

4种四氢原小檗碱同类物的立体结构和量子化学对多巴胺受体的作用关系

宣建成、林光大 (中国科学院上海生物化学研究所, 上海 200031)

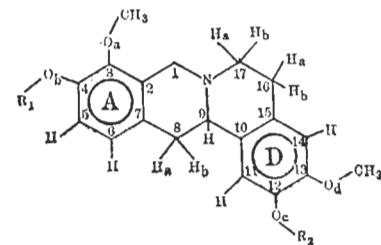
全国章、陈 燕 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

摘要 3种 *l*-THPB 对 DA 受体的作用强度为 *l*-SPD > *l*-CDL > *l*-THP, 而 *d*-THP 无效。用 X 射线衍射法确定 3 种 *l*-THPB 单晶结构的 N 朝 A 环平面下方, 手性碳的 H₉ 朝平面上方, 是与 DA 受体结合的专一立体结构; *d*-THP 的 N 和 H₉ 的朝向与 *l*-THPB 相反, 构成空间障碍。*l*-SPD 有两个 OH, 增加电子云密度、化学能量和药理效应, 由此设想它与 DA 受体结合的图象。

关键词 X 线衍射; 量子化学计算; 多巴胺受体; 左旋千金藤立定; 左旋紫堇达明; 左旋四氢巴马汀; 右旋四氢巴马汀; 结构-活性关系

消旋四氢巴马汀 (*dl*-tetrahydropalmatine, THP) 是中国传统中药东北延胡索 (*Corydalis ambigua*) 或延胡索 (*Corydalis turtschaninovii* Bess. f. Yanhusuo Y H Chou et C C Hsü) 的重要有效成份, 具有良好的镇静和安定作用⁽¹⁾, 并证实 *l*-THP 起重要作用, 而 *d*-THP 的作用不明显⁽²⁾。左旋四氢原小檗碱同类物 (*l*-tetrahydroprotoberberine, *l*-THPB) 包括 *l*-THP, 是脑内新型的多巴胺受体阻滞剂^(3,4), 而 *d*-THP 是较专一的 DA 排空剂^(5,6)。从而推论, *l*-THPB 和 *d*-THP 出现不同作用机理的药理效应, 是由不同构型所引起; 而 *l*-THPB 不同强度的药理作用是由于不同的取代基团导致立体结构变化的缘故。为了阐明这个设想, 必需有绝对构型和量子化学的数据支持它。关于 THPB 同类物的绝对构型研究, 梁栋材等人已测定过延胡索乙素 (*Corydalis B*)⁽⁷⁾ 和去氢紫堇碱 (dehydrocorydaline)⁽⁸⁾ 的结构。本文为了论证 THPB 的构效关系, 选用左旋千金藤立定 (*l*-stepholidine, *l*-SPD), 左旋紫堇达明 (*l*-

corydalmine, *l*-CDL), 代表 *l*-THPB 两个羟基和单羟基取代物 (图 1), *l*-THP 代表无羟基 THPB, *d*-THP 代表 THPB 右旋体, 对它们进行立体化学结构和量子化学计算, 试图探究它们的药理作用与 DA 受体图象的关系。



	R ₁	R ₂
<i>l</i> -stepholidine	H	H
<i>l</i> -corydalmine	H	CH ₃
<i>l</i> -tetrahydropalmatine	CH ₃	CH ₃
<i>d</i> -tetrahydropalmatine	CH ₃	CH ₃

Fig 1. Structures of 4 tetrahydroprotoberberines

方法和结果

THPB 样品的制备

1. *l*-SPD 从河谷地不容 (*Stephania intermedia*) 块根中分得的 *l*-SPD 纯品, 用甲醇精制, 自然结晶为片状晶体, mp 163°C, [α]_D-440°(C, 0.002, 吡啶)⁽⁹⁾。

2. *l*-CDL 从河谷地不容块根中分得的 *l*-CDL 纯品, 用乙醇精制, 自然结晶为菱形片状晶体, mp 172-3°C, [α]_D-351.6°(C, 0.0018, 乙醇)。

3. *l*-THP 从黄叶地不容 (*Stephania viridiflava*) 块根中分得的 *l*-THP 纯品, 用乙醇精制, 自然结晶为菱形片状晶体, mp 140-1°C, [α]_D¹⁵-287.5°(C, 1.1, 氯仿)。

Tab 1. Effects of 4 THPB (mg/kg) on dopamine receptors

Test	<i>l</i> -SPD	<i>l</i> -CDL	<i>l</i> -THP	<i>d</i> -THP
[³ H]Spiperone binding <i>K_i</i> (μmol/L)	0.085	0.65	0.85	100 no effect
Rotation induced by amphetamine	5, antagonized	10, antagonized	50, antagonized	50-100 potentiated
arpomorphine	5, potentiated	10, antagonized	50, antagonized	50-100 no effect
Stereotypy antagonized	5	10	10	10-25
Dopa accumulated %	2.5, augmented + 220	—	5, augmented + 310	10-25, reduced - 30

