

文章编号: 1005-0523(2010)05-0072-05

艾里莫芬烷倍半萜抗白血病定量构效关系的量子化学研究

徐文媛¹, 刘建群², 张 锐², 朱根华², 熊浩仲²

(1. 华东交通大学 基础学院, 江西 南昌 330013; 2. 江西中医学院 教育部重点实验室, 江西 南昌 330004)

摘要: 采用 Gaussian⁰³ 程序用密度泛函理论计算了 15 种艾里莫芬烷倍半萜的量子化学参数, 研究了这类化合物抗白血病生物活性与量子化学参数间的关系, 发现化合物的生物活性与 LUMO 和 LUMO+1 轨道的能量以及偶极有较好的线性关系, LUMO 和 LUMO+1 轨道的能量越低, 偶极越大, 则生物活性越好。而这类化合物的 LUMO 轨道主要是由内酯环或呋喃环组成的 π 分子轨道, 内酯环是化合物的生物活性区域。研究结果为此类化合物的结构修饰和开发研究提供了参考依据。

关键词: 艾里莫芬烷倍半萜; 抗白血病; DFT; 构效关系

中图分类号: O641.1

文献标识码: A

艾里莫芬烷倍半萜是菊科千里光族植物中存在的一类特征性化学成分, 如千里光族的橐吾属和千里光属植物中含有许多该类成分。据文献^[1-7]报道艾里莫芬烷倍半萜具有多种抗肿瘤作用, 许多该类成分具有抑制人早幼粒白血病细胞(HL-60)生长活性。为了进一步探讨该类倍半萜结构与抗白血病活性的关系, 为该类倍半萜结构改造和开发利用提供参考依据, 对本课题组分离并测定抗白血病生物活性的 15 种艾里莫芬烷倍半萜化合物^[6-7]采用 Gaussian⁰³ 程序的密度泛函理论计算了这类化合物的量子化学参数, 研究了这类化合物抗白血病(HL60)生物活性与量子化学参数间的关系, 确定了化合物的生物活性区域。

1 计算

1.1 化合物及其活性数据

15 种艾里莫芬烷倍半萜及其抗白血病(HL60)生物活性(半数抑制浓度 IC₅₀值)由本课题组测定, 参见文献^[6-7], 化合物结构见图 1。

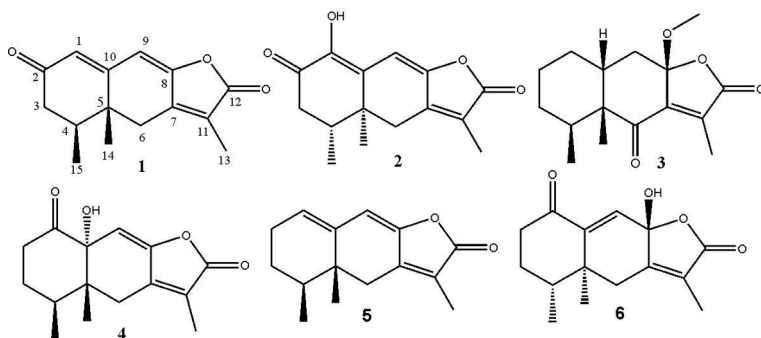


图 1 艾里莫芬烷倍半萜分子结构(1-6)

收稿日期: 2010-04-16

基金资助: 国家自然科学基金项目(30760137); 江西省自然科学基金项目(0640162)

