DOI:10.19789/j.1004-9398.2018.06.016

莽草酸分子活性及光谱的密度泛函研究

龙 威

(广东石油化工学院化学工程学院,广东 茂名 525000)

摘 要

本文以八角的成分莽草酸分子为研究对象,通过密度泛函理论方法探究了基态分子构型的电荷分布、振动频率、核磁共振等光谱性质. 计算结果与实验结果基本一致,相对误差较小. 通过对分子前沿轨道、热力学参数、Fukui 函数、二级微扰能及自然轨道(NBO)分析等进行了详细的计算,推导出莽草酸分子以供电子性质为主,其中O(6)原子为主要活性位点中心,同时C(4)=C(5)与C(7)-O(8)键能产生强烈的共轭效应,这些部位也为分子药理活性位点. 这些研究为莽草酸分子的活性做了理论解释,为后续实验的设计发挥了积极的科学意义.

关键词: 密度泛函,药理活性,密度泛函活性理论方法,莽草酸,八角.

中图分类号: O646.4

八角是我国南方大陆地区广泛生长在湿润、温暖半阴环境中的一种常绿乔木,高可至20 m,树皮灰色或红褐色,又名八角茴香,是我国烹饪行业最典型的食用级香料之一,也是肉类食物常用的调味品[1]. 莽草酸则是存在于八角的干燥成熟果实中的一种重要成分,CAS号为138-59-0,化学名为3,4,5-三羟基-1-环己烯-1-羧酸,其化学式为$C_7H_{10}O_5$,属于一种多元烯醇酸的有机化合物[2]. 药理上,莽草酸分子通过影响花生四烯酸代谢,抑制血小板聚集,抑制动、静脉血栓及脑血栓形成,具有抗炎、镇痛作用,可作为抗病毒和抗癌药物中间体,受到了医学界的关注[3-6].

莽草酸的另一种用途就是制备抗亚洲禽流感病毒药物,它被医学称为世界上对付禽流感的唯一武器[7]. 八角茴香在药学界引起轰动,是因为其中的莽草酸可制备成达菲,从而有效地抑制H5N1型禽流感病毒的扩散[8-10]. 法国茴香酒制造商阿尔贝·埃尔格里西这样声称:治疗一位感染禽流感患者需要10粒达菲,等同于13 g八角茴香. 因此,莽草酸的药用价值巨大,每公斤的价格在200美元左右,质量特别好的高达50美元/g. 莽草酸对人的心血管疾病也有明显的疗效,马怡和孙建宁[11]通过实验发现三乙酰莽草酸和异亚丙基莽草酸分子均有明显的抗血栓形成和抑制血小板聚集作用,脱氢奎尼酸(DHQ)与莽草酸脱氢酶(SDH)联合形成DHQ-SDH双功能酶,可增加人体内代谢物从DHQ到SDH域的转移效率,维护心血管的健康.

图1(a)为八角茴香的实体图,它生长快速产量高,且不易生虫害;图1(b)为莽草酸的平面分子结构图,六元环上有一个碳碳双键,环外连接有3个羟基和1个羧基.

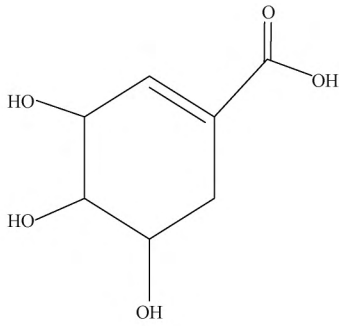
莽草酸的药理价值巨大,从植物体八角出发,经过化学分离和提取工艺获得莽草酸的研究受到了广泛的研究和关注[12-13]. 如:王晓强等[14]通过实验树立了一种有效的高效液相法能准确地测定八角属部分植物果实中莽草酸的含量;刘东彦等[15]则利用了大孔吸附树脂能实现纯化雪松松针中的莽草酸和总黄酮,并且有利于莽草酸的进一步分离;国外的Mardones等[16]发明了一种毛细管区带电泳和液相色谱联用方法测定了莽草酸的含量;Bhadra等[17]则发现了八角茴香标准化提取物莽草酸可以高效地发挥抗胆碱酯酶活性;Kim和Park等[18]则利用莽草酸有效地合成了一种新药磷酸奥司他韦,这种药物可以取代达菲而发挥同样的效果;Postina等[19]则通过医学实验发现利用莽草酸可形成解聚素金属蛋白酶,进而可预防阿尔茨海默病,降低淀粉样斑块的形成,减少相关疾病缺陷. 因此,莽草酸已在国际科技上具有重要的地位,除了药理用途外,还可以广泛地

收稿日期:2018-05-23

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



(a)



(b)

图 1　植物八角及莽草酸的平面结构

运用于电解原理[20]、工业滤膜[21]及高分子薄膜复合材料[22]等领域. 对应而言,莽草酸独特结构分子的性质,在量化计算理论研究领域尚未有报道,本文拟从化学理论计算和分子模拟的角度出发,探讨莽草酸分子的活性、分子光谱等性质,有利于科学解释分子活性,进一步指导后续实验,具备重要的理论指导意义.

