

# 对喹诺酮 C-3 位构效关系的一些影响因素

李江波<sup>1)</sup> 张敬畅<sup>1)</sup> 林瑞森<sup>2)</sup> 俞庆森<sup>2)</sup> 曹维良<sup>1)</sup>\*

(1)北京化工大学应用化学系,北京 100029; 2)浙江大学化学系,杭州 300027)

**摘要:** 用 AM1 分子轨道方法对萘啶酸及其类似物进行了优化计算。结果发现该类药物的抗菌活性与 C-3 位的空间构象和静电势分布有着紧密的联系。C-3 位羧基(或其模拟物)与 C-4 位酮基共面性、以及它和母核共面性对抗菌活性十分重要,C-3 位两个氧原子(或其模拟羧酸)周围较强的负静电势也是影响活性的重要因素。

**关键词:** 喹诺酮;构象;静电势;构效关系

**中图分类号:** R 971.3

喹诺酮类药物是两类重要抗生素之一,虽然喹诺酮不同位置的结构修饰已涌现出许多广谱、高效、低毒性的化疗药物,如诺氟沙星(Norfloxacin)、环丙沙星(Ciprofloxacin)和妥舒沙星(Tosulfloxacin)等<sup>[1]</sup>。但对 C-3 位的结构修饰却很少成功,用传统修饰法将早期喹诺酮类药物萘啶酸(A)或奥索利酸 C-3 位羧基引入氢原子和磺酸、乙酸等酸性基团后抗菌活性消失<sup>[2,3]</sup>,C-3 位羧基被酰胺取代后的化合物同样没有抗菌活性作用<sup>[4]</sup>。但将 C-3 位羧基和 C-2 位用稠合噻唑酮代替,则产生了一类高效抗菌化合物,如环丙沙星类似物异噻唑喹诺酮体外抗菌活性是环丙沙星的 10 倍<sup>[2]</sup>。由于喹诺酮 C-3 位的构效关系尚无系统的理论计算方面的研究,为此,对其 C-3 位用分子力学和量子化学进行了优化计算。研究结果将有助于对喹诺酮药物与受体相互作用机理的认识,并对喹诺酮类药物的设计产生辅助作用。

## 1 计算方法

利用 Hyperchem 程序包中近似度最少的半经验方法之一 AM1,对图 1 等化合物先用分子力学(MM+)进行优化,然后进行量子化学 AM1 全构型梯度优化,梯度优化为 Polak-Ribiere 共轭梯度法,均方根差 RMS = 2.093 kJ/mol。

## 2 结果与讨论

### 2.1 构象与抗菌活性

由量子化学 AM1 优化计算所得 A 的不同构

象的相对能量和 F 互变异构体的相对能量结果见图 2。

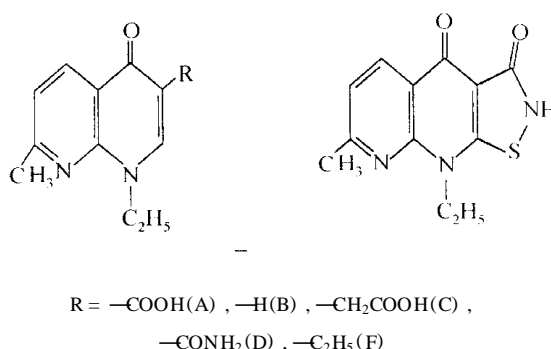


图 1 化合物的结构

Fig. 1 Structure of compounds

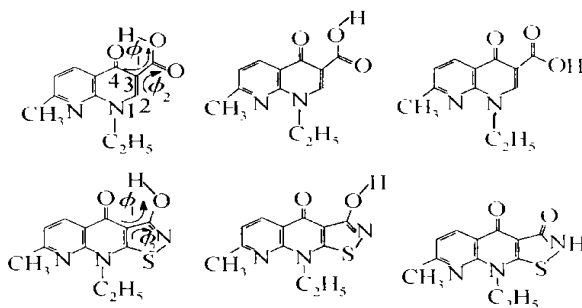


图 2 A 和 F 不同构象的相对能量

Fig. 2 Relative energies of A and F with different conformations

由图 2 萘啶酸 A 的三种典型构象中,A<sub>2</sub> 和 A<sub>3</sub> 的能量分别比 A<sub>1</sub> 高出 6.28 和 9.25 kJ/mol,所以,该化合物以 3 位羧基与 4 位酮基形成分子内氢键的构象(A<sub>1</sub>)最为稳定,这与其晶体的 X 衍射所得到的

