

薄荷挥发性成分的定量结构-性质相关性

堵锡华, 陈 艳

(徐州工程学院化学化工学院, 江苏 徐州 221111)

摘 要: 预测薄荷挥发性分子的保留指数和准确质量, 以利用它们对分子进行有效的定性。在分子拓扑理论的基础上, 应用AM1法得到65种薄荷挥发性成分的优势构象, 计算得到Kier指数和E-State指数, 基于多元回归分析获得了对薄荷挥发性成分的保留指数(RI)和准确质量(M)作出精确预测的定量结构-保留相关性模型。回归方程的相关系数分别为0.986和0.998。利用Jackknifed法检验了对保留指数预测模型的稳定性, 检验的相关系数 r 基本也为0.986; 另外对准确质量预测模型的稳定性和预测能力进行检测, 预测值与实验值的相对平均误差为1.43%。两个模型均具有较好的稳定性、相关度和预测能力。

关键词: 拓扑指数; 保留指数; 薄荷; 挥发性成分; 定量结构-性质相关性

Quantitative Structure-Property Relationship of Volatile Components in *Mentha hapioealyx* Briq.

DU Xi-hua, CHEN Yan

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Xuzhou Institute of Technology, Xuzhou 221111, China)

Abstract: In order to predict retention index (RI) and accurate mass (M) of volatile compounds in *Mentha hapioealyx* Briq. the advantage conformations of 65 volatile compounds in *Mentha hapioealyx* Briq. were obtained with AM1 method and Kier's index and E-State were calculated on the basis of molecular topological theory. The quantitative structure-property relationship (QSPR) model that can be used to predict accurately the retention index and accurate mass of volatile compounds in *Mentha hapioealyx* Briq. were obtained by multiple regression method. The correlation coefficients of regression equations were 0.986 and 0.998, respectively. The model of retention index was tested by jackknifed methods with the jackknifed regression correlation of 0.986 and the model of accurate mass was tested with relatively average error of 1.43%. These results showed that two models have preferable stability, correlation and good predictability.

Key words: topological index; retention index; *Mentha hapioealyx* Briq.; volatile compounds; QSPR

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2013)06-0192-03

薄荷(*Mentha haplocalyx* Briq.)为唇形科薄荷属植物, 性凉味辛, 有浓烈的清凉香味, 是一种用途广泛的中药材, 也是世界上主要的香料植物之一, 具有药膳两用功效, 除了应用于药品工业外, 还广泛应用于食品、化妆品、香料、烟草等工业^[1-2]。民间很早就将鲜薄荷作为蔬菜食用^[3]。目前对薄荷的应用型研究不断深入, 但主要在薄荷的化学成分及其临床应用研究方面较多^[4-8], 对其挥发性成分的性质研究相对较少^[9-10]。在对薄荷的挥发性成分定性研究中, 苏越等^[11]利用准确质量测定和保留指数定性分析了薄荷挥发性成分, 取得了满意的结果, 但利用定量结构-性质相关性(quantitative structure-property relationship, QSPR)方法对薄荷挥发性成分性质进行研究未见有报道。近年来, QSPR方法研究在环境、药物、食品等许多领域得到了广泛的应用^[12-14], 本研究利用计算得到的分子连接性指数结合电性拓扑态指数对文献^[11]检测

出的薄荷挥发性成分的保留指数(retention index, RI)及其准确质量(M)进行回归分析, 发现通过这两种指数结合与薄荷挥发性成分的性质有良好的相关性, 并考察该模型的稳定性和预测能力。

1 拓扑指数的计算方法

应用Chem Draw Ultra 9.0软件构建文献^[11]中的65个薄荷挥发性成分的分子结构, 在MATLAB环境下, 用文献[15]程序软件计算得到多种拓扑参数^[16], 经过多次优化筛选分析, 这里选取分子连接性指数中的 χ 、 $^2\chi$ 、 $^4\chi$ 、 $^3\chi_C$ 和 $^4\chi_{PC}$, 电性拓扑状态(E-State)指数中的 I_1 、 I_2 、 I_5 和 I_8 , 将这些参数作为变量, 分别与薄荷挥发性分子的保留指数、准确质量作回归分析, 有良好的相关性。具体指数值见表1。

收稿日期: 2011-11-27

基金项目: 江苏省自然科学基金项目(09KJD150012); 江苏省青蓝工程科研基金项目(QL20072); 徐州市科技计划项目(XX10A060)

作者简介: 堵锡华(1963—), 男, 教授, 本科, 主要从事药物、食品构效关系研究。E-mail: dxh@xzit.edu.cn

表1 薄荷挥发性成分的拓扑指数
Table 1 Topological index of volatile compounds in *Mentha haplocalyx* Briq.

