilon +4.17$) nm; (-)-**6**: $[\alpha]_D^{20} -77.7$ (c 0.14, MeOH); CD (MeOH): 235 ($\Delta\epsilon -11.86$), 274 ($\Delta\epsilon -2.89$) nm。

外消旋体 **7**: 白色无定形粉末; $[\alpha]_D^{20}$ 0 (c 0.10,

MeOH); UV(MeOH) λ_{\max} (log ϵ) 215 (3.91), 286 (3.44) nm; IR ν_{\max} 3 456, 3 206, 3 052, 2 958, 2 873, 1 757, 1 708, 1 618, 1 574, 1 465, 1 399, 1 380, 1 299, 1 256, 1 217, 1 182, 1 136, 1 082, 1 018, 980, 954, 870, 759, 709, 555 cm^{-1} ; ^1H NMR (acetone- d_6 , 600 MHz)、 ^{13}C NMR (acetone- d_6 , 150 MHz) 数据见表 2。 (+)-HR-ESI-MS m/z 399.216 6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_5$ 计算值 399.216 6)。 (+)-7: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +91.5$ (c 0.32, MeOH); CD (MeOH): 243 ($\Delta\epsilon$ +7.55), 268 ($\Delta\epsilon$ +5.04), 290 ($\Delta\epsilon$ +6.60) nm; (-)-7: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -96.4$ (c 0.31, MeOH); CD (MeOH): 243 ($\Delta\epsilon$ -6.41), 268 ($\Delta\epsilon$ -4.34), 290 ($\Delta\epsilon$ -5.77) nm。

外消旋体 8: 无色针晶, mp 204~205 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ 0 (c 0.10, MeOH); UV (MeOH) λ_{\max} (log ϵ) 204 (4.29), 229 (3.90), 277 (3.08), 284 (3.07) nm; IR ν_{\max} 3 507, 3 085, 2 958, 2 872, 2 653, 2 595, 1 765, 1 706, 1 680, 1 613, 1 466, 1 430, 1 378, 1 352, 1 329, 1 302, 1 262, 1 228, 1 194, 1 180, 1 135, 1 089, 1 008, 964, 876, 791, 761, 727, 694, 641, 570, 538 cm^{-1} ; ^1H NMR (acetone- d_6 , 600 MHz)、 ^{13}C NMR (acetone- d_6 , 150 MHz) 数据见表 3。 (+)-HR-ESI-MS m/z 397.200 6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_5$ 计算值 397.201 0)。 X-ray 单晶衍射数据: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_5$, $M = 396$, 单斜晶系 (monoclinic), $a = 14.569 7$ (2) \AA , $b = 12.1464$ (2) \AA , $c = 24.967 8$ (3) \AA , $\alpha = 90^{\circ}$, $\beta = 105.405 0$ (10) $^{\circ}$, $\gamma = 90^{\circ}$, $V = 4 259.79$ (11) \AA^3 , $\rho = 1.236 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, spacegroup $P2_1/c$, $T = 100 \text{ K}$, $Z = 8$, $\mu(\text{Cu K}\alpha) = 0.694 \text{ mm}^{-1}$ 。 收集 28 263 个单晶衍射数据, 其中 8 269 个独立衍射数据, $R_{\text{int}} = 0.030 5$, $R_1 = 0.036 4$ [$I > 2\sigma(I)$], $wR_2 = 0.092 6$ [$I > 2\sigma(I)$], $R_1 = 0.041 5$ (all data), $wR_2 = 0.096 6$ (all data), $F^2 = 1.064$; CCDC: 2 201 774。 (+)-8: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +84.7$ (c 0.11, MeOH); CD (MeOH): 223 ($\Delta\epsilon$ +31.29) nm; (-)-8: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -80.2$ (c 0.06, MeOH); CD (MeOH): 222 ($\Delta\epsilon$ -17.82) nm。

外消旋体 9: 无色针晶, mp 183~184 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ 0 (c 0.10, MeOH); UV (MeOH) λ_{\max} (log ϵ) 210 (4.05), 275 (2.32) nm; IR ν_{\max} 3 444, 2 959, 2 872, 1 777, 1 739, 1 688, 1 660, 1 465, 1 433, 1 384, 1 330, 1 308, 1 273, 1 249, 1 201, 1 182, 1 127, 1 110, 1 085, 1 065, 1 037, 1 012, 994, 984, 957, 940, 883, 755, 638, 600 cm^{-1} ; ^1H NMR (acetone- d_6 , 600 MHz)、 ^{13}C NMR (acetone- d_6 , 150 MHz) 数据见表 3。 (+)-HR-ESI-MS m/z 415.211 3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_6$ 计算值 415.211 5)。 X-ray 单晶衍射数据: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_6$, $M = 414$, 单斜晶系 (monoclinic), $a = 12.573 70$ (10) \AA , $b = 8.791 70$ (10) \AA , $c = 18.845 3$ (2) \AA , $\alpha = 90^{\circ}$, $\beta = 94.999 0$ (10) $^{\circ}$, $\gamma = 90^{\circ}$, $V = 2 075.31$ (4) \AA^3 , $\rho = 1.327 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, spacegroup $P2_1/n$, $T = 100.1$ (5) K , $Z = 4$, $\mu(\text{Cu K}\alpha) = 0.771 \text{ mm}^{-1}$ 。 收集 38 356 个单晶衍射数据, 其中 4 212 个独立衍射数

