

## 当归头水提取物中的单萜类成分

夏 召<sup>1</sup>, 陈有哲<sup>1</sup>, 雷小强<sup>1</sup>, 李卫平<sup>2</sup>, 刘 荣<sup>2</sup>, 郭庆兰<sup>1\*</sup>, 石建功<sup>1\*</sup>

- (1. 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;  
2. 甘肃省化工研究院有限责任公司, 甘肃省精细化工重点实验室, 甘肃 兰州 620100)

**摘要:** 通过大孔吸附树脂、MCI树脂、正相硅胶、Sephadex LH-20和Toyopearl HW-40C柱色谱, 结合制备薄层色谱以及反相和手性HPLC分离技术, 从“归头”水煎提取物中分离得到11个单萜类化合物, 包括2对非等量对映体的7个单萜类新结构化合物或新天然产物以及4个已知衍生物。借助波谱数据分析结合电子圆二色谱(ECD)理论计算和X-射线衍射确定了它们的结构; 新结构化合物或新天然产物分别命名为(+)-/(-)-当归单萜酮A和B [(+)-/(-)-**1**和(+)-/(-)-**2**]、当归单萜酮C和D (**3**和**4**)及当归单萜醇A (**5**); 已知化合物鉴定为6 $\beta$ ,9-二羟基-(+)- $\alpha$ -蒎烯(**6**)、1,1,5-三甲基-2-羟甲基-环己-2,5-二烯-4-酮(**7**)、jasminol E (**8**)和(+)-反式水合蒎醇(**9**)。除**6**曾在当归地上部分的乙醇提取物中分离得到、本文首次用单晶X-射线衍射确证结构外, 其他化合物均为首次从该植物中分离得到。

**关键词:** 伞形科; 当归属; 归头; 水提取物; 单萜; 当归单萜酮; 当归单萜醇

中图分类号: R284 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2023)06-1641-09

## Monoterpenes from an aqueous extract of the *Angelica sinensis* root head

XIA Zhao<sup>1</sup>, CHEN You-zhe<sup>1</sup>, LEI Xiao-qiang<sup>1</sup>, LI Wei-ping<sup>2</sup>, LIU Rong<sup>2</sup>,  
GUO Qing-lan<sup>1\*</sup>, SHI Jian-gong<sup>1\*</sup>

- (1. 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; 2. Gansu Provincial Laboratory of Fine Chemicals, Gansu Chemical Industry Research Institute Co., Ltd., Lanzhou 620100, China)

**Abstract:** Eleven monoterpenes including seven new chemical structures or new natural products covering two pairs of scalemic enantiomers, together with four known analogues, 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, Sephadex LH-20, and Toyopearl HW-40C, together with preparative thin-layer chromatography as well as reversed phase and chiral HPLC. Their structures were determined by spectroscopic data analysis, combined with theoretic calculation of electronic circular dichroism (ECD) spectra and single crystal X-ray diffraction. The new structures or new natural products named (+)-/(-)-angelinones A and B [(+)-/(-)-**1** and (+)-/(-)-**2**], angelinones C and D (**3** and **4**), and angelinol A (**5**), respectively, while the known analogues were 6 $\beta$ ,9-dihydroxy-(+)- $\alpha$ -pinene (**6**), 1,1,5-trimethyl-2-hydroxymethyl-cyclohexa-2,5-dien-4-one (**7**), jasminol E (**8**), and (+)-*trans*-sobrerol (**9**). All the isolates were reported in this plant for the first time, except for the previously reported **6** from an ethanol extract of the aerial parts of *A. sinensis*, of which the structure was confirmed by X-ray crystallography in this study.

收稿日期: 2022-12-27; 修回日期: 2023-01-11.

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).

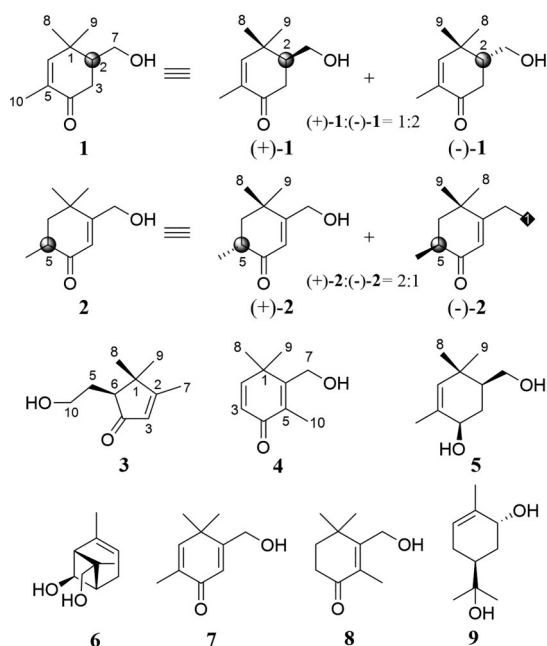
\*通讯作者 Tel: 86-10-83154789, Fax: 86-10-63017757, E-mail: guonina@imm.ac.cn;

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

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-1425

**Key words:** Umbelliferae; *Angelica*; *Angelica sinensis* root head; aqueous extract; monoterpene; angelinone; angelinol

当归属植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels (伞形科 Umbelliferae) 是常用中药当归的基源植物, 其根的整体称为“全归”、头部称“归头”、主根称“归身”、支根及根梢部称“归尾”, 不同部位具有不同的传统功效和商业价值<sup>[1]</sup>。当归在西方国家也有较悠久的历史<sup>[2]</sup>。既往研究显示当归提取物及其化学成分具有抗炎、抗痉挛、抗氧化、抗纤维化和神经细胞保护等多种药理活性<sup>[1-3]</sup>, 且已分离鉴定或检测到包括酚、苯丙素、木脂素、香豆素、黄酮、多烯炔、萜、甾体、生物碱和多糖等多种结构类型的约 180 个化学成分, 但与临床功效对应的药效成分尚不明确<sup>[2-10]</sup>。特别是过往有关当归的研究以乙醇或甲醇提取物为主<sup>[5-10]</sup>, 有别于以水煎煮为主的经典用药方式; 同时, 发现一些成分的含量受提取方法的影响显著<sup>[11,12]</sup>。另外, 尽管“归头”的市场价格远高于当归的其他药用部位, 但对“归头”的研究报道很少。因此, 作为对若干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<sup>[13-23]</sup>, 作者课题组开展了“归头”水提取物的研究。前文已报道 53 个新结构化合物或新天然产物以及 21 个已知化合物及其初步药理活性<sup>[24-27]</sup>。本文继续报道同一提取物中包括 2 对非等量对映体的 7 个单萜类新结构化合物或新天然产物 [(+)-/(-)-**1**、(+)-/(-)-**2** 和 **3**~**5**] 以及 4 个已知衍生物 (**6**~**9**) (图 1) 的分离和结构鉴定。



