

蔓荆的化学成分研究

顾琼¹, 张雪梅¹, 江志勇¹, 陈纪军^{1,2*}, 周俊^{1,2}

(1. 中国科学院昆明植物研究所 植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室, 云南 昆明 650204;

2. 中国科学院 西南基地抗病毒天然药物联合实验室, 云南 昆明 650204)

摘要:目的 研究蔓荆 *Vitex trifolia* 果实的化学成分。方法 蔓荆干燥果实用 95%乙醇提取, 采用硅胶、Sephadex LH-20、Rp-8、Rp-18 柱色谱进行分离纯化, 通过波谱分析(MS、¹H-NMR、¹³C-NMR)鉴定其结构。结果 从蔓荆中分离得到 15 个化合物, 其中 6 个二萜、2 个倍半萜、1 个环烯醚萜苷、1 个芳香酸、1 个蒽醌、1 个黄酮、1 个木质素和 2 个甾体, 分别鉴定为: vitexilactone (I)、previtexilactone (II)、abietatriene-3 β -ol (III)、vitexlactam A (IV)、vitedoin B (V)、vitetrifolin D (VI)、spathulenol (VII)、*ent*-4 α , 10 β -dihydroxyaromadendrane (VIII)、agnuside (IX)、大黄素甲醚(X)、紫花牡荆素(XI)、对羟基苯甲酸(XII)、paulownin (XIII)、过氧麦角甾醇(XIV)、 β -谷甾醇(XV)。结论 除化合物 I、II、VI、IX、XI、XII、XIV 外, 其他 8 个化合物均为首次从该植物中分离得到。

关键词: 蔓荆; 二萜; 木质素; 倍半萜; 环烯醚萜苷

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2007)05-0656-04

Chemical constituents from fruits of *Vitex trifolia*GU Qiong¹, ZHANG Xue-mei¹, JIANG Zhi-yong¹, CHEN Ji-jun^{1,2}, ZHOU Jun^{1,2}

(1. State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China, Kunming Institute of Botany,

Chinese Academy of Sciences, Kunming 650204, China; 2. The Joint-Laboratory of Anti-Virus Natural

Medicines, Kunming Branch, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650204, China)

Abstract: Objective To study the chemical constituents from the fruits of *Vitex trifolia*. **Methods**

The fruits of *V. trifolia* were extracted with 95% ethanol, and isolated and purified by column chromatography on silica gel, Sephadex LH-20, and Rp-8 and Rp-18 gel. All the compounds were identified based on spectral analyses (including MS, ¹H-NMR, and ¹³C-NMR). **Results** Fifteen compounds were isolated from *V. trifolia* and were characterized as vitexilactone (I), previtexilactone (II), abietatriene-3 β -ol (III), vitexlactam A (IV), vitedoin B (V), vitetrifolin D (VI), spathulenol (VII), *ent*-4 α , 10 β -dihydroxyaromadendrane (VIII), agnuside (IX), physcion (X), casticin (XI), *p*-hydroxybenzoic acid (XII), paulownin (XIII), ergosterol peroxide (XIV), and β -sitosterols (XV). **Conclusion** Except for the compounds I, II, VI, IX, XI, XII, and XIV, the other eight compounds are obtained from this plant for the first time.

Key words: *Vitex trifolia* L.; diterpene; lignan; sesquiterpene; iridoid glycoside

蔓荆 *Vitex trifolia* L. 为马鞭草科牡荆属植物, 分布在福建、台湾、广东、广西、云南。其果实为一常用中药, 味辛、苦, 性寒, 有疏风散热的功能。用于外感头痛、眩晕、目痛、湿痹拘挛。叶外用治跌打损伤^[1]。前文已综述了国内外对本属植物的研究进展^[2]。已有文献报道从蔓荆 *V. trifolia* L. 中分离得到一些半日烷型和松香烷型二萜^[3,4], 本实验对云南西双版纳产的该植物的果实进行了系统的化学成分

研究, 从中共分离得到 15 个化合物, 其中 6 个二萜、2 个倍半萜、1 个环烯醚萜苷、1 个芳香酸、1 个蒽醌、1 个黄酮、1 个木质素和 2 个甾体。利用光谱学分析与文献对照, 分别鉴定为: vitexilactone (I)、previtexilactone (II)、abietatriene-3 β -ol (III)、vitexlactam A (IV)、vitedoin B (V)、vitetrifolin D (VI)、spathulenol (VII)、*ent*-4 α , 10 β -dihydroxyaromadendrane (VIII)、agnuside (IX)、大黄素甲醚(X)、