化合物	χ	χ^2	χ^4	χ^6	χ^{10}	I_1	I_2	I_5	I_8
异戊烯	3.862	1.480	0.149	0	0.236	4.208	0	3.560	0
甲硫醚	3.222	1.222	0	0	0	4.083	0	0	0
2-甲基丙醛	3.563	1.380	0.167	0	0.136	3.708	0	0	0
3-甲基丁醛	4.270	1.796	0.167	0	0.236	4.045	0.694	0	0
2-甲基乙基乙醛	4.270	1.522	0.096	0	0.332	3.909	0.962	0	0
1-戊烯-3-醇	4.016	1.211	0.096	0	0.180	1.909	0.767	3.381	0
2-甲基丁酸甲酯	5.601	1.833	0.125	0	0.501	5.224	0.854	0	-0.118
2-甲基丁酸乙酯	6.308	2.061	0.125	0	0.487	5.667	1.349	0	-0.083
2-己烯醛	4.555	1.353	0	0	0	2.079	2.128	0	0
反-3-己烯-1-醇	4.723	1.392	0	0	0	2.077	2.143	0	0
1-己醇	4.983	1.784	0	0	0	2.164	5.043	0	0
2,5-二乙基四氢呋喃	6.391	2.774	0.127	0	0.538	4.394	4.955	0	0
α -侧柏烯	7.146	4.297	0.478	0.083	2.998	7.029	2.841	0	1.661
α -蒎烯	7.146	4.490	0.477	0.167	2.971	7.131	2.810	0	1.646
蒎烯	6.983	4.454	0.469	0.144	2.822	4.721	4.315	4.190	1.531
香桉烯	6.983	4.303	0.552	0.083	2.991	4.720	4.181	4.104	1.536
β -蒎烯	6.983	4.504	0.503	0.167	2.931	4.798	4.146	4.129	1.521
β -月桂烯	6.983	2.683	0.161	0	0.408	4.216	2.127	7.461	2.495
正辛烷-3-醇	6.560	2.558	0.102	0	0.220	4.203	5.590	0	0
顺-乙酸-3-己烯酯	6.593	2.008	0.065	0	0.059	3.492	2.374	0	-0.204
乙酸己酯	6.852	2.401	0.065	0	0.059	3.603	5.230	0	-0.170
对甲基-异丙基苯	6.887	3.065	0.212	0	0.829	6.541	0	0	0
柠檬烯	6.983	3.368	0.271	0	1.009	4.355	3.816	3.975	2.904
顺- β -罗勒烯	7.146	2.669	0.220	0	0.440	6.278	1.028	3.669	2.616
反- β -罗勒烯	7.146	2.669	0.220	0	0.440	6.278	1.028	3.669	2.616
α -蒎烯氧化物	7.555	5.333	0.675	0.235	3.943	7.128	2.764	0	0
α -异松油烯	7.146	3.409	0.241	0	1.020	6.730	2.546	0	3.121
苯甲酸甲酯	5.703	1.858	0.097	0	0.254	1.370	0	0	-0.291
β -芳樟醇	7.723	3.381	0.524	0.091	0.825	5.893	1.670	3.559	1.296
3-醋酸辛酯	8.429	3.136	0.155	0	0.308	5.703	5.573	0	-0.154
反- β -罗勒烯	7.309	2.636	0.147	0	0.430	8.322	0	0	2.637
2,6-二甲基-1,3,5,7-四辛烯	6.724	2.320	0.121	0	0.332	3.976	0	7.370	2.228
顺-柠檬烯氧化物	7.391	4.237	0.502	0.083	1.943	4.363	3.726	3.999	1.336
