

## 当归中新的二聚苯酞衍生物

苏东敏, 庾石山, 秦海林\*

(中国医学科学院·中国协和医科大学 药物研究所, 北京 100050)

**摘要:** 目的 深入研究中药当归 *Angelica sinensis* 的化学成分。方法 用硅胶柱色谱法和光谱分析法分离和鉴定化学成分。结果 除 3 个已知的苯酞类结构外, 从当归中又分离到 1 个新的二聚苯酞衍生物和一对几何异构体, 经光谱分析鉴定其结构分别为 *Z*-3', 8', 3'a, 7'a-四氢-6, 3', 7, 7'a-二聚藁本内酯-8'-酮 (1)、*Z, Z'*-6, 6', 7, 3'a-二聚藁本内酯 (2) 和 2 的 8 位几何异构体 (3)。结论 化合物 1 为新的二聚苯酞类衍生物, 3 为首次从当归中鉴定的二聚苯酞类衍生物。

**关键词:** 当归; *Z*-3', 8', 3'a, 7'a-四氢-6, 3', 7, 7'a-二聚藁本内酯-8'-酮; *E, Z'*-6, 6', 7, 3'a-二聚藁本内酯  
中图分类号: R284.1; R284.2 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2005)02-0141-04

## New dimeric phthalide derivative from *Angelica sinensis*

SU Dong-min, YU Shi-shan, QIN Hai-lin\*

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**Abstract:** **Aim** To study the chemical constituents of the roots of *Angelica sinensis*. **Methods** Silica gel column chromatography was used to separate the chemical constituents. Their structures were elucidated by chemical and spectral analysis (IR, MS, 1D and 2D NMR, etc.). **Results** Besides three known phthalide derivatives, one new dimeric phthalide derivative and a pair of epimer were isolated and their structures were identified as *Z*-3', 8', 3'a, 7'a-tetrahydro-6, 3', 7, 7'a-diligustilide-8'-one (1), *Z, Z'*-6, 6', 7, 3'a-diligustilide (2) and the 8-epimer (3) of 2 on the basis of spectral data. **Conclusion** Compound 1 is a new dimeric phthalide derivative, and compound 3 was first reported from radix *Angelica sinensis*.

**Key words:** *Angelica sinensis*; *Z*-3', 8', 3'a, 7'a-tetrahydro-6, 3', 7, 7'a-diligustilide-8'-one; *E, Z'*-6, 6', 7, 3'a-diligustilide

中药当归来源于伞形科当归属植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的根, 为中医常用妇科要药, 有补血活血、调经止痛和润肠通便的作用<sup>[1]</sup>。从当归中已分离鉴定了苯酞类、香豆素类、黄酮类、萜类、有机酸类以及多糖、氨基酸等多类成分<sup>[2]</sup>。为了制定能全面反映其质量的规范化标准, 并完成对当归指纹图谱中特征信号的解析, 作者进一步开

展了其化学成分的研究。除 3 个已知的苯酞类结构外, 从当归中又进一步分离到 1 个新的二聚苯酞衍生物和一对二聚苯酞衍生物的几何异构体, 经光谱分析鉴定其结构分别为 *Z*-3', 8', 3'a, 7'a-tetrahydro-6, 3', 7, 7'a-diligustilide-8'-one (1), *Z, Z'*-6, 6', 7, 3'a-diligustilide (2) 和 2 的 8 位几何异构体 (3)。其中, 化合物 1 为新的二聚苯酞类衍生物, 化合物 3 为首次从当归中鉴定的二聚苯酞类衍生物。本文报道二者的结构鉴定。

对当归乙醇提取物的醋酸乙酯萃取部分进行硅胶柱色谱分离, 得到 6 个化合物 (1-6), 化合物 1-4 的结构见图 1。化合物 4-6 分别经光谱分析并与

收稿日期: 2004-04-23.