1　研究方法

基于前期对分子活性和分子光谱的研究基础[23-24],本研究采用相似的方法对莽草酸分子进行了理论计算研究. 分子构型、红外光谱 IR、核磁共振氢谱等计算全部在 Gaussian03 程序[25]中完成. 计算中选择密度泛函(B3LYP)方法,基组水平为 6-311 + g,d(p),由于分子中所有原子为非金属原子,所以无需考虑赝势,但所有计算均是考虑极化连续介质模型(PCM),溶剂为水. 根据理论计算模型基本原理,基态分子构型优化后均匹配进行了 Freq 的振动分析验证,所有的频率均为正值,表明本研究选择的计算对象是势能面上稳定的点. 频率计算的相对校正因子为 0.960 3,相对能量的计算均考虑了零点能校正能误差. 考虑概念密度泛函方法在预测化学反应活性和局域选择性方面,无论是在理论上还是在实践上,都是非常有效的[26]. 在 DFRT 框架中,全局性反应活性指数如化学势(μ)和化学硬度(η)可分别表示为:

$$\mu = -\chi = (\partial E/\partial N)_{\nu},$$

$$\eta = (\partial^2 E/\partial N^2)_{\nu} = (\partial \mu/\partial N)_{\nu}$$

式中,E 为体系的总能量,N 是体系的电子总数,ν 为外部势能,μ 可定义为电负性 χ 的负值. 根据 Mulliken 原理[27],$\mu = -\chi = -(I + A)/2$. 而 Pearson[28]认为,$\eta = I - A$,其中 I 和 A 分别是第一电离势和电子亲和势. 根据 Koopman 的闭壳层理论,$I \approx -E_{HOMO}$,$A \approx -E_{LUMO}$,其中 E_{HOMO} 为分子最高占据轨道(HOMO)能量,E_{LUMO} 为分子最低空轨道(LUMO)能量. Liu[29]提出了亲电性指数 ω,$\omega = \mu^2/2\eta$,及亲核力差值指数 $\Delta E_n = -A + \omega = (\mu + \eta)^2/2\eta$,亲电力差值指数 $\Delta E_e = I + \omega = (\mu - \eta)^2/2\eta$.

定域反应活性指数应用 Fukui 函数分别是电子密度 $\rho(r)$ 对电子数 N 的一阶微商[30]. 因为 $f(r) = (\partial \rho(r)/\partial N)\nu$; 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 $f^+(r)$,可以获得: $f^-(r) = \rho_N(r) - \rho_{N-1}(r)$; $f^+(r) = \rho_{N+1}(r) - \rho_N(r)$,在式中 $\rho_N(r)$、$\rho_{N-1}(r)$、$\rho_{N+1}(r)$ 分别是中性分子、阳离子和阴离子的电子密度[31]. 主要的计算工作在单机微型计算服务器上完成,部分计算借助了中科院超算远程计算格点 Ggrid 服务完成,部分图像处理借助 Multiwfn 3.3 程序[32]进行分析和绘制.

2　结果与讨论

2.1　分子构型分析

基态分子的构型如图 2 所示,八角主要成分莽草酸(shikimic acid),其分子内原子编号如图 2 所示. 莽草酸分子是由一个六元碳环和醇羟基、羧羟基共同结合,这种扭曲式的分子结构,使得分子不能实现所有原子共平面,左侧的三个羟基并非同时向上,O(12)呈现向下弯曲,而 O(10)和 O(11)原子超

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

向平面上方,分子中存在着一定的不饱和结构,依据原子编号,将构型优化计算得到的键长、键角、二面角数据列于表 1.

