

小檗碱与表小檗碱结构和光谱差异的理论研究

施莹, 李艳雯, 李会吉*, 孙海杰*, 刘学玮, 马欢欢, 古力努尔·阿布力米提

郑州师范学院化学化工学院, 河南 郑州

收稿日期: 2022年11月12日; 录用日期: 2022年12月28日; 发布日期: 2023年1月4日

摘要

小檗碱和表小檗碱互为同分异构体, 两者无论在药理活性还是在体内吸收、分布等药动学特性上均存在差异和选择性。本文采用量子化学方法系统地研究了小檗碱和表小檗碱的结构、紫外光谱和红外光谱特征。研究表明, 小檗碱、表小檗碱均是单重态的形式最稳定。相对于小檗碱, 亚甲二氧基和二个甲氧基位置的互换, 导致表小檗碱的紫外光谱发生了红移, 并出现了肩峰, 该峰主要由于p电子和苯环上的π电子组成的p-π共轭的电子跃迁引起。表小檗碱的骨架振动、杂环c的C-N和C-C的伸缩振动相对于小檗碱的发生了红移, 而苯环a的呼吸振动发生了蓝移。表小檗碱的偶极矩和极化率大于小檗碱。

关键词

小檗碱, 表小檗碱, 紫外光谱, 红外光谱

Theoretical Study on Structural and Spectral Differences between Berberine and Epiberberine

Ying Shi, Yanwen Li, Huiji Li*, Haijie Sun*, Xuewei Liu, Huanhuan Ma, Guliner Abulimiti

School of Chemistry and Chemical Engineering, Zhengzhou Normal University, Zhengzhou Henan

Received: Nov. 12th, 2022; accepted: Dec. 28th, 2022; published: Jan. 4th, 2023

Abstract

Berberine and epiberberine are isomers of each other, and there are differences and selectivity in pharmacokinetic properties such as pharmacological activity, absorption and distribution *in vivo*. The structures, UV and IR spectra of berberine and epiberberine were studied by quantum chemi-

*通讯作者。

文章引用: 施莹, 李艳雯, 李会吉, 孙海杰, 刘学玮, 马欢欢, 古力努尔·阿布力米提. 小檗碱与表小檗碱结构和光谱差异的理论研究[J]. 化学工程与技术, 2023, 13(1): 8-16. DOI: 10.12677/hjct.2023.131002

stry methods. The results show that the most stable form of berberine and epiberberine are singlet state. Relative to berberine, the exchange of the positions of methylene dioxygen and two methoxy groups leads to the redshift of the ultraviolet spectrum of epiberberine and the appearance of the acromion, which is mainly caused by the electron transition of the p- π conjugate composed of the p electron of the O and the π electron in the benzene ring. The skeleton vibration of epiberberine and the stretching vibrations of the C-N and C-C of heterocyclic c have redshifts, compared with these of berberine, while the respiratory vibration of benzene ring a showed a blue shift. The dipole moment and polarization of epiberberine are greater than these of berberine.

Keywords

Berberine, Epiberberine, UV Spectra, Infrared Spectra

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

黄连是我国常用的中草药之一，具有清热燥湿，泻火解毒的功效[1] [2]。小檗碱亦称黄连素，它作为一种从中草药中分离出的季铵生物碱，是黄连抗菌的主要有效成分，也是一种抗微生物的药剂。小檗碱和表小檗碱是黄连药材中两种重要的异喹啉型生物碱成分，二者互为同分异构体[3] [4]。近年来，发现小檗碱许多新的药用价值，对此，国内外学者也进行了大量的研究，小檗碱有望成为一种良好的药物，并具有广阔的应用前景。

目前，大量文献研究小檗碱的药理作用，主要侧重于研究小檗碱有效改善胃肠道功能，熊红萍等人研究了小檗碱有助于改善 2 型糖尿病患者胃肠激素、肠道菌群失调现象[5]。有关小檗碱抑制作用的相关研究也有人报道，任晓凤等人研究发现，小檗碱对数种肿瘤细胞均有抑制作用[6]。另外，郑芳昊等人采用高效液相色谱法分析测定伤科黄水中 6 个生物碱的含量，其中就含有小檗碱和表小檗碱[7]。

