

四氢小檗碱的三维结构和核磁共振的理论研究

徐为人^{1,2}, 刘成卜^{1*}, 王建武^{1*}

(1. 山东大学化学与化工学院, 山东 济南 250100; 2. 天津药物研究院, 天津 300193)

摘要: 目的 阐明四氢小檗碱的三维结构, 验证理论计算核磁共振的可靠性。方法 以 B3LYP/3-21G* 和 B3LYP/6-31G* 方法优化了分子结构, 以经验法、半经验法和密度泛函方法 (B3LYP/6-311+ G* *) 计算了碳和氢的化学位移。结果 2个水平的优化结构差异较小。核磁共振计算, 经验法的碳谱结果较好, 氢谱相对较差, 半经验法计算结果误差较大, 密度泛函方法的结果与实验值的相关性最好, 相对最大误差最小。结论 验证了密度泛函方法计算三维结构的可靠性。经验法是一种简便有效的预测常规结构化学位移的方法, 对于阐明复杂分子结构, 理论计算的作用更大。

关键词: 四氢小檗碱; 核磁共振; 密度泛函方法

中图分类号: R284.1 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2003)12-1068-04

Theoretical studies on 3D structure and NMR of tetrahydroberberine

XU Wei-ren^{1,2}, LIU Cheng-bu¹, WANG Jian-wu¹

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250100, China;

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Key words tetrahydroberberine (THB); NMR; density functional theory (DFT)

四氢小檗碱 (tetrahydroberberine THB) 来源于罂粟科植物延胡索 *Corydalis yanhusu* W. T. Wang 的块根, 具有多种药理作用, 对心律失常、心肌缺血、高血压、心力衰竭和脑缺血等均有治疗作用。四氢小檗碱也是进一步合成各种衍生物的重要中间体, 目前大部分由小檗碱氢化得到消旋产物, 四氢小檗碱的核磁共振氢谱很有代表性, 由于许多位置差异较小, 文献^[1~4]对于脂肪氢 (δ 2.5~3.5) 的归属不做辨认, 8位上 2个氢化学位移 (δ 4.24和3.52) 是一个不同寻常的现象, 如果没有其他相关谱的帮助是很难准确辨认的。从理论上研究该结构的化学位移, 一方面可以阐明四氢小檗碱的三维结构, 另一方面也能验证计算的可靠性。化合物核磁共振的理论预测研究, 国外有较多报道^[5~7], 而国内报道较少^[8,9]。我们研究了四氢小檗碱的三维结构, 并应用经验、半经验和密度泛函等 3种方法研究了四氢小檗碱的核磁共振氢谱和碳谱, 并与实验结果进行了比较。结果表明, 密度泛函方法是一个较好的预测核磁共振氢谱和碳谱方法, 对于确定复杂结构具有重要的参考意义。

1 计算方法

四氢小檗碱是消旋体, 我们对 2个光学对映体结构分别进行了量子化学优化计算, 在密度泛函 B3LYP/3-21G* 水平优化的基础上, 进一步以 B3LYP/6-31G* 水平优化结构, 然后, 分别进行了 NMR 的量子化学计算和半经验计算。量子化学计算是用 GIAO 方法在 B3LYP/6-311+ G* 水平进行的, 得到绝对化学位移值, 为了与实验值相比, 将四甲基硅烷 (TMS) 用同样的方法和基组水平进行结构优化和 NMR 计算, 得到相对化学位移值。量子化学计算以 Gaussian 98 A.11 程序进行。半经验 NMR 计算以 Hyperchem 7.0 程序包进行, 直接得到相对化学位移。另外, 在将四氢小檗碱的平面结构在 Chemoffice 2002 软件中模拟 ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 谱, 得到化学位移的经验计算值。