反-柠檬烯氧化物	7.391	4.237	0.502	0.083	1.943	4.363	3.726	3.999	1.336
薄荷酮	7.762	4.204	0.348	0	1.357	6.478	3.190	0	0.499
薰衣草醇	7.723	3.243	0.246	0	0.887	6.083	1.118	3.815	2.356
异薄荷酮	7.762	4.204	0.342	0	1.357	6.478	3.190	0	0.499
4-松油醇	7.723	4.013	0.454	0.065	1.926	6.322	2.845	0	1.426
反-二氢香芹酮	7.391	3.692	0.331	0	1.272	4.047	2.940	3.886	1.592
顺-香芹酮	7.301	3.479	0.320	0	1.209	4.019	1.913	3.898	2.301
Z-戊酸-3-己烯酯	8.714	2.992	0.040	0	0.083	4.154	4.955	0	-0.063
薄荷酮	7.607	3.750	0.295	0	1.117	6.214	2.954	0	2.675
香芹酮	7.184	3.293	0.300	0	1.109	3.878	1.657	3.857	2.328
顺-香芹酮氧化物	7.593	4.120	0.556	0.059	1.984	3.887	1.611	3.881	1.368
反-香芹酮氧化物	7.593	4.120	0.556	0.059	1.984	3.887	1.611	3.881	1.368
乙酸-二氢葛缕酯	9.377	4.482	0.381	0	1.466	5.699	3.278	3.977	1.054
反-乙酸葛缕酯	9.170	4.061	0.348	0	1.275	5.504	1.913	3.948	2.133
顺-乙酸葛缕酯	9.170	4.061	0.348	0	1.275	5.504	1.913	3.948	2.133
β -荜澄茄油萜烯	10.422	6.660	0.615	0.068	4.044	7.346	5.750	4.324	1.597
β -波旁烯	10.422	6.807	0.638	0.118	4.058	7.406	5.752	4.322	1.593
β -榄香烯	10.475	5.427	0.534	0.118	2.741	6.609	3.667	12.224	2.621
α -古芸烯	10.638	6.841	0.582	0.167	3.910	9.877	5.823	0	3.671
β -石竹烯	10.475	6.192	0.513	0.204	2.824	7.144	6.482	4.302	3.108
α -反-香柑油烯	10.638	5.995	0.603	0.118	3.126	9.255	5.471	0	3.132
γ -依兰油烯	10.422	5.840	0.395	0	2.222	7.062	5.290	4.288	3.137
1,2-二甲基邻苯二甲酸酯	7.942	2.529	0.156	0	0.530	2.521	0	0	-1.100
α -石竹烯	10.638	5.439	0.389	0.204	1.393	9.101	4.687	0	3.027
表双环半水芹烯	10.422	5.853	0.400	0	2.199	7.176	5.407	4.148	3.098
大根香叶烯D	10.422	5.053	0.271	0	1.349	6.872	4.795	4.091	2.815
双环大香叶烯	10.638	6.378	0.586	0.250	2.368	9.486	5.288	0	3.260
2,6-二叔丁基对甲酚	11.602	6.709	0.893	0.500	2.545	14.884	0	0	0
γ -杜松萜烯	10.422	5.840	0.419	0	2.222	7.062	5.290	4.288	3.137
δ -杜松萜烯	10.638	5.791	0.391	0	2.210	9.437	5.388	0	5.093
菖蒲烯	10.378	5.461	0.353	0	1.924	9.279	2.730	0	0
α -杜松萜烯	10.422	5.840	0.419	0	2.222	7.062	5.290	4.288	3.137