4. *d*-THP 是从南宁第二制药厂合成的 *dl*-THP 纯品，制成酒石酸盐，利用消旋体酒石酸盐的溶解度不同，拆分得 *d*-THP 纯品，用乙醇精制。自然结晶为长柱状结晶体，mp 141℃， $[\alpha]_D + 288.2^\circ$ (C, 0.4925, 氯仿)。

THPB 同类物对 DA 受体的作用

1. DA 受体结合试验 应用 [³H]spiperone 为配体，以小牛尾核的膜制备，比较 THPB 同类物对 DA 受体的亲和力⁽¹⁰⁾。试验证明 *l*-THPB 以两个羟基取代的 *l*-SPD 最强，单羟基 *l*-CDL 其次，无羟基 *l*-THP 最弱，*d*-THP 无效(表 1)。

2. 大鼠旋转活动试验 用 6-OHDA 损毁单侧黑质的 DA 神经元后⁽³⁾，由苯丙胺 (2 mg/kg, ip) 引起大鼠向毁侧旋转，*l*-THPB 均能拮抗苯丙胺的作用，而 *d*-THP(50-100 mg/kg, ip) 能协同苯丙胺的作用，但并不能诱发相似的旋转活动，这表明旋光异构体的不同作用(表 1)。

由去水吗啡(0.2 mg/kg, ip)诱发大鼠向健侧旋转试验证明，*l*-SPD 协同旋转作用，*l*-CDL 和 *l*-THP 拮抗，而 *d*-THP 不影响其旋转(表 1)。

3. 去水吗啡(5 mg/kg, ip)的定型活动 ip *l*-SPD、*l*-CDL 和 *l*-THP(5-10 mg/kg) 能拮抗定型活动，而增量的 *d*-THP(25-50 mg/kg, ip) 仍无此作用(表 1)。

4. 纹状体的 *l*-dopa 积聚含量 按前文方法⁽¹¹⁾测定大鼠纹状体内 *l*-dopa 含量变化，是

鉴别药物通过突触前 DA 受体的反馈性调控，对酪氨酸羟化酶活力的影响。大鼠每组 8-10 只，低剂量 *l*-SPD 和 *l*-THP(2.5-5 mg/kg, ip) 能使 *l*-dopa 含量增加数倍，再增大剂量，其效应相似；而 *d*-THP 却使其含量减少，大剂量时才使 *l*-dopa 水平略增(表 2)。

Tab 2. Effects of THPB on dopa accumulation in the rat caudatum

	Dose (mg/kg, ip)	<i>l</i> -dopa (μg/g)	%
<i>l</i> -SPD	0	1.1±0.3	100
	2.5	3.4±1.3***	320
	5.0	4.6±1.5***	430
	10.0	5.0±1.6***	469
<i>l</i> -THP	0	1.0±0.2	100
	2.5	1.6±0.1**	160
	5.0	4.1±0.2***	410
	10.0	4.0±1.0***	400
<i>d</i> -THP	0	1.0±0.2	100
	25	0.7±0.4**	63
	100	2.0±0.2***	200

上述试验表明，*l*-THPB 是 DA 受体的阻滞剂，而 *d*-THP 不影响 DA 受体的作用。

THPB 的衍射结构分析

1. 衍射数据收集 *l*-THPB 同类物晶体均直接由 CAD 4 四圆衍射仪(four-circle automatic single crystal diffractometer) 精测晶胞参数后，收集衍射强度数据。入射 X 射线是经石墨晶体单色化的 CuK_α 或 MoK_α 辐射；对应的数据收集范围是 $0^\circ < 2\theta < 68^\circ$ 或 $0^\circ < 2\theta < 27^\circ$ ；衍射计数采用 $\omega-2\theta$ 扫描方式。选择 3 个强度和方向合适的衍射点作为数据收集全过

Tab 3. Data of crystals and X-ray diffraction from 3 *l*-THPB

	<i>l</i> -SPD	<i>l</i> -CDL	<i>l</i> -THP
Molecular formula	C ₁₉ O ₄ NH ₂₁ ·H ₂ O	C ₂₀ O ₄ NH ₂₃	C ₂₁ O ₄ NH ₂₅ ·H ₂ O
Lattice	Orthorhombic	Monoclinic	Orthorhombic
Space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P 2 ₁	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a(nm)	1.0036(1)	1.0470(1)	0.7436(1)
b(nm)	1.0772(1)	1.1608(1)	1.1788(1)
c(nm)	1.5146(1)	0.7504(1)	2.2282(1)
β	90	100.43(2)	90
V(nm ³)	163.74	89.69	195.31
Radiation	CuK α	CuK α	MoK α
Data range(°)	0<2θ<68	0<2θ<68	0<2θ<27
Reflection number	2049	2187	2012
Isotropic R factor	0.099	0.102	0.108
Final R factor	0.038	0.034	0.032