然而，药理学研究表明，小檗碱具有抗菌、抗炎、抗高血压、抗糖尿病等药理活性[8] [9]；Li 等人用实验和量子化学方法讨论了小檗碱分子结构和抑制物效果[8] [10]。表小檗碱较小小檗碱药理活性更强，其抗氧化和降血糖作用强于小檗碱[8] [11]。此外，研究表明，小檗碱和表小檗碱两者无论在药理活性还是在体内吸收、分布等药动学特性上均存在差异和选择性[8] [12]。小檗碱和表小檗碱的结构、紫外光谱和红外光谱特征仍需要系统研究。本文采用量子化学方法系统地研究了小檗碱和表小檗碱的结构、紫外光谱和红外光谱特征。

2. 计算方法

密度泛函理论是一种研究多电子体系的电子结构方法。本文的理论计算采用密度泛函理论(DFT)中的 B3LYP 方法，本文通过 Chemdraw、GaussView5.0 软件构建出同分异构体(化学式都为 $C_{20}H_{18}NO_4^+$)的小檗碱和表小檗碱的初始构型(见图 1)。对于 C、H、O、N 原子采用了 6-311G**基组，并在 Gaussian09 软件包中完成。本论文经过多次优化，并采用 B3LYP/6-311G**对小檗碱和表小檗碱进行了频率分析，并无虚频，说明结构合理，进而得到小檗碱和表小檗碱的稳定结构，计算了小檗碱和表小檗碱的结构参数，进而比较了小檗碱与表小檗碱的区别。分子中原子的电荷分布采用的方法是自然键轨道电荷布局分析法。基于优化的结构，采用 PBE0/6-311G**方法计算水溶液中小檗碱和表小檗碱的紫外光谱。因理论计算未

考虑非谐效应, 故根据计算方法和基组水平 B3LYP/6-311G**, 小檗碱和表小檗碱的红外光谱采用 0.967 作为频率校正因子。

3. 结果与讨论

3.1. 构型参数和能量分析

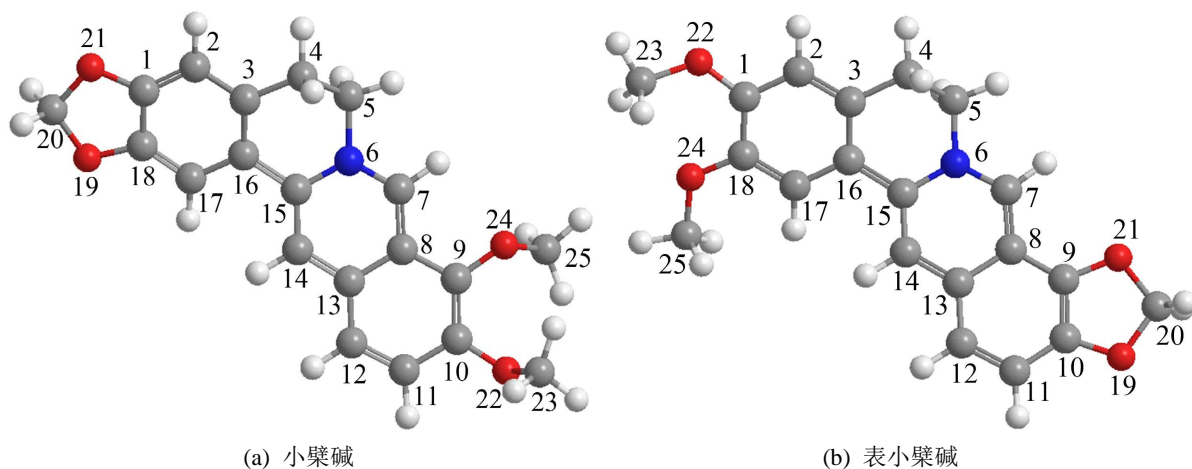


Figure 1. Geometric configuration of berberine and epiberberine
图 1. 小檗碱和表小檗碱几何构型

通过对比经优化后小檗碱和表小檗碱的能量数据, 可知小檗碱更稳定。图 1 为小檗碱和表小檗碱的结构式, 为了便于小檗碱和表小檗碱进行比较, 将主要原子按上面的顺序标记。小檗碱和表小檗碱的取代区别是两个甲氧基与亚甲二氧基的取代位置对调。

Table 1. Energy data of berberine and epiberberine at different intensities
表 1. 小檗碱和表小檗碱不同多重度下的能量数据

几何构型	不同多重度下的能量(a.u.)		
	1	3	5
小檗碱	-1128.653	-1128.581	-1128.481
表小檗碱	-1128.651	-1128.593	-1128.496

