

当归头水提取物中木脂素类对映体的分离、手性拆分和绝对构型确定

张潇逸¹, 夏 召¹, 雷小强¹, 李卫平², 刘 荣², 郭庆兰^{1*}, 石建功^{1*}

- (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: 通过不同型号树脂、正和反相硅胶及各种凝胶柱色谱, 结合反相和手性柱HPLC技术, 从“归头”水煎提取物中分离并手性拆分得到9对木脂素类对映体, 其中3对新结构对映体 [(+)-/(-)-**1**~(+)-/(-)-**3**] 以及2对首次实现手性拆分的对映体 [(+)-/(-)-**4** 和 (+)-/(-)-**5**]. 通过波谱数据分析、电子圆二色谱 (ECD) 理论计算和 X-单晶衍射技术, 确定了所有对映体的绝对构型。新结构和首次拆分并确定绝对构型的对映体分别命名为 (+)-/(-)-当归木脂素 Q~T [(+)-/(-)-**1**~(+)-/(-)-**4**] 和 (+)-/(-)-滇瑞香醇 [(+)-/(-)-**5**].

关键词: 伞形科; 当归属; 归头; 水提取物; 木脂素; (+)-/(-)-当归木脂素 Q~T

中图分类号: R284 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2024)07-2077-10

Isolation, chiral separation and absolute configuration determination of lignanoids from an aqueous extract of the *Angelica sinensis* root head

ZHANG Xiao-yi¹, XIA Zhao¹, LEI Xiao-qiang¹, LI Wei-ping², LIU Rong²,
GUO Qing-lan^{1*}, SHI Jian-gong^{1*}

- (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: From an aqueous extract of the *Angelica sinensis* root head (guitou), nine pairs of lignanoid enantiomers [(+)-/(-)-**1**-(+)-/(-)-**9**], including three pairs of new structures [(+)-/(-)-**1**-(+)-/(-)-**3**] and two pairs of chiral separated enantiomers for the first time [(+)-/(-)-**4** and (+)-/(-)-**5**], were isolated and chirally separated by column chromatography over different types of resin, normal and reversed phase silica gels, together with HPLC techniques using reversed phase and chiral columns. Their structures were determined by spectroscopic data analysis, theoretic calculation of electronic circular dichroism (ECD) spectra, and single-crystal X-ray diffraction. The chiral separated new enantiomers named (+)-/(-)-angelignanins Q-T [(+)-/(-)-**1**-(+)-/(-)-**4**] and (+)-/(-)-daphneresinol [(+)-/(-)-**5**], respectively.

Key words: Umbelliferae; *Angelica*; *Angelica sinensis* root head; aqueous extract; lignanoid; (+)-/(-)-angelignanins Q-T

收稿日期: 2024-04-15; 修回日期: 2024-04-17.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 [82293681 和 82293685 (82293680)]; 中国医学科学院医学与健康科技创新工程资助项目 (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.0513-4870.2024-0365

伞形科 (Umbelliferae) 当归属植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 是具有补血活血、调经止痛、润肠通便等功效的常用中药当归的基原植物, 主产甘肃, 是当地的重要经济作物。由于当归以干燥根入药, 且不同部位的传统功效和商业价值不同, 因此通常分为“全归”、“归头”、“归身”和“归尾”分别市售和入药^[1]。当归根的整体称“全归”, 是滋补药材, 与肉类煮汤食用, 在欧洲和北美用作食品添加剂^[2,3]。药理学和化学研究显示, 当归提取物以及其主要化学成分藁本内酯、阿魏酸和多糖等具有抗炎、抗痉挛、抗氧化、抗纤维化、神经保护以及防治心脑血管疾病等多种多样的功效^[1-3]; 同时, 从当归提取物中已分离鉴定了醚、苯丙素、木脂素、香豆素、多烯炔、萜、甾体、生物碱、脂肪酸及多糖等结构类型的近 200 个化学成分^[2-10], 并发现这些成分的含量因炮制和提取方法变化明显^[3-5]。尽管已有大量研究, 然而相关研究主要集中在“全归”而很少关注“归头”等不同药用部位, 且以乙醇或甲醇提取物为主, 这与当归以不同部位分类入药及以水煎煮为主的用药方式不完全相符^[5-13]。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^[14-26], 作者课题组开展了“归头”水提取物的研究, 并主要聚焦微量成分的分离和结构鉴定, 为较全面地揭示“归头”中的化学成分及其后续药理活性的深入研究奠定基础。前文^[27-31]已报道了包含 26 对对映体在内的新骨架醚和新骨架木脂素等 68 个新结构化合物或新天然产物, 25 个已知化合物, 以及部分化合物的初步药理活性筛选结果。本文报道同一提取物中的 9 对木脂素类对映体 [(+)-/(-)-**1**~(+)-/(-)-**9**] (图 1) 的分离、手性拆分和绝对构型确定。其中, 3 对为新结构对映体 [(+)-/(-)-**1**~(+)-/(-)-**3**], 2 对为首次实现手性拆分和绝对构型确定的对映体 [(+)-/(-)-**4** 和 (+)-/(-)-**5**]。

结果和讨论

非等量消旋体 **1** 为白色无定形粉末。根据 (+)-HR-ESI-MS m/z 313.104 3 $[M+Na]^+$ ($C_{16}H_{18}O_5Na$, 计算值 313.104 6) 和 NMR 谱数据 (表 1), 确定其分子组成为 $C_{16}H_{18}O_5$ 。在 CD_3OD 中, **1** 的 1H NMR 数据显示结构中存在 1 个 4-羟基苯基 [δ_H 6.94 (2H, d, $J=9.0$ Hz, H-2 和 H-6), 6.59 (2H, d, $J=9.0$ Hz, H-3 和 H-5)], 1 个 3'-甲氧基-4'-羟基苯基 [δ_H 6.59 (1H, d, $J=9.0$ Hz, H-5'), 6.48 (1H, dd, $J=9.0, 2.0$ Hz, H-6'), 6.47 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H-2'), 3.69 (3H, s, 3-OCH₃)] 和 1 个二取代的丙二醇单元 [δ_H 4.78 (1H, d, $J=8.5$ Hz, H-7), 2.99 (1H, ddd, $J=8.5, 6.5, 6.0$ Hz, H-7'), 4.09 (1H, dd, $J=11.0, 6.0$ Hz, H-8'a), 3.90 (1H, dd, $J=11.0, 6.5$ Hz, H-8'b)]。非等量消旋体 **1** 的 ^{13}C NMR 谱显示与以上结构单元完全对应的 16 个碳信号 (表 1)。以上波谱数据, 推断 **1** 是一个含有 4-羟基苯基和 3'-甲氧基-4'-羟基苯基的降三碳新木脂素, 并通过 2D NMR 谱图 (图 2) 解析对其结构进行了进一步确定。借助 1H - 1H COSY 和 HSQC 谱解析, 不但对 **1** 的 NMR 数据进行了准确归属, 而且确证了前述推断的结构单元。在 HMBC 谱中, H-2/6 与 C-7, H-7 与 C-1、C-2、C-6、C-8' 和 C-1', H-7' 与 C-1、C-1'、C-2' 和 C-6', H₂-8' 与 C-1' 和 C-7, 以及 H-2'/6' 与 C-7' 的异核远程相关信号, 证明 **1** 的平面结构为 3'-甲氧基-4,4',7,8'-四羟基-8,9,9'-三降-7,7'-新木脂素。根据偶合常数 $J_{7,7'}$ (8.5 Hz), 推定在 **1** 的纽曼投影式优势构象中, H-7 与 H-7' 处于对位交叉的 *anti*-取向^[32]。

