

- mum.* [A]. *Kunming Institute of Botany*, Chinese Academy of Science Dr.' *Academic Dissertation* (中国科学院昆明植物研究所博士学位论文) [D]. Kunming: Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, 2001.
- [11] Bowyer R C, Jefferies P R. Structure of spathulenol [J]. *Chem Ind*, 1963, 1245-1246.
- [12] Goldsby G, Burke B A. Sesquiterpene lactones and a sesquiterpene diol from *Jamaican ambrosia* Peruvian [J]. *Phytochemistry*, 1987, 26(4): 1059-1063.
- [13] Dutta P K, Chowdhury U S, Chakravarty A J, *et al.* Studies on Indian medicinal plants-part 1xxv nishindaside, a novel iridoid glycoside from *Vitex negundo* [J]. *Tetrahedron*, 1983, 39(19): 3067-3072.
- [14] Wang E C, Shih M H, Liu M C, *et al.* Studies on constituents of *Saururus chinensis* [J]. *Heterocycles*, 1996, 43(5): 969-975.
- [15] Wang Y, Hamburger M, Gueho J, *et al.* Antimicrobial flavonoids from *Psiadia trinervia* and their methylated and acetylated derivatives [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28(9): 2323-2327.
- [16] Yu D Q, Yang J S. *Handbook of Analytical Chemistry-NMR Analysis* (分析化学手册·核磁共振波谱分析) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 1999.
- [17] Zhang Q F, Luo S D, Wang H Y. Dammarane triterpenoids from *Dysoxylum hongkongense* [J]. *Acta Bot Yunnan* (云南植物研究), 1998, 20(3): 362-368.

基于 HIV 蛋白酶结构的蘑菇氨酸结构的理论改造

高维娜¹, 刘冰妮², 任晓文², 徐为人², 魏冬青^{1*}

(1. 天津师范大学, 天津 300074; 2. 天津药物研究院, 天津 300193)

摘要:目的 利用药物设计方法,从蘑菇氨酸的衍生物中寻找 HIV 蛋白酶结合能力更强的抑制剂。方法 通过分子对接方法筛选了 HIV-1 蛋白酶晶体结构作用受体,并对蘑菇氨酸进行了理论改造。结果 X1 和 X3 位的改造是有利的,特别是以取代基 11、12、13、14 和 18 进行取代加 C 部分改造成苯环后作用比较明显。结论 药物分子改造发现了一些规律,有利于更好地寻找 HIV-1 蛋白酶抑制剂。

关键词: HIV 蛋白酶; 蘑菇氨酸; 分子对接; 分子改造

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2007)05-0659-05

Theoretical modifications of agaritine based on HIV protease structures

GAO Wei-na, LIU Bing-ni, REN Xiao-wen, XU Wei-ren, WEI Dong-qing

(1. Tianjin Normal University, Tianjin 300074, China; 2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Key words: HIV protease; agaritine; docking; molecular modification

艾滋病(获得性免疫缺陷综合征, AIDS)是 20 世纪危害人类健康和生命最严重的疾病之一^[1],其病原体为人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)。HIV 蛋白酶归属于天冬氨酸基蛋白酶,由两条含 99 个氨基酸的多肽链形成的 C₂ 对称的均二聚体,每一亚基上天冬氨酸残基形成了酶的活性中心。HIV 蛋白酶(HIV PR)对该病毒复制周期正常运转和病毒成熟至关重要,是病毒复制必需的酶,是抗 HIV 的药物重要靶点^[2]。

蘑菇氨酸(agaritine)^[3,4]化学名称为 beta-N-(alpha-L-glutamyl)-4-hydroxymethyl-phenylhydrazine,是谷氨酸的衍生物,具有抗病毒、抗癌的作

用,但未见有抗 HIV 文献记载。在理论研究中发现蘑菇氨酸与 HIV 蛋白酶具有良好的结合匹配,为了给抗 HIV 药物提供设计思路,笔者从理论上系统研究了 HIV 蛋白酶与蘑菇氨酸的结合情况,参考蘑菇氨酸与酶的结合方式,分段考察不同取代的作用。

1 方法

1.1 对接受体的选择: PDB 晶体结构库报道了 87 个 HIV 蛋白酶,通过比较其结构发现这些酶的活性区域存在一定的差异,为了选择活性区域结构比较合理的酶,采用常用的阳性对照和阴性对照的方法来判断,以已知选择性的 HIV-1 蛋白酶抑制剂 Indinavir、Nelfinavir、Lopinavir、Ritonavir、Saqui-