本文分别计算了多重度为 1~6 的小檗碱和表小檗碱, 发现多重度为 2、4、6 是不可能的, 而多重度为 1、3、5 是正确的, 上表列出了小檗碱和表小檗碱在 1、3、5 不同多重度下对应的能量数据, 由表 1 数据可知, 小檗碱和表小檗碱均以单重态、三重态、五重态的形式稳定存在, 且为单重态时稳定。单重态的小檗碱比三重态的小檗碱能量低 0.072 a.u. ($189.036 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), 三重态的小檗碱比五重态的小檗碱能量低 0.100 a.u. ($262.550 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)。而单重态的表小檗碱比三重态的表小檗碱能量低 0.058 a.u. ($152.279 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), 三重态的表小檗碱比五重态的表小檗碱能量低 0.097 a.u. ($254.674 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)。单重态的小檗碱比单重态的表小檗碱能量低 0.002 a.u. ($5.251 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), 说明小檗碱更稳定。

3.2. 键长分析

由图 2 数据可知, 当小檗碱的 1、18 位上的亚甲二氧基被甲氧基取代后, $C_{(1)}-C_{(18)}$ 、 $C_{(1)}=C_{(2)}$ 、 $C_{(17)}=C_{(18)}$

键长变长, $C_{(2)}-C_{(3)}$ 、 $C_{(16)}-C_{(17)}$ 键长变短。当小檗碱的 9、10 位上的甲氧基被亚甲二氧基取代后, $C_{(8)}-C_{(9)}$ 、 $C_{(9)}-C_{(10)}$ 、 $C_{(10)}-C_{(11)}$ 键长变短, $C_{(11)}-C_{(12)}$ 、 $C_{(8)}-C_{(13)}$ 键长变长。

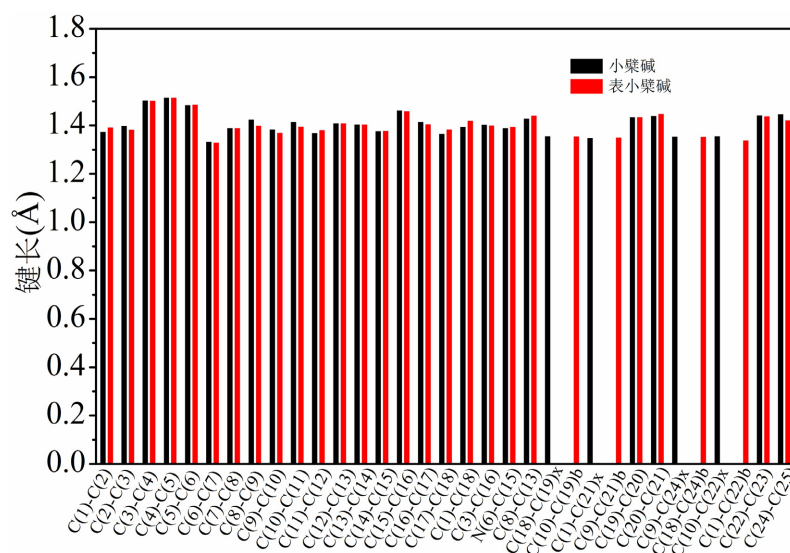


Figure 2. Bond length data between major atoms in berberine and epiberberine
图 2. 小檗碱和表小檗碱中主要原子间的键长数据

