DOI:10.19789/j.1004-9398.2017.01.009

密度泛函方法研究双氢青蒿素的分子光谱与药物活性*

龙 威** 黄银飞
(南华大学化学化工学院,湖南 衡阳 421001)

摘 要

采用密度泛函理论 DFT/B3LYP 方法和 6-311 + G(*d*,*p*) 基组,对双氢青蒿素分子的 UV-Vis,ECD,IR,拉曼,^{1}HNMR 和荧光光谱进行了理论计算和模拟绘制,并获得了分子的热力学性质参数. 自然原子电荷(NBO)的计算表明,^{28}C、^{10}O、^{43}O、^{44}O 等原子很可能是亲电试剂的活性位点,而亲核试剂的主要活性位点为^{2}C、^{32}C,整个分子也可以作为亲电试剂去进攻其他分子. Fukui 函数计算表明^{43}O、^{44}O、^{2}C、^{10}O、^{3}C 等是双氢青蒿素分子中发挥药效的活性中心. 分子的结构决定药效的发挥,这种特殊的三环结构协同作用,为新型药物分子性质的理论解释提供了新的科学认识.

关键词: 双氢青蒿素,密度泛函,电子光谱,量子化学.
中图分类号: O641,TQ25

0 前 言

青蒿素是中国人在世界的骄傲[1],它在疟疾治疗的领域被认定为神药. 2015 年,中国科学家屠呦呦获得了诺贝尔生理学及医学奖,再一次在世界科技发展中创造了奇迹[2],其主要贡献在于长期研究了青蒿素药物的临床活性和用途,也发展了疟疾的青蒿素治疗疗法,已获得了世卫组织的高度认可,青蒿素也被美誉为“世界上唯一有效的疟疾治疗药物”[3].

化学组成上,青蒿素也是一种常见的半合成广谱青霉素类药物[4],其化学主要成分化学式为 $C_{15}H_{22}O_5$,CAS 为 63968-64-9,标准化学名称为(3R,5aS,6R,8aS,9R,12S,12aR)-八氢-3,6,9-三甲基-3,12-桥氧-12H-吡喃[4,3-j]-1,2-苯并二塞-10(3H)-酮[5]. 青蒿素的衍生物——双氢青蒿素[6],最近也被发现在对疟原虫红内期有同样强大且快速的杀灭作用,能发挥迅速控制病情发作的疗效,且在临床上表现比普通的青蒿素更好,正在进一步大量研制和发展中.

双氢青蒿素的英文名称为 Dihydroartemisinin (DHA),是我国医药市场上的一种典型的处方药[7],化学式为 $C_{15}H_{24}O_5$,标准命名为(3R,5aS,6R,8aS,9R,12S,12aR)-八氢-3,6,9-三甲基-3,12-桥氧-12H-吡喃并[4,3-j]-1,2-苯并二氧七环-10(3H)-醇[8],CAS 号为 81496-81-3; 71939-50-9; 123930-80-3. 药理上,人通过口服双氢青蒿素,1.33 h 血药浓度达到峰值,它的体内作用方式是通过其内过氧化物(双氧)桥,经血红蛋白分解后产生的游离铁所介导,产生不稳定的有机自由基或其他亲电子的中介物,然后与疟原虫的蛋白质形成共价加合物,而使疟原虫死亡[9],同时它具有轻微的生殖毒害[10].

在药理和临床上,双氢青蒿素的高活性已经得到了充分的验证和体现. 马超等[11]以双氢青蒿素为起始原料,经过酯化、胺化、酰化快速高效合成了多种新型磺酰胺类双氢青蒿素哌嗪衍生物,对 HeLa 细胞有明显的抑制作用; 盛庆寿等[12]制备了大量的含双氢青蒿素血清,研究了双氢青蒿素含药血清抑制人肝癌 SMMC-7721 的细胞增殖和诱导细胞凋亡的作用机制,他提出了双氢青蒿素含药血清浓度达到 30mg/kg,抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡的效果最为明显; 齐玲等[13]通过大量实验证明了双氢青蒿素能通过阻滞肿瘤细胞周期、促进肿瘤细胞凋亡而明显地抑制神经母细胞瘤细胞的生长; 唐溧等[14]的

收稿日期: 2016-05-25
* 衡阳市科技局项目(2015KJ09)资助
**通讯作者

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

最新研究结果表明双氢青蒿素能有效地抑制人体内的 DNA 甲基化转移酶 1(DNMT1)的表达,恢复抑癌基因 *UCHL*1 的表达,从而诱导前列腺癌 PC-3 细胞的凋亡,阻滞细胞周期进程,其机制可能与抑制磷脂酰肌醇 3 激酶蛋白(PI3K/Akt)信号通路的活性密切相关;同时,这些研究再次得到了高小玲等人[15]的研究验证;宫晓梅等[16]也用青蒿素对人宫颈癌细胞放射增敏作用及其机制的研究中提出了双氢青蒿素药物具备更好的疗效.

双氢青蒿素在化学检测与生物学的交叉领域中,也发展比较迅速.一方面是双氢青蒿素的检测方法改性,李春等[17]以超高效液相色谱-四级杆-静电场轨道阱质谱串联技术结合 Targeted-MS2 模式下,建立了大鼠血浆中 ARM 和 DHA 同时准确的定性和定量测定分析方法;木书林[18]则发展了一种顶空气相色谱方法能同时测定双氢青蒿素哌喹片中乙醇残留含量和双氢青蒿素;郭毅新等[19]则发展了一种高效液相色谱法(HPLC)同时测定双氢青蒿素哌喹片中的磷酸哌喹和双氢青蒿素含量;梁静等[20]则发明了一种 HPLC-UV 的新方法,实现了精准检测药品中双氢青蒿素的途径,成为化学检测手段上的新突破,同时发现了双氢青蒿素能发生差向异构体的转化.另一方面则是实现了双氢青蒿素在农业、化学、生物交叉领域上的新用途.何丽珊[21]就将双氢青蒿素结合了青蒿琥酯制备成试纸条对油菜素内酯基因工程抗体进行判断和测定,反转录了油菜的 cDNA,并以此为模板克隆了抗体的 VH 和 VL 基因;张晓云等[22]则将双氢青蒿素做成纳米结构的脂质载体,探究了在荷 S180 瘤小鼠体内的抗肿瘤活性,得到了较精准的生物分布.综合得知,双氢青蒿素的近期迅猛发展受到了国内外研究学者们的关注,国外数据库的检索也表明,以双氢青蒿素为关键词的论文以每年 100 多篇的数目在增长,因此,选择双氢青蒿素做为研究对象,符合时代发展的需要,具有科学的深远意义.