收稿日期: 2006-09-20

基金项目: 天津市科委重点应用基础项目(033801911); 天津市科委重点攻关项目(043185111-7)

作者简介: 高维娜,女,天津师范大学化学与生命科学学院。

* 通讯作者 魏冬青 Tel: (022)23540187 Fax: (022)23540187 E-mail: dongqing@cermm.concordia.ca

navir^[5~8]、Amprenavir 为阳性对照药,以其他已知非作用于 HIV-1 蛋白酶的 药物 为 阴性 对 照 药,如 Abacavir、Didanosine、Dideoxyadenosine、Lamivudine、Stavudine、Zidovudine、Emtricitabine、Zalcitabine、Capravirine、Efavirenz、Nevirapine、Aciclovir、Acyclovir、Valacyclovir、Adefovir、Amantadine、Amidinomycin、Stallimycin、Ateviridine、Delavirdine、Cidofovir、Sorivudine、Cytarabine、Desciclovir、Edoxudine、Famciclovir、Floxuridine、Ganciclovir、Valganciclovir、Idoxuridine、Imiquimod、Kethoxal、Methisazone、MADU、Moroxydine、Oseltamivir、Penciclovir、Pleconaril、Podophyllotoxin、Ribavirin、Rimantadine、Taidingan、Tenofovir、Tilorone、Trifluridine、Tromantadine、Valaciclovir、Vidarabine、Zanamivir 等。将上述阳性和阴性对照药与所有的酶进行对接计算,以结合评分为指标,选择所有阳性对照药的评分负值排在最前面的酶为受体。得到 5 个 PDB 代号为 1D4H、1FQX、1HSG、1KZK、4PHV 的结构。将这 5 个 HIV 蛋白酶受体的结构进行叠合,发现 1D4H、1FQX、1HSG 完全相同,最终选择 1FQX、1KZK、4PHV 为候选蛋白酶受体。

1.2 蘑菇氨酸系列衍生物的设计:利用选出的 3 个候选蛋白酶受体,采用分子对接的方法对植物成分结构数据库进行了预筛,发现蘑菇氨酸与受体具有良好的结合匹配,因此,参考蘑菇氨酸与酶的结合方式,分段考察不同取代的作用。结构分段情况见图 1。

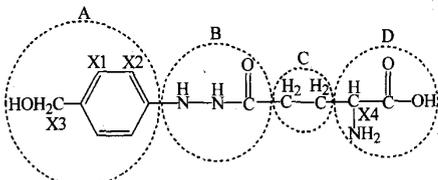


图 1 蘑菇氨酸分子结构和骨架分解图

Fig. 1 Structure and skeleton of agaritine

1.2.1 取代基团:根据蘑菇氨酸与受体的结合情况,将该分子划分为 4 部分分别进行改造。具体改造中所用残基见表 1,每个位置以下列基团进行取代,得到新的衍生物结构,取代中所用的基团主要考虑极性、体积、芳香性等的变化。

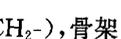
1.2.2 取代方式:(1)骨架的改造(图 1-C 部分):在图 2 还清楚地显示,图 1 中分子结构的 B 和 C 部分起到了中间骨架的作用,为了考察骨架部分对配体与受体的结合的影响,也同时以五元环(——)和苯环(——)取代了 C 部分(—CH₂CH₂—),骨架

表 1 分子结构改造中采用的基团
Table 1 Groups used for molecular modification

编号	基团结构	编号	基团结构
1	—H	11	
2	—CH ₃	12	
3		13	
4		14	
5		15	—CH ₂ —SH
6		16	—CH ₂ —CH ₂ —S—CH ₃
7		17	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —NH ₂
8		18	
9	—CH ₂ —OH	19	
10			