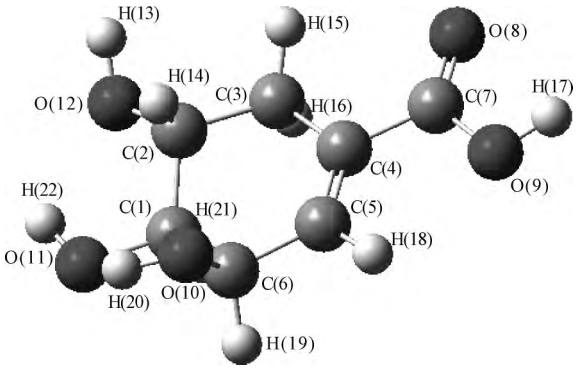


图 2 莽草酸的分子结构和原子编号

表 1 的数据表明: 左部六元环内的相邻碳原子之间键长主要集中在 0.150 nm 处,这与碳碳单键长几乎相同,但碳碳双键的键长为 0.133 nm,明显低于碳碳单键,C(4)—C(7) 键长数据表明支链是碳碳单键; 右边羧基官能团结构中 C(7)═O(8) 的键长仅 0.119 nm,比相邻的 C(7)—O(9) 键长少了 0.02 nm,呈现出典型的羧基结构,而分子中其它的 C—O 键键长都约为 0.140 nm,表明三个羟基官能团基本无差别. 键角数据六元环内大部分的 C—C—C 键角为 110.9°,呈现了明显的碳原子正四面体构型,而 C(4)═C(5) 为中心的键角约为 120°,表明六元环的右侧还出现了平面型结构,说明了分子中存在着明显的扭曲式大碳环结构. 二面角 C(5)—C(4)—C(7)═O(8) 的角度为 -178.2°,二面角 C(5)—C(4)—C(7)—O(9) 的角度为 2.1°,表明了分子右部的羧基与六元碳环呈近似共平面的状态; 二面角 C(4)═C(5)—C(6)—O(10) 的角度为 -108.8°,充分地表明了分子左部的羟基与六元碳环是不共平面的,二面角 O(10)—C(6)—C(1)—O(11) 的角度为 -55.3°,二面角 O(11)—C(1)—C(2)—O(12) 的角度为 -44.6°,充分表明了分子左部的三个羟基并非同一个朝向,且保持一定的角度,其中,O(10) 和 O(11) 是朝六元碳环上方的,而 O(12) 是朝六元碳环下方的. 因此,整个分子呈现了独特的非平面型的结构,具有明显的不对称性.

表 1 分子中键长、部分键角数据

键	键长/nm	键	键长/nm	键角	角度(°)
C(1)—C(2)	0.152	C(2)—O(12)	0.141	C(1)—C(2)—C(3)	109.8
C(2)—C(3)	0.152	O(12)—H(13)	0.095	C(2)—C(3)—C(4)	110.9
C(3)—C(4)	0.151	C(2)—H(14)	0.109	C(3)—C(4)═C(5)	123.3
C(4)═C(5)	0.133	C(3)—H(15)	0.108	C(4)═C(5)—C(6)	123.4
C(5)—C(6)	0.151	C(3)—H(16)	0.109	C(5)—C(6)—C(1)	111.5
C(1)—C(6)	0.153	O(9)—H(17)	0.095	C(2)—C(1)—C(6)	110.5
C(4)—C(7)	0.149	C(5)—H(18)	0.107	C(4)—C(7)—O(9)	114.4
C(7)═O(8)	0.119	C(6)—H(19)	0.109	O(8)—C(7)—O(9)	121.9
C(7)—O(9)	0.133	O(10)—H(20)	0.095	C(5)—C(4)—C(7)═O(8)	-178.2
C(6)—O(10)	0.140	C(1)—H(21)	0.109	C(5)—C(4)—C(7)—O(9)	2.1
C(1)—O(11)	0.140	O(11)—H(22)	0.095	C(4)═C(5)—C(6)—O(10)	-108.8

2.2 红外光谱与振动分析

为了验证结算结果的可靠性,取基态的分子构型进行了频率振动计算,全部的振动频率均为正值,表明所得到的势能面最低点是稳定可信的. 振动分析所得的红外光谱如图 3 所示,远红外区在波数为 3 611.9 cm^{-1} 处出现的中等强度的振动峰,归属于 3 个醇羟基中 O—H 键的不对称伸缩振动,2 992.9 cm^{-1} 处的微小振动吸收峰为分子中 C—H 键的不对称伸缩振动; 中红外区波数在 1 799.3 cm^{-1} 处出现了强烈的振动吸收峰,归属于 C═C、C═O 键的对称式伸缩振动; 1 329.8 cm^{-1} 处的较强红外吸收峰,归属于分子中 C—H 键的对称性摆动,1 131.1 cm^{-1} 处的吸收峰归属于分子中 C—C 键的对称性伸缩振动; 低红外区也出现了 870.9 cm^{-1} 处的吸收峰归属于分子中 O—H 键在面外摇摆振动,757.6 cm^{-1} 处的吸收峰归属于分子中 O—H 原子的剪式振动,626.9 cm^{-1} 处的吸收峰归属于分子中六元环 C 原子在平面上下轻微的摆动. 因此,分子的振动受六元环的振荡影响,整个分子的红外吸收峰比较多,其中羧基中 C═O 键及 C═C 键的共轭作用力占主要地位,模拟计算所得的红外光谱中出峰情况与实验红外光谱[33] 基本一致.