非等量消旋体 **1** 经半制备 HPLC 拆分 (CD-Ph 手性色谱柱, $2.0 mL \cdot min^{-1}$, 流动相为 15% 乙腈-水), 得到旋光值符号相反、CD 谱曲线呈镜像关系、积分面积比约为 1:3 的对映异构体 (+)-**1** $\{[\alpha]_D^{20} +8.0$ (c 0.06, MeOH)} 和 (-)-**1** $\{[\alpha]_D^{20} -8.3$ (c 0.10, MeOH)}。对映异构体 (+)-

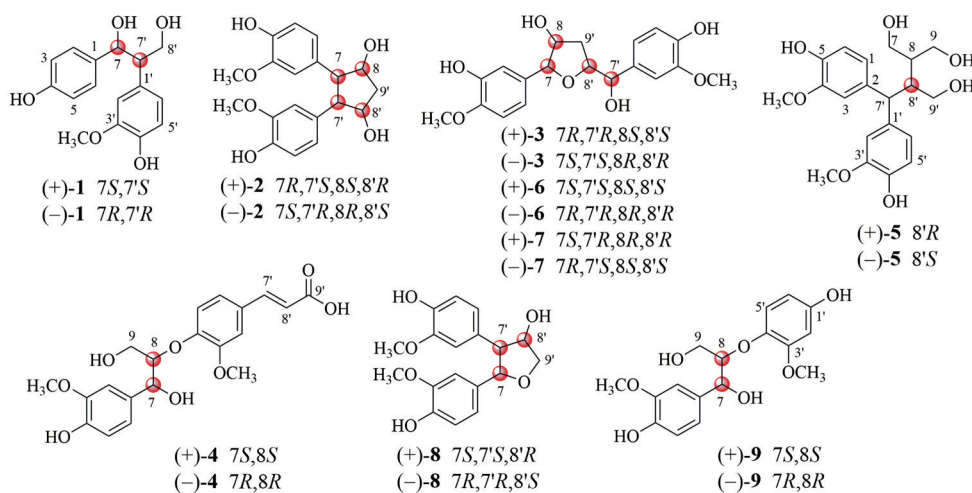


Figure 1 The structures of (+)-/(-)-**1** – (+)-/(-)-**9**

Table 1 NMR spectroscopic data of compounds **1**–**5**. Data (δ) were measured in methanol- d_4 (references: $\delta_{\text{HCD}_{20\text{D}}} = 3.310$ for ^1H and $\delta_{\text{CD}_{30\text{D}}} = 49.000$ for ^{13}C) for **1** and **2** at 500 MHz for ^1H and 125 MHz for ^{13}C , respectively, and for **3**–**5** 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		5	
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
1		135.6		134.5		133.8		133.7	6.83 dd (7.8, 2.4)	121.7
2	6.94 d (9.0)	129.2	6.70 d (2.0)	112.7	6.89 d (1.8)	110.4	7.02 d (1.8)	111.7		137.2
3	6.59 d (9.0)	115.4		148.8		149.0		148.8	6.94 d (2.4)	113.0
4		157.5		146.0		147.0		147.2		149.0
5	6.59 d (9.0)	115.4	6.67 d (8.5)	116.0	6.75 d (8.4)	116.0	6.75 d (8.4)	115.8		145.8
6	6.94 d (9.0)	129.2	6.63 d (8.5, 2.0)	121.3	6.78 dd (8.4, 1.8)	119.6	6.86 dd (8.4, 1.8)	120.7	6.71 d (7.8)	116.3
7	4.78 d (8.5)	78.3	2.87 dd (5.0, 2.5)	61.5	4.72 d (4.8)	88.5	4.88 m	73.9	3.71 t (6.0)	63.6
8			4.34 m	77.2	4.13 ddd (6.6, 6.6, 4.8)	78.8	4.45 td (6.6, 3.6)	86.3	1.95 m	43.9
9a							3.76 dd (12.0, 3.6)	62.0	3.70 dd (11.4, 4.8)	59.7
9b							3.51 dd (12.0, 6.6)		3.61 dd (11.4, 4.8)	
1'		132.7		134.5		134.3		129.9		137.8
2'	6.47 d (2.0)	114.0	6.70 d (2.0)	112.7	7.03 d (1.8)	111.2	7.22 d (1.8)	112.2	6.94 d (2.4)	112.9
3'		148.3		148.8		148.9		151.8		148.8
4'		145.9		146.0		146.9		151.7		145.7
5'	6.59 d (9.0)	115.7	6.67 d (8.5)	116.0	6.78 d (7.8)	115.9	7.05 d (8.4)	117.6	6.69 d (7.8)	116.1
6'	6.48 dd (9.0, 2.0)	122.4	6.63 d (8.5, 2.0)	121.3	6.85 dd (7.8, 1.8)	120.3	7.10 dd (8.4, 1.8)	123.4	6.83 dd (7.8, 2.4)	121.3
7'	2.99 ddd (8.5, 6.5, 6.0)	56.3	2.87 dd (5.0, 2.5)	61.5	4.82 d (3.6)	75.9	7.58 d (15.6)	145.8	3.98 d (12.0)	52.1
8'a	4.09 dd (11.0, 6.0)	65.8	4.34 m	77.2	4.45 ddd (7.8, 6.6, 3.6)	83.9	6.37 d (15.6)	118.0	2.64 m	45.0
8'b	3.90 dd (11.0, 6.5)									
9'a			2.14 t (7.0)	43.9	2.08 ddd (13.2, 7.8, 6.6)	34.6		175.8	3.54 dd (11.4, 2.4)	60.1
9'b			2.14 t (7.0)		2.04 dt (13.2, 6.6)				3.38 dd (11.4, 6.0)	
3-OCH ₃			3.77 s	56.3	3.84 s	56.4	3.82 s	56.3	3.84 s	56.5
3'-OCH ₃	3.69 s	56.2	3.77 s	56.3	3.86 s	56.4	3.90 s	56.6	3.83 s	56.4

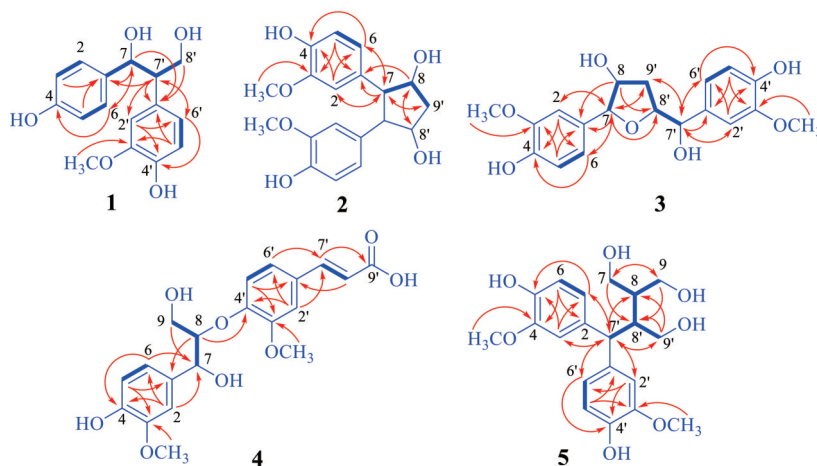


Figure 2 The ^1H - ^1H COSY (thick lines) and key HMBC (arrows) correlations of **1**–**5**