**Figure 1** The structures of **1**–**9**

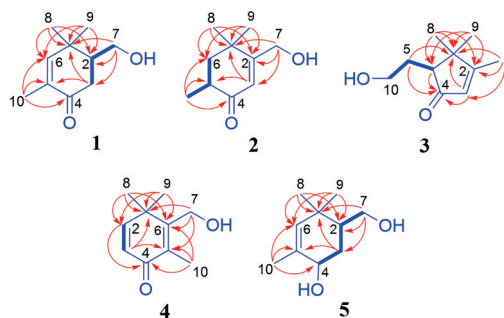
## 结果和讨论

非等量对映体 **1** 为无色黏稠油状物, 红外光谱显示其结构中存在羟基 ( $3\ 200\sim 3\ 500\ \text{cm}^{-1}$ ) 和羰基 ( $1\ 663\ \text{cm}^{-1}$ )。根据 (+)-HR-ESI-MS 和 NMR 谱数据 (表 1), 确定其分子组成为  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ 。在甲醇- $d_4$  中, **1** 的  $^1\text{H}$  NMR 谱显示的共振信号可归属于 1 个三取代且共轭的双键 [ $\delta_{\text{H}}$  6.46 (1H, q,  $J = 1.4\ \text{Hz}$ , H-6)], 3 个与季碳连接的甲基 [ $\delta_{\text{H}}$  1.71 (3H, d,  $J = 1.4\ \text{Hz}$ , H<sub>3</sub>-10), 1.22 (3H, s, H<sub>3</sub>-9), 1.02 (3H, s, H<sub>3</sub>-8)], 2 个亚甲基 [ $\delta_{\text{H}}$  3.78 (1H, dd,  $J = 4.2, 11.2\ \text{Hz}$ , H-7a), 3.41 (1H, dd,  $J = 8.4, 11.2\ \text{Hz}$ , H-7b), 2.58 (1H, dd,  $J = 4.2, 16.8\ \text{Hz}$ , H-3a), 2.35 (1H, dd,  $J = 12.6, 16.8\ \text{Hz}$ , H-3b)] 和 1 个次甲基 [ $\delta_{\text{H}}$  2.01 (1H, ddt,  $J = 4.2, 8.4, 12.6\ \text{Hz}$ , H-2)]。其  $^{13}\text{C}$  NMR 和 DEPT 谱给出除与上述基团相对应的碳信号外, 还有 1 个酮羰基 [ $\delta_{\text{C}}$  202.2 (C-4)] 和 1 个  $\text{sp}^3$  杂化季碳 [ $\delta_{\text{C}}$  36.3 (C-1)] 信号 (表 1)。以上 NMR 数据与同时分离得到的已知化合物 1,1,5-三甲基-2-羟甲基-环己-2,5-二烯-4-酮 (**7**)<sup>[28]</sup> 的相似, 不同之处主要是 **1** 的 1 个  $\text{sp}^3$  次甲基 (CH-2) 和 1 个  $\text{sp}^3$  亚甲基 (CH<sub>2</sub>-3) 共振信号分别取代了已知化合物 **7** 的  $\text{sp}^2$  季碳 (C-2) 和  $\text{sp}^2$  次甲基 (CH-3) 共振信号。由此推断 **1** 是 **7** 的 2,3-二氢衍生物, 并得到 **1** 的 2D NMR 谱解析的确证 (图 2), 特别是得到  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 交叉峰 H<sub>2</sub>-3/H-2/H<sub>2</sub>-7, 以及 H<sub>2</sub>-7 与 C-1、C-2 和 C-3 的 HMBC 交叉峰的证实。因此, **1** 的平面结构为 1,1,5-三甲基-2-羟甲基-环己-5-烯-4-酮。经手性 HPLC (IC 手性色谱柱, 正己烷-乙醇 3:1) 拆分 **1** 获得色谱峰面积比为 1:2 的 (+)-**1** {[ $\alpha_{\text{D}}^{20}$  +18.2 (c 0.07, MeOH)]} 和 (-)-**1** {[ $\alpha_{\text{D}}^{20}$  -21.1 (c 0.18, MeOH)]}; 由于二者的  $^1\text{H}$  NMR 数据均与 **1** 的相同, 但 CD 谱曲线呈镜像关系, 因此确证为 1 对对映异构体。(+)-**1** 和 (-)-**1** 的 CD 谱在  $\lambda_{\text{max}}$  312 nm 左右分别显示源自环己烯酮发色团  $n-\pi^*$  跃迁的 (-) 和 (+)-Cotton 效应, 应用平面环己烯酮的八区律<sup>[29]</sup> 确定二者的绝对构型分别为 *2S* 和 *2R*, 并得到计算 ECD 与实测 CD 一致性的支持 (图 3)。因此, 化合物 (+)-**1** 和 (-)-**1** 的结构得到确定, 分别命名为 (+)-和 (-)-当归单萜酮 A [(+)-和 (-)-angelinones A]。

非等量对映体 **2** 为无色黏稠油状物, 波谱数据显示其为 **1** 的同分异构体。比较二者的 NMR 数据 (表 1), 推断 **2** 是 **1** 的 2-烯异构体, 并得到 2D NMR 数据分析的确证 (图 2), 特别是得到 HMBC 谱中 H<sub>3</sub>-10 与 C-4、C-5 和 C-6 以及 H<sub>2</sub>-7 与 C-1、C-2 和 C-3 异核远程相关信

**Table 1** NMR spectroscopic data of compounds **1–3**. Data ( $\delta$ ) were measured in methanol- $d_4$  (references:  $\delta_{\text{H CD2OD}} = 3.310$  for  $^1\text{H}$  and  $\delta_{\text{CD3OD}} = 49.000$  for  $^{13}\text{C}$ ) for **1–3** at 700 MHz for  $^1\text{H}$  and 175 MHz for  $^{13}\text{C}$ . Proton coupling constants ( $J$ ) in Hz are given in parentheses. The assignments were based on  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HSQC, and HMBC experiments