1 计算方法

本文对双氢青蒿素分子采用密度泛函理论(DFT)下的 B3LYP 方法在 6-311+G(d,p)基组水平上进行了优化计算.在获得的稳定构型上,进行相同方法下的频率分析,结果表明所有的简谐振动频率全部为正,这表明其计算结果是可信的,大部分计算工作通过 Gaussian 03W 程序包[23]在 PC 机上完成,部分计算采用了科学计算网格 ScGrid 协助完成.

定域反应活性指数中应用 Fukui 函数[24]分别是电子密度 $\rho(r)$ 对电子数 N 的一阶微商.因为 $f_{(r)}=(\rho_{(r)}/N)_v$,由于 Fukui 函数是非连续性的,运用有限差分近似方法简化亲电 Fukui 函数 $f^-_{(r)}$、亲核 Fukui 函数 $f^+_{(r)}$.因而获得计算公式:

$$f^-_{(r)}=\rho_{N(r)}-\rho_{N-1(r)},$$

$$f^+_{(r)}=\rho_{N+1(r)}-\rho_{N(r)},$$

$$f^{(2)}=(f^+_{(r)}+f^-_{(r)})/2.$$

上述式中 $\rho_{N(r)}$、$\rho_{N-1(r)}$、$\rho_{N+1(r)}$ 分别是中性分子、阳离子和阴离子的电子密度[25].考虑到分子的真实存在状态,我们构建了溶剂模型(PCM),溶剂为水(water),文中的图像借助 Gaussian-view、Chemoffice2008、Multiwfn2.5 等程序[26]进行分析和绘制.

2 结果与讨论

2.1 分子结构分析

青蒿素与双氢青蒿素的分子结构如图 1 所示,A 为青蒿素分子,B 为双氢青蒿素分子,很明显,两个分子有相同的环状结构,其中 O-O 键出现在七元环上,三个环结构基本相似,但 B 中下部的六元环扭曲会严重一些.官能团分析上,A 分子只有羰基,B 分子的对应位置上却是羟基,所以,B 分子比 A 分子多了 2 个 H 原子.若药理活性主要集中在 C=O 键上,则双氢青蒿素分子会失去药理活性,相反而言,羟基(-OH)会给整个分子的药理活性带来何种影响,目前还未见报道和解释.

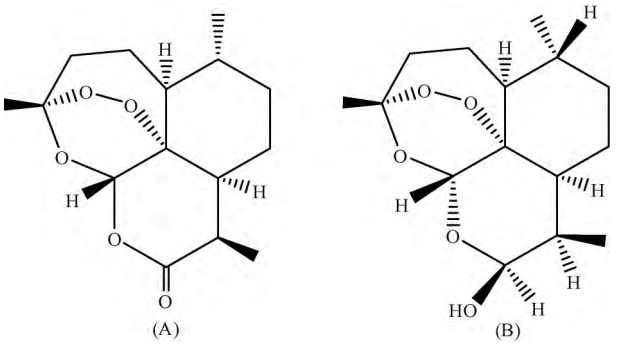


图 1 青蒿素(A)与双氢青蒿素(B)的分子结构比较

大量研究[27-28]表明,药物分子的药效与分子结构特点有一定的联系.笔者[29,30]就曾经使用量子化学方法对几种常见的镇痛药物分子活性的高低进行模拟计算,获得了较好的成果.先进的量子化学计算

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

方法,常用于药物分子的活性分析,从理论上指导实验合成的新方法,往往具有非常积极的科学意义. 目前,国内外对双氢青蒿素分子的理论研究尚未报道,我们的研究刚好能有力地补充这一空白,具有积极的意义.

2.2　分子结构优化

我们选择双氢青蒿素分子作为研究对象,它的分子结构如图 2 所示,其平面结构如图 2(a) 所示,立体结构如图 2(b) 所示,且标有相应的元素符号和原子序号,我们主要关注分子中 C、O 等原子及环的结构,所以 H 原子没有编号,为了与立体结构中自动原子编号相一致,图中只标出了部分原子的序号,并未严格按照顺序标号,因为这并不影响我们对分子结构的认识.

