

文章编号: 1000-0364(2001)03-0305-04

N,N-二(8-羟基-5-喹啉甲基)甘氨酸乙酯的量子化学研究*

陈林红¹, 桑 斌¹, 牛金芳², 项金根¹, 尚仁成¹

(1. 清华大学物理系 天体物理中心, 北京 100084; 2. 清华大学图书馆, 北京 100084)

摘要: 运用分子轨道理论中的半经验 AM1、PM3 方法和 Hartree-Fock 从头算方法, 通过能量梯度全优化率先计算了新近合成的化合物 N,N-二(8-羟基-5-喹啉甲基)甘氨酸乙酯的平衡几何构型、电子结构以及生成热、偶极矩等分子基本性质, 并联系经典有机电子结构理论进行讨论。三种方法得到的结构参数基本一致, 和实验测得的晶体结构符合较好。在稳定构型基础上, 用 AM1 方法进行正则振动频率分析, 得到 C—C 双键、C—N 单双键、C—O 单双键和羟基 OH 的振动基频, 和实验测得的红外光谱特征峰吻合较好。

关键词: N,N-二(8-羟基-5-喹啉甲基)甘氨酸乙酯; 半经验方法; 几何构型; 电子结构; 振动频率

中图分类号: O641 文献标识码: A

许多药物都含有喹啉环, 如抗疟疾药奎宁^[1], 扑疟奎, 伯氨喹, 氮烷喹啉, 五烷喹啉, 临床上用于治疗心率不齐、心房性纤维性颤动的药物硫酸奎泥丁, 用于治疗恶性肿瘤的药物羟基喜树碱等。这些药物疗效显著, 但是都有一定的毒副作用。这就限制了它们在临床上的广泛使用, 因而寻找新的修饰剂对喹啉衍生物进行修饰, 是解决这类问题的途径之一。最近, 有文献报道用小分子的甘氨酸乙酯对 5-氯甲基-8-羟基喹啉进行修饰, 合成了新化合物 N,N-二(8-羟基-5-喹啉甲基)甘氨酸乙酯(分子式 $C_{24}H_{23}N_3O_4$)^[2], 有可能弥补喹啉类药物具有毒副作用的缺陷。本文选用分子轨道理论中的 AM1^[3]和 PM3^[4]两种半经验方法和 Hartree-Fock^[5]从头算方法, 首次优化计算出该化合物稳定的分子几何构型、电子结构和生成热、偶极矩、振动频率等基本性质, 并联系有机电子理论对计算结果进行了讨论, 为该化合物的药性和药理学的深入研究提供基本数据和理论指导。

1 计算方法

图 1 是标题化合物的分子结构和部分主要原子编号示意图, 未标注的均为 H。首先用 Mopac 6.0

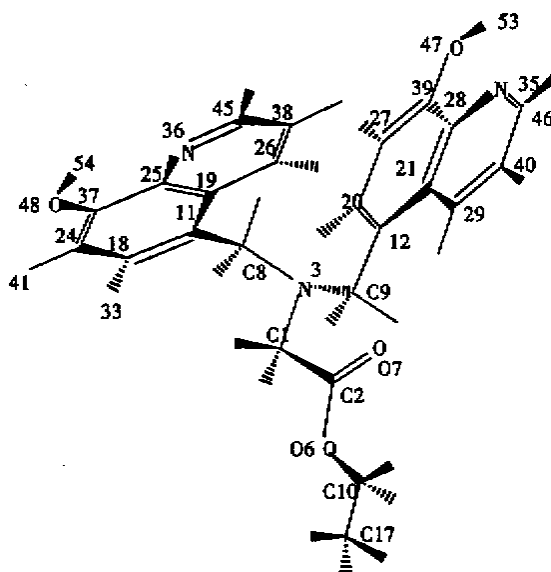


Fig. 1 The geometry of titled compound

程序包中的 AM1 方法和 PM3 方法, 以 Pople 标准构型为初始输入值实行 EF 方法^[6]几何优化计算, 收敛精度取 0.01 kcal/mol。然后用 Gaussian 94 程序包中的 RHF 方法加上 STO-3G 基组, 全空间进行 Berny 能量梯度几何优化, 收敛精度取程序内定值。最后在 AM1 优化稳定构型基础上, 用 Gaussian 94 包中的 AM1 方法进行正则振动频率分析, 得到的频率和实验值进行比较。全部计算在 P2-300 微机上完成。