程的观察点，每 2 h 进行强度监测 1 次，每收 200 个衍射进行方向监测 1 次。各化合物共收集 2012—2640 强度数据，并经 PL 校正，未作吸收校正。4 种晶体的晶胞参数测定及数据收集的主要结果见表 3。

2. 晶体的结构测定 在四圆衍射仪联接的 VAX-11/730 计算机上进行结构分析。使用四圆衍射仪附属的 SDP 单晶结构分析程序解析 4 种晶体的结构。采用直接法 (MULTAN 82 程序) 获得 *l*-CDL、*l*-THP 和 *d*-THP 的初始模型，*l*-SPD 结构分析以 *l*-THP 的骨架作初始模型。然后，用全矩阵最小二乘法。对初始模型中的非氢原子坐标及各向同性热参数进行校正。R 因子都降到 0.1 左右 (表 3)。

从差值 Fourier 图中唯一的突出峰找到 *l*-SPD、*l*-THP 和 *d*-THP 结晶水位置。非氢原子各向异性修正二轮后，再通过差值 Fourier 和理论加氢程序找到全部氢原子。然后对于全部非氢原子作各向异性，氢原子各向同性修正，得到四个结构的最终偏离因子 R<0.04 (表 3)。

按修正后的 *l*-THPB 结构的全部原子在晶胞内的分数坐标，各向同性温度因子及各向异性温度因子。采用 ORTEP 绘图程序，以 A 环平面接近水平的取向为基准，画出 *l*-THPB 的三维结构图 (图 2)。

3. 确定 THPB 绝对构型⁽¹²⁾ 以图 2 中各

分子的原子坐标为第一套坐标参数，由它们的倒反对称操作得到互为镜象的第二套坐标参数。然后由第一套坐标参数及碳、氧原子的反常散射参数计算 $F_{\text{c}}^{(1)}(\text{hkl})$ 和 $F_{\text{c}}^{(1)}(\bar{\text{hkl}})$ ，及 $\Delta F_{\text{c}}^{(1)} = F_{\text{c}}^{(1)}(+) - F_{\text{c}}^{(1)}(-)$ ，挑选其中 $\Delta F_{\text{c}}^{(1)}$ 绝对值较大的 20 个反射，由第二套坐标参数及相同的反常散射参数计算对应的 $\Delta F_{\text{c}}^{(2)}$ 。然后对细扫描测得的 20 个 Bijvoet 点对的衍射强度。计算 $F_{\text{o}}(\text{hkl})$ ， $F_{\text{o}}(\bar{\text{hkl}})$ 和 ΔF_{o} ，并比较 ΔF_{o} 与 $\Delta F_{\text{c}}^{(1)}$ 及 $\Delta F_{\text{c}}^{(2)}$ 的符号。其结果，以 *l*-SPD 为例，如表 4 所示，表明对应第一套坐标的 ΔF_{c} 与 ΔF_{o} 符号一致的有 75%，而对应第二套坐标的 ΔF_{c} 和 ΔF_{o} 符号一致的仅有 25%。由此认为由第一套坐标参数画出的图 2 结构，即为该系列化合物的绝对构型。

4. THPB 的 A 环和 D 环的二面角 虽 THPB 系刚性结构，A、D 两环为共轭结构，但 C 环仍有一定的可变度，尤以 C₁₇ 位为然。有取代基的 THPB 能产生不同的扭曲度，使 A 和 D 两环平面的法线相交，形成不同夹角 (或称二面角)。4 种 THPB 的夹角度从小到大，*l*-SPD (羟两基) < *l*-CDL (单羟基) < *l*-THP (无羟基) = *d*-THP (表 5)。显然由于羟基取代，使 THPB 的扭曲度增大，而夹角变小。

