

# 三种单环 $\beta$ -内酰胺抗生素分子 药性机理的理论研究\*

李来才<sup>a\*\*</sup> 毛双<sup>a</sup> 唐作华<sup>b</sup>

(a. 四川师范大学化学系 成都 610066) (b. 四川大学化学系 成都 610064)

**摘要:** 运用 MOPAC 程序中 AM1 方法模拟了三种单环  $\beta$ -内酰胺抗生素分子与  $\text{OH}^-$  的反应过程, 得到了可行性机理。研究表明, 在反应过程中活性四员环上出现了电荷迁移, 酰胺键上的 N 原子上的负电荷逐渐增多, C 原子所带正电荷亦相应增多, 有利于亲核反应的进行。通过计算反应活化能, 发现三种物质的活化能都比较小, 说明在碱性条件下有利于该反应的进行。同时研究还发现反应的活化能与反应物的活性有一定的联系: 当反应活化能越小, 分子的生物活性越强。

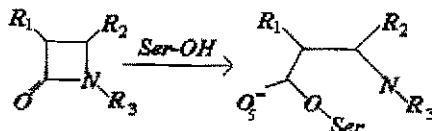
**关键词:** 单环  $\beta$ -内酰胺; 反应机理; 电荷迁移

中图分类号: O641.121

文献标识码: A

## 1 引言

单环  $\beta$ -内酰胺是一种有效的抗生素, 随着青霉素广泛地运用于临床治疗, 人们越来越重视对  $\beta$ -内酰胺的研究<sup>[1-4]</sup>。文献<sup>[5]</sup>报道,  $\beta$ -内酰胺抗生素的药性机理为:



即在亲核试剂作用下四员环上的酰胺键断裂, 发生亲核反应。本文以  $\text{OH}^-$  为亲核试剂, 研究了三种单环  $\beta$ -内酰胺与  $\text{OH}^-$  的反应机理, 且发现在反应中有电荷迁移。

## 2 计算方法

本文用 MOPAC 程序中 AM1 方法全参数优化了反应物, 产物和过渡态的构型, 用 Mciver 等人提出的过渡态的确认方法<sup>[6]</sup>, 对过渡态进行了振动分析, 力常数能量二阶导数矩阵有且仅有一个负的本征值, 确证为过渡态, 同时求得对应于这个负本征值的虚频率。本文的所有计算工作均在 586 计算机上完成。

\* 四川省青年科学基金资助课题。

\*\* 通讯联系人。

收稿日期: 1999-02-01; 修回日期: 1999-12-01。

### 3 结果与讨论

本文用 MOPAC 程序 AM1 方法优化的反应物, 产物的构型见图 1, 3 种化合物结构见表 1, 其四员环上的结构参数分别列于表 2 和表 3 中, 过渡态的构型及虚振动模式见图 2。

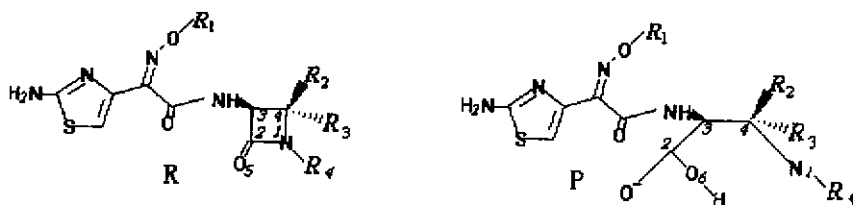


图 1 反应物(R)与产物(P)的构型

Fig. 1 The geometries of reactant (R) and product (P)

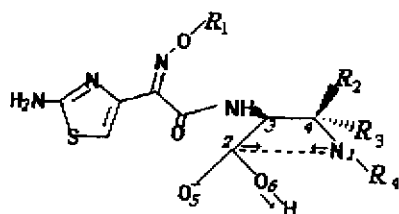


图 2 过渡态的构型与虚振动模式

Fig. 2 The geometry and imaginary vibrational mode of TS

表 1 三种化合物的结构

Table 1 The structures of three compounds

Compounds	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
I	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	SO <sub>3</sub> H
II	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
III	CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OSO <sub>3</sub> H

表 2 反应物四员环上原子间的键长参数 (nm)

Table 2 The bond lengths between atoms in four-numbered cycle of R (nm)