* 收稿日期 2001-03-21

基金项目: 高等学校博士点专项基金资助课题(批准号 9500303)

作者简介: 陈林红(1976-)男, 江西余江, 清华大学物理系在读博士, 方向是原子分子理论研究。E-mail: denny.chen@263.net。

2 计算结果和讨论

AM1、PM3 和 RHF/STO-3G 计算得到标题化合物平衡构型的主要几何参数以及相应实验值列于表 1。

2.1 分子平衡几何构型

Table 1 Some main geometry parameters of titled compound*

参数	Mopac		RHF	Exp.	参数	Mopac		RHF	Exp.
	AM1	PM3	STO-3G			AM1	PM3	STO-3G	
C1-C2	0.151 5	0.152 2	0.155 0	0.151 1	∠N3C1C2	112.549	109.881	111.719	113.86
C1-N3	0.145 2	0.149 0	0.148 9	0.143 4	∠C1C2O6	111.284	112.483	109.348	108.48
C2-O6	0.136 5	0.136 2	0.139 1	0.132 6	∠C1C2O7	129.658	127.837	126.994	126.68
C2-O7	0.123 2	0.121 8	0.121 6	0.118 4	∠O6C1O17	110.902	112.610	112.576	112.79
C10-O6	0.143 6	0.142 4	0.144 1	0.147 2	∠C1N3C8	112.806	113.036	110.141	111.66
C10-C17	0.150 9	0.151 6	0.154 5	0.135 1	∠C1N3C9	112.247	112.263	109.696	110.66
N3-C8	0.146 0	0.149 5	0.149 9	0.147 4	∠C2O6C10	117.976	120.135	113.456	114.56
N3-C9	0.146 2	0.149 8	0.150 1	0.147 3	∠N3C8C11	114.357	111.754	113.275	113.16
C8-C11	0.150 2	0.150 0	0.153 1	0.151 7	∠N3C9C12	114.085	111.475	112.801	115.87
C9-C12	0.150 2	0.150 0	0.153 0	0.147 4	∠C8C11C18	119.121	120.015	120.389	121.97
C11-C18	0.138 2	0.137 9	0.136 2	0.136 8	∠C8C11C19	121.006	120.584	120.923	120.48
C18-C24	0.140 5	0.140 5	0.141 8	0.141 1	∠C9C12C20	119.118	119.749	120.643	120.88
C24-C37	0.138 6	0.138 4	0.136 2	0.134 6	∠C9C12C21	121.034	120.640	120.548	122.57
C37-O48	0.137 1	0.136 2	0.138 4	0.136 7	∠C11C18C24	121.476	121.953	122.722	117.87
C25-C37	0.144 0	0.143 3	0.144 1	0.141 2	∠H33C18C11	120.260	119.295	119.866	
C19-C25	0.143 1	0.141 2	0.140 0	0.140 9	∠C12C20C27	121.502	121.809	122.658	122.18
C25-N36	0.138 3	0.139 3	0.139 6	0.135 8	∠C18C24C37	120.001	119.730	119.693	119.97
N36-C45	0.131 9	0.132 3	0.131 6	0.131 5	∠C19C26C38	119.887	120.081	119.557	119.87
C38-C45	0.143 1	0.142 3	0.142 9	0.140 1	∠C20C27C39	119.997	119.757	119.676	121.69
C26-C38	0.137 1	0.136 5	0.135 2	0.134 4	∠C21C29C40	119.824	119.677	119.228	119.18
C19-C26	0.142 9	0.142 8	0.143 4	0.140 2	∠C25N36C45	118.184	119.783	116.051	117.87
C11-C19	0.142 1	0.142 3	0.143 7	0.141 6	∠C28N35C46	118.171	119.624	115.955	114.67
C12-C20	0.138 2	0.137 8	0.136 1	0.138 2	∠C27C39O47	116.192	116.738	121.602	123.01
C20-C27	0.140 4	0.140 6	0.141 8	0.140 1	∠C24C37O48	116.193	116.713	121.604	121.27
C27-C39	0.138 7	0.138 3	0.136 2	0.135 1	θ C11C18C24C37	-0.157	-0.123	0.153	
C39-O47	0.137 1	0.136 2	0.138 4	0.136 2	θ C19C25N36C45	-0.002	0.017	0.152	
C28-C39	0.143 0	0.143 3	0.144 1	0.143 1	θ C12C20C27C39	-0.141	0.347	0.257	
C21-C28	0.143 1	0.141 2	0.140 0	0.138 1	θ C21C28N35C46	0.193	0.156	0.448	
C28-N35	0.138 3	0.139 3	0.139 6	0.138 0	θ C24C37O48H54	180.135	179.748	180.230	
N35-C46	0.131 9	0.132 3	0.131 6	0.132 2					
C40-C46	0.144 0	0.142 2	0.142 9	0.138 1					
C29-C40	0.137 1	0.136 6	0.135 2	0.134 7					
C21-C29	0.142 9	0.142 8	0.143 5	0.141 8					
C12-C21	0.142 1	0.142 4	0.143 8	0.141 7					