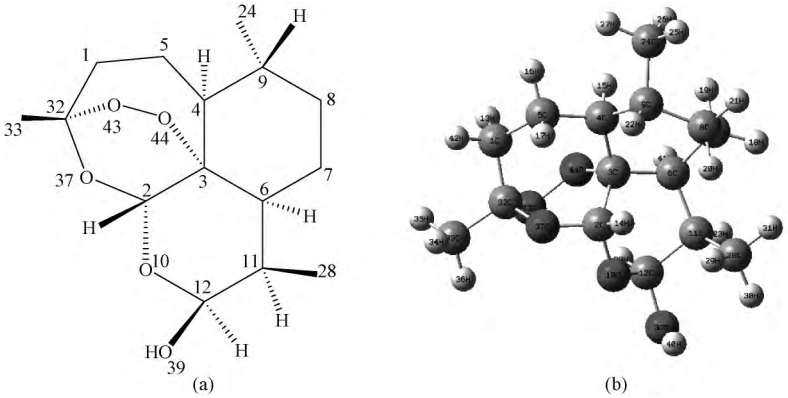


图 2　双氢青蒿素分子的平面结构、立体结构和部分原子编号

分子中含有三个环,分别为两个六元环和一个七元环,同时含 O 元素,主要有醚氧基、甲基等官能团,这样特殊的三环联体结构肯定存在着特殊的效应,为了进一步获得相关的信息,我们以此双氢青蒿素分子为对象进行了相关的量化研究. 表 1 列出了密度泛函方法进行几何优化后的双氢青蒿素分子的部分键长、键角、二面角数据. 我们不难发现 O-O 键长为 0. 146 nm,C-O 键长 0. 142 nm 左右,C-C 键长主要集中在 0. 155 nm 左右,这是由于 O 原子的电负性比 C 原子大,故形成的键长相对要短,键角数据均在成键范围内; 分析键角数据可知,3 个环状结构的内角均在 110° ~ 120°不等,表明其环状结构是稳定的; 二面角数据表明,3 个环发生了严重的扭曲而使得整个分子并不在同一个平面.

双氢青蒿素分子的分子点群为 $C1$,为了更好地认识分子内部结构,我们使用了相同的计算方法研究了分子中 Wiberg 键级情况列于表 2. 不难发现,分子中 C-C 键的键级数值在 0. 984 ~ 1. 012 范围,呈单键状态,但因为分子的扭曲和变形,使得部分键级数值略低于 1. 0,多环共用的 C-C 键的键级数值(如 $^{2}C-{}^{3}C$,$^{3}C-{}^{4}C$,$^{3}C-{}^{6}C$) 接近于 1. 0,这表明多环是稳定连在一起的; 分子中 7 个 C-O 键的键级数值差别比较大,其中 $^{12}C-{}^{10}O$ 的键级数据小是因为旁边羟基(-OH) 的强吸电子作用导致,$^{3}C-{}^{44}O$ 的键级也较小,表明这个位置的 C-O 键不牢固,其余 C-O 键的键级数据表明分子中 C-O 键呈单键状态; O-O 键的数值只有 0. 967,表明两个 O 原子之间不是双键结合,其单键的 O-O 键结合能力也较弱.

表 1　双氢青蒿素分子中部分键长及键角数据

键	键长/Å	键	键长/Å	键	键角(°)	键	键角(°)
$^{1}C-{}^{32}C$	1. 546	$^{7}C-{}^{8}C$	1. 531	$^{1}C-{}^{32}C-{}^{37}O$	109. 6	$^{9}C-{}^{4}C-{}^{3}C$	114. 5
$^{1}C-{}^{5}C$	1. 535	$^{8}C-{}^{9}C$	1. 549	$^{32}C-{}^{1}C-{}^{5}C$	113. 1	$^{3}C-{}^{6}C-{}^{11}C$	112. 5
$^{4}C-{}^{5}C$	1. 548	$^{4}C-{}^{9}C$	1. 561	$^{1}C-{}^{5}C-{}^{4}C$	116. 8	$^{6}C-{}^{11}C-{}^{12}C$	108. 2
$^{3}C-{}^{4}C$	1. 556	$^{6}C-{}^{11}C$	1. 563	$^{5}C-{}^{4}C-{}^{3}C$	113. 5	$^{11}C-{}^{12}C-{}^{10}O$	109. 5
$^{3}C-{}^{44}C$	1. 466	$^{11}C-{}^{12}C$	1. 539	$^{4}C-{}^{3}C-{}^{2}O$	112. 3	$^{12}C-{}^{10}O-{}^{2}C$	118. 8
$^{43}O-{}^{44}O$	1. 460	$^{10}C-{}^{12}C$	1. 431	$^{3}C-{}^{2}O-{}^{37}O$	111. 9	$^{10}C-{}^{2}C-{}^{3}C$	114. 1
$^{32}C-{}^{43}O$	1. 415	$^{2}C-{}^{10}O$	1. 415	$^{2}C-{}^{37}O-{}^{32}C$	114. 0	$^{3}C-{}^{44}O-{}^{43}O$	112. 5
$^{2}C-{}^{3}C$	1. 543	$^{12}C-{}^{39}O$	1. 398	$^{4}C-{}^{3}C-{}^{6}C$	112. 3	$^{44}O-{}^{43}O-{}^{32}C$	108. 8
$^{37}C-{}^{2}C$	1. 412	$^{11}O-{}^{28}C$	1. 538	$^{3}C-{}^{6}C-{}^{7}C$	112. 9	$^{5}C-{}^{4}C-{}^{3}C-{}^{6}C$	178. 2
$^{32}C-{}^{37}C$	1. 436	$^{9}C-{}^{24}C$	1. 538	$^{6}C-{}^{7}C-{}^{8}C$	112. 3	$^{2}C-{}^{3}C-{}^{6}C-{}^{7}C$	-109. 9
$^{3}C-{}^{6}C$	1. 565	$^{32}C-{}^{33}C$	1. 521	$^{7}C-{}^{8}C-{}^{9}C$	111. 5	$^{4}C-{}^{3}C-{}^{6}C-{}^{11}C$	151. 5
$^{6}C-{}^{7}C$	1. 545			$^{8}C-{}^{9}C-{}^{4}C$	112. 6	$^{10}O-{}^{2}C-{}^{3}C-{}^{4}C$	-174. 9

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表 2 双氢青蒿素分子中部分键的 Wiberg 键级数据