2 与薄荷挥发性成分保留指数的相关性

薄荷挥发性成分种类较多，主要有薄荷醇、薄荷酮、薄荷酯、萜烯和萜烷类等化学成分^[3]，对薄荷

挥发性物质的检测技术也以气相色谱-质谱联用(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)技术较为常见^[17-18]，该检测方法虽然简单，但在质谱图与谱图比对时，有时会造成定性不准的问题，这就需要借助保留指数、准确质量等相关数据辅佐才能准确定性，因此利用构效学研究方法对薄荷挥发性成分的保留指数、准确质量进行预测，成为定性分析的简便有效的手段。将通过程序软件计算得到的拓扑指数与文献[11]中65种挥发性成分的保留指数(RI)进行回归分析，得到线性回归方程如下：

$$RI = 144.645^0\chi + 108.420^2\chi^2 - 66.479^4\chi_{pc} - 66.845I_1 - 42.350I_2 - 21.389I_5 + 25.349I_8 + 219.592 \quad (1)$$

$$n=65, r=0.986, r^2_{adj}=0.969, S=47.140, F=289.801$$

式中： n 为样本数， r 为相关系数， r^2_{adj} 为调整判定系数， S 为标准误差， F 为Fischer检验值(下同)。根据式(1)估算薄荷挥发性分子的保留指数，估算值(Cal.)与实验值(Exp.)基本吻合，它们的关系见图1。

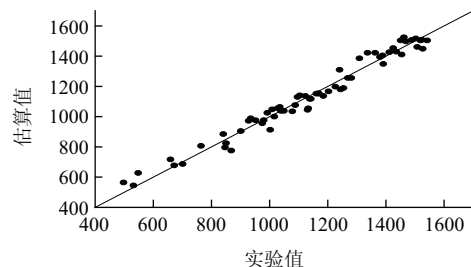


图1 65种挥发性成分保留指数的实验值与估算值关系图
Fig.1 Plot of calculated retention index vs experimental retention index for 65 volatile components

3 指数与薄荷挥发性成分准确质量的相关性

利用准确质量鉴定化合物也是提高定性准确度的一种有力手段。对于难以鉴别的化合物，根据准确质量测定所提供的信息可以得到很好的定性^[11]。为此同样将分子连接性指数、电性拓扑态指数与这65种挥发性分子的准确质量(M)进行回归，得到回归方程如下：

$$M = 25.317^0\chi + 8.126^4\chi^2 + 9.153^3\chi_c - 6.172I_1 - 2.692I_2 - 1.788I_5 + 3.063 \quad (2)$$

$$n=65, r=0.998, r^2_{adj}=0.997, S=2.332, F=3148.252$$

根据式(2)估算薄荷挥发性分子的准确质量，估算值与实验值也基本吻合，平均相对误差为1.21%。

4 模型稳健性、预测能力的检验

为检验式(1)、(2)两个模型的稳定性及其预测能力，用Jackknifed先对模型(1)进行检验，每次剔除一个分子，用剩余64个分子进行检验，这样共得到的65个方程的相关系数均在0.986左右，说明所建模型(1)总体稳健性良

好, 相关数据见表2。对模型(2)则采用剔除一组分子(如第一组: 1、11、21、31、41、51、61; 第二组2、12、22、32、42、52、62; ……以此类推)检验, 用每剔除一组分子后得到的方程对被剔除分子的准确质量进行预测, 得到的预测值与实验值基本吻合, 两者的平均相对误差为1.43%, 10个方程的相关系数在0.999或0.998, 说明模型(2)的稳健性和预测能力也很好, 相关数据见表3。

表 2 Jackknifed相关系数的检验
Table 2 Jackknifed correlation coefficient test

剔除分子	相关系数	剔除分子	相关系数	剔除分子	相关系数	剔除分子	相关系数	剔除分子	相关系数
1	0.986	14	0.986	27	0.986	40	0.986	53	0.986
2	0.985	15	0.986	28	0.986	41	0.987	54	0.986
3	0.986	16	0.986	29	0.986	42	0.987	55	0.986
4	0.986	17	0.986	30	0.986	43	0.987	56	0.986
5	0.986	18	0.986	31	0.987	44	0.986	57	0.986
6	0.986	19	0.987	32	0.987	45	0.986	58	0.986
7	0.986	20	0.986	33	0.986	46	0.987	59	0.986
8	0.986	21	0.986	34	0.986	47	0.987	60	0.986
9	0.986	22	0.986	35	0.986	48	0.987	61	0.986
10	0.986	23	0.986	36	0.986	49	0.986	62	0.986
11	0.987	24	0.986	37	0.986	50	0.986	63	0.986
12	0.986	25	0.986	38	0.987	51	0.986	64	0.987
13	0.986	26	0.986	39	0.986	52	0.986	65	0.986