3.3. 电荷分析

采用自然键轨道电荷布局分析法分析了小檗碱和表小檗碱分子中主要原子及主要原子组成六元环的电荷分布, 相关数据列于图 3。在讨论分析中, 将 $C_{(1)}-C_{(2)}-C_{(3)}-C_{(16)}-C_{(17)}-C_{(18)}$ 组成的六元环标记为六元环 a, 将 $C_{(3)}-C_{(4)}-C_{(5)}-N_{(6)}-C_{(15)}-C_{(16)}$ 组成的六元环标记为六元环 b, 将 $N_{(6)}-C_{(7)}-C_{(8)}-C_{(13)}-C_{(14)}-C_{(15)}$ 组成的六元环标记为六元环 c, 将 $C_{(8)}-C_{(9)}-C_{(10)}-C_{(11)}-C_{(12)}-C_{(13)}$ 组成的六元环标记为六元环 d。由图 3 数据可知, 无论是小檗碱还是表小檗碱分子上的杂原子 N、O 都带负电荷。当小檗碱的 1、18 位 C 上的亚甲二氧基被两个甲氧基取代后, $C_{(1)}$ 所带的正电荷增多、 $C_{(16)}$ 、 $C_{(17)}$ 所带的负电荷也增多, $C_{(2)}$ 所带的负电荷减少, 而 $C_{(18)}$ 所带的正电荷基本不变。当小檗碱的 9、10 位上的两个甲氧基被亚甲二氧基取代后, $C_{(8)}$ 、 $C_{(11)}$ 、 $C_{(13)}$ 所带的负电荷都增多, $C_{(9)}$ 、 $C_{(10)}$ 所带的正电荷减少, $C_{(12)}$ 所带的负电荷也减少。相对于小檗碱的六元环 a, 表小檗碱的六元环 a 所带的正电荷增多, 代表表小檗碱中六元环失去更多的电子。而表小檗碱的六元环 b、六元环 c 较小檗碱的六元环 b、六元环 c 所带负电荷增多, 表示表小檗碱中六元环 b、六元环 c 得到的电子增多。表小檗碱的六元环 d 较其在小檗碱所带的正电荷减少, 说明表小檗碱的六元环 d 失去的电子少于小檗碱的六元环 d 失去的电子。可见, 亚甲二氧基的吸电子能力小于两个甲氧基。

3.4. 紫外光谱分析

图 4 为在结构优化基础上, 对水溶液中小檗碱采用 TD-B3LYP/6-311G**和 TD-PBE0/6-311G**方法计算的紫外光谱。前人的紫外光谱实验中小檗碱的吸收峰位于 245、348 和 421 nm。采用 TD-B3LYP/6-311G**方法计算的紫外光谱中小檗碱的吸收峰位于 251、357 和 448 nm, 采用 TD-PBE0/6-311G**方法计算的紫外光谱中小檗碱的吸收峰位于 242、344 和 424 nm。可见, 采用 TD-PBE0/6-311G**方法计算紫外光谱更与实验数据吻合。下面的紫外光谱数据都是采用 TD-PBE0/6-311G**方法计算所得。

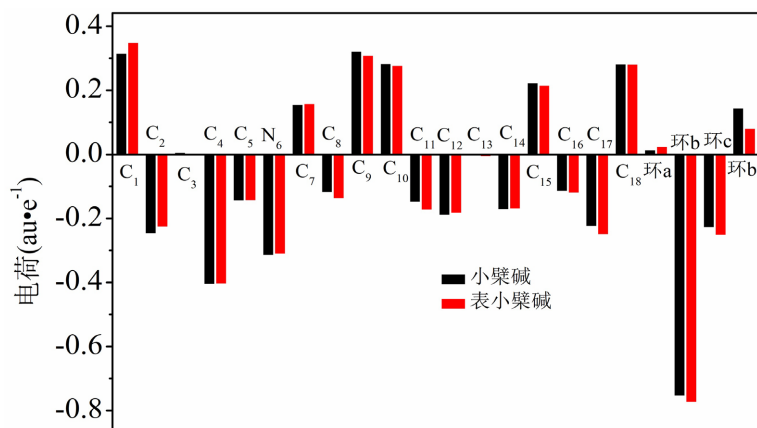


Figure 3. Charge distribution of atoms or rings in berberine and epiberberine
图 3. 小檗碱和表小檗碱中原子或环所带的电荷分布

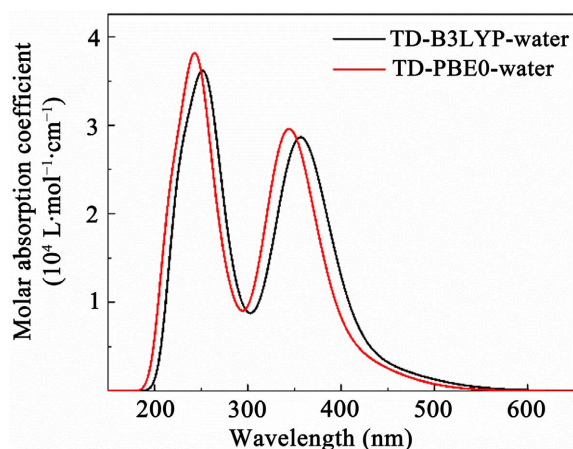


Figure 4. The UV spectra of berberine in aqueous solvent were calculated by TD-B3LYP and TD-PBE0 methods