键	键级	键	键级	键	键级
$^{1}C-^{5}C$	1.012	$^{2}C-^{37}O$	0.945	$^{32}C-^{33}C$	0.998
$^{1}C-^{32}C$	0.981	$^{3}C-^{4}C$	0.975	$^{6}C-^{11}C$	0.984
$^{32}C-^{43}O$	0.882	$^{3}C-^{6}C$	0.970	$^{11}C-^{12}C$	0.981
$^{3}C-^{44}O$	0.853	$^{6}C-^{7}C$	0.995	$^{12}C-^{10}O$	0.850
$^{43}O-^{44}O$	0.967	$^{7}C-^{8}C$	1.010	$^{2}C-^{10}O$	0.983
$^{32}C-^{37}O$	0.963	$^{2}C-^{3}C$	0.976	$^{2}C-^{39}O$	1.315

2.3 紫外吸收光谱

采用 TD DFT/B3LYP/6-311 + G(*d*,*p*) 方法结合 PCM 溶剂模型,基于几何优化结构合理的构型上进行了紫外吸收光谱的理论计算模拟,其结果如图 3 所示. 双氢青蒿素分子在 186.70 nm 处的有强的紫外吸收峰,这是因为羟基的强吸收峰在多环共轭作用下发生了微弱的红移的缘故; 165.46 nm 处出现较强的紫外吸收峰是由于醚氧键及多环共轭效应的结果; 在波长为 240.00 nm 处区域也显示出弱的吸收峰带,这归属于电子从最高占据轨道(HOMO)跃迁到最低最低空轨道(LUMO),这与分子的标准实验 UV-Vis 图谱[31,32] 的紫外吸收峰吻合较好.

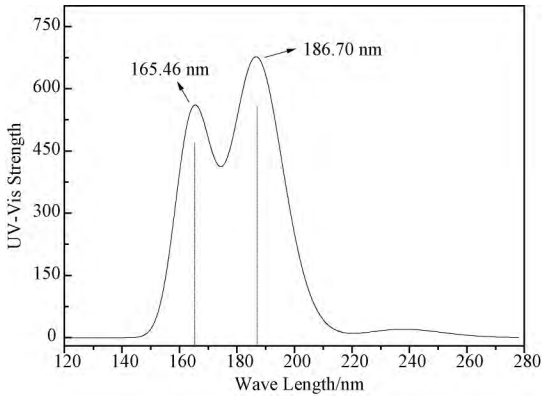


图 3 模拟双氢青蒿素分子的紫外吸收光谱图

2.4 电子圆二色吸收光谱

采用量子化学密度泛函理论在 B3LYP/6-311 + G(*d*,*p*) 水平上对双氢青蒿素分子的已优化构型进行了电子圆二色模拟计算. 得到的双氢青蒿素分子的 ECD 谱如图 4 所示,不难发现 158.64 nm、188.27 nm 处都存在着正性康登效应,这是由于分子内还有环状分子轨道上的电子跃迁导致的. 同时,我们通过量化计算还预测到目标化合物在 142.32 nm 处存在负性康登效应,大于 400 nm 整个分子的圆二色性几乎为 0,表明官能团的电子跃迁引起的圆二色性效应很弱.

2.5 红外吸收光谱

物质的红外吸收光谱是其分子骨架结构的真实反映,图谱中大多数吸收峰可与基团的简谐振动形式对应相匹配. 我们采用密度泛函理论方法 DFT/B3LYP/6-311 + G(*d*,*p*) 结合 Gaussian-View 程序找出红外光谱中的各个极大点,并描绘成峰如图 5 所示. 很显然,双氢青蒿素分子的红外峰最显著出现在 983 nm、1 063 nm、1 103 nm 处,这是由于 C-O-C 键的伸缩运动和摇摆振动导致的; 2 975 nm 处的碎蜂为分子中甲基的伸缩振动特征峰; 1 472 nm 等处出现多个碎峰是由于多元环出现摇摆振动,其中七元环的摇摆振动特征峰最为明显,主要体现在 ^{3}C 原子上,这可能是由于空间位阻效应导致的,低于 1 000 nm 的峰为 C-H 键的振动峰(主要集中在 387 nm 处),这些峰与实验 IR 图谱的数值[25,31] 基本吻合.

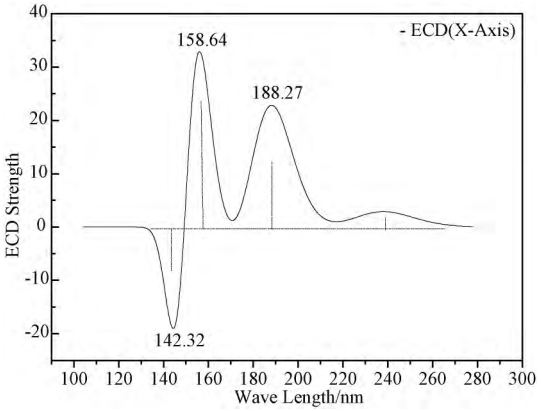


图 4 模拟双氢青蒿素分子的电子圆二色吸收光谱图

2.6 拉曼吸收光谱

拉曼光谱的分析可以获得分子的更多振动与转动信息,采用 DFT/B3LYP 方法结合 6-311 + G(*d*,*p*) 基组水平上,使用 Freq = Laman 关键词进行了拉曼光谱的模拟,得到了多个特征峰. 我们通过计算和比较分别将它们的振动模式进行了详细的归属指认,如图 6 所示. 由于双氢青蒿素分子中主要存在着醚氧基,所以在 3 732 cm^{-1} 处出现了较多的强峰; 分子中有多处 CH_3 和 CH_2 等形成的对称和反对称谱线集中在 3 086 cm^{-1} 处; 环状结构比较多; 各个多元环上 C-H 键伸缩振动主要表现在 3 230 cm^{-1} 处; 由于内环变形和扭曲,相关基团的变形振动导致倍频和