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

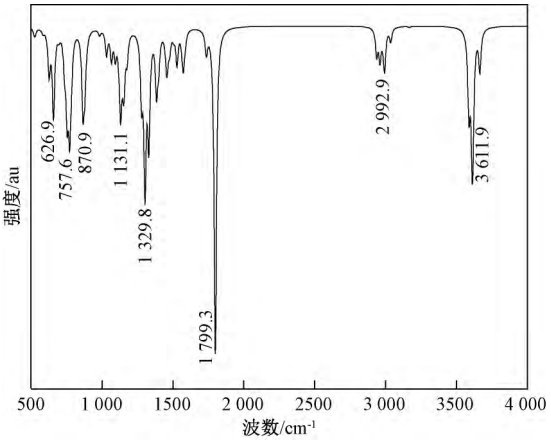


图 3　莽草酸分子的红外光谱图

2.3　核磁结果分析

莽草酸分子中 C、H 原子核磁共振氢谱模拟计算的化学位移数值列于表 2，C 原子的核磁共振化学位移均比较强，主要集中在 130 ~ 150 ppm 区域，其中 C(4) 、C(11) 原子的化学位移较大，这可能是因为连接的 O 原子的较大电负性导致; 左边环中 C(1) 、C(2) 、C(6) 原子的化学位移相对最大，这也是因为碳原子连接的 O 原子的强电负性导致; 其余 C 原子所处的环境基本一致，所以它们的核磁共振谱化学位移约为 120 ppm. H 原子的核磁共振化学位移也出现了明显的差异，其中与 O 原子直接相连的 H 原子化学位移大，而碳碳双键上的 H 原子的化学位移最小，这主要归因于周围环境的吸电子或供电子效应的不同. 密度泛函的计算结果，与刘富发等[34] 报道的实验数据相比较，相对误差约为 3.24%，这也充分说明了本研究的计算结果是较准确和可信的.

表 2　莽草酸分子中 C、H 原子的核磁共振化学位移

原子编号	δ /ppm	原子编号	δ /ppm	原子编号	δ /ppm
C(1)	146.7	C(7)	154.1	H(18)	6.2
C(2)	147.4	H(13)	143.9	H(19)	7.7
C(3)	121.3	H(14)	110.0	H(20)	7.0
C(4)	152.2	H(15)	112.3	H(21)	9.6
C(5)	121.2	H(16)	6.9	H(22)	9.4
C(6)	147.8	H(17)			

注: δ 化学位移.

2.4　电荷、自然轨道(NBO) 分析与分子轨道

分子内原子所带的电荷多少可以推断出分子活性部位，归属于亲电或亲核部位及强弱. 本研究同样适用量子化学中的密度泛函方法，在优化几何构型的同时就给出了各个原子的 Mulliken 电荷数值，同时 NBO 方法也能推测其 Natural 电荷数值，两者均列于表 3 进行对比. 由表 3 可知: 分子中带正电荷最多的为与 O 原子直接相连的 C 原子，这是由于所连的 O 原子强电负性缘故; 分子中羧基中氧原子所带的负电荷最多，表明其部位可能作为亲电取代的活性位点; 没有连 O 原子的 C 原子带有微量的负电荷，是由于周围的 H 原子的供电子效应所导致. 两种方法体现的整个分子中原子所带电荷分布是基本一致的，O 原子带的负电荷最多，同时也反映了所计算的电荷的准确性较理想.

表 3　莽草酸分子中各原子的 Mulliken 及 Natural 电荷

原子编号	Mulliken 电荷/eV	Natural 电荷/eV	原子编号	Mulliken 电荷/eV	Natural 电荷/eV
C(1)	0.162	0.135	O(12)	−0.785	−0.748
C(2)	0.139	0.123	H(13)	0.451	0.449
C(3)	−0.354	−0.369	H(14)	0.188	0.167
C(4)	−0.138	−0.242	H(15)	0.206	0.189
C(5)	−0.149	−0.168	H(16)	0.200	0.192
C(6)	0.117	0.114	H(17)	0.472	0.460
C(7)	0.811	0.732	H(18)	0.254	0.241
O(8)	−0.584	−0.424	H(19)	0.181	0.176
O(9)	−0.727	−0.613	H(20)	0.474	0.439
O(10)	−0.765	−0.604	H(21)	0.174	0.168
O(11)	−0.802	−0.765	H(22)	0.476	0.457