表 2 基于蘑菇氨酸的取代方式
Table 2 Design of agaritine derivatives

取代方向	骨架(C 部分)取代	其他取代	位置
M1	—(CH ₂) ₂ —	X1=Rsub ^a	A 部分
M2	—(CH ₂) ₂ —	X2=Rsub	A 部分
M3	—(CH ₂) ₂ —	X3=Rsub	A 部分
M4		X1=Rsub	A 部分
M5		X2=Rsub	A 部分
M6		X3=Rsub	A 部分
M7		X1=Rsub	A 部分
M8		X2=Rsub	A 部分
M9		X3=Rsub	A 部分
M10	—(CH ₂) ₂ —	X4-NH ₂ →X4-Rsub	D 部分
M11	—(CH ₂) ₂ —	X4-COOH→X4-Rsub	D 部分
M12		X4-NH ₂ →X4-Rsub	D 部分
M13		X4-COOH→X4-Rsub	D 部分
M14		X4-NH ₂ →X4-Rsub	D 部分
M15		X4-COOH→X4-Rsub	D 部分

^a: Rsub 代表了表 1 中的所有的取代基

^a: Rsub refers to all substituents in Table 1

的改造结合端基的改造一起评价。具体方式见表 2 中 M4~M9、M12~M15。

(2) 苯环部分(图 1-A 部分)的取代改造:A 部分是取代苯基,从图 2 中可以看到,当配体与蛋白质受体结合后,这部分在活性腔的外侧,为了考察这部分对结合的影响,对图 1 中标示的 X1、X2、X3 3 个位置进行了取代,对氢以上述基团进行取代。同时考察了骨架改造结合上述 A 部分取代的影响。具体方式见表 2 中 M1~M9。

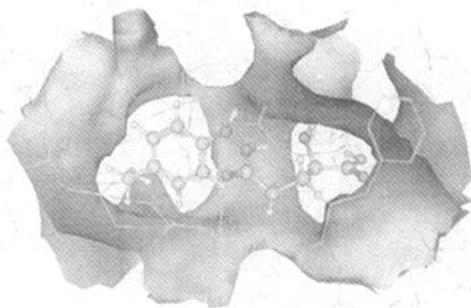


图 2 蘑菇氨酸分子与蛋白酶受体(4PHV)的相互结合

Fig. 2 Binding of agaritine with proteinase receptor (4PHV) around it

(3) 氨基酸端(图 1-D 部分)的改造:D 部分是氨基酸,从图 2 中可以看到,当配体与蛋白质受体结合后,这部分在活性腔的内侧,为了考察这部分对结合的影响,对图 1 中标示的 X4 位置上连接的氨基和

羧基进行了取代,同时考察了骨架改造结合上述 D 部分取代的影响。具体方式见表 2 中 M10~M15。

上述改造得到分子后,在 Sybyl 7.0 的优化模块对结构进行优化,先以平衡电荷法计算电荷,再以 AMBER 力场优化结构,分子保存为 mol2 格式后用于对接计算。

1.3 分子对接(docking):所谓分子对接方法就是两个或多个分子之间通过几何匹配和能量匹配而相互识别的过程。本文采用 Sybyl 7.0 软件包的 Flex X/Run muti-ligand 模块,定义复合物中原配体周围 0.8 nm 范围为活性位点,采用经验结合自由能函数作为打分函数来评价对接结果。将每个分子与 3 个受体对接,计算 3 个受体的平均得分作为结构指标。

2 结果和讨论

图 1-A 部分改造结果见表 3,图 1-D 部分的改造结果见表 4,为了便于比较,图 1-C 部分的改造列在上述两个表中。通过数据分析,可以看出:在 X1、X2 位分别加上残基,统计对接结果,可以看出在 X1 位加上残基的对接结果的平均值(-30.14)大于 X2 位(-27.64),可发现在 X1 位进行改造优于 X2 位。

当图 1-C 部分骨架改为 C1CC1 和 c1ccc(cc1) 后,对 X1 位进行改造后的平均对接值分别为 -30.8 和 -35.67;对 X2 位改造的平均分值分别为 -27.75 和 -35.28。因此,以苯环取代图 1-C 部分骨架能够提高对接的分值。

将 X3 的氢原子更换为残基,其对接结果的平均

表 3 A 部分的改造对对接结果的影响

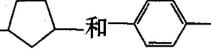
Table 3 Effect of section A on docking after molecular modification

