

Prediction of Structure and Properties for New Buxus Alkaloid Derivatives Based on the Density Functional Theory

Junna Liu, Qiangqiang Yang, Yue Xiong, Weiping Yin*

School of Chemical Engineering and Pharmaceutics, Henan University of Science and Technology, Luoyang Henan

Email: yinwp@haust.edu.cn

Received: Jun. 29th, 2018; accepted: Jul. 15th, 2018; published: Jul. 23rd, 2018

Abstract

Recent studies have shown that the new buxus alkaloids isolated from poplars have many pharmacological activities, and these components are getting more and more attention. In the early, four new n-acetylated buxus alkaloids derivatives were obtained from the separation of arthropods mole cricket. In this paper, the Gaussian software was used with the density functional theory, the differences between the structure and activity of the four new n-acetyl salicylic alkaloids derived from the separation of talus gryllotalus from arthropods and three alkaloid template molecules of three species of plants were studied. The results indicated that the chemical bond length, charge and stabilization energy of these new n-acetylated buxus alkaloids were different from those of buxus alkaloids of plants due to their structural differences. It needs further study and discussion to reveal the different biological activities or special structure-activity relationship rules that may have.

Keywords

Buxus Alkaloid, Structure Analysis, Density Functional Theory, Natural Bond Orbital (NBO)

新型黄杨属生物碱衍生物结构与性能的研究

刘军娜, 杨强强, 熊越, 尹卫平*

河南科技大学化工与制药学院, 河南 洛阳

Email: yinwp@haust.edu.cn

收稿日期: 2018年6月29日; 录用日期: 2018年7月15日; 发布日期: 2018年7月23日

*通讯作者。

摘要

近年来研究表明黄杨属植物中分离出的新生物碱成分具有多种药理活性, 该类成分越来越受到关注。前期从节肢动物蜈蚣中分离得到不同于植物黄杨生物碱的四种新的N-乙酰基黄杨生物碱衍生物。本文以 Gaussian 软件为平台, 运用密度泛函的计算方法, 研究了从上述昆虫源获得的四种新的N-乙酰基黄杨生物碱衍生物与三种植物黄杨生物碱模板分子的结构和活性不同之处。结果表明该类新的N-乙酰基黄杨生物碱在结构上的差异导致化学键长, 电荷值, 稳定化能值等均不同于植物源的黄杨生物碱衍生物, 揭示其可能具有不同的生物活性和特殊的构效关系规律。

关键词

黄杨属生物碱, 结构分析, 密度泛函, 自然键轨道

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

黄杨为黄杨科黄杨属的一种灌木, 其药用价值很高, 主要用来治疗梅毒、疟疾、皮炎、风湿和狂犬病等。由于该植物中生物碱含量比较多, 通常称为黄杨生物碱。但目前人们对黄杨生物碱的生物活性研究还处于初级阶段[1] [2] [3] [4], 对此类化合物的生物活性及化学成分的研究, 不仅可以加快利用黄杨属植物药用价值的步伐, 也能为其药用价值提供依据[5]-[12]。

本文以 Gaussian 软件为平台, 对几种生物碱以数值方法来预测其化学性质, 并进行构型优化, 对比不同部位的键长、电荷、热力学能及电子布局, 分析出不同生物碱的生物活性及化学性质的差异。

2. 研究方法

以结构如图 1 所示的三种来自植物的常见的黄杨生物碱分子作为模板分子, 为便于分析, 根据各基团在分子中的空间位置, 将其结构分为不同区域, 标记为 1 区、2 区、3 区、4 区。

自节肢动物蜈蚣中分离出的四种黄杨生物碱结构上属于 N-乙酰基分子的衍生物, 其结构式如图 2 所示。

计算以 Gaussian 软件为平台, 采用密度泛函的 b3lyp 函数, 在 6~31 g (d, p) 基组水平下对化合物进行优化, 并进行了频率分析(FREQ)和自然键轨道(NBO)分析。

3. 结果与讨论

优化后黄杨生物碱及其衍生物分子构型如图 3 所示。

3.1. 键长分析

由结构可知, A1、A2、A3、A4 分别与模板分子 r1、r2、r3 有四处不同, 如前文所述, 为便于分析比较, 按照基团在分子中的不同位置划分不同区域, 标记为 1 区、2 区、3 区、4 区。分别对 A1、A2、A3、A4 与 r1、r2、r3 的结构中四个区域的键长进行分析, 优化后的部分键长如表 1 和表 2 所示。键长单位为 Å, 1 Å = 10⁻¹⁰ 米。原子编号由 Gaussian 软件自动生成, 如图 3 所示。