结果<sup>[5]</sup>相吻合。

萘啶酸(A<sub>1</sub>)的C-3位二面角为(见图2)  $\phi_1 = 0.73^\circ$ 、 $\phi_2 = 0.68^\circ$ ,可见C-3位与母核都有好的共面性。许多上市的喹诺酮都具有这一特性。(如诺氟沙星的二面角为( $\phi_1 = -0.036^\circ$ 、 $\phi_2 = -0.134^\circ$ )。限于篇幅,其它喹诺酮药物相应的二面角数据从略。

B为萘啶酸(A)脱羧产物,B无活性,这说明3位羧基是发挥药效的重要基团。

分子优化计算结果表明C(见图3)的羧基上氢不仅不宜于与C-4位酮基形成分子内氢键,而且该取代基也不与母核保持共平面, $\phi(C_3-Ca-C-O_2) = 139.15^\circ$ ; $\phi(C_2-C_3-C-C) = 40.21^\circ$ ,该构象与萘啶酸等喹诺酮相差甚远,另外, $d(O_1-O_2) = 0.469\text{ nm}$ ,远大于萘啶酸所对应的两原子间长度(0.280 nm),所以,C没有抗菌活性。

D(见图3)的分子优化计算结果表明:磺酸的氢原子可以与4位酮基形成分子内氢键,但它却没有抗菌活性。这可从其3位的构象上得到合理的解释。二面角 $\phi(C_4-C_3-S-O_2) = -48.66^\circ$ ; $\phi(C_2-C_3-S-O_4) = 18.46^\circ$ ; $\phi(C_4-C_3-S-O_3) = 63.44^\circ$ 。O<sub>3</sub>和O<sub>4</sub>位于母核平面两侧,该取代基不能与母核共面,这是D无抗菌活性的一个重要原因。

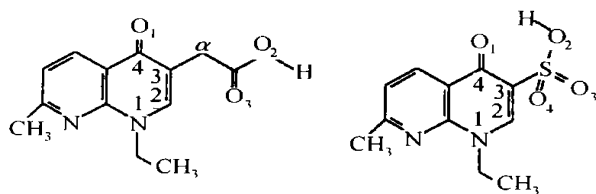


图3 萘啶酸类似物C和D

Fig. 3 Nalidixic acid analogues C and D

C与D分析得到的启示是,C-3位仅有酸性基团是不够的,必须有合适的空间构象才能与药靶识别。

E可能存在酰胺和酰亚胺两种互变异构体,计算结果表明:E以酰胺的一个氢原子与喹诺酮母环酮基形成分子内氢键的构象能量最低。由于酰胺基存在另一氢原子,可能使其不能与药靶(DNA促旋酶)进行特异性识别而使其抗菌活性消失。

异噻唑喹诺酮F具有内酰胺(F<sub>3</sub>)和内酰亚胺(F<sub>1</sub>,F<sub>2</sub>)两种互变异构体,优化计算结果表明,F<sub>2</sub>和F<sub>3</sub>的能量分别比F<sub>1</sub>高出10.51和5.38 kJ/mol,结果显示异噻唑喹诺酮F以内酰亚胺(F<sub>1</sub>)的羟基与

喹诺酮母环酮基形成分子内氢键的构象最为稳定。异噻唑喹诺酮(F<sub>1</sub>)模拟羧酸部分与母核有很好的共面性,二面角(见图2) ( $\phi_1 = 0.15^\circ$ 、 $\phi_2 = -0.05^\circ$ )。

F的各种构象与萘啶酸等喹诺酮药物十分相近,稠合噻唑酮环的芳香性极有利于羰基的烯醇化,尤其是其优势构象为分子内氢键的形式,相当于一个羧基,这是其呈现抗菌药效的一个重要原因。