1 和 (-)-**1** 的实测 CD 曲线, 分别与 $7S,7'S$ 和 $7R,7'R$ 构型的计算 ECD 谱线吻合 (图 3)。非等量消旋体 **1** 的甲醇溶液放置后, 得到 (-)-**1** 适宜于 X-射线衍射分析的晶体, 用 Cu K α 散场单晶 X-射线衍射分析确证其绝对构型为 $7R,7'R$, Flack parameter-0.02(9), ORTEP 晶体结构见图 4。因此, 化合物 (+)-**1** 和 (-)-**1** 的结构分别确定为 (+)-($7S,7'S$)-和 (-)-($7R,7'R$)-3'-甲氧基-4,4',7,8'-四羟基-8,9,9'-三降-7,7'-新木脂素, 接续前期有关同类型成分的命名^[30], 取俗名为 (+)-和 (-)-当归木脂素 Q [(+)-/

(-)-angelignanin Q]。需要指出, 尽管化合物 (+)-**1** 和 (-)-**1** 的平面结构与文献^[33]报道的苏式-2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1-(4-羟基苯基)-1,3-丙二醇 [*threo*-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-propan-1,3-diol] 相同, 但是与文献^[33]报道化合物在相同溶剂 (CD_3OD) 中的 NMR 数据差别明显, 二者的化学位移差值 $\Delta\delta_{\text{H}}$ 多数大于 ± 0.10 ppm, 部分接近或大于 ± 0.20 ppm; 同时, C-7 的化学位移差值 $\Delta\delta_{\text{C}}$ 达到 2.7 ppm。因此, 认为化合物 (+)-**1** 和 (-)-**1** 的结构或相对构型与文献^[33]报

道的化合物不同。

外消旋体 **2** 为白色无定形粉末, 红外光谱给出羟基 ($3\ 357\ \text{cm}^{-1}$) 和苯环 ($1\ 605$ 和 $1\ 524\ \text{cm}^{-1}$) 的特征吸收峰。根据 (+)-HR-ESI-MS m/z 369.130 3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Na}$, 计算值 369.130 9) 和 NMR 谱数据 (表 1) 确定其分子式为 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6$, 不饱和度为 9, 且为对称结构。外消旋体 **2** 的 NMR 谱数据与前期从同一提取物中分离得到的 angelignanine F^[30] 相似, 最显著的不同是 **2** 的 2 个重叠的 sp^3 杂化次甲基 [δ_{H} 2.87 (2H, dd, $J = 5.0, 2.5\ \text{Hz}$, H-7/7'), δ_{C} 61.5 (C-7/7')] 和 1 个连氧次甲基 [δ_{H} 4.34 (m, H-8), δ_{C} 77.2 (C-8)], 分别取代了 angelignanine F 的 1 个四取代双键和 1 个酮羰基。由此推断化合物 **2** 是 angelignanine F 的 8-位羰基还原为羟基的 7,7'-二氢衍生物, 并得到 2D NMR 谱解析的确证 (图 2)。尤其是, 在 **2** 的 ^1H - ^1H COSY 谱中 H-7/H-8/H₂-9' (H-7'/H-8'/H₂-9') 的交叉峰信号, 及 HMBC 谱中, H-2/6 与 C-4 和 C-7 (H-2'/6' 与 C-4' 和 C-7'), H-7 与 C-1、C-2/6 和 C-8' (H-7' 与 C-1'、C-2'/6' 和 C-8), H-8 与 C-1、C-7' 和 C-8' (H-8' 与 C-1'、C-7 和 C-8), 以及 H₂-9' 与 C-7/7' 和 C-8/8' 的异核远程相关信号, 结合它们的化学位移, 确证 **2** 的平面结构为 3,3'-二甲氧基-4,4',8,8'-四羟基-9-降-7,7'-环-8,9'-新木脂素。在 **2** 的 NOESY 谱中, H-2 和 H-6 与 H-8 (H-2' 和 H-6' 与 H-8') 的 NOE 交叉峰, 以及照射 H-8/8' 时 NOE 差谱中 H-2 和 H-6 (H-2' 和 H-6') 的增益, 说明在五元环上羟基和取代苯基的取向相反 (图 5)。通过半制备 HPLC 拆分 (Chiralpak IG 手性色谱柱, $2.0\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 流动相为正己烷-乙醇 7:3), 得到峰面积接近、比旋光值符号相反、CD 谱曲线呈镜像关系的对映体 (+)-**2** $\{[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 8.6$ ($c\ 0.07$, MeOH) $\}$ 和 (-)-**2** $\{[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 8.6$ ($c\ 0.07$, MeOH) $\}$ 。对映体 (+)-**2** 和 (-)-**2** 的实测 CD 谱曲线分别与预设为 7*R*,7'*S*,8*S*,8'*R* 和 7*S*,7'*R*,8*R*,8'*S* 的计算 ECD 谱曲线一致 (图 6)。因此, (+)-**2** 和 (-)-**2** 的结构得

以确定, 分别命名为 (+)-和 (-)-当归木脂素 R [(+)-/(-)-angelignanine R]。根据 IUPAC 关于新木脂素的系统命名建议^[34], 分别命名为 (+)-(7*R*,7'*S*,8*S*,8'*R*)-和 (-)-(7*S*,7'*R*,8*R*,8'*S*)-3,3'-二甲氧基-4,4',8,8'-四羟基-9-降-7,7'-环-8,9'-新木脂素。

外消旋体 **3** 为白色无定形粉末, 红外光谱显示其结构中存在羟基 ($3\ 352\ \text{cm}^{-1}$) 和苯环 ($1\ 605$ 和 $1\ 518\ \text{cm}^{-1}$)。通过 (+)-HR-ESI-MS m/z 385.124 8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{Na}$ 计算值 385.125 8) 和 NMR 谱数据 (表 1) 分析, 确定其分子组成为 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_7$, 不饱和度为 9。在甲醇- d_4 中, **3** 的 ^1H NMR 谱显示的共振信号可归属于 2 个三取代苯环、4 个 sp^3 杂化的连氧次甲基、1 个 sp^3 杂化的亚甲基和 2 个与苯环相连的甲氧基; 其 ^{13}C NMR 和 DEPT 谱给出与上述基团完全对应的碳信号 (表 1)。以上波谱数据与同时分离得到的已知化合物 ferulasinkin C (7)^[35] 的相似, 比较二者的 NMR 谱数据, 发现 **3** 的 H-7'、H-8'、H-9'a、H-9'b 分别去屏蔽位移 $\Delta\delta_{\text{H}}$ +0.14、+0.06、+0.04、+0.32, 而 C-7' 和 C-9' 分别屏蔽位移 $\Delta\delta_{\text{C}}$ -2.2 和 -2.9。由此推测 **3** 是 7 的 7'-差向异构体, 并通过 2D NMR 谱测定和解析 (图 2), 对 **3** 的结构进行了进一步确证。尤其是在 ROESY 谱 (图 5) 中, H-2 与 H-8 和 H-8' 的 NOE 相关信号, 证明 **3** 与 7 的呋喃环单元具有相同的相对构型。外消旋体 **3** 经 HPLC (Chiralpak AD-H 手性色谱柱, 正己烷-乙醇 2:1) 拆分, 获得色谱峰面积比为 1:1、CD 曲线呈镜像关系的对映体 (+)-**3** $\{[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 6.0$ ($c\ 0.05$, MeOH) $\}$ 和 (-)-**3** $\{[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 6.0$ ($c\ 0.05$, MeOH) $\}$ 。对映体 (+)-**3** 和 (-)-**3** 的 CD 谱分别与设定构型为 7*R*,7'*R*,8*S*,8'*S* 和 7*S*,7'*S*,8*R*,8'*R* 的计算 ECD 谱一致 (图 7)。因此, (+)-**3** 和 (-)-**3** 的结构得到确定, 分别命名为 (+)-和 (-)-当归木脂素 S [(+)-/(-)-angelignanine S], 系统命名为 (+)-(7*R*,7'*R*,8*S*,8'*S*)-和 (-)-(7*S*,7'*S*,8*R*,8'*R*)-3,3'-二甲氧基-4,4',7',8'-四羟基-9-降-7,8'-环