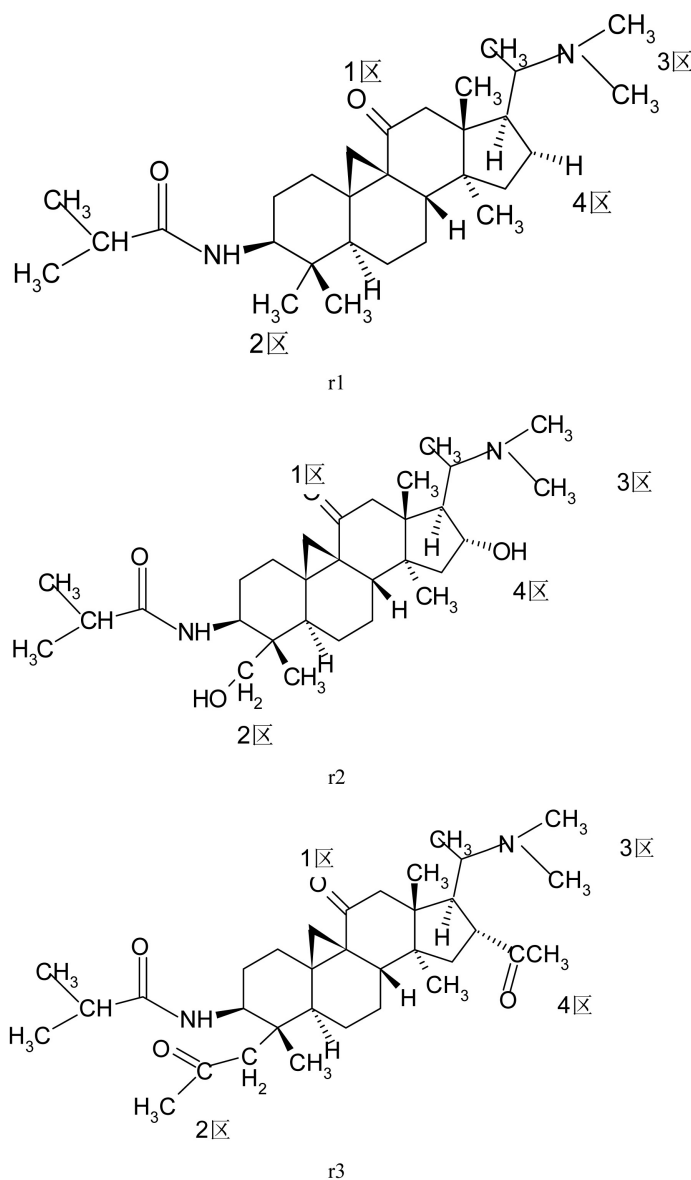


Figure 1. The template molecular structural formula of Buxus alkaloids from plants

图 1. 植物源黄杨生物碱模板分子的结构式

在 1 区, A1, A2, A3, A4 均为 r1 六元环上的羰基被氢替代, 由表 1 可知当与 C49 相连的 O50 被氢取代时, C49 与环上相邻的 C 原子 C4、C5 的键长增大, 从量子化学的角度看, 键长越短, 键级越高, 键越稳定。当模板分子 r1、r2、r3 上六元环上羰基被氢取代后, 由于电子离域, 化学键 C4-C49、C5-C49 轨道中 s 电子成份变少, p 电子成分增加, 因此键长比模板分子长, 键级较低, 稳定性相对较差。

由结构可知, 2 区模板分子 r1 上 C51 连接一个氢, r2 上 C51 连接羟基, r3 上 C51 连接羰基, A1, A2, A3 上 C51 连接羧基化合物, A4 上 C51 连接一个氢; 当 r1 上的氢被羧基化合物取代时, C51-O75 的键长比 C51-H54 长; 当 r2 上的羟基被羧基化合物取代时, C51-O75 的键长也变长; 当 r3 上的羰基被羧基化合物取代时, C51-O75 的键长变短。七种化合物中连接六元环的 C10-C51 键长变化不大。