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

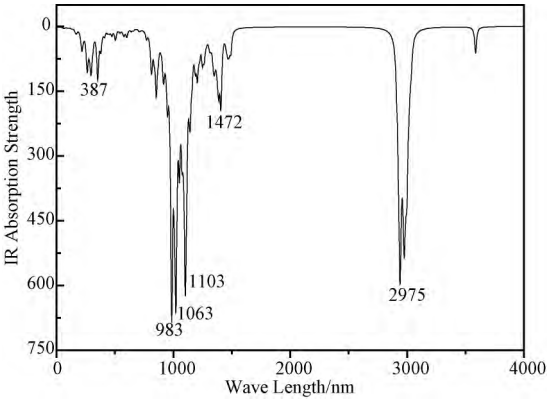


图 5　模拟双氢青蒿素分子的红外光谱图

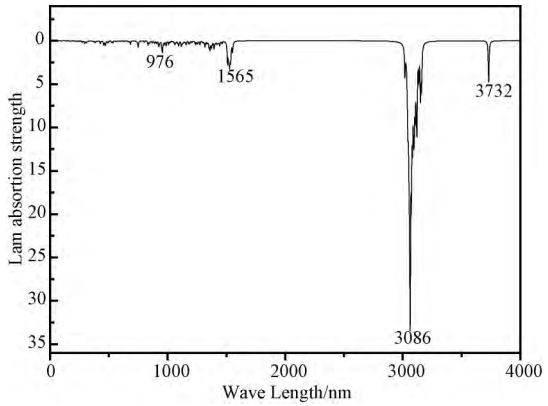


图 6　模拟双氢青蒿素分子的拉曼光谱图

合频等形式出现,导致 976 cm^{-1},1 565 cm^{-1} 处出现了碎峰,对比实验拉曼光谱和理论拉曼光谱数据,它们的吸收峰情况是基本一致的[26,31].

2.7　核磁共振光谱

双氢青蒿素分子的氢核共振谱(^{1}HNMR,如图 7 所示),甲基上 3 个氢(弱,2.40 ~ 2.51 $\times 10^{-6}$);环上 CH_2 中的氢(中,3.09 ~ 3.45 $\times 10^{-6}$);多环交叉共用的 H(中,4.40 ~ 6.53 $\times 10^{-6}$);受 O 原子的强电子吸引作用,旁边的氢(中,5.64 $\times 10^{-6}$). 分子中各个链上的 C—H 上的 H 原子的化学位移发生了类似的变化,这与受强吸电子基的影响和多环共用碳原子有密切的联系,其化学位移数值基本符合规律,这些进一步说明了我们的模拟计算的可行性和合理性.

2.8　荧光发射光谱

双氢青蒿素分子中含有多个环,且具有酯基、醚氧基等结构,它具有其明显的荧光效应导致它可成为光电材料的优质原料. 我们用 CIS 方法找到双氢青蒿素分子的第 1 激发态,然后使用 TD-DFT/B3LYP/6-311 + G(d,p) 的方法结合 PCM 模型,对它

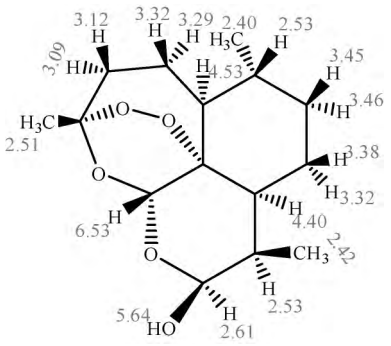


图 7　模拟双氢青蒿素分子的核磁共振氢谱

的分子荧光进行了理论模拟计算.

图 8 描绘的是直接 TD-DFT 方法直接寻找的第 1 激发态所产生的荧光发射光谱图,很明显在 179.52 nm、189.76 nm 处出现了共振荧光光谱峰,分析其主要做贡献的是双氢青蒿素分子中多环的反键→成键轨道上,这说明环状效应占主要地位. 针对上述两处明显的峰,我们列举了其主要贡献的分子轨道图,如表 3 所示. 其中,环状结构的反键轨道上电子激发后发生的荧光发射在荧光发射中发挥了主体地位,其主要波长出现约在 189.76 nm 处; 分子轨道跃迁 78→76、78→77 均是多环共轭的空轨道上的发射跃迁,其中 78→77 在贡献中做了主要作用; 分子轨道上在 78→75、78→76、78→77 轨道上的发射跃迁,也体现了电子经荧光发射落到了三环共轭轨道上,其中 78→76 的轨道跃迁贡献度高达 55.72%,占主要地位; 我们惊奇地发现,电子的发射总体上都是从分子整体环状结构的反键上,发射跃迁到了旁边的两个六元环上,一方面表明分子中电子还是存在着较强的共轭效应,另一方面也说明 O 原子的吸电效应导致分子下部的六元环成键稳定,而七元环上电子能量较高,呈不稳定状态.

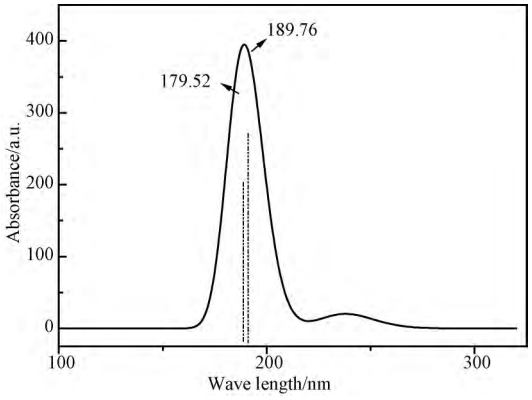


图 8　模拟双氢青蒿素分子的荧光发射光谱

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

量子化学模拟计算发现,双氢青蒿素分子的发光主要归属于七元环中 C-O-C 键,这些光谱较紫外吸收光谱进行了一定程度的蓝移,符合了大多数有机分子激发态电子荧光发射跃迁的基本特征[31,33].