No.	<b>1</b>		<b>2</b>		<b>3</b>	
	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$
1		36.3		36.0		47.6
2	2.01, ddt (12.6, 8.4, 4.2)			173.7		187.9
3a	2.58, dd (16.8, 4.2)	38.3	6.06, q (1.4)	122.1	5.82, q (1.4)	128.4
3b	2.35, dd (16.8, 12.6)			204.3		212.3
4		202.2		204.3		212.3
5a		133.3	2.62, m	38.9	1.84, m	30.1
5b					1.66, m	
6a	6.46, q (1.4)	158.3	1.80, dd (13.3, 4.9)	48.5	2.28, t (7.0)	56.2
6b			1.72, dd (14.0, 13.3)			
7a	3.78, dd (11.2, 4.2)	63.2	4.28, d (1.4)	61.2	2.10, d (1.4)	14.6
7b	3.41, dd (11.2, 8.4)					
8	1.02, s	20.9	1.31, s	25.9	1.09, s	23.9
9	1.22, s	28.8	1.12, s	27.7	1.24, s	25.8
10a	1.71, d (1.4)	15.6	1.10, d (7.0)	15.3	3.79, dt (14.0, 7.0)	61.8
10b					3.76, dt (14.0, 7.0)	

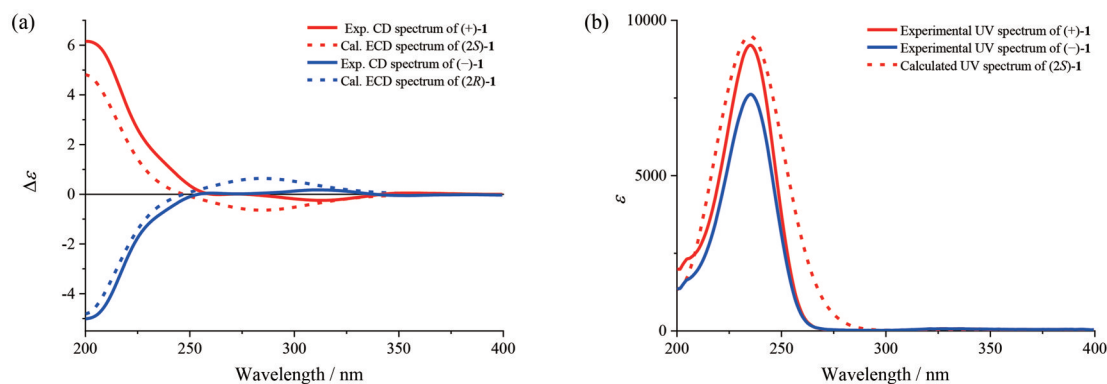


**Figure 2** The  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (thick lines) and key HMBC (arrows) correlations of **1–5**

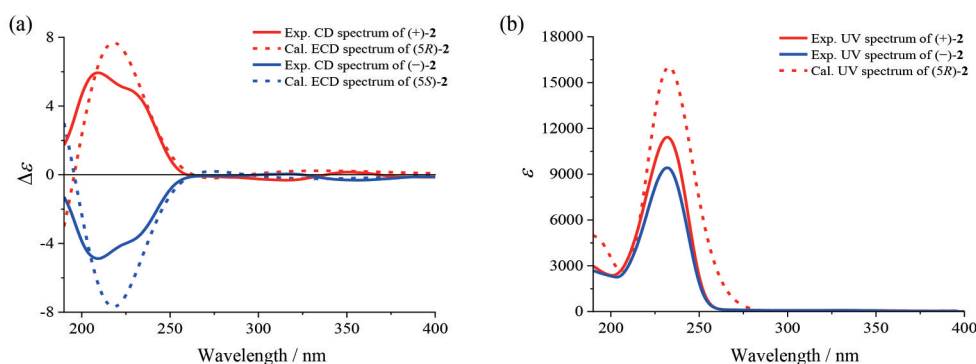
号的证实。经手性 HPLC (IC 手性色谱柱, 正己烷-乙醇 3:1) 拆分得到色谱峰面积比为 2:1 的 (+)-**2**  $\{[\alpha]_{\text{D}}^{20} +82.8$  ( $c$  0.15, MeOH) $\}$  和 (-)-**2**  $\{[\alpha]_{\text{D}}^{20} -80.6$  ( $c$  0.06, MeOH) $\}$ , 二者的  $^1\text{H}$  NMR 谱数据均与 **2** 相同, 而旋光值符号相反, 且 CD 谱中的曲线呈镜像关系, 确证它们是 **1** 对映异构体。应用前述相同的方法 (图 4) 确定

(+)-**2** 和 (-)-**2** 的绝对构型分别为  $5R$  和  $5S$ 。因此, 化合物 (+)-**2** 和 (-)-**2** 的结构得以确定, 分别命名为 (+)-和 (-)-当归单萜酮 B [(+)-和 (-)-angelinones B]。

化合物 **3** 为白色粉末,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +11.6$  ( $c$  0.28, MeOH)。根据 (+)-HR-ESI-MS 和 NMR 谱数据 (表 1) 确定 **3** 是 **1** 的又一个同分异构体。比较 **3** 与 **1**  $^1\text{H}$  NMR 谱数据, 发现在相同溶剂中, **3** 的连氧亚甲基的两个氢呈不等价的多重峰 [ $\delta_{\text{H}}$  3.79 和 3.76 (各 1H, dt,  $J = 14.0, 7.0$  Hz, H-10a 和 H-10b)]。据此推断 **3** 的结构中存在一个与手性中碳连接的羟乙基单元。进一步根据 **3** 的三取代且共轭的双键季碳 [ $\delta_{\text{C}}$  187.9 (C-2)] 和羰基碳 [ $\delta_{\text{C}}$  212.3 (C-4)] 化学位移值显著增大的情况, 推断 **3** 是 **2** 结构中环己烯酮缩环形成环戊烯酮且羟基迁移至 C-10 位的衍生物, 并通过 2D NMR 谱分析 (图 2) 得到确证。尤其是,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 谱中交叉峰 H-6/H<sub>2</sub>-5/H<sub>2</sub>-10, 结合它们的化学位移, 确证 **3** 的结构中存在与手性次甲基 (CH-6)