Compounds	N <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	C <sub>4</sub> -N <sub>1</sub>	C <sub>2</sub> -O <sub>5</sub>
I	0.1425	0.1557	0.1595	0.1493	0.1219
II	0.1466	0.1561	0.1578	0.1511	0.1218
III	0.1480	0.1555	0.1590	0.1527	0.1215

表 3 产物与过渡态四员环上的原子的键长参数 (nm)

Table 3 The bond lengths between atoms in four-numbered cycle of P and TS (nm)

Compounds	N <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	C <sub>4</sub> -N <sub>1</sub>	C <sub>2</sub> -O <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> -O <sub>6</sub>	
TS	I	0.1801	0.1586	0.1585	0.1437	0.1263	0.1391
	II	0.1953	0.1560	0.1567	0.1473	0.1259	0.1390
	III	0.1950	0.1560	0.1580	0.1489	0.1270	0.1390
P	I	0.3113	0.1526	0.1602	0.1382	0.1236	0.1359
	II	0.2773	0.1520	0.1597	0.1435	0.1235	0.1367
	III	0.2828	0.1524	0.1585	0.1483	0.1232	0.1369

在过渡态的虚振动模式中, 我们可以看出, C<sub>2</sub> 和 N<sub>1</sub> 面向振动, C<sub>2</sub> 和 O<sub>6</sub> 背向振动, 使得 C<sub>2</sub> 和 N<sub>1</sub> 原子间距缩小, C<sub>2</sub> 和 O<sub>6</sub> 原子间距增大, 这样的振动使得过渡态向反应物方向移动; 反之, 则 C<sub>2</sub> 和 N<sub>1</sub> 原子间距增大, C<sub>2</sub> 和 O<sub>6</sub> 原子间距缩小, 这样的振动必然使得过渡态转化为产

物。通过对此过渡态进行振动分析,得到了相关的虚频率见表 4。表 4 中  $MIC_{90}$  为生物活性抑制浓度,其值越小,活性越大。通过我们的计算可看出,当化合物的活化能越大时,其反应性越小,越不易发生反应,则其活性越小,反之,当活化能越小时,反应性越大,活性也越大。即单环  $\beta$ - 内酰胺抗生素的活性与其亲核反应的活化能有关。有文献<sup>[10]</sup>报道,在抗生素与酶的作用过程中,有电荷迁移。通过我们的计算,反应物,过渡态,产物的电荷列于表 5 中。我们可以看出,在整个反应过程中,  $N_1$  原子的负电荷逐渐增加,  $C_2$  原子的正电荷在过渡态时明显增加,产物时有一定的减少,  $C_3$  原子的负电荷在过渡态时有所减少,在产物时有一定的增加,  $C_4$ ,  $O_5$ ,  $O_6$  原子的负电荷随着反应的进行逐渐减少。所以我们可以设想整个反应过程的电荷迁移为图

表 4 反应物、过渡态、产物的能量、过渡态的虚频及活性

Table 4 The energy of R, TS and P, imaginary vibration frequencies (F) of TS and activity of R

		I	II	III
R	$E/eV$	-5294.8600	-5226.5389	-6383.5593
	$\Delta H/kJmol^{-1}$	-900.6520	-714.0506	-1327.3506
TS	$E/eV$	-5294.7635	-5226.2928	-6383.2205
	$\Delta H/kJmol^{-1}$	-891.3437	-690.3308	-1294.6914
	$F/i.cm^{-1}$	458.1	384.8	383.5
P	$E/eV$	-5296.4464	-5226.8142	-6384.0543
	$\Delta H/kJmol^{-1}$	-1053.5751	-740.5938	-1375.0596
Activity	$MIC_{90}$	0.1 <sup>[7]</sup>	0.25 <sup>[8]</sup>	0.7 <sup>[9]</sup>
	$\Delta E^*/kJmol^{-1}$	9.3083	23.7188	32.6593

表 5 反应物、过渡态、产物的环上原子的净电荷

Table 5 The pure charge of atoms on cycle of R, TS and P

Compound		$N_1$	$C_2$	$C_3$	$C_4$	$O_5$	$O_6$
R	I	-0.9988	0.4170	-0.0704	0.1023	-0.6194	--
	II	-0.1489	0.3310	-0.0772	-0.1013	-0.6622	--
	III	-0.1399	0.2995	-0.0560	-0.0088	-0.6868	--
TS	I	-1.1383	0.4307	-0.0324	0.1348	-0.5354	-0.3361
	II	-0.3121	0.3513	-0.0141	-0.0906	-0.5449	-0.3680
	III	-0.3794	0.3506	-0.0015	0.0237	-0.5473	-0.3451
P	I	-1.3482	0.3152	-0.0559	0.2849	-0.3601	-0.3069
	II	-0.4534	0.3379	-0.0262	-0.0173	-0.3943	-0.3269
	III	-0.1979	0.3118	0.0409	-0.0614	-0.3570	-0.3320