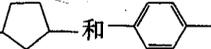
取代基	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
2	-30.5	-26.1	-24.8	-33.7	-30.3	-31.3	-36.3	-34.7	-33.7
3	-26.8	-25.0	-23.6	-25.7	-24.3	-25.5	-37.1	-33.2	-31.6
4	-28.0	-25.7	-25.4	-35.7	-25.8	-30.4	-37.2	-32.8	-32.2
5	-26.2	-26.0	-25.5	-29.9	-19.4	-26.6	-36.8	-37.6	-36.8
6	-27.9	-27.9	-28.6	-27.9	-27.6	-28.9	-38.3	-36.1	-33.7
7	-27.0	-26.5	-28.9	-28.3	-24.9	-28.6	-35.9	-32.9	-29.6
8	-32.0	-27.9	-32.1	-29.3	-39.2	-35.0	-33.9	-34.4	-34.8
9	-29.5	-25.8	-31.2	-29.8	-25.0	-27.0	-33.0	-37.3	-33.5
10	-31.2	-27.0	-28.7	-32.0	-23.2	-27.9	-36.1	-35.3	-33.3
11	-30.3	-29.3	-32.0	-34.0	-22.9	-34.8	-38.1	-36.2	-36.9
12	-33.1	-29.3	-30.3	-32.4	-32.8	-35.3	-36.5	-38.1	-39.0
13	-32.8	-29.2	-41.4	-32.1	-31.5	-35.4	-38.3	-30.0	-34.9
14	-36.3	-30.9	-36.2	-34.5	-31.3	-36.3	-36.7	-34.5	-31.7
15	-26.8	-28.6	-27.7	-29.5	-28.7	-27.1	-35.2	-35.7	-29.6
16	-24.6	-25.1	-26.3	-26.4	-24.7	-26.4	-32.1	-32.2	-28.8
17	-30.1	-25.2	-30.8	-32.0	-27.2	-28.3	-33.4	-40.2	-32.6
18	-39.7	-31.8	-34.9	-29.9	-32.9	-31.9	-34.9	-38.4	-28.1
19	-29.7	-30.3	-33.7	-31.3	-27.8	-26.8	-32.2	-35.5	-32.8
取代基平均	-30.1	-27.6	-30.1	-30.8	-27.8	-30.2	-35.7	-35.3	-33.0

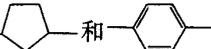
表 4 D 部分改造对对接结果的影响

Table 4 Effect of section D on docking after molecular modification

取代基	M10	M11	M12	M13	M14	M15	平均 _{M1-M15}
1	-21.7	-33.3	-25.3	-26.4	-22.3	-26.6	-25.9
2	-24.8	-25.0	-22.5	-29.2	-24.2	-27.8	-29.0
3	-20.2	-22.2	-19.8	-30.6	-20.8	-28.2	-29.0
4	-21.5	-22.5	-21.9	-27.5	-26.3	-28.5	-28.1
5	-17.9	-19.8	-31.0	-36.0	-24.0	-26.6	-28.0
6	-27.4	-25.5	-27.6	-30.6	-21.9	-26.1	-29.0
7	-26.6	-23.3	-25.6	-33.3	-24.3	-28.5	-28.3
8	-29.1	-26.2	-23.4	-31.8	-24.6	-31.7	-31.0
9	-24.1	-27.0	-25.5	-28.0	-28.7	-28.8	-28.9
10	-26.4	-26.7	-21.4	-29.2	-27.9	-35.6	-29.5
11	-33.6	-29.1	-31.2	-33.5	-33.5	-37.0	-32.8
12	-33.2	-25.2	-26.1	-29.6	-27.4	-31.3	-32.0
13	-33.4	-29.3	-34.9	-35.8	-30.6	-38.2	-33.9
14	-33.9	-29.6	-29.4	-32.0	-28.5	-33.4	-33.0
15	-22.1	-21.1	-25.4	-27.5	-25.7	-23.8	-27.6
16	-20.3	-21.4	-19.7	-27.1	-28.7	-26.4	-26.0
17	-22.0	-24.8	-26.4	-28.5	-23.3	-28.5	-28.9
18	-29.5	-29.4	-31.2	-33.7	-28.0	-33.2	-32.5
19	-31.5	-26.6	-26.1	-27.4	-24.0	-25.7	-28.9
取代基平均	-26.3	-25.7	-26.0	-30.4	-26.0	-29.8	-28.9