基金项目: 国家中医药管理局中医药科学技术研究专项资助项目 (02-03ZP09)。

\* 通讯作者 Tel: 86-10-83172503, Fax: 86-10-63017757,  
E-mail: qinhailin@imm.ac.cn

文献对比确定为 *Z*-6, 8', 7, 3'-diligustilide (4)<sup>[3]</sup>, *trans*-6, 7-dihydroxyligustilide (5) 和 *Z*-ligustilide (6)<sup>[4]</sup>。

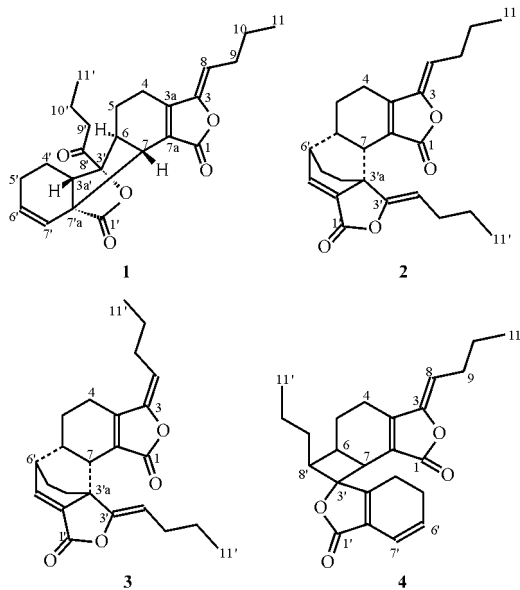


Figure 1 Structures of compounds 1 - 4

化合物 1 白色无定型粉末。其红外光谱在 1 770, 1 757 和 1 738  $\text{cm}^{-1}$  处出现羰基强吸收峰, 3 039, 1 631 和 1 454  $\text{cm}^{-1}$  处表现为双键的共振吸收峰。由 HREI-MS 中  $m/z$  396.194 0 [M]<sup>+</sup> (计算值  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_5$  396.193 7) 可推出分子式为  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_5$ 。其 <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C 和 DEPT NMR 谱与自当归中分离鉴定的二聚苯酞类化合物 *Z*-6, 8', 7, 3'-diligustilide (4)<sup>[3]</sup> 极为相似, 主要差别是 1 的 <sup>13</sup>C NMR 谱较 4 多了 1 个酮羰基信号和 1 个饱和的季碳信号, 少了 2 个不饱和的季碳信号 (表 1), 说明 1 为二聚苯酞类化合物。其 <sup>1</sup>H NMR 谱中, 两个甲基质子位于高场  $\delta$  0.95 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11), 1.00 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11'), 3 个饱和的次甲基分别位于  $\delta$  3.54 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz, H-7),  $\delta$  2.89 (1H, dd,  $J = 10.0, 8.5$  Hz, H-6),  $\delta$  2.17 (1H, dd,  $J = 13.0, 3.0$  Hz, H-3'a), 3 个不饱和的次甲基分别位于  $\delta$  6.13 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz, H-7'), 5.96 (1H, dd,  $J = 10.0, 3.0$  Hz, H-6') 和 5.24 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz, H-8)。8 个亚甲基质子信号相互叠加位于  $\delta$  1.4 - 1.7 和 1.8 - 2.4 处, 可借助 <sup>13</sup>C 和 DEPT NMR 谱, 以及 HMQC 试验进行区分。特别是 1 的 HMBC 谱中,  $\delta_{\text{H}}$  2.89 (H-6) 与  $\delta_{\text{C}}$  207.9, 123.7, 88.2, 35.1, 22.7 和 18.2,  $\delta_{\text{H}}$  3.54 (H-7) 与  $\delta_{\text{C}}$  167.9, 170.0, 155.4, 124.8, 123.7, 88.2, 44.5, 49.7, 38.5 和 22.7, 以及  $\delta_{\text{H}}$  1.84 (H-9') 与  $\delta_{\text{C}}$  207.9,