图 4. 采用 TD-B3LYP 和 TD-PBE0 方法计算的小檗碱在水溶剂中的紫外光谱

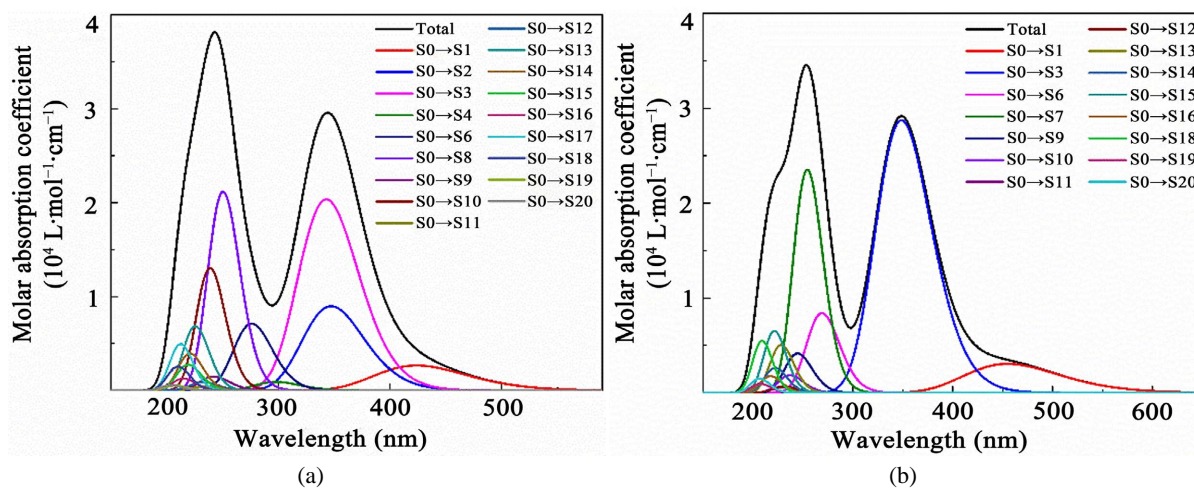


Figure 5. The UV spectra and transition contributions of berberine and epiberberine

图 5. 小檗碱和表小檗碱的紫外光谱及跃迁贡献图

由图 5 的檫碱和表小檫碱的紫外光谱及跃迁贡献图, 可知, 相对于小檫碱的吸收峰 243、344 和 424 nm, 表小檫碱的吸收峰发生了红移, 位于 254、349 和 455 nm, 且 222 nm 处出现了肩峰。进一步将小檫碱和表小檫碱的紫外光谱吸收峰位置和分子轨道跃迁对应, 分析紫外光谱吸收起因。

小檫碱的 243 nm 处峰 48.0% 来自 S0~S8 跃迁和 32.6% 来自 S0~S10 跃迁。根据表 2 的激发性质和图 6 的分子轨道图, 可知 243 nm 峰主要来自甲氧基上孤对电子到苯环 d 上的 $n \rightarrow \pi^*$ 电子跃迁。344 nm 处峰 30.1% 来自 S0~S2 跃迁和 68.7% 来自 S0~S3 跃迁。结合表 2 的激发性质和图 6 的分子轨道图, 可知 344 nm 处峰主要由于杂环 c 和苯环 d 的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁引起。424 nm 处峰 60.9% 来自 S0~S1 跃迁、15.3% 来自 S0~S2 跃迁和 23.8% 来自 S0~S3 跃迁。根据表 2 的激发性质和图 6 的分子轨道图, 424 nm 处峰主要来自亚甲二氧基的 p 电子与苯环 b 组成的 $p-\pi$ 共轭电子到杂环 c 和苯环 d 的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁引起。

Table 2. Excitation properties of berberine

表 2. 小檫碱的激发性质

激发态	能量 (eV)	振子强度	轨道跃迁	贡献权重 (>10%)
1	2.924	0.0657	H→L	98.2
2	3.5695	0.2217	H→L + 1	55.9
			H-1→L	41.0
3	3.6147	0.5034	H-1→L	54.9
			H→L + 1	41.1
8	4.95	0.5234	H-4→L	35.0
			H→L + 2	28.5
			H-2→L + 1	22.8
10	5.189	0.3221	H-2→L + 1	31.0
			H-4→L	25.8
			H→L + 2	11.6