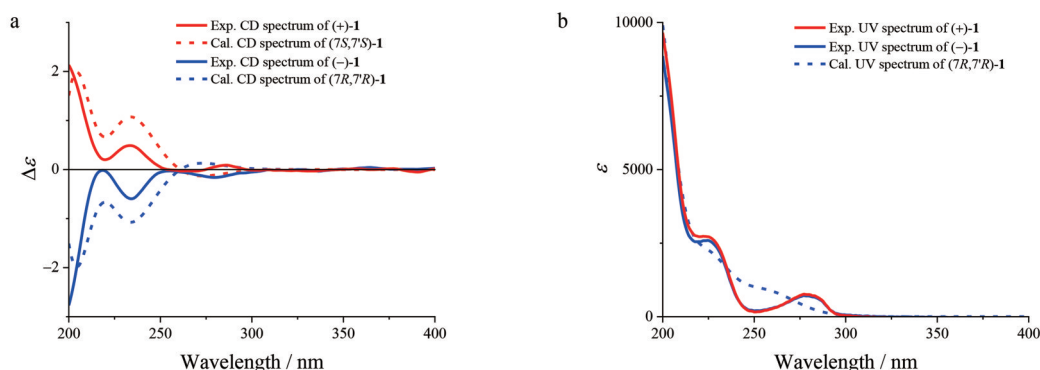


Figure 3 (a) The overlaid experimental CD spectra (full lines) of (+)-**1** (red) and (-)-**1** (blue) and calculated ECD spectra (dash lines) of (7*S*,7'*S*)-**1** (red) and (7*R*,7'*R*)-**1** (blue). (b) The overlaid experimental UV spectra (full lines) of (+)-**1** (red) and (-)-**1** (blue) and calculated UV spectrum (dash line) of (7*R*,7'*R*)-**1**

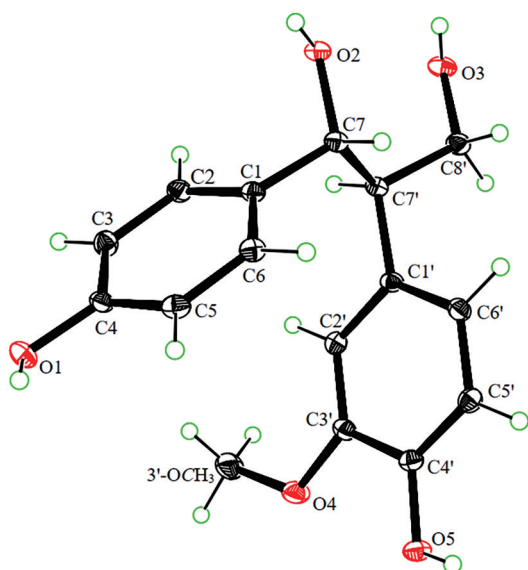


Figure 4 ORTEP diagram of the crystal structure of (-)-1

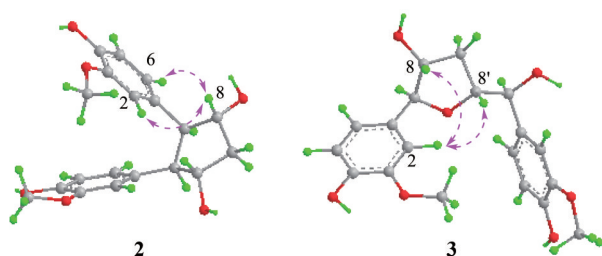


Figure 5 The key NOESY correlations (pink double arrows) of compounds 2 and 3

氧-8,9'-新木脂烷。值得指出,根据IUPAC推荐命名规则^[34], ferulasinkin C (7) 应为9-降-7,8'-环氧-8,9'-新木脂素,而非文献^[35]报道结构显示的9'-降-7',8'-环氧-8',9'-新木脂素。

外消旋体4为黄色树脂状物,其波谱数据(UV、IR、NMR)与同一提取物中分离得到的当归木脂素O^[30]的非常相似,且(+)-HR-ESI-MS给出完全相同的分子组

成。由此,推断它们是立体异构体,经4的2D NMR谱测定和解析确证其与当归木脂素O具有完全相同的平面结构(图2)。与当归木脂素O^[30]的NMR谱数据比较,4的H-7和C-8的共振信号分别去屏蔽位移 $\Delta\delta_{\text{H}}$ +0.04和 $\Delta\delta_{\text{C}}$ +0.9,而H-8、H-9a和H-9b以及C-7和C-9的共振信号分别屏蔽位移 $\Delta\delta_{\text{H}}$ -0.05、-0.10和-0.31以及 $\Delta\delta_{\text{C}}$ -0.1和-0.3,由此推测4是当归木脂素O的苏式相对构型,并得到 $\Delta\delta_{\text{C8-C7}}$ (12.4 ppm)^[32,36]的确证。外消旋体4通过半制备HPLC(Chiralpak AD-H手性色谱柱,2.0 mL·min⁻¹,流动相为正己烷-乙醇2:1)拆分,得到(+)-4 {[α]_D²⁰+46.3 (c 0.10, MeOH)}和(-)-4 {[α]_D²⁰-48.1 (c 0.14, MeOH)},它们的¹H NMR数据均与4相同,旋光值符号相反,且CD谱中的曲线呈镜像关系,确证(+)-4和(-)-4是对映异构体。对映体(+)-4和(-)-4的CD谱在230±2 nm附近分别出现正和负的Cotton效应^[31,32],结合它们的苏式相对构型,推定(+)-4和(-)-4的绝对构型分别为7*S*,8*S*和7*R*,8*R*。以上结论进一步得到计算ECD与实测CD谱一致性(图8)的支持。因此,(+)-4和(-)-4的结构得以确定,分别命名为(+)-和(-)-当归木脂素T [(+)-/(-)-angelignanines T],系统命名为(+)-(7'*E*,7*S*,8*S*)-和(-)-(7'*E*,7*R*,8*R*)-3,3'-二甲氧基-4,7,9-三羟基-8,4'-氧新木脂-7'-烯-9'-酸。