作者简介: 徐文媛(1970—), 女, 教授, 博士, 主要从事量子化学理论研究。

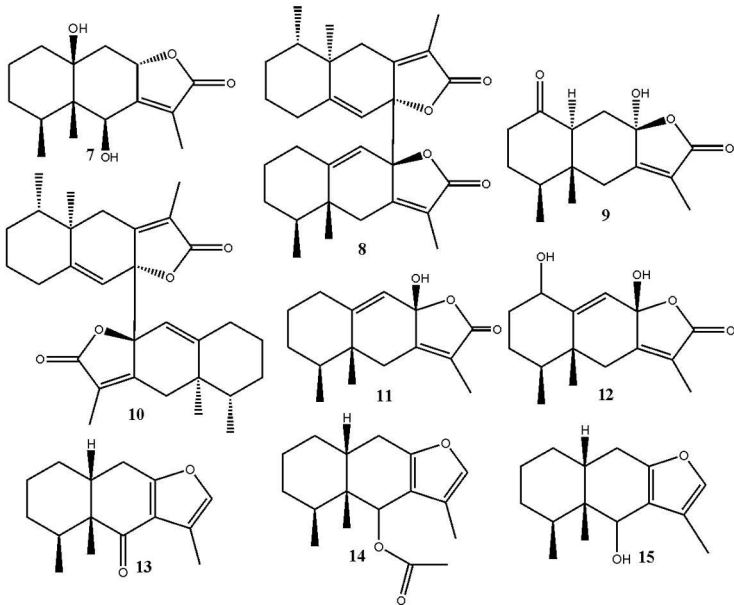


图 1 艾里莫芬烷倍半萜分子结构(7—15)

1.2 量子化学参数的计算与回归分析

采用 Chemoffice2008 软件和 Gaussian03 的 B3LYP/6-31G 方法计算了艾里莫芬烷倍半萜的 13 种量子化学结构参数,并进行了振动分析验证,将量子化学结构参数与抗白血病生物活性进行了线性回归分析。

2 结果与讨论

2.1 分子轨道和偶极

表 1 列出了上述 15 种化合物的生物活性(IC₅₀)、前线轨道(HOMO、LUMO)能级等量化参数。

表 1 艾里莫芬烷倍半萜的量化参数及生物活性数据

No	Stretch	Bend	Stretch-Bend	Torsion	Non-1, 4 VDW	1, 4 VDW	Dipole/Dipole	Total	HOMO-1	HOMO	LUMO	LUMO+1	IC50
1	1.5417	13.4626	-0.1759	-2.0459	-3.4297	8.2847	4.4998	22.1373	-0.2452	-0.2374	-0.1082	-0.0455	23.0
2	1.5931	14.5816	-0.1882	-0.9800	-7.2097	8.4139	3.4757	19.6863	-0.2751	-0.2193	-0.1065	-0.0490	28.1
3	2.6855	14.4478	0.6008	12.6691	-4.4353	14.0756	7.4548	47.4983	-0.2808	-0.2566	-0.0987	-0.0050	54.7
4	2.4030	14.4978	0.0263	5.9983	-4.4278	8.8972	6.2965	33.6914	-0.2532	-0.2475	-0.0860	-0.0462	51.1
5	1.8676	14.5603	-0.0632	1.8373	-3.1902	9.7959	4.2827	29.0906	-0.2704	-0.2135	-0.0762	0.0097	16.1
6	2.1102	12.0532	0.1099	11.6747	-4.8145	9.0257	6.2519	36.4111	-0.2700	-0.2539	-0.0757	-0.0523	24.0
7	3.2867	13.4137	0.4982	11.532	-4.0594	11.7322	4.3585	40.7617	-0.2701	-0.2673	-0.0576	0.0389	50.8
8	5.2232	24.3192	0.3750	26.8389	-11.2854	23.9539	10.9776	80.4025	-0.2432	-0.2421	-0.0559	-0.0417	21.4
9	2.1320	12.0521	0.1829	7.1395	-4.5285	8.8695	5.2398	31.0872	-0.2732	-0.2512	-0.0538	-0.0357	64.8
10	4.9976	24.2217	0.3310	25.0912	-11.8974	23.7128	10.6941	77.1510	-0.2534	-0.2376	-0.0519	-0.0353	10.8
11	2.2400	12.3006	0.1173	11.3352	-5.1437	9.6771	6.4765	37.0030	-0.2649	-0.2493	-0.0470	-0.0003	36.3
12	2.4032	12.8098	0.1535	12.0879	-5.2889	9.8977	6.5523	38.6156	-0.2629	-0.2484	-0.0453	-0.0001	27.6
13	1.7502	15.0849	0.2360	5.9587	-3.0706	9.3023	-0.7014	28.5601	-0.2354	-0.2328	-0.0434	0.0147	400.0
14	2.6828	16.2109	0.4667	1.2434	-4.5614	12.5474	1.9932	30.5830	-0.2552	-0.2172	-0.0064	0.0154	400.0
15	2.0320	14.0008	0.2344	3.6897	-5.3986	8.1914	-0.6331	22.1167	-0.2504	-0.2168	0.0131	0.0498	400.0