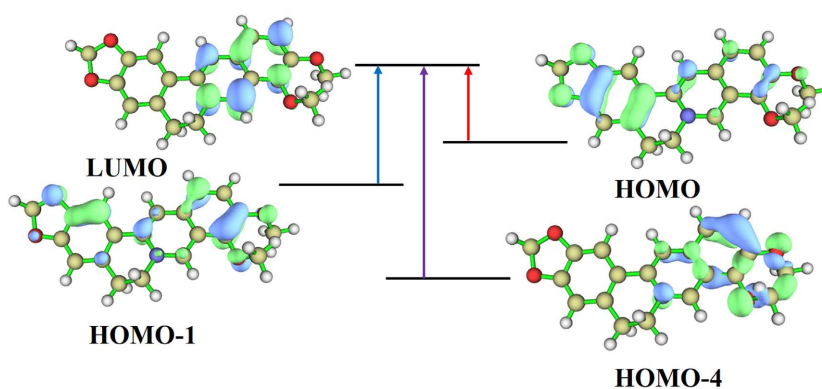


Figure 6. Molecular orbital diagram of berberine

图 6. 小檫碱的分子轨道图

表小檫碱的 222 nm 处峰 19.1% 来自 S0~S13 跃迁、11.8% 来自 S0~S14 跃迁、29.4% 来自 S0~S15 跃迁和 12.6% 来自 S0~S18 跃迁。结合表 3 的激发性质和图 7 的表小檫碱分子轨道图, 可知 222 nm 处峰主要

由于 p 电子和苯环上的 π 电子组成的 p- π 共轭的电子跃迁引起。254 nm 处峰 14.8% 来自 S0~S6 跃迁和 67.9% 来自 S0~S7 跃迁。根据表 3 的激发性质和图 7 的表小檗碱分子轨道图可推断出, 254 nm 处峰主要由于杂环 c 和苯环 d 的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁引起。349 nm 处峰 98.5% 来自 S0~S3 跃迁, 根据表 3 的激发性质和图 7 的表小檗碱分子轨道图可推断出, 349 nm 处峰主要由于苯环 a 和苯环 d 到杂环 c 的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁引起。455 nm 处峰 87.9% 来自 S0~S1 跃迁、11.0% 来自 S0~S3 跃迁。根据表 3 的激发性质和图 7 的表小檗碱分子轨道图可推断出, 455 nm 处峰主要来自分子骨架整体的 p- π 共轭的电子到杂环 c 和苯环 d 的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁引起。综上所述, 相对于小檗碱, 亚甲二氧基和二个甲氧基互换位置的表小檗碱的紫外光谱对应的分子轨道跃迁发生明显变化。

Table 3. Excitation properties of epiberberine

表 3. 表小檗碱激发性质

激发态	能量 (eV)	振子强度	轨道跃迁	贡献权重 (>10%)
1	2.724	0.0754	H→L	97.5
3	3.556	0.7108	H→L + 1	91.0
6	4.606	0.2076	H-2→L + 1	78.7
7	4.873	0.5817	H-3→L	60.6
			H→L + 2	16.1
13	5.429	0.1247	H→L + 4	62.6
			H-1→L + 2	14.0
14	5.575	0.065	H→L + 5	42.9
			H-5→L	20.1
			H-3→L + 1	17.3
15	5.596	0.1611	H-1→L + 2	44.4
			H→L + 5	13.5
			H-3→L + 1	12.2
18	5.9252	0.1352	H-5→L + 1	41.5
			H-1→L + 4	37.3