**Figure 3** (a) The overlaid experimental CD spectra (full lines) of (+)-**1** (red) and (-)-**1** (blue) and calculated ECD spectra (dash lines) of (2S)-**1** (red) and (2R)-**1** (blue). (b) The overlaid experimental UV spectra (full lines) of (+)-**1** (red) and (-)-**1** (blue) and calculated UV spectrum (dash line) of (2S)-**1**. (Blue-shifted by 9 nm)



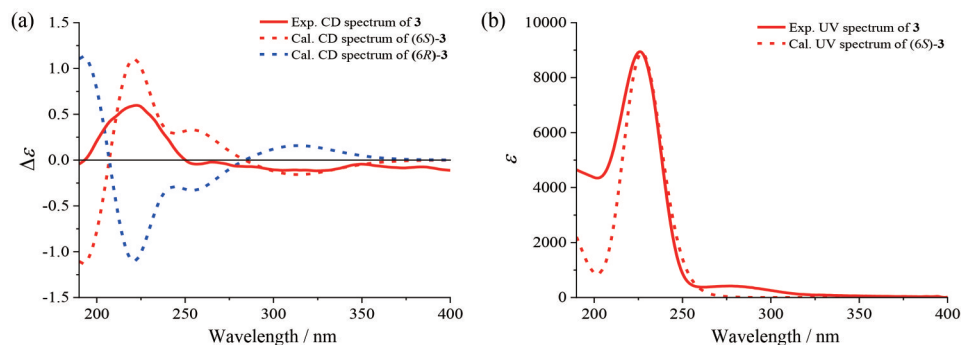
**Figure 4** (a) The overlaid experimental CD spectra (full lines) of (+)-2 (red) and (-)-2 (blue) and calculated ECD spectra (dash lines) of (5R)-2 (red) and (5S)-2 (blue). (b) The overlaid experimental UV spectra (full lines) of (+)-2 (red) and (-)-2 (blue) and calculated UV spectrum (dash line) of (5R)-2. (Blue-shifted by 5 nm)

相连的羟乙基单元;同时,在HMBC谱中, $H_3-7$ 与C-1、C-2和C-3, $H_3-8$ 和 $H_3-9$ 与C-1、C-2和C-6,以及 $H_2-5$ 与C-1、C-4和C-6的异核远程相关信号,结合它们的化学位移,确证**3**拥有1,1,2-三甲基环戊烯酮母核且羟乙基取代在C-6上。使用多种手性色谱柱和流动相,经手性HPLC拆分分析显示**3**为单一色谱峰的化合物;通过实验CD与计算ECD比较(图5)指定其绝对构型为6S。因此,化合物**3**的结构得以确定,并命名为当归单萜酮C(angelinone C)。

化合物**4**为无色黏稠油状物,根据(+)-HR-ESI-MS和NMR谱数据(表2)确定其分子式为 $C_{10}H_{14}O_2$ 。化合物**4**的NMR谱数据与同时分离得到的已知化合物jasminol E<sup>[30]</sup>的相似,最显著的不同是**4**的2个 $sp^2$ 杂化次甲基 [ $\delta_H$  6.96 (d,  $J = 9.8$  Hz, H-2),  $\delta_C$  160.3 (C-2)] 和 [ $\delta_H$  6.17 (d,  $J = 9.8$  Hz, H-3),  $\delta_C$  126.1 (C-3)] 分别取代了jasminol E的2个 $sp^3$ 杂化亚甲基( $CH_2-2$ 和 $CH_2-3$ )。由此推断化合物**4**是jasminol E的2,3-二脱氢衍生物,并得到2D NMR谱解析的确证(图2)。尤其是,在**4**的HMBC谱中, $H_2-7$ 与C-1、C-5和C-6以及 $H_3-10$ 与C-4、C-5和C-6的异核远程相关信号,结合它们的化学位移,确证了双键以及甲基和羟亚甲基的位置。因此,化

合物**4**的结构得以确定,并命名为当归单萜酮D(angelinone D)。

化合物**5**为无色针晶( $CH_2Cl_2-CH_3OH$ , 1:1),  $[\alpha]_D^{20} +17.5$  ( $c$  0.63, MeOH)。根据(+)-HR-ESI-MS和NMR谱数据(表2)确定其分子组成为 $C_{10}H_{18}O_2$ 。化合物**5**的NMR数据与**1**的相似,最明显的差别是**5**的一个连氧次甲基 [ $\delta_H$  4.03 (dd,  $J = 6.3, 9.8$  Hz, H-4),  $\delta_C$  71.0 (C-4)] 取代了**1**的酮羰基,且**5**的C-3和C-6共振信号分别屏蔽位移了 $\Delta\delta_C -4.8$ 和 $-21.4$ ,而C-5去屏蔽位移了 $\Delta\delta_C +2.5$ 。由此推断**5**是**1**的4-羟基衍生物,并通过**5**的2D NMR数据解析得以确证,特别是得到 $^1H-^1H$  COSY谱中交叉峰H-4/ $H_2-3$ /H-2/ $H_2-7$ 及HMBC谱中 $H_3-10$ 与C-4、C-5和C-6的异核远程相关信号的支持(图2)。在**5**的NOE差谱中,照射H-4时,H-2有明显增益;另外,在其 $^1H$  NMR谱中H-3b的偶合裂分特征 ( $J_{3b,4} = 9.8$  Hz和 $J_{3a,3b} = J_{2,3b} = 12.6$  Hz),显示在环己烯的半椅式优势构象中,H-4和H-2处于顺式准a-键。由此确定**5**的相对构型如图1所示。经手性HPLC拆分分析,使用多种手性色谱柱和流动相,结果显示**5**为单一色谱峰的化合物;通过实验CD与计算ECD比较(图6)指定其绝对构型为2S,4R。在**5**的 $CH_2Cl_2-CH_3OH$  (1:1) 溶液



**Figure 5** (a) The overlaid experimental CD spectrum (full line) of **3** and calculated ECD spectra (dash lines) of (6S)-3 (red) and (6R)-3 (blue). (b) The overlaid experimental UV spectrum (full line) of **3** and calculated UV spectrum (dash line) of (6S)-3