88.2 和 15.5 的远程相关表明 1 的 2 个苯酞结构为 6, 3 和 7, 7'a 连接, 而酮羰基位于 8' 位。1 其他的 HMBC 相关见图 2。

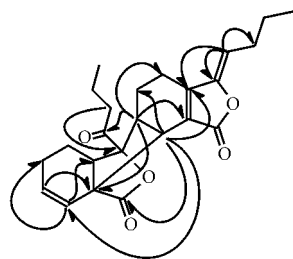


Figure 2 Key HMBC correlations of compound 1

8 位烯质子的化学位移值为  $\delta$  5.24, 表明其不受邻近内酯键氧原子的去屏蔽作用影响, 由此确定丁烯基侧链为 *Z* 构型<sup>[5-7]</sup>。由 <sup>1</sup>H NMR 中 6 位质子与 7 位质子的偶合常数 ( $J_{6,7} = 10.0$  Hz) 及分子模型可确定 C-6 和 C-7 位取代基的相对立体化学分别为  $\beta$  和  $\alpha$  构型; 而 3'a 位质子的偶合常数  $J = 13.0, 3.0$  Hz 则表明其位于半椅式六元环的直立键位置, 同时也确定了 C-3' 和 C-7'a 的相对立体化学。因此, 确定化合物 1 的结构为 *Z*-3', 8', 3'a, 7'a-tetrahydro-6, 3', 7, 7'a-diligustilide-8'-one。

化合物 2 和 3 一对二聚苯酞衍生物的 8 位 *E*, *Z* 几何异构体, 由于难以实现二者的分离, 其结构鉴定是在混合状态下完成的。ESI-MS 给出两个碎片峰:  $m/z$  403 [M + Na]<sup>+</sup> (基峰) 和 435 [M + K + NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 表明二者的分子量均为 380; 结合 <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C 和 DEPT NMR 谱确定二者的分子式均为  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_4$ ; <sup>13</sup>C NMR 谱显示含有 2 组共 48 个信号, 且成对出现, 其中主要的一组与从中药川芎中分得的已知化合物 levistolide A (*Z*, *Z'*-6, 6', 7, 3'a-diligustilide) (2)<sup>[3]</sup> 一致, 另一组信号与其极为相似, 主要差别是与 C-3 和 C-3a 对应信号的  $\delta$  值分别向高场位移 -0.5 和 -1.6, 而与 C-4, C-7a 和 C-8 对应信号的  $\delta$  值分别向低场位移 +2.5, +3.2 和 +3.6; <sup>1</sup>H NMR 谱与 levistolide A 也极为相似, 差别仅为在  $\delta$  5.58 和 7.37 处分别出现 1 个三重峰和 1 个二重峰 (表 2), 且通过积分值比较, 表明 2 个化合物的比例约为 1.6:1; NOE 试验表明 levistolide A (2) 的 8 位质子  $\delta$  5.06 与 H-4 存在 NOE 相关, 而 3 的  $\delta$  5.58 的信号则无此相关。这些差异与文献报道的 *Z* 和 *E*-ligustilide 的区别相吻合, 即 *E*-ligustilide 的丁烯基侧链烯键质子位于较低场  $\delta$  5.38 - 5.73, 而 *Z*-ligustilide 则处于较高场  $\delta$  4.66 - 5.23<sup>[5-7]</sup>。此外, HMQC 试验显示

**Table 1**  $^1\text{H}$  (500 MHz) and  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) NMR data of compound **1** and  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) NMR data of compound **4** ( $\text{CDCl}_3$ )

