

氢醌类化合物抗菌活性的 QSAR 研究

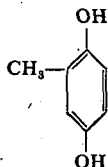
孙恒庆 陈钟瑛 徐国英 徐丽英

(华东化工学院 上海)

提要 本文用 Topliss, Free-Wilson 和 Hansch 方法对氢醌类化合物的抗菌活性进行了 QSAR 研究。取代氢醌的抗菌活性可能是通过药物与受体间的电子转移所生成的电荷转移复合物而实现的。在 Hansch 分析中, 应用了表征药物与受体间化学反应性的量子化学参数 LEMO。三种方法配合取得了一致的良好结果。

关键词 构效关系; 氢醌类; 抗菌活性; HMO 方法

鹿蹄草素是从中草药鹿蹄草 (*Pirola rotundifolia* L.) 中分得的一种较强广谱抗菌成分



鹿蹄草素 (2-甲基氢醌)

长期临床试验表明, 本品对呼吸道、尿道、消化道感染及创口感染等有较好疗效⁽¹⁾。

本文用 Hansch 分析法⁽²⁾和 Free-Wilson 模型⁽³⁾对该类化合物进行 QSAR 研究, 以为进一步寻找活性更强的化合物提供依据。同源物结构是参照 Topliss 设计图和定性应用理化参数概念⁽²⁾进行选择的。三种方法配合取得了较好的结果。

样本与计算

表 1 氢醌类化合物的抗菌活性(Antibiotic activity of hydroquinones)

序号	化 合 物	MIC(γ /ml)*			附 注
		金葡94	肠球 5	伤寒 5	
1	氢醌	1000.0	250.0	>1000.0	
2	2-甲基氢醌	125.0	125.0	1000.0	医药工业 (8):10 1978
3	2,6-二甲基氢醌	62.5	62.5	500.0	本院药50班毕业论文 1978.7
4	2-乙基氢醌	250.0	250.0	1000.0	(上药六厂提供)
5	2-三氟甲基氢醌	250.0	250.0	500.0	JOC 40:2544 1975
6	2-甲基-5-氯氢醌	31.0	16.0	125.0	JOX 24:1433 1959
7	2-氯氢醌	62.5	31.0	125.0	JACS 45:2201 1923
8	2,5-二氯氢醌	500.0	31.0	125.0	Ibid.
9	2-苄基氢醌	62.5	62.5	250	Ann 763:135 1972
10	2-异丙基氢醌	16.0	16.0	125.0	JOX 32:869 1962

* MIC 用平板法测定(MIC were determined by plating method)

*¹ 同时还进行薄层层析鉴定 (At same time, identified by the thin-layer chromatography)

氢醌及其九个衍生物的最小抑菌浓度(MIC)。见表 1。

按表 2 给出的数据,用本院 719 电子计算机,使用 Algol 60 语言进行计算,计算举例见表 3、表 4。为探讨这类化合物的作用机制,在 Hansch 分析中除了应用参数 π 、 σ 、 E_s 外,还采用依 HMO 法算得的 LEMO 和 HOMO 为计算参数。

表 2 计算参数 (Parameter for calculation)

序 号	π^{*1}	σ^{*2}	E_s^{*3}	LEMO ^{*4}	HOMO ^{*5}	$\lg(\frac{1}{c})$		
						肠球 5	伤寒 5	金葡94
1	0.59	0	0	-1.000	0.632	5.64	—	5.04
2	1.15	-0.07	-1.24	-1.025	0.614	6.00	5.09	6.00
3	1.71	-0.14	-2.48	-1.030	0.600	6.35	5.44	6.35
4	1.53	-0.07	-1.31	-1.025	0.614	5.74	5.14	5.74
5	2.08	0.47	-2.40	-0.974	0.641	5.85	5.55	5.85
6	2.19	0.30	-2.21	-0.979	0.623	6.99	6.10	6.69
7	1.28	0.37	-0.97	-0.962	0.640	6.66	6.06	6.37
8	2.32	0.74	-1.94	-0.923	0.645	6.77	6.10	5.55
9	2.60 ^{*6}	-0.08 ^{*7}	-1.62	-1.000	0.613	6.51	5.91	6.51
10	2.12	-0.07	-1.71	-1.000	0.632	6.96	6.09	6.96

*¹ 疏水常数 (Hydrophobic constant) 除注明者外,均按文献 4 数据算得 (Calculated from ref. 4, except where indicated).