外消旋体5为白色无定形粉末;红外光谱显示其分子结构中存在羟基(3 303 cm⁻¹)和苯环(1 601和1 515 cm⁻¹)。根据(+)-HR-ESI-MS *m/z* 401.157 0 [M+Na]⁺(C₂₀H₂₆O₇Na,计算值401.157 1)和NMR谱数据(表1),确定其分子组成为C₂₀H₂₆O₇。在甲醇-*d*₄中,5的NMR谱数据与文献^[37]报道 daphneresinol的一致,化学位移差值: $\Delta\delta_{\text{H}} \leq \pm 0.03$, $\Delta\delta_{\text{C}} \leq \pm 1.0$ 。并通过2D NMR谱测定和解析得以确证(图2)。尽管文献^[37]报道 daphneresinol具有左旋光特性 {[α]_D²⁰-26 (c 0.11, MeOH)},但未确定绝对构型。然而5的比旋光值接近零,通过

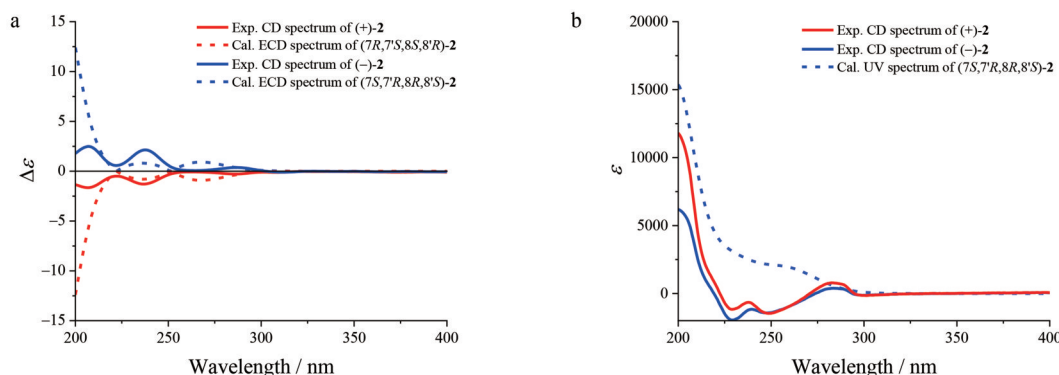


Figure 6 (a) The overlaid experimental CD spectra (full lines) of (+)-2 (red) and (-)-2 (blue) and calculated ECD spectra (dash lines) of (7*R*,7'*S*,8*S*,8'*R*)-2 (red) and (7*S*,7'*R*,8*R*,8'*S*)-2 (blue). (b) The overlaid experimental UV spectra (full lines) of (+)-2 (red) and (-)-2 (blue) and calculated UV spectrum (dash line) of (7*S*,7'*R*,8*R*,8'*S*)-2 (blue). (Blue-shifted by 9 nm)

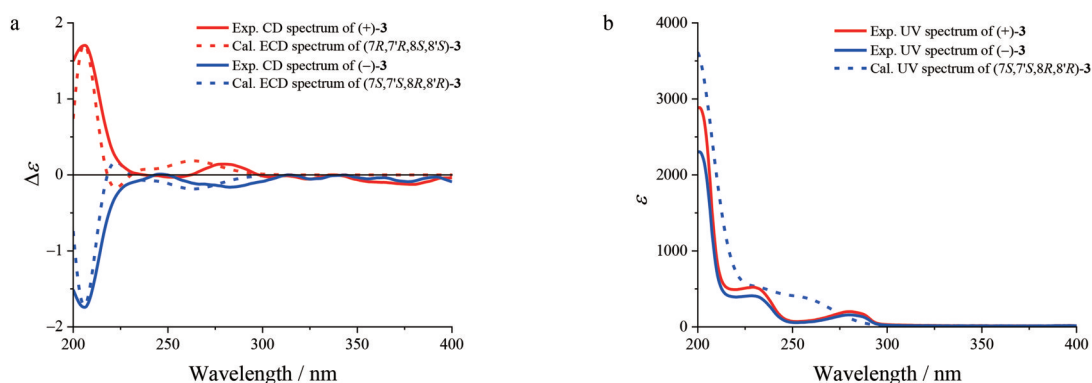


Figure 7 (a) The overlaid experimental CD spectra (full lines) of (+)-3 (red) and (-)-3 (blue) and calculated ECD spectra (dash lines) of (7*R*,7'*R*,8*S*,8'*S*)-3 (red) and (7*S*,7'*S*,8*R*,8'*R*)-3 (blue). (b) The overlaid experimental UV spectra (full lines) of (+)-3 (red) and (-)-3 (blue) and calculated UV spectrum (dash line) of (7*S*,7'*S*,8*R*,8'*R*)-3 (red-shifted by 3.5 nm)

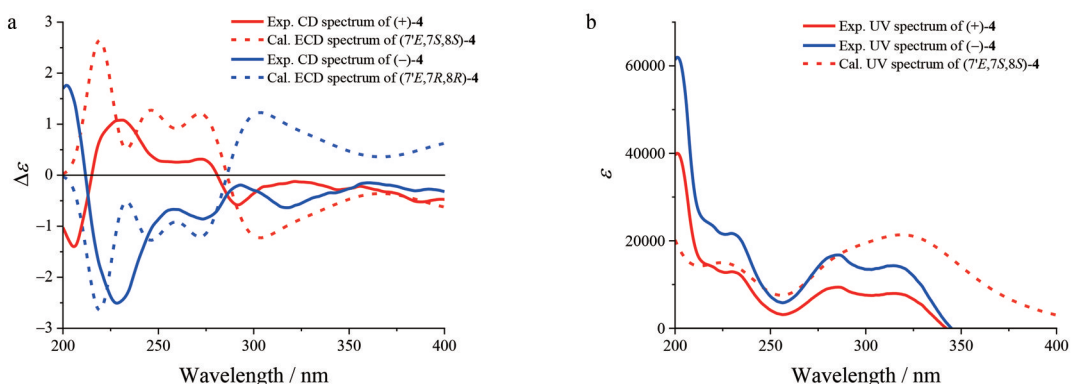


Figure 8 (a) The overlaid experimental CD spectra (full lines) of (+)-4 (red) and (-)-4 (blue) and calculated ECD spectra (dash lines) of (7'*E*,7*S*,8*S*)-4 (red) and (7'*E*,7*R*,8*R*)-4 (blue). (b) The overlaid experimental UV spectra (full lines) of (+)-4 (red) and (-)-4 (blue) and calculated UV spectrum (dash line) of (7'*E*,7*S*,8*S*)-4

手性拆分 (半制备 HPLC, Chiralpak IG 手性色谱柱, 2.0 mL·min⁻¹, 流动相为正己烷-乙醇 7:3), 得到对映体 (+)-5 [$[\alpha]_D^{20} = +14.6$ (*c* 0.13, MeOH)] 和 (-)-5 [$[\alpha]_D^{20} = -16.4$ (*c* 0.13, MeOH)], 二者的 CD 谱曲线呈镜像关系, 分别与预设 8'*R* 和 8'*S* 构型的计算 ECD 谱一致 (图 9)。因此, (+)-5 和 (-)-5 的结构得到确定, 并根据文献^[37]中最初结构 daphneresinol 的植物来源, 分别命名为 (+)-(-)-滇瑞香醇 [(+)-(-)-daphneresinol], 系统命名为 (+)-(8'*R*)-和 (-)-(8'*S*)-3',4-二甲氧基-4',5,7,9,9'-五羟基-1,7-裂环-2,7'-环木脂素 [(+)-(8'*R*)-和 (-)-(8'*S*)-3',4-dimethoxy-4',5,7,9,9'-pentahydroxy-1,7-seco-2,7'-cycloneolign]。