半经验和量子化学方法计算能够得到 R-THB 和 S-THB 的化学位移, 考虑到消旋体的对称性, 为了与实验结果比较, 将 2个对映体相应原子的化学位移平均处理, 再计算平均值与实验值之差 Δ 。以 Chemoffice 软件计算的化学位移的经验值直接与实验值计算得到差值 Δ 。以误差的绝对值计算平均绝对误差, 以误差的绝对值除以对应的实验值得到相

* 收稿日期: 2003-05-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No20133020)

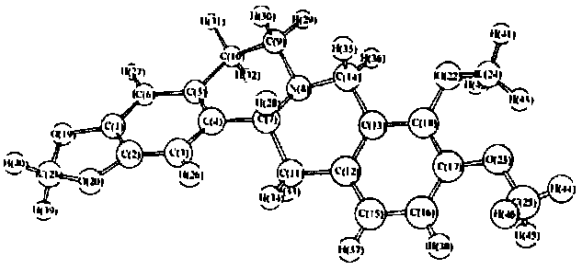
作者简介: 徐为人 (1965-), 男, 江苏吴江人, 天津药物研究院副研究员, 山东大学化学与化工学院博士研究生, 主要从事抗菌药物的结构设计和活性评价工作。Tel (022) 23003529 Fax: (022) 23006861 E-mail: xw@tj.cnumin.net

* 通讯作者 Tel (0531) 8361398 Fax: (0531) 8364464 E-mail: cbliu@sdu.edu.cn

对百分误差

2 结果和讨论

2.1 四氢小檗碱的三维结构: 四氢小檗碱是 *R* 和 *S* 的一对消旋体,图 1列出了以 B3LYP/6-31G* 水平优化的结构 表 1和 2分别列出了 2个结构的几何参数: 键长和二面角数据。 并比较了 B3LYP/3-21G* 和 B3LYP/6-31G* 2个水平的计算结果的差异。 结果表明, 2个水平计算的几何结构差异较小,键长和键角基本一致,个别二面角差异稍大(5°)。 一般对于 B3LYP/6-31G* 水平的计算结果的可靠性比较认可,由于 B3LYP/3-21G* 水平的计算远远快于 B3LYP/6-31G* 水平,对于较大的分子体系,以 B3LYP/6-31G* 计算非常困难,所以用 B3LYP/3-21G* 水平计算分子的三维结构是行之有效的办法



R 四氢小檗碱, R-T HB
R-tetrahydroberberine

图 1 密度泛函方法在 B3LYP/6-31G* 水平优化的 R-四氢小檗碱的结构及其原子标号

Fig. 1 Labels of R-THB optimized by DFT at level of B3LYP/6-31G*

2.2 四氢小檗碱的核磁共振碳谱和氢谱

2.2.1 碳化学位移: 见表 3, 4 表中列出了半经验法和量子化学方法计算的 *R*-THB, *S*-THB的化学位移平均值及其与实验值之差 Δ: 列出了碳化学位移的经验值及其与实验值计算差 Δ, 结果表明, 以经验法 (Chemoffice 软件), 半经验法 (Hyperchem 7.0 软件) 和量子化学法 (Gaussian 98 软件) 计算的碳化学位移, 绝对误差分别为 3.9±3.2, 11.9±7.6 和 5.8±3.8, 相对误差百分率分别为 (4.8±4.6)%, (11.3±6.2)% 和 (6.2±4.1)%, 最大相对误差分别为 19.7%, 27.8% 和 15.9%, 计算值和实验值的相关系数分别为 0.992, 0.990 和 0.997 上述结果说明, Chemo office 软件模拟的碳化学位移比较准确, 绝对误差和相对误差百分率的平均值均小于量子化学计算, 其缺点是误差的分布规律性差, 与实验值相比, 正负误差几乎各半, 因此相关系数稍差, 但仍不失为一种十分有用的工具 Hyperchem 7.0 软件半经验法

