

# 沙坦类衍生物分子结构及光谱性质的研究

荣玉芝<sup>1</sup>, 赵 波<sup>1</sup>, 黄晓华<sup>1</sup>, 吴 芸<sup>2</sup>

(1 南京师范大学化学与环境科学学院, 江苏 南京 210097; 2 中国药科大学基础部, 江苏 南京 211198)

[摘要] 合成了沙坦类衍生物依贝沙坦和缬沙坦, 运用密度泛函理论 B3LYP/6-31G\* 方法对它们的几何构型进行全优化, 并用含时密度泛函方法计算电子吸收光谱; 测量它们甲醇水溶液的荧光光谱, 并计算出各自的荧光量子效率。这两种化合物的吸收光谱和荧光发射光谱的比较分析表明: 四唑环和苯环之间的共平面性和共轭程度对最大吸收峰的峰位和吸收强度有影响; 分子内氢键的形成增强了分子的荧光响应, 两个苯环之间的共平面性和共轭程度对荧光发射峰的峰位和荧光强度有很大影响。依贝沙坦和缬沙坦均有较高的荧光量子效率, 可以作为荧光探针用于与 DNA、蛋白质等生物大分子相互作用机理的研究。

[关键词] 沙坦衍生物, 密度泛函理论, 电子光谱, 荧光光谱

[中图分类号] O641-3 [文献标识码] A [文章编号] 1001-4616(2008)01-0071-04

## Study on the Molecular Structures and Spectroscopic Properties of Sartan Derivatives

Rong Yuzhi<sup>1</sup>, Zhao Bo<sup>1</sup>, Huang Xiaohua<sup>1</sup>, Wu Yun<sup>2</sup>

(1. School of Chemistry and Environmental Science, Nanjing Normal University, Nanjing 210097, China)

(2. Department of Basic Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**Abstract** Ibuprofen and valsartan as sartan derivatives are synthesized separately, and they are fully optimized at the B3LYP/6-31G\* level. The electronic absorption spectra are calculated using time-dependent density-functional theory at the same level, and the fluorescence spectra in methanol-water solution are measured and their fluorescence quantum yields are determined. By comparing the absorption spectra and fluorescence emission spectra of the two compounds, it can be concluded that the planarity and conjugation between the tetrazole ring and benzene ring have an effect on the maximum absorption peak; the fluorescence response increases with the formation of intramolecular hydrogen bonds, and the fluorescence emission peaks are greatly influenced by the planarity and conjugation between two benzene rings. Ibuprofen and valsartan have high fluorescence quantum yields and can be used as fluorescence probe to study the interaction mechanism with biological macromolecules such as DNA, protein etc.

**Key words** sartan derivatives, density functional theory, electronic spectrum, fluorescence spectrum

血管紧张素 II (Ang II) 受体 I 型 (AT1) 阻滞剂是新型抗高血压药, 被广泛用来治疗高血压, 心衰以及肾病<sup>[1]</sup>。AT1 型阻滞剂又称为沙坦, 是强效的非多肽血管紧张素 II 受体阻滞剂。依贝沙坦和缬沙坦对 AT1 受体的阻滞作用, 可以松弛血管平滑肌, 增加盐排泄, 抑制细胞肥大, 降低血压而不改变心率<sup>[2,3]</sup>; 可以抑制 Ang II 所引起的血管收缩和血压升高, 从而使心脏后负荷降低; 还可以减少去甲肾上腺素的释放, 改善心功能<sup>[4,5]</sup>。依贝沙坦和缬沙坦作为优良 AT1 阻滞剂, 抗高血压效果好, 副作用小, 其优异性能与结构有密切关系。因此, 研究它们的构-效关系在药理、药物分析以及新药开发中都具有重要的意义。

依贝沙坦和缬沙坦的药物活性已经进行了大量临床试验研究, 但目前尚未见对其几何结构和光谱性质的试验和理论研究的报道。研究该类化合物分子结构与荧光性质的关系有助于我们进一步研究它们与