*² 电性效应常数 (Hammett constant) 除注明者外, 均取自文献 5. (Obtained from ref. 5, except where indicated)

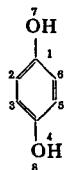
*³ 空间效应常数 (Taft steric parameter) 取自文献 2, 124页 (Obtained from ref. 2, p 124)

*⁴ 最低空分子轨道能级 (The energy of the lowest empty molecular orbital.) 用 HMO 法算得, 计算参数取自文献 6, 7 (Calculated by HMO method, parameter for calculation obtained from ref. 6, 7)

*⁵ 最高占有分子轨道能级 (The energy of the highest occupied molecular orbital) 计算方法同 *⁴ (Calculation see *⁴)

*⁶, *⁷ 取自文献 2, 96 页 (Obtained from ref. 2, p 96.)

表 3 氢醌的 HMO 矩阵 (The HMO matrix for hydroquinone)



$n=8$

N	1	2	3	4	5	6	7	8
1	0	1	0	0	0	1	0.9	0
2	1	0	1	0	0	0	0	0
3	0	1	0	1	0	0	0	0
4	0	0	1	0	1	0	0	0.9
5	0	0	0	1	0	1	0	0
6	1	0	0	0	1	0	0	0
7	0.9	0	0	0	0	0	2	0
8	0	0	0	0.9	0	0	0	2

表 4 氢醌类化合物 Free-Wilson 方程的计算
(The calculation of Free-Wilson equation for hydroquinones)

一、限制性方程 (Symmetric restrictive equation)

	X							Y		Z	
	H	Me	Et	CF ₃	Cl	ArCH ₂	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	Cl	H	Me
1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
2	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
3	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
4	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0
5	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0
6	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
7	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0
8	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0
9	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
10	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
总计	1	3	1	1	2	1	1	8	2	9	1

二、输入数组 (Input data) 肠球 5 (Enterococci 5)

X						Y	Z	lg($-\frac{1}{c}$)
H	Et	CF ₃	Cl	ArCH ₂	<i>i</i> -C ₃ H ₇	Cl	Me	
1	0	0	0	0	0	-0.25	-0.11	5.64
-0.33	-0.33	-0.33	-0.67	-0.33	-0.33	-0.25	-0.11	6.00
-0.33	-0.33	-0.33	-0.67	-0.33	-0.33	-0.25	1	6.35
0	1	0	0	0	0	-0.25	-0.11	5.74
0	0	1	0	0	0	-0.25	-0.11	5.85
-0.33	-0.33	-0.33	-0.67	-0.33	-0.33	1	-0.11	6.99
0	0	0	1	0	0	-0.25	-0.11	6.66
0	0	0	1	0	0	1	-0.11	6.77
0	0	0	0	1	0	-0.25	-0.11	6.51
0	0	0	0	0	1	-0.25	-0.11	6.96
总计	0	0	0	0	0	0	0	

$$X: Me = -0.33H - 0.33Et - 0.33CF_3 - 0.67Cl - 0.33ArCH_2 - 0.33i-C_3H_7$$

$$Y: H = -0.25Cl$$

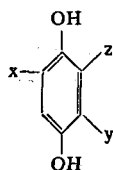
$$Z: H = -0.11Me$$

结果及讨论

1. 本实验表明, 理化参数的定性应用, 有助于 QSAR 研究的进行, 实验化合物的设计可较为合理, 并能迅速取得良好的结果。例如, 本实验结果指出: 2-异丙基氢醌的生理活性高出鹿蹄草素若干倍。

化 合 物	MIC (μ /ml)		
	金 葡 94	肠 球 5	伤 寒 5
2-甲基氢醌	125.0	125.0	1000.0
2-甲基 5-氟氢醌	31.0	16.0	125.0
2-异丙基氢醌	16.0	16.0	125.0

2. 根据 Free-Wilson 分析



$$BA = a[x_i] + b[y_i] + c[z_i] + \mu$$

按式(1)、式(2), 计算 2-异丙基氢醌的 $\lg\left(\frac{1}{C}\right)$ 均为 6.92, 实验值均为 6.96, 从而可以认为对化合物活性的预测有一定的参考意义。

肠球 5

$a[X_i]$		$b[Y_i]$		$c[Z_i]$	
H	-0.667	H	-0.0851	H	0.00556
CH ₃	0.0803	Cl	0.341	CH ₃	-0.0506
CH ₃ CH ₂	-0.567	(1) $\mu = 6.348$ $n = 10 \quad r = 0.95$			
CF ₃	-0.457				
Cl	0.291				
ArCH ₂	0.203				
CH ₃ } CH CH ₃ }	0.653				

金葡 94

$a[X_i]$		$b[Y_i]$		$c[Z_i]$	
H	-1.161	H	0.037	H	0.021
CH ₃	0.337	Cl	-0.148	CH ₃	-0.186
CH ₃ CH ₂	-0.461	(2) $\mu = 6.107$ $n = 10 \quad r = 0.89$			
CF ₃	-0.351				
Cl	-0.057				
ArCH ₂	0.309				
CH ₃ } CH CH ₃ }	0.759				