图 2 列出了这 15 种化合物的生物活性(IC₅₀)与 LUMO 和 LUMO+1 轨道的能量以及偶极(Dipole/

Dipole)相关图。由图 2 可以看出化合物的生物活性与其 LUMO 和 LUMO+1 轨道能级以及 Dipole/Dipole 有较好的线性关系($R>0.6$), LUMO 和 LUMO+1 轨道的能量越低, Dipole/Dipole 越大, 则生物活性越好。而与其它量子化学参数(Stretch; Bend; Stretch-Bend; Torsion; Non-1, 4 VDW; 1, 4 VDW; Total; HOMO-1; HOMO)相关性较差($R<0.6$)。利用表 1 中各化合物生物活性及 LUMO 和 LUMO+1 轨道的能量以及 Dipole/Dipole 做线性回归分析, 得到回归方程如下:

$$IC_{50} = -34.953E_{(Dipole/Dipole)} + 287.18 \quad R=0.7723$$

$$IC_{50} = 3237.4E_{(LUMO)} + 301.38 \quad R=0.7222$$

$$IC_{50} = 2745.6E_{(LUMO+1)} + 140.66 \quad R=0.6080$$

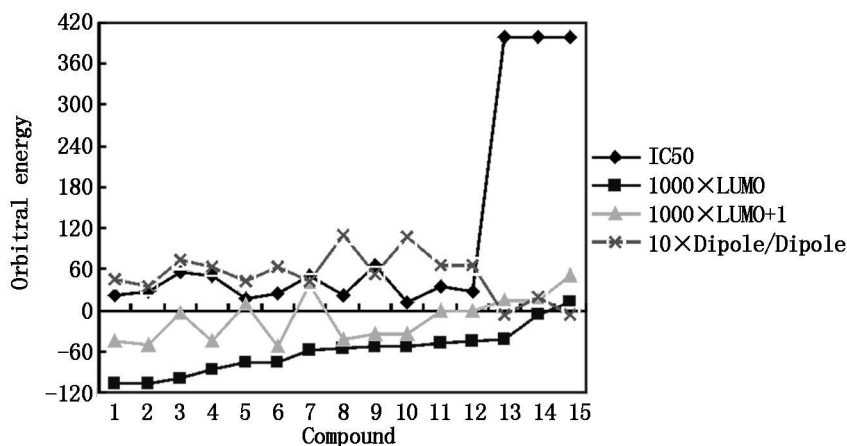


图 2 抗白血病活性与轨道能级相关图

根据前线分子轨道理论, HOMO 及其附近的占据轨道因能量较高, 易失去电子, 以供电子为主, 而 LUMO 及其附近空轨道能量较低, 以接纳电子为主。由于该类化合物的 LUMO 能级与抗白血病生物活性间存在线性关系, 因此该类化合物在发挥生物活性时, 以接纳电子为主。为了形象、直观地了解前线分子轨道的分布, 绘制了这类化合物的 LUMO 轨道图(见图 3、图 4, 以活性较好的内酯化合物 5 和活性较差的呋喃化合物 14 为代表), 由图 3、图 4 可见 LUMO 轨道体现了内酯环的共轭 π 轨道的特征, 而呋喃环基本未体现轨道的共轭特征, 内酯化合物活性较高, 呋喃化合物活性最小, 说明内酯环是该类化合物生物活性区域, 其主要原因为轨道的共轭性。

