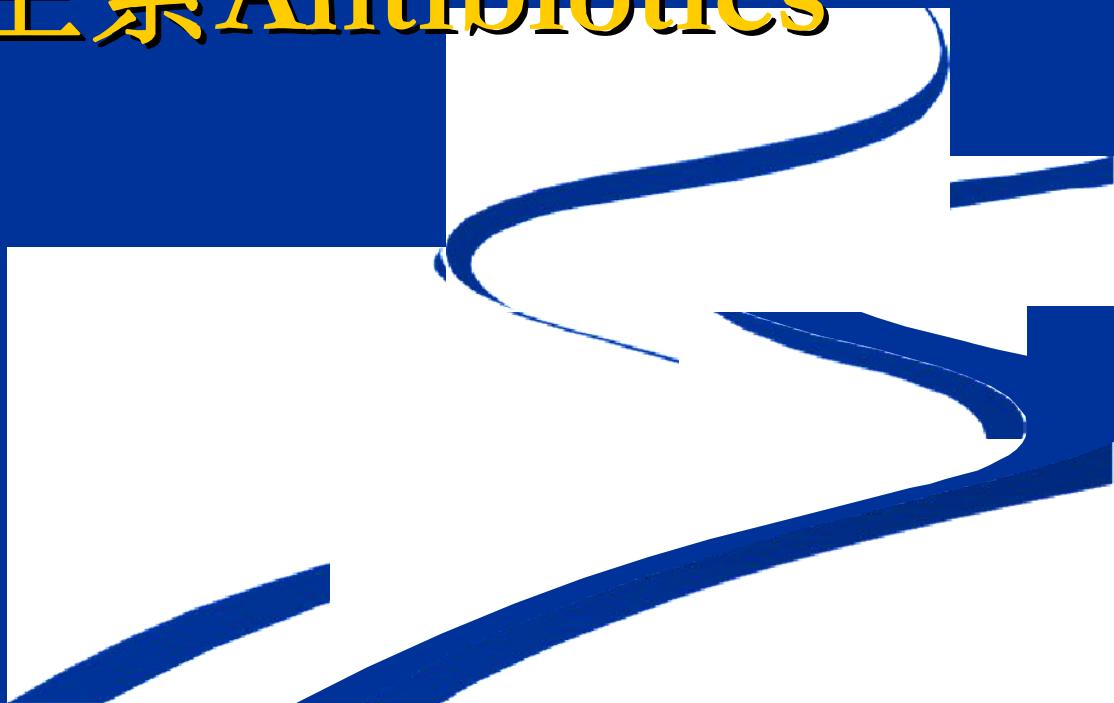


# 抗生素Antibiotics



# 抗生素的作用机制

- 1. 干扰细菌细胞壁合成
- 2. 损伤细菌细胞膜
- 3. 抑制细菌蛋白质合成
- 4. 抑制细菌核酸合成
- 5. 增强吞噬细胞的功能



# 1. 干扰细菌细胞壁合成

- 细菌细胞壁具有维持细菌正常外形的功能，若出现缺损。则细菌便膨胀，变形、破裂、自溶而死亡。细胞壁的主要结构成分为胞壁粘肽，由N-乙酰葡萄糖胺和与五肽相连的N-乙酰胞壁酸重复交连而成，其生物合成为胞浆内、胞浆膜及胞浆膜外三个阶段，磷霉素、环丝氨酸可阻碍胞浆内粘肽前体N-乙酰胞壁酸的形成；万古霉素和短杆菌素可抑制胞浆膜阶段的粘肽合成，而青霉素类和头孢菌素类抗生素则对胞浆膜外粘肽的交联过程具有阻断作用，能抑制转肽酶的转肽作用，此外，结核分枝杆菌细胞壁含结核环脂酸，异烟肼和乙硫异烟胺能抑制结核环酸合成酶，使细胞壁结核环脂酸减少，这些作用均能使细胞壁产生缺损。

## 2. 损伤细菌细胞膜

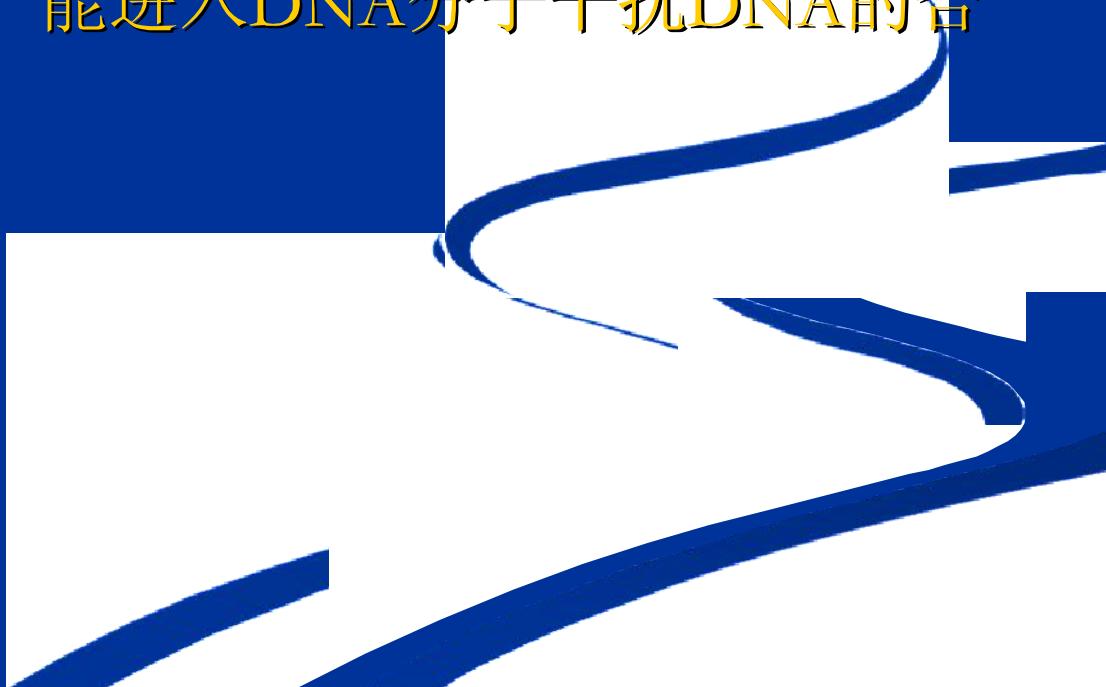
- 细菌细胞膜主要有类脂质和蛋白质分组成，具有半透膜性质，起着渗透屏障和运输物质的作用。多粘菌素B能与细胞膜上的磷脂结合，制霉菌素和两性霉素B可与真菌细胞膜上的类醇类结合，使细胞膜完整性受损，通透性增加，导致菌体内蛋白质、核苷酸、氨基酸等重要物质外漏，从而使细菌死亡。

### 3. 抑制细菌蛋白质合成

■ 细菌的核蛋白体为70s，有30s和50s亚基组成，不同于真菌核细胞的核蛋白体。后者为80s，有40s和60s亚基组成。某些抗生素对细菌的核蛋白体具有高度选择性。氯霉素、林可霉素和大环内酯类抗生素能与50s亚基结合；氨基糖苷类抗生素及四环素类抗生素均能与30s亚基结合，从而抑制细菌蛋白质合成，影响或中止细菌的生长繁殖。

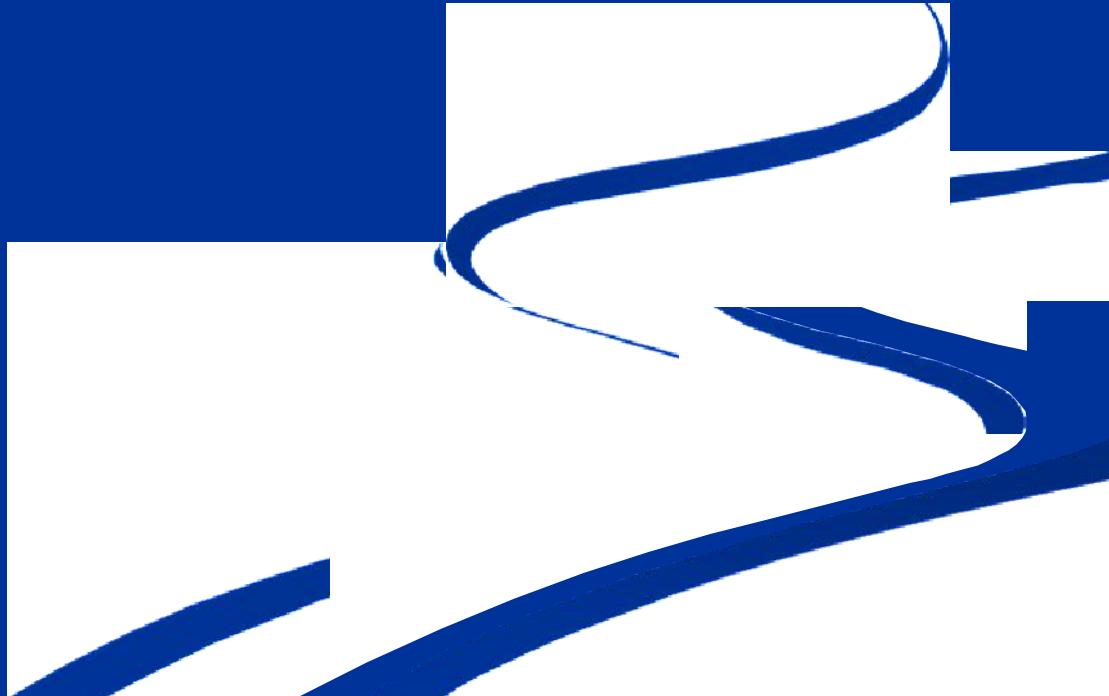
## 4. 抑制细菌核酸合成

- 利福平能抑制DNA依赖的RNA聚合酶，影响mRNA的转录。灰黄霉素的化学结构类似于鸟嘌呤，能进入DNA分子干扰DNA的合成。



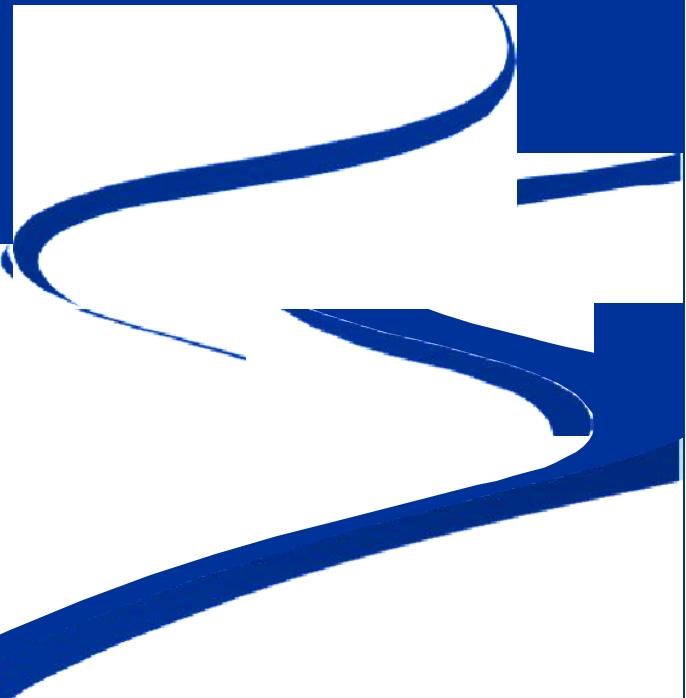
## 5. 增强吞噬细胞的功能

- 头孢地嗪、亚胺培南能增强中性粒细胞的趋化，吞噬和杀菌能力。



# 抗生素按化学结构可分类：

- 1,  $\beta$ -内酰胺类;
- 2, 四环类;
- 3, 氨基糖苷类;
- 4, 大环内酯类;
- 5, 其他类

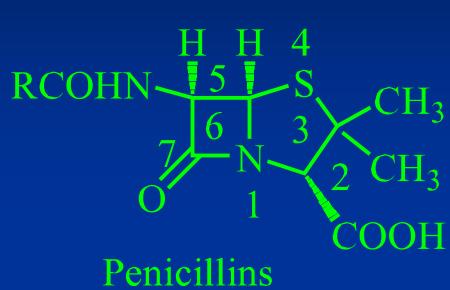


# 第一节 $\beta$ -内酰胺类抗生素( $\beta$ -Lactam Antibiotics)

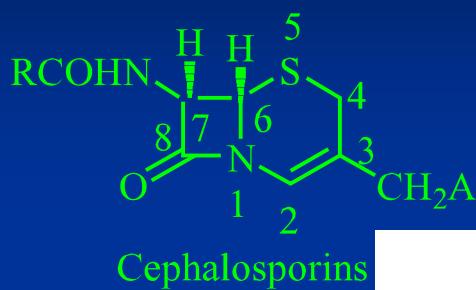
- 一、基本结构特点和作用机理  
(Characteristic of structure and Mechanism of Action)
- 1.  $\beta$ -内酰胺抗生素的分类



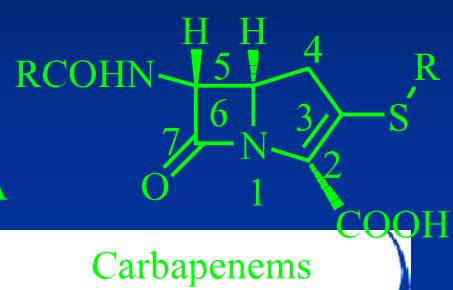
# $\beta$ -内酰胺类抗生素的基本结构：



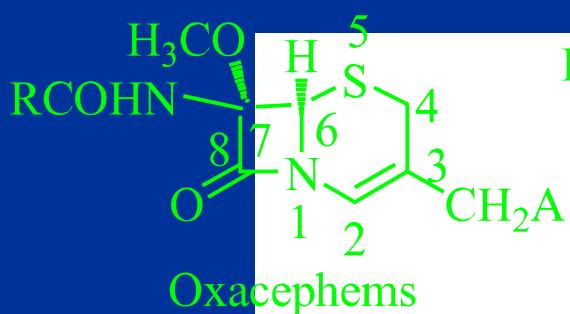
青霉素类



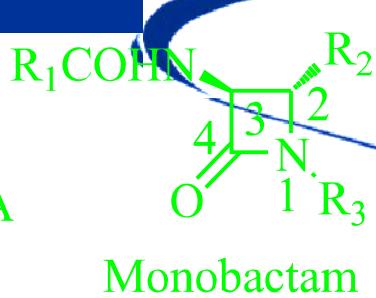
头孢菌素类



Carbapenems



头霉素类



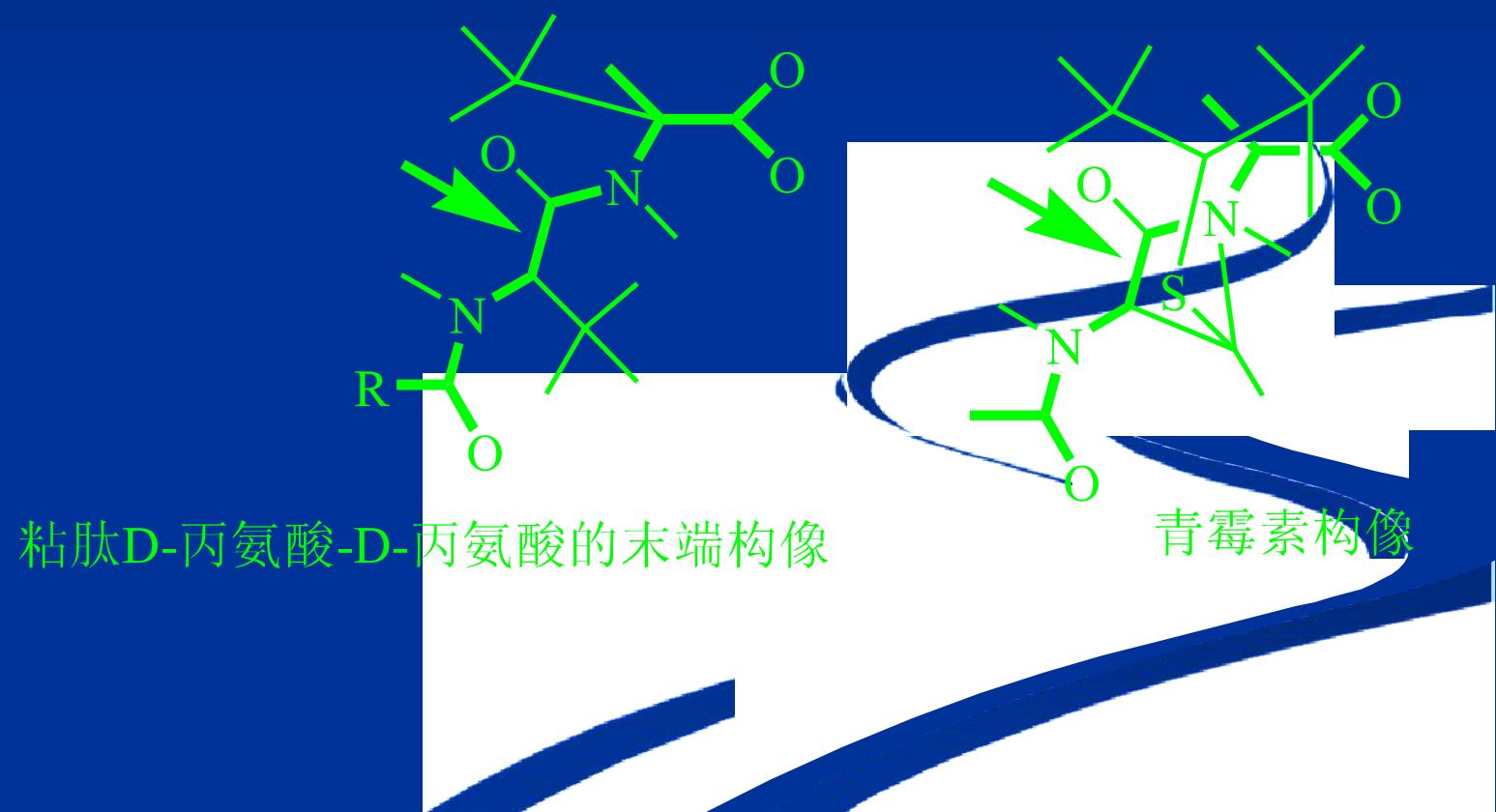
Monobactam

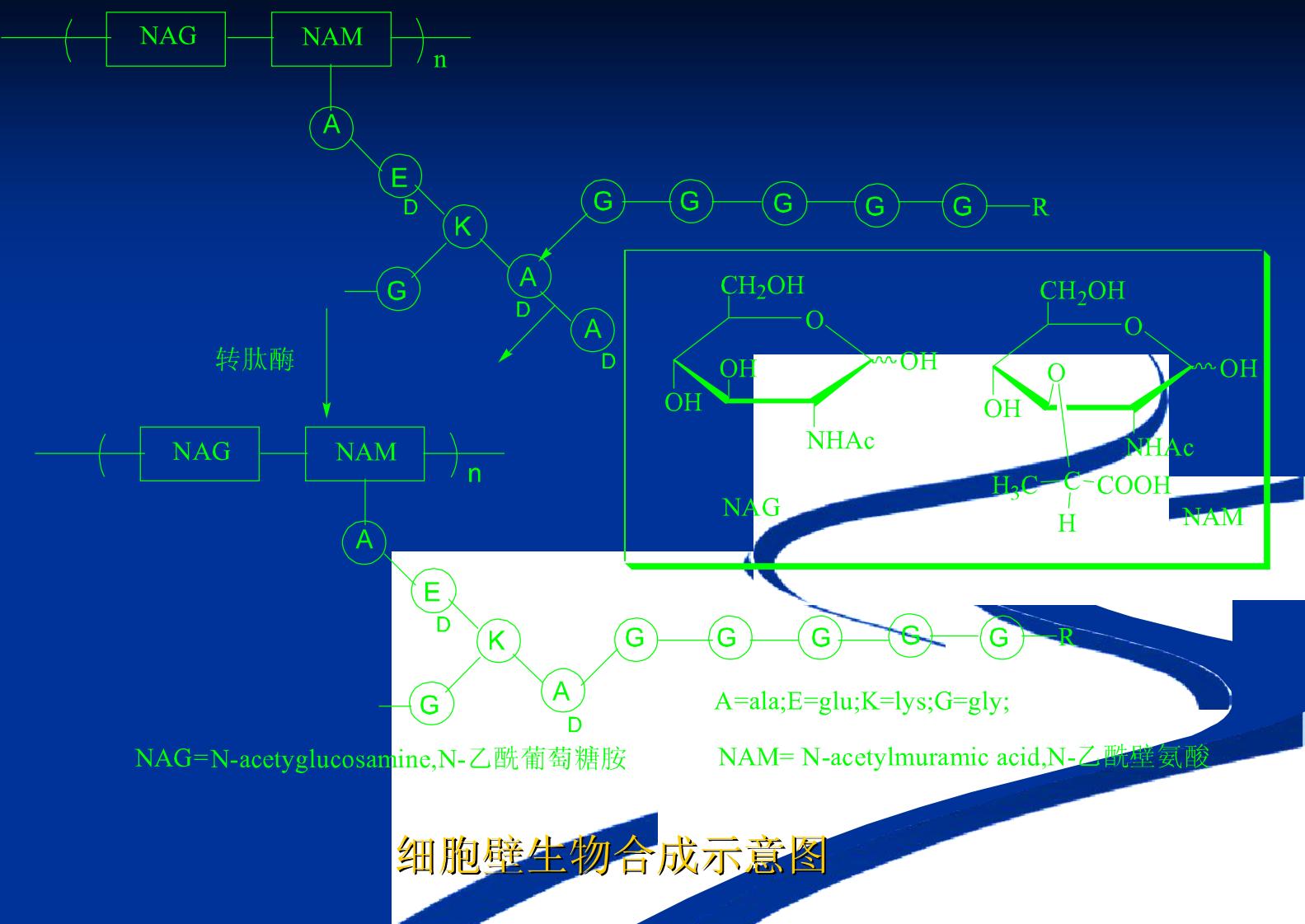
## 2. $\beta$ -内酰胺类抗生素的化学结构的特点

- ①. 分子内有一个四元的  $\beta$ -内酰胺环，除了单环  $\beta$ -内酰胺外，该四元环通过N原子和邻近的第三碳原子与另一个五元环或六元环相稠和，青霉素的稠合环是氢化噻唑环，头孢菌素是氢化噻嗪环。
- ②. 除单环  $\beta$ -内酰胺外，与  $\beta$ -内酰胺环稠合的环上都有一个羧基。
- ③. 所有  $\beta$ -内酰胺类抗生素的  $\beta$ -内酰胺环  $\alpha$ -为碳都有一个酰胺基侧链。

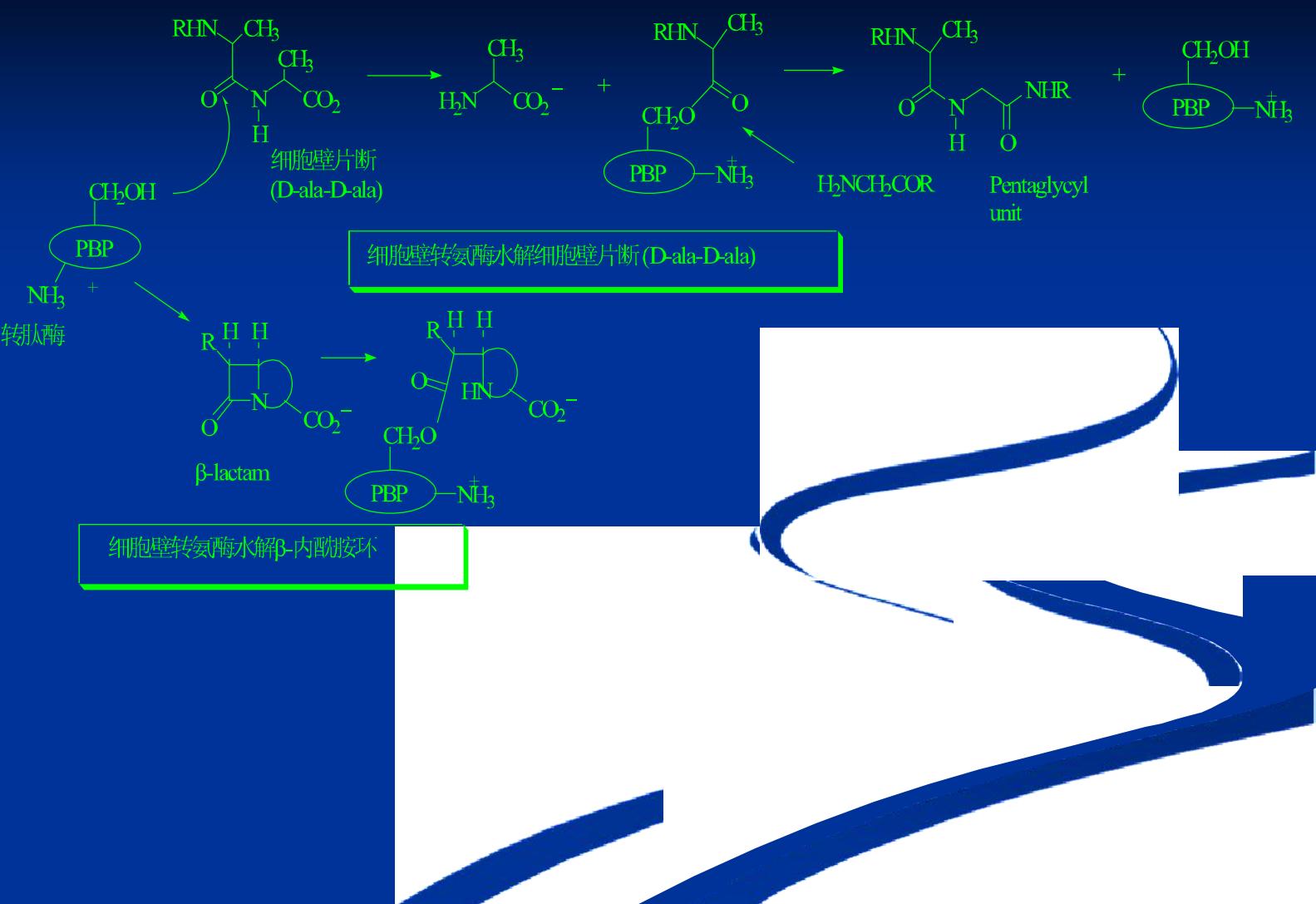
- ④.  $\beta$ -内酰胺环为一个平面结构。但两个稠合环不共平面，青霉素样N1-C5轴折叠，头孢菌素沿N1-C6轴折叠，
- ⑤. 青霉素类抗生素的母核上有3个手性碳原子，8个旋光异构体中只有绝对构型为2S, 5R, 6R具有活性。头孢菌素类抗生素的母核上有2手性碳，4个旋光异构体，绝对构型是6R, 7R。 $\beta$ -内酰胺类抗菌活性不仅与母核的构型有关。而且还与酰胺基上取代基的手性碳原子有关，旋光异构体间的活性有很大的差异。