据, $R_{\text{int}} = 0.090 5$, $R_1 = 0.046 4$ [$I > 2\sigma(I)$], $wR_2 = 0.124 9$ [$I > 2\sigma(I)$], $R_1 = 0.049 7$ (all data), $wR_2 = 0.128 5$ (all data), $F^2 = 1.039$; CCDC: 2 201 775。 (+)-9: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +52.1$ (c 0.05, MeOH); CD (MeOH): 213 ($\Delta\epsilon$ +4.24), 234 ($\Delta\epsilon$ -1.40), 268 ($\Delta\epsilon$ -0.91) nm; (-)-9: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -57.5$ (c 0.04, MeOH); CD (MeOH): 212 ($\Delta\epsilon$ -4.24), 233 ($\Delta\epsilon$ +1.41), 269 ($\Delta\epsilon$ +0.91) nm。

外消旋体 10: 无色黏稠油状物; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ 0 (c 0.24, MeOH); UV (MeOH) λ_{\max} (log ϵ) 203 (3.61), 279 (3.70) nm; IR ν_{\max} 3 410, 3 052, 2 962, 2 933, 2 877, 1 747, 1 684, 1 651, 1 461, 1 434, 1 373, 1 302, 1 276, 1 249, 1 218, 1 140, 1 094, 1 070, 1 016, 970, 938, 897, 884, 724, 703, 656 cm^{-1} ; ^1H NMR (methanol- d_4 , 500 MHz)、 ^{13}C NMR (methanol- d_4 , 125 MHz) 数据见表 3。 (-)-HR-ESI-MS m/z 411.181 4 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_6$ 计算值 411.181 3)。 (+)-10: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +120.0$ (c 0.18, MeOH); CD (MeOH): 225 ($\Delta\epsilon$ -7.87), 268 ($\Delta\epsilon$ -4.95), 298 ($\Delta\epsilon$ +20.86) nm; (-)-10: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -123.8$ (c 0.18, MeOH); CD (MeOH): 225 ($\Delta\epsilon$ +8.01), 269 ($\Delta\epsilon$ +5.74), 298 ($\Delta\epsilon$ -20.71) nm。

3 ECD、UV 和 NMR 谱计算

应用 Gaussian 16 软件的 GMMX 模块, 在 MMFF94 分子力场中采用蒙特卡洛方式进行分子结构的构象搜索, 得到相对能量小于 3.0 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的优势构象。应用 Gaussian 16 程序、密度泛函算法和 CPCM 模型 (conductor-like polarizable continuum model) 模拟溶剂效应, 在 B3LYP/6-31+G(d,p) 水平上进行构象搜索, 对搜索获得的构象进一步优化得到优化构象及其玻尔兹曼分布。在 B3LYP/6-311+G(d,p) 水平上, 计算 Gibbs 自由能在 3.0 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 以内的优化构象的各激发态能量、振子强度和转子强度。根据优化构象的玻尔兹曼分布概率, 通过加权平均化, 拟合得到理论计算的 ECD 和 UV 谱图 ($\sigma = 0.30 \text{ eV}$)。在 MPW1PW91/6-311+G(d,p) 水平上, 用 GIAO 算法^[27,28] 计算 Gibbs 自由能在 3.0 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 以内的优化构象的 NMR, 通过加权平均化拟合得到理论计算的 ^1H 和 ^{13}C NMR 数据, 再经 DP4+ 概率分析^[28]。

作者贡献: 石建功负责实验设计、数据分析, 以及文章的修改及定稿; 郭庆兰负责计算化学、数据分析及文章的修改; 夏召负责化学实验实施及文章初稿的撰写; 陈有哲参与了药材及对应组分的初步分离实验; 朱承根、徐成博和雷小强辅助开展化学实验。

利益冲突: 作者声明无利益冲突。

References

- [1] Jiangsu New Medical College. Dictionary of Traditional Chinese Medicine (中药大辞典) [M]. Shanghai: Shanghai Science and