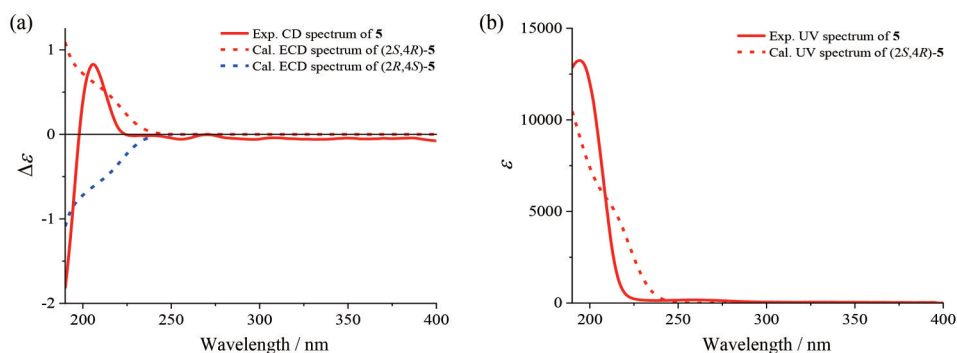
中得到单晶, 利用铜靶 X-射线衍射分析确证了其绝对构型, 晶体结构如 ORTEP 图所示 (图 7), Flack 系数为 0.02 (18)。因此, **5** 的结构得以确定, 命名为当归单萜醇 A (angelinonol A)。

借助  $[\alpha]_D^{20}$ 、HR-ESI-MS、1D 和 2D NMR 谱数据分

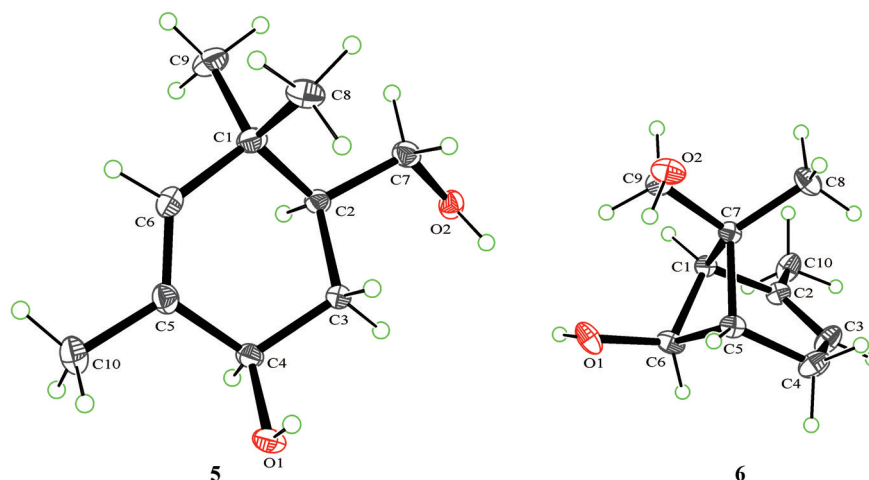
析, 并与文献报道化合物的数据比较, 确定已知化合物的结构分别鉴定为 6 $\beta$ ,9-二羟基-(+)- $\alpha$ -蒎烯<sup>[31]</sup> (**6**)、1,1,5-三甲基-2-羟甲基-环己-2,5-二烯-4-酮<sup>[28]</sup> (**7**)、jasminol E<sup>[30]</sup> (**8**) 和 (+)-反式水合蒎醇<sup>[32]</sup> (**9**); 其中 **6** 曾在地上部分的乙醇提取物中分离得到<sup>[31]</sup>, 本文首次利用铜靶 X-射线

**Table 2** NMR spectroscopic data of compounds **4**–**7**. Data ( $\delta$ ) were measured in methanol- $d_4$  (references:  $\delta_{\text{HCD2OD}} = 3.310$  for  $^1\text{H}$  and  $\delta_{\text{CD3OD}} = 49.000$  for  $^{13}\text{C}$ ) for **4** and **5** at 700 MHz for  $^1\text{H}$  and 175 MHz for  $^{13}\text{C}$ , respectively, and for **6** and **7** at 500 MHz for  $^1\text{H}$  and 125 MHz for  $^{13}\text{C}$ . Proton coupling constants ( $J$ ) in Hz are given in parentheses. The assignments were based on  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HSQC, and HMBC experiments

No.	<b>4</b>		<b>5</b>		<b>6</b>		<b>7</b>	
	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$
1		41.2		35.3	2.41, dd (7.0, 1.0)	51.1		40.1
2	6.96, d (9.8)	160.3	1.55, m	46.4		143.5		171.0
3a	6.17, d (9.8)	126.1	2.17, ddd (12.6, 6.3, 2.8)	33.5	5.24, m	119.1	6.42, t (1.5)	122.6
3b			1.37, dt (9.8, 12.6)					
4a		189.1	4.03, dd (9.8, 6.3)	71.0	2.33, m	32.7		189.3
4b					2.24, m			
5		135.0		135.8	2.10, m	44.1		133.5
6		161.1	5.08, brs	137.1	3.87, s	79.1	6.75, q (1.5)	156.6
7a	4.40, s	59.1	3.74, dd (10.5, 4.2)	63.7		43.4	4.38, d (1.5)	60.9
7b			3.29, dd (10.5, 9.1)					
8	1.30, s	25.4	0.85, s	23.0	0.97, s	18.3	1.26, s	26.5
9a	1.30, s	25.4	1.03, s	29.7	4.17, d (11.0)	69.9	1.26, s	26.5
9b					4.11, d (11.0)			
10	1.97, s	11.2	1.70, brs	19.3	1.67, q (2.0)	22.8	1.85, d (1.5)	15.5



**Figure 6** (a) The overlaid experimental CD spectrum (full line) of **5** and calculated ECD spectra (dash lines) of (2*S*,4*R*)-**5** (red) and (2*R*,4*S*)-**5** (blue). (b) The overlaid experimental UV spectrum (full line) of **5** and calculated UV spectrum (dash line) of (2*S*,4*R*)-**5**