5. N 原子对苯环平面的垂直距离 4 种 THPB 的 N 原子对 A 环平面垂直距离差异较大

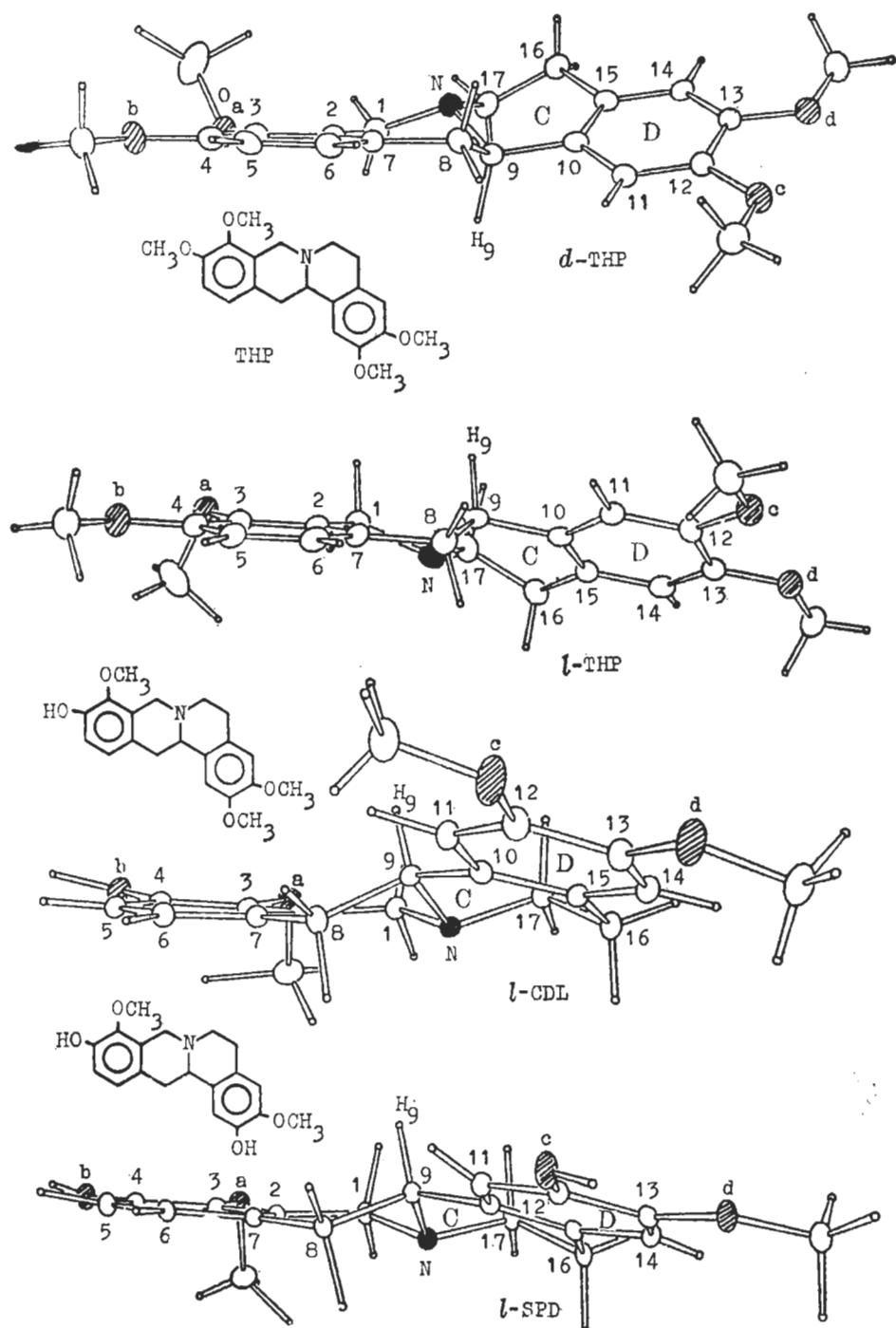


Fig 2. Absolute configurations of *d*-tetrahydropalmatine (*d*-THP), *l*-THP, *l*-corydalmine (*l*-CDL), and *l*-stepholidine (*l*-SPD). The N atom in *l*-THPB molecule is oriented downward vs the horizontal plane of A ring, while H₉ at chiral C, upward vs the plane; the stereo-structure of *d*-THP is just opposite to that of *l*-THPB

Tab 4. The anomalous dispersion of *l*-SPD crystal

H	K	L	Fo ⁺	Fo ⁺	ΔFo	№ 1			№ 2		
						Fc ⁺	Fc ⁻	ΔFc	Fc ⁺	Fc ⁻	ΔFc
-1	-2	-1	78.666	81.904	-3.238	16.147	16.256	-0.110	16.306	16.197	+0.109
1	1	5	154.092	151.310	+2.782	32.259	32.369	-0.110	32.374	32.264	+0.110
-4	-5	-2	46.981	46.275	+0.707	9.947	9.835	+0.112	9.968	10.080	-0.112
1	4	4	14.907	19.313	-4.406	4.169	4.283	-0.113	4.239	4.128	+0.111
2	3	2	23.360	25.375	-2.014	4.231	4.345	-0.114	4.336	4.221	+0.115
2	3	5	131.984	129.904	+2.079	27.091	27.208	-0.116	27.175	27.058	+0.117
-2	-2	-6	116.899	120.947	-4.048	24.080	24.208	-0.128	24.295	24.164	+0.130
3	1	5	72.000	70.156	+1.844	14.946	14.818	+0.128	14.861	14.988	-0.127
3	2	4	182.741	180.382	+2.359	36.491	36.362	+0.129	36.441	36.570	-0.129
-2	-5	-3	113.686	112.572	+1.114	23.579	23.711	-0.132	23.683	23.552	+0.131
-2	-2	-4	215.069	218.672	-3.603	44.073	44.212	-0.138	44.308	44.169	+0.139
1	1	9	104.337	99.372	+4.965	20.822	20.683	+0.139	20.727	20.866	-0.140
-1	-3	-5	167.147	168.601	-1.454	33.954	34.095	-0.141	34.123	33.983	+0.141
-5	-2	-2	167.541	157.972	+9.569	31.397	31.248	+0.149	31.229	31.378	-0.150
2	3	1	36.558	35.580	+0.978	6.823	6.673	+0.151	6.748	6.900	-0.152
-2	-4	-1	68.403	70.675	-2.272	13.033	13.191	-0.158	13.164	13.005	+0.159
1	2	4	91.559	91.899	-0.341	18.691	18.527	+0.164	18.596	18.759	-0.163
-3	-1	-4	203.354	201.729	+1.625	40.729	40.561	+0.169	40.632	40.800	-0.169
1	1	1	254.152	252.579	+1.573	51.261	51.442	-0.181	51.376	51.195	+0.181
1	4	1	170.948	169.048	+1.900	35.991	35.806	+0.185	35.792	35.977	-0.185