计算的结果各方面指标相对较差, 但其计算量不大, 对于经验法无法估算的体系还是可用的 量子化学与经验法计算结果相比, 虽然绝对误差和相对误差百分率的平均值略大, 但其最大相对误差较小, 几乎全部为正误差, 并且相关系数较高, 因此, 对于差异较小的结构判断时可靠性会更高一些

表 1 不同水平的密度泛函方法优化的四氢小檗碱对映体的键长 nm

Table 1 Bond lengths of THB enantiomers optimized by DFT nm				
键	<i>R</i> 四氢小檗碱		<i>S</i> 四氢小檗碱	
	B3LYP/3-21G*	B3LYP/3-31G*	B3LYP/3-21G*	B3LYP/3-31G*
C1-C2	0.139	0.139	0.139	0.139
C1-C6	0.137	0.138	0.137	0.137
C1-O19	0.140	0.137	0.140	0.137
C2-C3	0.137	0.138	0.137	0.137
C2-O20	0.140	0.137	0.140	0.137
C3-C4	0.141	0.141	0.140	0.141
C4-C5	0.140	0.140	0.140	0.140
C4-C7	0.152	0.152	0.152	0.152
C5-C6	0.141	0.140	0.140	0.141
C5-C10	0.152	0.150	0.151	0.151
C7-N8	0.148	0.147	0.149	0.146
C7-C11	0.154	0.153	0.154	0.154
N8-C9	0.147	0.147	0.148	0.145
N8-C14	0.147	0.145	0.147	0.145
C9-C10	0.153	0.153	0.155	0.152
C11-C12	0.152	0.151	0.152	0.151
C12-C13	0.140	0.140	0.140	0.140
C12-C15	0.139	0.139	0.139	0.139
C13-C14	0.151	0.151	0.151	0.151
C13-C18	0.139	0.139	0.139	0.139
C15-C16	0.139	0.139	0.139	0.139
C16-C17	0.139	0.139	0.139	0.139
C17-C18	0.140	0.140	0.140	0.141
C17-O23	0.139	0.136	0.139	0.136
C18-O22	0.139	0.137	0.139	0.137
O19-C21	0.147	0.143	0.147	0.143
O20-C21	0.147	0.143	0.147	0.143
O22-C24	0.147	0.142	0.147	0.143
O23-C25	0.145	0.141	0.145	0.141

表 2 不同水平的密度泛函方法优化的四氢小檗碱对映体的二面角 (°)

Table 1 Dihedral angles of THB enantiomers optimized by DFT (°)				
键	<i>R</i> 四氢小檗碱		<i>S</i> 四氢小檗碱	
	B3LYP/3-21G*	B3LYP/3-31G*	B3LYP/3-21G*	B3LYP/3-31G*
C5-C4-C7-N8	45.7	45.5	-2.8	-5.4
C4-C7-N8-C9	-29.6	-31.7	37.2	39.2
C4-C7-N8-C14	-162.1	-162.8	166.8	166.3
C4-C7-C11-C12	-178.4	-177.6	177.7	176.9
C7-C11-C12-C13	20.8	18.8	-22.8	-20.6
C12-C13-C14-N8	13.8	14.7	-14.2	-16.1
C18-C17-O23-C25	-2.9	-1.9	-1.8	-1.6
C17-C18-O22-C24	53.8	68.9	52.4	68.6

表 3 不同方法计算的四氢小檗碱中碳原子的化学位移

Table 3 Chemical shifts of carbon in THB from different calculation methods or experiments