根据分子前沿轨道理论: LUMO 轨道为最低电子空轨道，HOMO 为电子占据的最高轨道，不难分析得知电子从 HOMO 轨道跃迁至 LUMO 轨道所需的能垒间隙较大，其数值为 13.08 eV，表明其电子难发生跃迁; 分子轨道能级分布如图 4 所示，空的分子轨道 LUMO 能级之间差距位于 3 ~ 5 eV，最高占据轨道能级之间差距能量相差很小; HOMO 系列轨道上成键电子云做了主要贡献，而 LUMO 系列轨道主要贡献的为分子内大多数的反键轨道，如羧基、醇羟基的反键; 电子密度图表明分子周围电子分布较为均匀和弥散，静电势图表明分子的左部的醇羟基和右上角的羧基中 C ═O 键表现为

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

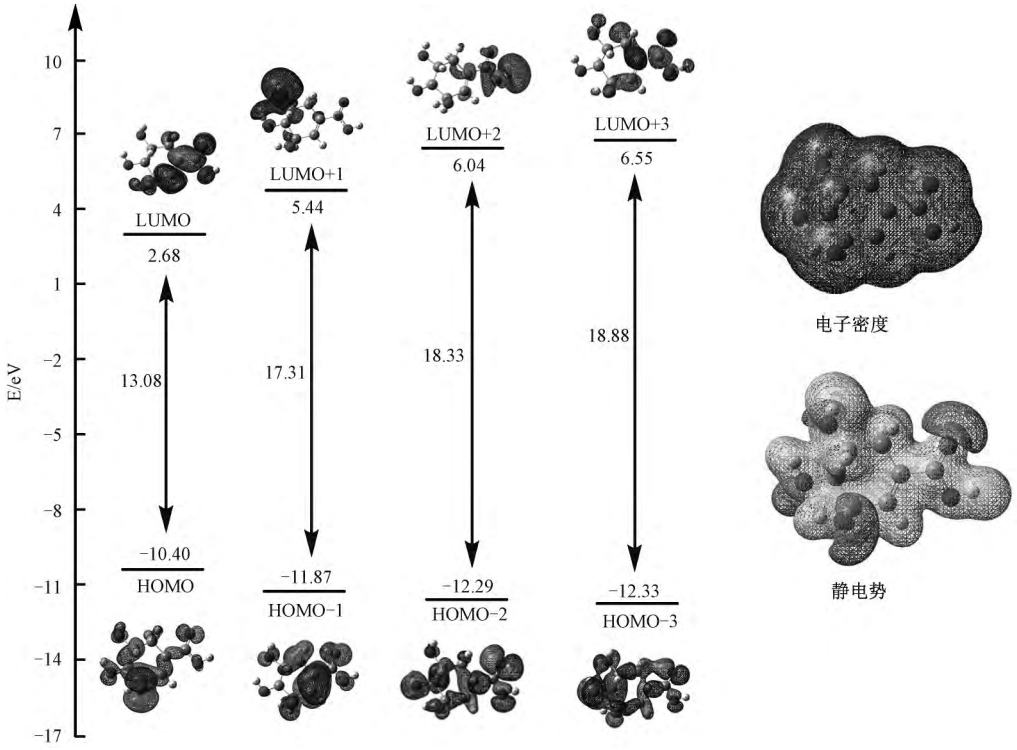


图 4 分子轨道能级、电子密度、静电势图

明显的正电性,其他区域呈现明显的低负电性.

莽草酸分子中 NBO 分析的化学键二级微扰能数据列于表 4,非常明显地 C(4)═C(5) 的反键对分子构型有较大的影响,同时,含有 O 原子的键的二级微扰能均不少,表明碳碳双键、醇羟基、羧酸官能团是整个分子的核心.

表 4 莽草酸分子中 NBO 分析的化学键二级微扰能

序号	给体 NBO (i)	受体 NBO (j)	$E(2)$ /kcal·mol^{-1}
1	BD^* C(4) = C(5)	BD^* C(7) = O(8)	192.64
2	BD^* C(4) = C(5)	BD^* C(7) = O(9)	154.61
3	BD^* C(2) − O(12)	BD^* C(1) − O(11)	85.67
4	BD^* C(2) − O(12)	BD^* C(6) − O(10)	70.23
5	LP O(8)	BD^* C(4) = C(5)	46.78

2.5 Fukui 指数及药理活性分析

密度泛函活性理论(DFRT)的活性指数在无机和有机化学体系中用于判断分子的反应活性,已具备了较好的科学认可和广泛的应用. 朱尊伟等[35]曾提出 Fukui 函数和局域软度可应用于判断亲电加成反应的区域选择性,通过计算探究和讨论了溴苯硒与不对称苯乙烯的亲电加成反应中,Fukui 函数可以很好地诠释 HCl 容易进攻马氏碳原子的原因. 崔宝秋等[36]曾使用 Fukui 函数扫描蚯蚓血红蛋白活性中心,显示了蚯蚓血红蛋白的活性中心由铁离子转移到质子化的氧原子,能对其血红蛋白的载氧功能产生被抑制或减弱的特殊现象,对微观生物活性点上的分子作用机制做了较好的理论解释. Morrison[37]曾深度解读 Fukui 函数与波函数计算的内在联系,提出外部临界电子的效应在 Fukui 函数计算中是不可忽视的重要部分. 宋淼[38]也曾系统地使用 Fukui 函数对呋喃和吡咯及其衍生物性质进行系统的理论研究,成功地预测了五元杂环化合物可能发生的亲电反应活性位点,表明计算结果与实验具有良好的匹配性.