表 3 准确质量的预测与估算值
Table 3 Predicted value and estimated value of accurate mass

编 号	准确质量/u				编 号	准确质量/u			
	实验值	计算值	预测值	误差		实验值	计算值	预测值	误差
1	70.0783	69.7037	69.2178	-1.23	34	152.1195	150.9282	150.7331	-0.91
2	62.0193	59.4240	59.3384	-4.32	35	154.1355	153.8258	153.8032	-0.22
3	72.0576	71.7311	71.7931	-0.37	36	154.1356	153.2191	152.9352	-0.78
4	86.0734	85.6914	85.7552	-0.37	37	154.1353	153.7733	151.4627	-1.73
5	86.0732	85.2367	85.2098	-1.00	38	154.1359	156.1881	156.3669	1.45
6	86.0733	85.6259	85.5338	-0.63	39	152.1203	153.0475	153.2107	0.72
7	116.0841	111.3365	110.3603	-4.93	40	152.1208	153.5658	153.6901	1.03
8	130.1365	125.1742	125.0116	-3.94	41	184.1466	185.0187	185.4480	0.71
9	98.0735	99.8119	99.8850	1.85	42	152.1200	151.7413	151.6382	-0.32
10	100.0890	104.0497	104.3471	4.25	43	150.1047	152.0934	152.2044	1.40
11	102.1050	102.2772	103.1895	1.06	44	166.0999	165.0794	164.8436	-0.76
12	128.1200	125.4443	124.8491	-2.55	45	166.0999	165.0794	164.9074	-0.72
13	136.1252	137.6027	137.6045	1.09	46	196.1465	192.4497	191.7971	-2.22
14	136.1252	137.8077	137.9596	1.35	47	194.1299	191.8710	189.5522	-2.36
15	136.1259	136.7473	136.7495	0.46	48	194.1306	191.8710	191.9797	-1.11
16	136.1247	137.3783	137.8753	1.29	49	204.1881	203.9883	204.1001	-0.04
17	136.1254	137.3127	134.6755	-1.07	50	204.1886	204.2612	204.2266	0.02
18	136.1251	136.0766	135.8592	-0.34	51	204.1872	201.1564	198.7662	-2.65
19	130.1365	128.9823	128.9623	-0.90	52	204.1876	202.0050	201.5047	-1.31
20	142.1000	142.5462	142.7764	0.48	53	204.1879	205.0646	205.2199	0.51
21	144.1156	140.7440	141.5153	-1.80	54	204.1878	206.5128	206.9365	1.35
22	134.1097	138.7665	139.1584	3.76	55	204.1882	204.6307	204.7764	0.29
23	136.1253	137.7951	137.8963	1.30	56	194.0576	189.8495	187.0636	-3.60
24	136.1256	137.7025	137.9248	1.32	57	204.1878	208.6240	207.1458	1.45
25	136.1257	137.7025	137.8316	1.25	58	204.1870	203.9099	203.6273	-0.27
26	152.1202	150.5127	150.3926	-1.14	59	204.1870	206.4821	206.6424	1.20
27	136.1253	137.5483	135.9000	-0.17	60	204.1873	206.6522	206.8684	1.31
28	136.0521	139.7811	140.5629	3.32	61	220.1834	216.7559	211.1757	-4.09
29	154.1352	156.4536	156.6131	1.61	62	204.1883	204.8301	204.8772	0.34
30	172.1466	167.5277	167.4406	-2.73	63	204.1883	202.8124	202.6716	-0.74
31	136.1258	137.9474	137.1762	0.77	64	202.1719	204.0473	204.6794	1.24
32	134.1097	136.5518	137.4112	2.46	65	204.1877	204.8301	204.9627	0.38
33	152.1199	150.9282	151.0814	-0.68					

5 讨论

影响保留指数的因素较多, 但主要与各种组分和固定相之间的分子间作用力有关, 有时主要取决于色散力大小, 有时还取决于取向力和诱导力大小^[19]。这里采用的分子连接性指数和电性拓扑状态指数, 不但能反映不同分子的体积大小, 而且还能揭示原子的固有电性以及原子所处的局部拓扑环境。由于薄荷叶和茎的挥发性成分比较复杂, 分子中存在多个共轭双键结构或者酯基、羰基、羟基以及苯环等等, 因此它们在分子中的位置和所处的环境会影响保留指数的大小。考察薄荷挥发性成分的保留指数、准确质量与结构的关系, 随着碳原子数增加, 分子逐渐增大, 相应的保留指数、准确质量也增大, 能反映分子的空间结构的分子连接性指数值也是随着碳原子数的增多而逐渐增大, 再结合能反映分子电性结构的电性拓扑态指数, 所以能较好地反映出薄荷挥发性成分的性质变化规律, 故本研究建立的两个模型能较好的预测色谱保留指数及准确质量, 这对薄荷成分的确定性分析有一定的实际意义。