No.	<b>1</b>		<b>4</b>	No.	<b>1</b>		<b>4</b>
	$\delta_{\text{H}}$ (J Hz)	$\delta_{\text{C}}$ (DEPT)	$\delta_{\text{C}}$		$\delta_{\text{H}}$ (J Hz)	$\delta_{\text{C}}$ (DEPT)	$\delta_{\text{C}}$
1		167.9 s	165.3	1'		170.0 s	170.4
3		147.7 s	149.1	3'		88.2 s	92.0
3a		155.4 s	154.7	3'a	2.17 d(13.0, 3.0)	44.5 d	160.2
4	2.4 m, 2.0 m	18.2 t	19.6	4'	2.1 - 2.2 m	22.4 t	20.9
5	1.6 m, 2.0 m	22.7 t	26.2	5'	2.1 - 2.2 m	24.5 t	20.6
6	2.89 dd(10.0, 8.5)	38.5 d	34.8	6'	5.96 dd(10.0, 3.0)	130.9 d	128.8
7	3.54 d(10.0)	35.1 d	43.9	7'	6.13 d(10.5)	124.8 d	116.9
7a		123.7 s	122.2	7'a		49.7 s	123.4
8	5.24 t(8.0)	113.5 d	112.2	8'		207.9 s	32.3
9	2.4 m	28.0 t	27.9	9'	1.84 m, 1.90 m	31.7 t	20.0
10	1.49 m	22.2 t	22.4	10'	1.41 - 1.53 m	15.5 t	22.5
11	0.95 t(7.5)	13.8 q	13.9	11'	1.00 t(7.0)	14.3 q	14.1

**Table 2**  $^1\text{H}$  (300 MHz) and  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) NMR data of compounds **2** and **3** ( $\text{CDCl}_3$ )

No.	$\delta_{\text{H}}$ (J Hz)		$\delta_{\text{C}}$		No.	$\delta_{\text{H}}$ (J Hz)		$\delta_{\text{C}}$	
	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>		<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
1			168.4	168.1	1'			164.9	164.8
3			148.0	147.5	3'			150.4	150.3
3a			155.0	153.4	3'a			47.6	47.7
4	~2.00 m, ~2.18 m	~2.00 m, ~2.18 m	19.7	22.2	4'	1.25 - 1.33 m,	1.25 - 1.33 m,	31.0	31.1
5	1.41 - 1.51 m,	1.41 - 1.51 m,	28.9	29.1	5'	1.99 - 2.06 m	1.99 - 2.06 m		
	1.81 - 1.95 m	1.81 - 1.95 m				1.25 m, 1.84 m	1.25 m, 1.84 m	25.7	25.6
6	2.54 br t(7.8)	2.54 br t(7.8)	38.2	38.2	6'	2.99 m	2.99 m	41.4	41.1
7	3.24 d(7.8)	3.27 d(7.8)	41.5	41.4	7'	7.35 d(6.6),	7.37 d(6.9)	142.0	142.0
7a			126.5	129.7	7'a			134.2	134.2
8	5.06 t(7.5)	5.58 t(8.1)	112.1	115.7	8'	4.99 t(7.5),	4.99 t(7.5)	108.6	108.7
9	2.23 - 2.32 m	2.23 - 2.32 m	27.9	27.8	9'	2.12 - 2.20 m	2.12 - 2.20 m	27.4	27.4
10	1.38 - 1.54 m	1.38 - 1.54 m	22.3	23.1	10'	1.38 - 1.54 m	1.38 - 1.54 m	22.2	22.9
11	0.92 t(7.5)	0.92 t(7.5)	13.9	13.9	11'	0.92 t(7.5)	0.92 t(7.5)	13.8	13.6

$\delta$  5.58处质子信号与  $\delta$  115.7的碳信号相关。以上数据表明,化合物 **2** 为 *Z, Z'*-6, 6', 7, 3' a-diligustilide, **3**为 **2**的 8位几何异构体 *E, Z'*-6, 6', 7, 3' a-diligustilide,两者平衡共存。

对化合物 **1**进行药理活性研究,结果表明:在苯肾上腺素收缩血管的基础上,  $1 \times 10^{-5}$  mol  $\cdot$  L $^{-1}$ 化合物 **1**可使血管舒张约 38%。