5~54 pm, 而N原子对D平面的垂直距离的差别较小, 约为30 pm。

6. O-N距离 4种THPB的N原子与O_{b-d}位在A环平面或D环平面的投影距离均较相近, 约(0.58~0.64 nm), 而N原子与O_a位在A或D环平面的距离较少, 约为(0.417~0.425 nm)(表5)。

ab 5. Projection distance (nm) of N-O in THPB on planes of A and D rings

	<i>l</i> -SPD	<i>l</i> -CDL	<i>l</i> -THP	<i>d</i> -THP
N-O _a	0.425	0.423	0.417	0.417
A N-O _b	0.609	0.614	0.600	0.600
ring N-O _c	0.595	0.577	0.603	0.603
N-O _d	0.638	0.624	0.642	0.642
N-O _a	0.425	0.417	0.421	0.421
D N-O _b	0.609	0.614	0.584	0.584
ring N-O _c	0.609	0.618	0.616	0.616
N-O _d	0.642	0.643	0.641	0.641
Dihedral angle between A and D rings	15.1°	21.7°	32.5°	32.5°

THPB的量子化学计算 采用CNDO/2法计算, 4种THPB的量化结果如下:

1. 4种THPB同类物前沿轨道波函数(表6)具有鲜明的共同特征, 最高占有轨道(HOMO)都由D环中大π键组成, 而最低空轨道(LUMO)则由A环大π键组成。这提示THPB与DA受体作用时, 如系THPB接受电子的结合反应, 则以A环为活泼, 如系THPB授予电子的反应时, 则以D环为活泼(表6)。

2. 4种THPB同类物的总能量、化合能、前沿轨道能差的次序从强到弱: *l*-SPD>*l*-CDL>*l*-THP(表6,7)。还有*l*-SPD的O_{b,c}位净电荷明显比*l*-CDL和*l*-THP增加。这表明*l*-SPD含有2个羟基, 使能量增强, 并提示*l*-SPD易于发生授予电子的反应。它们的偶极矩和N净电荷和O_{a,d}位净电荷无明显的差别(表7)。

讨 论

本文的中心目的是探讨THPB对DA受体

Tab 6. The wave function of frontier orbital in 4 THPB

	d-THP		l-THP		l-CDL		l-SPD	
	HOMO	LUMO	HOMO	LUMO	HOMO	LUMO	HOMO	LUMO
⁰ C	Px	0.16	-0.17	0.12	-0.18			
	Py	-0.17	0.18	-0.21	0.19			
	Pz	0.20	-0.21	0.23				
⁰ D	Px	0.18	-0.19	0.11	-0.22			
	Py	-0.14	0.15	-0.20	0.25			
	Pz	0.24	-0.25	0.23				
⁰ C ₂	Px				0.22			
	Py	-0.39	0.38	-0.47	-0.46			
	Pz	0.38	-0.38	0.30				
⁰ C ₃	Py	0.15	-0.14	0.24	0.11			
	Pz	-0.13	0.13	-0.16				
⁰ C ₄	Px				-0.20			
	Py	0.27	-0.27	0.21	0.36			
	Pz	-0.26	0.26	-0.18				
⁰ C ₅	Px				0.25			
	Py	-0.38	0.38	-0.41	-0.38			
	Pz	0.34	-0.34	0.32				
⁰ C ₆	Py	0.10	-0.11	0.19	-0.11			
	Pz	-0.10	0.10	-0.14				
⁰ C ₇	Px				-0.19			
	Py	0.27	-0.27	0.25	0.37			
	Pz	-0.25	0.25	-0.17				
⁰ C ₈	Px	0.13	-0.12		-0.18			
	Pz	0.11	-0.10	0.15				
⁰ C ₉	Px	-0.11	0.10		0.16			
	Pz	-0.12	0.11	-0.12				
⁰ C ₁₀	Px	0.23	-0.23	0.12	-0.28			
	Py	-0.16	0.16	-0.23	0.26			
	Pz	0.26	-0.25	0.29				
⁰ C ₁₂	Px	-0.19	0.20	-0.14	0.23			
	Py	0.18	-0.18	0.25	-0.24			
	Pz	-0.23	0.24	-0.24				
⁰ C ₁₃	Px	-0.21	0.21	-0.12	0.24			
	Py	0.16	-0.16	0.22	-0.28			
	Pz	-0.26	0.26	-0.25				
⁰ C ₁₅	Px	0.19	-0.19		-0.25			
	Py	-0.22	0.22	-0.31	0.27			
	Pz	0.26	-0.26	0.23				
⁰ C ₁₆	Py			0.11				
	H ₁₄ S	-0.14	-0.15	0.15				
	H ₁₄ B	0.18	0.17	-0.17	0.21			
⁰ H ₁₅ A	S			0.14	0.23			
	H ₁₅ A	0.12	0.12					
	H ₁₅ B	0.19	0.18	0.15	-0.20			
⁰ H ₁₆ A	S	-0.13	-0.13					
	H ₁₆ B			-0.17	0.15			