3. Hansch 方程式

伤寒 5

$$\lg\left(\frac{1}{C}\right) = -0.18 \pi - 3.06 \sigma - 0.33 E_s + 35.22 (\text{LEMO}) + 40.88 \quad (3)$$

$$n=9 \quad r=0.94 \quad F=7.36 \quad (\alpha=0.05)$$

按式(3), 计算 2-异丙基氢醌的 $\lg\left(\frac{1}{C}\right) = 6.06$, 实验值为 6.09, 从而可以认为对化合物的预测有一定的参考意义。

4. 为挑选作用显著的参数, 用逐步回归分析方法, 按 1% 信度水平, 求得: 伤寒 5

$$\lg\left(\frac{1}{C}\right) = -2.19 \sigma + 27.08 (\text{LEMO}) + 32.91 \quad (4)$$

$$n=9 \quad r=0.90 \quad F=12.38 \quad (\alpha=0.01)$$

式(4)表明, 最低空轨道能级和取代基供给电子或吸引电子的能力, 是影响化合物生理活性的主要因素。

式(4)回归系数显著性的 T 检验值, 分别为 $T_\sigma = 3.024$ ($\alpha = 0.05$), $T_{\text{LEMO}} = 4.16$ ($\alpha = 0.01$) 表明参数 LEMO 有较高的显著水平。对此再进行回归, 得:

$$\lg\left(\frac{1}{C}\right) = 8.53 (\text{LEMO}) + 14.17 \quad (5)$$

$$n=9 \quad r=0.71 \quad r^2=0.50 \quad F=7.22 \quad (\alpha=0.05)$$

式(5)表明, 生理活性的 50% 可与 LEMO 相关。因为 LEMO 是化合物接受电子能力的一种量度, 从而可以推论, 氢醌类化合物可能是接受受体电子生成电荷转移复合物而显示其

活性的^(8,9)。当然,这种推论尚须进一步的验证。

综上所述,可以认为本工作对进一步寻找更有效的鹿蹄草素衍生物和进一步阐明其作用机制,提供了一定的线索和依据。

致谢 上海医药工业研究院药室微生物组测定 MIC,上海第六制药厂提供 2-乙基氢醌样品,本院祖谷仁、陈孔常为计算工作、包泉兴为合成工作提供帮助,特致谢意。

参 考 文 献

1. 上海中医学院附属曙光医院中草药实验小组: 鹿蹄草抗菌成份——鹿蹄草素的分离提取与合成. 中草药通讯 (7):12, 1976
2. 窪田種一, 他: 定量的構造活性相関 (Hansch 法). 化学の領域 增刊 122 号:43, 1979
3. 森口郁生: パターン認識による構造活性相関, 化学の領域 增刊 122 号:281, 1979
4. Toshio Fujita, et al: A new substituent constant, π , derived from partition coefficients. *J Am Chem Soc* 86:5175, 1964
5. Barlin G B and Perrin D D: Prediction of the strengths of organic acid. *Quart Rev* 20:75, 1966
6. Pullman B and Pullman A: *Quantum Biochemistry*, pp 108~476, John Wiley & Sons, New York, 1963
7. Neely W B: The use of molecular orbital calculation as an aid to correlate the structure and activity of cholinesterase inhibitors. *Mol Pharmacol* 1:137, 1965
8. Neely W B, et al: Structure-activity relations in an imidazoline series prepared for their analgesic properties. *J Pharm Sci* 57:1176, 1968
9. Snyder S H and Merrill C R: A relationship between the hallucinogenic activity of drugs and their electronic configuration. *Proc Nat Acad Sci* 54:258, 1965

THE QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP OF THE ANTIBIOTIC PROPERTIES OF A SERIES OF HYDROQUINONE

SUN Heng-qing, CHEN Zhong-ying, XU Guo-ying and XU Li-ying

(Hua-Dong Institute of Chemical Technology, Shanghai)

ABSTRACT

The antibiotic properties of a series of hydroquinones were examined in an effort to study the quantitative structure activity relationship with the application of Topliss, Hansch and Free-Wilson methods.

It seems likely that the pharmacological activity of the substituted hydroquinones is realized by the charge transfer complex which is formed by the transfer of electrons from receptor site to the specific hydroquinone. In Hansch analysis, the parameter LEMO was calculated by molecular orbital technique and a better correlation was found in combination with other parameters.

The experimental values of $\lg\left(\frac{1}{C}\right)$ agree fairly with the values calculated by both Hansch and Free-Wilson equations.

Key words Structure-activity relationship; Antibiotic properties; Hydroquinones; HMO technique