表 3 双氢青蒿素分子的发射光谱计算分析

波长 /nm	激发能 / eV	振子强度 f	轨道轨道跃迁	跃迁的贡献度	跃迁分子轨道主要贡献图	
189.76	5.211 7	0.645 3	78→76	28.14%	 78	 76
			78→77	71.86%	 78	 77
179.52	6.432 3	0.354 4	78→75	19.76%	 78	 75
			78→76	55.72%	 78	 76
			78→77	24.52%	 78	 77

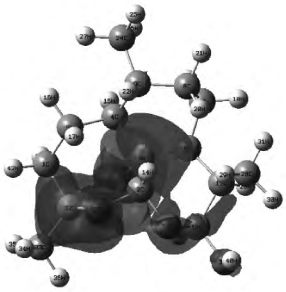
为了更清楚地认识双氢青蒿素分子的轨道,我们将分子轨道列于表 4,第 57 轨道是最高占据的 HOMO 轨道,第 58 轨道是最低空的 LUMO 轨道. 我们可以清楚地看到基态状态下,分子中电子大部分集中在七元环的成键共轭轨道上,其中 3 个 O 原子做了较大的贡献,旁边的六元环的原子的共轭轨道上电子也做了部分贡献; 最低空的 LUMO 分布图上可以看到七元环的反键轨道(主要是 3 个 O 原子)做了主要的贡献,另两个环的贡献较少. 因此,分子的活性主要体现在七元环做主导,双环做贡献,另一个上部的六元环做稳定分子结构的作用,这种奇特的三环连一起的结构为双氢青蒿素分子的独特活性奠定了基础,其 O-O 键在分子中发挥了主导性作用.

2.9 振动圆二色吸收光谱

近年来,振动圆二色吸收光谱有了较宽广的应用,我们使用与之前计算相同的方法和基组计算了双氢青蒿素分子的振动圆二色吸收光谱. 如图 9 所示,双氢青蒿素分子的振动圆二色吸收光谱图中 0 ~ 4 000 nm 段,羟基、醚氧基作为紫外生色基团,

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 4　双氢青蒿素分子的分子轨道图

轨道名称	分子轨道示意图	轨道数
HOMO		57
LUMO		58

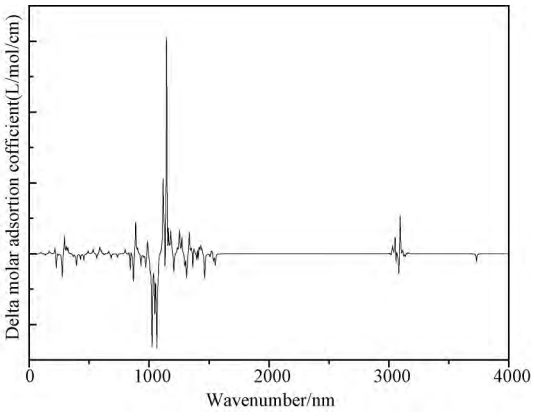


图 9　模拟双氢青蒿素分子的振动圆二色吸收光谱图

吸收光后会产生光偏转导致出峰; 双氢青蒿素分子的多环互相靠近重叠导致产生了一定的螺旋式结构,且残基的种类和数目均较大,故在振动圆二色谱图中出现较多的碎杂峰,其峰主要集中在 800 ~ 1 600 nm 段.

2.10　反应活性

倘若分子体积较大且结构复杂,单从分子轨道上,我们无法全面地认识分子的化学活性高低. 然而,改用原子所带的自然电荷数值,可以深度揭露分子的活性区域,特别是亲核与亲电特性强弱判断的运用上,具有较大的优势. 在相同的计算方法和基组水平上,我们将分子中部分原子的自然电荷数值列于表 5,其中^{10}O 原子所带的电荷最负(-0. 521 e) ,其次是^{28}C 原子所带的电荷(-0. 488 e) ,然后是^{43}O、^{44}O 等原子,预示着这些原子可能是亲电试剂进攻的部位. 其中^{32}C 原子所带的正电荷最大(0. 542 e) ,其次是^{2}C 原子所带的正电荷也比较大(0. 406 e) ,显然前者是由于碳原子所连 O-O 键及^{37}O 原子的较大电负性所导致,由于^{2}C 原子是两环共用,所受的 O 原子的吸电子效应的影响也比较大,此两处原子较易作为亲核试剂进攻的部位,也可作为亲电试剂去进攻其他分子,但空间位阻效应也比较大. Fukui 函数(如图 10) 也表明,^{43}O、^{44}O、^{28}C 等原子的成键轨道是亲电试剂最易进攻的部位; ^{2}C、^{3}C 等原子的反键轨道为浅色区域,表明此处是亲核试剂最易进攻的部位; 而上部六元环的其他原子发挥亲电、亲核的反应可能性非常小. $f^{(2)}$ 所示的函数图表明,双氢青蒿素分子的药理活性的发挥与^{43}O、^{44}O、^{2}C、^{10}O、^{3}C 等原子关联程度最大,其中^{11}C、^{12}C 原子的反键轨道也为浅色,表明该部位也可为亲核试剂进攻的主要活性位点. 虽然这些与 NBO 分析中原子的电荷值表明的意义不完全一致,但这更能对认识药物分子的活性提供科学的指导性依据.