DFRT 框架中,化学势(μ)和化学硬度(η)能体现分子的稳定状态,亲电指数(ω)表明其分子对亲电试剂的结合程度,而亲核力差值指数(ΔE_n)与亲电力差值指数(ΔE_e)能鲜明地表明分子的亲核与亲电的活泼性能大小. 相关的各项参数指标列于表 5,结果显示:莽草酸分子的 μ 数值较小为 3.86 eV,表明莽草酸活性成分在人体内能较快地发挥药效;η 数值数据较大约为 13.08 eV,表明分子在常温下是比较稳定的;ω 数值大于 0,ΔE_e 数值不大,表明莽草酸分子有较强的供电性质,且它能与亲电试剂发生反应;ΔE_n 数值很大,表明其很容易与亲核试剂发生反应. 在同样的 DFRT 理论框架基础上,本研究同样对莽草酸分子进行了局域 Fukui 指数的计算(isovalue = 0.03),其结果如图 5 所示,在左边的 $f^+_{(r)}$

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

中,电子云覆盖区域为亲核试剂最易进攻反应的部位,亦是莽草酸分子中接受亲核试剂进攻的最易活性位点,主要集中在 C(4)、C(5)、C(7) 等原子上; 中间的 $f_{(r)}^{-}$ 中,电子云覆盖区域为亲电试剂最易进攻反应的部位,亦是莽草酸分子中接受亲电试剂进攻的最易活性位点,主要集中在 O 原子上; 右边的 $f_{(r)}^{2}$ 中所示,C(4)、C(5)、C(7) 等原子为整个分子的活性位点,而羟基的贡献和角色不明显,后续工作可以类似,分子以供给电子性质为主,能与亲电试剂发生反应,亦也能将少量亲核试剂发生部分反应.

表 5　莽草酸分子的 DFRT 下活性指数(eV)

指标	I	A	η	μ	ω	ΔE_n	ΔE_e
数值	10.40	−2.68	13.08	3.86	0.57	10.97	3.25

注: I. 第一电离势; A. 电子亲和势; η. 化学硬度; μ. 化学势; ω. 亲电指数; ΔE_n. 亲核力差值指数; ΔE_e. 亲电力差值指数.

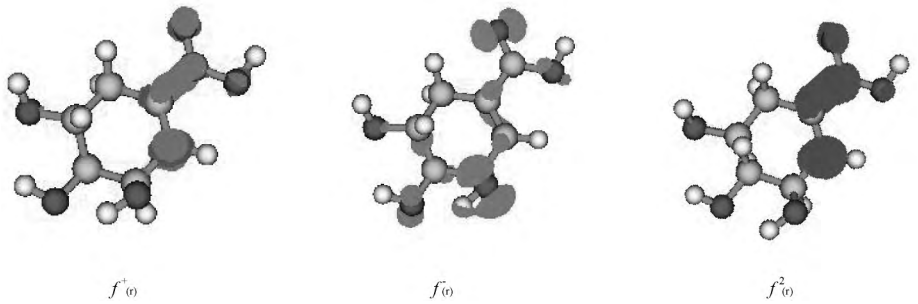


图 5　Fukui 指数扫描图

注: $f^{+}(r)$. 亲核 Fukui 函数; $f^{-}(r)$. 亲电 Fukui 函数; $f^{2}(r)$. 二次方 Fukui 函数.

2.6　热力学性质

分子的能量数据对分子的性质也能发挥重要的作用,本研究在相同的基组水平和方法上,利用 B3LYP 方法对莽草酸分子的热力学性质进行了详细的计算. 获得了不同温度在 100 ~ 1 000 K 范围内的标准状态下的等压比热容(C_p^{θ}) 和标准状态下的热熵变(S^{θ}) 数值(表 6),莽草酸分子的 C_p^{θ} 随温度的升高变化不大,但 S^{θ} 随温度的升高变化较大,表明分子在的热效应受温度的影响不大,但分子构型变形度受温度影响明显,这对进一步实验做了有力的理论补充.