### 3. $\beta$ -内酰胺类抗生素的作用机理

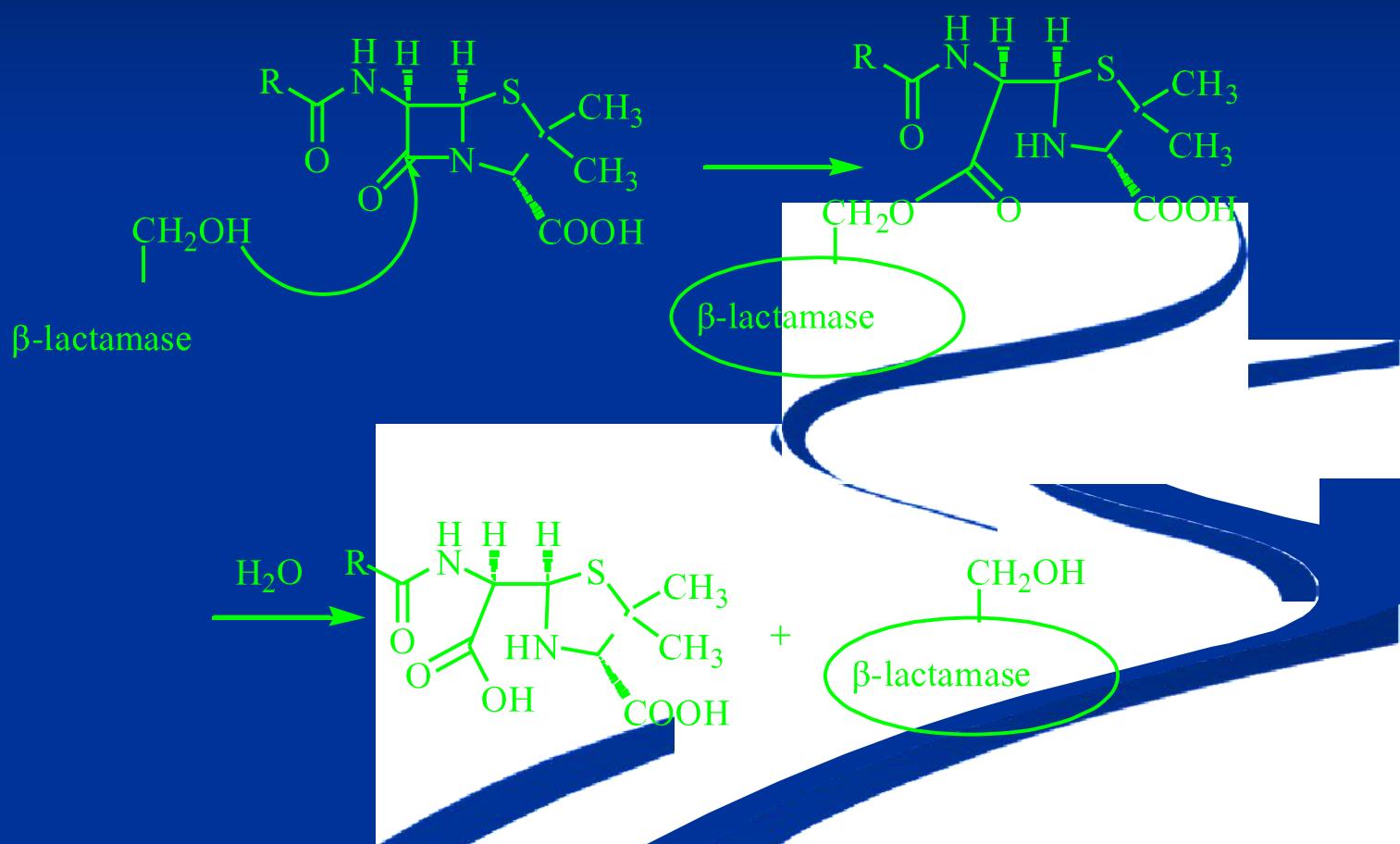




## 细胞壁生物合成示意图

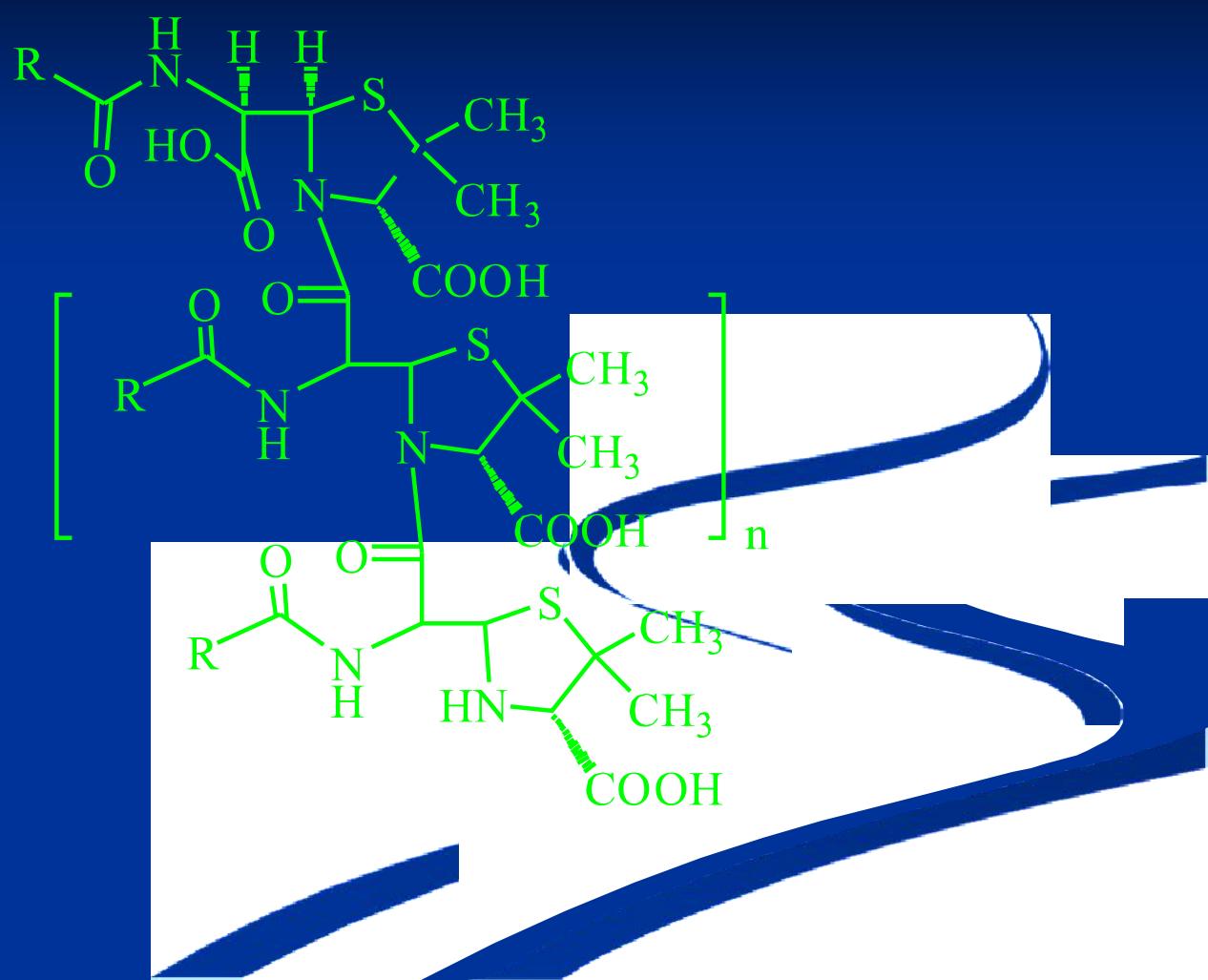


#### 4. $\beta$ -内酰胺抗生素的耐药性及耐药机制

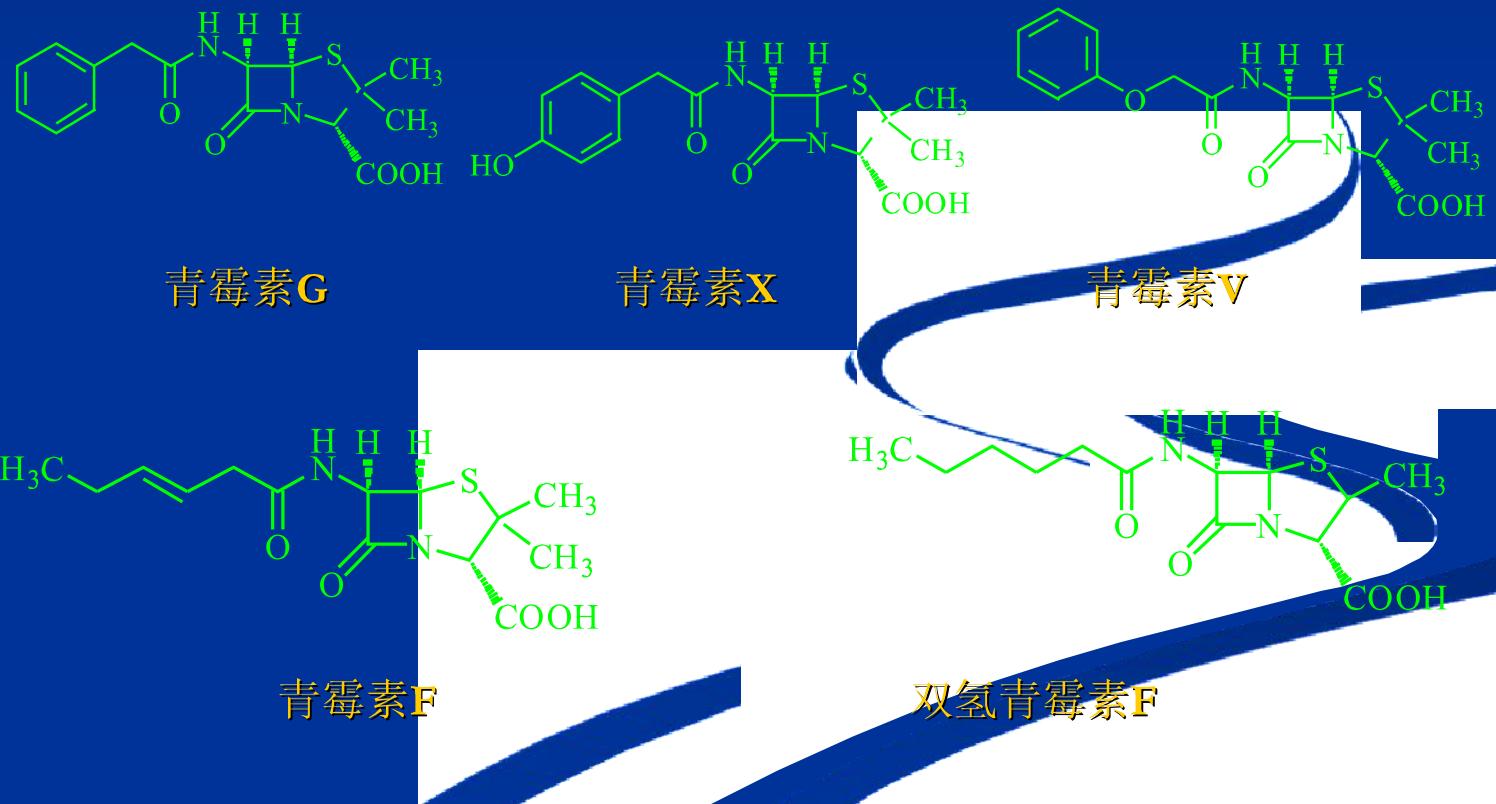


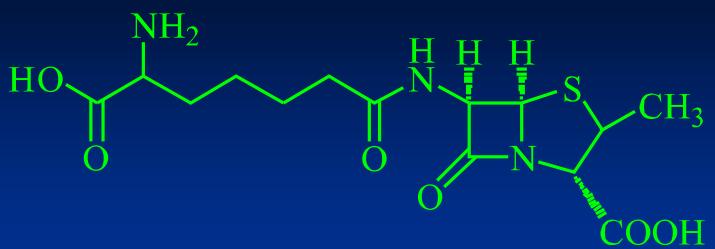
## 5. 过敏反应

- $\beta$ -内酰胺类抗生素的过敏原有外源性和内源性
- 外源性过敏原主要来自  $\beta$ -内酰胺类抗生素在生物合成时带入的残留量的蛋白多肽类杂质；
- 内源性过敏原可能来自于生产、贮存和使用过程中  $\beta$ -内酰胺环开环自身聚合，生成包括青霉噻唑蛋白，青霉噻唑多肽，青霉噻唑聚合物的高分子聚合物。

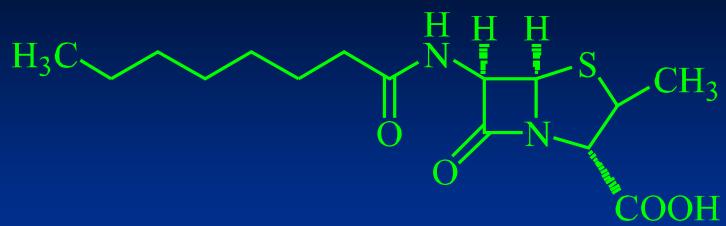


## 二、青霉素类(Penocillins)





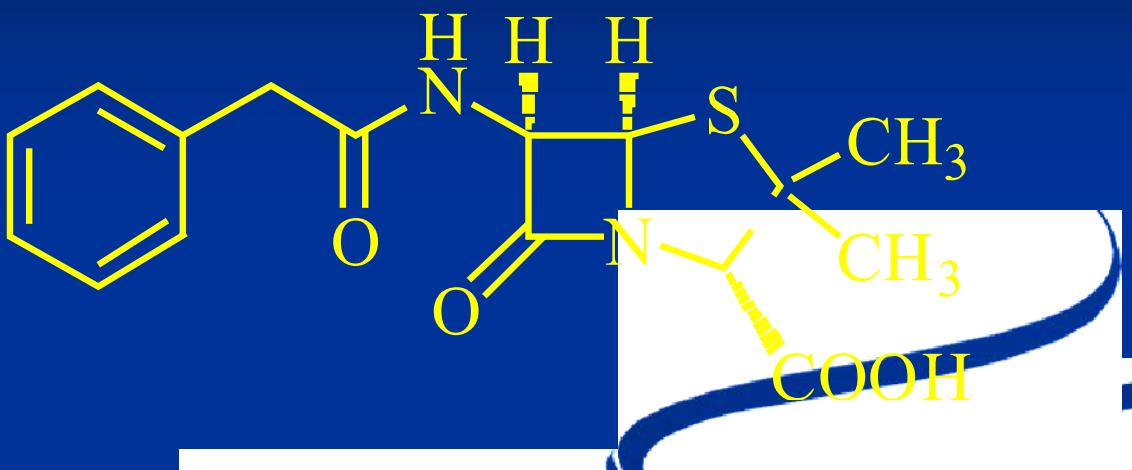
青霉素N



青霉素K



# 青霉素 Benzylpenicillin

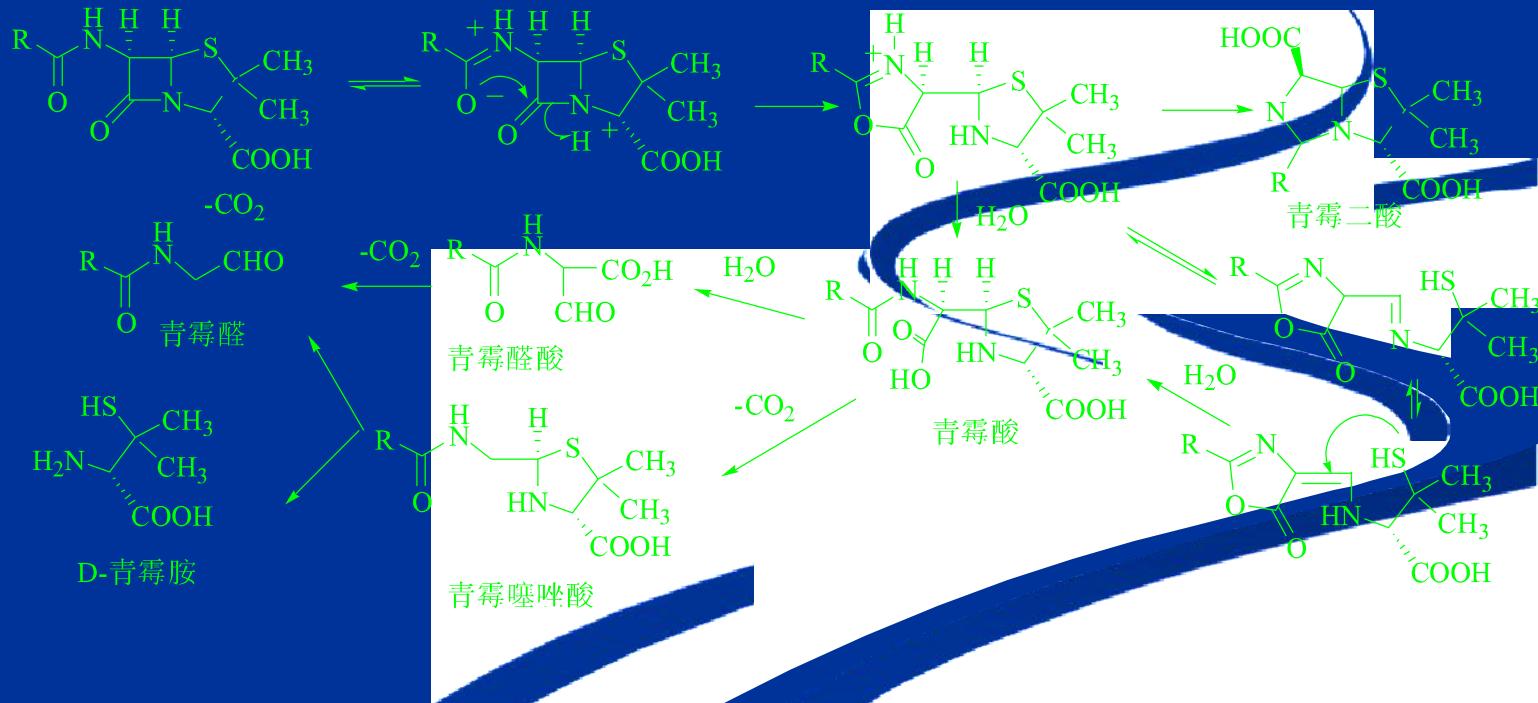


化学名：

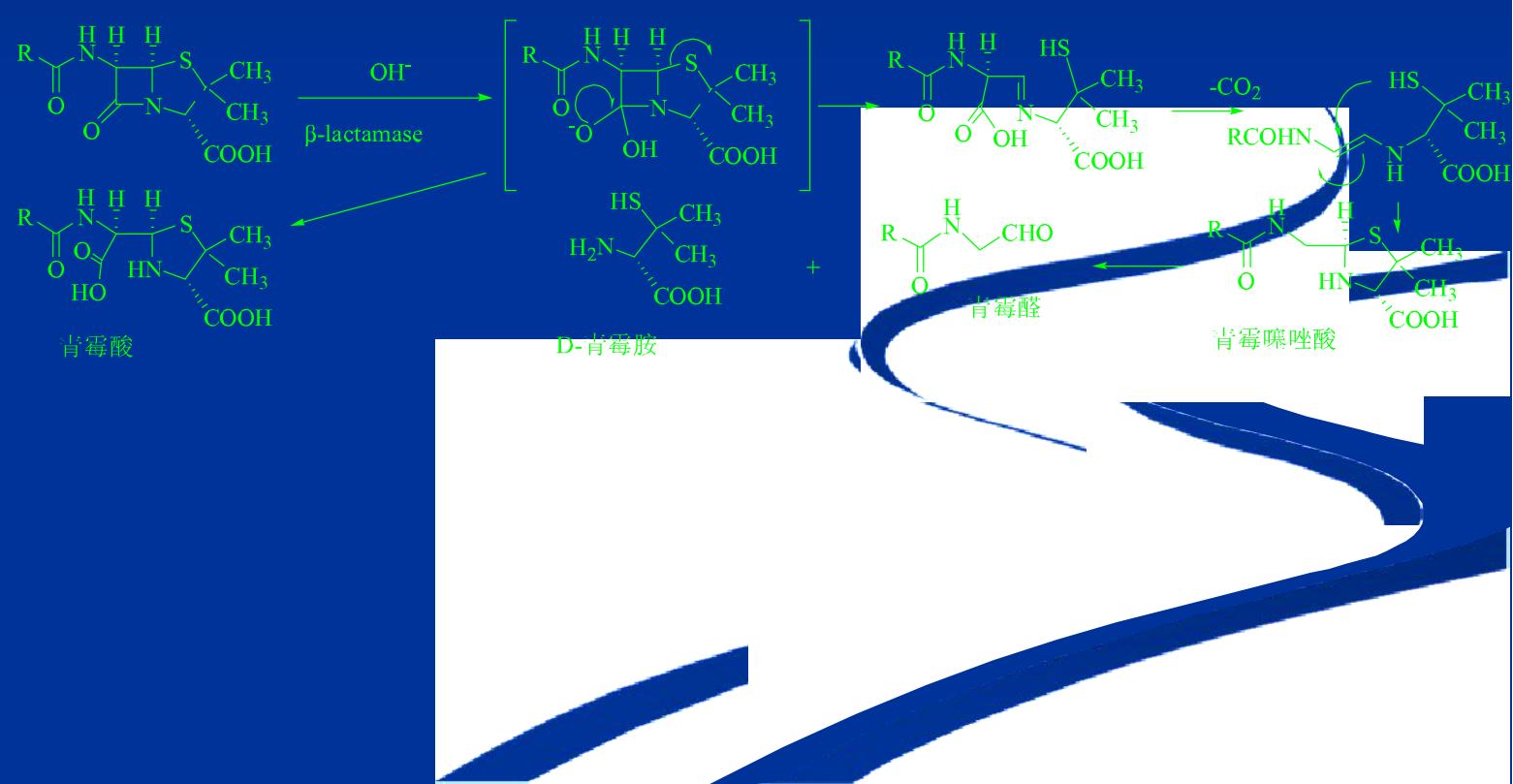
(2*S*, 5*R*, 6*R*)-3, 3-二甲基-6-(2-苯乙酰氨基)-7-氧化-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-甲酸((2*S*, 5*S*, 6*R*)-3, 3-Dimethyl-6-(2-Benzylacetamido)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptane-2-carboxylic acid)。青霉素G(Penicillin G)。