收稿日期: 2006-09-16

作者简介: 顾琼(1978-), 女, 在读博士, 安徽濉溪县人, 现主要从事天然产物化学成分的研究。

Tel: (0871)5223267 E-mail: guqiong@mail.kib.ac.cn

* 通讯作者 陈纪军 Tel: (0871)5223265 Fax: (0871)5223265 E-mail: chejj@mail.kib.ac.cn

紫花牡荆素(XI)、对羟基苯甲酸(XII)、paulownin(XIII)、过氧麦角甾醇(XIV)、 β -谷甾醇(XV)。

1 仪器与材料

熔点用四川大学科学仪器厂生产的XRC-1型显微熔点仪测定。MS用VG Auto Spec-3000型质谱仪测定, EI-MS采用70 eV电子轰击源, FAB-MS采用正离子电离源。¹H-NMR采用Bruker AM-400(400 MHz)和DRX-500(500 MHz)核磁共振光谱仪,以TMS为内标测定;¹³C-NMR(DEPT)用Bruker AM-400(100 MHz)和DRX-500(125 MHz)核磁共振光谱仪,以TMS为内标测定。柱色谱硅胶(200~300目)和硅胶H及薄层色谱硅胶GF₂₅₄均为青岛美晶化工有限公司生产;Sephadex LH-20为Pharmacia公司产品;Rp-8和Rp-18薄层板和柱色谱材料购自Merck公司。蔓荆干燥果实采自云南西双版纳,由中国科学院西双版纳植物园崔景云高级工程师鉴定为*Vitex trifolia* L. 果实。

2 提取与分离

蔓荆干燥果实25 kg,粉碎,95%乙醇回流提取3次(150 kg $\times$ 3),每次2 h,滤液浓缩得浸膏。所得浸膏用水悬浮,分别用石油醚、氯仿、正丁醇萃取,得石油醚部分(300 g)、氯仿部分(230 g)和正丁醇部分(240 g)。将氯仿部分经硅胶柱色谱,用氯仿-甲醇(1:0, 9:1, 8:2, 7:3, 0:1)梯度洗脱,得5个流份(Fr A-E)。Fr A经硅胶(石油醚-丙酮, 8:2)和Sephadex LH-20柱色谱(氯仿-甲醇, 1:1)反复分离纯化得化合物I(50 mg)、II(30 mg)、III(50 mg)、X(8 mg)、XV(500 mg);Fr D经硅胶柱色谱,分别用石油醚-丙酮(8:2, 7:3)和氯仿-甲醇(98:2, 95:5)混合溶剂系统洗脱,得化合物IV(20 mg)、V(300 mg)、VI(10 mg)、VII(20 mg);Fr F经硅胶柱色谱和硅胶Sephadex LH-20(氯仿-甲醇, 1:1)反复分离纯化得化合物VIII(15 mg)、XI(2 g)、XII(200 mg)、XIII(30 mg)、XIV(200 mg)。正丁醇部分经硅胶柱色谱(氯仿-甲醇-水, 8:2:0.2)得到10个流份,对其中1个量较大的主要流份用反相柱色谱Rp-8, Rp-18(甲醇-水, 3:7)纯化得化合物IX(15 g)。

3 结构鉴定

化合物I:白色针晶(氯仿), mp 150~151 $^{\circ}$ C。EI-MS m/z : 378 [M^{+}], 318 [$M - CH_3COOH$]⁺(82), 303(45), 181(45), 168(55), 150(66), 135(59), 123(77), 109(76), 95(73), 69(100), 81(78), 55(85)。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.78(1H, q, $J=1.5$ Hz, H-14), 5.32(1H, m, H-6), 4.71(2H, br

s, H-16), 2.46(2H, t, $J=8.3$ Hz, H-12), 2.11(1H, m, H-8), 1.90(1H, m, H-11), 1.72(1H, m, H-11), 1.58(1H, d, $J=2.0$ Hz, H-5), 1.31(1H, d, $J=13.2$ Hz, H-3), 1.13(1H, dt, $J=13.0, 2.7$ Hz, H-3), 2.00(3H, s, 6-OAc), 1.20(3H, s, H-20), 0.95(3H, s, H-18), 0.90(3H, s, H-19), 0.85(3H, d, $J=7.0$ Hz, H-17)。¹³C-NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ : 18.5(C-1), 25.3(C-2), 31.5(C-3), 33.9(C-4), 47.5(C-5), 69.7(C-6), 43.7(C-7), 31.9(C-8), 76.3(C-9), 35.9(C-10), 43.5(C-11), 33.5(C-12), 171.3(C-13), 114.7(C-14), 170.1(C-15), 73.1(C-16), 16.0(C-17), 33.5(C-18), 21.8(C-19), 18.9(C-20), 170.4(OAc), 23.6(CH₃-OAc)。以上数据与文献报道的vitexilactone基本一致^[5],故鉴定化合物I为vitexilactone。

