

# 抗癌药物分子中活性基团的电子结构 和活泼原子模式

李俊篋 杨融生

(化学系)

陈元柱 徐本杰

(中国科学院 福建物质结构研究所)

## 提 要

本文总结了七种抗癌活性基团的结构特征并对它们的电子结构进行了半经验的量子化学计算, 得出这些活性基团的亲电性质, 计算了原子活性指标 $Sr^*(N)$ , 并对活泼原子进行了化学加成实验验证, 提出了抗癌药物通过其活性基团中的活泼原子与机体蛋白中的氨基酸反应的模式。

**关键词:** 电子结构, 抗癌药物, 抗癌机理

在从植物提取的天然有机抗癌药物的结构化学研究中, 已经看出其抗癌活性跟这些药物分子中的部分共轭五(六)元张力环有关系。<sup>[1-5]</sup>本文从活性基团电子结构的计算所得到的化学反应活性规律, 提出了抗癌药物的活性原子亲电加成模式, 并从理论和实验上给以初步验证。

## 一、活性基团的结构特征

由晶体结构数据,<sup>[2,4-20]</sup>归纳出抗癌活性基团结构有如下特征:

1. 在不同抗癌母体分子中其结构(键长、键角)基本相同。例如,  $\alpha$ -亚甲基环戊酮和 $\alpha$ -亚甲基环戊酯在12种不同抗癌药物分子中, 两个活性基团中键长的变化约在 $\pm 0.03 \text{ \AA}$ 以内。环内键角的变化约在 $\pm 2^\circ$ 以内。这种活性基团结构的独立性为简化药物分子电子结构的计算提供了依据。

2. 具有部分共轭的张力环结构。环中一般有4个原子处在同一平面上, 共轭链的键长比 $\sigma$ 单键键长明显缩短, 这是存在 $\pi$ 共轭的证据; 环内键角比较接近 $Sp^3$ 杂化要求的 $109.5^\circ$ , 而不是 $Sp^2$ 杂化所要求的 $120^\circ$ , 因此, 活性基团存在着 $\sigma$ 键和 $\pi$ 键不协调的张力。消除这些张力, 究竟由 $\pi$ 共轭键的破坏以形成饱和的 $SP^3$ 杂化环骨架, 还是 $\sigma$ 键断裂以维持共轭原子的 $Sp^2$ 杂化骨架, 将由下面的量化计算结果予以阐明。

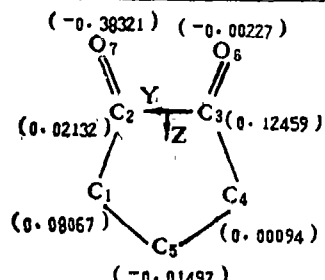
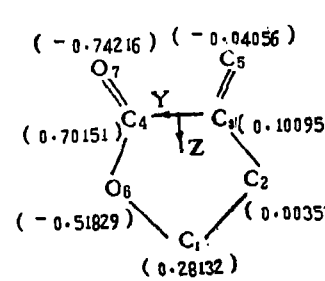
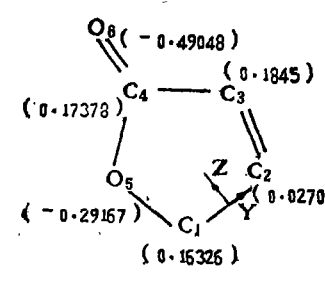
3. 活性基团总是以其非共轭原子联结在萜类或其它环上, 这样既增强其稳定性, 又使

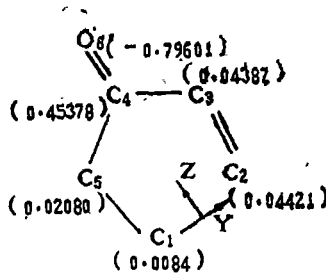
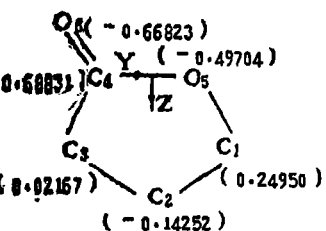
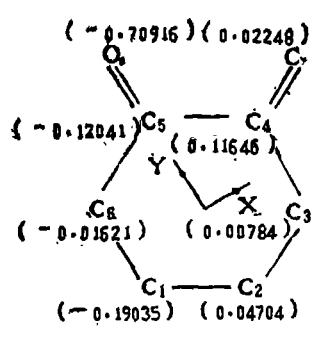
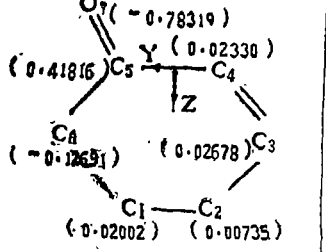
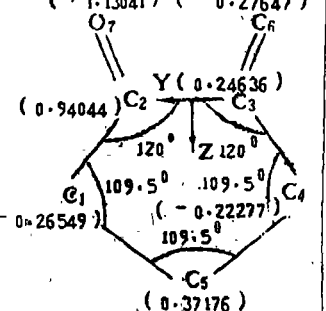
其共轭部分处于有利化学反应的药物分子骨架的外侧。