收稿日期: 2007-01-09

基金项目: 江苏省教育厅自然科学基金 (05KJB430058)、中国药科大学青年教师科技基金 (E0619) 和国家自然科学基金 (20471030, 30570323) 资助项目。

作者简介: 荣玉芝 (1981—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 物理化学。E-mail: rongyuzhi@njjnu.edu.cn

通讯联系人: 赵 波 (1969—), 副教授, 研究方向: 物理化学。E-mail: zhaobo@njjnu.edu.cn

生物大分子相互作用的机理. 本文采用密度泛函理论 B3LYP/6- 31G\* 方法对合成的两个不同取代的沙坦衍生物分子进行几何结构全优化, 理论计算了紫外 - 可见吸收光谱, 实验测定了荧光光谱, 并分析了分子结构对其光谱性质的影响.

1 实验内容

依贝沙坦 ( a ) 按照参考文献 [ 6 ] 合成, 缬沙坦 ( b ) 按照参考文献 [ 7 ] 合成. 合成用的主要原料从上海特化医药公司购买, 化合物 a 和 b 均通过元素分析和核磁共振进行了结构确定. 将合成的 a 和 b 分别溶于含有 20% 无水甲醇的水溶液中, 配制成浓度为  $5 \times 10^{-5}$  mol/L 的稀溶液. 荧光光谱采用 Varian 公司的 Cary Eclipse 荧光光谱仪. 化合物的相对荧光量子效率以硫酸奎宁的 0.05 mol/L 的硫酸溶液作为参比标准, 按照参考文献 [ 8 9 ] 计算.

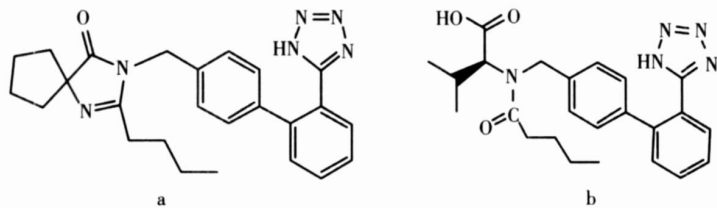


图 1 依贝沙坦 ( a ) 和缬沙坦 ( b ) 的分子结构图  
Fig.1 Molecular structures of irbesartan ( a ) and valsartan ( b )

2 计算方法

首先采用密度泛函 ( DFT ) 理论 [ 10- 13 ] 中的 B3LYP/6- 31G\* 方法对分子结构进行全优化, 并进行了振动分析, 从而得到目标化合物分子的理论平衡结构, 在此平衡结构的基础上, 采用含时密度泛函 ( TDDFT ) 方法 [ 14- 16 ] 计算了电子吸收光谱. 所有的计算均用 Gaussian 03 [ 17 ] 程序完成.

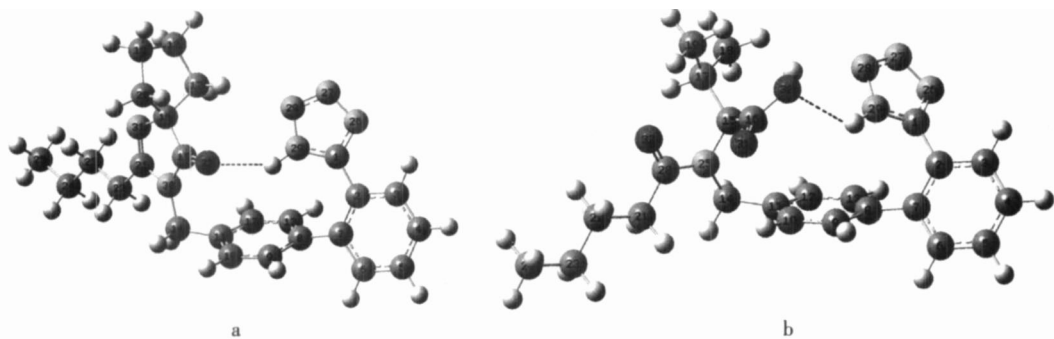


图 2 依贝沙坦 ( a ) 和缬沙坦 ( b ) 的优化构型及原子编号 ( H 原子除外 )  
Fig.2 Optimized geometries of irbesartan ( a ) and valsartan ( b ) and atomic numbering

