

8f-p² 叶穗香茶菜甲素与 DMF 包结物的晶体结构研究[△]

②

卢多 康文俊 吕扬 郑启泰 周同惠 孙汉董[✓]

(中国医学科学院 中国协和医科大学 药物研究所, 北京 100050)

R284

O742.7

摘要 叶穗香茶菜甲素(Phyllostachysin A)与 DMF 包结物的化学计量式为 $C_{20}H_{26}O_6 \cdot C_3H_7ON$, 用 X 衍射分析法测定其晶体结构。结晶呈无色透明块状, 实验用晶体尺寸为 $0.6 \text{ mm} \times 0.6 \text{ mm} \times 0.8 \text{ mm}$, 属正交晶系, 空间群为 $P2_12_12_1$, 晶胞参数为 $a=10.895(3)$ 、 $b=13.237(2)$ 和 $c=15.373(3) \text{ \AA}$, 晶胞体积为 $V=2217.0(3) \text{ \AA}^3$, 晶胞内分子数 $Z=4$, 计算晶体密度 $D_c=1.302 \text{ g cm}^{-3}$ 。应用直接法解析分子结构, 以最小二乘法修正结构参数, 最终可靠因子 $R_1=0.060$, $R_w=0.083$ 。结果表明该结构是由叶穗香茶菜甲素与 DMF 分子以 1:1 比例通过氢键包结而形成的隧道型包结物。

关键词 叶穗香茶菜甲素 晶体结构 包结物 叶穗香茶菜
中图分类号 O742.7 O629.61

香茶菜二萜类化合物具有抗肿瘤生理活性, 近年来成为国际上药物研究热点之一, 目前我国和日本在该研究领域居领先地位。由叶穗香茶菜中分离得到的叶穗香茶菜甲素(Phyllostachysin A)^[1]具有抗肿瘤生理活性, 为进行药物分子结构与功能的研究, 首先对标题化合物进行了 X 衍射结构分析。

材料和方法

一、晶体生长 叶穗香茶菜甲素(Phyllostachysin A)用常规溶剂法结晶困难, 取少量粉末状样品, 用 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)溶解, 经水浴制成过饱和溶液, 放入 5°C 生化培养箱(LRH-150B 型)中静置。约 10 个月后获得具有完整外形的结晶多面体, 晶体大小为 $2.0 \text{ mm} \times 2.0 \text{ mm} \times 2.0 \text{ mm}$ 。

二、X 衍射实验 取大小为 $0.6 \text{ mm} \times 0.6 \text{ mm} \times 0.8 \text{ mm}$ 的单晶进行 X 衍射实验, 用 DIP-2000K 面探测器收集衍射强度数据, $\text{MoK}\alpha$ 辐射, 石墨单色器, ω 扫描范围 $0^\circ \sim 180^\circ$, 采用回摆照相法, 回摆角度 $\Delta\phi=6^\circ$, 间隔为 6° , 总计摄取 30 幅图象(每张曝光 10 min), 独立衍射点为 1512 个, 可观察点 ($|F| \geq 8.0\sigma|F|$) 为 1050 个。

在微机上用直接法(SHELXS-86)解析分子结构, 从 E 图上获得 30 个正确原子位置, 交迭使用最小二乘法和差值 Fourier 法获得全部 31 个非氢原子坐标。对全部非氢原子坐标及其各向异性温度因子进行最小二乘法修正, 用差值 Fourier 法与几何计算法获得全部氢原子位置。最后经最小二乘法修正全部结构参数, 可靠因子为 $R_1=0.060$, $R_w=0.083$ ($w=1/[\sigma(F)]$)。图

[△] 国家自然科学基金(39370810)和国家教委博士点基金资助; * 中国科学院昆明植物研究所

1 所示为其立体结构投影图。附表所示为非氢原子坐标与等价温度因子参数。成键原子间的键长、键角值均在常用均值范围。

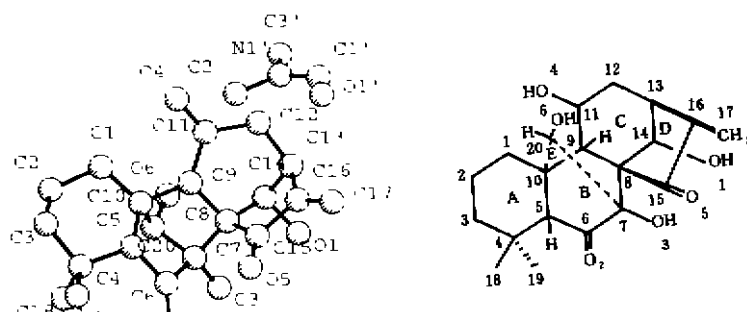


图 1 包结物立体结构图(左); 主体分子结构图(右)