通过 $[\alpha]_D^{20}$ 、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, 结合实测 CD 与计算 ECD 比较的方法, 确证其他 4 对已知对映体分别为 (+)-(-)-ferulasinkin A^[35] [(+)-(-)-6]、(+)-(-)-ferulasinkin C^[35] [(+)-(-)-7]、(+)-(-)-(7*S*,7'*S*,8*R*)-/(7*R*,7'*R*,8*S*)-2,3-diguaiacyl-4-hydroxyl tetrahydrofuran^[38] [(+)-

(-)-8] 及 (+)-(-)-xanthiifrufructin C^[39] [(+)-(-)-9]。由于 (+)-(-)-8 在文献^[38]中显示的分子结构及其绝对构型标识的原子编号, 与化合物名称不一致, 容易引起误解和混淆, 因此根据 IUPAC 的相关命名规则^[34], 建议该对映体的名称修改为系统命名 (+)-(-)-(7*S*,7'*S*,8'*R*)-/(7*R*,7'*R*,8'*S*)-3,3'-二甲氧基-4,4',8'-三羟基-8,9-二降-7,9'-环氧-7,7'-新木脂素。

总之, 在前期研究^[27-31]基础上, 作者从“归头”水提取物中进一步分离和手性拆分得到并鉴定了 9 对木脂素类对映体。其中, (+)-(-)-1 是一对非等量的消旋体, 结合前期发现的类似情况^[30], 说明植物当归在合成、代谢和/或利用 (+)-(-)-1 等非等量消旋体的过程中, 存在部分立体选择性; 对映体 (+)-(-)-2 的母体骨架结构是目前仅从“归头”水提取物中发现的 9-降-7,7'-环-8,9'-新木脂素, 证明“归头”中存在未曾发现且结构类型特殊的微量木脂素类成分。尽管这些发现增添了当归及同属植物化学成分的结构多样性, 但是非常遗憾, 由于它们均为微量成分、得量少, 因此未能进行活性筛选。

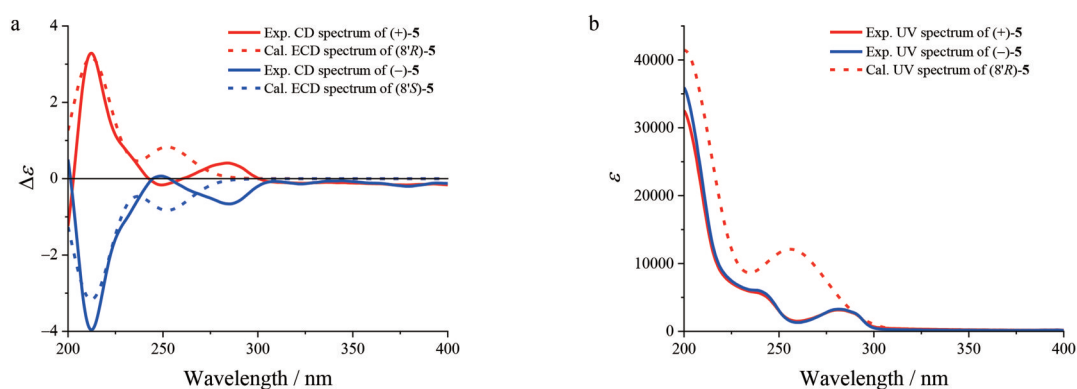


Figure 9 (a) The overlaid experimental CD spectra (full lines) of (+)-5 (red) and (-)-5 (blue) and calculated ECD spectra (dash lines) of (8'R)-5 (red) and (8'S)-5 (blue). (b) The overlaid experimental UV spectra (full lines) of (+)-5 (red) and (-)-5 (blue) and calculated UV spectrum (dash line) of (8'R)-5 (blue-shifted by 5.5 nm)

这也为阐明这些微量成分的药理学作用和生物学功能等提出了新的问题和挑战,值得通过继续分离累积样品或通过化学和生物合成解决样品供给后,进一步深入探究。

实验部分

AUTOPOL V型旋光测定仪(美国 Rudolph 公司), Thermo Nicolet IS50 FT-IR 显微镜光谱仪、Q Exactive Focus 型质谱仪(美国 Thermo Fisher Scientific 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 或 700 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司), SYS-600 型核磁共振仪(美国 Varian 公司), Angilent 1100 型高效液相色谱仪(美国 Angilent 公司)。Sephadex LH-20(瑞典 Amersham Pharmacia 公司), Toyopearl HW-40C 和 HW-40S 凝胶树脂(日本 TOSOH 公司), HP-20 型大孔吸附树脂和 CHP 20P 型 MCI 树脂(日本 Mitsubishi Chemical 公司), C18 MB300-40/75 反相硅胶(日本富士硅化学有限公司), MGII C18、PFP C18 和 AQ C18 半制备色谱柱以及 CD-Ph 手性半制备色谱柱(日本大赛璐株式会社), AD-H 和 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

提取和初步分离过程见前文^[31]。B2-10 (1.18 g) 经 Toyopearl HW-40C 凝胶柱色谱分离,以 50% 甲醇为溶剂

洗脱,得到 B2-10-1~B2-10-7。其中, B2-10-2 (57.6 mg) 经 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱分离(流动相 H₂O) 得到 B2-10-2-1~B2-10-2-4。B2-10-2-2 (21.7 mg) 经 Toyopearl HW-40S 凝胶柱色谱分离(流动相 H₂O) 得到 B2-10-2-2-1~B2-10-2-2-4 和消旋体 4 (3.9 mg)。组分 B2-10-5 (75.0 mg) 经 MB300-40/75 型 C18 反相硅胶柱色谱分离,以不同比例水:甲醇为流动相梯度洗脱,得到 B2-10-5-1~B2-10-5-8。其中, B2-10-5-3 (26.7 mg) 经半制备 HPLC (MG II C18 色谱柱, 18% 乙腈, 1.8 mL·min⁻¹) 分离得到两个组分 B2-10-5-3-1 和 B2-10-5-3-2, 后者 (17.0 mg) 经半制备 HPLC (CD-Ph 色谱柱, 35% 甲醇, 2 mL·min⁻¹) 分离,得到化合物 1 ($t_R = 28.1$ min, 2.5 mg) 和 2 ($t_R = 31.2$ min, 1.5 mg)。1 经半制备 HPLC (CD-Ph 色谱柱, 15% 乙腈, 2 mL·min⁻¹) 手性分离,得到 (-)-1 ($t_R = 44.0$ min, 1.0 mg) 和 (+)-1 ($t_R = 47.9$ min, 0.6 mg)。消旋体 2 经半制备 HPLC (Chiralpak AD-H 手性色谱柱, 正己烷-乙醇 7:3, 2 mL·min⁻¹) 拆分,获得 (-)-2 ($t_R = 21.9$ min, 0.7 mg) 和 (+)-2 ($t_R = 23.9$ min, 0.7 mg)。亚组分 B2-10-5-5 (12.4 mg) 经半制备 HPLC (MG II C18 色谱柱, 12.5% 乙腈, 2 mL·min⁻¹) 分离得到消旋体 9 ($t_R = 34.0$ min, 1.4 mg), 进一步经半制备 HPLC (Chiralpak IG 手性色谱柱, 正己烷-乙醇 2:1, 2 mL·min⁻¹) 拆分获得 (+)-9 ($t_R = 16.5$ min, 0.7 mg) 和 (-)-9 ($t_R = 20.2$ min, 0.7 mg)。