由分子结构和表 2 可知, 化合物 r1、r2、r3 在 3 区上结构相同, 关键化学键键长接近, 化合物 A1、

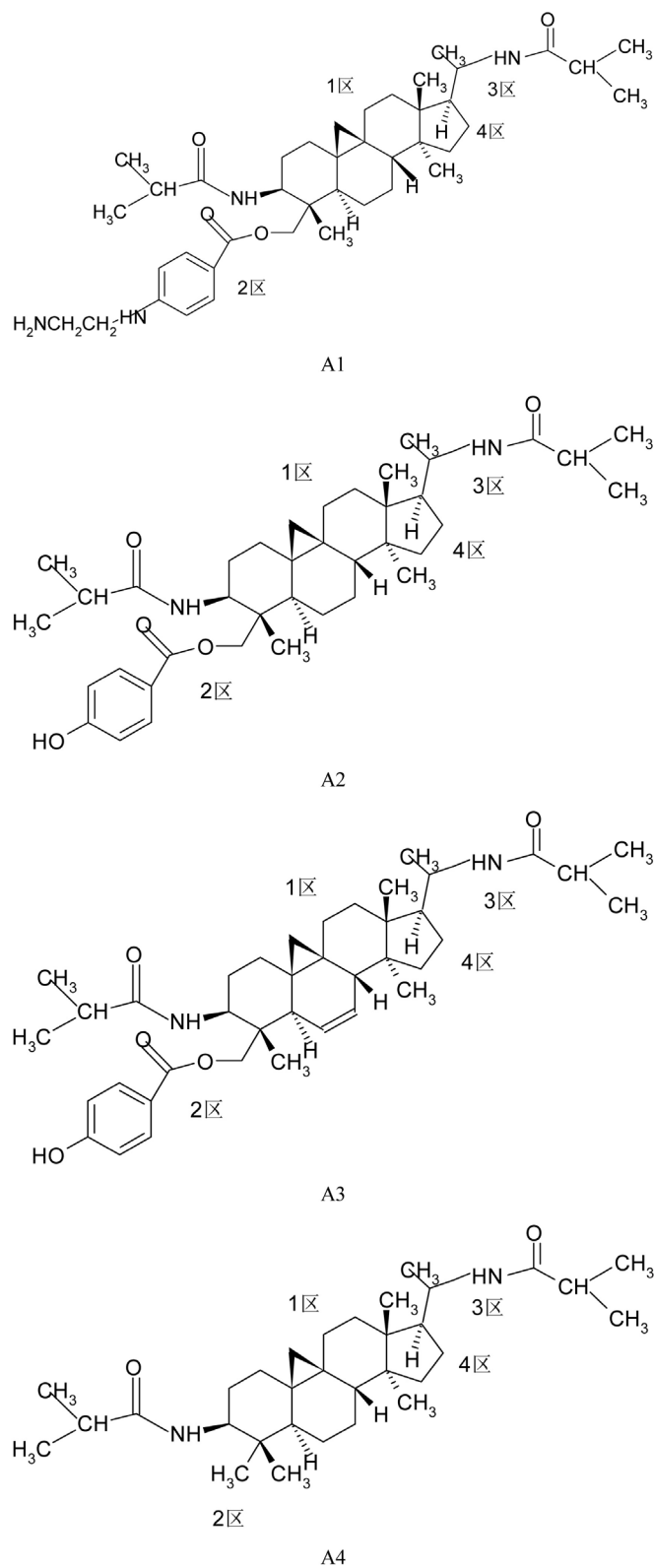