参考文献:

[1] 房海灵, 李维林, 任冰如, 等. 薄荷属植物的化学成分及药理学研究进展[J]. 中国药业, 2010, 19(10): 13-17.

[2] 周荣, 钟震洪. 薄荷在我国的研究进展[J]. 广东农业科学, 2010(9): 93-95.

[3] 李祥, 邢文峰. 薄荷的化学成分及临床应用研究进展[J]. 中南药学, 2011, 9(5): 362-365.

[4] SU Yue, LIU Suhong, WANG Chengzhong, et al. Qualitative analysis of monoterpene isomers by GC-MS with spectral similarity analysis and retention index[J]. Journal of Instrumental Analysis, 2009, 28(5): 525-528.

[5] RUI MIN L, JING T, GE H, et al. Analysis of menthol in three traditional Chinese medicinal herbs and their compound formulation by GC-MS[J]. Biomedical Chromatography, 2002, 16(3): 229-233.

[6] 刘红杰, 金若敏, 张文斌, 等. 薄荷油致大鼠肝毒性时量关系及对肝细胞超微结构的影响[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(1): 84-86.

[7] VO L T, CHAN D, KING R G. Investigation of the effects of peppermint oil and valerian on rat liver and cultured human liver cells[J]. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 2003, 30(10): 799-804.

[8] 蔡卫兵, 朱鲜艳, 曹传华. 气相色谱法测定滤棒用薄荷香精中薄荷醇[J]. 理化检验: 化学分册, 2008, 44(3): 287-289.

[9] 李慧, 白红彤, 王晓, 等. 椒样薄荷、薄荷和苏格兰留兰香精油与抗生素的协同抑菌功能[J]. 植物学报, 2011, 46(1): 37-43.

[10] WANG Wei, WU Nan, FU Yujie, et al. Antimicrobial activities of *Mentha haplocalyx* Briq. essential oil[J]. Bulletin of Botanical Research, 2007, 27(5): 626-629.

[11] 苏越, 王呈仲, 郭寅龙. 基于准确质量测定和保留指数的GC-MS 分析薄荷挥发性成分[J]. 化学学报, 2009, 67(6): 546-554.

[12] THAM S Y, AGATONOVIC-KUSTRIN S. Application of the artificial neural network in quantitative structure-gradient elution retention relationship of phenylthiocarbonyl amino acids derivatives[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2002, 28(3/4): 581-590.

[13] 堵锡华, 陈艳, 董黎明. 南京盐水鸭挥发性风味成分的定量结构-保留相关性[J]. 食品科学, 2010, 31(24): 300-304.

[14] 堵锡华. 多溴代二苯并呋喃/噻吩热力学性质的定量构效关系[J]. 化工学报, 2010, 61(12): 3059-3066.

[15] 胡黔楠, 梁逸曾, 王亚丽, 等. 直观队列命名法的基本原理及其在矩阵与拓扑指数计算中的应用[J]. 计算机与应用化学, 2003, 20(4): 386-390.

[16] 张婷, 梁逸曾, 赵晨曦, 等. 基于分子结构预测气相色谱程序升温保留指数[J]. 分析化学, 2006, 34(11): 1607-1610.

[17] 张玉朋, 张莹, 容蓉, 等. 气相色谱质谱联用结合保留指数分析薄荷挥发性成分[J]. 山东中医药大学学报, 2011, 35(3): 247-249.

[18] 林彤, 段金版, 钱大玮, 等. 苏薄荷挥发性成分分析及其动态变化研究[J]. 现代中药研究与实践, 2006, 20(4): 28-31.

[19] 卢佩章, 戴朝政, 张祥民. 色谱基础理论[M]. 北京: 化学工业出版社, 1998: 206-207.