Fig 1 Stereostructure of the inclusion compound(left);
The structure of phyllostachysin A (right)

附表 原子坐标与等价温度因子参数

Table Atomic coordinate and equivalent temperature parameters

	x	y	z	Beq *		x	y	z	Beq *
O1	0.9648(6)	-0.2038(5)	1.0142(4)	3.3(3)	C11	0.8982(10)	-0.2686(8)	0.7535(6)	3.0(5)
O2	0.7223(7)	0.0869(5)	0.9108(4)	3.1(3)	C12	1.0320(10)	-0.2867(8)	0.7844(7)	3.2(5)
O3	0.7516(6)	-0.0974(5)	1.0043(4)	2.6(3)	C13	1.0582(9)	-0.2434(8)	0.8776(7)	3.1(5)
O4	0.8935(7)	-0.2776(5)	0.6597(5)	4.2(4)	C14	0.9368(9)	-0.2302(7)	0.9242(7)	2.8(5)
O5	0.9928(7)	0.0278(5)	0.8771(5)	3.9(4)	C15	0.9933(9)	-0.0639(8)	0.8783(6)	3.0(5)
O6	0.6690(6)	-0.2650(5)	0.8769(4)	2.8(3)	C16	1.1065(10)	-0.1322(8)	0.8744(8)	3.7(5)
C1	0.6544(10)	-0.1760(8)	0.6880(7)	2.9(5)	C17	1.2191(10)	-0.0980(10)	0.8774(11)	6.4(8)
C2	0.5288(10)	-0.1260(8)	0.6669(7)	3.2(5)	C18	0.4811(10)	0.0453(8)	0.8041(7)	3.8(5)
C3	0.5512(9)	-0.0106(8)	0.6540(7)	3.2(5)	C19	0.6265(10)	0.1535(7)	0.7194(7)	2.9(5)
C4	0.5921(9)	0.0422(7)	0.7398(6)	2.8(5)	C20	0.6638(9)	-0.1596(7)	0.8591(6)	2.4(4)
C5	0.7104(8)	-0.0120(7)	0.7738(6)	2.1(4)	O1'	0.5539(8)	-0.0093(6)	1.0737(6)	5.9(4)
C6	0.7335(9)	0.0083(8)	0.8709(7)	2.8(4)	N1'	0.1088(9)	-0.0989(7)	0.5650(6)	4.4(5)
C7	0.7583(9)	-0.0965(7)	0.9126(7)	2.5(4)	C1'	0.5075(13)	0.0716(9)	1.0543(7)	4.7(6)
C8	0.8832(8)	-0.1352(7)	0.8780(6)	2.3(4)	C2'	0.1921(14)	-0.0288(12)	0.6084(13)	9.2(11)
C9	0.8550(9)	-0.1581(7)	0.7769(6)	2.2(4)	C3'	0.1575(15)	-0.1978(10)	0.5358(9)	6.7(8)
C10	0.7149(9)	-0.1312(7)	0.7682(6)	2.1(4)					

* Beq = $-2\pi^2(h^2 u_{11} a^{*2} + k^2 u_{22} b^{*2} + l^2 u_{33} c^{*2} + 2hku_{12} a^* b^* + 2hlu_{13} a^* c^* + 2klu_{23} b^* c^*)$

结 果 与 讨 论

Phyllostachysin A 分子是由 3 个六元环和 2 个五元环组成,环构象分别为 A 环椅式,B 环、C 环船式,D 环、E 环信封式。A/B 环呈反式,B/C 环呈顺式联结。Phyllostachysin A 属唇形科香茶菜二萜类化合物。

晶态下 Phyllostachysin A (主体分子)与 DMF(客体分子)形成 1:1 的包结物。主体分子内部存在氢键联系: $O_2 \cdots O_3$ (2.849 Å), $O_1 \cdots O_3$ (2.720 Å), 客体分子中的羰基(O_1^I)与主体分子中的羟基 H_{O_5} 形成强氢键,其值为 2.672 Å,沿晶胞 a 方向观察可看到 6 个以氢键联系的主体分子形成沿 a 方向分布的空腔,空腔中镶嵌着两个客体分子(图 2a)。6 个主体分子(I-VI)间的氢键分布为 $O_1^I \cdots O_6^I$, 2.815 Å (对称变换为 $1/2+x, 3/2-y, -z$), $O_4^I \cdots O_5^I$, 2.914 Å ($7/2-x, 2-y, 1/2+z$), $O_4^I \cdots O_5^I$ ($1/2+x, 5/2-y, -z$), $O_6^V \cdots O_1^I$ ($x, 1+y, z$), $O_4^I \cdots O_5^V$ ($2-x, 1/2+y, -1/2-z$) 和 $O_4^V \cdots O_5^I$, 由此构成一个六边形网格且沿 a 方向延伸的隧道型包结物(图 2b)。

