

丹皮酚金属配合物反应活性的理论研究

陈广萍 张 颂 (凯里学院理学院, 贵州 凯里 556011)

摘要: 本文运用密度泛函理论(DFT)的B3LYP方法,金属用LanL2DZ有效核势及基组,而非金属用6-311+G(d,p)基组,优化计算了丹皮酚(Pae)及其金属配合物(MPae₂, M=Mg, Cu, Cd, Ni, Zn, Ca)的分子几何结构和前线分子轨道能量,配合物的前线轨道能级差与其化学硬度指数分析表明,金属配合物的反应活性较丹皮酚的强。二元描述符的图像显示金属配合物的亲电部位主要在中间的金屬离子上。这些结果将为进一步了解丹皮酚及相关化合物提供有益启示。

关键词: 丹皮酚; 金属配合物; 反应活性; 密度泛函理论

丹皮酚是一种具有多种药理活性的传统中药单体成分,具有清热镇痛、抗心律失常、抗菌抗炎、抗动脉粥样硬化、抗高血压、抗过敏、抗肿瘤等作用,^[1]被广泛的应用于医药、化工、香料等领域。研制具有更好疗效药物的方法之一是改造药物活性成份的结构。近年来,将某些人体所需的金属离子与从中药里提取的活性成分配位形成金属配合物,发挥金属离子和中药活性成分的双重作用是目前合成新药物的一条新途径。丹皮酚本身具有很好的药理作用,而且其羰基上的氧原子和酚羟基上的氧原子也很容易与许多金属离子直接配位,形成稳定的金属配合物,丹皮酚金属配合物在构效和活性方面都发生了很大变化。因此,对丹皮酚金属配合物的反应活性进行研究,对揭示丹皮酚生物活性有重要理论意义,同时也为丹皮酚类药物的研发以及保证其生物有效性提供了重要的理论依据。

目前,对丹皮酚配合物的研究主要集中在定量分析、药理性能、制备方法及结构修饰等方面。^[2]而有关丹皮酚衍生物的文献报道主要是:羰基的缩合反应、酚羟基的酯化反应以及其侧链上活泼氢的取代反应,这些衍生物包含以下几种:①酚羟基对位的磺酸化反应引入磺酸基;②丹皮酚酯的合成;③丹皮酚侧链羰基 α -H上的溴代反应;④以丹皮酚为母体的配位化合物。

许同桃通过实验制备了系列丹皮酚Schiff碱和金属配合物,并研究了它们的结构、光谱及其抗菌和抗氧化活性。研究表明:丹皮酚Schiff碱及其金属配合物都具有较强的抗菌和抗氧化活性。实验表明铜和镍与丹皮酚以1:2配合形成稳定金属配合物。但从理论上计算和模拟丹皮酚金属配合物分子反应活性方面还未见文献报道。因此,根据已有的实验结果,本文选取6种常见的金属(M=Mg, Cu, Cd, Ni, Zn, Ca)离子,与丹皮酚按摩尔比1:2配合形成金属配合物,运用量子化学理论计算、分析和比较了不同丹皮酚金属配合物反应活性的异同。

1 计算方法及参数设置

在理论上计算研究金属配合物的结构和性质时,通常使用密度泛函理论。本文采用密度泛函B3LYP方

法,^[3]非金属原子用6-311+G(d,p)基组,^[4]金属用LanL2DZ有效核势及基组。^[5]对选定的六种丹皮酚金属配合物(MPae₂, M=Mg, Cu, Cd, Ni, Zn, Ca)的几何构型进行结构优化和频率计算,频率计算结果表明,所有丹皮酚金属配合物稳定结构的振动频率皆为正值。在预测丹皮酚金属配合物的结构和反应活性时,这些方法和基组的设置是有效和可信的。

由于金属离子在不同的自旋状态会产生不同的能量,因此,丹皮酚金属配合物中不同的金属(M=Mg, Cu, Cd, Ni, Zn, Ca)离子取金属离子能量最低状态下的自旋态(S=0(Mg, Ni, Zn, Ca, Cd), S=1/2(Cu))进行计算。

研究表明,源自DFT理论框架的概念DFT指数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。^[6]

在DFT中,化学势 μ 表示为:

$$\mu = -\chi = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v$$

化学硬度 η 表示为:

