

# 灯盏花苷 I 及其衍生物结构与生物活性关系的 *ab initio* 计算

李西平<sup>1</sup>, 陈秀敏<sup>1</sup>, 杨晓梅<sup>2</sup>

(1. 昆明理工大学 理学院, 云南 昆明 650093; 2. 云南中医学院 云南 昆明 650093)

**摘要:** 采用 *ab initio* 量子化学方法和定量构效关系 (QSAR) 研究等理论方法, 对灯盏花苷 I 及其衍生物的结构和生物活性的关系进行了探讨. 在 6-31G 水平上, 量子化学从头算和 QSAR 的计算结果表明: 当灯盏花苷 I 及其衍生物作用于受体上的时候, 其糖体部分是反应的活性中心, 而且最高占据轨道与最低空轨道的能量差  $\Delta E(H-L)$ 、第 5 个碳原子的电荷  $Q(C_5)$  是影响药物活性的主要因素. 计算得到了其药物的构效关系的方程式为:

$$pIC_{50} = -34.525 - 295.481Q(C_5) - 805.09[Q(C_5)]^2 + 55.876[\Delta E(H-L)]^2 + 1.233E_L^2$$

该方程为类似衍生物生物活性的预测提供了一个简单可行的方法.

**关键词:** 灯盏花苷; 定量构效关系 (QSAR); *ab initio* 药物提取

**中图分类号:** O641 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-855X(2008)02-0100-04

## Ab initio Calculation for the Relationship between Structure and Bioactivity of Erigeside I and Its Derivatives

LIXI Ping<sup>1</sup>, CHEN Xiumin<sup>1</sup>, YANG Xiaomei<sup>2</sup>

(1. Faculty of Science, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650093, China)

2. Department of Chemistry, College of Yunnan Traditional Chinese Medicine, Kunming 650092, China)

**Abstract** In this paper, theoretical methods including QSAR and *ab initio* quantum chemistry calculations are used to elucidate the relationship between the structure and the bioactivity of the erigeside I (1-O-[3-(4H-pyranyloxy)]-6-O-caffeoyl-β-D-glucopyranoside) and its derivatives. It is shown through the *ab initio* calculation at 6-31G level that the glycosyl body parts are the active center of reactions when the erigeside I and its derivatives act on the receptors, and that the  $\Delta E(H-L)$  and the charge of  $Q(C_5)$  are principal elements which affect the activity of the drugs. The QSAR equations is obtained as follows:

$$pIC_{50} = -34.525 - 295.481Q(C_5) - 805.09[Q(C_5)]^2 + 55.876[\Delta E(H-L)]^2 + 1.233E_L^2$$

It provides a simple and feasible method to forecast the activity of similar derivatives.

**Key words** erigeside I; quantitative structure-activity relationship (QSAR); *ab initio* drug extraction

### 0 引言

从菊科短茎飞蓬提取出来的灯盏花苷 I (1-O-[3-(4H-吡喃酮)]-6-O-咖啡酰基-β-D-吡喃葡萄糖苷) 是一种含有咖啡酰基和 3-羟基-γ-吡喃酮的天然化合物<sup>[1]</sup>, 具有很强的增加脑血流量、改善脑代谢和抗氧化活性. 周耘等人已完成了灯盏花苷 I 及其衍生物的合成<sup>[2,3]</sup>, 但对于这些化合物的生物活性与结构的关系及量子化学的研究还未见报道.

为了提供灯盏花苷 I 及其衍生物生物活性的较为可靠的信息, 为开发脑血管药物提供相关的科学依据, 采用在 6-31G 基集水平上的量子化学 *ab initio* 方法, 计算了灯盏花苷 I 及其衍生物的分子构型和电

收稿日期: 2007-08-27

第一作者简介: 李西平 (1948-), 女, 教授, 主要研究方向: 量子化学. E-mail: kping48@126.com

子结构, 并用逐步回归法分析了这些化合物的构效关系, 对其活性进行了讨论.

## 1 研究方法

在周耘等人已合成的灯盏花苷及其衍生物中<sup>[3]</sup>, 我们选择了在糖体中含有类似基团——“苯基”的 9 个化合物, 即表 1 中所列出的化合物进行研究, 其分子结构如图 1 所示. 图 2 给出了灯盏花苷 I 的分子结构.