原子标号	半经验方法				密度泛函方法				经验方法		实验值 ^[1]
	R-THB	S-THB	平均	Δ	R-THB	S-THB	平均	Δ	THB	Δ	
C-1	157.4	157.7	157.6	11.4	154.8	152.7	153.7	7.5	146.0	-0.2	146.2
C-2	157.4	157.6	157.5	11.5	155.4	153.8	154.6	8.6	144.5	-1.5	146.0
C-3	129.6	128.4	129.0	23.5	108.7	110.7	109.7	4.2	115.5	10	105.5
C-4	147.9	150.2	149.0	18.1	141.6	139.4	140.5	9.6	129.0	-1.9	130.9
C-5	145.0	148.7	146.8	19.0	143.0	136.0	139.5	11.7	134.0	6.2	127.8
C-6	128.2	127.7	128.0	19.6	112.9	113.3	113.1	4.7	114.2	5.8	108.4
C-7	57.3	56.7	57.0	-2.6	60.7	64.2	62.4	2.8	60.6	1.0	59.6
C-9	53.0	55.8	54.4	3.0	55.1	54.9	55.0	3.6	55.6	4.2	51.4
C-10	28.4	29.7	29.1	-0.4	33.2	35.3	34.2	4.7	31.8	2.3	29.5
C-11	33.0	32.4	32.7	-3.7	39.4	43.2	41.3	4.9	38.3	1.9	36.4
C-12	145.3	145.2	145.2	16.5	137.2	136.5	136.8	8.1	134.0	5.3	128.7
C-13	138.2	138.6	138.4	10.6	139.7	138.8	139.3	11.5	122.3	-5.5	127.8
C-14	48.7	49.1	48.9	-4.5	57.4	59.8	58.6	5.2	42.9	-10.5	53.4
C-15	135.5	135.6	135.6	11.8	128.8	128.5	128.6	4.8	120.9	-2.9	123.8
C-16	128.6	128.8	128.7	17.6	110.9	112.4	111.6	0.5	113.5	2.4	111.1
C-17	160.3	160.2	160.3	15.1	159.0	159.4	159.2	14.0	144.5	-0.7	145.2
C-18	159.7	159.6	159.7	9.4	153.3	151.7	152.5	2.2	148.0	-2.3	150.3
C-21	128.8	128.5	128.7	28.0	105.9	105.9	105.9	5.2	91.3	-9.4	100.7
C-24	67.2	67.2	67.2	7.1	59.4	59.6	59.5	-0.6	56.3	-3.8	60.1
C-25	60.8	60.3	60.5	4.7	56.4	56.3	56.4	0.6	56.3	0.5	55.8

表 4 不同方法计算的四氢小檗碱中氢原子的化学位移

Table 4 Chemical shifts of proton in THB from different calculation methods or experiments

原子标号	半经验方法				密度泛函方法				经验方法		实验值 ^[1]
	R-THB	S-THB	mean	Δ	R-THB	S-THB	mean	Δ	THB	Δ	
H-26	6.36	6.47	6.42	-0.31	7.03	6.74	6.89	0.16	6.47	-0.26	6.73
H-27	6.41	6.48	6.45	-0.13	6.65	6.69	6.67	0.09	6.47	-0.11	6.58
H-28	2.81	2.72	2.77	-0.73	3.57	3.48	3.53	0.03	4.29	0.79	3.50
H-29	2.88	3.41	3.15	-	2.91	2.72	2.82	-	2.69	-	2.5-3.5
H-30	2.54	2.51	2.53	-	3.29	2.81	3.05	-	2.69	-	2.5-3.5
H-31	2.07	2.26	2.17	-	2.41	3.21	2.81	-	2.65	-	2.5-3.5
H-32	2.57	1.83	2.20	-	3.17	2.6	2.89	-	2.65	-	2.5-3.5
H-33	2.29	2.57	2.43	-	3.33	2.97	3.15	-	2.94	-	2.5-3.5
H-34	2.02	2.29	2.16	-	3.14	2.84	2.99	-	2.94	-	2.5-3.5
H-35	3.23	2.95	3.09	-1.15	4.24	3.98	4.11	-0.13	3.62	-0.62	4.24
H-36	3.44	3.71	3.58	0.06	3.96	3.74	3.85	0.33	3.62	0.10	3.52
H-37	6.37	6.43	6.40	-0.44	7.09	6.99	7.04	0.20	6.45	-0.39	6.84
H-38	5.64	5.63	5.64	-1.15	6.68	6.55	6.62	-0.17	6.42	-0.37	6.79
H-39	6.59	6.75	6.67	0.76	6.24	6.04	6.14	0.23	5.9	-0.01	5.91
H-40	6.78	6.6	6.69	0.78	6.03	6.18	6.11	0.20	5.9	-0.01	5.91
H-41	3.79	3.73	3.76	-0.08	3.90	3.97	3.93	0.09	3.73	-0.11	3.84
H-44	3.02	3.02	3.02	-0.82	3.83	3.77	3.80	-0.04	3.73	-0.11	3.84