学的药理作用与立体结构和量子化学的关系，根据上述结果可以提出下列观点：

THPB 旋光异构体对 DA 受体作用的空间立体结构专一性 作者在以前的工作中指出^(3-6, 10, 11)：l-THPB 是 DA 受体阻滞剂，与

Tab 7. The energy level and discharge distribution calculated by CNDO/2

	l-SPD	l-CDL	l-THP	d-THP
Total energy (Hartree)	-234.90	-245.06	-253.82	-253.82
Binding energy (Hartree)	-20.95	-23.66	-24.98	-24.98
Energy difference of (HOMO - LUMO) (Hartree)	0.527	0.532	0.536	0.536
Dipole moment (Debye)	1.79	1.79	1.68	1.68
Net charge	O _a	-0.21	-0.22	-0.22
	O _b	-0.32	-0.24	-0.21
	O _c	-0.29	-0.21	-0.20
	O _d	-0.21	-0.21	-0.21
	N	-0.17	-0.17	-0.17

DA 受体有亲和力；而 d-THP 是 DA 排空剂，与 DA 受体无亲和力，本文的药理资料也支持这论点。虽然， l-THP 和 d-THP 作用截然不同，而量化和结构参数的绝对值是相同的(表 5-7)，导致不同作用的主因，显然是由于构型不同的缘故。图 2 清楚地表明 l-THPB 的 N 原子朝 A 环平面的下方，而手性碳 C₉ 位 H₉ 则朝上方。可认为这是 l-THPB 作用于 DA 受体的空间立体专一结构。与此相反， d-THP 的 N 原子朝 A 平面上方， C₉-H₉ 键朝向下方，成为空间位阻结构。所以， N 和 C₉-H₉ 键的朝向决定 THPB 与 DA 受体的亲和力，符合受体结合要有立体专一性的基本条件。

羟基 THPB 的立体结构与阻滞 DA 受体的作用关系 3 种 l-THPB 的化学结构母核相同，但羟基取代能使药理作用明显增强(表 1)。它们对 DA 受体的亲和力和阻滞 DA 受体作用从强到弱次序是 l-SPD>l-CDL>l-THP。量化计算结果表明，羟基使电子云密度增加，化学能量也增加(表 7)，其次序与 DA 受体作用亲和力一致。由此推论，羟基化增加电子云密度，能易化 THPB 与 DA 受体形成氢键；羟基取代还能增加 l-THPB 的立体结构的扭曲度(图 2)。二羟基的 l-SPD 扭曲度最大，使 A 和 D 两环平面夹角最小，能量最高，最不稳定，最活泼；其次是单羟基的 l-CDL； l-THP 无羟基取代，扭曲度最小，夹角最大，能量最低，最稳定(图 2，表 5,7)。基于上述因素所产生

的结果，可进一步推论：*l*-THPB 为羟基取代后伴有电子云密度增加和结构扭曲度增大，随之与 DA 受体的亲和力增大，药理作用亦增强，反之亦然。

l-THPB 立体结构与 DA 受体结合的作用

图象 活性物质与 DA 受体结合的作用图象 (Topography)，已有人提出设想，并对活性物质拟定一些基本条件⁽¹³⁾：(1) 含有能形成氢键的 OH 或 NH 活性基团，(2) 含有 N 原子，能形成 N^+ 阳离子头，与受体阴电荷区域成离子键结合，(3) 氢键与 N 距离为 0.55–0.73 nm，(4) 苯环与受体芳香环形成 $\pi-\pi$ 叠合，(5) 有空间专一性，(6) 脂溶性适当，易通过血脑屏障。