**Figure 7** ORTEP diagrams of the crystal structures of **5** and **6**

衍射确证了其结构和绝对构型,其晶体结构的 ORTEP 图如图 7 所示, Flack 系数为 -0.02 (7)。

总之,以上研究结果证明“归头”中存在未曾发现、且结构多样的微量单萜类化合物。文献<sup>[33,34]</sup>曾先后报道由马鞭草烯酮 (verbenone) 转化或全合成得到了平面结构与 **1** 相同的化合物,然而文献中既未确定其绝对构型、也缺少完整的波谱数据等理化参数,本文是首次报道从天然生物资源中分离并鉴定其结构。特别是发现 **1** 和 **2** 是以对映体非等量 (约 2:1) 的形式存在,而类似物 **3** 和 **5** 以单一手性异构体形式存在,表明这些结构紧密关联的单萜生物的生源合成途径潜在特定的立体选择性控制,相关生物学过程和作用等值得深入探究。另外,在抑制 RAW 264.7 细胞分泌 TNF- $\alpha$  和钾离子通道 TREK-1 阻断活性等体外模型上,对 (-)-**1**、(-)-**2** 和 **3**~**9** 进行了初步筛选,尽管未发现明显活性,但不能排除在其他模型上的潜在活性或作用。因此,有关这些单萜的药理活性及其对“归头”临床功效的贡献,尚待积累样品后进一步研究。

## 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、Bruker 700 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), Toyopearl HW-40C 凝胶树脂 (日本 TOSOH 公司), HP-20 型大孔吸附树脂、CHP 20P 型 MCI 树脂 (日本 Mitsubishi Chemical 公司), MGII C18 半制备色谱柱、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 (日本大赛璐公司), 柱色谱硅胶 (200~300 目) 及薄层色谱用硅胶 GF<sub>254</sub> (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 *Angelicasinensis* (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) 用水混悬后,再用 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。B2 (435 g) 用 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱分离,以甲醇和水为溶剂,梯度洗脱,经薄层色谱检测,合并成分相同流分,回收溶剂后,得到亚组分 B2-1~B2-17。B2-4 (38.6 g) 用 Toyopearl HW-40C 凝胶柱色谱分离,以甲醇和水为溶剂梯度洗脱,得到 B2-4-1~B2-4-16。B2-4-6 (4.8 g) 用 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱,以甲醇和水为溶剂梯度洗脱,得到 B2-4-6-1~B2-4-6-10; 其中, B2-4-6-4 (240 mg) 依次经制备薄层色谱 (乙酸乙酯-乙醇-水, 14:2:1) 和反相半制备 HPLC (MGII C18 色谱柱, 18% 乙腈, 3.0 mL·min<sup>-1</sup>) 分离,得到 **5** ( $t_R = 28.2$  min, 4.7 mg) 和 **9** ( $t_R = 32.4$  min, 10.2 mg)。B2-4-7 (2.5 g) 用 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱,以甲醇和水为溶剂梯度洗脱,得到 B2-4-7-1~B2-4-7-6; 其中, B2-4-7-6 (180 mg) 依次经制备薄层色谱 (乙酸乙酯-乙醇-水, 14:2:1) 和反相半制备 HPLC (MGII C18 色谱柱, 16% 乙腈, 3.0 mL·min<sup>-1</sup>) 分离得到 **1** ( $t_R = 34.1$  min, 3.1 mg)、**4** ( $t_R = 27.3$  min, 2.6 mg)、**3** ( $t_R = 24.7$  min, 1.1 mg) 和 **8** ( $t_R = 29.5$  min, 3.5 mg)。再用正相手性半制备 HPLC (IC 色谱柱, 正己烷-乙醇, 3:1, 2.0 mL·min<sup>-1</sup>) 拆分 **1** 获得 (+)-**1** ( $t_R = 15.4$  min, 0.6 mg) 和 (-)-**1** ( $t_R = 17.5$  min, 1.8 mg)。用 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱分离 B2-4-9 (1.4 g), 以甲醇和水为溶剂梯度洗脱,得到 B2-4-9-1~B2-4-9-5; 其中, B2-4-9-4 (160 mg) 依次经制备薄层色谱 (乙酸乙酯-乙醇-水, 14:2:1) 和反相半制备 HPLC (MGII C18 色谱柱, 22% 乙腈, 3.0 mL·min<sup>-1</sup>) 分离得到 **2** ( $t_R = 26.3$  min, 5.4 mg); 随后用正相手性半制备 HPLC (IC 色谱柱, 正己烷-乙醇, 3:1, 3.0 mL·min<sup>-1</sup>) 拆分获得 (+)-**2** ( $t_R = 18.8$  min, 2.4 mg) 和 (-)-**2** ( $t_R = 22.0$  min, 1.5 mg)。用 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱分离 B2-4-12 (1.2 g), 以甲醇和水为溶剂梯度洗脱,得到 B2-4-12-1~B2-4-12-4; 其中, B2-4-12-4 (180 mg) 依次经制备薄层色谱 (乙酸乙酯-乙醇-水, 14:2:1) 和反相半制备 HPLC (MGII C18 色谱柱, 24% 乙腈, 3.0 mL·min<sup>-1</sup>) 分离得到 **6** ( $t_R = 14.2$  min, 6.8 mg) 和 **7** ( $t_R = 17.5$  min, 4.9 mg)。

### 2 结构鉴定

非等量对映体 **1**: 无色黏稠油状物; UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) 236 (3.78) nm; IR  $\nu_{max}$  3 411, 2 963, 2 928, 2 888, 1 663, 1 466, 1 451, 1 419, 1 368, 1 292, 1 265,

1 237, 1 175, 1 139, 1 063, 1 013, 977, 916, 878, 780, 717, 674, 626, 564, 470  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (methanol- $d_4$ , 700 MHz)、 $^{13}\text{C}$  NMR (methanol- $d_4$ , 175 MHz) 数据见表 1; (+)-HR-ESI-MS  $m/z$  169.122 2  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2$  计算值, 169.122 3)。 (+)-**1**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +18.2$  ( $c$  0.07, MeOH); CD (MeOH): 313 ( $\Delta\epsilon$  -0.25) nm; (-)-**1**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -21.1$  ( $c$  0.18, MeOH); CD (MeOH): 312 ( $\Delta\epsilon$  +0.18) nm。