组分 B2-12 (0.79 g) 经 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱(50% 甲醇) 分离,得到 B2-12-1~B2-12-5, 其中 B2-12-5 (0.44 g) 经 MB300-40/75 型 C18 反相柱色谱分离(水-甲醇梯度洗脱) 得到 B2-12-5-1~B2-12-5-5。B2-12-5-1 (36.4 mg) 经半制备 HPLC (AQ C18 色谱柱, 21% 乙腈, 2.25 mL·min⁻¹) 分离得到消旋体 5 ($t_R = 33.7$ min, 2.5 mg); 5 经半制备 HPLC (Chiralpak IG 手性色谱柱,

正己烷-乙醇 7:3, 1.25 mL·min⁻¹) 拆分获得 (+)-**5** ($t_{\text{R}} = 31.6$ min, 1.3 mg) 和 (-)-**5** ($t_{\text{R}} = 34.9$ min, 1.1 mg)。B2-12-5-2 (41.4 mg) 经半制备 HPLC (PFP C18 色谱柱, 16% 乙腈, 2.25 mL·min⁻¹) 分离得到 B2-12-5-2-1 和消旋体 **7** ($t_{\text{R}} = 31.6$ min, 3.3 mg); **7** 再经半制备 HPLC (Chiralpak AD-H 手性色谱柱, 正己烷-乙醇 10:1, 2.5 mL·min⁻¹) 拆分获得 (+)-**7** ($t_{\text{R}} = 24.0$ min, 1.3 mg) 和 (-)-**7** ($t_{\text{R}} = 37.5$ min, 1.7 mg)。B2-12-5-2-1 (34.1 mg) 经半制备 HPLC (AQ C18 色谱柱, 30% 甲醇, 2.25 mL·min⁻¹) 分离得到消旋体 **6** ($t_{\text{R}} = 23.2$ min, 3.8 mg); **6** 用手性正相半制备 HPLC (Chiralpak AD-H 手性色谱柱, 正己烷-异丙醇 5:2, 2 mL·min⁻¹) 拆分获得 (+)-**6** ($t_{\text{R}} = 35.3$ min, 1.6 mg) 和 (-)-**6** ($t_{\text{R}} = 38.5$ min, 2.0 mg)。B2-12-5-3 (29.7 mg) 经半制备 HPLC (PFP C18 色谱柱, 16% 乙腈, 2 mL·min⁻¹) 和半制备 HPLC (AQ C18 色谱柱, 32% 乙腈, 2 mL·min⁻¹) 纯化得到消旋体 **3** ($t_{\text{R}} = 27.4$ min, 1.2 mg), 进一步用半制备 HPLC (Chiralpak AD-H 手性色谱柱, 正己烷-乙醇 2:1, 2 mL·min⁻¹) 拆分获得 (+)-**3** ($t_{\text{R}} = 18.8$ min, 0.5 mg) 和 (-)-**3** ($t_{\text{R}} = 30.8$ min, 0.5 mg)。

B2-13 (1.46 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 B2-13-1~B2-13-18, 其中 B2-13-2 (16.0 mg) 经半制备 HPLC (MG II C18 色谱柱, 25% 乙腈, 2 mL·min⁻¹) 分离得到 B2-13-2-1~B2-13-2-3。B2-13-2-1 (5.6 mg) 再经半制备 HPLC (MG II C18 色谱柱, 35% 甲醇, 2 mL·min⁻¹) 分离得到消旋体 **8** ($t_{\text{R}} = 21.5$ min, 1.2 mg), 进一步用半制备 HPLC (Chiralpak IG 手性色谱柱, 正己烷-乙醇 2:1, 2.0 mL·min⁻¹) 拆分获得 (+)-**8** ($t_{\text{R}} = 24.9$ min, 0.6 mg) 和 (-)-**8** ($t_{\text{R}} = 28.9$ min, 0.5 mg)。

2 结构鉴定

非等量对映体 **1**: 白色无定形粉末; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -4.0$ (c 0.25, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 203 (4.71), 225 (4.34), 279 (3.90) nm; IR ν_{max} 3 332, 2 957, 2 920, 2 582, 1 681, 1 602, 1 519, 1 454, 1 417, 1 262, 1 207, 1 130, 1 033, 803, 621 cm⁻¹; ¹H NMR (methanol-*d*₄, 500 MHz)、¹³C NMR (methanol-*d*₄, 125 MHz) 数据见表 1; (+)-HR-ESI-MS m/z 313.104 3 [M+Na]⁺ (C₁₆H₁₈O₅Na 计算值, 313.104 6)。(+)-**1**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +8.0$ (c 0.06, MeOH); CD (MeOH): 200 ($\Delta\epsilon +2.13$), 234 ($\Delta\epsilon +0.49$), 287 ($\Delta\epsilon +0.09$) nm。(-)-**1**: 无色针晶, mp > 300 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -8.3$ (c 0.10, MeOH); CD (MeOH): 200 ($\Delta\epsilon -2.76$), 234 ($\Delta\epsilon -0.60$), 280 ($\Delta\epsilon -0.16$) nm; X-ray 单晶衍射数据: C₁₆H₁₈O₅, $M = 290$, 单斜晶系, $a = 8.988 3$ (2) Å, $b = 9.018 5$ (2) Å, $c = 9.362 9$ (3) Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 115.131$ (3)°, $\gamma = 90^\circ$, $V = 687.12$ (3)

Å³, $\rho = 1.403$ g·cm⁻³, 空间群 $P2_1$, $T = 100.00$ (10) K, $Z = 2$, μ (Cu K α) = 0.865 mm⁻¹。收集 12 929 个单晶衍射数据, 其中 2 725 个独立衍射数据, $R_{\text{int}} = 0.041 8$, $R_1 = 0.030 4$ [$I > 2\sigma(I)$], $wR_2 = 0.076 5$ [$I > 2\sigma(I)$], $R_1 = 0.033 2$ (全部数据), $wR_2 = 0.077 7$ (全部数据), $F^2 = 1.107$; CCDC: 2344834。

外消旋体 **2**: 白色无定形粉末; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} \approx 0$ (c 0.14, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 202 (5.07), 229 (4.46), 281 (4.09) nm; IR ν_{max} 3 357, 2 957, 2 920, 2 851, 1 682, 1 524, 1 467, 1 375, 1 279, 1 206, 1 131, 1 035, 801, 723, 607 cm⁻¹; ¹H NMR (methanol-*d*₄, 500 MHz)、¹³C NMR (methanol-*d*₄, 125 MHz) 数据见表 1; (+)-HR-ESI-MS m/z 369.130 3 [M+Na]⁺ (C₁₉H₂₂O₆Na 计算值, 369.130 9)。(+)-**2**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +8.6$ (c 0.07, MeOH); CD (MeOH): 207 ($\Delta\epsilon +2.49$), 238 ($\Delta\epsilon +2.13$), 287 ($\Delta\epsilon +0.37$) nm; (-)-**2**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -8.6$ (c 0.07, MeOH); CD (MeOH): 207 ($\Delta\epsilon -1.65$), 237 ($\Delta\epsilon -1.29$), 286 ($\Delta\epsilon -0.28$) nm。