化合物II:无色油状物, EI-MS m/z : 378 [M^{+}], 319 [$M+1-60$]⁺(57), 318 [$M-60$]⁺(100), 303(12)。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.36(1H, q, $J=1.5$ Hz, H-6), 4.36(1H, d, $J=9.0$ Hz, H-16b), 4.18(1H, d, $J=9.0$ Hz, H-16a), 2.91(1H, d, $J=17.2$ Hz, H-14b), 2.48(1H, d, $J=17.2$ Hz, H-14a), 2.06(3H, s, OAc), 1.78(2H, t, $J=9.3$ Hz, H-11), 1.24(3H, s, H-20), 0.99(3H, s, H-19), 0.96(3H, s, H-18), 0.81(3H, d, $J=7.1$ Hz, H-17)。¹³C-NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ : 18.5(C-1), 29.1(C-2), 34.0(C-3), 34.0(C-4), 48.7(C-5), 70.1(C-6), 42.7(C-7), 31.2(C-8), 85.7(C-9), 37.3(C-10), 36.3(C-11), 37.8(C-12), 93.7(C-13), 43.7(C-14), 174.7(C-15), 78.3(C-16), 17.1(C-17), 32.9(C-18), 21.8(C-19), 19.5(C-20), 170.3(OAc), 23.6(CH₃-OAc)。以上数据与文献报道的previtexilactone基本一致^[5],故鉴定化合物II为previtexilactone。

化合物III:白色粉末, EI-MS、¹H-NMR和¹³C-NMR数据与文献报道的abietatriene-3 β -ol基本一致^[6],故鉴定化合物III为abietatriene-3 β -ol。

化合物IV:白色粉末, EI-MS、¹H-NMR和¹³C-NMR数据与文献报道的vitexlactam A基本一致^[7],故鉴定化合物IV为vitexlactam A。

化合物V:无色针晶(甲醇), mp 96~97 $^{\circ}$ C。EI-MS、¹H-NMR和¹³C-NMR数据与文献报道的vitedoin B基本一致^[8],故鉴定化合物V为vitedoin B。

化合物VI:无色粉末, EI-MS、¹H-NMR和¹³C-NMR数据与文献报道的vitetrifolin D基本一

致^[9],故鉴定化合物Ⅵ为 vitetrifolin D。

化合物Ⅶ:白色粉末,EI-MS m/z :220 $[M^+]$,219 $[M-1]^+$,218 $[M-2]^+$,169(55),109(53),95(66),81(62),69(98),57(100)。¹H-NMR(CDCl₃,400 MHz) δ :5.31(1H,d, J =5.6 Hz,H-14a),5.24(1H,d, J =5.6 Hz,H-14b),1.25(3H,s,H-15),1.02(3H,s,H-12),1.00(3H,s,H-13)。¹³C-NMR(CDCl₃,100 MHz) δ :80.9(C-1),41.7(C-2),24.8(C-3),53.4(C-4),153.4(C-5),38.8(C-6),26.7(C-7),27.5(C-8),29.9(C-9),54.3(C-10),20.2(C-11),28.6(C-12),16.3(C-13),106.2(C-14),16.3(C-15)。根据以上数据所推出的结构与文献中化合物100一致^[10],并与参考文献对照^[11],故鉴定化合物Ⅶ为 spathulenol。

化合物Ⅷ:无色油状物,EI-MS m/z :238 $[M^+]$ (5),145(35),105(43),97(52),81(64),69(74),55(100)。¹H-NMR(CDCl₃,500 MHz) δ :1.75~1.85(2H,m,H-2),1.72~1.48(1H,m,CH₂),1.20(3H,s,H-15),1.12(3H,s,H-14),0.99(3H,s,H-12),0.99(3H,s,H-13),0.41(1H,d, J =9.5 Hz,H-6),0.39(1H,d, J =9.5 Hz,H-7)。¹³C-NMR(CDCl₃,125 MHz) δ :56.3(C-1),23.8(C-2),41.1(C-3),80.3(C-4),48.3(C-5),28.3(C-6),26.6(C-7),20.2(C-8),44.5(C-9),75.0(C-10),19.5(C-11),28.6(C-12),16.4(C-13),24.4(C-14),20.3(C-15)。上述数据与文献所报道的 *ent*-4 α ,10 β -dihydroxyaromadendrane 一致^[12],故鉴定化合物Ⅷ为 *ent*-4 α ,10 β -dihydroxyaromadendrane。