根据作者的系列药理研究结果^(3-6, 10, 11)，及本文的构效关系，可认为 THPB 具备上述的若干条件，曾提出它们与 DA 受体的作用图象设想⁽¹⁴⁾：(1) 在 THPB 同类物中含有二羟基的(如 *l*-SPD 等)和单羟基(如 *l*-CDL 等)均具备形成氢键的条件，并证明羟基能增加电子云密度，增大立体结构扭曲度，加强药理作用；(2) *l*-THPB 的 N 原子朝 D 环平面的下方，垂直距离约为 (0.025–0.035 nm)，推想它们具有与 DA 受体残基形成离子键的条件；(3) THPB 的 $O_{b,c,d}$ 与 N 原子距离约为 0.6 nm，符合最佳距离，药理作用较强，而 O_a-N 距离只有 0.42 nm 可能不是最佳距离，有待药理实验证；(4) THPB 有良好的脂溶性，易通过血脑屏障，产生药理作用；(5) THPB 对 DA 受体的亲和力有空间立体专一性，由 N 原子和 C_9-H_9 键的朝向所决定；(6) 已证明 THPB 的 D 环大 π 键是处于最高占有轨道(HOMO)，而 A 环的大 π 键是处于最低空轨道(LUMO)，它们均能与受体芳香环形成 $\pi-\pi$ 叠合，以何者为优先作用，取决于与受体膜上的反应特性。根据化学反应中，前沿轨道的作用原理⁽¹⁵⁾，推论 THPB 的作用如系亲电子反应，则 D 环的 HOMO 易化授予电子；如系亲核反应，则 A 环的 LUMO 易于接受电子(图 3)。从药理试验已证

明二羟基的 *l*-SPD 药理效应最强，由此设想 *l*-THPB 与 DA 受体结合是授予电子反应更可能，因此时 D 环的电子云密度增加，易于授予电子，优先与受体芳香残基形成 $\pi-\pi$ 叠合；而 A 环显然缺乏这条件，还有 N 原子对 A 环平面的垂直距离不一致(0.005–0.05 nm)，可能不支持 A 环优先作用的另一因素。上述的图象设想有一定特点，但尚需更多试验证明。

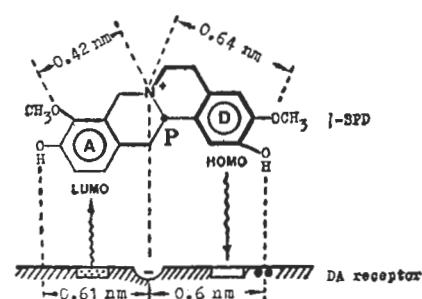


Fig 3. The supposed topography of *l*-stepholidine to DA receptors. HOMO: highest occupied molecular orbital at D ring; LUMO: lowest unoccupied molecular orbital at A ring; P: steric hindrance from chiral C_9-H_9 . HOMO or/and LUMO forms $\pi-\pi$ interaction with aromatic ring (or rings) of DA receptor residual. Hydrogen bond (●●) consists of OH at *l*-SPD and residual group of DA receptor; ionic bond consists of positive charge of N^+ and negative charge at residual DA receptor. The vertical distance between OH and N^+ is about 0.6 nm to be optimum.

本文应用立体结构和量子化学的结果，在国内首次探讨 THPB 的药理作用和结构关系。指出 *l*-THPB 同类物绝对构型的基本共性，量子化学的数据合理地解释了 *l*-SPD 作用居同类物之冠的原因，并提出 *l*-THPB 与 DA 受体结合的图象特征，将促进对此领域研究工作的深化。

参 考 文 献

- Hsu B, Kin KC. Some pharmacological properties of tetrahydropalmatine and its related compounds. *Sci Sin* 1964; 8 : 601
- 金国章、郑秀凤、胥彬。延胡索的药理研究 XII. 延胡索乙素旋光异构体的中枢作用。生理学报 1964; 27 : 47