# 青霉素的化学性质及特点

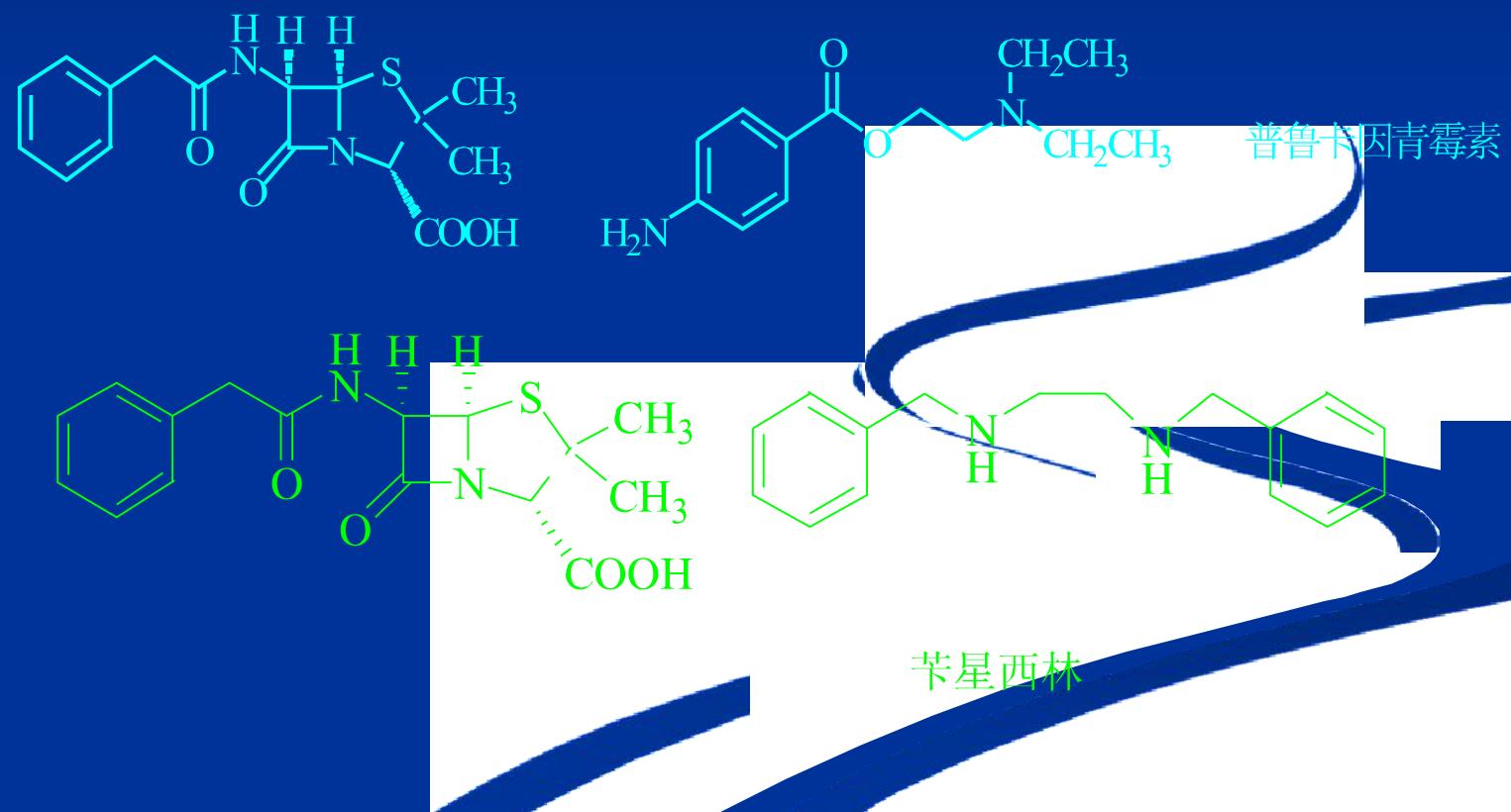
酸性条件下



# 碱性条件下



# 青霉素的前体药物



## (二)、半合成青霉素

- 青霉素的缺点: 不耐酸、不耐酶、抗菌谱窄及过敏反应
- 半合成青霉素类分类:
- 耐酸青霉素
- 耐酶青霉素
- 广谱青霉素
- 青霉素与  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的复合物。



# 1. 耐酸青霉素

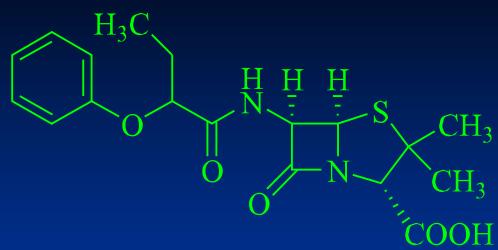
- 天然青霉素中青霉素V可以口服，不易被胃酸破坏。说明具有耐酸性质，虽其抗菌活性低于青霉素G，但其耐酸的性质值得注视。它的结构与青霉素G的差别是6位酰胺基上是苯氧甲基，为吸电子基团，可降低羟基上的电子密度，从而阻止了侧链羰基电子向 $\beta$ -内酰胺环的转移，增加了对酸的稳定性，根据同系物原理设计合成了在酰胺基 $\alpha$ 位引入O、N、X等电负性原子的衍生物。



阿度西林



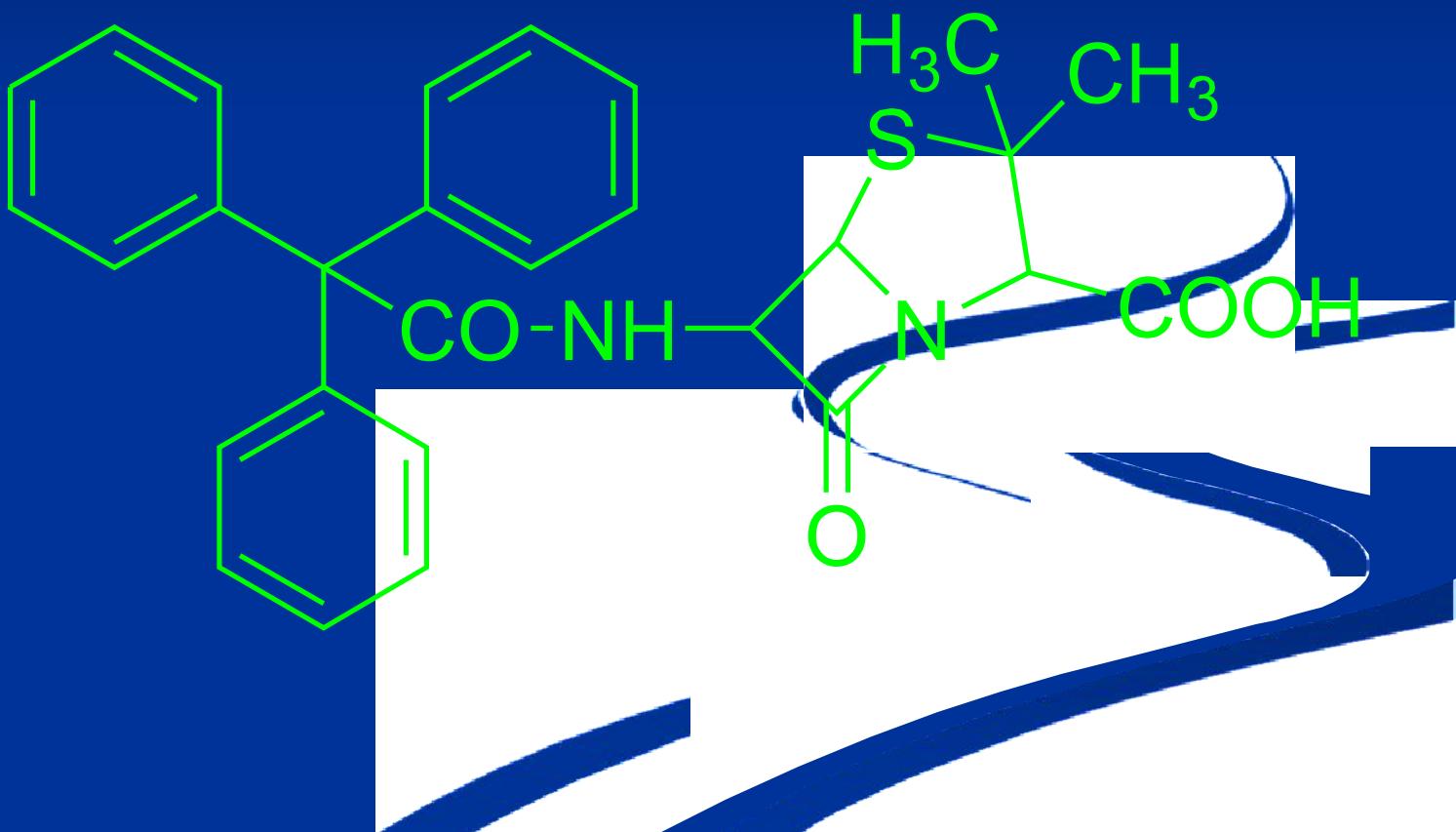
非奈西林

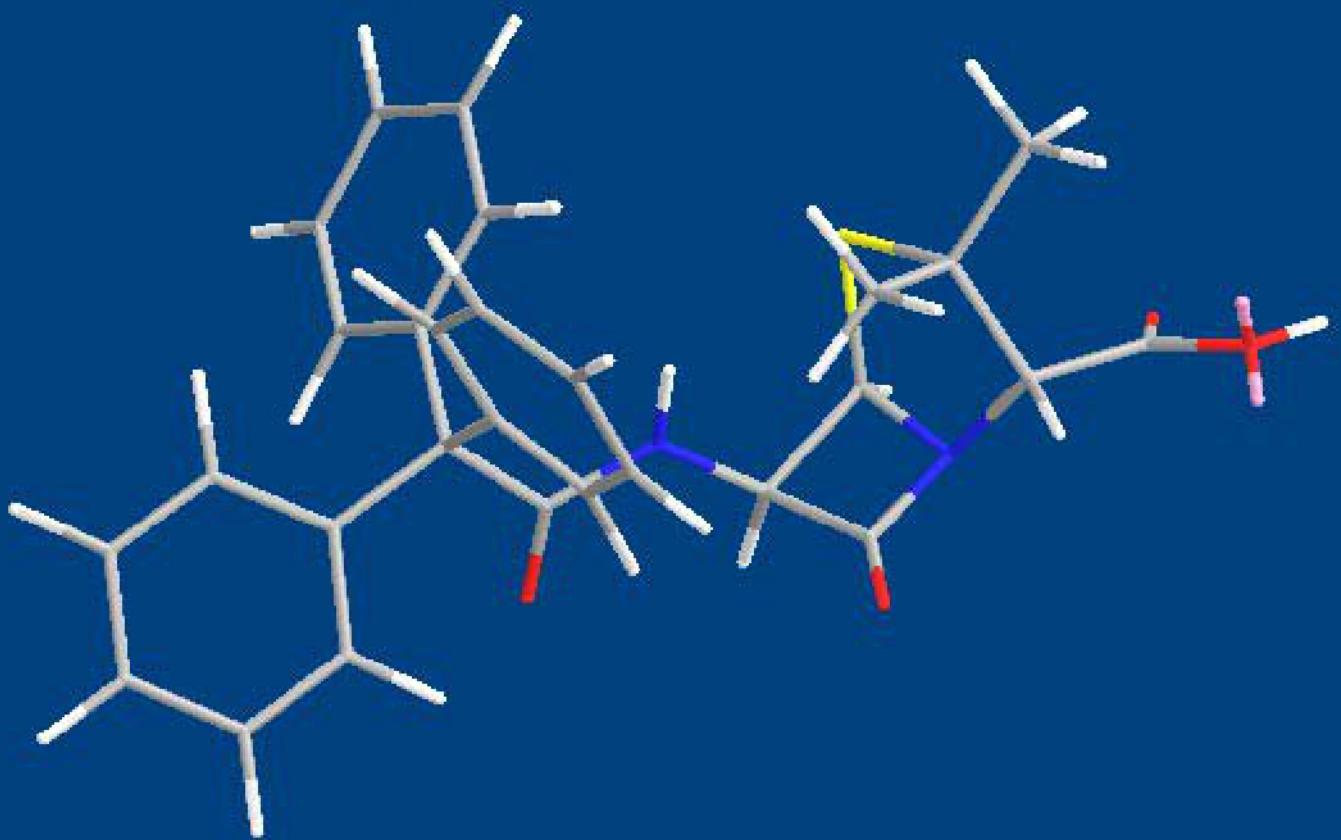


丙匹西林



## 2. 耐酶青霉素





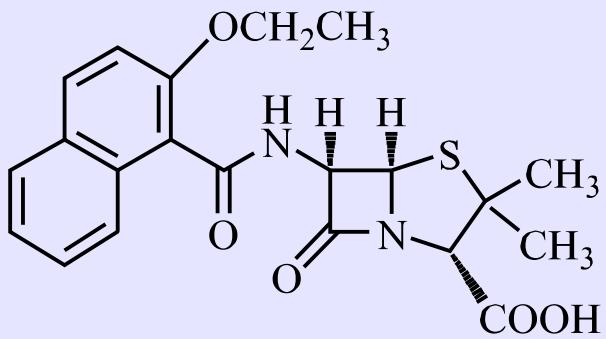
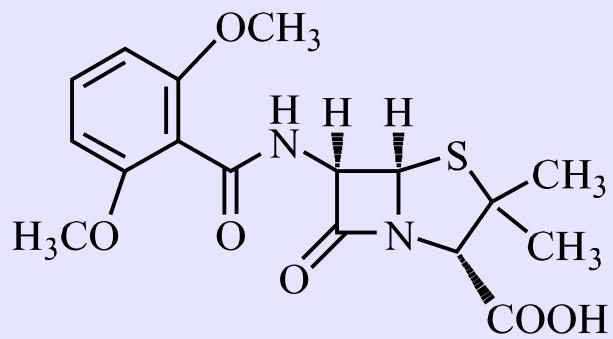


甲氧西林

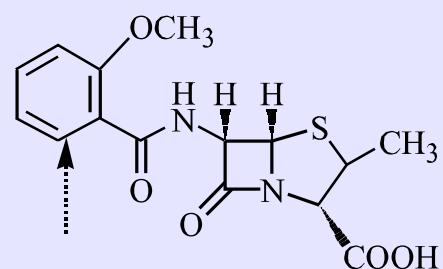
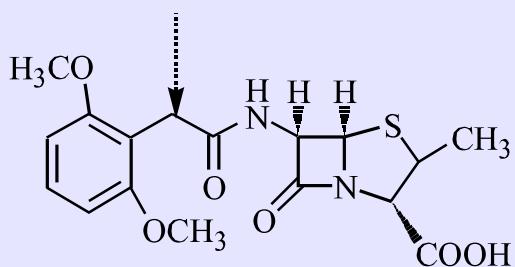
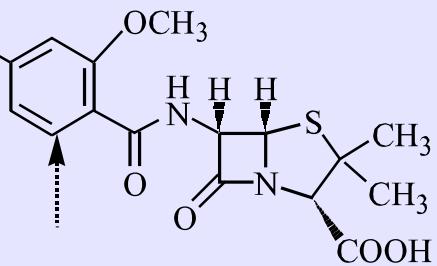


萘夫西林





$\beta$ -lactamase resistant



$\beta$  -lactamase sensitive

# 苯唑西林系列



苯唑西林

$R_1=H$

$R_2=H$

氯唑西林

$R_1=H$

$R_2=Cl$

氟氯西林

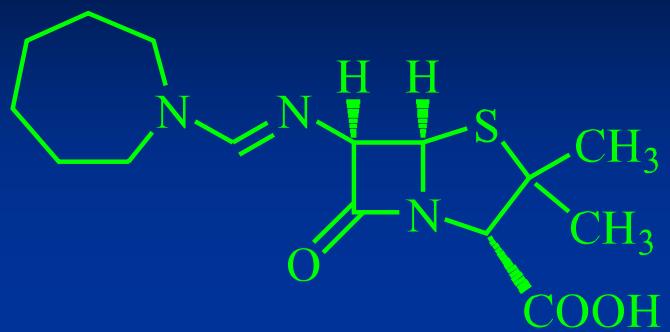
$R_1=F$

$R_2=Cl$

双氯西林

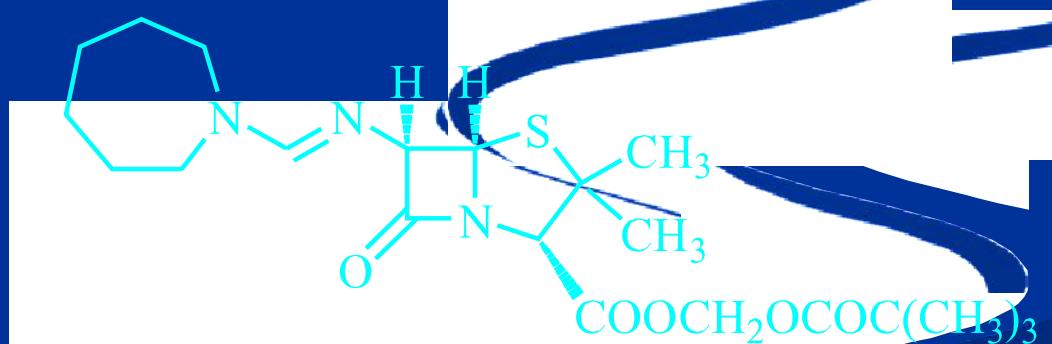
$R_1=Cl$

$R_2=Cl$

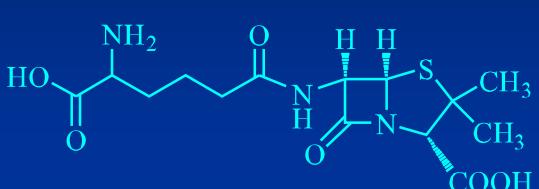


美西林

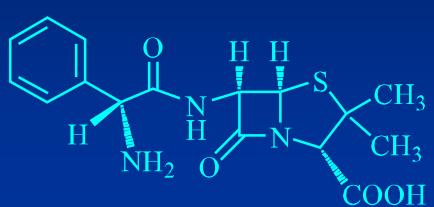
匹美西林



### 3. 广谱青霉素



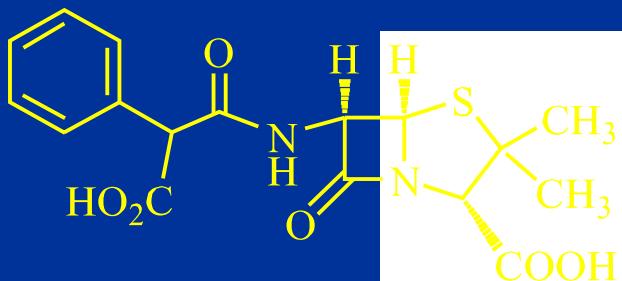
青霉素N



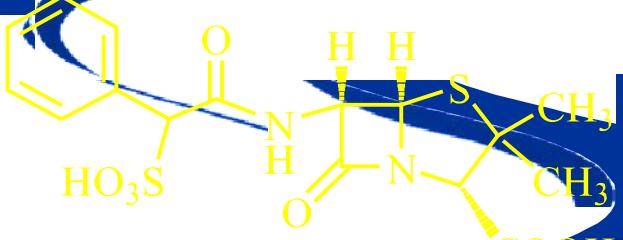
氨苄西林



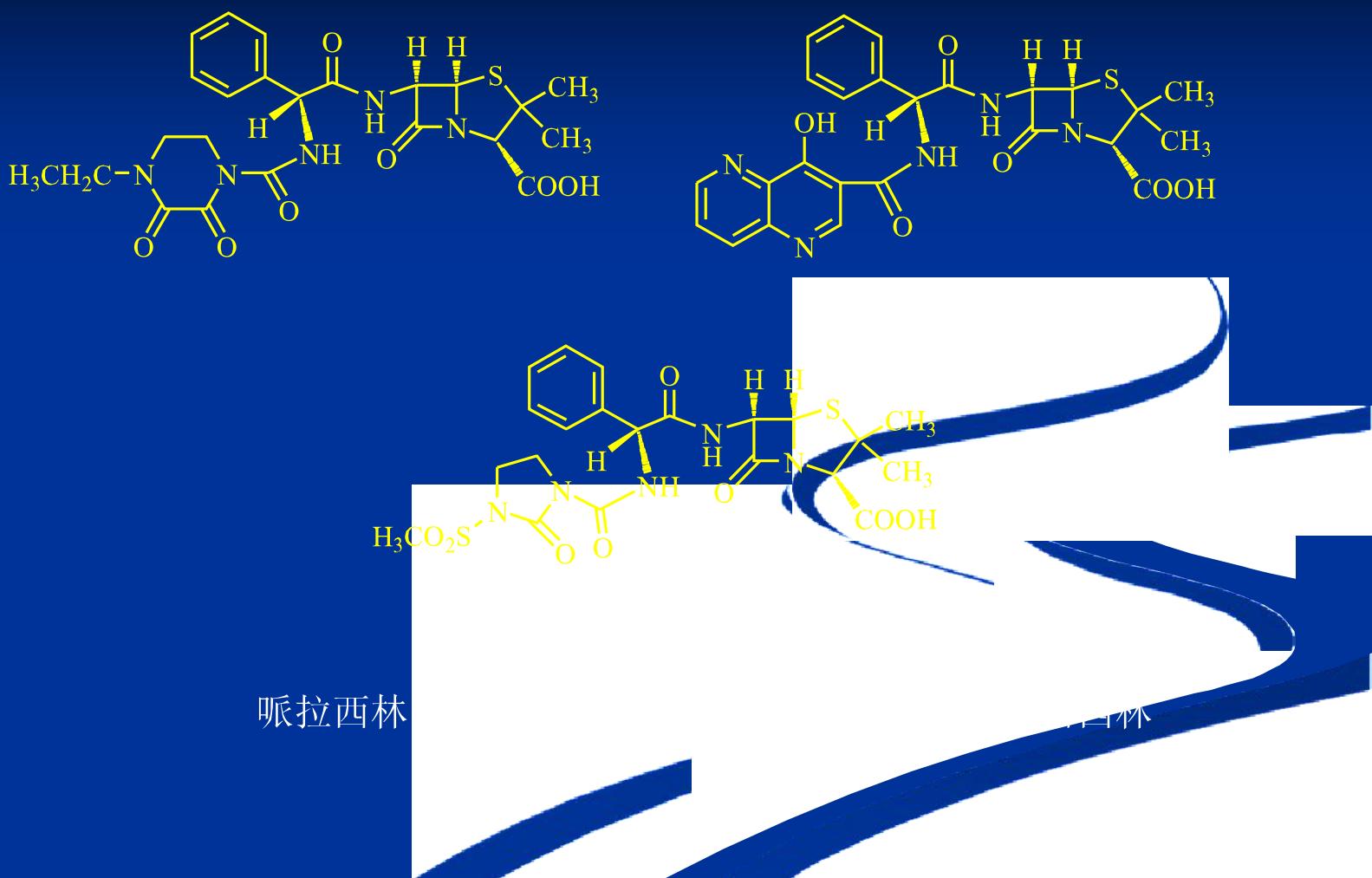
阿莫西林



羧苄西林



磺苄西林

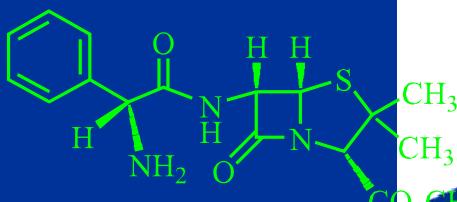




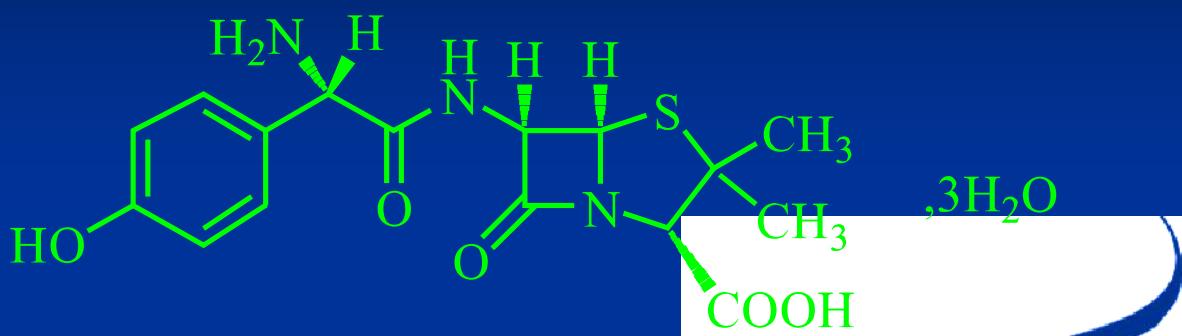
替莫西林



福米西林

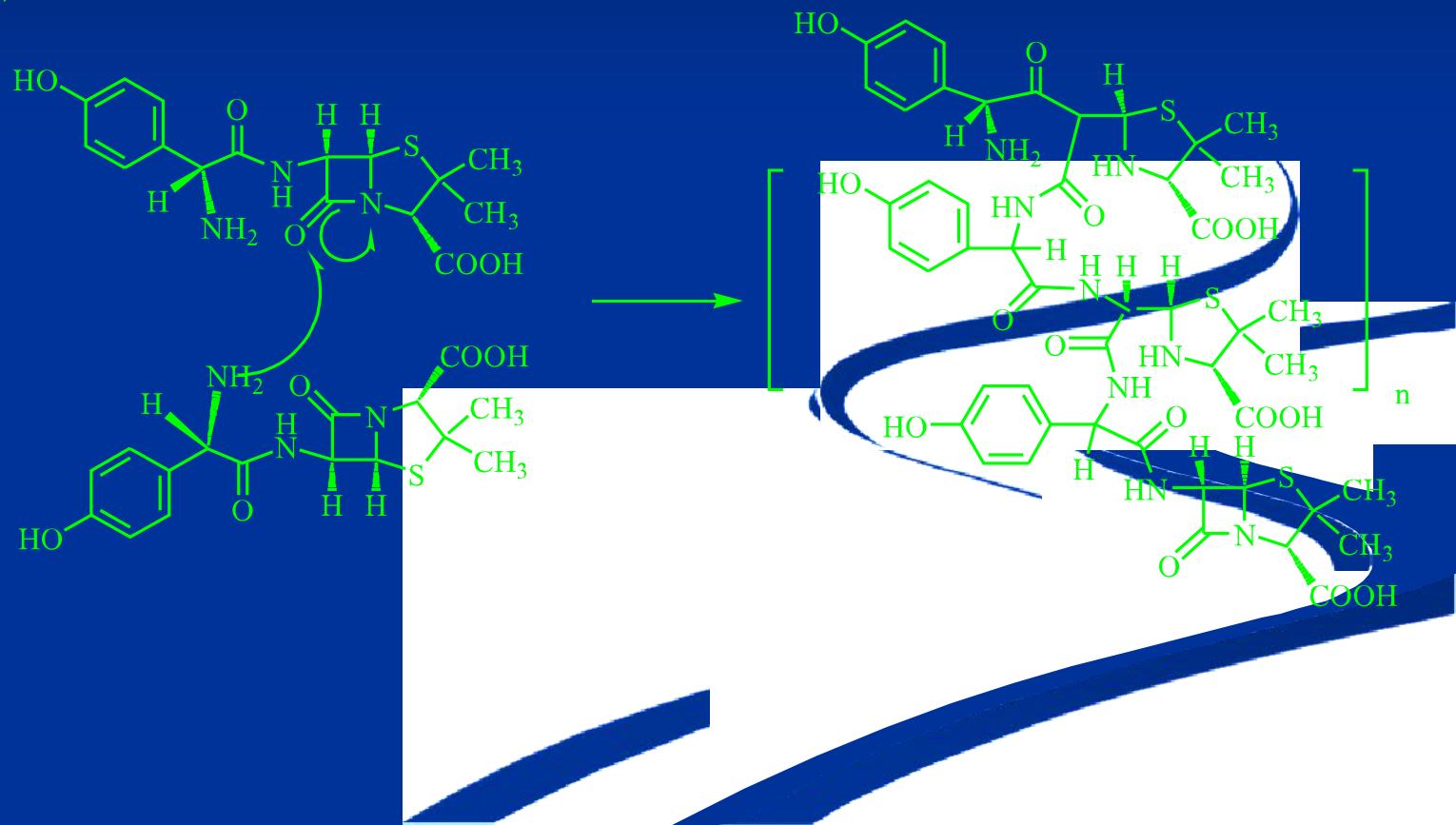


# 阿莫西林 Amoxicillin



- 化学名为 $(2S, 5R, 6R)-3, 3\text{-二甲基}-6-[(R)-(-)-2-\text{氨基}2-(4-\text{羟基苯基})\text{乙酰氨基}]-7-\text{氧化}-4-\text{硫杂}-1-\text{氮杂双环}[3.2.0]\text{庚烷}-2-\text{甲酸三水合物}((2S, 5S, 6R)-3, 3\text{-Dimethyl}-6-[(R)-(-)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate)$ 。又名羟氨苄青霉素。