## 二、活性基团电子结构的计算

抗癌活性基团几何构型的独立性不是偶然的,说明活性基团分子碎片的局部非定域轨道与母体药物分子的其它分子轨道间没有明显混合;而且,由于活性张力环 $\pi$ 键和 $\sigma$ 键的不稳定性可知这些分子碎片轨道处于弱成键和弱反键的母体分子的前线轨道区域。因此,作为一种有效的近似,可以从活性基团电子结构的计算来研究药物分子的化学活性和抗癌作用<sup>[21]</sup>。本文采用R. Hoffmann编制的电荷自洽EHMO程序和有关文献的晶体结构数据计算了7种活性基团和1种假想的无张力环的净电荷分布, HOMO、LUMO的能级和组成,结果列入表1。

表1 若干抗癌药物活性基团电子结构的计算结果

编号	活性基团及净电荷	母体药物文献	前线轨道能级和波函数
1		(2)	HOMO; E = -11.88eV (4) $\psi = -0.2844C_1(2p_x) + 0.1802C_2(2p_y) + 0.1270C_2(2p_x) - 0.2757C_3(2p_y) - 0.7324O_7(2p_y) - 0.5239O_7(2p_x)$ (9) LUMO; E = -10.13eV $\psi = -0.6258C_2(2p_x) - 0.1824C_3(2p_x) + 0.5605C_3(2p_x) + 0.6762O_7(2p_x)$
2		(10)	HOMO; E = -12.72eV (14) $\psi = -0.1762C_2(2p_x) - 0.3453C_3(2p_y) + 0.1104C_3(2p_x) + 0.1945C_4(2p_y) - 0.2599O_6(2p_y) - 0.2751O_6(2p_x) - 0.7153O_7(2p_y) - 0.3282O_7(2p_x)$ LUMO; E = -9.8487eV $\psi = -0.2600C_3(2p_x) - 0.6650C_4(2p_x) + 0.5917C_5(2p_x) + 0.3460O_6(2p_x) + 0.5328O_7(2p_x)$
8		(15)	HOMO; E = -12.12eV (16) $\psi = -0.2067C_3(2p_y) + 0.1557C_3(2p_x) + 0.1263C_4(2p_y) - 0.2883C_5(2p_y) - 0.8868O_6(2p_x)$ LUMO; E = -9.837eV $\psi = -0.6322C_2(2p_x) + 0.2345C_3(2p_x) + 0.5455C_4(2p_x) - 0.3855O_6(2p_x) - 0.5796O_6(2p_x)$