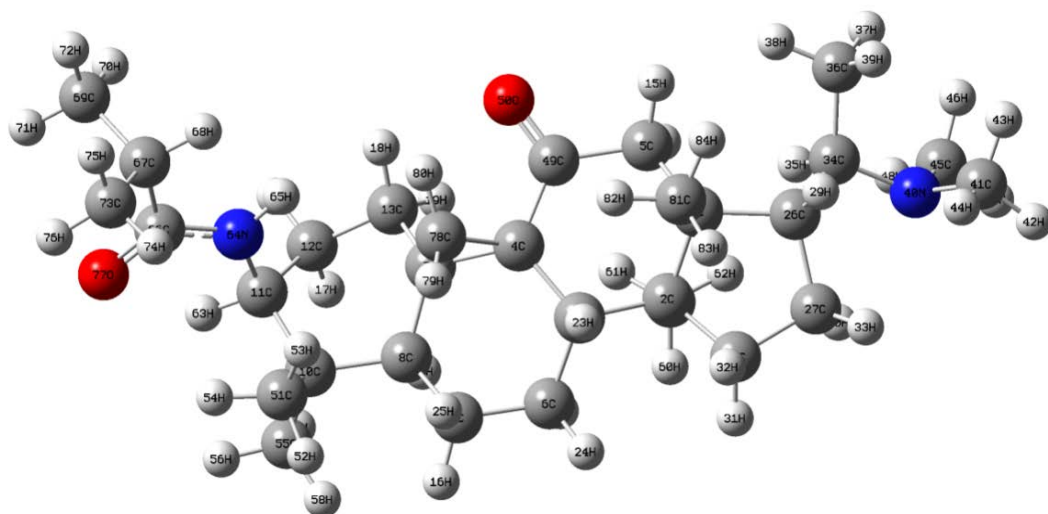
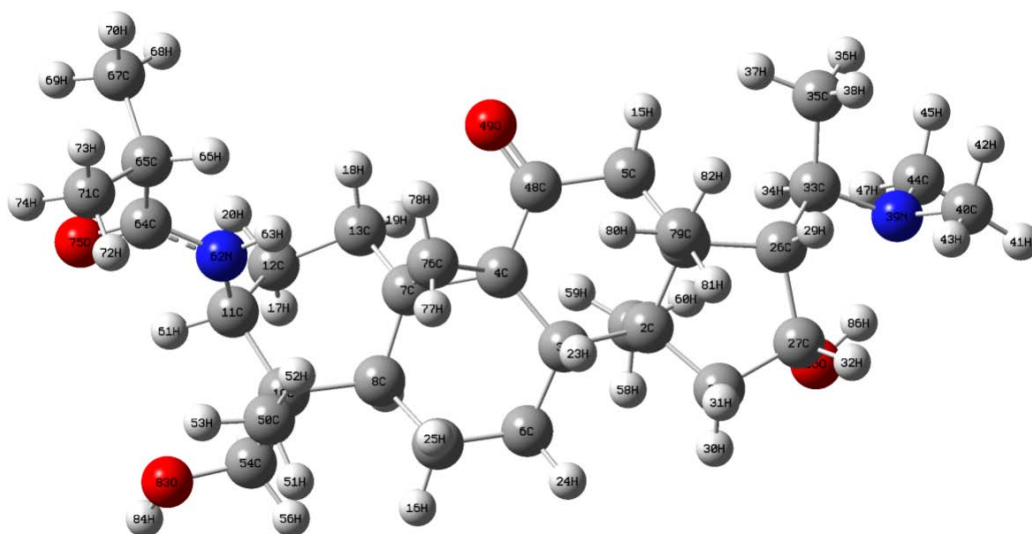