非等量对映体 **2**: 无色黏稠油状物; UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) 234 (3.96) nm; IR  $\nu_{\text{max}}$  3 395, 2 964, 2 927, 2 873, 2 853, 1 666, 1 629, 1 566, 1 458, 1 367, 1 230, 1 129, 1 103, 1 049, 1 019, 881  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (methanol- $d_4$ , 700 MHz)、 $^{13}\text{C}$  NMR (methanol- $d_4$ , 175 MHz) 数据见表 1; (+)-HR-ESI-MS  $m/z$  169.122 3  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2$  计算值, 169.122 3)。 (+)-**2**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +82.8$  ( $c$  0.15, MeOH); CD (MeCN): 209 ( $\Delta\epsilon$  +5.94), 228 ( $\Delta\epsilon$  +4.92), 316 ( $\Delta\epsilon$  -0.32), 351 ( $\Delta\epsilon$  +0.51) nm; (-)-**2**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -80.6$  ( $c$  0.06, MeOH); CD (MeCN): 210 ( $\Delta\epsilon$  -4.88), 229 ( $\Delta\epsilon$  -3.83), 317 ( $\Delta\epsilon$  +0.05), 357 ( $\Delta\epsilon$  -0.32) nm。

化合物 **3**: 白色粉末;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +11.6$  ( $c$  0.28, MeOH); UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) 227 (3.49), 286 (1.96) nm; CD (MeCN): 223 ( $\Delta\epsilon$  +0.60) nm; IR  $\nu_{\text{max}}$  3 378, 2 962, 2 919, 2 872, 1 685, 1 617, 1 434, 1 377, 1 367, 1 320, 1 278, 1 259, 1 169, 1 113, 1 047, 893  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (methanol- $d_4$ , 700 MHz)、 $^{13}\text{C}$  NMR (methanol- $d_4$ , 175 MHz) 数据见表 1; (+)-HR-ESI-MS  $m/z$  169.122 3  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2$  计算值, 169.122 3)。

化合物 **4**: 无色黏稠油状物; UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) 240 (3.59) nm; IR  $\nu_{\text{max}}$  3 399, 2 969, 2 932, 2 885, 1 660, 1 621, 1 465, 1 446, 1 405, 1 377, 1 330, 1 303, 1 144, 1 064, 1 007, 835, 726, 605, 551  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (methanol- $d_4$ , 700 MHz)、 $^{13}\text{C}$  NMR (methanol- $d_4$ , 175 MHz) 数据见表 2。 (+)-HR-ESI-MS  $m/z$  167.106 8  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2$  计算值, 167.106 7)。

化合物 **5**: 无色针晶, mp 186~187  $^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +17.5$  ( $c$  0.63, MeOH); UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) 205 (3.65), 270 (1.95) nm; CD (MeCN): 206 ( $\Delta\epsilon$  +0.83) nm; IR  $\nu_{\text{max}}$  3 252, 2 951, 2 887, 1 576, 1 464, 1 450, 1 362, 1 073, 1 036, 1 014, 1 000, 938, 921, 888, 859, 728, 676, 632  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (methanol- $d_4$ , 700 MHz)、 $^{13}\text{C}$  NMR (methanol- $d_4$ , 175 MHz) 数据见表 2。 (+)-HR-ESI-MS  $m/z$  193.119 8  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$  计算值, 193.119 9)。 X-ray 单晶衍射数据:  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$ ,  $M = 170$ , 单斜晶系 (monoclinic),  $a = 5.930 9$  (10)  $\text{\AA}$ ,  $b = 7.243 9$  (2)  $\text{\AA}$ ,  $c = 12.107 6$  (3)  $\text{\AA}$ ,  $\alpha = 90^{\circ}$ ,  $\beta = 98.377$  (2),  $\gamma = 90^{\circ}$ ,  $V = 514.63$  (2)  $\text{\AA}^3$ ,  $\rho = 1.099$   $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , spacegroup  $P2_1$ ,  $T = 100$  (10) K,  $Z = 2$ ,

$\mu(\text{Cu K}\alpha) = 0.59$   $\text{mm}^{-1}$ 。收集 8 261 次单晶衍射数据 (reflections collected), 其中 2 076 个可用数据 (independent reflections),  $R_{\text{int}} = 0.046$ ,  $R_1 = 0.04$  [ $I > 2\sigma(I)$ ],  $wR_2 = 0.106 7$  [ $I > 2\sigma(I)$ ],  $R_1 = 0.041 5$  (all data),  $wR_2 = 0.108 5$  (all data),  $F^2 = 1.078$ , Flack parameter = 0.02 (18)。CCDC: 2 172 811。

化合物 **6**: 无色针晶, mp 202~203  $^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +51.2$  ( $c$  0.26, MeOH); UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) 206 (3.75) nm; CD (MeOH): 205 ( $\Delta\epsilon$  +6.96) nm; IR  $\nu_{\text{max}}$  3 244, 3 130, 2 923, 2 886, 2 038, 1 469, 1 436, 1 381, 1 364, 1 183, 1 170, 1 073, 1 023, 991, 784  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (methanol- $d_4$ , 500 MHz)、 $^{13}\text{C}$  NMR (methanol- $d_4$ , 125 MHz) 数据见表 2。 (+)-HR-ESI-MS  $m/z$  191.104 3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$  计算值, 191.104 3)。 X-ray 单晶衍射数据:  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ,  $M = 168$ , 正交晶系 (orthorhombic),  $a = 7.384 40$  (10)  $\text{\AA}$ ,  $b = 11.711 3$  (2)  $\text{\AA}$ ,  $c = 23.171 1$  (4)  $\text{\AA}$ ,  $\alpha = 90^{\circ}$ ,  $\beta = 90^{\circ}$ ,  $\gamma = 90^{\circ}$ ,  $V = 2 003.86$  (6)  $\text{\AA}^3$ ,  $\rho = 1.115$   $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , spacegroup  $P212_12_1$ ,  $T = 100$  (10) K,  $Z = 8$ ,  $\mu(\text{Cu K}\alpha) = 0.606$   $\text{mm}^{-1}$ 。收集 12 769 次单晶衍射数据 (reflections collected), 其中 3 933 个可用数据 (independent reflections),  $R_{\text{int}} = 0.039 5$ ,  $R_1 = 0.037 4$  [ $I > 2\sigma(I)$ ],  $wR_2 = 0.092 2$  [ $I > 2\sigma(I)$ ],  $R_1 = 0.047 8$  (all data),  $wR_2 = 0.096 8$  (all data),  $F^2 = 1.082$ , Flack parameter = -0.02 (7)。CCDC: 2 158 233。