# 化学稳定性





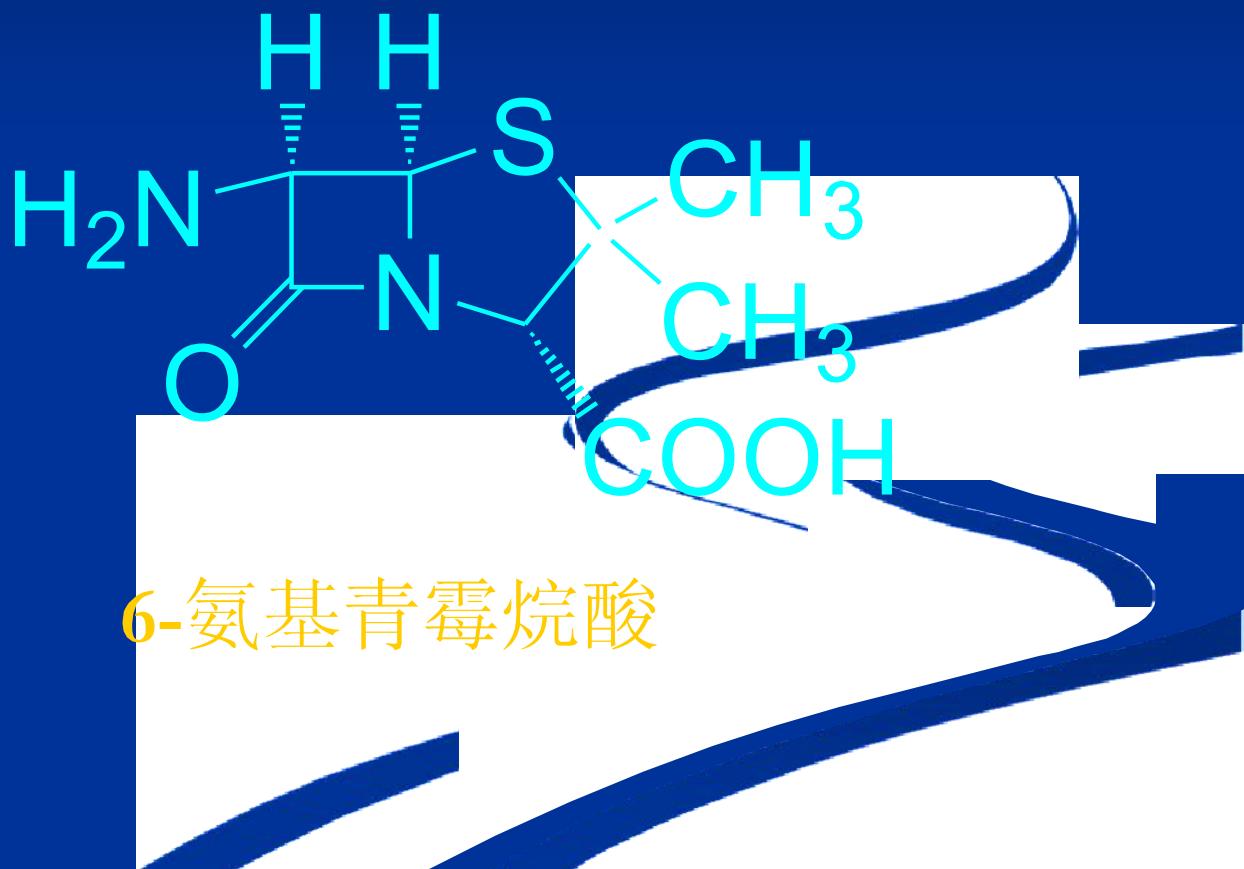
各种糖类(葡萄糖和葡聚糖)和多元醇在碱性条件下均能加速其分解，发生分子内成环反应，生成2, 5-吡嗪二酮。因此不宜采用葡萄糖溶液作为稀释剂

### (三) 青霉素的构效关系

- 1. 6位的侧链主要决定其抗菌谱。改变其极性，使之易于透过细胞膜可以扩大抗菌谱。例如，在芳环乙酰氨基的  $\alpha$  位上引入极性-NH<sub>2</sub>、-COOH 和-SO<sub>3</sub>H 的亲水性基团，可扩大抗菌谱。基团的亲水性越强有利于对革兰氏阴性菌抑制作用并能增强对青霉素结合蛋白的亲合力。
- 2. 在分子中适当的部位增加立体障碍的基团，如在侧链引入立体因素较大基团和在6位引入甲氧基或甲酰氨基。因其立体效应降低对钝化酶的结构适应性，保护  $\beta$ -内酰胺环不被  $\beta$ -内酰胺酶进攻，而得到耐酶抗生素；

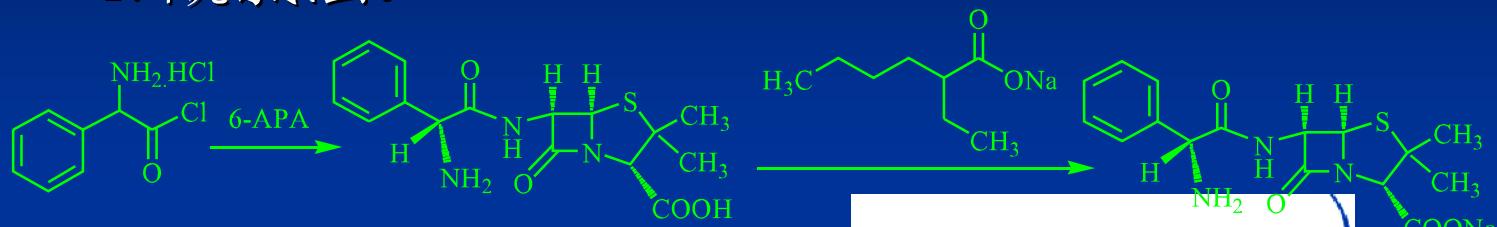
- 3. 青霉素噻唑环上的羧基是基本活性基团，虽然可被硫代酸或酰胺取代但活性降低，当羧基被还原为醇时，失去抗菌活性。对其羧基可利用前药原理进行结构修饰，以增加口服吸收和改善药物代谢动力学性质。
- 4. 青霉烷酸分子中的三个手性碳的构型对其活性是至关重要的，但噻唑环上的二个甲基不是保持活性的必要基团。

#### (四)、半合成青霉素的方法

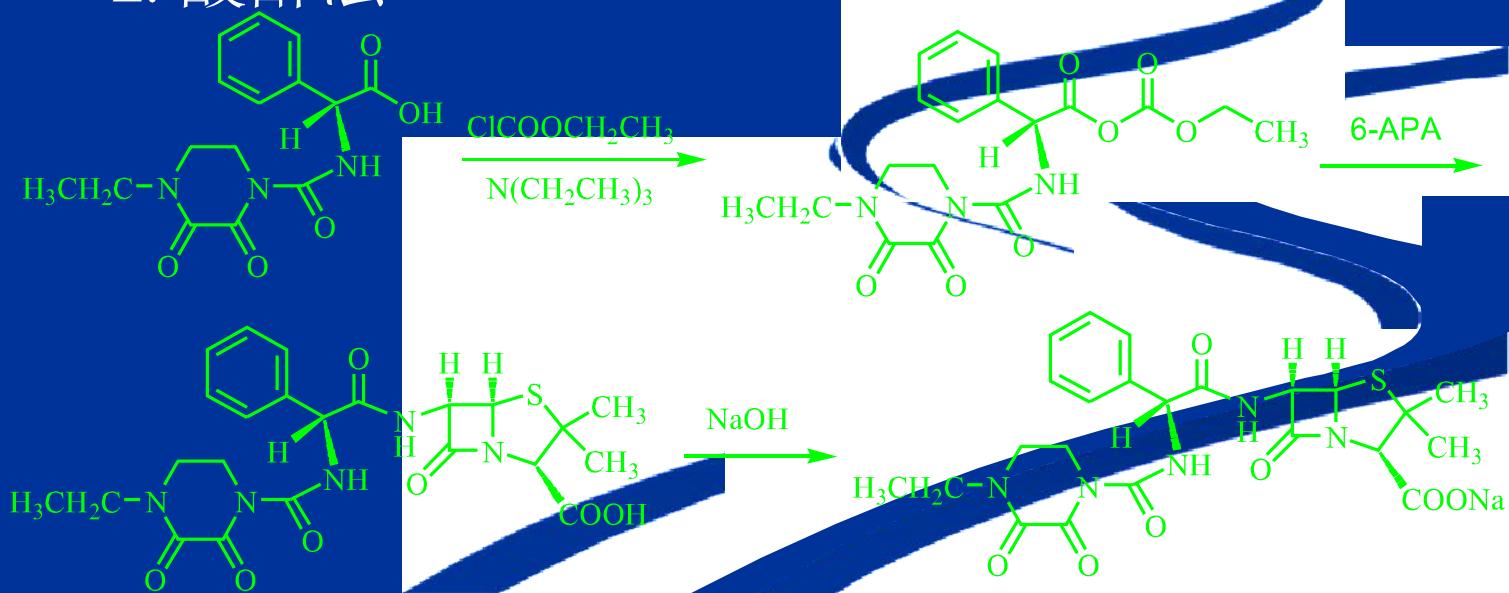


# 半合成青霉素的方法

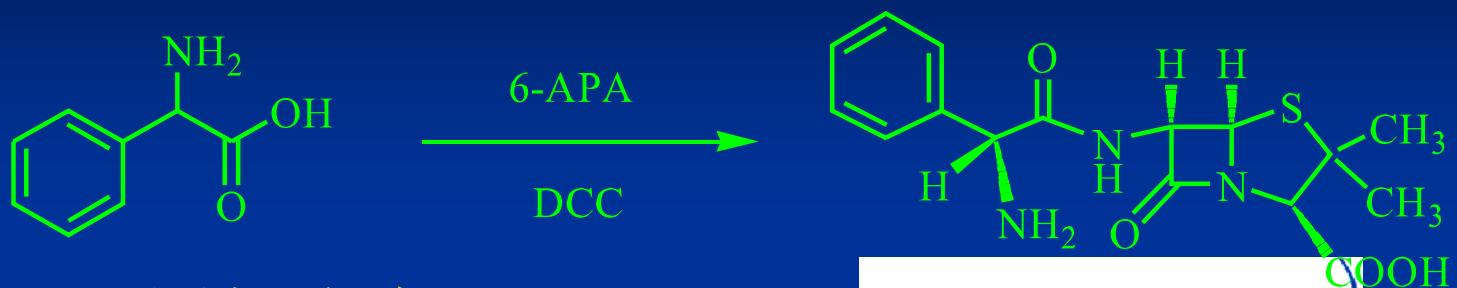
## ■ 1. 酰氯法:



## 2. 酸酐法



### ■ 3. DCC法



### 4. 固相酶法

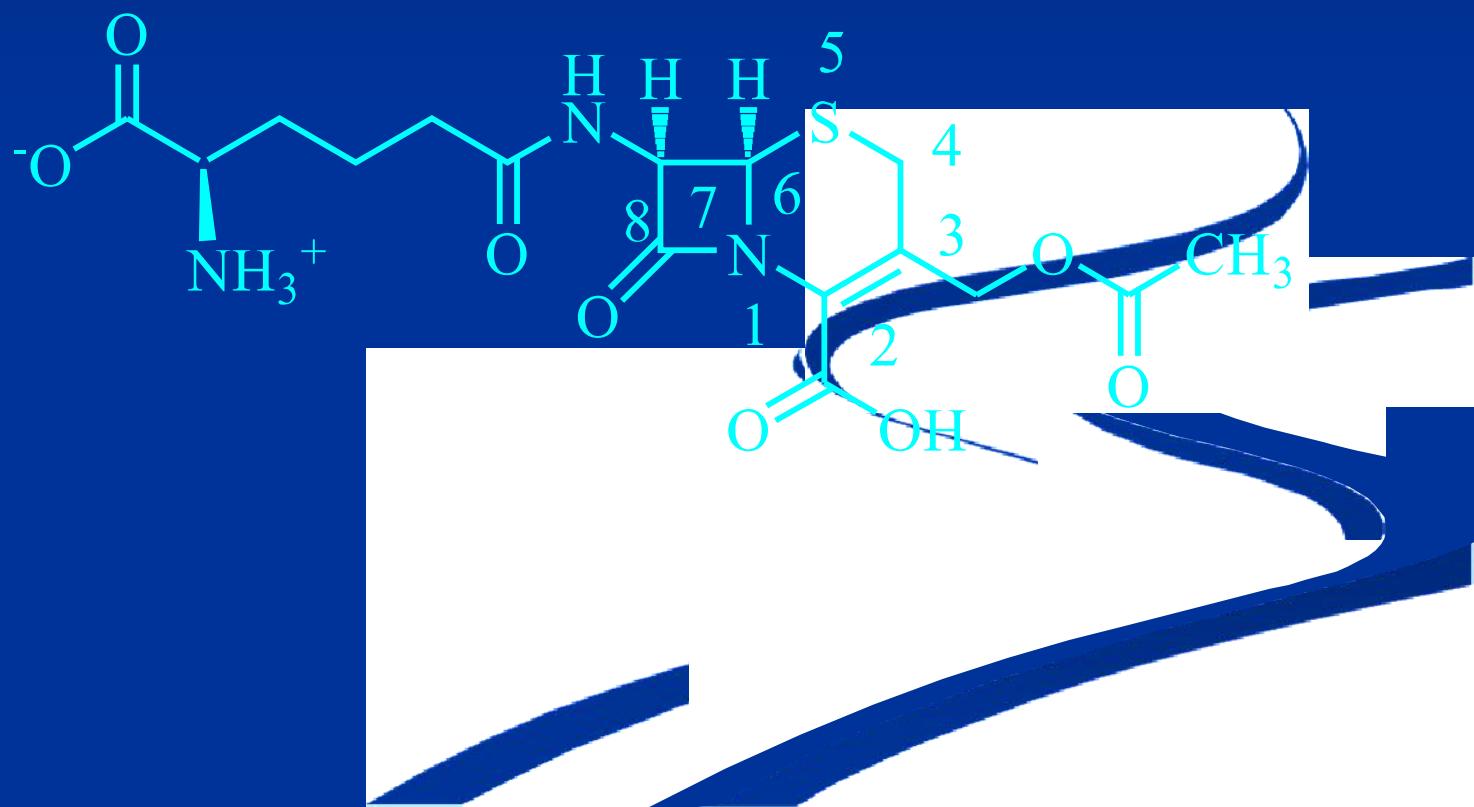
用具有催化活性的酶，将其固定在一定的空间内，催化侧链与**6-APA**直接缩合，此法工艺简单，收率高。但保证酶的催化活性是关键问题

### 三、头孢菌素类(Cephalosporins)

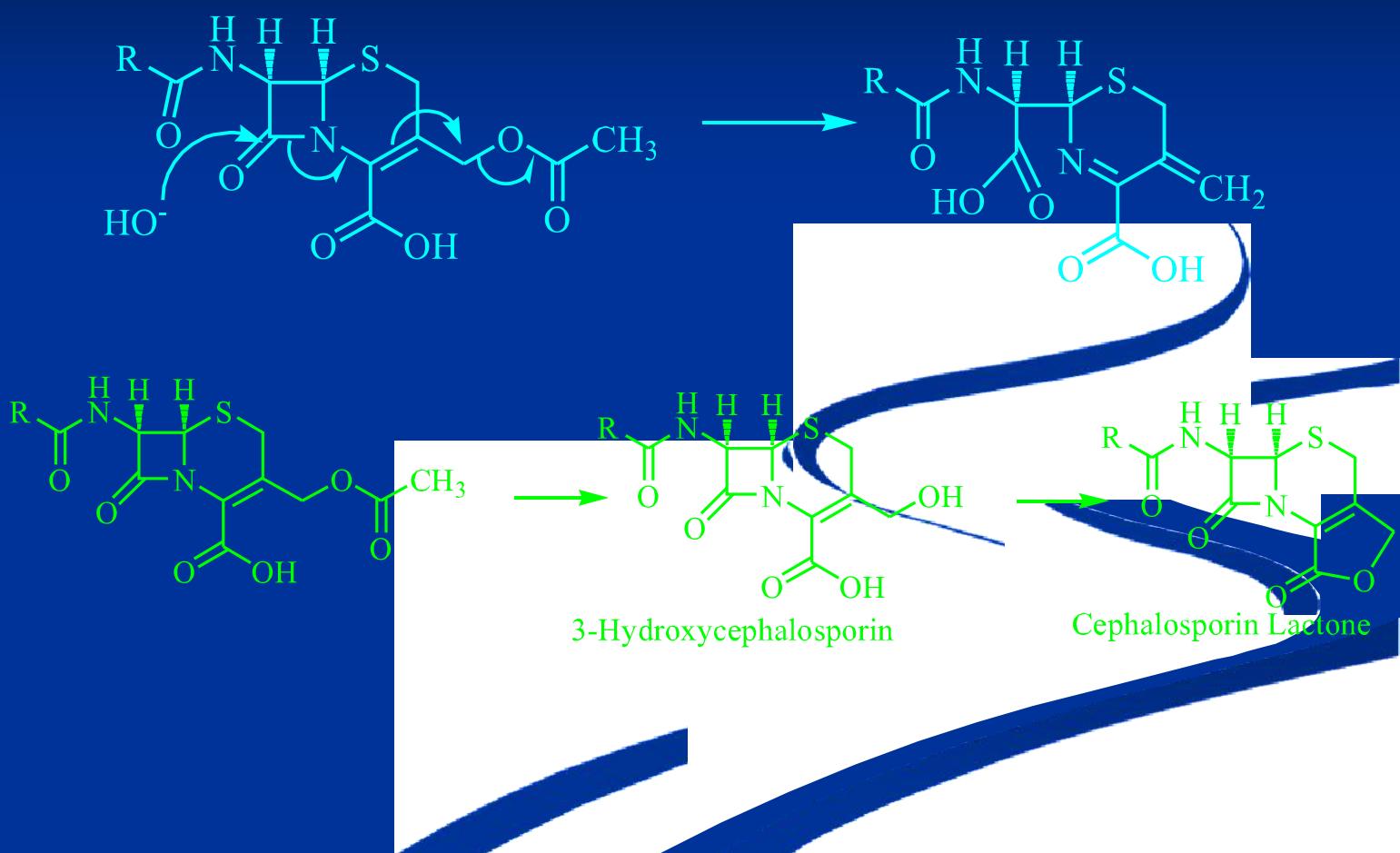
#### ■ (一)、天然头孢菌素

■ 头孢菌素是从青霉菌近源的头孢菌属

(*Cephalosporium*)真菌中分离出含有 $\beta$ -内酰胺环并氢化噻嗪环的抗生素，天然的头孢菌素有三种化合物，即头孢菌素C、N和P。头孢菌素P抗菌活性中等，但耐药性强。头孢菌素N抗菌活性较低，而头孢菌素C的抗菌谱广、毒性较小。但由于抗菌活性与其半合成头孢菌素的活性无法比拟，所以在临幊上几乎没有应用。



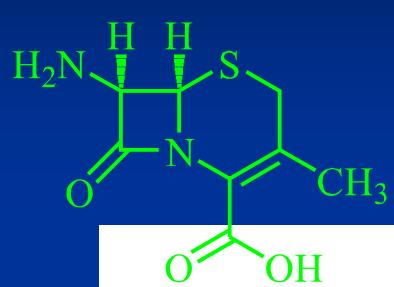
# 头孢菌素稳定性



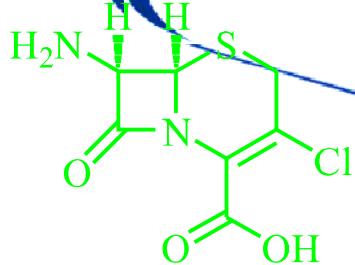
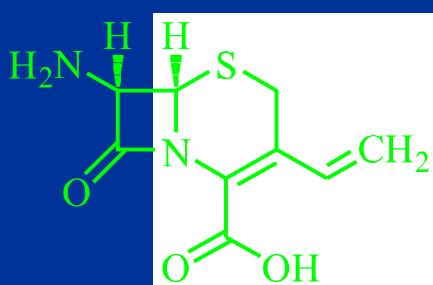
## (二)、半合成头孢菌素的分类和其结构特征



7-ACA



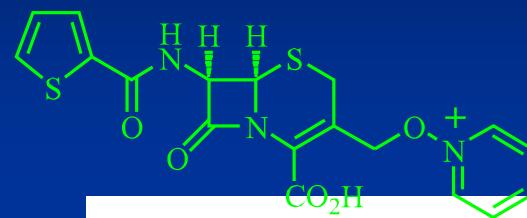
7-ADCA



# 第一代头孢菌素：



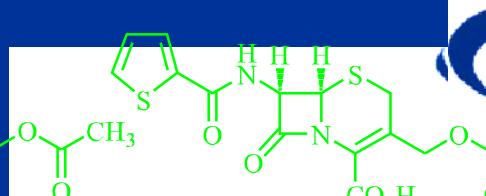
头孢唑林( Cefazolin)



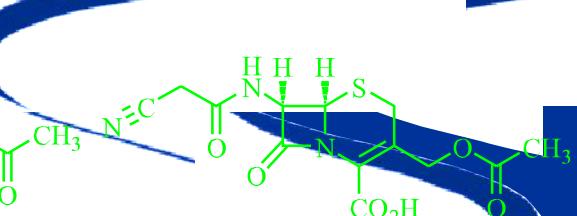
头孢噻啶( Cefaloridine)



头孢匹林 (Cephapirin)



头孢噻吩( Cefalothin)



头孢乙腈( Cefacetile)



头孢氨苄 (Cefalexin)

头孢羟氨苄 (Cefadroxil)

头孢拉定 (Cefradine)

第一代头孢菌素虽耐青霉素酶，但不耐 $\beta$ -内酰胺酶，主要由于耐青霉素酶的金黄色葡萄球菌等敏感革兰阳性球菌和某些革兰阴性球菌的感染。

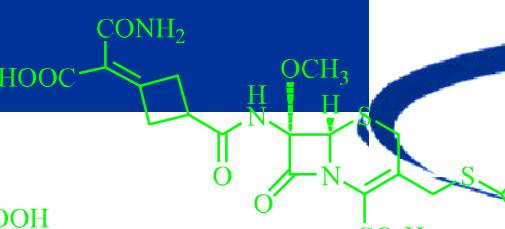
# 第二代头孢菌素



头孢尼西 (Cefonicid)

头孢呋辛( Cefuroxime)

头孢丙烯( Cefprozil)



头孢雷特( Ceforanide)

头孢替坦( Cefotatan)

氯碳头孢 (Loracarbef)

# 第二代头孢菌素的特点

- 第二代头孢菌素与第一代头孢菌素在化学结构上没有明显的区别，但对多数 $\beta$ -内酰胺酶稳定，抗菌谱较第一代广，对革兰氏阴性菌的作用较为第一代强，但抗革兰氏阳性则较第一代低。



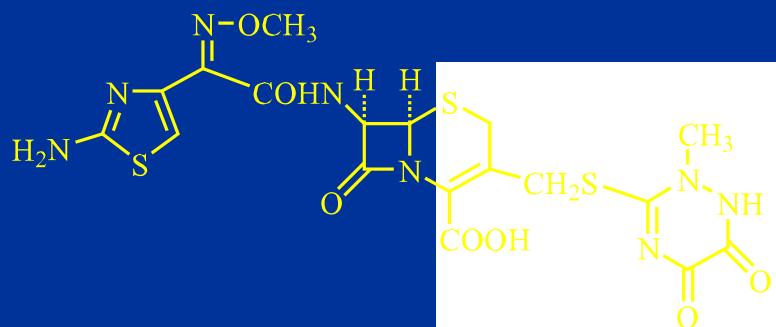
# 第三代头孢菌素



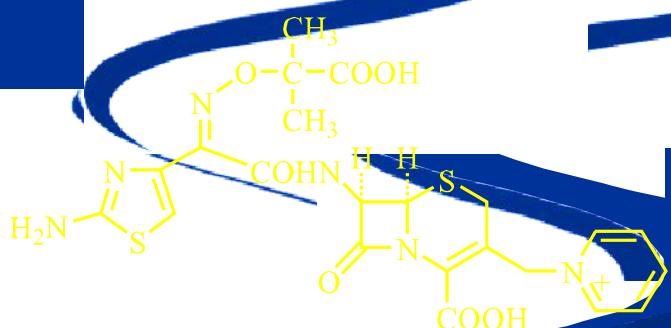
头孢噻肟(Cefotaxime)