Figure 2. The molecular structural of Buxus alkaloid derivatives from arthropod mole cricket

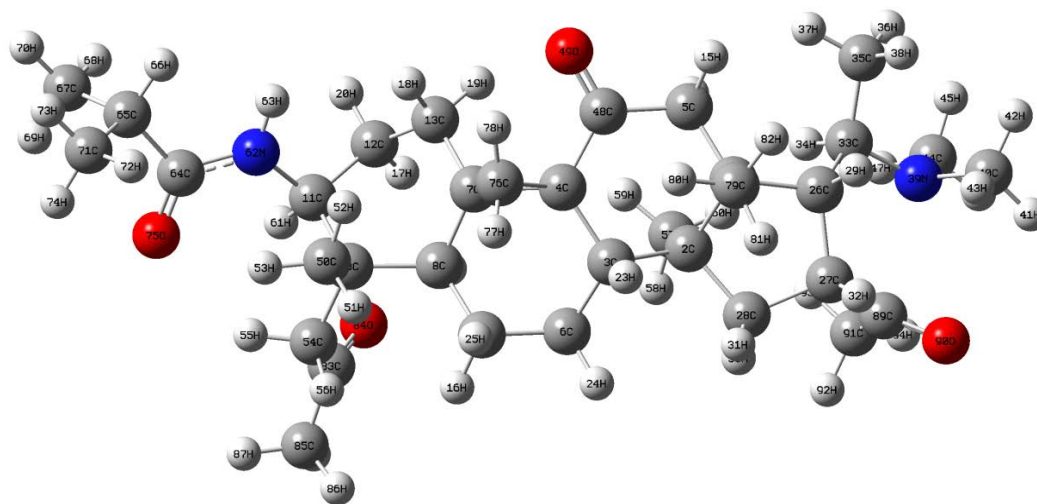
图 2. 节肢动物蝼蛄中黄杨生物碱衍生物分子的结构式



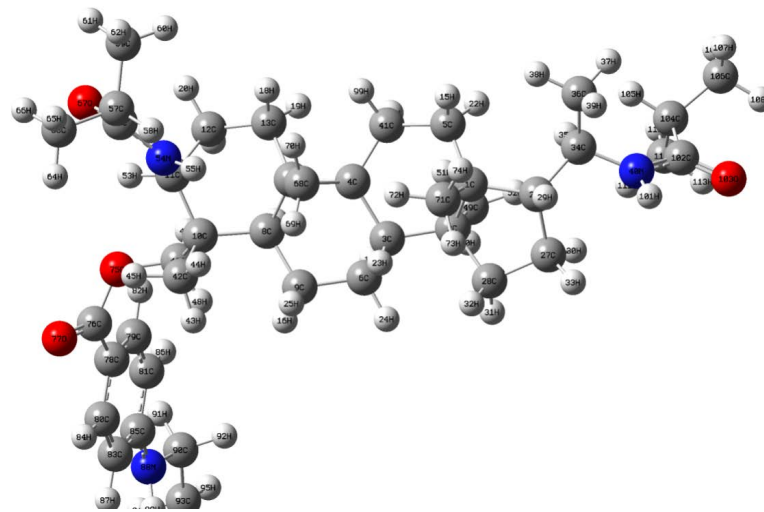
r1



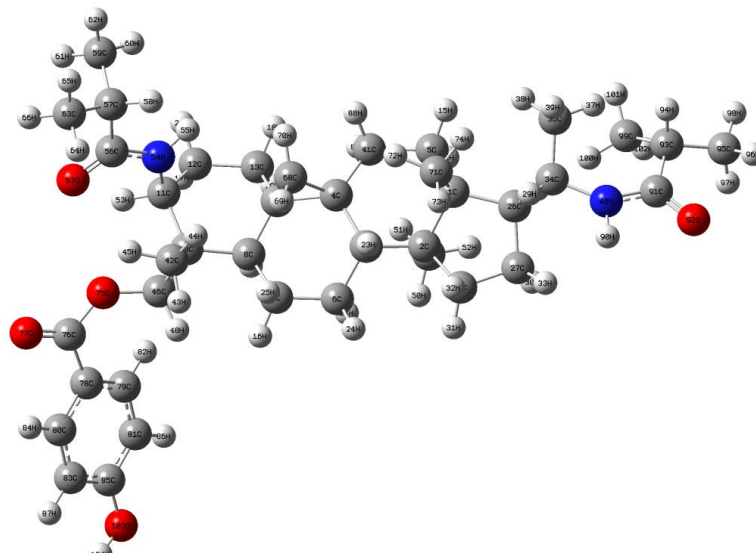
r2



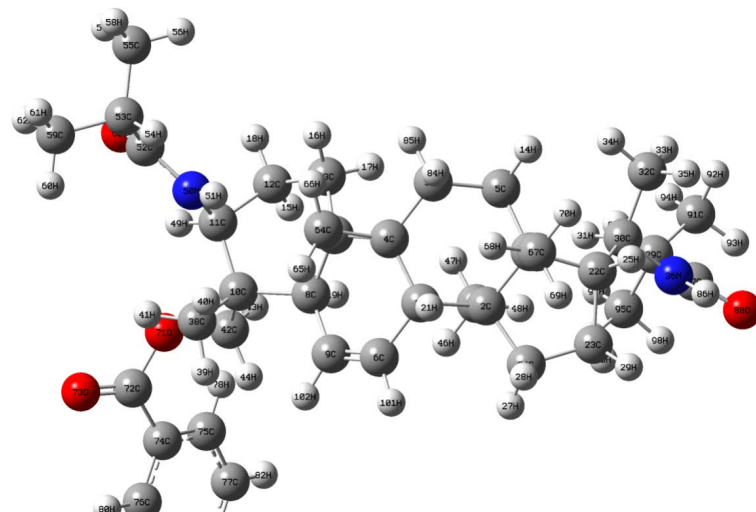
r3



A1



A2



A3

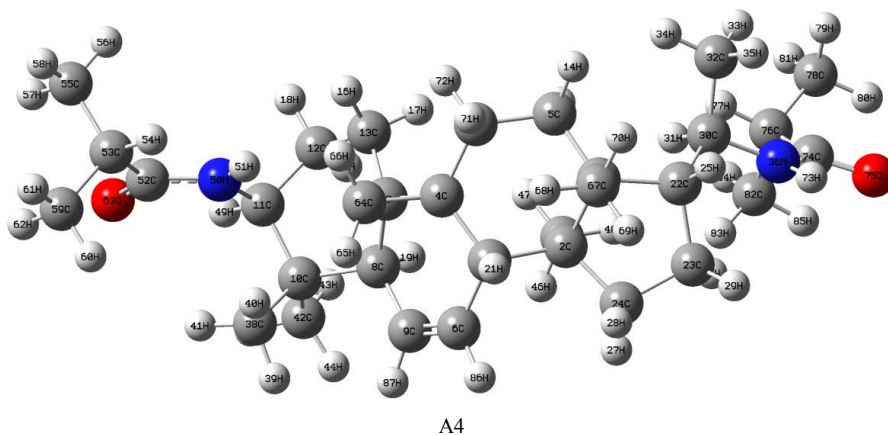


Figure 3. The optimized molecular configuration of Buxus alkaloid derivatives
图 3. 优化后的黄杨生物碱及其衍生物的分子构型

Table 1. Partial chemical bond in Zones 1 and 2
表 1. 1 区和 2 区部分化学键键长

化合物	C4-C49	C5-C49	C10-C51	C51-H54/O75/C83
r1	1.5209	1.5354	1.5452	1.094
r2	1.5212	1.5378	1.5465	1.4213
r3	1.5135	1.5375	1.5521	1.5202
A1	1.5394	1.5634	1.5496	1.4353
A2	1.5395	1.5639	1.5487	1.4381
A3	1.5392	1.5469	1.5487	1.4381
A4	1.5387	1.5474	1.5440	1.0959