<p>4</p> 	<p>(11) HOMO: <math>E = -12.01\text{eV}</math>  (17) <math>\psi = 0.2504C_3(2p_y) - 0.1769C_3(2p_x) - 0.3582C_4(2p_y) + 0.3748C_5(2p_y) + 0.1301C_5(2p_x) + 0.7861O_6(2p_y) + 0.1035O_6(2p_x)</math>  LUMO: <math>E = -9.772\text{eV}</math>  <math>\psi = 0.6438C_2(2p_x) + 0.2485C_3(2p_x) + 0.6564C_4(2p_x) - 0.5104O_6(2p_x)</math></p>
<p>5</p> 	<p>(18) HOMO: <math>E = -12.76\text{eV}</math>  <math>\psi = -0.3662C_3(2p_x) + 0.1564C_4(2p_x) - 0.3336O_6(2p_x) - 0.6354O_6(2p_y) - 0.5105O_6(2p_z)</math>  LUMO: <math>E = -8.732\text{eV}</math>  <math>\psi = 0.8919C_4(2p_y) - 0.3951O_6(2p_x) - 0.6497O_6(2p_x)</math></p>
<p>6</p> 	<p>(19) HOMO: <math>E = -9.850\text{eV}</math>  <math>\psi = -0.7800C_1(2p_x) - 0.1611C_3(2p_x) + 0.2264C_6(2p_x) + 0.2617C_6(2p_x) - 0.3235C_6(2p_y) + 0.1542C_7(2p_x) - 0.2522O_7(2p_x)</math>  LUMO: <math>E = -8.899\text{eV}</math>  <math>\psi = 0.2123C_4(2p_x) - 0.1587C_4(2p_y) + 0.2639C_4(2p_x) - 0.2458C_5(2p_x) + 0.3827C_5(2p_y) - 0.5862C_5(2p_x) + 0.2207C_6(2p_x) - 0.3199C_6(2p_y) - 0.1625C_7(2p_x) - 0.2791O_7(2p_y) + 0.4794O_7(2p_x)</math></p>
<p>7</p> 	<p>(20) HOMO: <math>E = -11.57\text{eV}</math>  <math>\psi = -0.4840C_1(2p_y) + 0.4169C_2(2p_y) + 0.1690C_4(2p_y) + 0.5326C_6(2p_y) - 0.1853C_6(2p_x) - 0.1669O_7(2p_x)</math>  LUMO: <math>E = -10.04\text{eV}</math>  <math>\psi = -0.5931C_3(2p_x) + 0.1539C_4(2p_x) + 0.6733C_5(2p_x) - 0.5505O_7(2p_x)</math></p>
<p>8</p> 	<p>HOMO: <math>E = -10.57\text{eV}</math>  <math>\psi = -0.2688C_1(2p_y) + 0.2920C_1(2p_x) + 0.2632C_2(2p_x) - 0.1936C_3(2p_x) - 0.17175O_7(2p_x) + 0.2939C_4(2p_y) + 0.4626</math>  LUMO: <math>E = -9.387\text{eV}</math>  <math>\psi = 0.6913C_2(2p_x) + 0.2932C_3(2p_x) - 0.4987C_5(2p_x) - 0.3817O_7(2p_x)</math></p>

由计算结果看出上述活性基团电子结构的特点是：

1. 五元环活性基团HOMO的主要成分是羰基氧的孤对电子所占据的原子轨道，基本上是个非键的分子轨道；但它还含有少量与氧的轨道进行反键混合的骨架原子 $\sigma$ 成分，因此，其能级比氧的2P轨道能级高一些。LUMO由参与共轭的原子的 $\pi$ 型轨道组成，具有反键的 $\pi$ 轨道性质。

2. 模型8中HOMO的主要成分是骨架 $\sigma$ 键；LUMO仍为 $\pi^*$ ，但端原子成分降低，骨架原子成分提高。

3. 六元环活性基团的HOMO和LUMO也是分别以 $\sigma$ 成分和 $\pi^*$ 成分为主的轨道，但两个六元环由于环构型的平面性差异很大<sup>[19,20]</sup>，导致二者前线轨道能级和共轭范围明显不同。

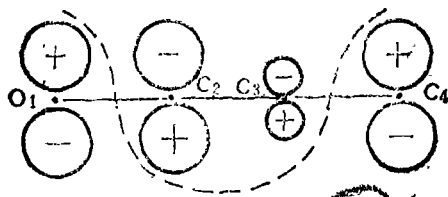
### 三、活泼原子模式及其实验验证

由抗癌活性基团电子结构的计算结果，可得出如下的反应活性规律，我们把这一规律称之为活性基团活泼原子模式：

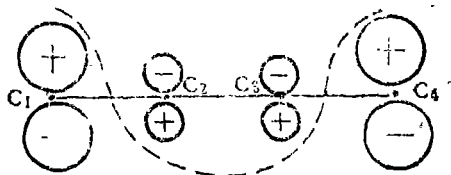
1. 含上述活性基团的抗癌药物是亲电型分子。因为，活性基团的 $\pi^*$ LUMO得到电子后破坏了共轭 $\pi$ 键，增加了 $Sp^3$ 杂化的 $\sigma$ 键结合，环骨架张力减小而趋于稳定；其HOMO是羰基氧原子轨道为主且与骨架 $\sigma$ 轨道反键结合的分子轨道，它失去电子的主要作用是改变 $>C=O$ 键的强弱，对消除环张力贡献不大。同时，氧原子电负性较大，2P轨道能量较低，要失去电子或与氧化性分子进行有效的反应都较困难。六元活性环虽然张力不明显，但是，改变不稳定的 $\pi^*$ 为稳定的 $\sigma$ 结合在能量上总是有利的。

2. 共轭链的端原子（或羰基）是活性基团亲电加成反应的活泼原子。活性基团LUMO一般由共轭链“ $O_1=C_2-C_3=C_4$ ”各原子的 $\pi$ 型轨道组成，其中， $C_2$ 和 $C_3$ （或 $C_4$ ）为环骨架原子。其LUMO的图形和节面分布与丁二烯LUMO相似：