表 6　不同温度的热力学性质参数

T/K	莽草酸分子	
	C_p^{θ}	S^{θ}
100	37.71	94.67
200	38.42	102.33
300	42.33	113.87
400	46.59	119.13
500	49.25	124.72
600	51.04	133.39
700	55.67	141.28
800	61.98	154.62
900	69.64	163.11
1 000	72.97	175.31

注: T. 温度,k; C_p^{θ}. 标准状态下的等压比热容,J/(kg·K); S^{θ}. 标准状态下的热熵变.

3　结　论

采用密度泛函方法,在 6 − 311 + g,d(p) 基组水平上,结合 PCM 溶剂模型,模拟计算了莽草酸分子的基态稳定结构. 同时,相同条件下对红外光谱、核磁共振进行了计算和模拟,获得了与实验结果误差小、结果真实可信度高的结果. 分子的电子密度、静电势、分子轨道能级等指标表明莽草酸分子以供电子功能为主,其中 O(6) 原子为主要活性位点,同时 C(4)═C(5) 与 C(7)—O(8) 键能产生强烈的共轭效应. 这刚好与 DFRT、Fukui 函数扫描所得的结果相一致,莽草酸分子的相关热力学性质也一并给出,这为进一步指导莽草酸的深度利用做了理论性的指导,具有积极的科学意义.

参　考　文　献

[1] 熊燕子, 龚正礼. 八角茴香的研究进展[J]. 中国调味品, 2008, 33(9): 28 − 30.

[2] 林海禄, 彭雪娇, 罗明标, 等. 微波辅助提取八角茴香中莽草酸的工艺研究[J]. 食品工业科技, 2007, 28(3): 137 − 138.

[3] 张胜威, 董世芬, 武汀, 等. 3,4-O-异亚丙基莽草酸对 SAMP-8 快速老化小鼠认知功能的影响[J]. 中国科学: 生命科学, 2016, 46(8): 969 − 975.

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

[4] 王晶，张硕峰，周宁家，等. 异亚丙基莽草酸对光化学损伤诱导的脑缺血模型大鼠学习记忆能力的影响[J]. 北京中医药大学学报，2007，30：169－172
[5] 庞雪龙，张戎睿，杨磊，等. 莽草酸研究进展[J]. 黑龙江医药，2011，24(5)：700－702.
[6] 王峰峰，杨德智，吕扬. 莽草酸多晶型研究[J]. 中国中药杂志，2016，41(15)：2861－2863.
[7] 孙快麟，李润荪，雷兴翰. 若干莽草酸衍生物的合成和生物活性研究[J]. 药学学报，1990，25(1)：73－76.
[8] 袁经权，周小雷，王硕，等. 八角茴香化学成分的研究[J]. 中成药，2010，32(12)：2123－2126.
[9] 王硕，司建志，龚小妹，等. 八角茴香总黄酮抗氧化活性研究[J]. 食品工业科技，2015，36(23)：75－78.
[10] 邱米，马锦林，张日清，等. 莽草酸的研究综述[J]. 广西林业科学，2009，23(1)：45－47.
[11] 马怡，孙建宁. 莽草酸对血小板聚集和凝血的抑制作用[J]. 药学学报，2000，35(1)：1－3.
[12] 杨磊，刘玉，张琳，等. 离子交换树脂对白扦中莽草酸的分离纯化[J]. 化工进展，2009，28(1)：145－149.
[13] 何新华，刘玲，刘兴国，等. 八角茴香中莽草酸提取和纯化工艺的研究[J]. 天然产物研究与开发，2008，20(5)：914－917.
[14] 王晓强，郭亚健，杨春澍. 高效液相法测定八角属部分植物果实中莽草酸的含量[J]. 中国中药杂志，2001，26(7)：447－449.
[15] 刘东彦，张莉霞，杜瑞琴，等. 大孔吸附树脂同时纯化雪松松针中的莽草酸和总黄酮[J]. 中草药，2017，48(24)：5136－5142.
[16] Mardones C，Hitschfeld A，Contreras A，et al. Comparison of shikimic acid determination by capillary zone electrophoresis with direct and indirect detection with liquid chromatography for varietal differentiation of red wines[J]. Journal of Chromatography A，2005，1085(2)：285－292.
[17] Bhadra S，Mukherjee P K，Kumar N S，et al. Anticholinesterase activity of standardized extract of illicium verum hook. f. fruits[J]. Fitoterapia，2011，82(3)：342－346.
[18] Kim H K，Park K J J. A new efficient synthesis of oseltamivir phosphate(Tamiflu) from (－)-shikimic acid[J]. Tetrahedron Letters，2012，53(13)：1561－1563.
[19] Postina R，Schroeder A，Dewachter I，et al. A disintegrin-metalloproteinase prevents amyloid plaque formation and hippocampal defects in an Alzheimer disease mouse model[J]. Journal of Clinical Investigation，2004，113(10)：1456－1464.
[20] Pérez L，Escudero I，Arcos-Martínez M J，et al. Application of the solution diffusion film model for the transfer of electrolytes and uncharged compounds in a nanofiltration membrane[J]. Journal of Industrial & Engineering Chemistry，2016，47：368－374.
[21] Wu C，Liu S，Wang Z，et al. Nanofiltration membranes with dually charged composite layer exhibiting super-high multivalent-salt rejection[J]. Journal of Membrane Science，2016，517：64－72.
[22] Yan F，Chen H，Yang L，et al. Improving the water permeability and antifouling property of thin-film composite polyamide nanofiltration membrane by modifying the active layer with triethanolamine[J]. Journal of Membrane Science，2016，513：108－116.
[23] 龙威，黄银飞，李紫艳，等. 6-7-二羟基香豆素的分子光谱性质及药理活性研究[J]. 首都师范大学学报：自然科学版，2017，38(6)：56－63.
[24] 龙威，杨星月，蒋罗颖，等. 脱氧青蒿素分子光谱性质的密度泛函模拟与指引[J]. 新疆师范大学学报：自然科学版，2016，35(2)：40－46.
[25] Frisch M J，Trucks G W，Schlegel H B，et al. Gaussian03，Revision D 02 [CP]. Gaussian，Inc.：Pittsburgh，PA，2003.
[26] 李震宇，贺伟，杨金龙. 密度泛函理论及其数值方法新进展[J]. 化学进展，2005，17(2)：192－201.
[27] Parr R G，Yang W. Density-functional theory of atoms and molecules[M]. Oxford：Oxford University Press，1989.
[28] Pearson R G. Structure and Bonding in Chemical Hardness[M]. Berlin：Springer-Verlag，1993：101－114.
[29] Liu S B. Conceptual density functional theory and some recent developments[J]. Acta Physico Chimica Sinica，2009，25(3)：590－600.
[30] 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.
[31] Parr R C，Pariser R. The parameter I-A in electronic structure theory[M] // Ghosh S K，Chattaraj P K. Concepts and