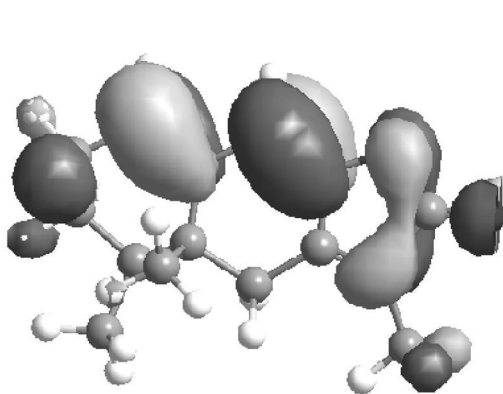


图 3 化合物 5 的 LUMO 轨道图

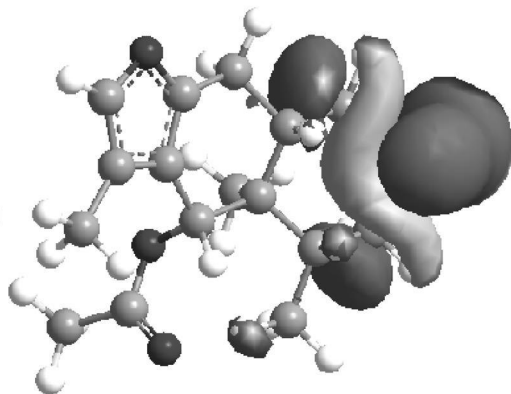


图 4 化合物 14 的 LUMO 轨道图

2.2 电荷分布

药物分子与生物受体间的作用可能涉及到静电作用, 因此分子的电荷分布是影响药物分子生物活性

的一个重要因素。为了进一步确定该类药物的活性区域, 计算了上述化合物骨架中各原子的电荷密度(见表 2), 化合物电荷密度分布图见图 5、图 6(以内酯化合物 5 和呋喃化合物 14 为代表)。由表 2 可见, C₁₂原子是正电荷的最主要分布区域, 是最主要的接受电子区, C₈, C₁₀和 C₇也分布了相当的正电荷, 说明这些原子也具有接受电子的能力; C₁₂, C₁₀和 C₇正电荷密度越高, 则化合物活性越强, 因此结构修饰时可考虑提高 C₁₂, C₁₀和 C₇的正电荷密度, 特别是提高 C₁₂的正电荷密度。