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right) = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_v$$

式中的E为体系的总能量,N为体系的电子总数, v 为外部势能, μ 可定义为电负性 x 的负值。

根据Mulliken原理可知:

$$\mu = -x = -(I - A) / 2$$

另外Pearson认为:

$$\eta = I - A$$

其中I是第一电离势,A是电子亲和势。而根据Koopman的闭壳层分子定理,基于有限差分方法,有 $I \approx -E_{\text{HOMO}}$, $A \approx -E_{\text{LUMO}}$, E_{HOMO} 代表最高占据轨道的能量, E_{LUMO} 代表最低空轨道的能量。近年来,Parr等引进亲电性指数:

$$\omega = \mu^2 / 2\eta$$

亲核力差值指数:

$$\Delta E_n \equiv I + \omega = (\mu - \eta)^2 / 2\eta$$

亲电力差值指数:

$$\Delta E_e \equiv -A + \omega = (\mu + \eta)^2 / 2\eta$$

对于定域指数, 应用 Fukui 函数和二元描述符来表示,

Fukui 函数为电子密度 $\rho(\mathbf{r})$ 对电子数 N 的一阶微商, 即:

$$f(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_v$$

二元描述符电子密度 $\rho(\mathbf{r})$ 对电子数 N 的二阶微商, 即:

$$f^{(2)}(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial^2 \rho(\mathbf{r})}{\partial N^2} \right)_v$$

由于 Fukui 函数是非连续的, 根据有限差分近似, $f(\mathbf{r})$ 可化为:

亲电 Fukui 函数:

$$f^-(\mathbf{r}) = \rho_{N-1}(\mathbf{r}) - \rho_N(\mathbf{r})$$

和亲核 Fukui 函数:

$$f^+(\mathbf{r}) = \rho_{N+1}(\mathbf{r}) - \rho_N(\mathbf{r})$$

其中 $\rho_{N-1}(\mathbf{r})$ 表示分子体系为阳离子时的电子密度、 $\rho_N(\mathbf{r})$ 表示分子体系为中性时的电子密度、 $\rho_{N+1}(\mathbf{r})$ 表示分子体系为阴离子时的电子密度。二元描述符在有限差分近似下则可写为:

$$f^{(2)}(\mathbf{r}) = f^+(\mathbf{r}) - f^-(\mathbf{r})$$

式中 $f^{(2)}(\mathbf{r}) < 0$ 的区域表示为化学反应中容易失去电子的亲核活性部位, $f^{(2)}(\mathbf{r}) > 0$ 的区域表示为化学反应中容易得到电子的亲电活性部位。所有的计算使用 Gaussian03^[7] 程序完成。丹皮酚及其六种丹皮酚金属

配合物 (MPae₂, M=Mg, Cu, Cd, Ni, Zn, Ca) 的几何构型和光谱见文献^[8]。

2 结果与讨论

2.1 前线分子轨道和概念 DFT 活性指数分析

分子轨道理论认为, 最高占据轨道 (HOMO) 和最低空轨道 (LUMO) 及其附近的分子轨道对分子体系的生物活性有着重要影响。研究前线分子轨道的性质可以为确定分子的活性部位以及探讨分子间相互作用机制提供重要信息, 另外, 物质处于过渡态时化学势最高 (化学硬度最小), 处于稳定态时则化学势最低 (化学硬度最大), 而化学反应的方向是优先生成具有较大硬度 (最稳定) 的产物, 即物质的化学势越高、化学硬度越小, 其反应活性就越强。为了比较各金属配合物与配体的反应活性差异, 我们计算了它们的前线分子轨道能级差和概念 DFT 活性指数 (见表 1)。

由表 1 可以看出, 各金属配合物的 HOMO 和 LUMO 能量均为负值, 说明配合物电子状态是稳定的。配合物的稳定性与 HOMO 和 LUMO 轨道的能级差 E_{gap} 有密切关系, 分子轨道能隙越小, 反应活化性越高。对于所计算的金属配合物, 与丹皮酚单体相比, E_{gap} 有不同程度的减小, 即电子跃迁所需能量越小, 这类配合物的 UV-Vis 吸收峰红移得到支持。另外, 形成金属配合物后, 各配合物的化学势 μ 都变大, 化学硬度 η 都变小, 即各配合物稳定性变低, 反应活性较丹皮酚强, 并预示其抗氧化性提高。

表 1 丹皮酚及其金属配合物体系的概念 DFT 活性指数分析 (单位: a.u.)