## 2.2 静电势分布与抗菌活性

现已表明,C-3位和C-4位是此类药物与DNA促旋酶相互作用的重要靶位<sup>[2]</sup>。有关化合物(最稳定构象)在母核平面的静电势分布见图4。

A的C-3位两个氧原子和C-4位氧原子周围均有强的负静电势,它可能与受体正的静电势分布区进行识别,形成氢键作用而产生比较好的抗菌活性。

B仅有一个负的静电势分布区(见图4),与A的静电势分布相差甚远,这是B无活性的重要原因之所在。

C、D和E具有相似的负的静电势分布(见图4),但却与A有明显的区别,这也是它们不具有抗菌活性的重要原因。

F是萘啶酸的生物电子等排体,其模拟羧酸部

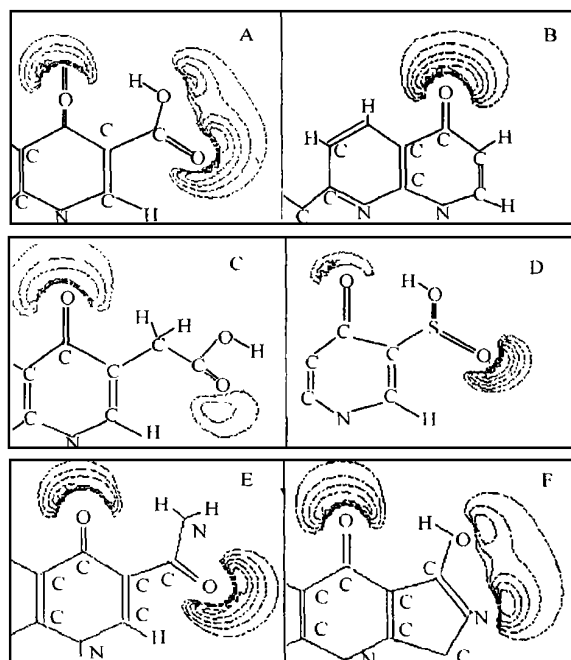


图4 由分子轨道理论AM1法计算得到的A~F在母核平面负的静电势

Fig. 4 Electrostatic potentials of A ~ F at the plane of quinolone ring based on molecular orbital calculation by the AM1 method

分的氧、氮原子周围亦有与 A 非常相似的强负静电势,这种相似的负静电势分布可能使 F 具有与 A 相同的抗菌机制,因此,F 表现出了比较好的抗菌活性。

异噻唑喹诺酮的稠合噻唑酮部分具有与萘啶酸等喹诺酮 C-3 位羧酸类似的与母核共面的构象和十分相似的负静电势分布,这便是其改造后具有良好抗菌活性的关键之所在。

### 参 考 文 献

- [1] 刘明亮,郭惠元. 喹诺酮类抗菌药物的历史回顾和展望. 国外医药—合成药、生化药、制剂分册(World Pharmacy),1996,17(5):272~279
- [2] 郭惠元. 吡酮酸类抗菌药物的构效关系. 中国抗生素,1992,17(2):99~117
- [3] 苗华,郭育红,郭惠元. 喹诺酮化学新进展. 国外医药抗生素分册,1993,14(6):434~440
- [4] 周伟澄,张秀平. 九十年代氟喹诺酮的结构改造. 见:第三届全国喹诺酮类抗菌药科研与临床应用研讨会论文汇编. 杭州:中国药学会抗生素专业委员会,1996. 57
- [5] Achari A, Neidle S. Nalidixic acid. Acta Crystallogr. 1976, B32:600
- [6] 徐文方 主编. 新药设计原理与方法. 北京:中国医药科技出版社,1997. 97~111

## Some influencing structure-activity relationship of C-3 position of quinolones

LI Jiang-Bo<sup>1)</sup> ZHANG Jing-chang<sup>1)</sup> LIN Rui-sen<sup>2)</sup> YU Qing-sen<sup>2)</sup> CAO Wei-liang<sup>1)</sup>

(1) Department of applied chemistry, Beijing university of chemical technology, Beijing 100029;

2) Department of chemistry of Zhejiang University, Hangzhou 310027)

**Abstract:** Nalidixic acid and its analogues (with C-3 carboxyl group substituted by other groups) were optimized by molecular orbital AM1 method. The results showed that the biological activities are closely related to the steric conformation and distribution of electrostatic potential of carboxyl group: The coplanarity between the group of C-3 position and the parent nucleus and the coplanarity between the group of C-3 position and C-4 keto group are very important for biological activities. It is also important that the two oxygen atoms of C-3 carboxyl (or simulating carboxylic acid) have strongly negative electrostatic potential at the plane of quinolone ring.

**Key words:** quinolone; conformation; electrostatic potential; structure-activity relationship

## 我校 1999 年科技实力排名揭晓

由教育部授权,uniranks.edu.cn 网站 1999 年 6 月 7 日独家公布了 1999 年全国高等学校科技统计数据。我校 1999 年科技经费为 6 140 万元,在全国高校中排名 42 位。另据教育部财务司对 1999 年的高校科技统计数据进行分析,我校在教育部所属高校中,科技经费排名列第 22 位,教师人均科研经费列第 8 位,科研经费年增长率排行第一位。

(摘自北化《科技通报》第一期)