3 结果和讨论

从图 2 稳定分子构型可以看到: 依贝沙坦和缬沙坦都形成分子内氢键, 从而增加了分子的刚性. 在化合物 a 中, 键长: C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> 是 1.477 Å C<sub>7</sub> - C<sub>8</sub> 是 1.489 Å 比典型的 C - C 单键键长 ( 1.540 Å ) 要短, 说明  $\pi$  电子在四唑环和苯环之间以及两个苯环之间离域; 二面角:  $\angle$  C<sub>7</sub> - C<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> - N<sub>29</sub> 是 22.49°,  $\angle$  C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> - C<sub>8</sub> - C<sub>13</sub> 是 64.03°. 在化合物 b 中, 键长: C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> 是 1.473 Å C<sub>7</sub> - C<sub>8</sub> 是 1.492 Å 也比正常的 C - C 单键键长短, 同样的,  $\pi$  电子在四唑环和苯环之间以及两个苯环之间离域; 二面角:  $\angle$  C<sub>7</sub> - C<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> - N<sub>29</sub> 是 42.84°,  $\angle$  C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> - C<sub>8</sub> - C<sub>13</sub> 是 60.12°. 与 a 相比, 化合物 b 中四唑环和苯环之间的二面角较大, 即在化合物 b 中, 苯环上的邻位取代基团与四唑环上的 H 原子之间的空间位阻效应较大; 与 b 相比, 化合物 a 中两个苯环之间的二面角较大. 与 C<sub>11</sub> 相连的甲基氢原子被不同的取代基团取代, 将会对沙坦部分的分子结构产生影响; 换句话说, 对于不同的取代基团, 苯环和四唑环之间以及两个苯环之间的二面角将会发生变化.

为了更好的阐述吸收光谱与分子结构的关系, 对甲基取代沙坦分子进行了几何优化和电子吸收光谱

的计算, 其最大吸收波长在 225.3 nm 处 (图 3). 依贝沙坦和缬沙坦电子吸收光谱的计算数据见表 1, 以波长为横坐标, 摩尔吸光系数为纵坐标, 绘制它们的紫外-可见吸收光谱 (图 4). 化合物 a 的最大吸收波长是 229.8 nm, b 的最大吸收波长是 225.1 nm, 与 a 相比, b 的  $\lambda_{max}$  蓝移 5 nm, 吸收强度降低. 因此可以得出: 化合物 a 和 b 的紫外最大吸收峰是由于分子中沙坦部分的电子跃迁产生的; 具体地说, 是由于分子中四唑环和临近苯环所形成的共轭结构  $\pi \rightarrow \pi^*$  跃迁产生的. a 中四唑环和临近苯环所在的平面成近似  $22^\circ$  的二面角, 而 b 中二面角近似为  $43^\circ$ . 与 a 相比, b 中  $\pi$  电子共轭程度降低,  $\pi^*$  轨道能增加, 从而电子跃迁所需要的能量增加, 导致最大吸收峰蓝移. 另外, 优化后的稳定分子构型中 N 原子上电荷密度分布情况: a 中  $N_{29} (-0.536)$ ,  $N_{26} (-0.387)$ , b 中  $N_{29} (-0.482)$ ,  $N_{26} (-0.375)$ . 与 a 相比, b 中  $\pi$  电子云密度降低, 从而  $\pi \rightarrow \pi^*$  跃迁的几率减小, 导致最大吸收峰吸收强度降低.