Species	E_{HOMO}	E_{LUMO}	E_{gap}	μ	η	ω	ΔE_n	ΔE_c
Pae	-0.23648	-0.06663	0.16985	-0.15156	0.16985	0.06762	0.000985	0.30410
NiPae ₂	-0.20796	-0.06971	0.13825	-0.13884	0.13825	0.06971	1.24E-06	0.27767
CuPae ₂	-0.21453	-0.06498	0.14955	-0.13976	0.14955	0.06530	0.000321	0.27983
MgPae ₂	-0.21767	-0.06720	0.15047	-0.14244	0.15047	0.06742	0.000215	0.28509
ZnPae ₂	-0.21825	-0.06711	0.15114	-0.14268	0.15114	0.06735	0.000237	0.28560
CaPae ₂	-0.20966	-0.05968	0.14998	-0.13467	0.14998	0.06046	0.000781	0.27012
CdPae ₂	-0.2156	-0.06393	0.15167	-0.13977	0.15167	0.06440	0.000467	0.28000

2.2 前线分子轨道、Fukui 函数以及二元描述符的图形比较

HOMO 具有优先提供电子的作用, 而 LUMO 具有优先接受电子的作用, 因此, 由前线分子轨道电子云密度分布图可以预测体系的活性部位。由于 CuPae_2 与 NiPae_2 的前线分子轨道图基本相似; 另外, MgPae_2 、 CdPae_2 、 ZnPae_2 和 CaPae_2 的前线分子轨道图也类似。图 2 绘出了 NiPae_2 和 CaPae_2 体系的前线分子轨道图。由图 2 可知, NiPae_2 的 HOMO 轨道的电子云主要集中在苯环的 C、Ni 以及与 Ni 配位的 O 原子上, 而 LUMO 轨道的电子云主要集中在 Ni 以及与 Ni 配位的 O 原子上, 其活性区域主要在分子中心。而 CaPae_2 的 HOMO 和 LUMO 轨道的电子云主要分布在两个配体上, 其活性区域分布在配体上。这两种金属配合物的 HOMO 和 LUMO 轨道图相差较大, 其差别主要源于金属 M 离子对轨道的贡献有所不同。在 NiPae_2 的前线轨道中 Ni 贡献较多, 而在 CaPae_2 中 Ca 贡献的较少。