值为-30.12。将骨架结构改为和后,其对接结果平均值变为-30.19和-32.98,可以看出这个位置的改造与X1位结果相当。

将氨基更换为残基,其对接结果的平均值为-26.27。将骨架结构改为和后,其对接结果平均值变为-26.02和-26.04,这种改变骨架结构没有带来更好的结果。

将羧基更换为残基,其对接结果的平均值为-25.68。将骨架结构改为和后,其对接结果平均值变为-30.39和-29.78,同样发现这种改造并没有增加对接的分数。

通过以上分析可以得到这样的结论:认为X1和X3位改造是有利的,图1-C部分的改造成苯环后作用比较明显。从取代基的平均得分来看,取代基11、12、13、14和18的得分较高。

对于得分而言,相对分子质量大VDW的相互作用就大,得分与分子大小存在非特异性的相关性,许多人在评价得分时都考虑以相对分子质量或分子中非氢原子数进行校正。在工作中,FlexX的评价函数类似于Böhm半经验自由能方程^[9,10],得分与VDW之间还有系数,不便于校正,另一方面,采用平均分数,基团个体的作用得以抵消,所以直接采用分数有可比性。

理论计算的分数与实际的化合物的活性是有差距的,主要受限于受体结构的合理性和计算方法的

准确性两个方面。所以我们对受体的合理性也进行了筛选,通过这种理论改造的尝试,得到了比较明确的规律,希望这些规律为下一步的真正改造提供有参考意义的思路。

3 结论

通过分子对接方法筛选了HIV-1蛋白酶晶体结构作用受体,并对蘑菇氨酸进行了理论改造,结果表明,X1和X3位的改造是有利的,特别是以取代基11、12、13、14和18进行取代加图1-C部分改造苯环后作用比较明显。本文得到的信息将有助于设计和改造出效果更好的HIV-1蛋白酶的抑制剂。

致谢:感谢南开大学高性能计算中心提供的计算支持。

References:

- [1] Debouck C. The HIV-1 protease as therapeutic target for AIDS. [J]. *AIDS Res Hum Retrovir*, 1992, 8(2): 153-164.
- [2] Martin J A. Recent advances in the design of HIV proteinase inhibitors [J]. *Antivir Res*, 1992, 17(4): 265-278.
- [3] Espn J C, Jolivet S, Overeem A, et al. Agaritine from *Agaricus bisporus* is capable of preventing melanin formation. [J]. *Phytochemistry*, 1999, 50(4): 555-563.
- [4] Baumgartner D, Hoeschand L, Rast D M, et al. The biogenesis of β -N-(γ -glutamyl)-4-hydroxymethylphenylhydrazine (agaritine) in *Agaricus bisporus* in honour of Professor G. H. Neil towers 75th birthday [J]. *Phytochemistry*, 1998, 49(2): 465-474.
- [5] Boffito M, Kurowski M, Kruse G, et al. Atazanavir enhances saquinavir hard-gel concentrations in a ritonavir-boosted once-daily regimen [J]. *AIDS*, 2004, 18: 1291-1297.
- [6] Plosker G, Scott L. Saquinavir: A review of its use in boosted regimens for treating HIV infection [J]. *Drugs*, 2003,

- 63; 1299-1324.
- [7] Porte C J, Wasmuth J C, Schneider K, *et al.* Lopinavir/ritonavir plus saquinavir in salvage therapy; pharmacokinetics, tolerability and efficacy [J]. *AIDS*, 2003, 17: 1700-1702.
- [8] Cameron D W, Japour A J, Xu Y, *et al.* Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection [J]. *AIDS*, 1999, 13: 213-224.
- [9] Bohm H J. The Development of a simple empirical scoring function to estimate the binding constant for a protein-ligand complex of known three-dimensional structure [J]. *Comput Aided Mol Des*, 1994, 8: 243-248.
- [10] Bohm H J. LUDI: Rule-based automatic design of new substituents for enzyme inhibitor leads [J]. *Comput Aided Mol Des*, 1992, 6: 593-596.