* 键长的单位是 nm, 键角和二面角单位均是 degree, Exp. 为文献 2 中的实验值。

2.1.1 键长

由表 1 可见, 标题物化合物分子中 C-C 键可分为以下三类 (1) sp^3C-sp^3C 单键: 即饱和链状羧酸乙酯中的 C10-C17 键, 这是所有 C-C 键中较长的, AM1 计算值为 0.150 9 nm, PM3 值是 0.151 6 nm, HF 从头算为 0.154 5 nm。(2) sp^3C-sp^2C 单键, 即连接喹啉环和羧酸酯的 C8-C11、C9-C12 键以及羧基中的 C1-C2 单键, 键长分别是 0.150 2 nm、0.150 2 nm 和 0.151 5 nm (AM1 值) 接近 sp^3C-sp^3C 键长。其中的一个 C 采取 sp^2 杂化轨道成键, s 成份更多, 成键更短, 但邻位 N 对成键电子较强的吸引作用将该键拉长, 两种效应基本抵消。(3) 喹啉环上的 sp^2C-sp^2C 共价双键比 C-C 单键短, AM1 计算键长范围为 0.137 1~0.144 0 nm, 与 PM3 计算值非常

接近, 相差不超过 0.001 nm。两个喹啉环上相应位置上的双键键长除了个别键外几乎一样, 说明它们结构上相同, 差别仅在于空间取向的不同。

C-N 键也可分为两类 (1) sp^3C-sp^3N 单键, AM1 计算得到 N3-C8 等键长为 0.146 0 nm 左右, 但 PM3 方法计算约 0.149 5 nm。这和两种方法计算出的 N 原子共价半径相差较大有关, 如果将该化合物中的 N3 换成 C 原子, 得到的 C-C 键分别为 0.147 7 nm (AM1) 和 0.148 7 nm (PM3), 差值缩小到和前面讨论的喹啉环上的 C-C 键的结果一致。(2) 喹啉环上的 sp^2C-sp^2N 双键, 例如 N36-C45、N36-C25 键长分别为 0.131 9 nm、0.138 3 nm (AM1 值), 均比类似的苯环结构上的 C-C 双键 0.139 5 nm 短, 原因在于 N 的共价半径比 C 的短。

C-O 键也有三种类型。以 AM1 计算为例, sp^3C-O 单键即 C10-O6(0.143 6 nm) $> sp^2C-O$ 单键即 C37-O48 和 C39-O47(0.137 1 nm) $> sp^2C-O$ 双键即 C2-O7(0.123 2 nm)。这些计算结果和 C、N、O 的原子共价半径依次减小,单键比双键长等规律是完全一致的。

2.1.2 键角和二面角

标题化合物中喹啉环上的键角,如 $\angle H33C18C11$ 、 $\angle C11C18C24$ 、 $\angle C8C11C18$ 等均在 120 度左右,这和环上的 C 取 sp^2 杂化成键相一致。环上的 C 被 N 取代后,键角明显变小, $\angle C25N36C45$ 和 $\angle C28N35C46$ 的 HF 计算值分别为 116.051 度和 115.955 度。

喹啉环上的二面角 $\theta_{C11C18C24C37}$ 、 $\theta_{C19C25N36C45}$ 和 $\theta_{C12C20C27C39}$ 等均接近 0 度,表明分子中的两个喹啉环都取平面构象。二面角 $\theta_{C24C37O48H54}$ 接近 180 度,所以羟基 OH 和喹啉环处于同一平面上。因为附近有 N 原子较强的吸引作用,H54 偏向一侧,而不是和 O48、C37 形成直链。