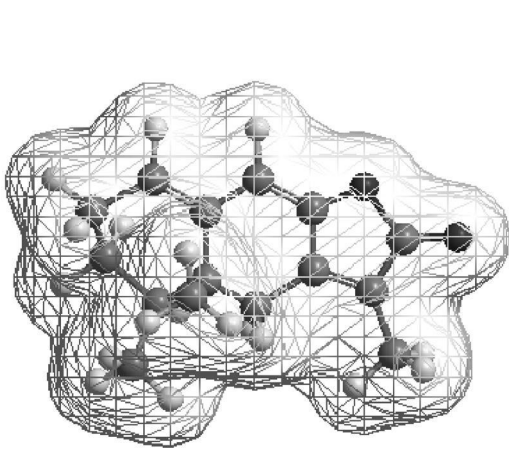


图 5 化合物 5 的电荷密度分布图

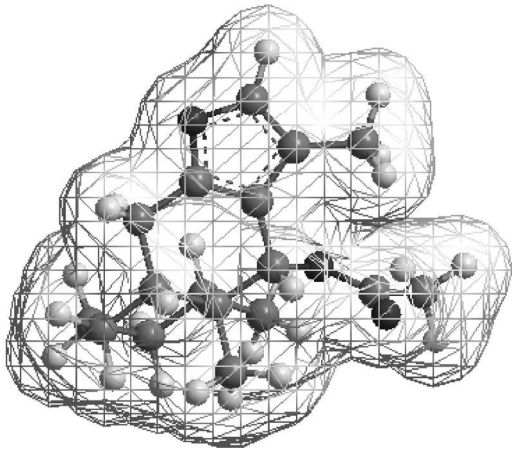


图 6 化合物 14 的电荷密度分布图

表 2 艾里莫芬烷倍半萜骨架各原子上的电荷密度分布

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
C1	-0.0427	0.1833	0.0006	0.3877	-0.0414	0.2883	-0.0221	-0.0326	0.3532	-0.0309	-0.0299	0.1799	0.0035	0.0043	-0.0001
C2	0.3136	0.3179	0.0074	0.0043	-0.0131	0.0147	0.0328	0.0048	0.0041	0.0025	0.0126	0.0076	-0.0018	-0.0028	-0.0049
C3	0.0056	0.0244	0.0046	0.0374	0.0103	0.0208	-0.0176	0.0138	0.0242	0.0194	0.0115	0.0253	0.0004	0.0022	-0.0005
C4	0.0292	0.0303	0.0709	0.0738	0.0295	0.0328	0.0395	0.0651	0.0310	0.0659	0.0449	0.0472	0.0488	0.0260	0.0181
C5	-0.0428	-0.0413	-0.0280	0.0132	-0.0311	-0.0259	0.0452	-0.0239	0.0339	-0.0299	-0.0250	-0.0245	-0.0316	0.0364	0.0546
C6	0.0129	0.0101	0.3276	0.0325	0.0007	0.0177	0.1466	0.0054	0.0177	0.0147	0.0050	0.0046	0.3010	0.1697	0.1780
C7	0.1095	0.1047	0.0757	0.1076	0.1089	0.1108	0.0541	0.0739	0.1155	0.0889	0.1073	0.1087	-0.0080	0.0831	0.0190
C8	0.2572	0.2558	0.2963	0.2948	0.2484	0.1849	0.2112	0.0762	0.2709	0.0775	0.2033	0.1961	0.2730	0.2428	0.2518
C9	0.0108	0.0568	0.0594	0.0367	-0.0098	0.1100	0.0556	0.0087	0.1081	-0.0058	0.0103	0.0936	0.0131	0.0032	-0.0025
C10	0.1425	0.1083	0.0160	0.0581	0.1416	0.1036	0.2301	0.1926	-0.0172	0.1862	0.1738	0.1256	0.0242	0.0181	0.0187
C11	0.0098	0.0091	0.0871	0.0031	0.0037	0.0695	0.0710	0.0741	0.0555	0.0573	0.0683	0.0678	0.1006	0.0749	0.0647
C12	0.4443	0.4423	0.4706	0.4470	0.4407	0.4592	0.4540	0.4576	0.4558	0.4647	0.4584	0.4597	0.1876	0.1955	0.1935
C13	0.0470	0.0406	0.0802	0.0424	0.0299	0.0390	0.0334	0.0248	0.0367	0.0291	0.0306	0.0295	0.0304	-0.0098	-0.0026
C14	0.0388	0.0357	0.0316	0.0162	0.0205	0.0289	0.0396	0.0053	0.0103	0.0057	0.0091	0.0054	0.0164	0.0113	-0.0333
C15	0.0020	0.0066	-0.0172	-0.0168	-0.0121	0.0025	0.0054	-0.0145	-0.0006	-0.0194	-0.0089	-0.0089	-0.0014	-0.0161	-0.0054
O8	-0.5258	-0.5265	-0.4936	-0.5277	-0.5328	-0.4826	-0.4930	-0.5023	-0.4956	-0.5070	-0.4874	-0.4842	-0.5075	-0.5128	-0.5142
O12	-0.3733	-0.3799	-0.3812	-0.3800	-0.3937	-0.3891	-0.4036	-0.4280	-0.3934	-0.4187	-0.4006	-0.4010			

参考文献:

- [1] PARK H, KWON S, YOO K. Sesquiterpenes from the leaves of *ligularia fischeri* [J]. *Planta Medica* 2000, 66(1): 783-784.
- [2] ZHAO Y, WANG P, PARSONS S. Saluenolide A, a novel eremophilanolide from *senecio saluensis* [J]. *Chinese Chemical Letters* 2002, 13(4): 333-334.
- [3] ZHAO Y, WANG P, HAO XJ. Enantiomeric sesquiterpene lactones from *senecio tsoongianus* [J]. *Chinese Chemical Letters* 2002, 13(8): 754-757.
- [4] 高坤, 王文蜀, 贾忠建. 假橐吾中四对新的倍半萜结构研究[J]. *化学学报*, 2003, 61(7): 1 065-1 070.
- [5] LI EW, GAO K, JIA ZJ. A new stigmaterol and a new eremophilenolide from *ligularia dolichobotrys* [J]. *Chinese Chemical Letters* 2004, 15(2): 194-196.
- [6] 刘建群, 张锐, 朱根华. 艾里莫芬烷倍半萜抗白血病构效关系研究[J]. *时珍国医国药*, 2009, 20(11), 19-24.
- [7] Liu Jian-qun, Zhang Mian, Zhang Chaofeng, et al. Cytotoxic sesquiterpenes from *Ligularia platyglossa* [J]. *Phytochemistry*, 2008, 69(11): 2 231-2 236.

Quantum Chemistry Study on Structure-activity Relationship of Eremophilane Sesquiterpenes Against Leukemia

Xu Wenyan¹, Liu Jianqun², Zhang Rui², Zhu Genhua², Xiong Haozhong²

(1. School of Basic Sciences, East China Jiaotong University, Nanchang 330013, China; 2. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

Abstract: In order to study the relationship between chemical structure and anti-leukemia activities of eremophilane sesquiterpenes, the DFT method is undertaken and their quantum chemistry parameters are obtained. The results show that the activities of these compounds are strongly dependent on the Dipole/Dipole and their composition of Lowest Un-occupied Molecular Orbital, which are composed by π molecular orbital of lactone and furan ring. These will give clues for further molecular modification.

Key words: DFT; eremophilane sesquiterpene; anti-leukemia activity; quantitative structure-activity relationship

(责任编辑 王建华)