2.2.2 氢的化学位移: 见表 4 同碳谱方法计算各项参数, 实验结果来源于文献^[1]。以经验法 (Chemoffice 软件) 半经验法 (Hyperchem 7.0 软件) 和量子化学法 (Gaussian 98 软件) 计算的氢化学位移, 绝对误差分别为 0.22±0.23, 0.55±0.40 和 0.13±0.09, 相对误差百分率分别为 (4.9±5.9)%, (11.7±9.2)% 和 (2.6±2.1)%, 最大相对误差分别为 22.6%, 27.1% 和 9.4%, 计算值和实验值的相关系数分别为 0.976, 0.930 和 0.995。结果表明,

Chemoffice 软件模拟的氢化学位移与碳相比, 相对误差百分率基本一致, 说明准确度在同一水平上, 但相关系数下降较大, 与 Hyperchem 7.0 软件半经验法的结果相比, 仍有较大的优势。量子化学与经验法的计算结果相比, 氢化学位移比较准确, 绝对误差、最大相对误差、相对误差和相关系数等各项指标都明显改善。由于氢谱在判断结构方面十分重要, 因此, 量子化学计算预测的核磁共振结果具有非常重要的参考价值。

对于 8 位上的 2 个氢 (三维结构中的 H-35 和 H-36), 实验测定值分别为 4.24 和 3.52, Chemoffice 软件无法从立体的角度加以区分, 模拟值均为 3.62 而量子化学计算能够从三维结构上加以区分, 分析三维结构可以发现, H-35 和 H-36 处在分子的 2 侧, 在空间上受到不同化学环境的影响, 比如 OCH₃ 的影响, O-22 与 H-35 的距离, R-THB 和 S-THB 分别为 0.287, 0.289 nm, O-22 和 H-36 的距离, R-THB 和 S-THB 分别为 0.257, 0.253 nm, 化学环境不同导致了化学位移的差别, 2 个氢的计算值分别为 4.11 和 3.85, 与实验结果有可比性。不借助其他相关图谱的帮助, 从平面结构上看, 要区分四氢小檗碱结构中的 H-28 和 H-35/H-36, H-31/H-32 和 H-33/H-34, H-26 和 H-27 是很困难的, Chemoffice 软件的主要误差也在于此, 量子化学从三维结构出发, 可以对各个氢的位移进行预测, 对于辨认实验氢谱也有较大的参考作用。

从量子化学计算的核磁共振结果来看, 尽管与实验结果的相关性较好, 碳和氢谱的最大相对误差分别为 15.9% 和 9.4%, 均是 3 种方法中最小的, 但当结构差别很小时, 这样的误差还是有可能导致判断错误的, 有必要对计算误差的来源进行分析。从实验测定的角度考虑, 测定的是一段时间内各原子所处的化学环境的平均值, 不同的溶剂对测定结果略有影响, 本体系中没有活泼质子, 溶剂的影响相对较小。从计算方法的角度考虑, 误差的来源至少有 3 个方面: 第一, 计算方法本身包含有近似和基组的误差, 包括优化构型的误差; 第二, 没有考虑溶剂的效应; 第三, 没有考虑分子的运动性质, 分子是无时无刻不在运动的, 分子的运动可以带来分子间的相互作用和分子内几何结构的改变, 都能引起核磁共振信号的变化, 实验测定的是大几率结构的表现, 是最低能量构型附近结构的化学位移的集合, 由于分子的运动, 同一个碳原子上的氢往往表现同样的化学位移, 而量子化学计算, 只能得到单一的优化构象, 从一个结构去模拟一群构象的平均表现, 肯定会产生误差。