头孢唑肟(Ceftizoxime)



头孢曲松(Ceftriaxone)

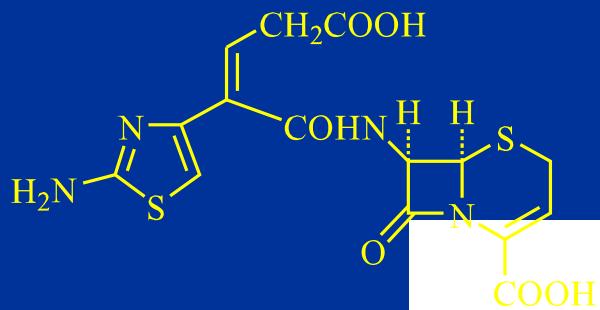


头孢他啶(Ceftazidime)



头孢哌酮(Cefoperazone)

头孢克肟(Cefixime)



头孢噻肟(Ceftibuten)



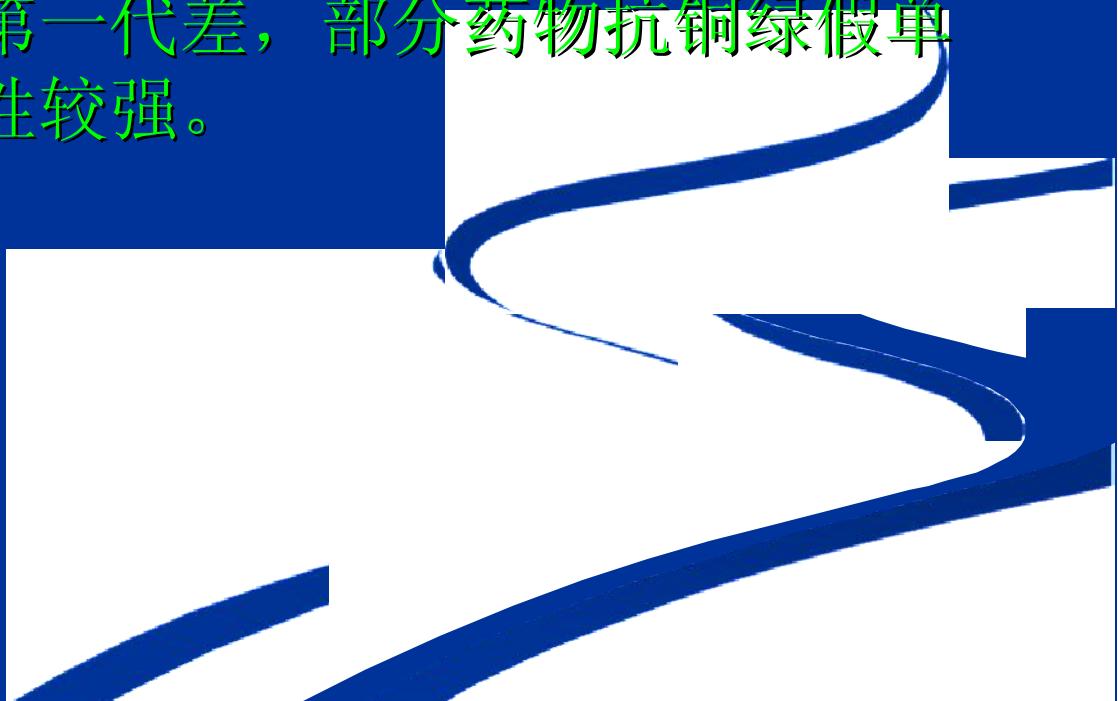
头孢地尼(Cefdinir)



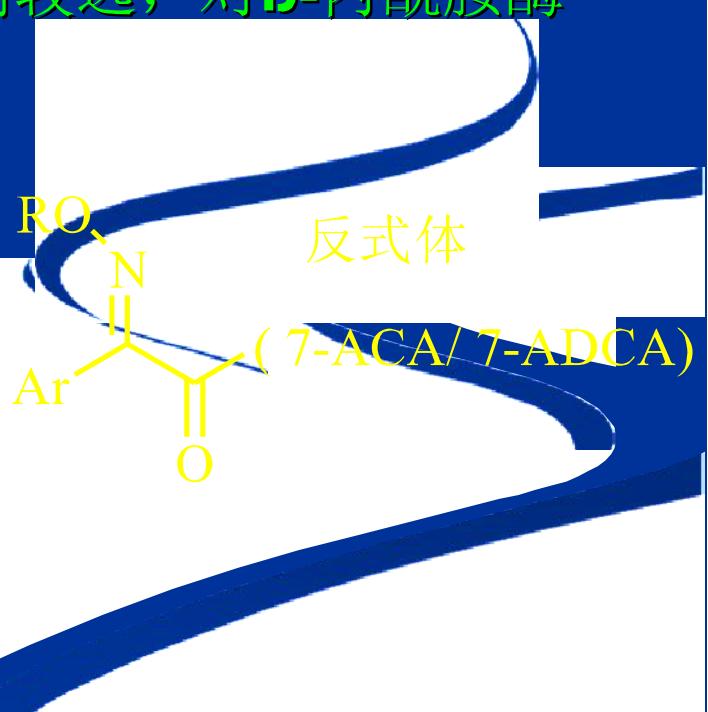
头孢泊肟酯(Cefpodoxime proxetil)

# 第三代头孢菌素的特点

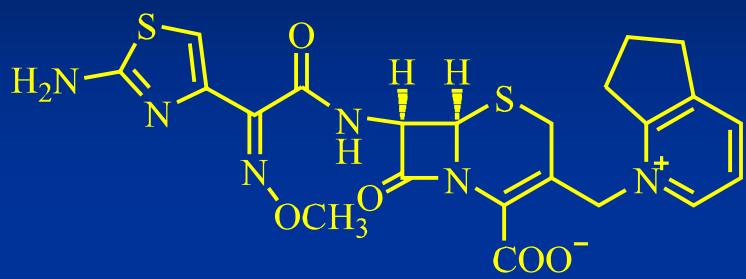
- 第三代头孢菌素的抗菌谱更广，对革兰氏阴性菌的作用活性强，但对革兰氏阳性菌的活性比第一代差，部分药物抗铜绿假单胞杆菌活性较强。



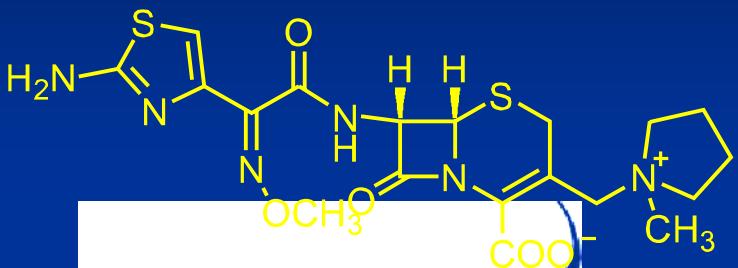
■ 第三代头孢菌素在其侧链的化学结构上具有明显的特征，以2-氨基噻唑- $\alpha$ -甲氧亚胺基乙酰基居多，由于亚胺基双键的引入，使其具有顺反异构，顺式体的侧链部分与 $\beta$ -内酰胺环接近，因此具有对多数 $\beta$ -内酰胺酶高度稳定性，而反式体的侧链部分与 $\beta$ -内酰胺环距离较远，对 $\beta$ -内酰胺酶多不稳定。



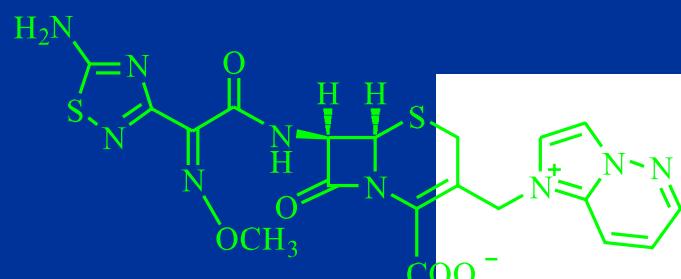
# 第四代头孢菌素



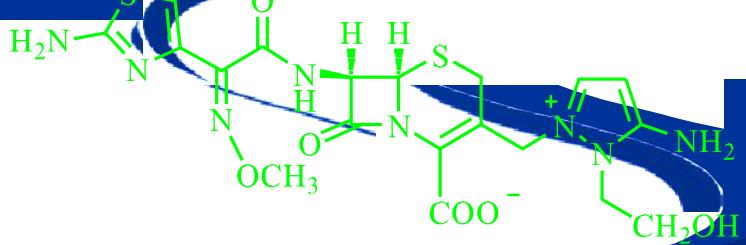
头孢匹罗(Cefpirom)



头孢吡肟(Cefepime)



头孢唑兰(Cefozopran)



头孢瑟利(Cefoselis)

# 第四代头孢菌素的特点

- 第四代头孢菌素在化学结构上的特征为在7位连有优异第三代头孢菌素共有的**2-氨基噻唑- $\alpha$ -甲氧亚胺基乙酰基侧链**和**3位存在的季胺基团**。
- 其季胺基团与分子中羧基形成内盐。具有较低 **$\beta$ -内酰胺酶亲和性与诱导性**，可通过革兰阴性菌外膜孔道迅速扩散到细菌周质并维持高浓度，对青霉素结合蛋白亲合力强。因此其**抗菌活性更强**，尤其是对**金黄色葡萄球菌等革兰阳性球菌**，并且对 **$\beta$ -内酰胺酶**尤其是超广谱质粒酶和染色体酶**稳定**，**穿透力高**。

# 头孢菌素类抗生素的结构改造

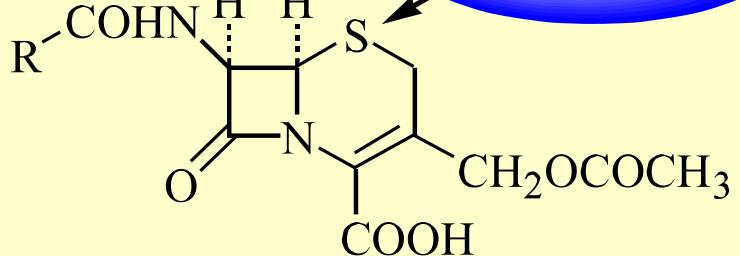
- 1. 7位酰胺基取代基是抗菌谱的决定基团，对其进行结构修饰，可扩大抗菌谱并可提高抗菌活性。  $\beta$ -内酰胺酶稳定性
- 2. 7位氢原予以甲氧基取代可增加  $\beta$ -内酰胺环的稳定性。
- 3. 环中的S原子可影响抗菌效力，将其改为碳或氧可提高抗菌活性。
- 4. 3位取代基即可提高抗菌活性，又能影响药物代谢动力学的性质。

抗菌谱的  
决定基团

β-内酰胺  
酶稳定性

抗菌活性

抗菌活性  
药物代谢



### (三)、半合成头菌素构效关系

- ①. 7位侧链引入亲酯性基团，如苯环，噻吩，含氮杂环并在3位引入杂环，可扩大抗菌谱，增强抗菌活性。如第一代的头孢菌素的头孢噻吩、头孢噻啶、头孢唑林和头孢匹林。
- ②. 7位酰胺的 $\alpha$ 位引入亲水性基团-SO<sub>3</sub>H、-NH<sub>2</sub>、-COOH，可扩大抗菌谱得到广谱头孢菌素如头孢来星等，此类药物对绿脓杆菌的外壁有很高的渗透作用，此基团的引入既可增加了口服吸收，也极大地改变抗菌活性对酶的稳定性。若同时用-CH<sub>3</sub>、-Cl或含氮杂环取代基替代3位上的取代基，除改进口服吸收外还可使其对革兰氏阴性菌和绿脓杆菌都有效。

- ③带有7- $\beta$ 为顺式-甲氧亚胺基-2-氨噻唑的侧链可提高对 $\beta$ -内酰胺酶的稳定性。并且由于增强了对革兰氏阴性菌外膜的渗透，从而扩大了抗菌谱。这主要由于发现引入肟后，甲氧基可占据靠 $\beta$ -内酰胺羰基的位置。阻止酶分子对 $\beta$ -内酰环的接近。而使药物具有耐酶、广谱的性质。
- ④7位侧链肟型的甲氧基改变成羧基，可避免交叉过敏，如将头孢噻肟改造成头孢他啶，头孢克肟。口服后血药浓度高，持续时间长，具有良好的生物利用度。

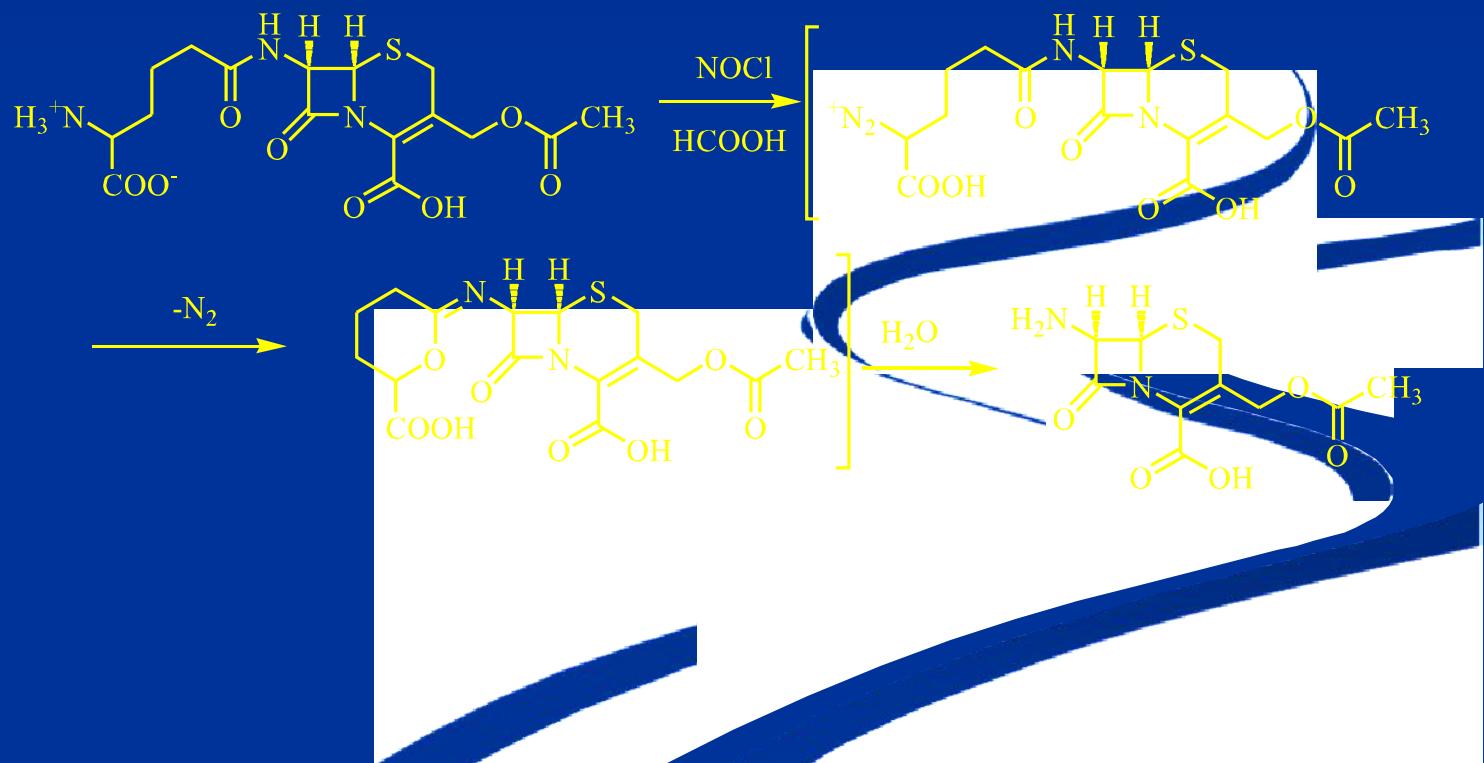
■ ⑤. 3位改造，如乙酰甲氧基被-CH<sub>3</sub>、-Cl等基团取代可增强抗菌活性，并改变药物在体内的吸收分布，对细胞的渗透性等药物代谢动力学性质。为了克服头孢菌素半衰期短，代谢不稳定，对β-内酰胺酶缺乏稳定的缺点，除在7-氨基上引入不同的酰基外。在**3**-甲基位置上以多种硫代杂环取代乙酰氧基。其硫代杂环的结构特征和理化性质，如环的大小、位置、杂原子的类型数目、芳香性和亲水性等均与其抗菌活性活性有关。用带有酸性功能基的杂环替代乙酰基，使蛋白结合力增强，在血浆中半衰期长，成为长效抗生素。

- ⑥. 2位羧基是抗菌活性基团，不能改变，为改善药物代谢动力学性质，利用前药原理可制成酯，改善了口服吸收，提高生物利用度。在体内迅速被非特异性酯酶水解而释放促原药发挥作用，延长了作用时间，
- ⑦. 第四代头孢菌素品种逐渐增多，其特点是3位含有带正电荷季铵，正电荷增加了药物对细胞膜的穿透力。并对  $\beta$ -内酰胺酶显示低亲合性。
- ⑧. 7位引入甲氧基的衍生物为头霉素类，由于甲氧基的空间位阻作用，阻滞内酰胺环与酶分子接近，增加了药物对  $\beta$ -内酰胺酶的稳定性，并提高对厌氧菌的活性。但如果继续增大烷氧基的体积，将极大减少其抗菌活性。

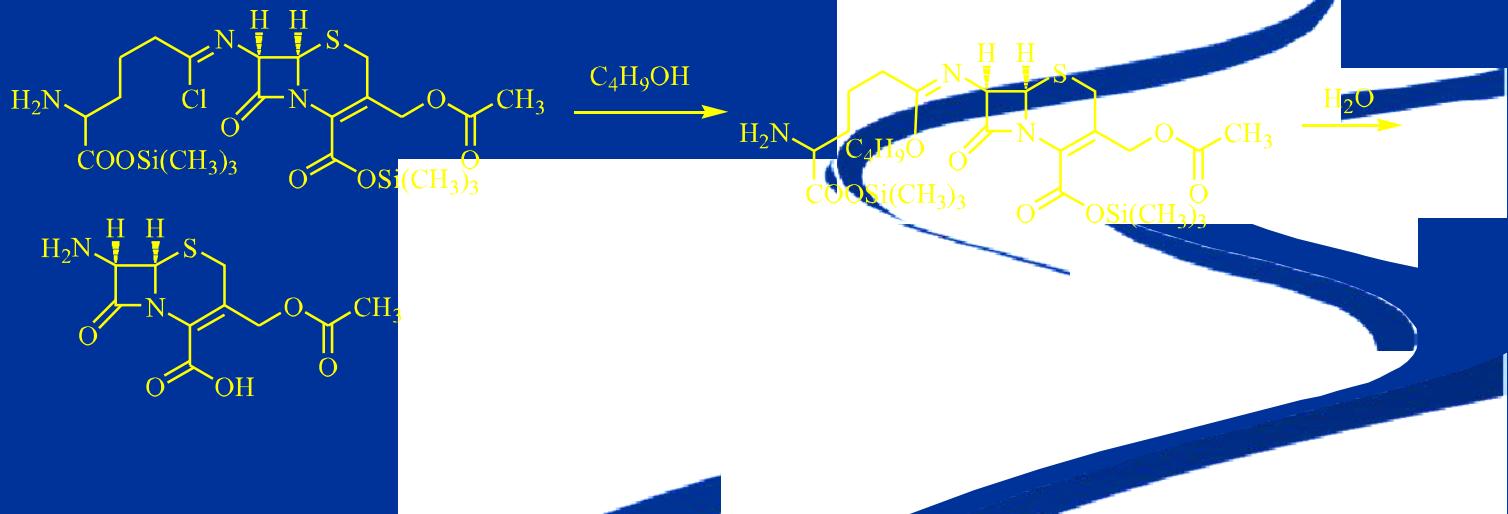
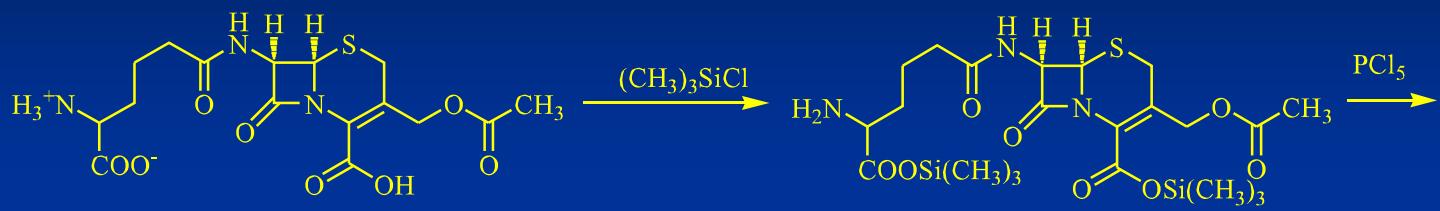
- ⑨. 5位S用生物电子等排体-O-、-CH<sub>2</sub>-取代时，分别称为氧头孢菌素和碳头孢烯类。碳头孢烯为一类新的β-内酰胺抗生素，由于立体位阻作用使药物耐β-内酰胺酶，具有广谱、耐酶、长效的性质。-CH<sub>2</sub>-取代S原子后，还增加了药物在体内的稳定性。
- 氧头孢菌素由于氧原子比硫原子体积小，两面角小，使母核环张力增大，所以其抗菌活性增强，对革兰氏阴性菌作用显著并且还改善了药代动力学性质。

# (四) 头孢菌素类的合成

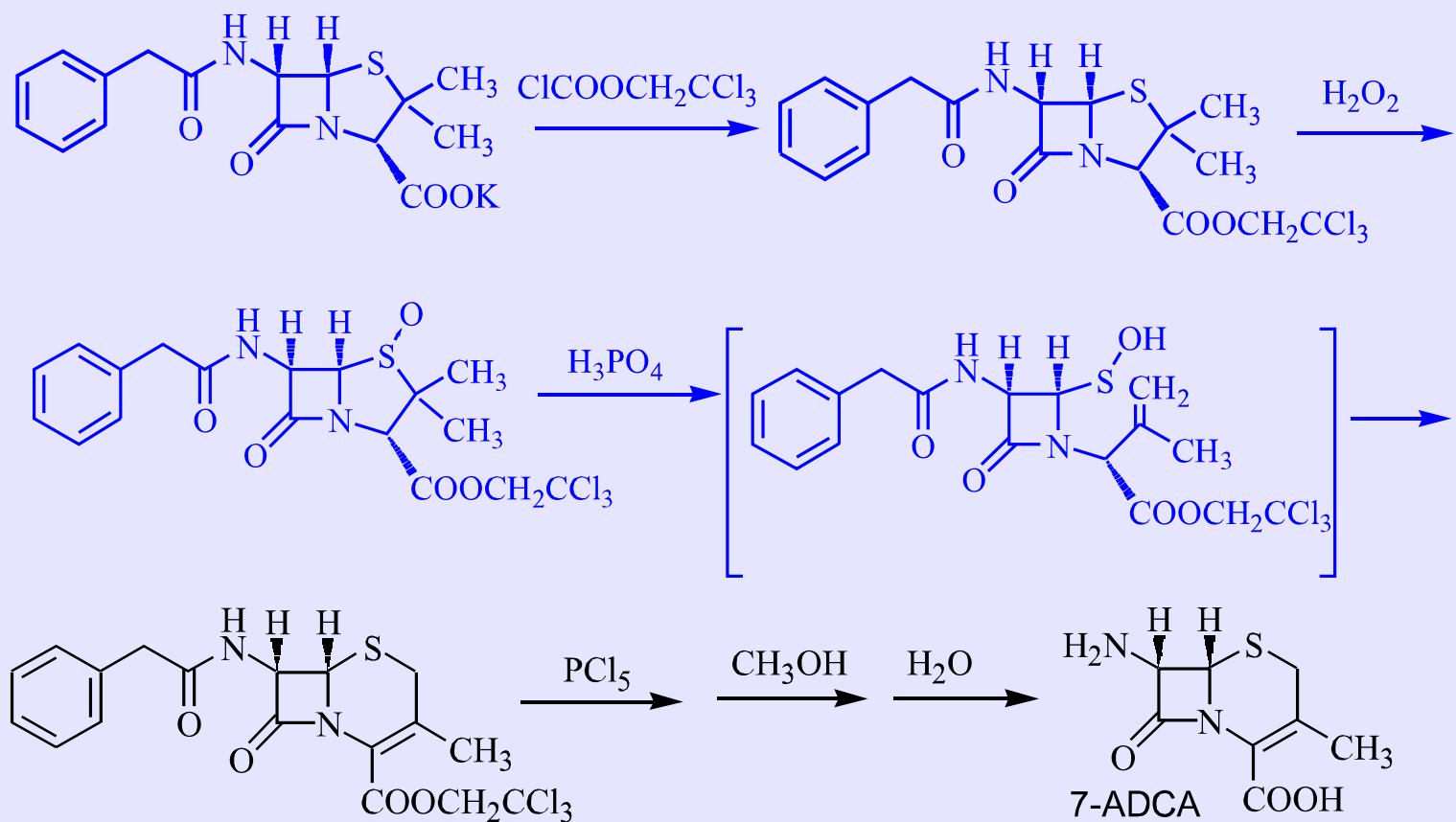
## ■ 亚硝酰氯法:



## ■ 硅酯法:

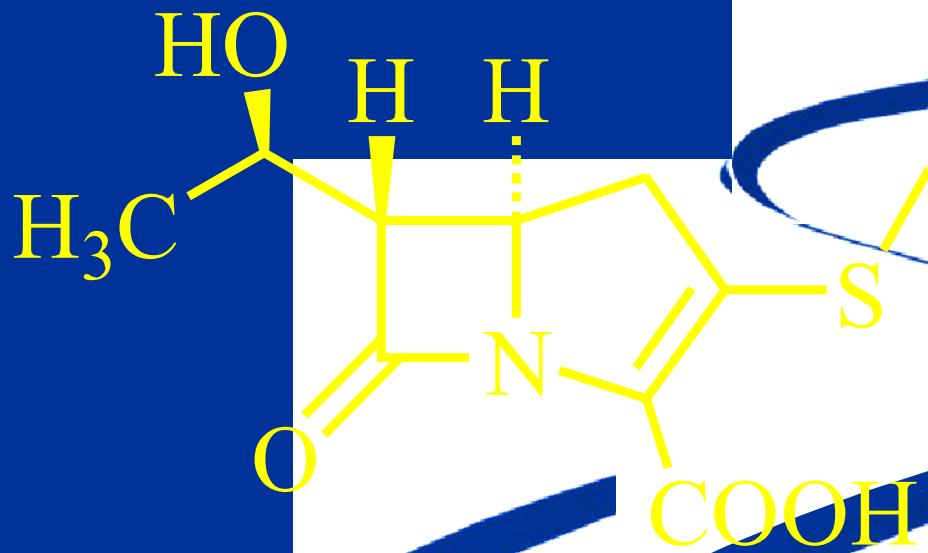


## ■ 青霉素扩环法：



## 四、非经典的 $\beta$ -内酰胺抗生素和酶抑制剂 (Nonclassical $\beta$ -Lactam Antibiotics and $\beta$ -Lactamase Inhibitors)

### ■ 碳青霉烯类抗生素



- 碳青霉烯的次甲基的夹角比硫原子小，加之C-2与C-3间的双键存在使二氢吡咯环成一个平面结构；而青霉素的氢化噻唑环成向外扭曲状。这一结构特征使得沙纳霉素不太稳定，也给分离纯化带来了困难。
- 在碳青霉烯的3位有一个端基为氨基的侧链，会向 $\beta$ -内酰胺的羰基进行亲核性进攻，导致其开环失效。6位的氢原子处于 $\beta$ 构型，这和青霉素的6a氢的构型完全不同。
- 研究结果表明，碳青霉烯类药物结合在不同的青霉素结合蛋白上，因此沙纳霉素有比较广的抗菌谱，抗菌作用也比较强，而且对 $\beta$ -内酰胺酶也有较强的抑制作用。



沙纳霉素



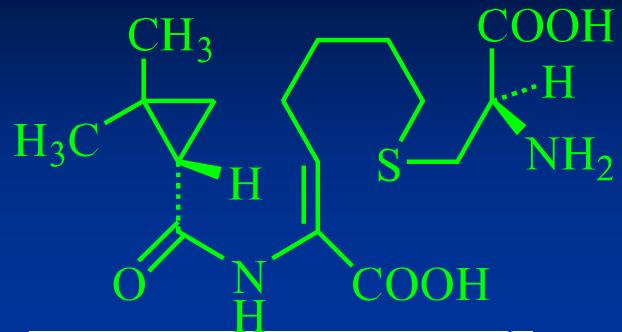
亚安培南

- 构效关系发现在4位引入取代基，其空间位阻增加，可对肾脱氢肽酶的稳定性增加，但抗菌活性明显下降。而在3位引入亚氨基，不但提高结构的稳定性，同时也提高对肾脱氢肽酶的稳定性。将对沙纳霉素的氨基进行化学结构修饰上得到亚安培南(Imipenem)，提高了其化学稳定性。它通过细菌孔道扩散，对大多数β-内酰胺酶高度稳定。亚安培南的抗菌活性和抑酶作用均比沙纳霉素强，尤其对脆弱杆菌、绿脓杆菌有高效。

美洛培南



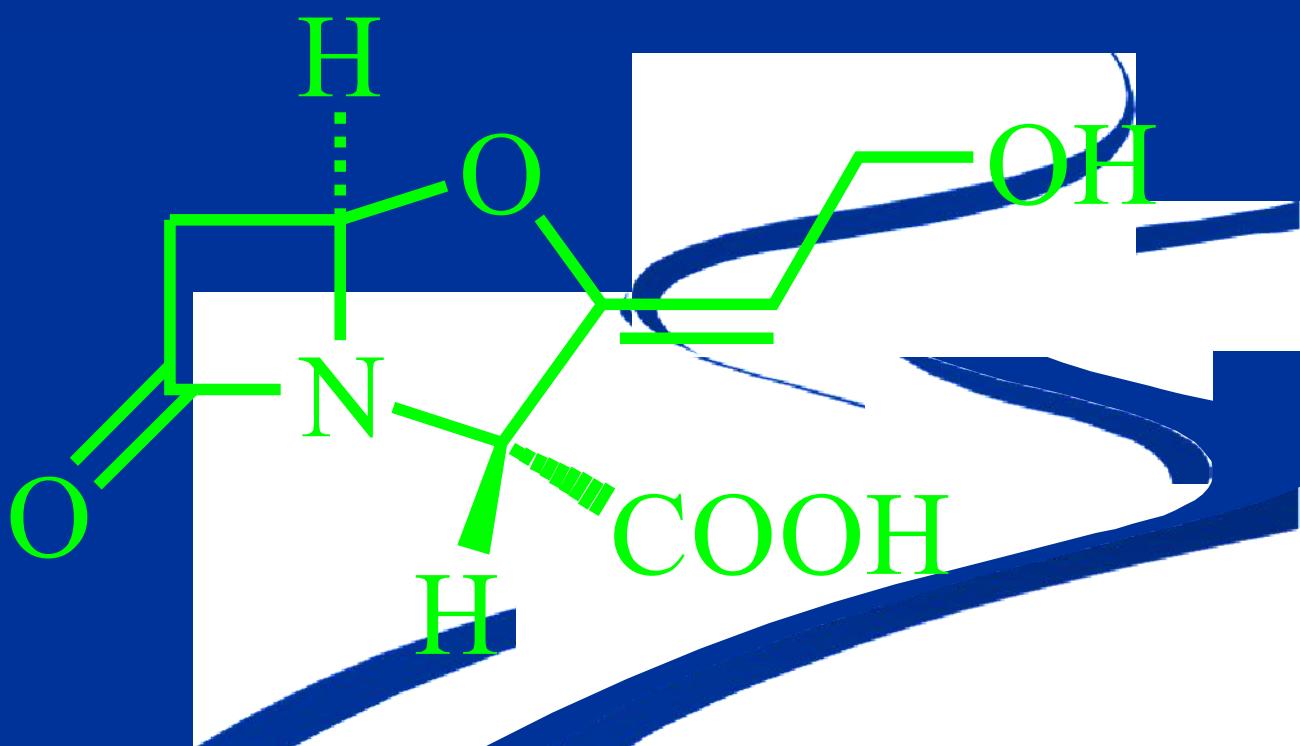
西司他丁



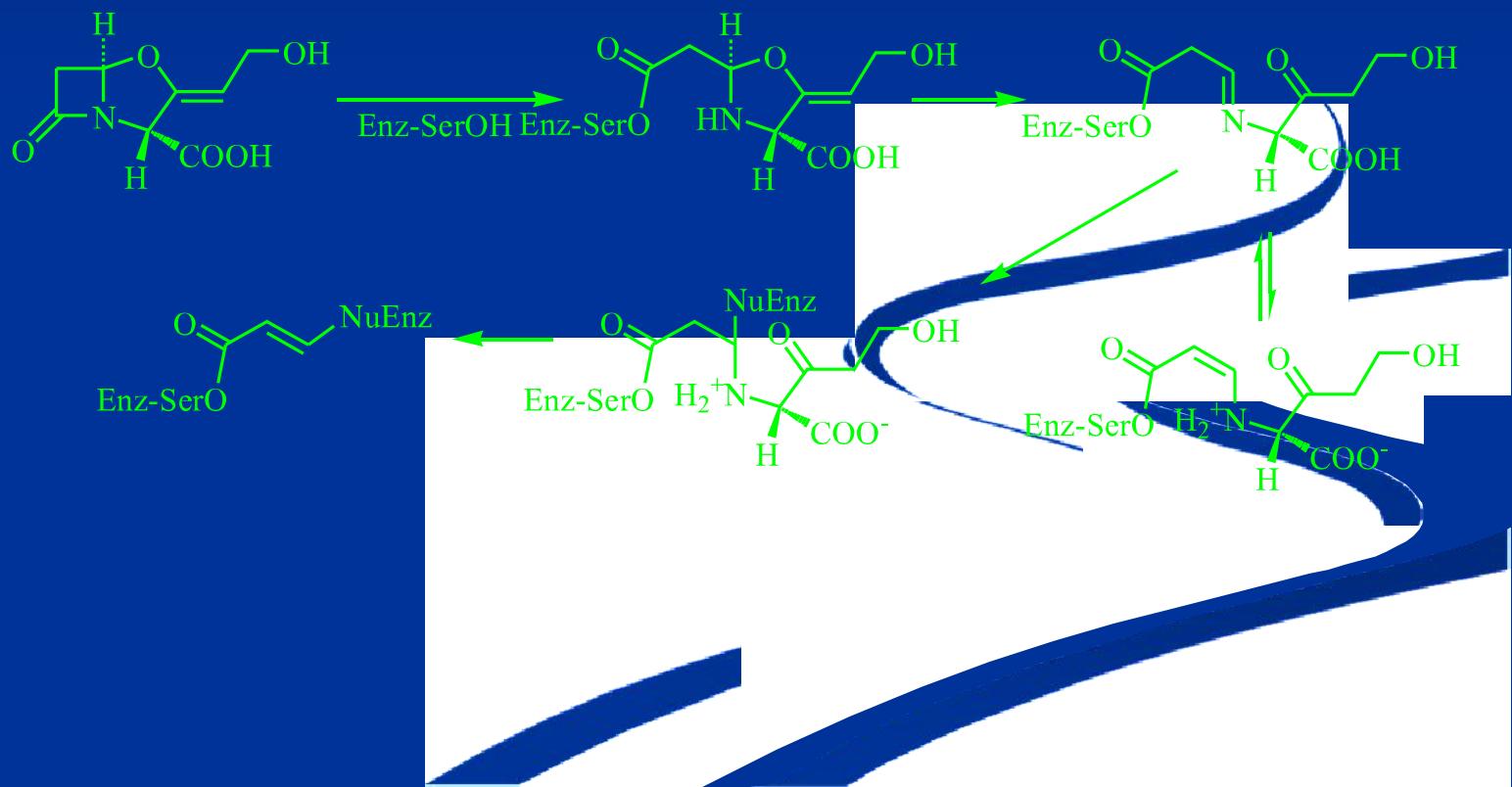
- 美洛培南(Meropenem)为4位上带有甲基的广谱碳青霉烯类抗生素，对肾脱氢肽酶稳定，使用时不需并用酶抑制剂。并对许多需氧菌和厌氧菌有很强的杀菌作用，其作用达到甚至超过第三代头孢菌素类。而且具有血药浓度高，组织分布广等药代动力学特性，更为可喜的是它结构稳定，其溶液于37℃和4℃下放置2天，抗菌活性也不下降。

## (二) 氧青霉素类抗生素

### ■ 克拉维酸 Clavulanic Acid

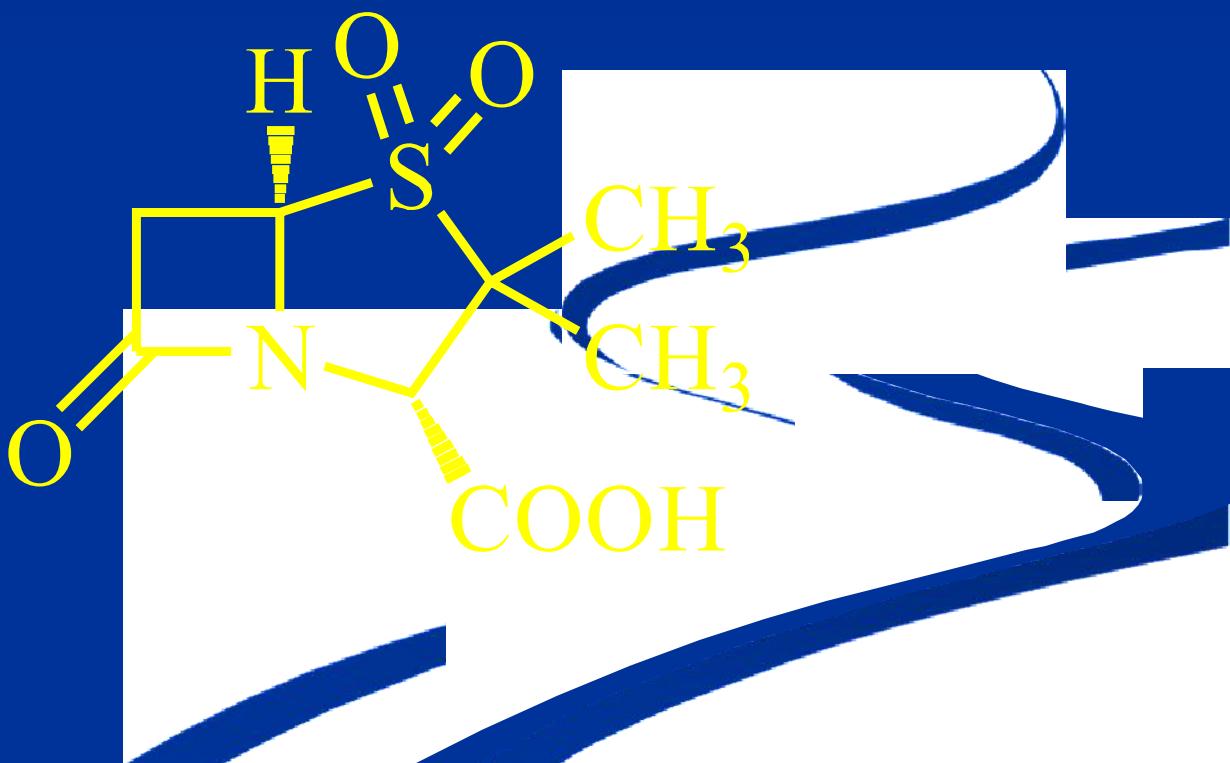


# 克拉维酸的作用机制

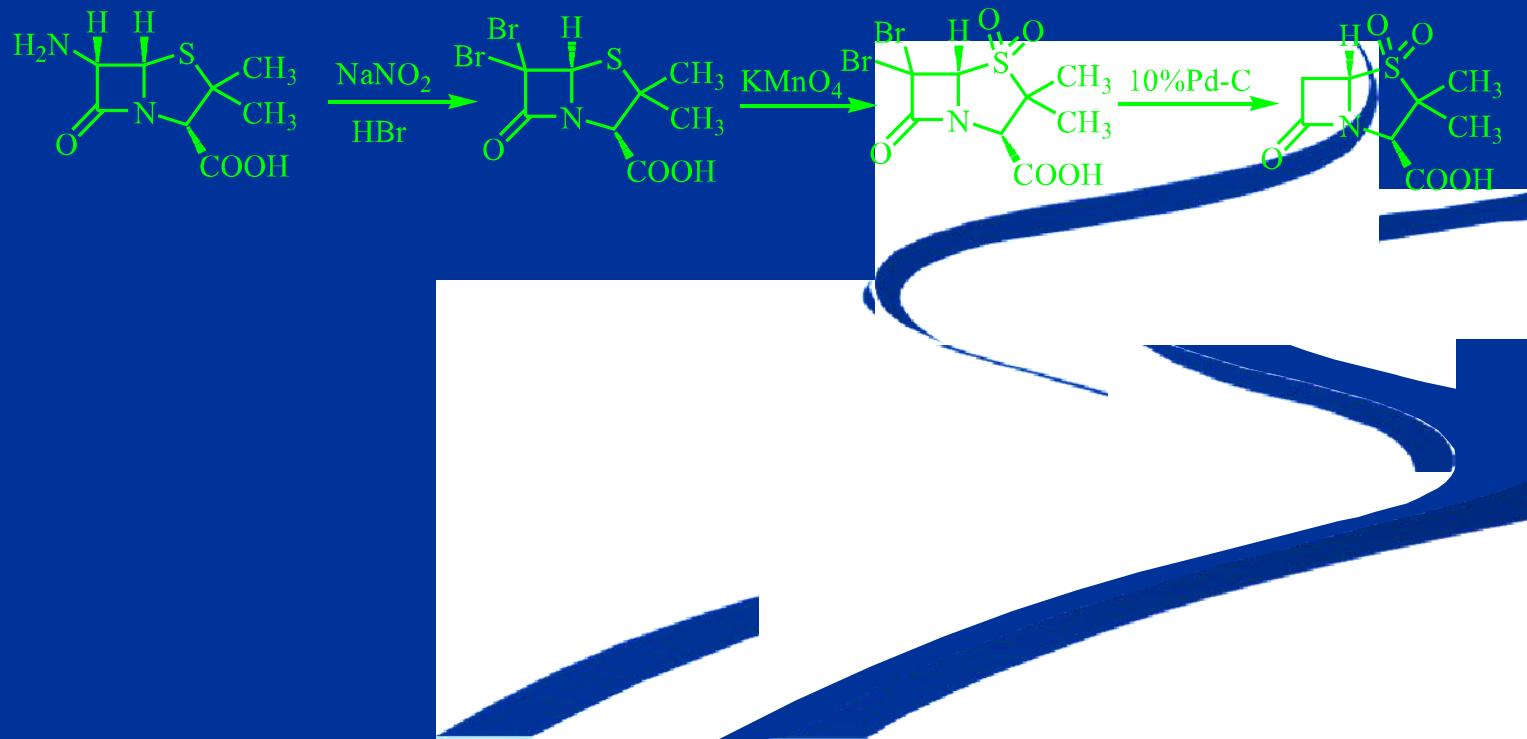


### (三)、青霉烷砜类

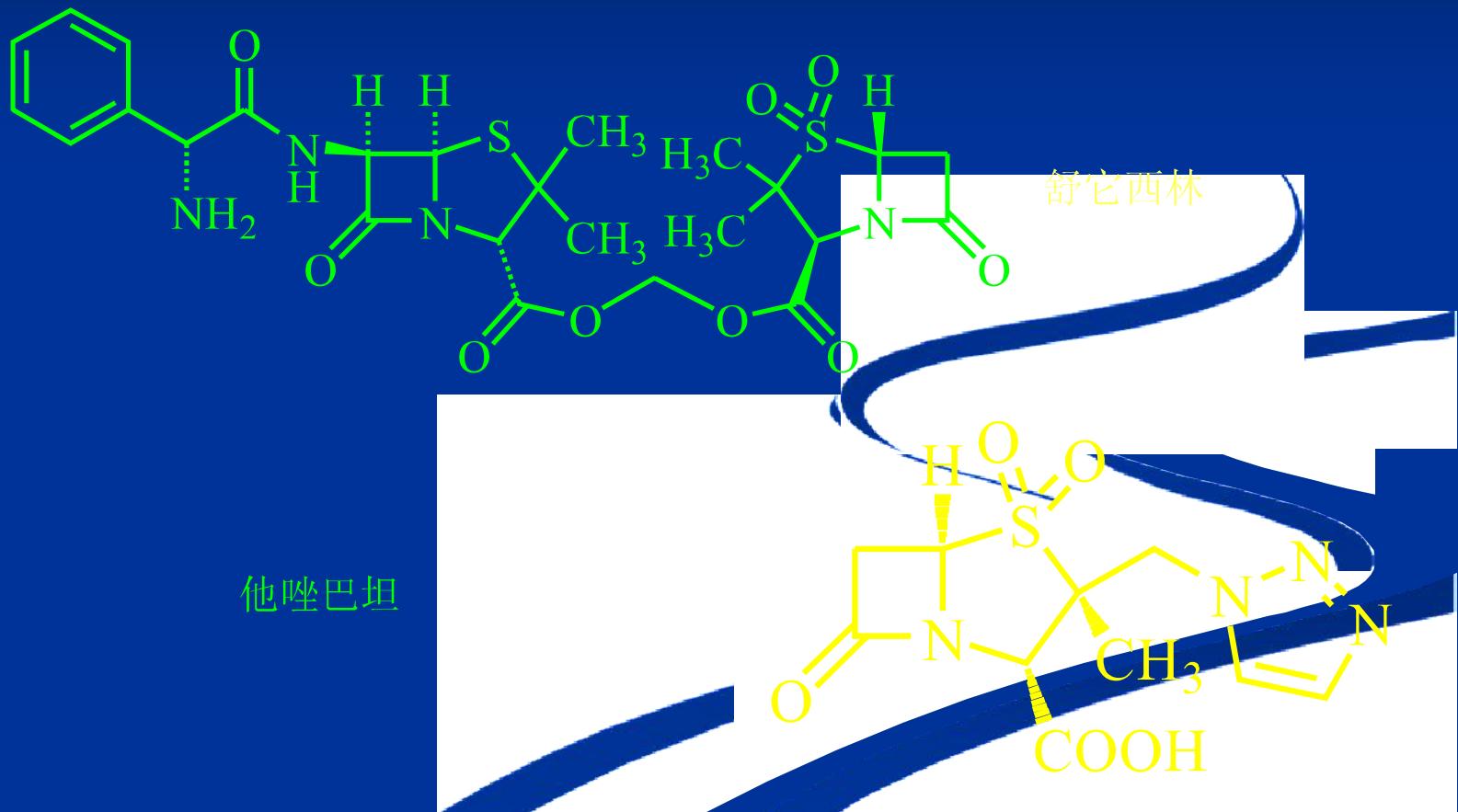
■ 舒巴坦 Sulbactam



# 舒巴坦的合成



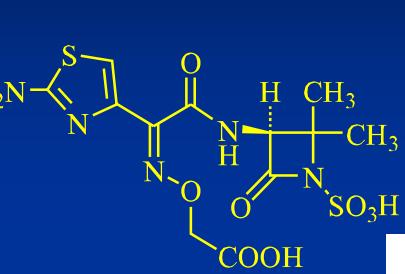
# 舒巴坦 的衍生物



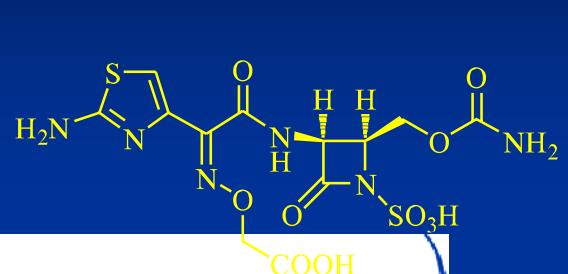
## (四)、单环 $\beta$ -内酰胺类



氨曲南



替吉莫南



卡芦莫南

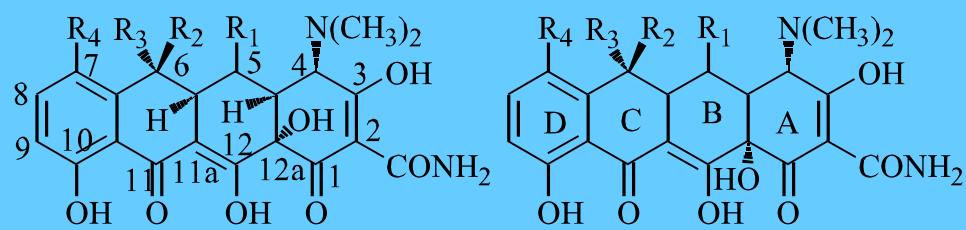
### 第三节 四环素类抗生素 (Tetracycline Antibiotics)

- 四环素类抗生素为并四苯（Naphthacene）衍生物，具有十二氢化并四苯(1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,11a,12,12a-dodecahydronaphthacene)基本结构



## 四环素类抗生素的结构

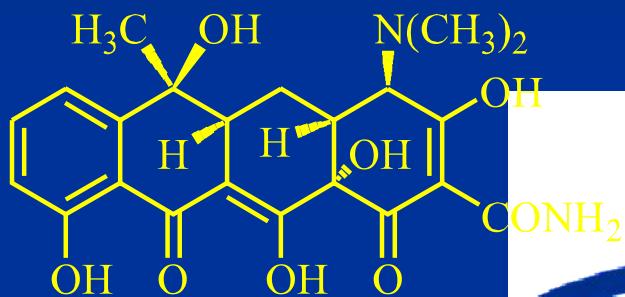
基本结构



药 物	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>R<sub>4</sub></b>
金霉素	H	HO	CH <sub>3</sub>	Cl
土霉素	HO	HO	CH <sub>3</sub>	H
四环素	H	HO	CH <sub>3</sub>	H
地美环素	H	HO	H	Cl
多西环素	HO	H	CH <sub>3</sub>	H
米诺环素	H	H	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
美它环素	HO	CH <sub>2</sub>		H