表 5　双氢青蒿素分子的部分自然原子电荷值

原子	NBO	原子	NBO	原子	NBO
^{1}C	-0. 298	^{8}C	-0. 287	^{32}C	0. 542
^{2}C	0. 406	^{9}C	-0. 078	^{33}C	-0. 482
^{3}C	0. 195	^{10}O	-0. 521	^{37}C	-0. 527
^{4}C	-0. 093	^{11}C	-0. 126	^{43}O	-0. 297
^{5}C	-0. 288	^{12}C	0. 349	^{44}O	-0. 326
^{6}C	-0. 123	^{24}C	-0. 461		
^{7}C	-0. 284	^{28}C	-0. 488		

2.11　热力学性质

在相同的计算方法上,我们用 Freq 计算得到了双氢青蒿素分子在不同温度下的热力学性质参数,主要包括 C_v^θ 和 S^θ 数据列于表 6. 不难发现,随着温度的不断升高,C_v^θ 的数值会迅速增加,而 S^θ 的数值增加的趋势不是很明显,这可能取决于双氢青蒿素分子的三环空间结构,分散度大而不易变形,其中,多个 C-O-C 键的强烈作用将分子空间结构稳定得

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

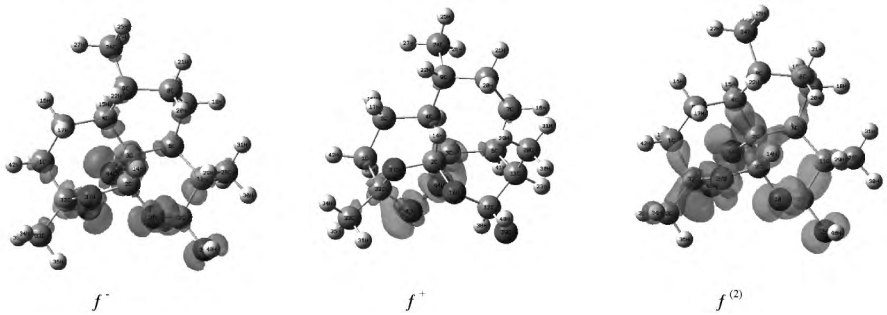


图 10 双氢青蒿素分子的 Fukui 函数图

很好,这对开展双氢青蒿素分子的热力学性质研究具有积极的指导意义.

表 6 计算得到的双氢青蒿素分子在不同温度下的热力学性质参数

T/K	C_v^θ/J·mol^{-1}·K^{-1}	S^θ/J·mol^{-1}·K^{-1}
100	312.90	545.85
200	319.48	549.25
300	337.14	559.33
400	365.06	587.00
500	396.29	622.12
600	428.44	649.71
700	497.17	674.95
800	554.98	697.97
900	664.49	714.47
1000	754.36	775.71

3 结 论

选择双氢青蒿素分子为研究对象,我们采用密度泛函理论 B3LPY 方法,在 6 - 311 + G(d,p) 基组水平上进行了优化计算. 通过大量分子光谱(UV-Vis 谱,ECD 谱,IR,拉曼光谱,^{1}HNMR,振动圆二色吸收光谱以及荧光光谱等) 进行了理论模拟和分析,发现其结果与实验数据基本吻合. 通过自然原子电荷(NBO) 的计算表明,^{28}C、^{10}O、^{43}O、^{44}O 等原子很可能是亲电试剂的活性位点,整个分子也可以作为亲电试剂去进攻其他分子,主要活性位点为^{2}C、^{32}C. Fukui 函数图揭露了^{43}O、^{44}O、^{2}C、^{10}O、^{3}C 等在双氢青蒿素分子中发挥药效的活性中心,双氢青蒿素分子的三环特殊结构能协同发挥广泛药效奠定基础,相应的热力学参数也得到提供. 本文的计算方法及结果将为双氢青蒿素分子的物证分析、物种检测、分子结构、热力学性质等提供科学的理论指导.

致 谢

感谢衡阳市科技局项目 (2015KJ09) 的资助. 本成果使用了科学计算网格 ScGrid,一并表示感谢.

参 考 文 献

[1] Winzeler E A. Malaria research in the post-genomic era [J]. Nature, 2008, 455: 751 - 756.

[2] Chang Z Y. The discovery of Qinghaosu (artemisinin) as an effective anti-malaria drug: a unique China story [J]. Sci China Life Sci, 2016, 59: 81 - 88.

[3] Mott B T, Tripathi A, Siegler M A, et al. Synthesis and antimalarial efficacy of two-carbon-linked, artemisinin-derived trioxane dimers in combination with known antimalarial drugs [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2013, 56(6): 2630 - 2641.

[4] Ho W E, Peh H Y, Chan T K, et al. Artemisinins: pharmacological actions beyond anti-malarial [J]. Pharmacology & Therapeutics, 2014, 142(1): 126 - 139.

[5] Lv Z C, Peng Y H. A theoretical elucidation on radical scavenging activity of three anthocyanins in black rice [J]. Natural Product Research and Development, 2005, 17(6): 688 - 690.

[6] Chaudhary S, Naikade N K, Tiwari M K, et al. New orally active diphenylmethyl-based ester analogues of dihydroartemisinin: Synthesis and antimalarial assessment against multidrug-resistant *Plasmodium yoelii nigeriensis* in mice [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2016, 26(6): 1536 - 1541.

[7] 屠呦呦. 青蒿及青蒿素类药物 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2009: 1 - 4.