Table 2. Partial chemical bond in Zones 3 and 4
表 2. 3 区和 4 区部分化学键键长

化合物	C26-C34	C34-C36	C34-N40	C26-C27	C27-C28
r1	1.5597	1.5427	1.4778	1.5621	1.5406
r2	1.5560	1.5405	1.4953	1.5819	1.5374
r3	1.5584	1.5438	1.4751	1.5875	1.5640
A1	1.5544	1.5386	1.4976	1.5641	1.5408
A2	1.5544	1.5386	1.4680	1.5643	1.5408
A3	1.5597	1.5385	1.4677	1.5708	1.5408
A4	1.558	1.5387	1.4687	1.5707	1.5475

A2、A3 和 A4 在 3 区上结构相同，关键化学键键长接近。因此只需分析比较化合物 r1 与 A1 的键长，化合物 r1 中 N40 上连接两个甲基，化合物 A1 中 N40 上连接一个羰基和一个氢。r1 中化学键 C34-N40 比 A1 中化学键 C34-N40 键长要长。

化合物 r1、A1、A2、A3 和 A4 在 4 区上结构相同，键长接近，故只需挑出 A1 同模板分子 r2，r3 比较。A1 为 r2 五元环上的羟基被氢取代，其关键化学键 C26-C27 键长比化合物 r2 中化学键 C26-C27 键

长要短, A1 中化学键 C27-C28 键长 r2 中化学键 C27-C28 键长要长。

A1 为 r3 五元环上的羰基被氢取代, 其关键化学键 C26-C27、C27-C28 比 r3 中关键化学键 C26-C27C、C27-C28 键长要短。也就是说, C-27 连有含氧基团, 键长趋于增长。