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

methods in modern theoretical chemistry: electronic structure and reactivity. Boca Raton, London, New York: CRC Press / Taylor & Francis Group, 2013: 431.

[32] Lu T, Chen F H. Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer [J]. Journal of Computation and Chemistry, 2012, 33(5): 580 - 592.

[33] NIOAI Science, Technology (AIST). Spectral Database for organic compounds (SDBS) [DB/OL]. [2017 - 01 - 10]. http://sdbs.db.aist.go.jp/

[34] 刘富发, 杨晓艳, 豪富华, 等. 莽草酸途径中 26 种代谢物的 NMR 谱归属 [J]. 波谱学杂志, 2017, 34(3): 311 - 322.

[35] 朱尊伟, 杨巧凤, 徐珍珍, 等. Fukui 函数和局域软度应用于亲电加成反应的区域选择性的研究 [J]. 物理化学学报, 2018, 34(5): 519 - 527.

[36] 崔宝秋, 赵东霞, 杨忠志. 蚯蚓血红蛋白载氧功能的 Fukui 函数 [J]. 吉林大学学报: 理学版, 2012, 50(1): 129 - 133.

[37] Morrison R C. Fukui functions for the temporary anion resonance states of Be^-, Mg^-, and Ca^- [J]. Acta Phys Chim Sin, 2018, 34(3): 263 - 269.

[38] 宋淼. 应用分子形貌理论和 Fukui 函数对呋喃和吡咯及其衍生物性质的理论研究 [D]. 大连: 辽宁师范大学, 2017.

Density Functional Research of Molecular Activity and Spectra of Shikimic Acid

Long Wei

(College of Chemical Engineering, Guangdong University of Petrochemical Technology, Maoming Guangdong 525000)

Abstract

The shikimic acid molecule was selected as the research object, and some spectral properties as charge distribution, vibration frequency and nuclear magnetic resonance were investigated by density functional theory method. The calculated results were the same as the experimental data, and the relative error was very small. This study also had calculated the molecular front orbital, thermodynamic parameters, Fukui function, the second-order perturbation energy and natural bond orbital (NBO) analysis, so the electronic structure properties of shikimic acid molecule were clarified. It was deduced that the shikimic acid molecule was mainly electron-donating, and O(6) atom was the main active site center, while the C(4)═C(5) and C(7)—O(8) bonds could produce strong co-occurrence, so these sites also maybe are the molecular pharmacological active sites center. These results had explained the activity of shikimic acid molecule and it had performed a positive scientific meaning for the design of follow-up experiments.

Key words: density functional, pharmacological activity, density functional reactivity theory method, shikimic acid, star anise.

作者简介　龙威(1983 -),男,汉族,博士,实验师,主要从事于催化新材料和量化计算方面的工作. E-mail: usclw2013@163.com.

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