鸡桑中化学成分及其抗癌和抗氧化活性研究

张庆建, 陈若芸, 于德泉*

(中国医学科学院中国协和医科大学 药物研究所, 北京 100050)

鸡桑 *Morus australis* Poir. 又名小叶桑, 分布于全国多个省份。鸡桑的同属植物桑 *M. alba* L. 为传统中药, 树皮、枝、叶、果实均可入药, 具有降压、抗菌、利尿、镇静等作用^[1]。近20年来日本对桑属植物作了大量的研究, 发现其中含有黄酮、二苯乙烯、苯骈呋喃等酚性成分。鸡桑的化学成分的报道很少, 为研究其活性成分, 笔者对其醋酸乙酯部分进行了分离。从醋酸乙酯部分分离到10个化合物, 通过光谱方法测定了结构, 分别鉴定为白桑酚 B (albanol B, I)、桑根酮 C (sangenon C, II)、异甘草黄酮醇 (isolicoflavonol, III)、羟基藜芦酚 (oxyresveratrol, IV)、3, 3', 4, 5'-四羟基二苯乙烯 (3, 3', 4, 5'-tetrahydroxystilbene, V)、白藜芦醇 (resveratrol, VI)、二氢桑色素 (dihydromorin, VII)、2, 3', 4-三羟基二苯乙烯 (2, 3', 4-trihydroxybibenzyl, VIII)、槲皮素 (quercetin, IX) 和山柰酚 (kaempferol, X)。检测了化合物 I ~ X 的活性。化合物 III 和 V 为首次从该属植物中分离得到, 其余均为首次从鸡桑中分离得到。活性筛选结果表明, 化合物 III 对 Bel 7402、BGC-823、HCT-8 和 A2780 癌细胞生长有抑制作用, 化合物 IX 和 X 对 BGC-823 细胞生长有抑制作用。化合物 III ~ VI 和 IX 能明显抑制 Fe²⁺-半胱氨酸诱导的肝微粒体脂质过氧化产物的生成。

1 仪器和材料

¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 用 INOVA-500 型核磁共振仪测定。FAB-MS 用 VG-Autospec-300 型质谱仪测定, ESI-MS 用 Agilent 1100 LC/MSD Trap SL 型质谱仪测定。红外光谱用 IMPACT 400 型红外光谱仪测定。旋光用 Perkin-Elmer-241 型

旋光仪测定。Sephadex LH-20 购自 Pharmacia 公司, RP-18(40~60 μm) 购自 Merck 公司。薄层色谱硅胶 GF₂₅₄ 和柱色谱硅胶 (160~200 目) 为青岛海洋化工厂产品。溶剂均为分析纯, 由北京化工厂生产。

实验药材采于江西省庐山, 由江西九江森林植物研究所谭策铭研究员鉴定为鸡桑 *M. australis* Poir.。

2 提取与分离

鸡桑干燥茎 15 kg, 粉碎, 95% 乙醇回流提取 3 次, 每次 1 h。提取液减压浓缩得干浸膏 1 010 g。将该浸膏溶于热水, 分别用石油醚、醋酸乙酯、正丁醇萃取。醋酸乙酯萃取部分减压浓缩后得浸膏 465 g。该部分硅胶拌样后, 以氯仿-甲醇梯度洗脱, 分成 10 个部分。各部分分别用硅胶、RP-18、LH-20 凝胶等色谱法, 从第 3、4、5 部分共分离到 10 个化合物, 分别是 2 个 Diels-alder 型化合物: I (10 mg) 和 II (250 mg); 4 个二苯乙烯类化合物: IV (2.5 g), V (1.3 g), VI (500 mg) 和 VIII (200 mg); 4 个黄酮化合物: III (41 mg)、VII (35 mg)、IX (50 mg) 和 X (14 mg)。

3 结构鉴定

化合物 I: 棕色无定形粉末, $[\alpha]_D^{25}$: +118° (c 0.04, CHCl₃); FAB-MS: m/z 559 ([M+1]⁺), 558 (M⁺); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3 317 (OH), 1 618 (苯环); ¹H-NMR (acetone-d₆, 500 MHz) δ : 8.49 (1H, br s, H-2''), 7.17 (1H, d, $J=8.0$ Hz, H-20''), 7.62 (1H, br s, H-6''), 7.39 (1H, d, $J=8.0$ Hz, H-4), 7.16 (1H, d, $J=1.5$ Hz, H-6'), 7.09 (1H, d, $J=1.5$ Hz, H-3), 6.98 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H-7), 6.80 (1H, dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, H-5), 6.58 (1H, br d, $J=8.0$ Hz, H-

收稿日期: 2006-08-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (20432030, 20572133)

* 通讯作者 于德泉 Tel: (010)63165224 Fax: (010)63017757 E-mail: dqyu@imm.ac.cn