从以上对分子平衡几何构型的讨论可以看出,所用三种方法对标题化合物的计算结构基本上是一致的。这些理论预测的结构也比较接近实验值,其中的偏差很大程度上是因为实验测量的晶体结构包含了较强的分子间相互作用。对于键长,三种方法均有不同程度的偏差,其中喹啉环上的双键 C21-C28、C40-C46 和羧酸酯上的单键 C10-C17 比实验值偏大,尤其后者的差值甚至达到 0.019 nm。对 C-C 单键,从头算 HF 方法计算结果比半经验 AM1、PM3 方法的值均偏大。键角方面,三种方法计算的 $\angle C11C18C24$ 均比实验值大 4 度左右,其他键角计算值和实验值较接近。HF 计算结果普遍优于半经验方法,特别是对包含 O、N 的键角 $\angle C1C2O6$ 、 $\angle C1C2O7$ 、 $\angle C2O6C10$ 、 $\angle C27C39O47$ 、 $\angle C28N35C46$ 和 $\angle C24C37O48$ 来说。

2.2 电子结构

表 2 给出了 AM1 和 PM3 两种方法计算的标题化合物部分原子上的净电荷和原子间键级。

Table 2 Net charges on atoms and bond orders between atoms of titled compound

原子	净电荷(e)		原子	净电荷(e)		化学键	键级	
	AM1	PM3		AM1	PM3		AM1	PM3
C1	-0.066	-0.099	C18	-0.089	-0.056	C1-C2	0.909	0.924
C2	0.309	0.389	C24	-0.177	-0.164	C2-O7	1.790	1.792
O7	-0.365	-0.392	C37	0.123	0.138	C2-O6	1.034	1.037
O6	-0.277	-0.263	O48	-0.249	-0.225	C1-N3	0.981	0.986
C10	-0.012	0.082	C25	-0.065	-0.098	C8-C11	0.975	0.984
C17	-0.244	-0.149	N36	-0.155	-0.076	C11-C18	1.529	1.542
N3	-0.256	-0.056	C45	-0.050	-0.051	C37-O48	1.081	1.082
C8	-0.029	-0.040	C38	-0.180	-0.141	C25-N36	1.212	1.201
C11	-0.105	-0.107	C26	-0.074	-0.069	C25-C19	1.302	1.333

2.2.1 原子净电荷和键级

AM1 和 PM3 所得原子净电荷的正负性基本一致,C10 例外。N 以及与此相连的 C 均带负电荷,但 N 上所带净电量明显多于 C,这归因于前者电负性更大。在 N 原子上,两种方法计算的净电荷相差较大。例如 N3 上 AM1 计算的电荷为 -0.256,而 PM3 值仅为 -0.056,N35、N36 上大致是同样的情况。因为喹啉环上存在 π 共轭效应,使得环上的 N 比羧酸酯链上的 N3 净电荷量要少。另外两个喹啉环上对应位置原子上净电荷几乎相同,AM1 计算差值小于 0.008。

两种方法求得的键级也是一致的。C1-C2、C1-N3 和 C8-C11 等键级稍小于 1,C2-O6、C37-O48 等键级稍大于 1,表明它们均为单键。羧酸基上的 C2-O7 键级 1.790,表明是双键。喹啉环上的

C11-C18 和 C25-C19 等键级分别为 1.529 和 1.302,表明它们是共轭双键。

2.2.2 前线轨道能级

标题物共含有 220 个电子,占据 110 个分子轨道,其中 158 个价电子,占据 79 个价轨道。从头算 HF/STO-3G 计算得到 HOMO-1、HOMO、LUMO、LUMO+1 能级分别为 -6.268 eV、-6.082 eV、5.287 eV、5.411 eV,其中的能隙约 11.37 eV。电离能和电子亲和能都较高,为稳定化合物。而半经验 AM1 方法计算得到相应能级分别为 -8.763 eV、-8.653 eV、-0.600 eV 和 -0.532 eV,能隙 8.05 eV。电子亲和能为负,表明化合物不稳定,容易和 H 结合得到电子,这是不准确的,原因在于半经验方法只计算价电子,没有考虑内层电子的影响。因此相对而言,HF 方法对轨道能级的计算更为准确。