活性基团LUMO图形

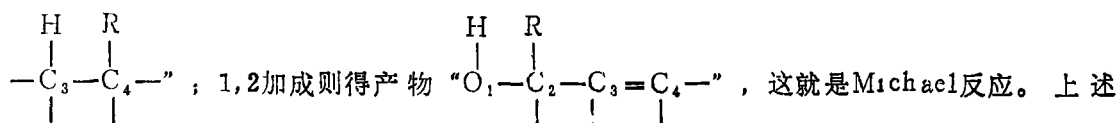


丁二烯LUMO图形



所不同的是前者在 $C_2$ 上也伸展较大。从净电荷分布看有两种情况：一种是 $O_1$ 电荷最负，3个C原子上均为较小的正值或接近零（如1号基团）；另一种是 $O_1, C_2$ 上分别有最大的正、负电荷（如2号基团）。可见，无论是轨道还是电荷控制的反应， $O_1, C_2, C_4$ 都可能是活泼原子，但 $C_2$ 总是在环骨架上，位阻较大，所以，1号类型的活性基团倾向于1,4加成，2号型基团倾向于1,2加成。当亲核基团HR与活性基团接近时，将电子转移到后者的LUMO上，并在

后者共轭链的O<sub>1</sub>, C<sub>4</sub>或O<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>发生轨道相互作用, 1, 4加成又经异构化后得产物 “O<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>”



的电子结构计算结果为抗癌活性基团通过其活泼原子进行Michael亲电加成反应的机理提供了理论依据。

3. 根据前线轨道理论, 在不同的活性基团中, 活泼原子亲电反应活性的大小, 不仅与LUMO在原子上的伸展程度(即系数C<sup>LU</sup>)有关, 还与其能量E<sub>LU</sub>的高低有关, 并可用前线超离域性S<sub>r'^(N)</sub>这一指标来估计。由HMO近似得

$$S_{r'^(N)} = \frac{2[C_r^{(LU)}]^2}{E_{LU} - \alpha} (-\beta)$$

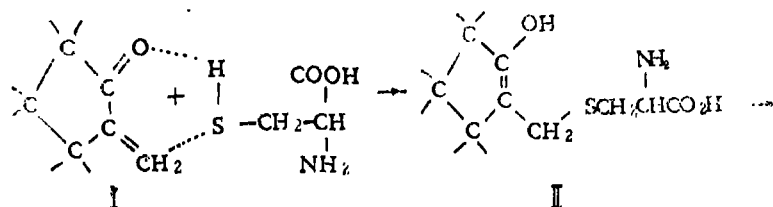
选取  $\alpha \sim \frac{1}{4} (3E_{C(2P)} + E_{O(2P)}) = -\frac{1}{4} \times (3 \times 11.4 + 14.8) = -12.25 \text{ e.v.}$ , 表2列出各种活性基团中活泼的原子的S<sub>r'^(N)</sub>值计算结果。可以看出, 编号6的活性六元环和假想无张力的五元环(编号8)在O<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>位上活性较低, 其余活性基团在这些原子上反应活性都比较高, 这些跟实验事实或经验预测都是一致的。

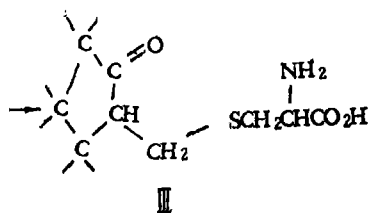
表2 活性基团活泼原子的S<sub>r'^(N)</sub>计算值(编号: O<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>=C<sub>4</sub>)

活性基团 编号	S <sub>r'^(N)</sub> (-β)			活性基团 编号	S <sub>r'^(N)</sub> (-β)		
	O <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>		O <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>
1	0.4314	0.3693	0.2964	5	0.2392	0.4522	0.4522*
2	0.2363	0.3680	0.2914	6	0.1372	0.2051	0.0158
3	0.2784	0.2466	0.3313	7	0.2743	0.4102	0.3183
4	0.2103	0.3477	0.3345	8	0.1018	0.3338	0.1739

\* 为“O<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>”中的O<sub>3</sub>值。

4. 实验验证: 参照[5]报道的方法, 用冬凌草甲素与L-胱氨酸进行反应, 产物为白色沉淀。产物和反应物经红外吸收光谱测试, 可以看到反应后半胱氨酸RSH中的S-H峰(2530cm<sup>-1</sup>)消失; 冬凌草甲素中活性基团的>C=CH<sub>2</sub>峰(1420cm<sup>-1</sup>)也消失, 但>C=O的1700cm<sup>-1</sup>峰仍存在, 且出现了1500cm<sup>-1</sup>附近的新峰, 估计是R<sub>3</sub>CSR'的C-S峰。由此可以推测其反应机理如下:





化合物(III)的单晶结构正在测定中,这一初步实验结果为活性基团的1,4亲电加成的活泼原子模式提供了一个实例,也与E. Fujita关于抗癌药Oridonia易于和L-半胱氨酸反应而不和核酸的碱基反应的实验一致<sup>[5]</sup>

#### 四、结 论

1. 所讨论的抗癌活性基团的LUMO为 $\pi$ 反键轨道,活性基团及其药物分子具有亲电性质,活性基团中 $\pi$ 共轭链的端原子(或羰基)是化学反应的活泼原子,并易于和机体氨基酸的亲核基团(如-SH)发生1,4亲电加成反应。这也是含该活性基团的药物抗癌(或毒害)作用的可能机理。

2. 具有氧等电负性大的原子为一端基的共轭链和部分共轭五(六)元环的内角张力是得到亲电活泼原子的必要条件,也是评价药物活性,改造或人工合成新药的一个出发点。

#### 参 考 文 献

- [1] 陈元柱, 吴兹武, 程培元, 有机化学, 待发表, (1987)。
- [2] 陈元柱, , 吴兹武, 程培元, 化学学报, 42, 625 (1984)。
- [3] 陈元柱, 徐本杰, 姚惟馨, 程培元, 许美娟, 化学学报, 43(12), 1190—1194 (1985)。
- [4] 陈元柱, 林玉娟, 张覃沐, 李继成, 结构化学, 2, 21 (1983)。
- [5] E. Fujita, Y. Nagao, K. Kaucko, S. Nakazawa, and H. Kuroda, Chem. Pharm Bull, 24(9), 2118—2127 (1976)。
- [6] 陈元柱, 姚元芳, 徐本杰, 程培元, 科学通报, 22, 1709—1713 (1985)。
- [7] 吴兹武, 陈元柱, 金人铃, 化学学报, 待发表。
- [8] 吴兹武, 陈元柱, 结构化学, 4(1), 9—11(1985)。
- [9] R. P. Kashyap, W. H. Watson, D. A. Grossie, M. Nodc, M. Sai, D. Fujita, K. Fuji, Acta cryst, C40, 515—517 (1984)。
- [10] A. J. Weinheimer, J. A. Matson, M. Poling, D. V. F. Heim, Acta Cryst, B38, 580 (1982)。
- [11] A. J. Mcpdailand K. D. Onan, J. Chem. Soc, Perkin II, 492 (1975)。
- [12] W. H. Watson and V. Zabel, Acta Cryst, B38, 834 (1982)。
- [13] W. H. Watson and V. Zabel, ibid, B38, 1608 (1982)。
- [14] S. Nagumo, K. I. Kawai, Y. Iitaka, ibid, B38, 1660 (1982)。
- [15] 汤德芳, 药学通报, 19(9), 43 (1984)。

- [16] 华子千, 徐小杰, 楼凤昌, 丁林生, 结构化学, 2(3), 197 (1983).  
[17] A.T.Mephail and K.D.Onan, J.Chem.Soc, Perkin I, 487 (1975).  
[18] S.M.Kupchan, J.Med Chem, 14, 1147 (1971).  
[19] R.A.Ivie, W.H.Watson, X.A.Dominguez, Acta Cryst, B30, 2891 (1974).  
[20] V.Zabel, W.H.Watson, M.Silva, Acta Cryst., B38, 584 (1982).  
[21] C.Petrongolo, B.Macchia, F.Macchia, and A.Martinelli, J.Med.Chem.  
20, 1645 (1977).

## The Electronic Structure and Active Atom Model of the Active Radical in Anticancerous Medicine Molecule

Li Junqian    Yang Rongsheng

(Department of Chemistry)

Chen Yuanzhu    Xu Benjie

(Fujian Institute of Research on the Structure of Matter, Academia Sinica)

### Abstract

In this paper, We Summarized the structural characterization of seven anti-cancerous active radicals and calculated their electronic structures by semi-experimental quantum chemistry method. The calculation results show that the active radicals have electrophilic properties. There is proposed the active atom model in the electrophilic addition reaction of the active radicals. The calculated values of the frontier superdelocalizability  $Sr^{(N)}$  and Biomimetic reaction of Rubescensine-A with L-cysteine come to support this model.

**Keywords:** electronic structure, anticancerous medicine,  
anticancerous mechanism