然而, 量子化学目前还是最精确的核磁共振信号预测手段, 特别是对于一些空间结构复杂及含多种元素的分子, 经验方法往往无法考虑空间的影响, 或受到参数的限制, 而量子化学计算可以不受上述因素的影响, 能够模拟在其计算能力范围内的各种

元素的化学位移。对照预测的实验结果, 一方面验证了化合物三维结构和核磁共振理论计算方法的可靠性, 另一方面, 对于新的复杂分子, 可用利用计算结果帮助判断结构。

3 结论

以密度泛函方法优化了四氢小檗碱的三维结构, 并以经验法、半经验法和量子化学 (密度泛函方法) 计算了其碳和氢的化学位移, 结果表明, B3LYP/3-21G* 和 B3LYP/6-31G* 两个水平优化的四氢小檗碱几何结构差异较小, 键长、键角和二面角基本一致。经验法计算的碳化学位移与实验值吻合较好, 氢化学位移相对较差, 但优于半经验法的计算结构, 说明这是一种简便有效的预测化学位移方法。密度泛函方法在 B3LYP/6-311++ G* 水平计算的碳和氢的化学位移, 与实验值的相关性较好, 相对最大误差最小, 平均相对误差较小, 这一方面说明了三维结构理论优化的可靠性, 另一方面说明理论计算结果对于判断复杂结构有很好的参考意义。

References

- [1] Sun W B, Zhang C, Wang Q F, *et al.* NMR studies of tetrahydroberberine enantiomers [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 1997, 28(3): 132-135.
- [2] Kametani T, Noguchi I. Studies on the syntheses of heterocyclic compounds [J]. *J Chem Soc*, 1969, (C): 2036-2038.
- [3] Cushman M, Dekow F W. Synthesis of (±)-thalictrovine, berberine, and (±)-canadine from a common intermediate [J]. *J Org Chem*, 1979, 44(3): 407-409.
- [4] Narasimban N S, Mali R S, Kulkarni B K. Synthetic application of lithiation reaction -XVI, synthesis of (±)-tetrahydropalmatine, (±)-canadine, (±)-stylopine and (±)-sinactine [J]. *Tetrahedron*, 39(12): 1975-1983.
- [5] Cheeseman J R, Trucks G W, Keith T A, *et al.* A comparison of models for calculating nuclear magnetic resonance shielding tensors [J]. *J Chem Phys*, 1996, 104: 5497.
- [6] Wiberg K B, Hammer J D, Zlm K W, *et al.* NMR chemical shifts. 3. A comparison of acetylene, allene, and the higher cumulenes [J]. *J Org Chem*, 1999, 64: 6394.
- [7] Ando I, Kuroki S, Kurosu H, *et al.* NMR chemical shift calculation and structural characterizations of polymers [J]. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc*, 2001, 39: 79-133.
- [8] Tan X J, Wang H Q, Jiang H L, *et al.* Structure assignment of 8-OH phlegmariine B-A combined NMR and density functional theory investigation [J]. *Acta Chem Sin* (化学学报), 2000, 58(11): 1386-1392.
- [9] Liao X W, Liang X Q, Wang Y, *et al.* Theoretical study of nuclear magnetic resonance spectra of isoflavone derivatives with m-substituents on B ring [J]. *J Sichuan Normal Univ - Nat Sci* (四川师范大学学报·自然科学版), 2002, 25(6): 632-636.