- Technology Publishing House, 1977: 876-879.
- [2] Hook ILI. Danggui to *Angelica sinensis* root: are potential benefits to European women lost in translation? a review [J]. *J Ethnopharm*, 2014, 152: 1-13.
- [3] Wei WL, Zeng R, Gu CM, et al. *Angelica sinensis* in China – a review of botanical profile, ethnopharmacology, phytochemistry and chemical analysis [J]. *J Ethnopharm*, 2016, 190: 116-141.
- [4] Ma JP, Guo ZB, Jin L, et al. Phytochemical progress made in investigations of *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13: 241-249.
- [5] Zhang LB, Lv JL, Liu JW. Phthalide derivatives with anticoagulation activities from *Angelica sinensis* [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79: 1857-1861.
- [6] Gong WX, Zhou YZ, Li X, et al. Neuroprotective and cytotoxic phthalides from *Angelica sinensis* Radix [J]. *Molecules*, 2016, 21: 549.
- [7] Zhang LB, Lv JL. A new ferulic acid derivative and other anticoagulant compounds from *Angelica sinensis* [J]. *Chem Nat Compd*, 2018, 54: 13-17.
- [8] Lv JL, Zhang LB, Gao LM. Phthalide dimers from *Angelica sinensis* and their COX-2 inhibition activity [J]. *Fitoterapia*, 2018, 129: 102-107.
- [9] Zou J, Chen GD, Zhao H, et al. Triligustilides A and B: two pairs of phthalide trimers from *Angelica sinensis* with a complex polycyclic skeleton and their activities [J]. *Org Lett*, 2018, 20: 884-887.
- [10] Zou J, Chen GD, Zhao H, et al. Triangeliphthalides A–D: bioactive phthalide trimers with new skeletons from *Angelica sinensis* and their production mechanism [J]. *Chem Commun*, 2019, 55: 6221-6224.
- [11] Chen YZ, Guo QL, Xu CB, et al. (+)-/(-)-Angelignanin, a pair of neolignan enantiomers with an unprecedented carbon skeleton from an aqueous extract of the *Angelica sinensis* root head [J]. *Chin Chem Lett*, 2021, 32: 1657-1659.
- [12] Chen YZ, Xu CB, Wang WP, et al. Phthalide-derived oxaspiroangelioic acids A–C with an unprecedented carbon skeleton from an aqueous extract of the *Angelica sinensis* root head [J]. *Chin Chem Lett*, 2021, 32: 3257-3260.
- [13] Liu H, Wu YZ, Guo QL, et al. Aconapelsulfonines A and B, seco C₂₀-diterpenoid alkaloids deriving via Criegee rearrangements of napelline skeleton from *Aconitum carmichaelii* [J]. *Chin Chem Lett*, 2021, 32: 33-36.
- [14] Liu H, Shao S, Xia H, et al. Denudatine-type diterpenoid alkaloids from an aqueous extract of the lateral root of *Aconitum carmichaelii* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2021, 23: 615-626.
- [15] Wang YN, Zhang M, Zhou X, et al. Insight into medicinal chemistry behind traditional Chinese medicines: *p*-hydroxybenzyl alcohol derived dimers and trimers from *Gastrodia elata* [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2021, 11: 31-50.
- [16] Li RF, Zhu CG, Xu CB, et al. Minor alkaloids from an aqueous extract of the hook-bearing stem of *Uncaria rhynchophylla* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2021, 23: 513-526.
- [17] Li RF, Guo QL, Zhu CG, et al. Minor triterpenes from an aqueous extract of the hook-bearing stem of *Uncaria rhynchophylla* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2021, 23: 307-317.
- [18] Song LL, Wang Y, Xu CB, et al. Minor monoterpene derivatives from an aqueous extract of the hook-bearing stem of *Uncaria rhynchophylla* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2022, 24: 432-444.
- [19] Song LL, Wang Y, Li RF, et al. Megastigmanes from an aqueous extract of *Uncaria rhynchophylla* [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2022, 57: 1832-1839.
- [20] Wang L, Xu CB, Lei XQ, et al. Sulfonated alkaloids from an aqueous extract of *Isatis indigotica* roots [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2022, 24: 503-517.
- [21] Wang L, Chen MH, Liu YF, et al. Lignans and a neolignan from an aqueous extract of *Isatis indigotica* roots [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2022. DOI: 10.1080/10286020.2022.2089979.
- [22] Zhang JF, Lei XQ, Wei YZ, et al. Two unique C₂₁-diterpenoid alkaloids from *Aconitum carmichaelii* [J]. *Chin Chem Lett*, 2022, 33: 5047-5050.
- [23] Liu C, Zhu CG, Xu CB, et al. Monoterpene glucosides from an aqueous extract of *Monochasma savatieri* [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2022, 57: 2405-2415.
- [24] Banerjee SK, Gupta BD, Sheldrick WS, et al. Angeolide, a novel lactone from *Angelica glauca* [J]. *Liebigs Ann Chem*, 1982, 699-707.
- [25] Li XC, Ferreira D, Ding YQ. Determination of absolute configuration of natural products: theoretical calculation of electronic circular dichroism as a tool [J]. *Curr Org Chem*, 2010, 14: 1678-1697.
- [26] Lodewyk MW, Siebert MR, Tantillo DJ, et al. Computational prediction of ¹H and ¹³C chemical shifts: a useful tool for natural-product, mechanistic, and synthetic organic chemistry [J]. *Chem Rev*, 2012, 112: 1839-1862.
- [27] Grimblat N, Zanardi MM, Sarotti AM. Beyond DP4: an improved probability for the stereochemical assignment of isomeric compounds using quantum chemical calculations of NMR shifts [J]. *J Org Chem*, 2015, 80: 12526-12534.
- [28] Huang J, Lu XQ, Zhang C, et al. Anti-inflammatory ligustilides from *Ligusticum chuanxiong* Hort [J]. *Fitoterapia*, 2013, 91: 21-27.
- [29] Wei W, Xu W, Yang XW. Two new phthalide dimers from the rhizomes of *Ligusticum chuanxiong* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2017, 19: 704-711.
- [30] Tang F, Yan YM, Yan HL, et al. Chuanxiongdiolides R4 and R5, phthalide dimers with a complex polycyclicskeleton from the aerial parts of *Ligusticum chuanxiong* and their vasodilator activity [J]. *Bioorg Chem*, 2021, 107: 104523.
- [31] Huang L, Peng C, Guo L, et al. Six pairs of enantiomeric phthalide dimers from the rhizomes of *Ligusticum chuanxiong* and their absolute configurations and anti-inflammatory activi-