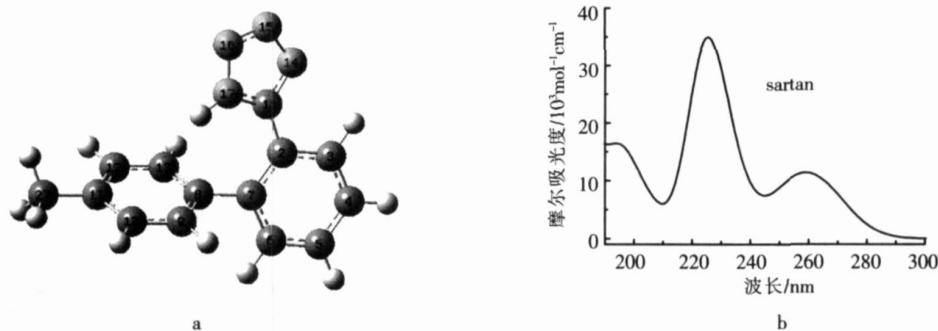


图 3 甲基取代沙坦的分子结构及原子编号 (H 原子除外) 和紫外-可见吸收光谱  
Fig.3 Molecular structure of sartan substituted by methyl, atomic numbering and UV-vis absorption spectra

依贝沙坦和缬沙坦均具有较强的荧光响应, 这是由于分子内氢键的形成, 增加了分子的刚性. 二者荧光发射光谱的试验数据也列于表 1. 图 5 给出了 a 和 b 的荧光激发和发射光谱, 激发光谱和发射光谱呈现良好的镜像对称关系. 化合物 a 的荧光发射波长在 371.8 nm 处, 荧光量子效率是 0.66 斯托克位移是 142 nm; 化合物 b 的荧光发射波长在 383.1 nm 处, 荧光量子效率是 0.83 斯托克位移是 158 nm. 与 a 相比, b 的荧光发射波长红移 11 nm, 荧光强度增大; 同时, b 的斯托克位移和荧光量子效率也增大. a 中两个苯环所在的平面成近似  $64^\circ$  的二面角, 而 b 中二面角近似为  $60^\circ$ . 与 a 相比, b 中两个苯环之间的共平面性和共轭程度增加. 共轭效应的增加缩小了基态和最低激发单重态之间的能量差, 导致荧光峰红移. 共轭效应的增

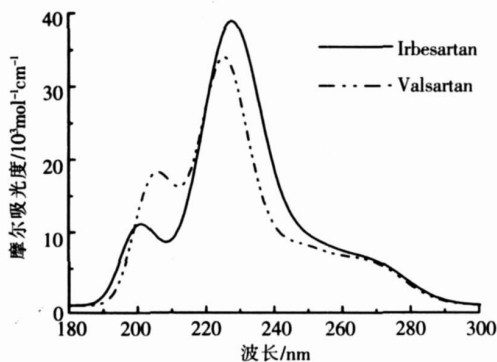


图 4 依贝沙坦和缬沙坦的紫外-可见吸收光谱图  
Fig.4 The UV-vis absorption spectra of irbesartan and valsartan

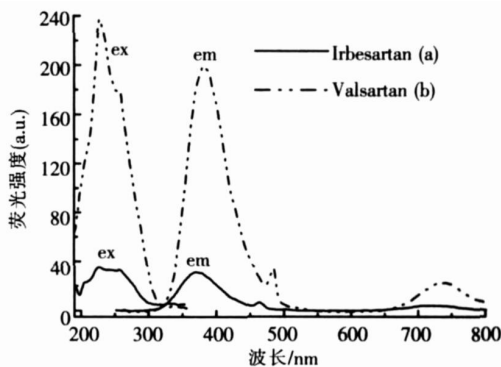


图 5 依贝沙坦和缬沙坦的荧光激发和发射光谱图  
Fig.5 The fluorescence excitation and emission spectra of irbesartan and valsartan

表 1 依贝沙坦和缬沙坦的紫外-可见光谱和荧光光谱数据

Tab 1 The UV-vis and fluorescence spectra data of irbesartan and valsartan

化合物	紫外-可见吸收		荧光发射		$\Phi_F$
	$\lambda_{max}$ (nm)	$f$	$\lambda_{max}$ (nm)	Stokes位移 $\lambda$ (nm)	
a	229.8	0.1177	371.8	142	0.66
b	225.1	0.1504	383.1	158	0.83