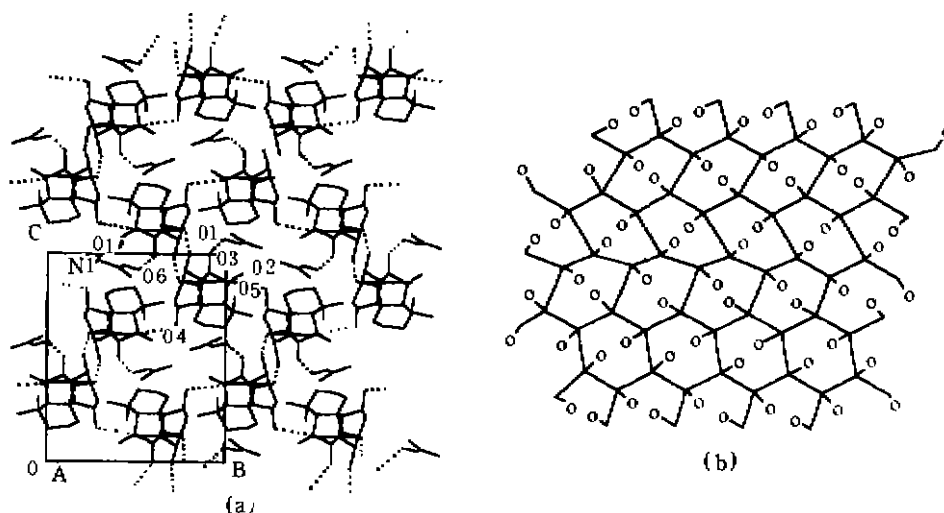


图 2 沿 a 方向的晶胞投影图

Fig 2 The perspective drawing of unit cell along a-axis

a. Perspective drawing (There are two unit cells along b and c-axes.

The dash lines represent hydrogen bonds between molecules); b. The

inclusion pattern of host and guest molecules

参 考 文 献

- 1 Tetsuro Fujita, Sun Han-dong. Structure of Phyllostachysin A: Novel Antineoplastic Diterpenoid from *Rabdosia phyllostachys*. J Chem Soc. Chem Commun. 1985, 23:1738.

Study on the Inclusion Compound of Phyllostachysin A and DMF

Lu Duo Kang Wenjun Lu Yang Zheng Qitai Zhou Tonghui *Sun Handong

(Institute of Materia Medica, CAMS and PUMC, Beijing 100050)

The crystal structure of inclusion compound phyllostachysin A^[1] and DMF, $C_{20}H_{26}O_8 \cdot C_3H_7ON$, was determined by X-ray diffraction. A colorless block crystal with dimensions of $0.6 \times 0.6 \times 0.8$ mm was used for analysis. It shows orthorhombic, and its space group is $P2_12_12_1$ with $a = 10.895(3)$, $b = 13.237(2)$, $c = 15.373(3)$ Å, $V = 2217.0(3)$ Å³, $Z = 4$, $D_c = 1.302$ g cm⁻³. Direct method was applied to determine the structure, and the parameters were refined by least square method. The final R_1 factor is 0.060 and $R_w = 0.083$. The result shows that the crystal is formed by Phyllostachysin A and DMF by inclusion interaction.

Key words phyllostachysin A; crystal structure; inclusion compound

(1996-11-03 收稿)

局部心血管组织肾素—血管紧张素系统在高血压、 心肌肥厚发生中的作用及机制(科研成果)

丁金凤 周爱儒 雷立权 张 琪 李倩红

(中国医学科学院 中国协和医科大学 阜外心血管病医院, 北京 100037)

本研究较系统地深入地研究了心血管组织肾素—血管紧张素系统(RAS)的作用,明确了该局部组织RAS在高血压及心肌肥厚发病中的重要作用,进一步探讨了心血管组织RAS在血管平滑肌细胞(VSMC)增殖中的机制,探索了干扰RAS的途径,为新的转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)受体拮抗剂的开发提供了新线索。本课题的创新点在于:(1)实验性高血压时,VSMC合成和分泌心钠素(ANP)的不足是局部RAS激活、VSMC增殖的原因之一;(2)VSMC的增殖与ras癌基因的过量表达与抗癌基因p53表达不足及其突变有关;(3)p6A及764-3具有抑制AngⅡ平滑肌细胞增殖作用。

本研究还观察到,心肌肥厚时心肌胶原有基因表达、生化及结构改建的变化,ACEI可逆转胶原改建。