- 3 施卫星、陈 健、金国章。*L*-千金藤碱对大鼠旋转行为的作用。中国药理学报 1984; 5 : 222
- 4 Jin GZ, Wang XL, Shi WX. Tetrahydroprotoberberine. A new chemical type of antagonist of dopamine receptors. *Sci Sin [B]* 1986; 29 : 527
- 5 Jin GZ, Xu SX, Yu LP. Different effects of enantiomers of tetrahydropalmatine on dopaminergic system. *Ibid* 1986; 29 : 1054
- 6 许守玺、金国章、俞雷平、刘公玺、陆薇薇、方圣鼎。右旋四氢巴马汀排空脑内多巴胺的作用。中国药理学报 1987; 8 : 207
- 7 万柱礼、乔国正、饶子和、梁栋材。延胡索乙素的晶体及分子结构。结构化学 1983; 2 : 95
- 8 饶子和、戴金壁、万柱礼、梁栋材。脱氢延胡索碱氯化物的分子结构和晶体结构。中国科学[B] 1984; (3) : 217
- 9 陈 健、陈雅研、宋国强、王怀女。千金藤属生物碱的研究。IV 河谷地不容中的生物碱。
- 中草药 1985; 16 : 1
- 10 Xu SX, Chen Y, Jin GZ. Comparison of affinities of tetrahydroprotoberberines for dopamine receptors in the brain. *Kexue Tongbao* 1986; 31 : 563
- 11 汪晓立、金国章、俞雷平、李建华。四氢小檗碱对中枢多巴胺突触前和突触后受体功能的阻滞作用。中国药理学报 1982; 3 : 73
- 12 牛立文、戴金壁、万柱礼,等。柳珊瑚酸的分子结构和绝对构型。中国科学 [B] 1985; (8) : 709
- 13 Seeman P. Brain dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 1980; 32 : 230
- 14 金国章。多巴胺神经系统的研究进展。见:曹天钦、冯德培、张香桐,等著。神经科学前沿。第1版。上海:知识出版社, 1986 ; 273-93
- 15 福井谦一。化学反応と電子の軌道。第1版。東京丸善株式会社, 1976; 112-8

Acta Pharmacologica Sinica 1988 May, 9 (3) : 197-205

Relevance of stereo and quantum chemistry of four tetrahydroprotoberberines to their effects on dopamine receptors

XUAN Jian-Cheng, LIN Guang-Da

(Shanghai Institute of Biochemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

JIN Guo-Zhang, CHEN Yan

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

ABSTRACT *l*-Tetrahydropalmatine(*l*-THP), *l*-corydalamine (*l*-CDL), *l*-stepholidine (*l*-SPD) and *d*-THP are the homologues of tetrahydroprotoberberines (THPB). They have a common structure with different hydroxyl groups substituting for methoxy groups (Fig 1). It has been demonstrated that the *l*-THPB had the characteristics of dopamine receptor antagonist in brain with sedative tranquilizing effect. The order of their potencies was *l*-SPD>*l*-CDL>*l*-THP. However, the enantiomer *d*-THP had no affinity to DA receptors.

The molecular structures of 4 THPB were determined by X-ray diffraction method. The crystallographic parameters of *l*-SPD,

l-CDL, *l*-THP and *d*-THP are respectively as follows:

$$\begin{aligned} a &= 1.0036, 1.0470, 0.7436 \text{ nm} \\ b &= 1.0772, 1.1608, 1.1788 \text{ and } 1.1701 \text{ nm} \\ c &= 1.5146, 0.7504, 2.2282 \text{ and } 2.2315 \text{ nm} \end{aligned}$$

Their structures were solved by direct method and by a difference Fourier synthesis, then refined to R (isotropic factor) = 0.1 (0.09-0.108) for 2012-2640 unique observable reflexions by least squares. The absolute configurations of 4 THPB crystal molecules were determined by Bijvoet pairs observation for 20 pairs of greatest anomalous contributions with the residuals (final factors) less than 0.04 (Tab 3). It has been found that the N atom in *l*-THPB mole-

cules is oriented downward vs the horizontal plane of A ring, while H_g at the chiral carbon (C_g) is oriented upward vs the plane. Such a common stereo-structure is considered to be a requirement of stereospecificity for *l*-THPB to dopamine receptors. However, just opposite to *l*-THP, the absolute configuration of *d*-THP is N-atom upward vs the plane of A ring and H_g downward. Thus it leads a steric hindrance to DA receptor binding. The distance between N atom and O_{b,c,d} at A ring or to D ring is 0.58–0.64 nm, which may be an optimum distance for DA receptor binding. Also the structural parameters have been demonstrated that the smaller the A-D dihedral angle, the easier the binding to the DA receptors.

CNDO/2 calculation of frontier orbital has showed that HOMO is in D ring, but not in A ring; while LUMO only in A ring and not in D ring. It is suggested that the

conjugate ring A or/and D may form a π-π interaction with an aromatic group (or groups) of DA receptor residues. The results of quantum calculation showed that *l*-SPD with two hydroxyl substitution for 2 methoxy groups possesses the most electronic densities around O_b and O_c and the highest binding energy levels for reaction correspond with the strongest affinity among *l*-THPB to DA receptor binding. It is presumed that the hydroxyl group would form hydrogen bond with the residue of DA receptors.

Based on the above-mentioned results, a topography for *l*-THPB (Fig 3), especially in *l*-SPD, to DA receptors is proposed.

KEY WORDS X-ray diffraction; quantum calculation; dopamine receptors; *l*-stepholidine; *l*-corydalmine; *l*-tetrahydropalmatine; *d*-tetrahydropalmatine; structure-activity relationship