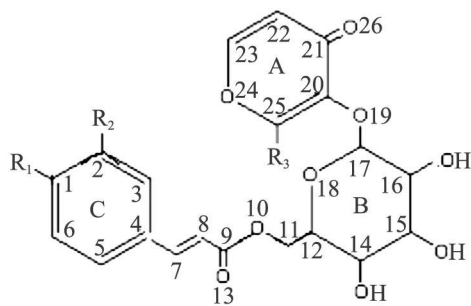


图1 灯盏花苷 I 及其衍生物的结构

Fig.1 The molecular structure of the erigeside I and its derivatives

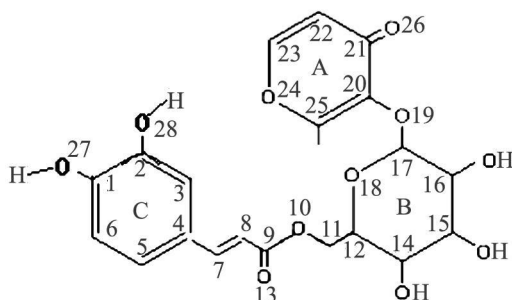


图2 灯盏花苷 I 分子结构

Fig.2 The molecular structure of the erigeside I

### 1.1 计算方法

在 6-31G 基集的水平上, 采用量子化学 *ab initio* 方法优化了灯盏花苷 I 及其衍生物的结构, 计算了他们的电子结构, 原子电荷, 分子的最高占据轨道 (HOMO)、最低空轨道 (LUMO) 及其轨道能, 并得到了分子的最高占据轨道 (HOMO) 和最低空轨道 (LUMO) 的分子轨道图.

### 1.2 灯盏花苷及其衍生物的 QSAR 分析方法

周耘等人已对灯盏花苷 I 及其衍生物的抗氧化活性进行了实验研究<sup>[3]</sup>. 在实验中, 将灯盏花苷 I 及其衍生物对  $H_2O_2$  产生的  $OH^\cdot$  含量作用的影响进行了分析, 以表征其抗氧化活性. 实验表明 1, 3, 4, 7, 8, 9 化合物具有一定的抗氧化活性, 其中 1, 9 化合物的抗氧化活性较为显著. 在同一文献中, 对灯盏花苷 I 及其衍生物抑制细胞凋亡作用的实验研究也证明了上述生物活性.

为了寻找灯盏花苷 I 及其衍生物的定量构效关系, 在讨论中以  $pIC_{50}$  作为活性参数来描述药物的生物活性.  $IC_{50}$  称为半数抑制浓度, 是灯盏花苷 I 及其衍生物对  $H_2O_2$  产生的  $OH^\cdot$  含量作用 50% 所需的最低浓度.

在讨论中,  $Q(C_x)$ ,  $Q(O_x)$  分别表示第  $x$  个碳原子和第  $x$  个氧原子的原子电荷;  $E_H$ ,  $E_L$  分别表示最高占据分子轨道 (HOMO) 及最低空轨道 (LUMO) 的轨道能量;  $\Delta E(H-L)$  表示最高占据分子轨道能量与最低空轨道能量的能量差;  $DPO$  表示化合物的偶极距. 这些量子化学参数被用来讨论灯盏花苷 I 及其衍生物的生物活性与其结构的定量构效关系, 采用逐步回归法进行分析. 9 个化合物的  $pIC_{50}$  列在表 1 中.

## 2 结果与讨论

### 2.1 分子构型

在 6-31G 基水平上, *ab initio* 计算得到的优势构象表明, 所研究的 9 个化合物的 A, B, C 环均不在

表 1 9 个化合物的相关基团

Tab 1 The correlative groups of nine compounds

No	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$pIC_{50}$
1	OH	OH	H	1.732
2	H	H	H	1.243
3	OCH <sub>3</sub>	OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1.648
4	H	OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1.638
5	H	H	CH <sub>3</sub>	1.483
6	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1.068
7	OCH <sub>3</sub>	OH	H	1.613
8	OH	H	CH <sub>3</sub>	1.588
9	OH	OH	CH <sub>3</sub>	1.675

同一平面.