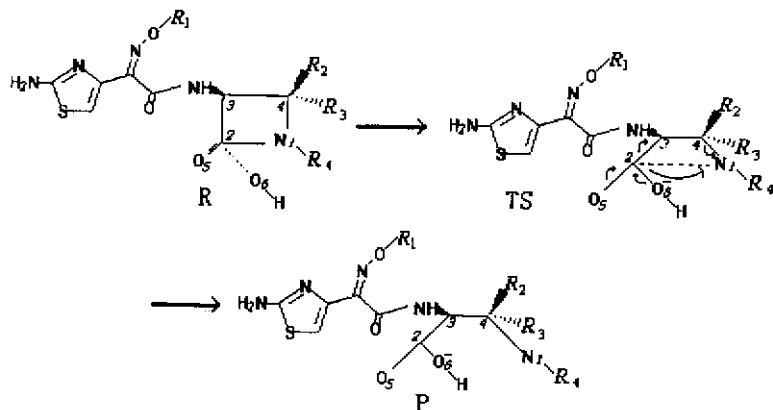


图 3 反应过程中电荷迁移示意图

Fig. 3 The sketch map of charge transfer in reaction

3. 对于  $C_2$  原子来说, 在反应物和过渡态阶段正电荷较多, 有利于亲核反应的进行, 在产物阶段负电荷增加又有利于成键, 同样对于  $O_6$  原子在反应物阶段负电荷较多有利于亲核反应的进行, 而在过渡态和产物阶段负电荷发生迁移, 则有利于成键。故通过我们的计算, 认为电荷迁移也是反应过程中不可缺少的一部分。

## 参 考 文 献

- [1] Frau J, Coll M, Dorso J, Munoz F. *J. Mol. Struct. (theochem)*, 1991, **231**: 109
- [2] LiangDe Lu, JingJiang Liu. *J. Mol. Struct. (theochem)*, 1990, **206**: 17
- [3] Arthur Greenberg, Hao Jan, Hsing, Joel Liebman F. *J. Mol. Struct. (theochem)*, 1995, **338**: 83
- [4] Lien M H, Hopkinson A C. *J. Org. Chem.*, 1988, **53**: 2150
- [5] Nangia A, Chandrakala P S, Balamakrishna M V, Latha T V. *J. Mol. Struct. (theochem)*, 1995, **343**: 157
- [6] Mciver J M Jr, Stanton R Z. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **24**: 8618
- [7] Sullivan J O, Strand H. EP420069A2, 1995
- [8] Wohlbe S R, Miller M J. *J. Med. Chem.*, 1987, **30**: 528
- [9] Tanaka S K, Summerill R A S, Minassian B F, et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1987, **31**: 219
- [10] Xu WenFang (徐文方). *The Principle and Methods of New Medicine Design (新药设计原理与方法)*, Medical Science and Technology Publisher of China (中国医药科技出版社), Beijing (北京), 1997: 108

# Theoretical Study on Medicine Mechanism of Three Monocycle- $\beta$ -lactam System\*

Li Laicai\*\* Mao Shuang

(Department of Chemistry, Sichuan Normal University, Chengdu 610066)

Tang Zuohua

(Department of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064)

**Abstract** The reaction of three monocycle- $\beta$ -lactam and  $\text{OH}^-$  have been studied by the method of AM1 in MOPAC program. The available mechanism has been obtained. Calculation results show that there is charge transfer in the active four-numbered cycle during reaction, both the negative charge of N atom and the positive charge of C atom on acyl-amine bond increase, it is useful to nucleophilic reaction. By calculating active energy, it has been learned that the active energy of three compounds is small, which is indicated that it is profitable for the reaction in base condition. At the same time, the certain relationship between the active energy and the activity of compounds has been shown: the smaller the active energy, the stronger the organism activity of compounds.

**Keywords** Monocycle- $\beta$ -lactam, Reaction mechanism, Electron transfer

\* Projected supported by Provincial Youth Science Foundation.

\*\* Whom correspond should be address.