3.2. 自然电荷分析

键轨道分析(NBO)计算出的自然电荷值如表 3 所示。

由结构和表 3 可知, 模板分子 r1、r2、r3 在 1 区上结构相同, 关键原子 C49 自然电荷值接近, 化合物 A1、A2、A3、A4 在 1 区上结构相同, C49 自然电荷值接近, 因此只需比较化合物 r1 与化合物 A1 上 C49 的自然电荷值, 从上表可以看出化合物 A1 上 C49 自然电荷值比 r1 上 C49 自然电荷值低, 负电荷增加, C49 上电子数增加, 从量子化学的角度看, 这可能是由于电子离域的结果。同时, 从表 3 可以看出, 化合物 A1、A2、A3 中 C51 的自然电荷值比 r1 中 C51 的自然电荷值高, 负电荷减少。化合物 A4 与 r1 在 2 区上结构相同, 因此 C51 的自然电荷值接近, 总电子数接近。化合物 A1、A2、A3 中 C51 的自然电荷值比 r2 中 C51 的自然电荷值低, 负电荷增加, 电子布居数增加, 但总体变化不大, 这是由于 A1、A2、A3、r2 中连接 C51 的原子相同。化合物 A4 中 C51 的自然电荷值比 r2 中 C51 的自然电荷值低, 负电荷增加, 且变化较大, 这可能是电子离域的结果导致电子数的变化。化合物 A1、A2、A3 中 C51 的自然电荷值比 r3 中 C51 的自然电荷值高, 负电荷减少。化合物 A4 中 C51 的自然电荷值比 r3 中 C51 的自然电荷值低, 负电荷增加, 同样可能是电子离域的结果导致。七种化合物的 C34 上连接的原子相同, 因此其 C34 的自然电荷值接近, 总电子数接近, 符合表 3 记录结果。

由结构可知, 化合物 r1、r2、r3 在 3 区上结构相同, 化合物 A1、A2、A3、A4 在 3 区上结构相同, 因此只将 r1 与 A1 拿出比较。由表 3 可知, 化合物 A1 中 N40 的自然电荷值比化合物 r1 中 N40 的自然电荷值低, 负电荷增加, 电子布居数增加。化合物 r1、A1、A2、A3、A4 在 4 区上结构相同, 关键原子 C27 的自然电荷值接近, 电子布居数接近, 因此只需分析比较化合物 A1 与化合物 r2、r3 的电荷。化合物 A1 中 C27 的自然电荷值比 r2 中 C27 的自然电荷值低, 负电荷增加, 电子布居数增加。化合物 A1 中 C27 的自然电荷值比 r3 中 C27 的自然电荷值低, 负电荷增加。

3.3. NBO 分析

自然键轨道(NBO)分析的计算结果可提供不同原子间电子的得失情况以及基于二阶微扰理论的“稳定化能”, 一部分电子从占据轨道跃迁到空轨道, 这样可以使得整个体系能量降低。这种降低来源于电

Table 3. Partial nature charge in Zone 1~4

表 3. 1~4 区部分原子的自然电荷

化合物	1 区 C49	2 区 C51	3 区 C34	3 区 N40	4 区 C27
r1	0.60295	-0.68209	-0.04804	-0.51005	-0.46474
r2	0.60343	-0.09008	-0.05479	-	0.10731
r3	0.59814	-0.57343	-0.04493	-	-0.33665
A1	-0.46216	-0.10159	-0.04995	-0.66989	-0.46558
A2	-0.46203	-0.10303	-0.05015	-	-0.46552
A3	-0.45720	-0.10459	-0.04970	-	-0.47092
A4	-0.45694	-0.68343	-0.04952	-	-0.46968

Table 4. Partial electron donor and acceptor and stabilization energy**表 4.** 部分电子得失情况和稳定化能

化合物	Donor	Acceptor	E ₂ (kcal/mol)
r1	LP(1)O50	RY*(1)C4	16.33
	LP(1)O50	BD*(1)C4-C49	20.00
	LP(1)O50	BD*(1)C5-C49	19.09
r3	LP(2)O90	BD*(1)C27-C89	20.32

Table 5. The total energy of compounds**表 5.** 化合物的体系总能量

化合物	r1	r2	r3	A1	A2	A3	A4
HF 能量	-1433.3058	-1583.7306	-1738.5770	-2120.9104	-2006.7930	-2005.5693	-1510.7447

子的离域化。稳定化能越大，离域程度越强。表 4 中列出了部分化合物原子间电子得失情况。

化合物 r2、A1、A2、A3、A4 中电子供体和受体之间的相互作用不大，其稳定化能 E 比较小，因此没有列出。由表 4 可以看出，r1 中有三种原子间离域的稳定化能 E 值较大，即电子从原子 O50 离域到原子 C49 和化学键 C4-C49、C5-C49 上的相互作用比较大。r3 中电子从原子 O90 离域到化学键 C27-C89 之间的相互作用较大，说明电负性较大的氧原子的电子离域性较强。

3.4. 稳定性分析

化合物的能量越低越稳定。Gaussian 软件中的构型优化(OPT)计算结果中提供分子体系的总能量值，结果如表 5 所示。表中单位为量子能量单位 a.u.