化合物Ⅸ:无色粉末,FAB-MS(+) m/z :465 $[M+1]^+$ 。¹H-NMR(C₅D₅N,400 MHz) δ :8.17(2H,d, J =8.3 Hz,H-2'',6''),7.16(2H,d, J =8.3 Hz,H-3'',5''),6.50(1H,dd, J =6.1,1.8 Hz,H-3),6.13(1H,br s,H-7),5.43(1H,d, J =7.8 Hz,H-1'),5.28(1H,dd, J =6.3,3.9 Hz,H-4),4.83(1H,br s,H-1),4.46(1H,dd, J =11.8,2.2 Hz,H-6a''),4.32(1H,dd, J =11.8,5.1 Hz,H-6b''),3.23(1H,t, J =7.5 Hz,H-9),3.10(1H,m,H-5)。¹³C-NMR(C₅D₅N,100 MHz) δ :97.6(C-1),141.6(C-3),105.5(C-4),46.4(C-5),82.1(C-6),133.2(C-7),141.2(C-8),48.1(C-9),62.9(C-10),100.8(C-1'),75.1(C-2'),78.8(C-3'),71.6(C-4'),78.5(C-5'),62.9(C-6'),121.4(C-1''),132.6(C-2'',6''),116.2(C-3'',5''),163.6(C-4''),166.3(CO)。上述数据与文献报道的 agnuside 基本一致^[13],故鉴定化合物Ⅸ为

agnuside。

化合物Ⅹ:黄色无定形粉末,EI-MS、¹H-NMR和¹³C-NMR数据与文献报道的1,8-二羟基-6-甲氧基-3-甲基-蒽醌(大黄素甲醚)基本一致^[14],故鉴定化合物Ⅹ为大黄素甲醚。

化合物Ⅺ:黄色粉末,由¹H-NMR及DEPT谱可知该化合物为黄酮类化合物,且有4个甲氧基取代。¹³C-NMR数据与文献报道紫花牡荆素(casticin)基本一致^[15],故鉴定化合物Ⅺ为紫花牡荆素。

化合物Ⅻ:无色针晶(EtOH),mp 213~214℃。EI-MS m/z :138 $[M]^+$ (97),121(100),93(73),65(79)。硅胶薄层色谱检查,与对羟基苯甲酸对照品有相同的Rf值,故鉴定化合物Ⅻ为对羟基苯甲酸。

化合物Ⅼ:白色粉末,¹³C-NMR数据与文献报道 paulownin 基本一致^[16],故鉴定化合物Ⅼ为 paulownin。

化合物Ⅽ:无色针晶(氯仿),EI-MS、¹H-NMR和¹³C-NMR数据与文献报道的过氧麦角甾醇一致^[17],故鉴定化合物Ⅽ为过氧麦角甾醇。

化合物Ⅾ:白色结晶。硅胶薄层色谱检查,与 β -谷甾醇标准品对照,Rf值一致(石油醚-丙酮,8:2,Rf=0.5),故鉴定化合物Ⅾ为 β -谷甾醇。

References:

- [1] Wu Z Y. *Compendium of New China (Xinhua) Herbal* (新华本草纲要) [M]. Vol 1. Shanghai, Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1988.
- [2] Gu Q, Jiang Z Y, Zhang X M, et al. Studies on chemical constituents and their biological activities from the plants of *Vitex* genus. [J]. *World Phytomed* (国外医药·植物药分册), 2004, 19(5): 185-189.
- [3] Li W X, Cui C B, Cai B, et al. Labdane-type diterpenes as new cell cycles inhibitors and apoptosis inducers from *Vitex trifolia* L. [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2005, 7(2): 95-105.
- [4] Ono M, Sawamura H, Ito Y, et al. Diterpenoids from the fruit of *Vitex trifolia* [J]. *Phytochemistry*, 2000, 55: 873-877.
- [5] Kondo Y, Sugiyama K, Nozoe S. Studies on the constituents of *Vitex rotundifolia* L. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1986, 34 (11): 4829-4832.
- [6] Urones J G, Marcos I S, Ferreras J F, et al. Terpenoids from *Nepeta tuberosa* subsp. *reticulata* (L.) [J]. *Phytochemistry*, 1988, 27(2): 523-526.
- [7] Li S H, Zhang H J, Qiu S X, et al. Vitexlactam A, A novel labdane diterpene lactam from the fruits of *Vitex agnus-castus* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43(29): 5131-5134.
- [8] Ono M, Nishida Y, Masuoka C, et al. Lignan derivatives and a norditerpene from the seeds of *Vitex negundo* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(12): 2073-2075.
- [9] Ono M, Ito Y, Nohara T. Four new halimane-type diterpenes, vitetrifolins D-G, from the fruit of *Vitex trifolia* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2001, 49(9): 1220-1222.
- [10] He H P. Studies on the chemical constituents of *Clausena excavata*, *C. dunniana*, *C. lenis* and *Micromelum Integrir-*

- 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 蛋白酶属于天冬氨酰基蛋白酶, 由两条含 99 个氨基酸的多肽链形成的 C₂ 对称的均二聚体, 每一亚基上天冬氨酰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