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[8] Xu C C, Deng T, Fan M L, et al. Synthesis and invitro antitumor evaluation of dihydroartemisinin cinnamic acid ester derivatives [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2016, 107(1): 192 – 203.
[9] Zhu H, Liao S D, Shi J J, et al. DJ-1 mediates the resistance of cancer cells to dihydroartemisinin through reactive oxygen species removal [J]. Free Radical Biology and Medicine, 2014, 71(2): 121 – 132.
[10] Du Xiaoxue, Li Yanjing, Wu Chunlong, et al. Initiation of apoptosis, cell cycle arrest and autophagy of esophageal cancer cells by dihydroartemisinin [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2013, 67(5): 417 – 424.
[11] 马超, 李学强, 徐建, 等. 新型双氢青蒿素哌嗪 – 磺酰胺类化合物的合成、结构及生物活性 [J]. 药学学报, 2013, 48(9): 1430 – 1435.
[12] 盛庆寿, 王武, 郭洪武, 等. 双氢青蒿素含药血清抑制人肝癌 SMMC-7721 细胞活性的研究 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 40 – 43.
[13] 齐玲, 杨阳, 刘玉翠, 等. 双氢青蒿素对神经母细胞瘤细胞生长的抑制作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 理学版, 2016, 42(2): 266 – 270.
[14] 唐溧, 罗子国, 朱庆茂, 等. 双氢青蒿素对前列腺癌 PC-3 细胞中的 UCHL1 基因表达的调控机制研究 [J]. 肿瘤, 2014, 34(12): 1082 – 1089.
[15] 高小玲, 李庆春, 罗子国. 双氢青蒿素干扰前列腺癌 PC-3 细胞体外生长的研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(24): 2074 – 2077.
[16] 宫晓梅, 曹建平, 樊赛军 , 等. 青蒿素对人宫颈癌细胞放射增敏作用及其机制的研究 [J]. 肿瘤, 2009, 29(10): 950 – 954.
[17] 李春, 邱玉琴, 杨国忠, 等. 超高效液相色谱 – 质谱联用技术同时检测大鼠血浆中蒿甲醚及其主要代谢产物双氢青蒿素 [J]. 分析化学, 2015, 43(4): 588 – 593.
[18] 木书林, 丁涛, 来国防, 等. 顶空气相色谱测定双氢青蒿素哌喹片中乙醇残留含量 [J]. 药学研究, 2013, 32(9): 504 – 506.
[19] 郭毅新, 张元杰, 丁涛, 等. HPLC 法测定双氢青蒿素哌喹片中的磷酸哌喹含量 [J]. 药学研究, 2014, 33(6): 332 – 334.
[20] 梁静, 周琳, 罗立骏, 等. 双氢青蒿素差向异构体的转化与含量测定方法的研究 [J]. 中国药学杂志, 2016, 51(5): 396 – 399.
[21] 何丽珊. 青蒿琥酯与双氢青蒿素试纸条的制备及油菜素内酯基基因工程抗体的初步研究 [D]. 北京: 中国农业大学, 2015.
[22] Zhan X Y, Qiao H, Zhao P, et al. Antitumor activity and biodistribution of DHA-NLC formulation in sarcoma 180-bearing mice [J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences. 2013, 22(4), 348 – 354.
[23] Frisch M J, Trucks G W, Schlegel H B, et al. Gaussian03, Revision D. 02 [CP]. Gaussian Inc: Pittsburgh, P A, 2003.
[24] Parr R C, Pariser R. The Parameter I-A in Electronic Structure Theory [M] // Ghosh S K, Chattaraj P K. Concepts and Methods in Modern Theoretical Chemistry: Electronic Structure and Reactivity. Boca Raton, London, New York: CRC Press / Taylor & Francis Group, 2013: 431.
[25] Li Y, Evans J N S. The Fukui function: A key concept linking frontier molecular orbital theory and the hard soft acid base principle [J]. Journal of the American Chemical Society, 1995, 117(29): 7756 – 7759.
[26] Lu T, Chen F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer [J]. Journal of Computational Chemistry, 2012, 33(5): 580 – 592.
[27] 陈莹, 徐抗震, 宋纪蓉, 等. 酚酸抗氧化活性的理论计算 [J]. 食品科学, 2011, 32(9): 36 – 39.
[28] 徐鹏宇, 苏婉芬, 钟爱国. 甲卡西酮光谱性质的密度泛函模拟与指认 [J]. 当代化工, 2014, 43(3): 334 – 336.
[29] 龙威. 几种常见镇痛药分子活性的 DFT 及 DRFT 研究 [J]. 首都师范大学学报: 自然科学版, 2015, 36(5): 46 – 52.
[30] 龙威, 杨星月, 石岩. 阿莫西林光谱性质的密度泛函模拟与指认 [J]. 首都师范大学学报: 自然科学版, 2016, 37(3): 40 – 46.
[31] 陆维敏. 谱学基础与结构分析 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2005.
[32] Spectral Database for Organic Compounds SDBS [DB/OL]. http://sdbs.db.aist.go.jp/.
[33] Hu S F, Feng Y Y, Zhang D S, et al. Raman spectral changes of Artemisinin-induced Raji cells apoptosis [J]. Vibrational Spectroscopy, 2015, 81: 83 – 89.

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

The Spectral Properties and Pharmacological Activity Research of Dihydroartemisinine by Density Functional Method

Long Wei Huang Yinfei

(Chemical Engineering, University of South China, Hengyang Hunan 42100)

Abstract

The density functional theory DFT/B3LYP method and basis set as 6-311 + G(*d*,*p*) were used to carry out theoretical simulation and identification for UV-Vis, ECD, IR, Raman, ^{1}HNMR and Fluorescence spectroscopy of dihydroartemisinine, the molecular thermodynamic properties also were obtained. It was shown that ^{28}C, ^{10}O, ^{43}O, ^{44}O could form the electrophilic active site, the molecule also can be as electrophilic reagents to attack other molecules, and the main nucleophilic active sites are ^{2}C and ^{32}C by the natural atomic charges (NBO) calculation. Also, It was showed that ^{43}O, ^{44}O, ^{2}C, ^{10}O and ^{3}C could form the molecular active center of dihydroartemisinine by Fukui function calculation. The special structure of the three ring in dihydroartemisinine could work together into play the special pharmacological activity, and the corresponding thermodynamic parameters are calculated. This unique multi-ring structure can perform the important role in molecule, the corresponding thermodynamic parameters were calculated at the same time. Molecular structure determines the molecular effectiveness, this special structure contains the coordination of the three rings which provide a new scientific understanding about the theoretical interpretation of the nature of the new drug molecules.

Key words: dihydroartemisinine, density functional theory, electronic spectra, quantum chemistry.

作者简介 龙威(1983 -),男,在读博士,实验师. 研究方向:催化材料和药物分子活性的量化研究. E-mail: usclw2013@yeah.net.

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net