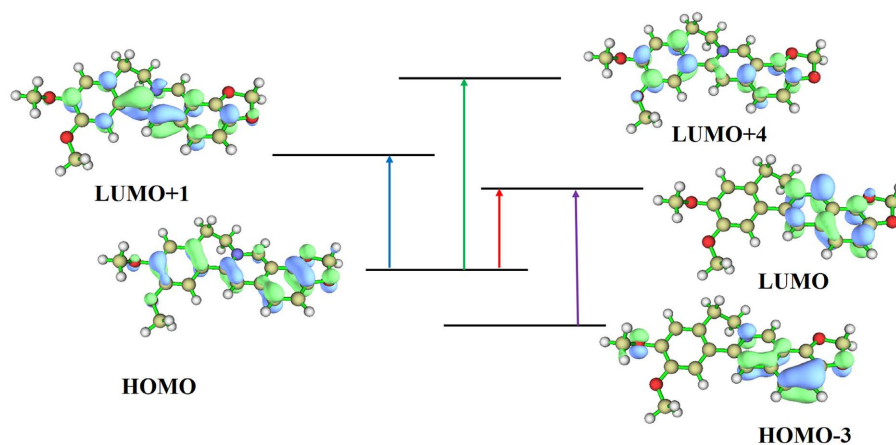


Figure 7. Molecular orbital diagram of epiberberine

图 7. 表小檗碱的分子轨道图

3.5. 红外光谱分析

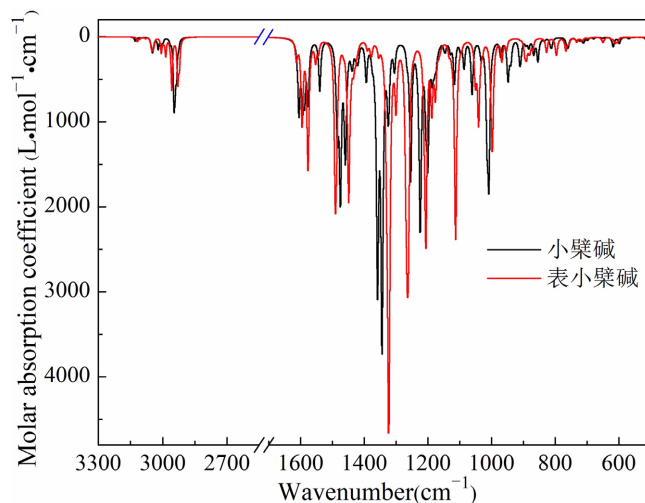


Figure 8. Infrared spectra of berberine and epiberberine

图 8. 小檗碱和表小檗碱的红外光谱图

由图 8 可知, 小檗碱的 1476 cm^{-1} 甲氧基中 C-H 的面内摇摆, 而表小檗碱的甲氧基中 C-H 的面内摇摆振动位于 1491 cm^{-1} , 发生了蓝移。小檗碱红外光谱的最强峰位于 1344 cm^{-1} 处, 为骨架振动, 而表小檗碱红外光谱的最强峰也是骨架振动位于 1324 cm^{-1} 处, 相对于小檗碱发生了红移。小檗碱的 1201 cm^{-1} 为杂环 c 的 C-N 和 C-O 伸缩振动, 而表小檗碱的杂环 c 的 C-N 和 C-O 伸缩振动红移, 位于 1113 cm^{-1} 。小檗碱的 1255 cm^{-1} 为苯环 a 的呼吸振动, 而表小檗碱的苯环 a 的呼吸振动蓝移, 位于 1262 cm^{-1} 。小檗碱的 1015 cm^{-1} 为亚甲二氧基的 C-O 伸缩振动, 而表小檗碱的 998 cm^{-1} 为亚甲二氧基的 C-O 伸缩振动, 相对于小檗碱红移。

3.6. 偶极矩和极化率分析

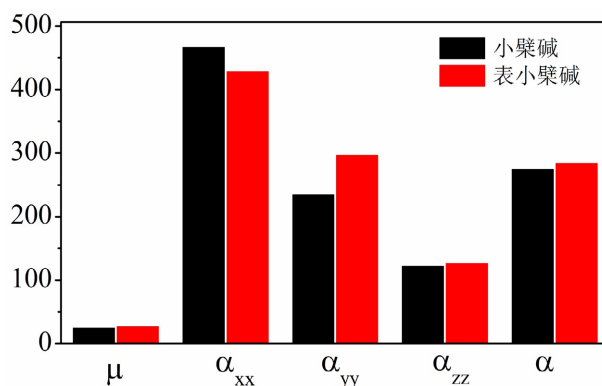


Figure 9. Dipole moment μ (D) and polarization α ($\text{C}\cdot\text{m}^2\cdot\text{V}^{-1}$) of berberine and epiberberine

图 9. 小檗碱和表小檗碱的偶极矩 μ (D) 及极化率 α ($\text{C}\cdot\text{m}^2\cdot\text{V}^{-1}$)

分子空间对称性强弱可以由偶极矩数值大小来衡量, 进而推导至分子的极性强弱。图 9 是小檗碱和表小檗碱两种分子的基态偶极矩和分子极化率计算值。由图 9 数据可知, 小檗碱的偶极矩为 26.817 D ,