## 2.2 前线轨道

在有机反应中,前线轨道在化学反应、电荷转移、化合物的形成等方面都是很重要的,但目前还未见到对灯盏花苷 I 及其衍生物的前线轨道进行量子化学计算和讨论的报道. 计算结果表明: 灯盏花苷 I 及其衍生物的前线轨道是由 H 原子以外的 C 和 O 原子的  $p_y$  和  $p_z$  原子轨道所组成, 应属于  $\pi$  分子轨道. 在 6-31G 基集水平上, 采用 *ab initio* 方法计算, 得到的 9 个化合物的 HOMO 和 LUMO 的轨道分布图没有本质的区别, 图 3~6 绘出的 1, 5 号化合物的相关分子轨道分布图, 可说明这一点. 最高占据分子轨道 (HOMO) 的轨道分布绘于图 3 及图 4 最低空轨道 (LUMO) 的轨道分布绘于图 5~6 在图中, 深色 (蓝色) 区域表示负值; 黄色 (浅色) 区域表示正值.

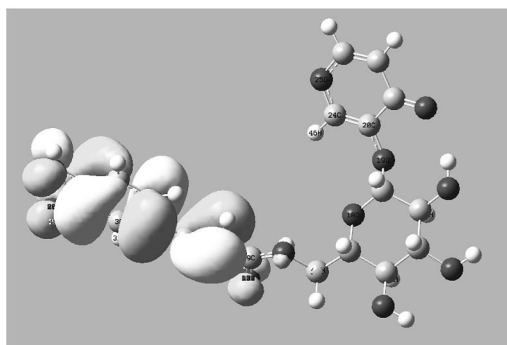


图3 1号化合物的HOMO轨道分布图  
Fig.3 HOMO distribution diagram of compound 1

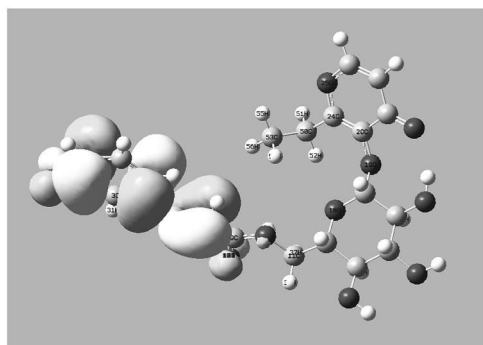


图4 5号化合物的HOMO轨道分布图  
Fig.4 HOMO distribution diagram of compound 5

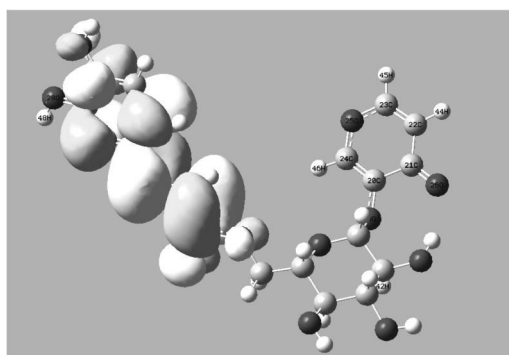


图5 1号化合物的LUMO轨道分布图  
Fig.5 LUMO distribution diagram of compound 1

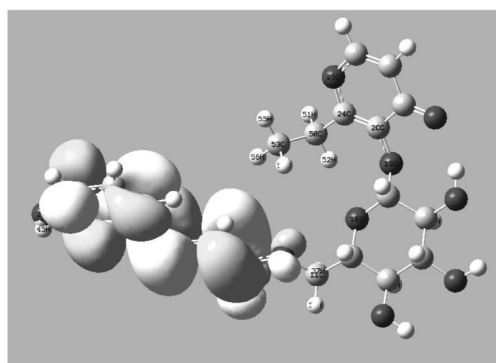


图6 5号化合物的LUMO轨道分布图  
Fig.6 LUMO distribution diagram of compound 5

为了进一步了解前线轨道, 用轨道系数将每一个原子对前线轨道的贡献做了计算. 各化合物中对 HOMO 分子轨道贡献最大的原子成分列于表 2 表中的  $Q(O_{27})$  是  $R_1$  基团与  $C_1$  相连的氧原子;  $Q(O_{28})$  是  $R_2$  基团与  $C_2$  相连的氧原子, 如图 2 对 LUMO 分子轨道贡献最大的原子成分列于表 3

HOMO 前线轨道中, 8 个贡献最大的原子全部处在糖体部分, 所占比例从 79.16% 到 91.55%; 在 LUMO 前线轨道中, 8 个贡献最大的原子也全部处在糖体部分, 所占比例从 70.08% 到 92.36%. 结果说明, 当灯盏花苷 I 及其衍生物作用于受体时, 糖体部分很可能是反应的活性中心. 从表中数据可以看出, 各化合物组成前线轨道的原子基本相同, 决定了该类化合物可能具有相同的药理性质, 与受体结合时应为同一模式.