2.3 分子的基本性质:生成热、偶极矩和振动基频

生成热和分子偶极矩是两个非常重要的基本性质,和药物疗效密切相关。在治疗过程中,药物分子通常都要参与诸多的生物化学反应,生成热的多少是其中值得关注的一个参量。分子的极性影响其与其它分子的复合过程,从而也是化学反应过程中的一个重要因素。用 AM1 方法计算得到标题物生成热为 261.7 kJ/mol, PM3 的计算值稍大,为 336.8 kJ/mol。AM1 和 PM3 计算得到该分子偶极矩分别为 $7.332 \times 10^{-30} \text{C} \cdot \text{m}$ 和 $8.980 \times 10^{-30} \text{C} \cdot \text{m}$,有一定的偏差是因为两种方法计算的某些原子上净电荷差值较大。

实验上测定的化合物红外光谱有 5 个较强的特征峰,分别是 $\nu(\text{C}-\text{N})=1265 \text{ cm}^{-1}$ 、 $\nu(\text{C}=\text{C})=1501 \text{ cm}^{-1}$ 、 $\nu(\text{C}=\text{N})=1622 \text{ cm}^{-1}$ 、 $\nu(\text{C}=\text{O})=1733 \text{ cm}^{-1}$ 和 $\nu(\text{OH})=3385 \text{ cm}^{-1}$ 。用 AM1 方法在平均几何构型的基础上进行振动频率分析,得到相应振动基频情况: $\nu(\text{C}-\text{N})$ 为 1487 cm^{-1} ,喹啉环上的 C-C 双键 $\nu(\text{C}=\text{C})$ 为 1707 cm^{-1} ,环上 C-N 双键频率 $\nu(\text{C}=\text{N})=1827 \text{ cm}^{-1}$,羧酸酯上 $\nu(\text{C}=\text{O})=2070 \text{ cm}^{-1}$,羟基 $\nu(\text{OH})=3428 \text{ cm}^{-1}$ 。和实验值对比表

明,如果 C-N 单键和 C-O 双键振动频率用 0.85 的因子标度、C-C 双键和 C-N 双键频率用 0.88 标度、羟基 OH 用 0.98 的因子标度后,AM1 理论计算频率将和实验值符合得非常好。另外理论上还计算得到羧酸酯上 C-O 单键振动频率 1516 cm^{-1} ,强度为 165.8 km/mol ,这有待于分辨率更好的实验光谱来验证。

参考文献

- [1] 南京药学院. 药物化学[M]. 北京:人民出版社,1978:430.
- [2] 延玺,朱文祥,朱守荣等. 喹啉衍生物甘氨酸乙酯修饰产物的合成及晶体结构测定[J]. 北京师范大学学报(自然科学版),2000,36(2):221~224.
- [3] J.S. Dewar M, Zoebisch E G, Healy E F *et al.* AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model[J]. J. Am. Chem. Soc., 1985, 107:3902~3909.
- [4] J. P. Stewart J. Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method[J]. J Comput. Chem., 1989, 10:209~220.
- [5] Hehre W J, Radom L, Schleyer P V R, Pople J A. Ab Initio Molecular Orbital Theory[M]. New York, Wiley, 1986.
- [6] Baker J. An algorithm for the location of transition states[J]. J. Comp. Chem., 1986, 7:385~395.

Studies on N,N-bis(8-hydroxy-5-quinolinemethyl) glycine ethylester in quantum chemistry

CHEN Lin-hong¹, SANG Bin¹, NIU Jin-fang², XIANG Jin-geng¹, SHANG Ren-cheng¹

(1. Center for astrophysics, Department of Physics, Tsinghua University, Beijing, 100084;

2. Library of Tsinghua, Tsinghua University, Beijing, 100084)

Abstract: AM1, PM3 semiempirical methods and Hartree-Fock ab initio method of molecular orbital theory have been used to obtain the molecular geometry of N,N-bis(8-hydroxy-5-quinolinemethyl) glycine ethylester, which has been synthesized recently, by energy gradient completed optimization. The electronic structure and some basic molecular properties such as heat of formation, dipole moment are also calculated. These results are discussed relating the classical organic electronic theory. The geometry obtained with these methods is consistent with each other and in good accordance with the experimental structure. Normal-mode vibrational frequency analyse has also been performed on the optimized geometry with AM1 method. The frequencies of C-C double bond, C-N single and double bonds, C-O single and double bonds and hydroxyl are derived and in agreement with the characteristic peaks of experimental infrared spectra very well.

Keywords: N,N-bis(8-hydroxy-5-quinolinemethyl) glycine ethylester; Semiempirical methods; Geometry; Electronic structure; Vibrational frequency