表小檗碱的偶极矩为 28.594 D。相对于小檗碱，表小檗碱的偶极矩稍大。

分子的极化率是分子中原子极化、电子极化和定向极化三者因素的总和。图 9 列出了极化率 α 各个分量的计算值，根据公式 $\alpha = (\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz})/3$ ，可得到 α 的平均值。由图 9 数据可知，小檗碱的极化率为 $(468.752 + 236.886 + 123.865)/3 = 276.501$ ($\text{C}\cdot\text{m}^2\cdot\text{V}^{-1}$)，表小檗碱的极化率为 $(430.034 + 298.868 + 128.348)/3 = 285.750$ ($\text{C}\cdot\text{m}^2\cdot\text{V}^{-1}$)，表小檗碱的极化率比小檗碱的极化率大 9.249 ($\text{C}\cdot\text{m}^2\cdot\text{V}^{-1}$)，表小檗碱极化率数值相对大些。

4. 结论

本文系统地采用密度泛函理论方法研究了黄连药材中两种重要的异喹啉型生物碱成分小檗碱和表小檗碱，并分析了它们的紫外光谱和红外光谱特征。同分异构体中，单重态的小檗碱、表小檗碱最稳定。表小檗碱的紫外光谱相对于小檗碱，发生了红移。表小檗碱在 222 nm 处出现了肩峰，由来自其氧原子的 p 电子和苯环上的 π 电子组成的 p- π 共轭的电子跃迁引起。相对于小檗碱，表小檗碱的骨架振动、杂环 c 的 C-N 和 C-C 的伸缩振动红移，而苯环 a 的呼吸振动蓝移。与小檗碱相比，表小檗碱的偶极矩和极化率增大。

基金项目

郑州师范学院青年骨干教师资助培养计划(QNKG-211562)；郑州师范学院科研启动专项经费资助(2018)；国家级大学生创新创业训练计划项目(202212949002)；郑州师范学院大学生创新创业训练计划项目(DCY2021031)；郑州师范学院大学生科研创新基金项目(2021008)。

参考文献

- [1] 卢俊, 卢庆华, 杨桔材. 铁小檗碱化合物结构的密度泛函理论研究[J]. 原子与分子物理学报, 2016, 33(5): 791-800.
- [2] 周瑞, 项昌培, 张晶晶, 等. 黄连化学成分及小檗碱药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(19): 4561-4573.
- [3] 苗培培, 赵园园, 苗青, 等. 表小檗碱和小檗碱与牛血清白蛋白相互作用的比较分析[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(6): 705-707.
- [4] 崔学军. 黄连及其有效成分的药理研究进展[J]. 中国药师, 2006, 9(5): 469-470.
- [5] 熊红萍, 徐静, 周强, 等. 小檗碱对口服降糖药糖尿病患者的胃肠激素及肠道菌群的影响[J]. 中医学报, 2019, 47(1): 64-68.
- [6] 任晓凤, 宋宝珠, 许亚军. 小檗碱对胃癌细胞 BGC-823 增殖及凋亡的影响[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(3): 298-299.
- [7] 郑芳昊, 陈韵姿, 雷凯君, 等. HPLC 同时测定伤科黄水中 6 个生物碱的含量[J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(1): 24-29.
- [8] 杨庆珍, 郑司浩, 黄林芳. 小檗碱提取方法和药理活性研究进展[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(5): 519-525.
- [9] Li, Y., Zhao P., Liang, Q. and Hou, B. (2005) Berberine as a Natural Source Inhibitor for Mild Steel in 1 M H_2SO_4 . *Applied Surface Science*, **252**, 1245-1253. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2005.02.094>
- [10] Engtrakul, J.J., Foti, R.S., Strelevitz, T.J. and Fisher, M.B. (2005) Altered Azt (3'-Azido-3'-Deoxythymidine) Glucuronidation Kinetics in Liver Microsomes as an Explanation for Underprediction of *in Vivo* Clearance: Comparison to Hepatocytes and Effect of Incubation Environment. *Drug Metabolism and Disposition*, **33**, 1621-1627. <https://doi.org/10.1124/dmd.105.005058>
- [11] 王亮, 叶小利, 李学刚, 等. 黄连生物碱在大鼠体内的代谢转化及分布[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(15): 2017-2020.
- [12] Milata V., Svedova, A., Barbierikova, Z., et al. (2019) Synthesis and Anticancer Activity of Novel 9-O-Substituted Berberine Derivatives. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 2169. <https://doi.org/10.3390/ijms20092169>