表 2 HOMO 轨道中贡献最大的原子成分 (%)

Tab 2 Components of the atoms of the biggest contribution in HOMO (%)

No	$C_1$	$C_2$	$C_3$	$C_4$	$C_5$	$C_8$	$O_{27}$	$O_{28}$	Total
1	17.46	11.18	—	17.32	11.65	13.69	12.07	7.12	90.49
2	19.64	—	7.28	21.32	7.30	23.81	—	—	79.35
3	16.03	11.29	—	17.04	11.45	12.75	13.87	7.33	89.76
4	21.25	12.47	—	15.69	20.15	15.05	—	6.94	91.55
5	20.65	4.45	7.54	14.19	7.65	24.68	—	—	79.16
6	19.62	—	7.23	21.37	7.26	23.72	—	—	79.20
7	15.96	11.33	—	17.11	11.33	12.75	13.88	6.82	89.18
8	15.28	6.66	6.38	21.60	—	19.22	11.46	—	80.60
9	16.86	10.60	—	18.70	8.24	14.93	12.70	6.22	88.25

表 3 LUMO 轨道中贡献最大的原子成分 (%)

Tab 3 Components of the atoms of the biggest contribution in LUMO (%)

No	$C_1$	$C_3$	$C_4$	$C_5$	$C_7$	$C_8$	$C_9$	$O_{13}$	Total
1	12.93	4.42	7.41	9.78	23.92	18.02	7.80	7.32	91.60
2	14.90	6.20	8.09	9.54	22.14	17.37	7.22	6.90	92.36
3	11.65	6.39	6.58	9.87	23.05	16.85	5.27	6.97	86.63
4	8.15	8.59	9.62	8.78	19.00	19.72	8.07	7.81	89.74
5	14.21	5.97	7.60	9.13	21.54	17.03	7.10	6.44	89.02
6	14.49	6.09	7.76	9.34	22.00	17.01	7.10	6.81	90.60
7	9.16	5.05	5.05	7.71	18.31	13.04	6.41	5.35	70.08
8	13.09	6.55	5.95	9.36	22.77	16.60	7.38	6.55	88.25
9	12.30	7.60	6.70	3.18	22.44	17.03	7.35	6.60	83.20

2.3 灯盏花苷 I 及其衍生物的  $pIC_{50}$  与量子化学参数的定量关系

为了寻找灯盏花苷 I 及其衍生物的定量构效关系, 将  $pIC_{50}$  作为因变量, 采用了  $\Delta E(H-L)$ ,  $E_H$ ,  $E_L$ ,  $DIPO$ ,  $Q(C_1)$ ,  $Q(C_2)$ ,  $Q(C_4)$ ,  $Q(C_5)$ ,  $Q(O_{10})$ ,  $Q(O_{13})$  等 10 个量子化学参数

作为独立变量进行逐步回归分析, 得到生物活性参数与量子化学参数之间相关系数值较大的列于表 4

表 4  $pIC_{50}$  与量子化学参数间的相关系数Tab 4 The correlation coefficients between  $pIC_{50}$  and the quantum chemistry parameters

$pIC_{50}$	$\Delta E(H-L)$	$E_H$	$E_L$	$DIPO$	$Q(C_1)$	$Q(C_5)$
$R^2$	0.796	0.464	0.636	0.682	0.475	0.831

在列出的量子化学参数中,  $pIC_{50}$  与  $\Delta E(H-L)$ ,  $Q(C_5)$  之间的相关系数最大;  $\Delta E(H-L)$  与  $E_H$  和  $E_L$  有关,  $pIC_{50}$  与  $E_L$  之间的相关系数比与  $E_H$  的大, 表明  $E_L$  对  $pIC_{50}$  的影响更大.  $pIC_{50}$  与量子化学参数间相关系数最好的相关方程式如下所示:

$$pIC_{50} = -336.375 + 1818.85[\Delta E(H-L)] - 2439.04[\Delta E(H-L)]^2 \quad (1)$$

