

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(), previtexilactone(), abietatriene-3 β -ol(), vitexilactam A(), vitedoin B(), vitetrifolin D(), spathulenol(), ent-4 α , 10 β -dihydroxyaromadendrane(), agnuside(), 大黄素甲醚(), 紫花牡荆素(), 对羟基苯甲酸(), paulownin(), 过氧麦角甾醇(), β -谷甾醇()。结论 除化合物 , , , , , , , 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(), previtexilactone(), abietatriene-3 β -ol(), vitexilactam A(), vitedoin B(), vitetrifolin D(), spathulenol(), ent-4 α , 10 β -dihydroxyaromadendrane(), agnuside(), physcion(), casticin(), p-hydroxybenzoic acid(), paulownin(), ergosterol peroxide(), and β -sitosterols(). **Conclusion** Except for the compounds , , , , , , and , 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。利用光谱学分析并与文献对照, 分别鉴定为: vitexilactone(), previtexilactone(), abietatriene-3 β -ol(), vitexilactam A(), vitedoin B(), vitetrifolin D(), spathulenol(), ent-4 α , 10 β -dihydroxyaromadendrane(), agnuside(), 大黄素甲醚(), 紫花牡

* 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。

© * 通讯作者 陈纪军 Tel: (0871) 5223267 E-mail: guqiong@mail.kib.ac.cn Publishing House All rights reserved. http://www.cnki.net

荆素()、对羟基苯甲酸()、paulownin()、过氧麦角甾醇()、 β -谷甾醇()。

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。 $^1\text{H-NMR}$ 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; $^{13}\text{C-NMR}$ (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 × 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(50 mg)、(30 mg)、(50 mg)、(8 mg)、(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(20 mg)、(300 mg)、(10 mg)、(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(15 mg)、(2 g)、(200 mg)、(30 mg)、(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(15 g)。

3 结构鉴定

化合物: 白色针晶(氯仿), mp 150~151 °C。EI-MS m/z : 378 [M⁺], 318 [M - CH₃COOH]⁺ (82), 303 (45), 181 (45), 168 (55), 150 (66), 135 (59), 123 (77), 109 (76), 95 (73), 69 (100), 81 (78), 55 (85)。 $^1\text{H-NMR}$ (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)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (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], 故鉴定化合物为vitexilactone。

化合物: 无色油状物, EI-MS m/z : 378 [M⁺], 319 [M + 1 - 60]⁺ (57), 318 [M - 60]⁺ (100), 303 (12)。 $^1\text{H-NMR}$ (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)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (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], 故鉴定化合物为previtexilactone。

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

化合物: 白色粉末, EI-MS、 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 数据与文献报道的vitex lactam A 基本一致^[7], 故鉴定化合物为vitex lactam A。

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

化合物: 无色粉末, EI-MS、 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 数据与文献报道的vitetrifolin D 基本一致^[9]。

致^[9], 故鉴定化合物 为 vitetifolin D。

化合物 : 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 为 spathulenol。

化合物 : 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 为 *ent*-4 α , 10 β -dihydroxyaromadendrane。

化合物 : 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, 故鉴定化合物 为

agnuside。

化合物 : 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 为大黄素甲醚。

化合物 : 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 为紫花牡荆素。

化合物 : 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 为对羟基苯甲酸。

化合物 : 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 为 paulownin。

化合物 : 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 为过氧麦角甾醇。

化合物 : 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 为 β -谷甾醇。

References:

- [1] Wu Z Y. Compendium of New China (Xinhua) Herba (新华本草纲要) [M]. Vol . 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* () [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, vitetifolins 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 ex-cavata*, *C. Dunniana*, *C. tenis* and *Micromelum integrifoli-*

- 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 Ixxv 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 flavonoidis 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-hydroxy-methyl-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、Saquinavir等作为阳性对照, 丙酮作为阴性对照。

* 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@cermim.concordia.ca

© 2007 Chinese Traditional and Herbal Drugs Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net