- ties [J]. *Bioorg Chem*, 2022, 127: 105970.
- [32] He YW, Liu XQ, Chen K, et al. New dimeric phthalides from the rhizomes of *Ligusticum sinense* Oliv [J]. *Fitoterapia*, 2021, 150: 104837.
- [33] Tsuchida T, Kobayashi M, Kaneko K, et al. Studies on the constituents of Umbelliferae plants. XVI. Isolation and structures of three new ligustilide derivatives from *Angelica acutiloba* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1987, 35: 4460-4464.
- [34] Lu XH, Zhang JJ, Zhang XX, et al. Study on biligustilides from *Angelica sinensis* [J]. *China J Chin Mat Med (中国中药杂志)*, 2008, 33: 2196-2201.
- [35] Naito T, Katsuhara T, Niitsu K, et al. Phthalide dimers from *Ligusticum chuanxiong* Hort [J]. *Heterocycles*, 1991, 32: 2433-2442.
- [36] Deng SX, Chen SN, Yao P, et al. Serotonergic activity-guided phytochemical investigation of the roots of *Angelica sinensis* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69: 536-541.
- [37] Wei W, Wu XW, Yang XW. Novel phthalide derivatives from the rhizomes of *Ligusticum chuanxiong* and their inhibitory effect against lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in RAW 264.7 macrophage cells [J]. *RSC Adv*, 2016, 6: 61037-61046.
- [38] Lim LS, Shen P, Gong YH, et al. Dimeric progestins from rhizomes of *Ligusticum chuanxiong* [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67: 728-734.
- [39] León A, Toscano RA, Tortoriello J, et al. Phthalides and other constituents from *Ligusticum porteri*; sedative and spasmolytic activities of some natural products and derivatives [J]. *Nat Prod Res*, 2011, 25: 1234-1242.
- [40] Hon PM, Lee CM, Choang TF, et al. A ligustilide dimer from *Angelica sinensis* [J]. *Phytochemistry*, 1990, 29: 1189-1191.
- [41] Lü JL, Duan JA, Tang YP, et al. Phthalide mono- and dimers from the radix of *Angelica sinensis* [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2009, 37: 405-411.
- [42] Ogawa Y, Mori Y, Maruno M, et al. Diels-Alder reaction of ligustilide giving levistolide A and tokinolide B [J]. *Heterocycles*, 1997, 45: 1869-1872.
- [43] Quiroz-García B, Hernández L, Toscano RA, et al. Base-catalyzed intramolecular condensation of tokinolide B [J]. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44: 2509-2512.
- [44] León A, Toscano RA, Antonio Cogordán J, et al. Differentiated cyclization of the ketoacid derived from tokinolide B [J]. *Heterocycles*, 2011, 82: 1567-1576.
- [45] Yang JB, Wang AG, Wei Q, et al. New dimeric phthalides from *Ligusticum sinense* Oliv cv. *Chaxiong* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16: 747-752.