由表 5 可知，化合物 A1、A2、A3 体系总能量比较低，因此结构比较稳定，化合物 r1 体系总能量最高，结构最不稳定，性质更活泼。

4. 结论

以 Gaussian 软件为平台，将三种来自植物的常见黄杨生物碱分子作为模板分子，和从节肢动物蜈蚣中分离出的四种 N-乙酰基黄杨生物碱衍生物进行结构和性质的对比和分析。对键长的计算比较结果揭示了主要电子的离域导致了键长的变化；对不同部位原子所带的不同电荷值的计算比较结果表明了电荷值的变化主要基于电子的离域变化；对部分自然键轨道(NBO)的计算和对比分析结果表明了 N-乙酰基黄杨生物碱电子离域性较强，结构更稳定；对两类不同分子体系的总能量计算结果说明了化合物 A1、A2、A3 体系总能量比较低，结构比较稳定，化合物 r1 结构最不稳定。同时，关于这两类不同来源和不同结构的黄杨生物碱的密度泛函理论研究，揭示了它们的结构稳定性与其化学键键长、电荷密度及分子内能密切相关，进一步可以推断，昆虫源 N-乙酰基黄杨生物碱特征结构的生物学活性研究更引人注目或该类结构会对其生物学活性产生独立的影响。

基金项目

国家自然科学基金资助项目(No. 21472035)。

参考文献

- [1] 林启寿. 中草药成份化学[M]. 第 3 版. 北京: 科学出版社, 1997: 821-826.

- [2] Ssxtton, J.E. and Battersby, A.R. (1971) Alkaloids of the Buxaceae in Alkaloids (A Specialist Periodical Report). Burlington House, London, 407-415.
- [3] 邱明华, 杨文胜, 聂瑞麟. 雀舌黄杨的甾体生物碱[J]. 云南植物研究, 2011, 23(3): 357-359.
- [4] Yan, Y.X., Hu, X.D. and Chen, J.C. (2009) Cytotoxic Triterpenoid Alkaloids from *Buxus microphylla*. *Journal of Natural Products*, **72**, 308-311. <https://doi.org/10.1021/np800719h>
- [5] Choudhary, M.I., Shahnaz, S. and Parveenarveen, S. (2003) New Triterpenoid Alkaloid Cholinesterase Inhibitors from *Buxus hyrcana*. *Journal of Natural Products*, **66**, 739-742. <https://doi.org/10.1021/np020446o>
- [6] Choudhary, M.I., Shahnaz, S. and Parveenarveen, S. (2006) New Triterpene Alkaloid Cholinesterase Inhibitors from *Buxus hyrcana*. *Chemistry & Biodiversity*, **3**, 1039-1052. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200690102>
- [7] Meshkatsadat, M.H., Sarabi, R.S., Amiri, H. and Piiraei, M. (2006) GC/MS Analysis of the Essential Oil of Thymus Persicus Leaves. *Asian Journal of Chemistry*, **18**, 2385-2387.
- [8] Ata, A., Iverson, C.D. and Kalhari, K.S. (2010) Triterpenoidal Alkaloids from *Buxus hyrcana* and Their Enzyme Inhibitory, Anti-Fungal and Antileishmanial Activities. *Phytochemistry*, **71**, 1780-1786.
- [9] Attaur-Rahman, P.S. (2001) Acetyl and Butyrylcholinesterase-Inhibiting Triterpenoid Alkaloids from *Buxus papillosa*. *Phytochemistry*, **58**, 963-968. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(01\)00332-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(01)00332-6)
- [10] Attaur-Rahman, A.A. and Naz, S. (1999) New Steroidal Alkaloids from the Roots of *Buxus sempervirens*. *Journal of Natural Products*, **62**, 665-669. <https://doi.org/10.1021/np980285h>
- [11] Lorua, F., Duvala, A.A. and Aumelasb, A.A. (2000) Four Steroidal Alkaloids from the Leaves of *Buxus sempervirens*. *Phytochemistry*, **54**, 951-957. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)00036-4](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)00036-4)
- [12] Ata, A., Naz, S. and Choudhary, M.I. (2002) New Triterpenoidal Alkaloids from *Buxus sempervirens*. *Zeitschrift für Naturforschung C*, **57**, 21-28. <https://doi.org/10.1515/znc-2002-1-204>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8976, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱: hjbm@hanspub.org