加使最低激发单重态和基态之间的跃迁几率增加; 同时, 由于分子内氢键, 化合物 b 形成更加稳定的刚性结构, 从而导致荧光强度强烈增加。

#### 4 结论

通过理论计算和实验方法, 对依贝沙坦和缬沙坦的分子结构和光谱性质进行了研究. 与依贝沙坦相比, 缬沙坦的紫外最大吸收峰发生蓝移, 吸收强度降低; 荧光最大发射峰发生红移, 荧光强度显著增加, 斯托克位移和荧光量子效率也增大. 两者的紫外最大吸收峰和荧光最大发射峰都是由于分子中沙坦部分的电子跃迁产生的. 四唑环和苯环之间的共平面性越好, 共轭程度越大, 最大吸收峰波长越长, 紫外吸收越强. 两个苯环之间的共平面性越好, 共轭程度越大, 荧光发射峰波长越长, 荧光响应越强. 依贝沙坦和缬沙坦均具有良好的荧光特性, 特别是缬沙坦, 可以作为荧光探针, 用于与 DNA、蛋白质等生物大分子相互作用机理的研究.

#### [参考文献]

- [1] Weber M A. Angiotensin II receptor blockers and cardiovascular outcomes: what does the future hold [J]. JRAAS, 2003, 4 (2): 62-73.
- [2] Hernandez H R, Sosa C B, Velasco M, et al. Angiotensin II receptor antagonists role in arterial hypertension [J]. J Hum Hypertens, 2002, 16 (Suppl 1): S93-S99.
- [3] 边树怀, 余明月. 依贝沙坦对老年性高血压并糖尿病患者内皮功能的影响 [J]. 中国老年保健医学, 2005, 3 (4): 49-50.
- [4] Gillis J C, Markham A. Irbesartan: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension [J]. Drugs, 1997, 54 (6): 885-902.
- [5] 张得良, 段永桂. 血管紧张素 II 受体阻滞剂对心血管疾病的作用 [J]. 现代医药卫生, 2004, 20 (13): 1233-1234.
- [6] Ye P, Sargent K, Stewart E, et al. Novel and expeditious microwave-assisted three-component reactions for the synthesis of spiroimidazolizones [J]. J Org Chem, 2006, 71 (8): 3137-3140.
- [7] Zhang C, Zheng G J, Fang L J, et al. Efficient synthesis of valsartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist [J]. Synlett, 2006, 51(3): 475-477.
- [8] Demas J N, Crosby G A. The measurement of photoluminescence quantum yields [J]. J Phys Chem, 1971, 75 (8): 991-1023.
- [9] 李隆弟, 冯亚萍. 溶液荧光量子产率相对测量中的某些影响 [J]. 分析测试通报, 1989, 8 (5): 47-50.
- [10] Fang G Y. Formulation design study on the molecular level of HMX/polymers energetic materials [D]. Nanjing Master Thesis of Nanjing University of Science & Technology, 2004.
- [11] Seminario J M, Politzer P. Modern Density Functional Theory: A Tool for Chemistry [M]. Amsterdam: Elsevier, 1995: 21-30.
- [12] Parr R G, Yang W. Density-Functional Theory of Atoms and Molecules [M]. New York: Oxford University Press, 1989: 57-59.
- [13] Lee C, Yang W, Parr R G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density [J]. Phys Rev B, 1988, (37): 785-789.
- [14] Bauernschmitt R, Ahlrichs R. Treatment of electronic excitations within the adiabatic approximation of time-dependent density functional theory [J]. Chem Phys Lett, 1996, 256 (4/5): 454-464.
- [15] Casida M E, Jamorski C, Casida K C, et al. Molecular excitation energies to high-lying bound states from time-dependent density-functional response theory: approximation to ionization threshold [J]. J Chem Phys, 1998, 108 (11): 4439-4449.
- [16] Hu W H. Quantum chemical study on the emission spectrum of fluorescent organic compounds [D]. Beijing Master Thesis of Tsinghua University, 2001.
- [17] Frisch M J, Trucks G W, Schlegel H B, et al. Gaussian 03 Revision B.05 [CP], Pittsburgh PA: Gaussian, Inc, 2003.

[责任编辑: 顾晓天]