$$N = 9 \quad R^2 = 0.796 \quad F = 11.67 \quad P = 0.008$$

$$pIC_{50} = -24.165 - 295.653[Q(C_5)] - 813.57[Q(C_5)]^2 \quad (2)$$

$$N = 9 \quad R^2 = 0.831 \quad F = 14.79 \quad P = 0.005$$

式中  $R^2$  为统计相关系数的平方,  $R^2$  越接近 1, 回归方程的相关性越好;  $F$  为方程的显著性参数;  $P$  为显著性概率. 在高度显著 ( $\alpha = 0.01$ ) 下,  $N = 9$  变量为 2 时,  $F$  的临界值为 8.02 上两式的  $F$  分别为 11.67 和 14.79 均比临界值大,  $R^2$  值较高, 且显著性概率  $P$  值较小, 说明回归方程具有较好的统计意义.

通过逐步回归法得到活性参数 ( $pIC_{50}$ ) 与多个量子化学参数间相关性的方程如下:

$$pIC_{50} = -34.525 - 295.481Q(C_5) - 805.09[Q(C_5)]^2 + 55.876[\Delta E(H-L)]^2 + 1.233E_L^2 \quad (3)$$

$$N = 9 \quad R^2 = 0.968 \quad F = 30.59 \quad P = 0.003$$

(下转第 115 页)

- [2] 杨婷, 逯家辉, 张大海, 等. 菲林 B 近红外分光光度法测定维生素 C [J]. 分析化学, 2005, 33(11): 1 593- 1 595
- [3] 陈秋丽, 甘振威, 张娅捷, 等. 电位滴定法测定深色蔬菜和水果中的维生素 C [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2004, 30(5): 821- 822
- [4] 陈志慧. 荔枝保鲜过程中维生素 C 的快速电位滴定 [J]. 理化检验 (化学分册), 2006, 42(8): 664- 665
- [5] 李军. 钼蓝比色法测定还原型维生素 C [J]. 食品科学, 2000, 21(8): 42- 45
- [6] 孙德坤, 许月明, 吴定. 褪色光度法测定果蔬中 VC 的含量 [J]. 食品工业科技, 2003, 24(5): 93- 95
- [7] 胡志群, 王惠聪, 胡桂兵. 高效液相色谱测定荔枝果肉中的糖、酸和维生素 C [J]. 果树学报, 2005, 22(5): 582
- [8] 奚长生. 磷钼蓝分光光度法测定维生素 C [J]. 光谱学与光谱分析, 2001, 21(5): 723- 725

(上接第 103 页)

该综合方程的  $R^2$  更接近 1;  $F$  值临界值为 6.42 而该方程的  $F$  值为 30.59  $P$  值减小, 表明该回归方程具有更好的统计意义. 方程说明  $\Delta E(H-L)$ ,  $Q(C_5)$  和  $E_L$  对药物的活性有较大的影响. 活性参数 ( $pIC_{50}$ ) 的值越大, 药物作用在受体上的活性越好. 从方程可以看出  $\Delta E(H-L)$  越小,  $Q(C_5)$  更正 (即负电荷越少) 药物的活性更强. 因此可以看出  $\Delta E(H-L)$  和  $Q(C_5)$  可能是决定药物活性的主要因数.  $E_L^2$  对药物活性也有一定影响, 但系数较小, 影响也较小.

### 3 结 论

通过对灯盏花苷 I 及其衍生物前线分子轨道的分析和构效关系的计算, 计算结果定量的表明, 当灯盏花苷 I 及其衍生物作用于受体的时候,  $\Delta E(H-L)$  和  $Q(C_5)$  是决定药物活性的主要因数. 文中所得到的表示  $pIC_{50}$  与量子化学参数间关系的相关方程式, 为类似衍生物的生物活性的预测提供了一个简单可行的方法.

### 参考文献:

- [1] Zhang WD, Chen WS, Kong DY, et al. Two new Glycoside from Erigeron Brevicapus [J]. J Chin Pharm Sci 2000, 9(3): 122- 124
- [2] Zhou Y, Zhang WD, Gu ZB, et al. Study on Synthesis of erigeside [J]. Chin Med Chem. 2002, 46(2): 68- 72
- [3] 周耘. 灯盏花苷及其衍生物的合成与初步生物活性研究 [D]. 上海: 第二军医大学药物化学专业, 2002, 7- 19