### 实验部分

XT $_4$ -100x显微熔点测定仪(温度未校正);美国尼高力公司(Nicolet) Impact 400型傅立叶变换红外光谱仪;HREIMS和 EIMS用英国 VG ZAB-HS质谱仪测定;ESI-MS用 Agilent 1100型 LC/MSD Trap SL型质谱仪测定;核磁共振谱分别用 Varian Inova-500

和 Varian Mercury-300 NMR波谱仪测定, TMS为内标。Perkin-Elmer 241 Polarimeter微量旋光仪。

柱色谱硅胶 G200 - 300(目)为青岛海洋化工厂生产。所用试剂均为分析纯,由北京化学试剂厂生产。

试验用当归药材采自甘肃岷县,经石建功教授和作者采用生药学方法和与对照药材指纹图谱对比鉴定为 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diel的根,标本存于本实验室(PC37-04)。

### 1 提取分离

当归药材(约 5.3 kg)用 95%乙醇回流提取 3次,滤液合并浓缩后,加水稀释至醇浓度约为 80%,用石油醚萃取 3次,回收溶剂至无醇味,所得浸膏用水溶解,然后依次用醋酸乙酯和正丁醇萃取。醋酸

乙酯部分用 5% NaHCO<sub>3</sub>水溶液除去酸性物质后,用水洗至中性,浓缩成浸膏(约 33 g),上硅胶柱,石油醚-醋酸乙酯梯度洗脱 20:1→10:1→5:1,第 24 份经 EtOAc 重结晶得 **4** (9 mg),第 31 份经 EtOAc 重结晶得 **2** 和 **3** (9 mg),第 32 - 40 份合并后经反复硅胶柱色谱又得 **2** 和 **3** (21 mg),第 1 - 5 份合并后经反复硅胶柱色谱得 **5** (2 mg), **1** (10 mg) 和 **6** (50 mg)。

## 2 结构鉴定

化合物 **1** 白色无定型粉末, mp 110 °C,  $[\alpha]_D^{25} + 50^\circ$  (c 0.08, CHCl<sub>3</sub>)。IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3 039, 1 770, 1 757, 1 738, 1 631, 1 454, 1 134。EI-MS: 396, 273, 206, 191, 107(基峰), 71, 43。HREI-MS: 396.194 0(计算值: 396.193 7), 分子式: C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>。<sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 数据见表 1。

化合物 **2** 和 **3** 白色无定型粉末。ESI-MS (*m/z*): 403 [M + Na]<sup>+</sup> (基峰), 435 [M + K + NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 数据见表 2。

## References:

[1] State Pharmacopoeia Committee of the People's Republic

of China. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (中华人民共和国药典) [S]. 2000 Ed. Part I. Beijing: Chemical Industry Press, 2000. Addendum: 101.

- [2] Huang WH, Shong CQ. Advances in the studies on the chemical components and pharmacology of radix *Angelicae sinensis* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2001, **26**(3): 147 - 151, 155.
- [3] Kaouadji M, Pachtere FD, Pouget C, *et al.* Three additional phthalide derivatives, an epoxy monomer and two dimers, from *Ligusticum wallichii* rhizomes [J]. *J Nat Prod*, 1986, **49**(5): 872 - 877.
- [4] Wang PS, Gao XL, Wang YX, *et al.* Phthalides from the rhizome of *Ligusticum wallichii* [J]. *Phytochemistry*, 1984, **23**(9): 2033 - 2038.
- [5] Tsuchida T, Koeayashi 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**(11): 4460 - 4464.
- [6] Banerjee SK, Gupta BD, Sheldrick WS, *et al.* Angeolide, a novel lactone from *Angelica glauca* [J]. *Liebigs Ann Chem*, 1982, **4**: 699 - 707.
- [7] Hon PM, Lee CM, Choang TF, *et al.* A ligustilide dimer from *Angelica sinensis* [J]. *Phytochemistry*, 1990, **29**(4): 1189 - 1191.