化合物 **7**: 无色黏稠油状物;  $^1\text{H}$  NMR (methanol- $d_4$ , 500 MHz)、 $^{13}\text{C}$  NMR (methanol- $d_4$ , 125 MHz) 数据见表 2; (+)-HR-ESI-MS  $m/z$  167.106 5  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2$  计算值, 167.106 7)。

化合物 **8**: 无色黏稠油状物;  $^1\text{H}$  NMR (methanol- $d_4$ , 700 MHz)  $\delta$  1.84 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{H}_2$ -2), 2.48 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{H}_2$ -3), 4.29 (2H, s,  $\text{H}_2$ -7), 1.22 (6H, s,  $\text{H}_3$ -8,  $\text{H}_3$ -9), 1.83 (3H, s,  $\text{H}_3$ -10);  $^{13}\text{C}$  NMR (methanol- $d_4$ , 175 MHz)  $\delta$  36.5 (s, C-1), 38.5 (t, C-2), 35.2 (t, C-3), 202.2 (s, C-4), 133.9 (s, C-5), 163.1 (s, C-6), 59.5 (t, C-7), 26.8 (q, C-8 和 C-9), 11.5 (q, C-10); (+)-HR-ESI-MS  $m/z$  169.122 4  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2$  计算值, 169.122 3)。

化合物 **9**: 白色粉末;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +151.6$  ( $c$  1.25, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR (methanol- $d_4$ , 700 MHz)  $\delta$  5.56 (1H, m, H-2), 2.11 (1H, m, H-3a), 1.78 (2H, m, H-3b, H-4), 1.96 (1H, m, H-5a), 1.37 (1H, m, H-5b), 3.96 (1H, dd,  $J = 2.2, 3.9$  Hz, H-6), 1.76 (3H, brs,  $\text{H}_3$ -7), 1.17 (6H, brs,  $\text{H}_3$ -9,  $\text{H}_3$ -10);  $^{13}\text{C}$  NMR (methanol- $d_4$ , 175 MHz)  $\delta$  135.4 (s, C-1), 126.1 (d, C-2), 28.0 (t, C-3), 39.7 (d, C-4), 34.2 (t, C-5), 69.2 (d, C-6), 21.2 (q, C-7), 72.8 (s, C-8), 27.1 (q, C-9), 26.9 (q, C-10); (+)-HR-ESI-MS  $m/z$  193.119 8  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$  计算值, 193.119 9)。

### 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对化合物的构象进行搜索, 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<sup>[35]</sup> 程序、密度泛函算法和 CPCM 模型 (conductor-like polarizable continuum model) 模拟溶剂效应, 在 CAM-B3LYP/6-31+G(d,p) 水平上, 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 CAM-B3LYP/6-311++G(2d,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 ( $\sigma = 0.30 \text{ eV}$ )。

**作者贡献:** 石建功负责实验设计、数据分析, 以及稿件修改及定稿; 郭庆兰负责实验指导、数据分析及稿件的修改; 夏召负责化学实验实施及初稿撰写; 陈有哲参与药材提取和初步分离实验; 雷小强负责化学实验指导; 李卫平和刘荣负责当归头原料药材的采集。

**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 Ethnopharmacol, 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 Ethnopharmacol, 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] Sheng BB, Vo Y, Lan P, et al. Direct and metal-catalyzed photochemical dimerization of the phthalide (*Z*)-ligustilide leading to both [2+2] and [4+2] cycloadducts: application to total syntheses of tokinolides A-C and riligustilide [J]. Org Lett, 2019, 21: 6295-6299.
- [12] Duric K, Liu Y, Chen SN, et al. Studying mass balance and the stability of (*Z*)-ligustilide from *Angelica sinensis* helps to bridge a botanical instability-bioactivity chasm [J]. J Nat Prod, 2019, 82: 2400-2408.
- [13] Liu H, Wu YZ, Guo QL, et al. Aconapelsulfonines A and B, seco  $C_{20}$ -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, 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.
- [17] 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.
- [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] Zhang JF, Lei XQ, Wei YZ, et al. Two unique  $C_{21}$ -diterpenoid alkaloids from *Aconitum carmichaelii* [J]. Chin Chem Lett, 2022, 33: 5047-5050.
- [22] 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.
- [23] 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, 2023, 25: 205-217.

- [24] Chen YZ, Guo QL, Xu CB, et al. (+)-/(-)-Angelignaninone, 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.
- [25] 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.
- [26] Xia Z, Chen YZ, Xu CB, et al. Dimeric phthalides from an aqueous extract of the *Angelica sinensis* root head [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2023, 58: 975-991.
- [27] Xia Z, Chen YZ, Xu CB, et al. Diverse neolignans and lignans from an aqueous extract of the *Angelica sinensis* root head [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2023. DOI: 10.1080/10286020.2023.2173181.
- [28] Shikishima Y, Takaishi Y, Honda G, et al. Terpenoids and  $\gamma$ -pyrone derivatives from *Prangos tschimganica* [J]. *Phytochemistry*, 2001, 57: 135-141.
- [29] Ye XL. Stereochemistry (立体化学) [M]. Beijing: Peking University Press, 1999: 242-259.
- [30] Yu Y. Studies on Chemical Constituents of *Gardenia jasminoides* for the Treatment of Alzheimer's Diseases (栀子抗老年痴呆活性成分研究) [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2010.
- [31] Yang NY, Zhou GS, Tang YP, et al. Two new  $\alpha$ -pinene derivatives from *Angelica sinensis* and their anticoagulative activities [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82: 692-695.
- [32] Matsunami K, Otsuka H, Takeda Y. Myrseguinosides A-E, five new glycosides from the fruits of *Myrsine seguinii* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2011, 59: 1274-1280.
- [33] Chretien-Bessiere Y, Retamar JA. Action of peracids on chrysanthenone [J]. *Bull Soc Chim Fr*, 1963, (4): 884-886.
- [34] Huffman JW, Potnis SM, Satish AV. A silyl enol ether variation of the Robinson annulation [J]. *J Org Chem*, 1985, 50: 4266-4270.
- [35] Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, et al. Gaussian 16, Revision B.01. Gaussian, Inc., Wallingford CT. 2016.