外消旋体 **3**: 白色无定形粉末; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} \approx 0$ (c 0.12, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 204 (5.20), 230 (4.81), 279 (4.62) nm; IR ν_{max} 3 352, 2 957, 2 919, 2 851, 1 741, 1 682, 1 605, 1 518, 1 466, 1 433, 1 378, 1 261, 1 205, 1 183, 1 151, 1 127, 1 102, 1 037, 801, 723 cm⁻¹; ¹H NMR (methanol-*d*₄, 600 MHz)、¹³C NMR (methanol-*d*₄, 150 MHz) 数据见表 1; (+)-HR-ESI-MS m/z 385.124 8 [M+Na]⁺ (C₁₉H₂₂O₇Na 计算值, 385.125 8)。(+)-**3**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +6.0$ (c 0.05, MeOH); CD (MeOH): 206 ($\Delta\epsilon +1.70$), 279 ($\Delta\epsilon +0.14$) nm; (-)-**3**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -6.0$ (c 0.05, MeOH); CD (MeOH): 206 ($\Delta\epsilon -1.74$), 283 ($\Delta\epsilon -0.16$) nm。

外消旋体 **4**: 黄色黏稠油状物; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} \approx 0$ (c 0.28, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 204 (4.72), 231 (4.38), 285 (4.32), 318 (4.28) nm; IR ν_{max} 3 399, 2 961, 2 923, 2 852, 1 687, 1 599, 1 509, 1 464, 1 422, 1 261, 1 157, 1 137, 1 030, 982, 854, 818 cm⁻¹; ¹H NMR (methanol-*d*₄, 600 MHz)、¹³C NMR (methanol-*d*₄, 150 MHz) 数据见表 1; (+)-HR-ESI-MS m/z 413.120 3 [M+Na]⁺ (C₂₀H₂₂O₈Na 计算值 413.120 7)。(+)-**4**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +46.3$ (c 0.10, MeOH); CD (MeOH): 206 ($\Delta\epsilon -1.40$), 231 ($\Delta\epsilon +1.08$), 273 ($\Delta\epsilon +0.31$), 292 ($\Delta\epsilon -0.58$) nm; (-)-**4**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -48.1$ (c 0.14, MeOH); CD (MeOH): 228 ($\Delta\epsilon -2.51$), 273 ($\Delta\epsilon -0.86$) nm。

外消旋体 **5**: 淡黄色胶状物; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} \approx 0$ (c 0.25, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 204 (5.44), 238 (4.68), 280 (4.33) nm; IR ν_{max} 3 304, 2 955, 2 921, 2 851, 1 681, 1 601, 1 515, 1 465, 1 431, 1 377, 1 261, 1 206, 1 131, 1 036, 1 029, 802, 722, 653 cm⁻¹; ¹H NMR (methanol-*d*₄, 600 MHz)、¹³C NMR (methanol-*d*₄, 150 MHz) 数据见表 1;

(+)-HR-ESI-MS m/z 401.157 0 $[M+Na]^+$ ($C_{20}H_{26}O_7Na$ 计算值, 401.157 1)。 (+)-**5**: $[\alpha]_D^{20} +14.6$ (c 0.13, MeOH); CD (MeOH): 213 ($\Delta\epsilon +3.29$), 250 ($\Delta\epsilon -0.16$), 284 ($\Delta\epsilon +0.41$) nm; (-)-**5**: $[\alpha]_D^{20} -16.4$ (c 0.11, MeOH); CD (MeOH): 213 ($\Delta\epsilon -3.96$), 249 ($\Delta\epsilon +0.06$), 285 ($\Delta\epsilon -0.66$) nm。

3 ECD和UV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^[40] 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, 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 [$\sigma = 0.30 \text{ eV}$]。

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、数据分析及稿件的撰写和修改; 张潇逸负责化学实验实施; 夏召参与初步分离实验; 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] Zou J, Qiu ZC, Yu QQ, et al. Discovery of a potent antiosteoporotic drug molecular scaffold derived from *Angelica sinensis* and its bioinspired total synthesis [J]. ACS Cent Sci, 2024, 10: 628-636.
- [14] 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.
- [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] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Zhang Q, Lei XQ, Li RF, et al. Minor triterpenoid acids from an aqueous extract of *Uncaria rhynchophylla* [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2023, 58: 992-1002.
- [24] Hao WS, Zhu CG, Lei XQ, et al. Triterpenoids from an aqueous extract of the *Ziziphus jujuba* var. *spinosa* seeds [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2023, 58: 2734-2745.
- [25] Liu C, Xu CB, Zhu CG, et al. Monoterpenes and hexenol glycosides from an aqueous extract of *Monochasma savatieri* [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2023, 58: 3701-3709.
- [26] Zhang Q, Lei XQ, Wei FT, et al. Minor alkaloids from an aqueous extract of the hook-bearing stem of *Uncaria rhynchophylla* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2024, 26: 4-17.
- [27] Chen YZ, Guo QL, Xu CB, et al. (+)-/(-)-Angeliganine, 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.
- [28] 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.
- [29] Xia Z, Chen YZ, Xu CB, et al. Dimeric phthalides from an aqueous extract from an aqueous extract of the *Angelica sinensis* root head [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2023, 58: 975-991.
- [30] 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, 25: 919-940.
- [31] Xia Z, Chen YZ, Lei XQ, et al. Monoterpenes from an aqueous extract of the *Angelica sinensis* root head [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2023, 58: 1641-1649.
- [32] Xiong L, Zhu CG, Li YR, et al. Lignans and neolignans from *Sinocalamus affinis* and their absolute configurations [J]. J Nat Prod, 2011, 74: 1188-1200.
- [33] Park S, Kim N, Yoo G, et al. Phenolics and neolignans isolated from the fruits of *Juglans mandshurica* Maxim. and their effects on lipolysis in adipocytes [J]. Phytochemistry, 2017, 137: 87-93.
- [34] Moss GP. Nomenclature of lignans and neolignans (IUPAC Recommendations 2000) [J]. Pure Appl Chem, 2000, 72: 1493-1523.
- [35] Li YS, Yang BC, Zheng SM, et al. Racemic norlignans as diastereoisomers from *Ferula sinkiangensis* resins with antitumor and wound-healing promotion activities [J]. Molecules, 2022, 27: 3907.
- [36] Sun Y, Ding Y, Lin WH. Isolation and identification of compounds from marine mangrove plant *Avicennia marina* [J]. J Peking Univ (Health Sci) [北京大学学报 (医学版)], 2009, 41: 221-225.
- [37] Liang S, Shen YH, Tian JM, et al. Phenylpropanoids from *Daphne feddei* and their inhibitory activities against NO production [J]. J Nat Prod, 2008, 71: 1902-1905.
- [38] Zhao P, Guo R, Zhang YY, et al. Phenylpropanoid and dibenzofuran derivatives from *Crataegus pinnatifida* with antiproliferative activities on hepatoma cells [J]. Bioorg Chem, 2019, 93: 103354.
- [39] Xia Z, Xu TQ, Zhang HX, et al. New phenylpropanoids from the fruits of *Xanthium sibiricum* and their anti-inflammatory activity [J]. Nat Prod Res, 2022, 36: 805-813.
- [40] Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, et al. Gaussian 16, Revision B.01. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.