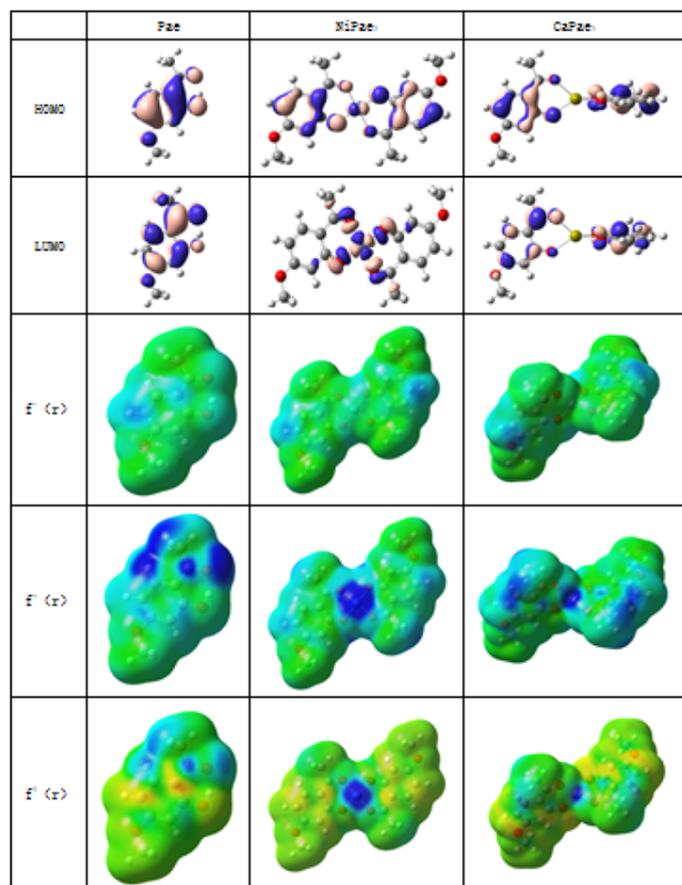


图 2 Pae, NiPae_2 和 CaPae_2 的前线分子轨道、亲核 Fukui 函数、亲电 Fukui 函数以及二元描述符的区域图像

Fukui 函数不仅能够测定分子的反应活性位置和强弱, 还可以进一步确定活性区域的亲核或亲电特性, 即 r 处 $f^-(r)$ ($f^+(r)$) 越大, 则此区域更容易受到亲核 (亲电) 攻击, 更易得到 (失去) 电子。二元描述符 $f^2(r)$ 则能同时有效描述分子的亲核和亲电区域的分布情况, 从而能预测体系的反应活性部位。图 2 中分别作 Pae、

NiPae_2 和 CaPae_2 的亲电 Fukui 函数、亲核 Fukui 函数以及二元描述符的区域图像。由图可以看出: 丹皮酚与金属配合物的亲电攻击区域基本一致; Pae 的亲核攻击区域主要分布。

在羰基上的碳原子和氧原子上, 而 NiPae_2 和 CaPae_2 的亲核攻击区域主要在中间的金属离子区域。二元描述符 $f^2(r) > 0$ 表示易得到电子的亲核攻击部位, 图中蓝色区域所示; $f^2(r) < 0$ 为易失去电子的亲电攻击部位, 图中黄色部位所示; Pae 的亲核攻击区域主要分布在羰基上的碳原子和氧原子上, 亲电攻击区域主要在羟基上; NiPae_2 和 CaPae_2 的亲核攻击区域主要分布在中心的金属离子区域, 亲电攻击区域分布在苯环及甲氧基上。形成 NiPae_2 后, 其亲核攻击活性中心转移到了金属离子上, 这是否是 NiPae_2 的抗氧化活性高于配体的原因有待进一步的探讨。

3 结论

用 B3LYP 方法, 在 LanL2DZ/6-311+G(d, p) 水平上, 研究了丹皮酚和 6 种金属 (M=Mg, Cu, Cd, Ni, Zn, Ca) 离子结合成 MPae_2 配合物反应活性的差异。通过比较 Pae 与 MPae_2 体系的概念 DFT 活性系数分析表明, 与 Pae 相比, MPae_2 的 HOMO 和 LUMO 轨道的能级差 E_{gap} 都有不同程度的减小, 化学势 μ 都变大, 化学硬度 η 均有所减小, 表明 MPae_2 的稳定性变低, 反应活性变强, 二元描述符的图像显示金属配合物的亲电部位主要在中间的金属离子上。

参考文献:

- [1] 孙言才, 沈玉先, 孙国平. 丹皮酚的主要药理活性研究进展 [J]. 中成药, 2004, 26(7): 579-203.
- [2] 胡春弟, 张杰. 丹皮酚的药理作用及合成研究进展 [J]. 化学与生物工程, 2009, 26(8): 16-03.
- [3] Becke A D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior [J]. Phys Rev A 1988, 38: 3098-3100.
- [4] Andersson M P, Uvdal P. New scale factors for harmonic vibrational frequencies using the B3LYP density functional method with the triple- ζ basis set 6-311+G(d,p) [J]. J Phys Chem A, 2005, 109: 2937-2941.
- [5] Hay P J, Wadt W R. Abinitio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for the transition metal atoms Sc to Hg [J]. J Chem Phys, 1985, 82: 270-276.
- [6] 刘述斌. 概念密度泛函理论及近来的一些进展 [J]. 物理化学学报, 2009, 25: 590-600.
- [7] Frisch M J, Trucks G W, Schlegel H B.; et al. Gaussian 03, Revision D. 02. Pittsburgh, PA: Gaussian, Inc. 2003.
- [8] 陈广萍, 蒋刚, 杜继广. 丹皮酚金属配合物的结构和光谱的理论研究 [J]. 西南民族大学学报自然科学版, 2012, 38(5): 814-818.

基金项目: 贵州省教育厅青年人才基金项目 (项目编号: 黔教合 KY 字 [2017]329)