# 1. 四环素及其化学性质

## ■ 四环素 Tetracycline



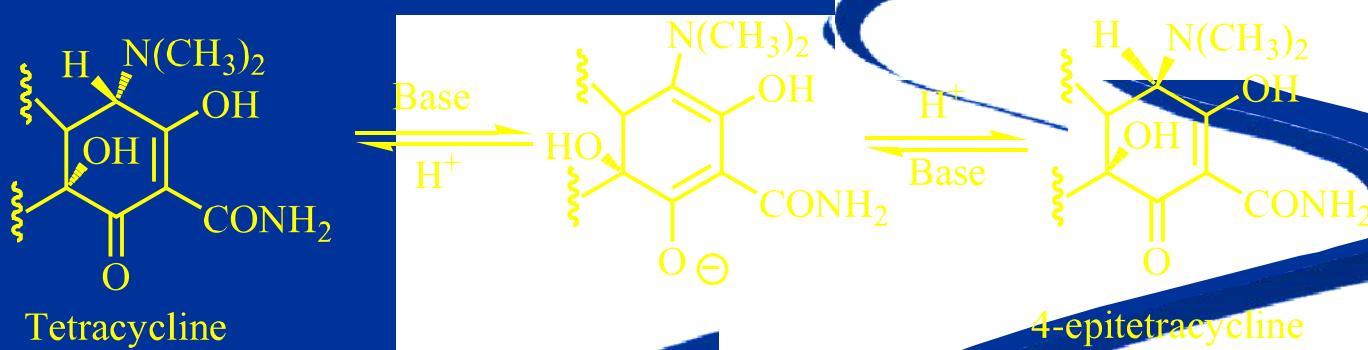
- 化学名
- 6-甲基-4-(二甲氨基)-3,6,10,12,12a-五羟基-1,11-二氧代-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-2-并四苯甲酰胺(6-Methyl-4-(dimethylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-1,11-dioxo-1,4,
- 4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-2-naphthacenecarboxamide。

- 在四环素类抗生素结构中都含有酸性的酚羟基和烯醇羟基及碱性的二甲胺基，该类药物均为二性化合物，具有三个 $pK_a$ 值，分别为2.8~3.4、7.2~7.8、9.1~9.7。
- 四环素类抗生素在干燥条件下固体都比较稳定，但遇日光可变色。在酸性及碱性条件都不够稳定，易发生水解。

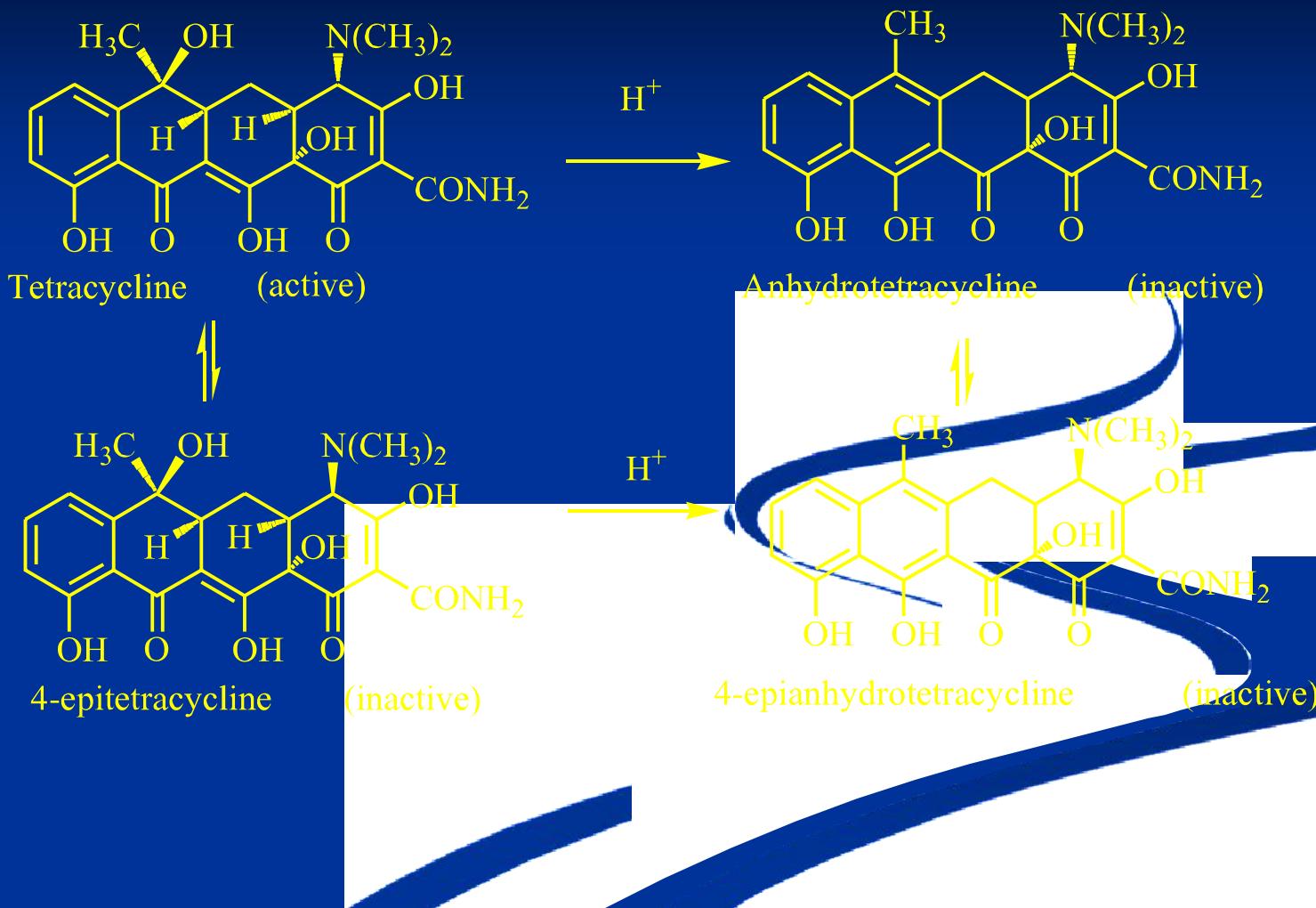
# 四环素 的化学性质

## ■ 酸性条件下：

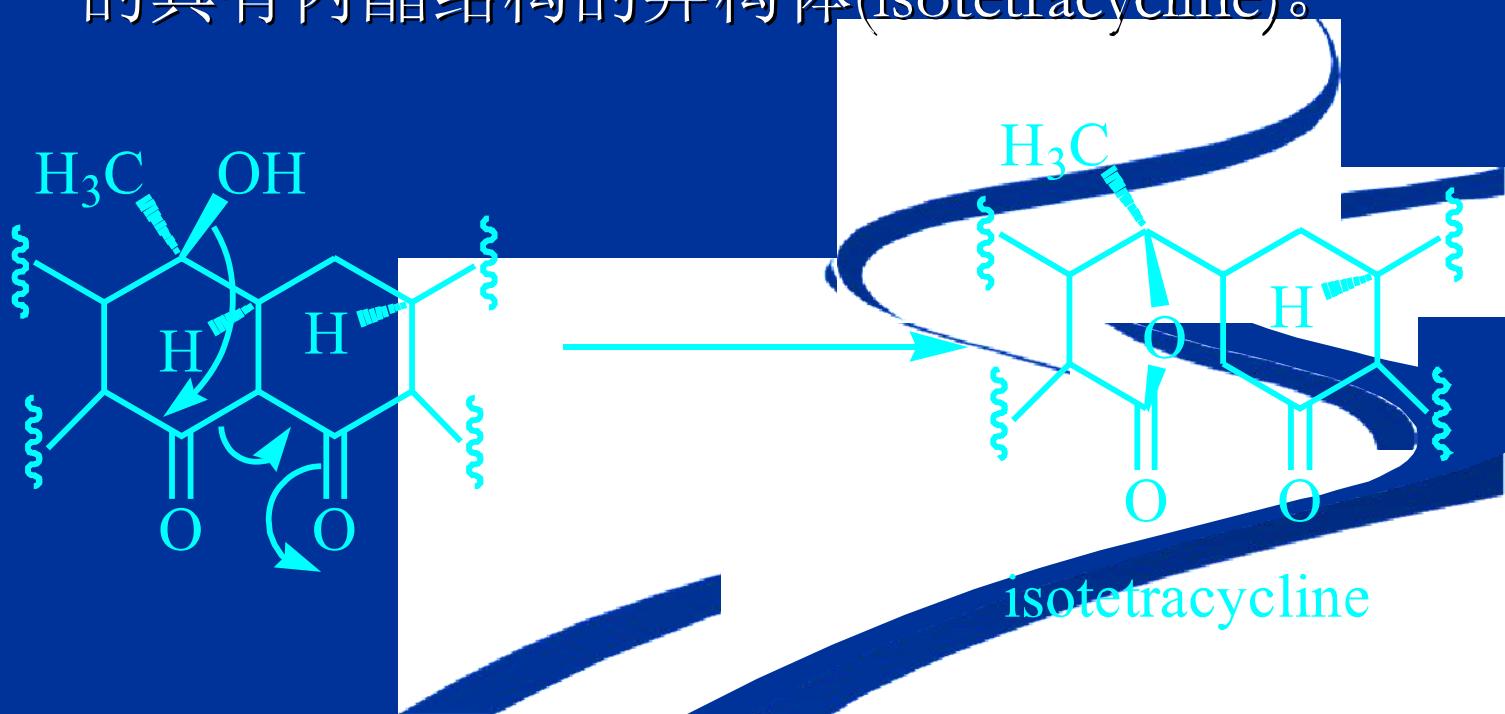
- 在酸性条件下，四环素类抗生素C-6上的羟基和C-5a上氢发生消除反应，生成无活性橙黄色脱水物(**Anhydrotetracycline**)。由于C-6上的羟基与C-5a上的氢正好处于反式构型，在酸性条件下有利于发生消除反应。



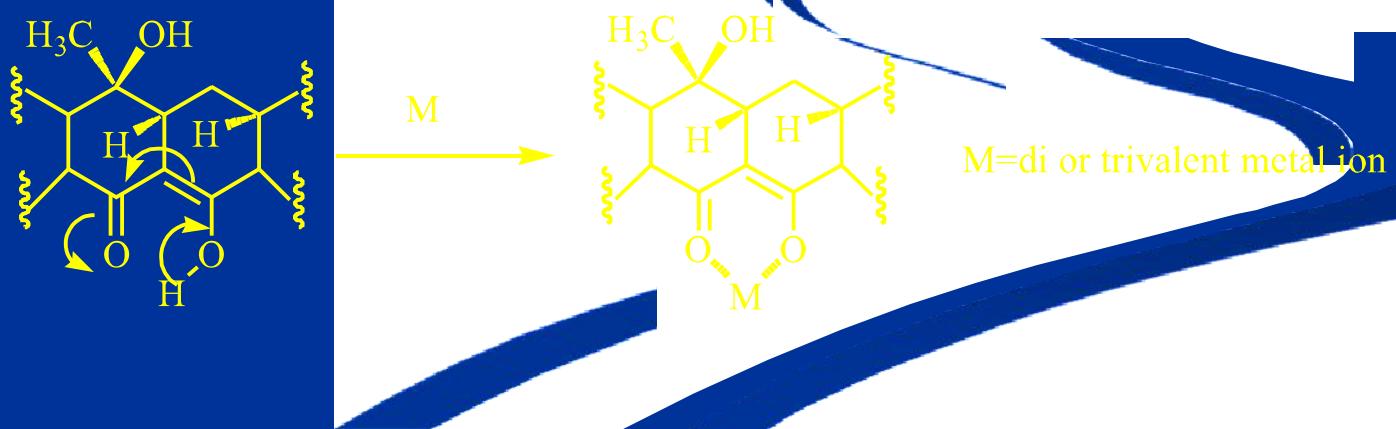
■ 在pH2-6条件下，C-4二甲胺基很易发生可逆反应的差向异构化，生成差向异构体（4-Epitetracycline）。某些阴离子如磷酸根、枸橼酸根、醋酸根离子的存在，可加速这种异构化反应的进行。4位差向异构化产物在酸性条件也还会进一步脱水生成脱水差向异构化产物。四环素类药物的脱水产物及差向异构体的抗菌活性均减弱或消失。差向异构体的活性不仅减弱，而且毒性为四环素的2~3倍，主要毒性为可引起Fanconi综合征，肾小管的吸收功能受损，产生烦渴、蛋白尿、糖尿、氨基酸尿、低血钾、高尿酸血症和酸中毒。四环素与其4-差向异构体在一定的条件下以动态平衡关系而互存。因此各国药典都对其含量进行不程度的控制。



- 碱性条件下：
- 在碱性条件下，由于OH<sup>-</sup>的作用，C-6上的羟基形成氧负离子，向C-11发生分子内亲核进攻，经电子转移，C环破裂，生成无活性的具有内酯结构的异构体(isotetracycline)。

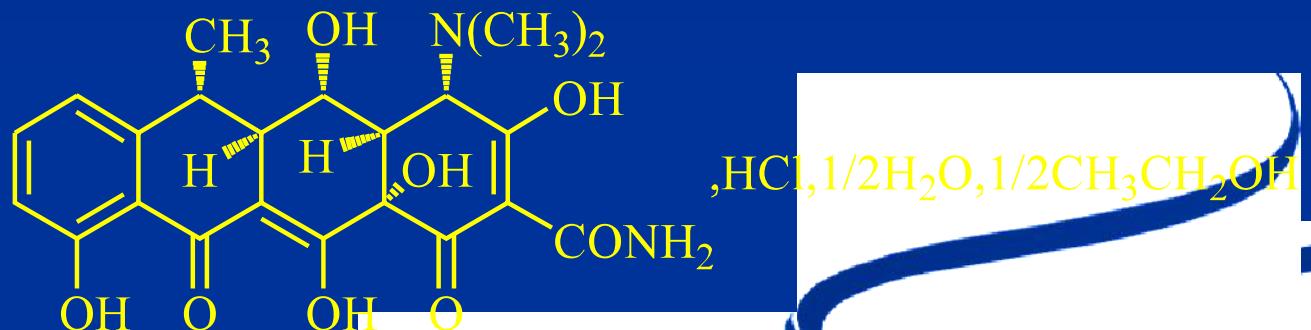


- 与金属离子的反应:
- 四环素类抗生素药物分子中含有许多羟基、烯醇羟基及羰基，在近中性条件下能与多种金属离子形成不溶性螯合物。与钙或镁离子形成不溶性的钙盐或镁盐，与铁离子形成红色络合物；与铝离子形成黄色络合物。

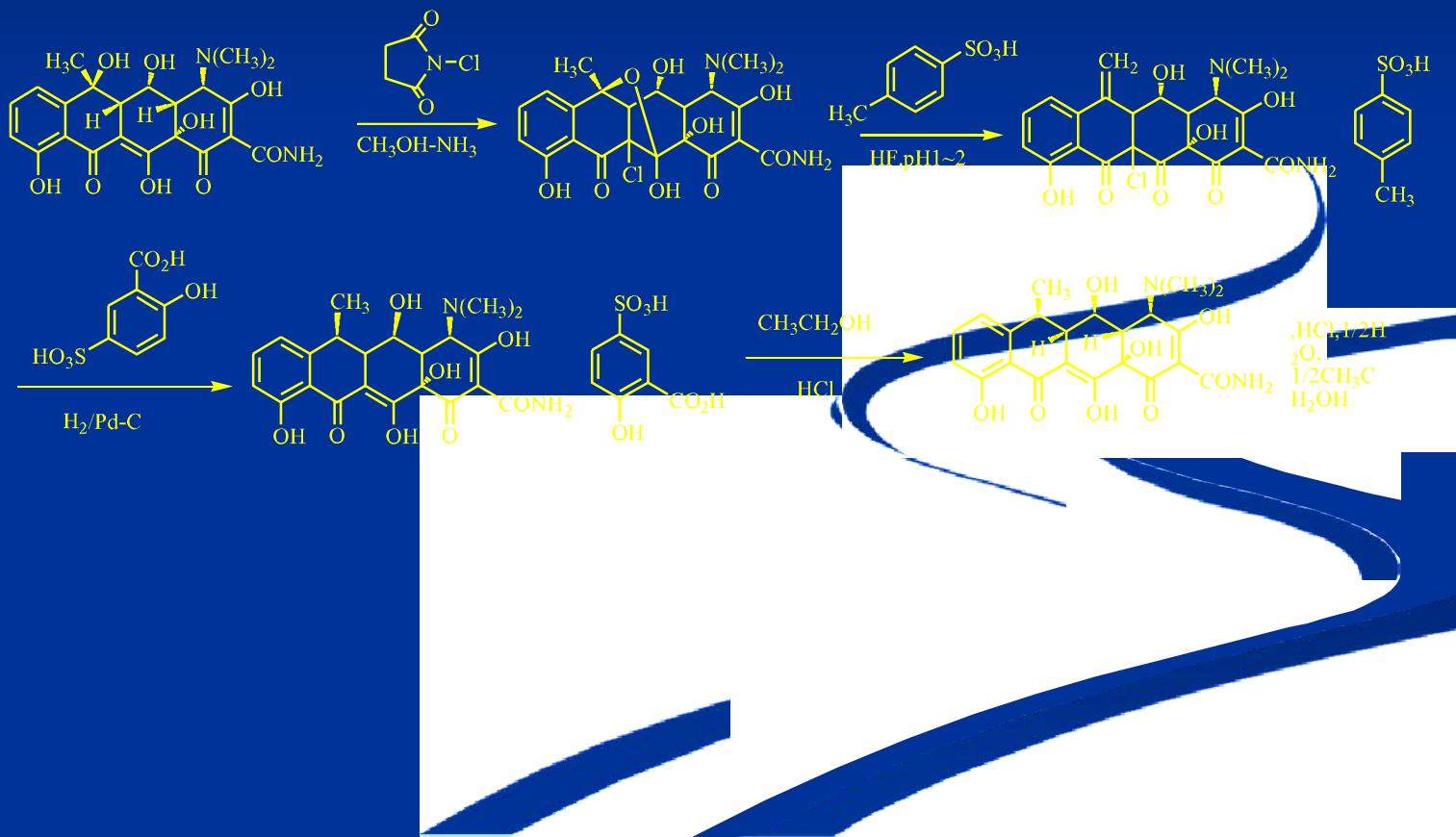


## 2. 半合成四环素类抗生素

### ■ 盐酸多西环素Doxycycline



# 盐酸多西环素 的合成



## 二、四环素类抗生素的构效关系及作用机制和耐药性

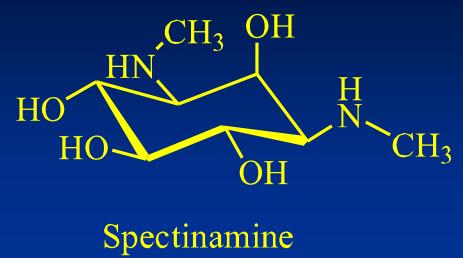
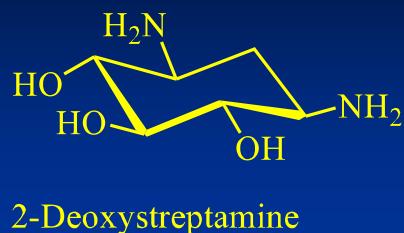
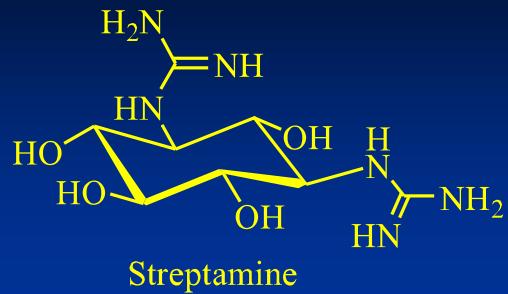
- 1. 四环素类抗生素的构效关系
- 1. 四环素类抗生素结构中的四环是生物活性所必须的结构，A环中1-4位的取代基是抗菌活性基本药效团，改变其结构活性消失，仅可在酰胺基上的氢进行改变理化性质的前药修饰。
- 2. C11-C12a位的双酮系统结构对抗菌活性至关重要。

- 3、5-9位的取代基为非活性必须基团，对其改造可改变其抗菌活性、化学稳定性和药代动力学性质。
- 4、6位碳可以硫原子替代，其抗菌作用优于多西环素，并具有长效、抗菌谱广、口服后有较高的浓度的特点。但其作用机制与四环素类不同，为干扰细胞质膜功能，由于膜损伤，阻止了底物蓄积，引起细胞膜里辅因子的丧失，因而6-硫四环素的毒副作用比较大。

- 2.四环素类抗生素的作用机制和耐药性
- 四环素类主要通过抑制核糖体蛋白质的合成抑制细菌生长。四环素类与30S细菌核糖体亚单位结合，破坏tRNA和RNA之间的密码子-反密码子反应，因而阻止了氨酰-tRNA与核糖体受体A位点的结合，抑制细菌的生长，因此是广谱的抗生素。由于四环素的长期使用，已发现了耐四环素的细菌。细菌对四环素类耐药性主要是由于抗性造成的。成耐药菌，这种抗性基因存在与质粒或易位子中。

## 第四节 氨基糖苷类抗生素 (Aminoglycoside Antibiotics)

- 氨基糖苷类抗生素是由链霉菌、小单孢菌和细菌所产生的具有氨基糖苷结构的抗生素，这类抗生素的化学结构通常由1, 3-二氨基肌醇部分{链霉胺（**Streptamine**）2-脱氧链霉胺（**2-Deoxystreptamine**），放线菌胺（**Spectinamine**）}与某些特定的氨基糖通过苷键相连而成。



由于其化学结构特点，这类抗生素都呈碱性，通常都形成结晶性的硫酸盐或盐酸盐而用于临床。氨基糖苷类抗生素多为极性化合物，水溶性较高，脂溶性较低，口服给药时，在胃肠道很难被吸收。注射给药时，与血清蛋白结合率低，绝大多数在体内不代谢失活，以原药形式经肾小球滤过排出。因此对肾脏产生毒性。除肾毒性外，此类抗生素还有对第八对脑神经毒性（耳毒性）、引起失聪，神经肌肉阻断和过敏反应。

# 氨基糖苷类的抗菌机制

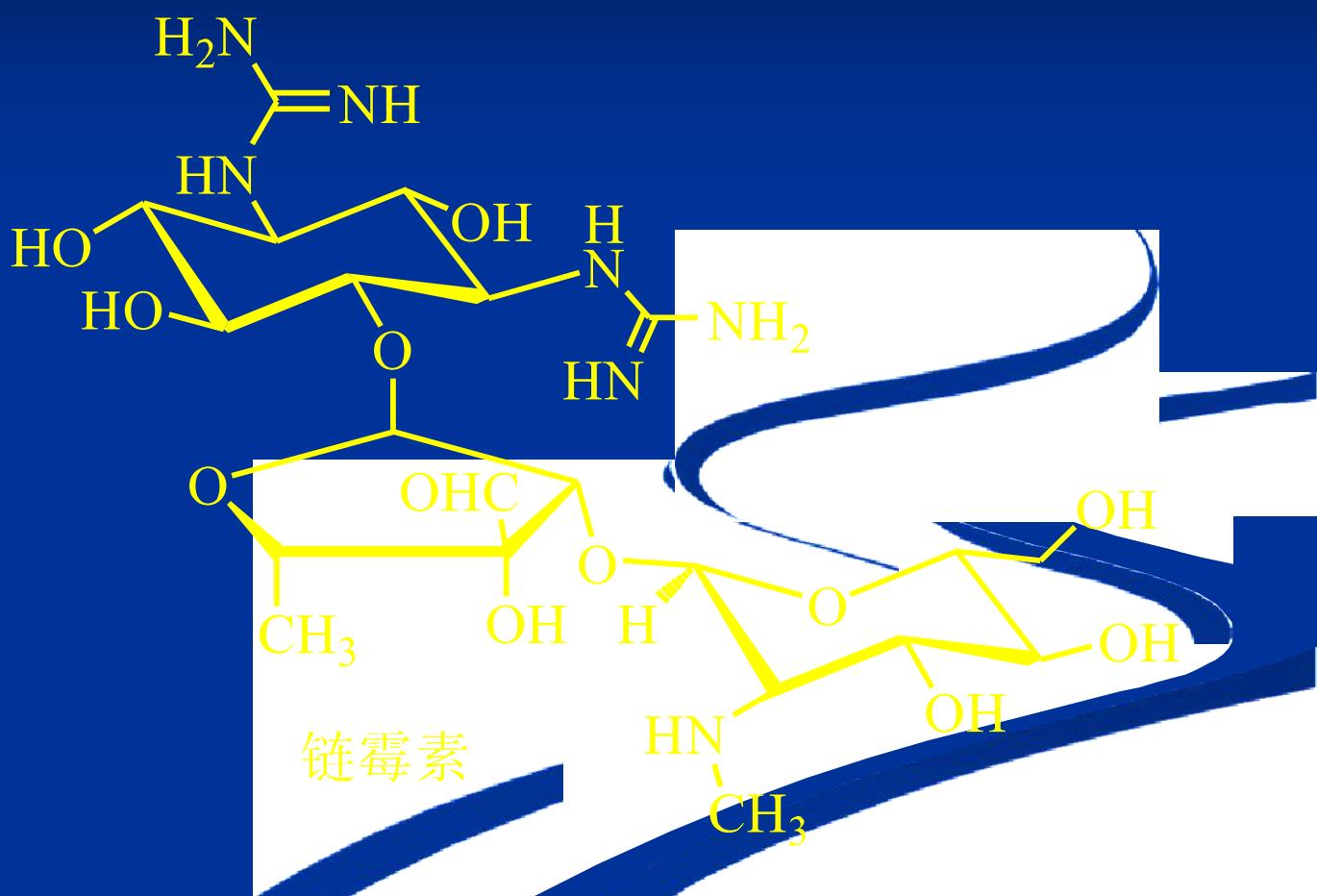
- 为抑制细菌蛋白质的生物合成而呈现杀菌作用。主要包括五个方面：1. 于细菌核蛋白体30S亚基结合，使其不能形成30S始动复合物；2. 引起辨认三联密码错误；3. 抑制70S始动复合物的形成，从而抑制了蛋白质合成的始动；4. 抑制肽链延长，并使第1个tRNA自核蛋白体脱落，肽链中氨基酸顺序排错，导致错误蛋白质合成；5. 抑制70S复合物解离，使核蛋白循环不能继续进行。

# 细菌对氨基糖苷类抗生素产生耐药性机制

- 为通过产生灭火酶改变氨基糖苷类结构，使其失去抗菌活性，或通过改变细菌膜通透性而发生非特异性耐药。氨基糖苷类抗生素之间有交叉耐药性。



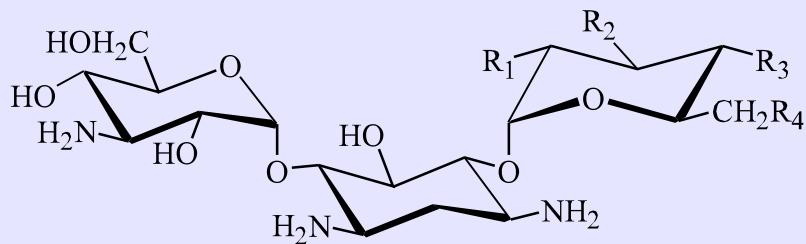
# 一、链霉素(Aminoglycoside Antibiotics)



## 二、卡那霉素及其衍生物 (Kanamycin and its Derivatives)

卡那霉素类抗生素的结构

基本结构

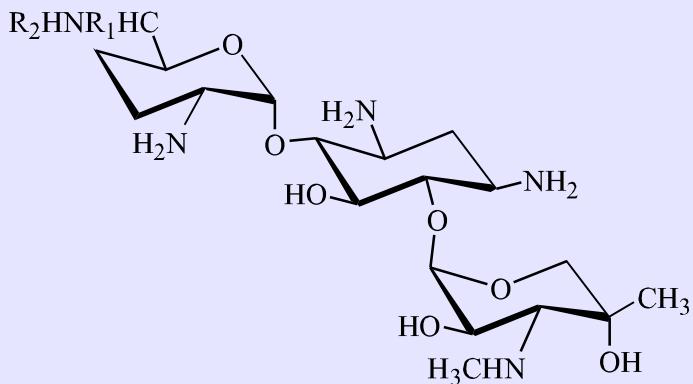


药 物	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$
卡那霉素 A	OH	OH	OH	$NH_2$
卡那霉素 B	$NH_2$	OH	OH	$NH_2$
卡那霉素 C	$NH_2$	OH	OH	OH
妥布霉素	$NH_2$	H	OH	$NH_2$

# 三、庆大霉素C及其衍生物 (Gentamicin and its Derivatives)

庆大霉素类的化学结构

基本结构



药 物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
庆大霉素 C <sub>1</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
庆大霉素 C <sub>1a</sub>	H	H
庆大霉素 C <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H
沙加霉素	H	CH <sub>3</sub>

# 第五节 大环内酯类抗生素 (Macrolide Antibiotics)

- 二、大环内酯类抗生素的主要结构特征、理化性质和作用机理 Structural characteristic, physicochemical property, Mechanism of Macrolide Antibiotics

- 1. 结构特征

- 大环内酯类抗生素是由链霉菌产生的一类弱碱性抗生素，其结构特征为分子中含有一个内酯结构的十四元或十六元大环。通过内酯环上的羟基和去氧氨基糖或6-去氧糖缩合成碱性的昔。此类药物的碱性较弱，大约为pH8，游离的碱不溶水，其葡萄糖酸盐和乳糖酸盐的水溶解度较大，而其他盐如硬脂酸盐和十二烷硫酸盐的水溶度降低。

## ■ 2. 理化性质

- 此类抗生素具有一般均为无色的碱性化合物，易溶于有机溶剂。可与酸成盐，其盐易溶于水、化学性质不稳定、在酸性条件下易发生昔键的水解、遇碱内酯环则易破裂的共性的化学特点。
- 大环内酯类抗生素在微生物合成过程中往往产生结构近似、性质相仿的多种成分。当菌种或生产工艺不同时，常使产品中各成分的比例有明显不同，影响产品的质量。

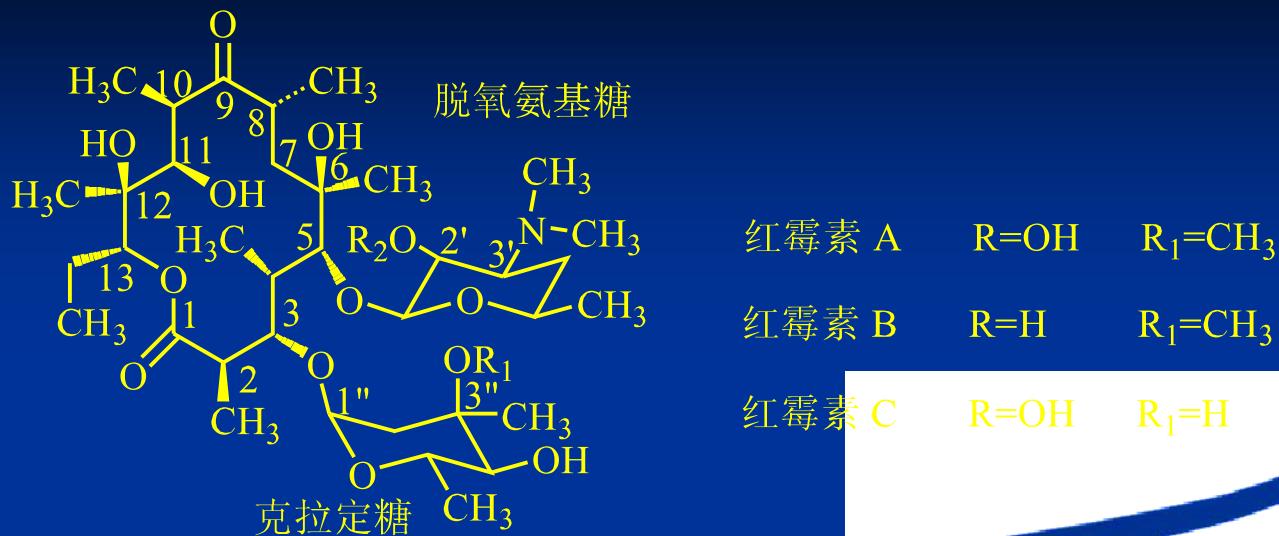
### ■ 3. 作用机理

■ 大环内酯类抗生素作用于敏感细胞的50S核糖体亚单位，通过阻断转肽作用和mRNA转位而抑制细菌的蛋白质合成。临上细菌对大环内酯类产生耐药的原因是50S核糖体RNA的一个腺嘌呤残基转录后的甲基化，导致细菌对大环内酯耐药。由于大环内酯类抗生素的化学结构有一定的相似性，故交叉耐药关系较为密切。

## 二、红霉素及其衍生物 (Erythromycin and its Derivatives)

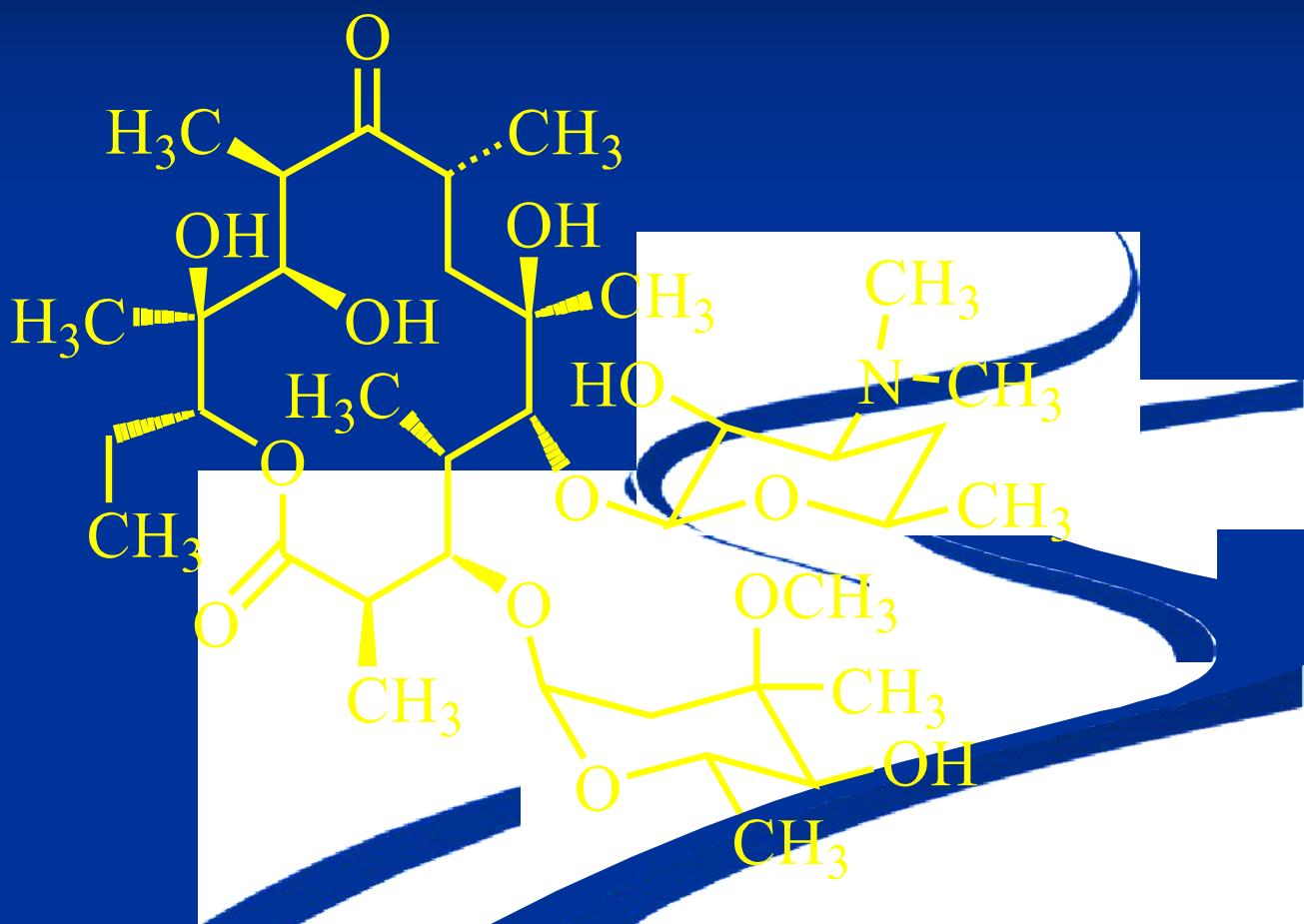
- 红霉素 (Erythromycin) 是在1952年由红色链丝菌 (*Streptomyces erythreus*) 产生的抗生素，包括红霉素A、B和C组分。红霉素A为抗菌主要成分，C的活性较弱，只为A的1/5，而毒性则为5倍，B不仅活性低且毒性大。通常所说的红霉素即指红霉素A，而其它两个组分被视为杂质。

## 红霉内酯



红霉素是由红霉内酯（Erythronolide）与脱氧氨基糖（Desosamine）和克拉定糖（Cladinose）缩合而成的碱性苷。红霉内酯环为14原子的大环，无双键，偶数碳原子上共有六个甲基，9位上有一个羰基，C-3、C-5、C-6、C-12共有四个羟基，内酯环的C-3通过氧原子与克拉定糖相连，C-5通过氧原子与脱氧氨基糖连结。

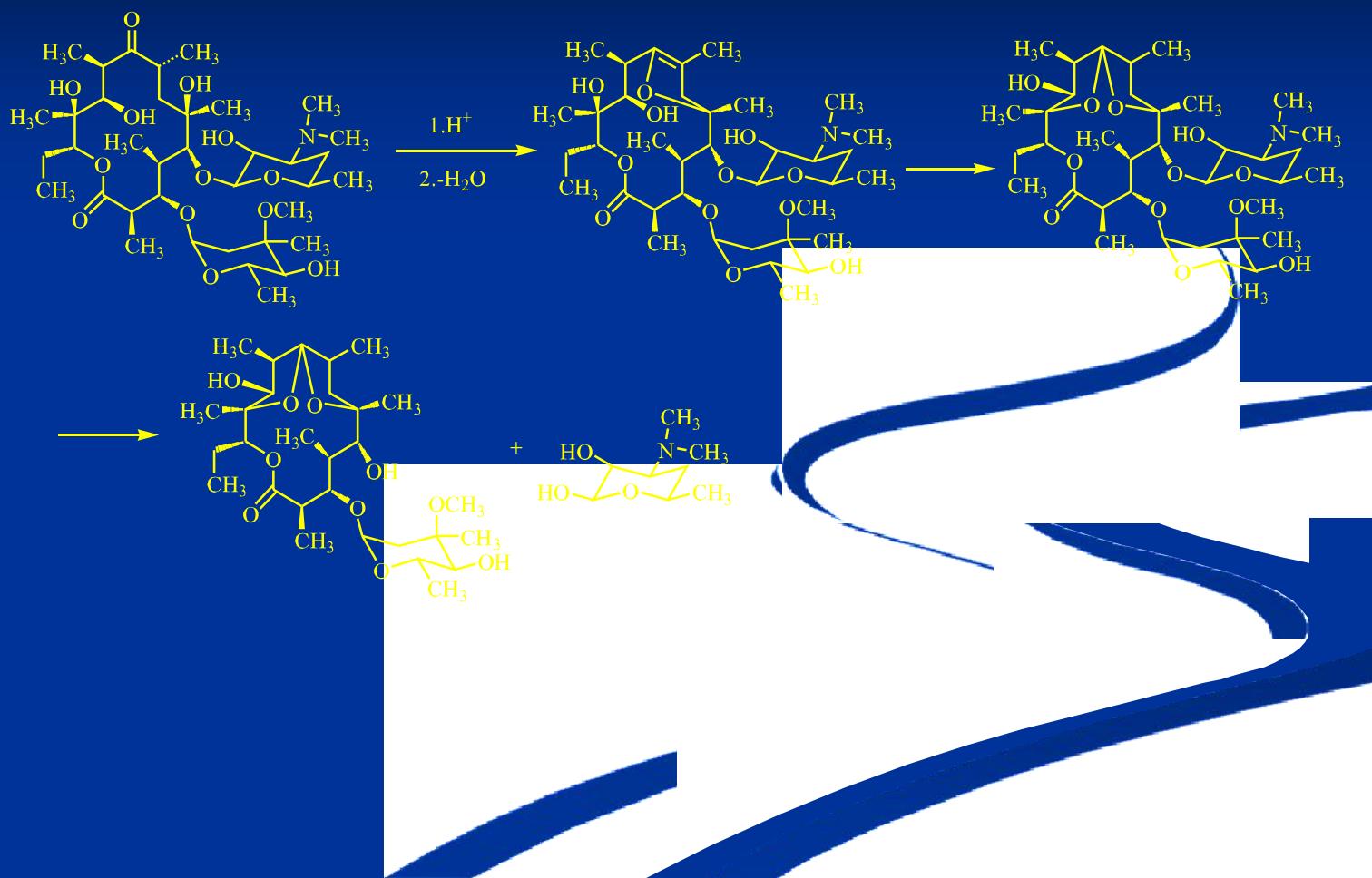
# 红霉素 Erythromycin

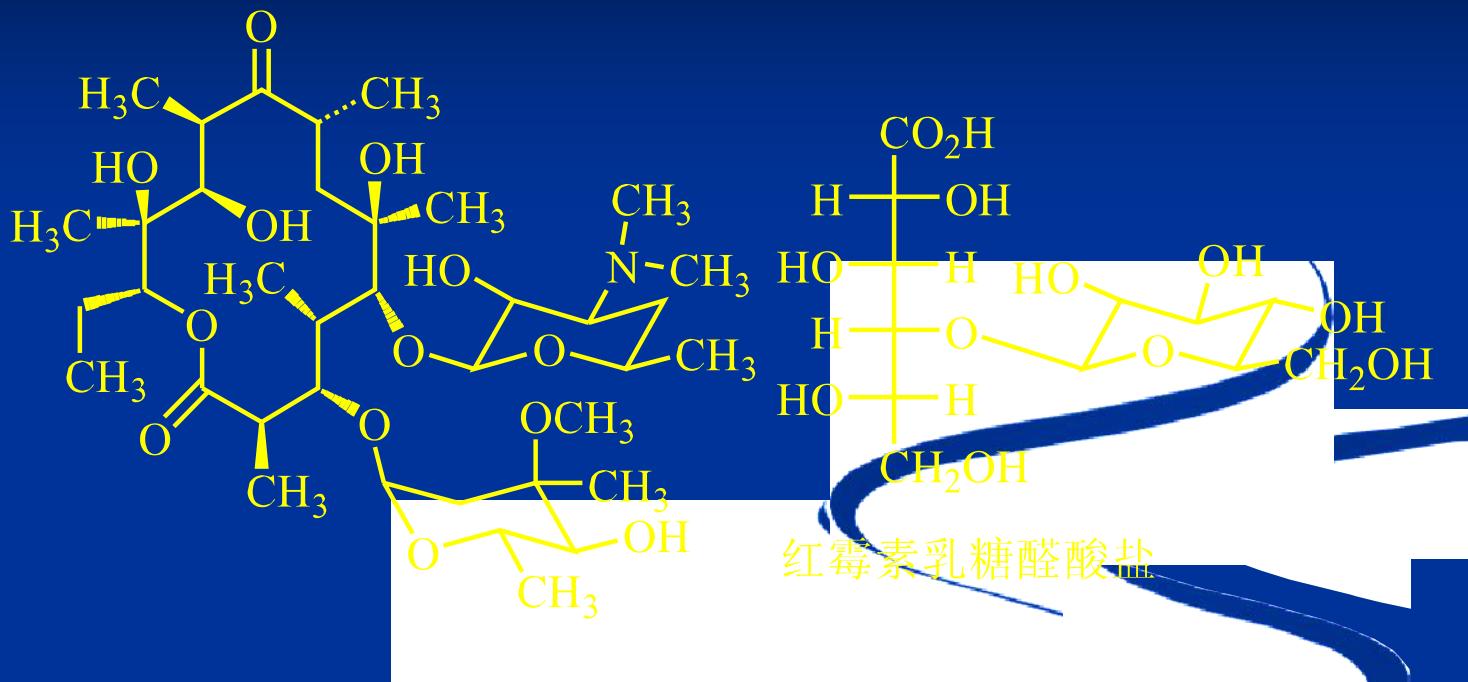


- 化学名
- 3-[(2, 6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基 $\alpha$ -L-核-己吡喃糖基)氧]-13-乙基-6, 11, 12-三羟基-2, 4, 6, 8, 10, 12-六甲基-5-[[3, 4, 6-三脱氧-3-(二甲氨基)- $\beta$ -D-木-己吡喃糖基]氧]-1-氧杂环十四烷-1, 9-二酮3-[(2,,6-Dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-13-ethyl -6,11, 12-trihydroxy
- -2,4,6,8,10,12-hexamethyl-5-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethyl-amino)- $\beta$ -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclo- tetradecan-1, 9-dione。

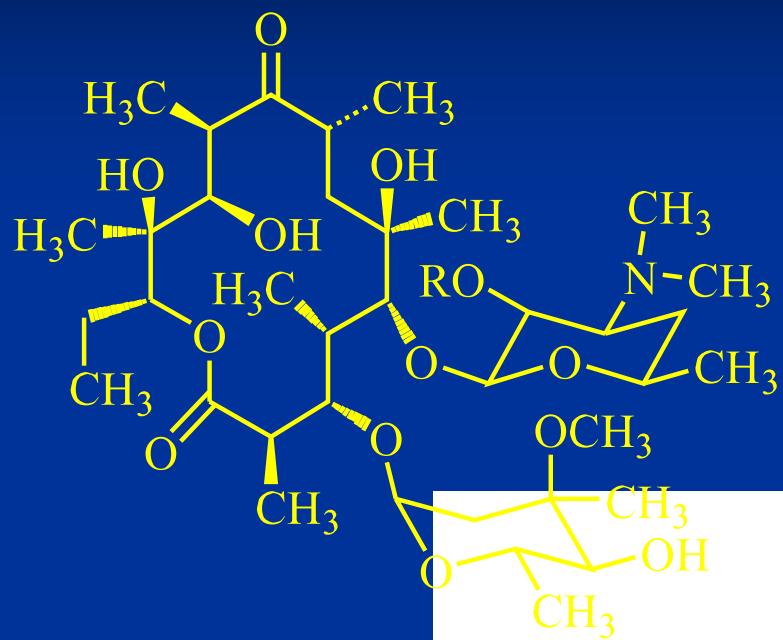
# 红霉素 的性质

- 红霉素的结构存在多个羟基以及在其**9位**上有一个**羰基**，因此红霉素在酸性条件下不稳定，易发生分子内的脱水环合。在酸性液中，红霉素**C-6**上的羟基与**C-9**的羰基形成半缩酮的羟基，再与**C-8**上氢消去一分子水，生成**8, 9-脱水-6, 9-半缩酮衍生物**。然后**C-12**上的羟基与**C-8-C-9**双键加成，进行分子内环合，生成**6, 9, -9, 12-螺旋酮**；最后其**C-11**羟基与**C-10**上的氢消去一分子水，同时水解成红霉胺和克拉定糖。这种降解反应使红霉素失去抗菌活性

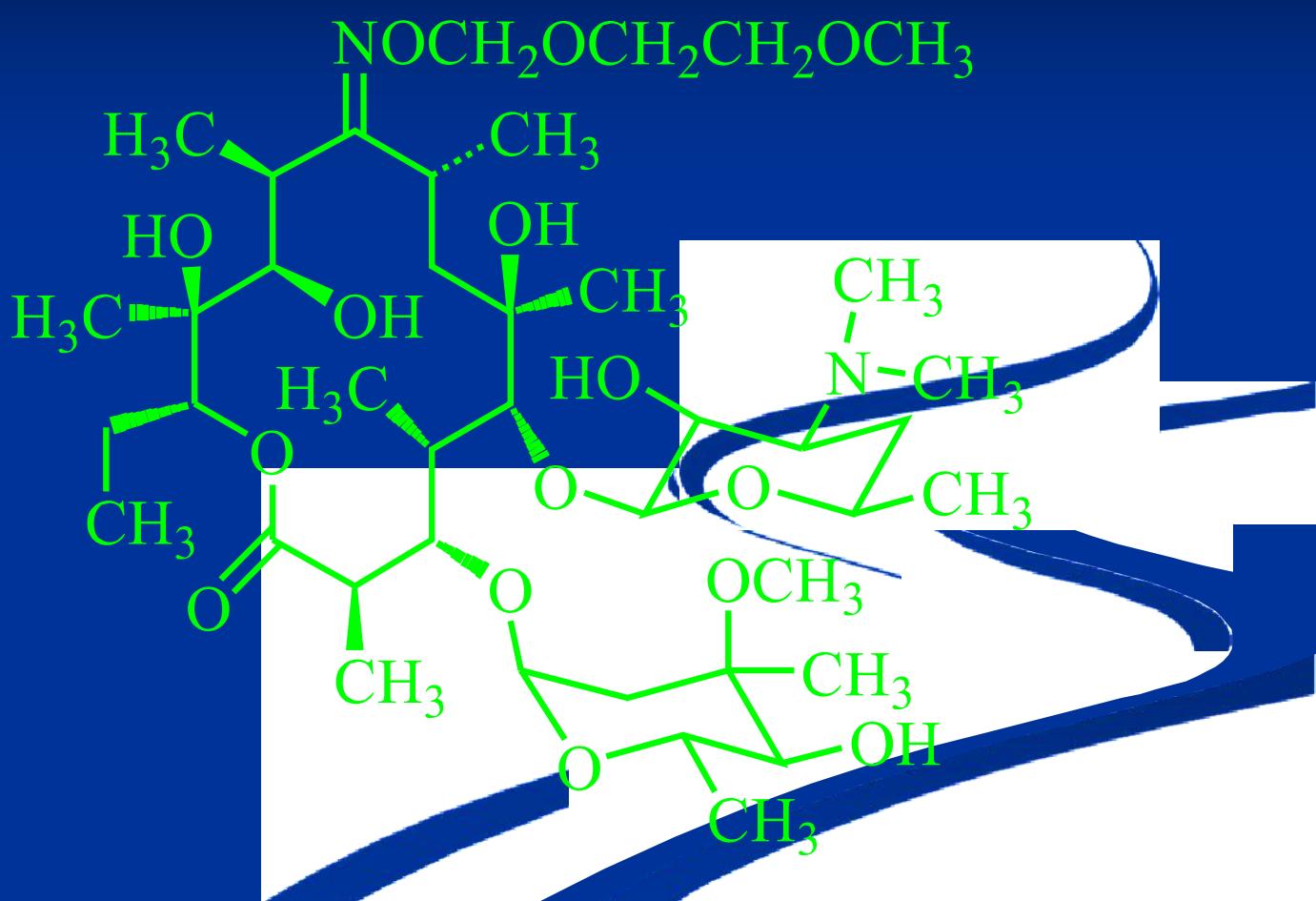




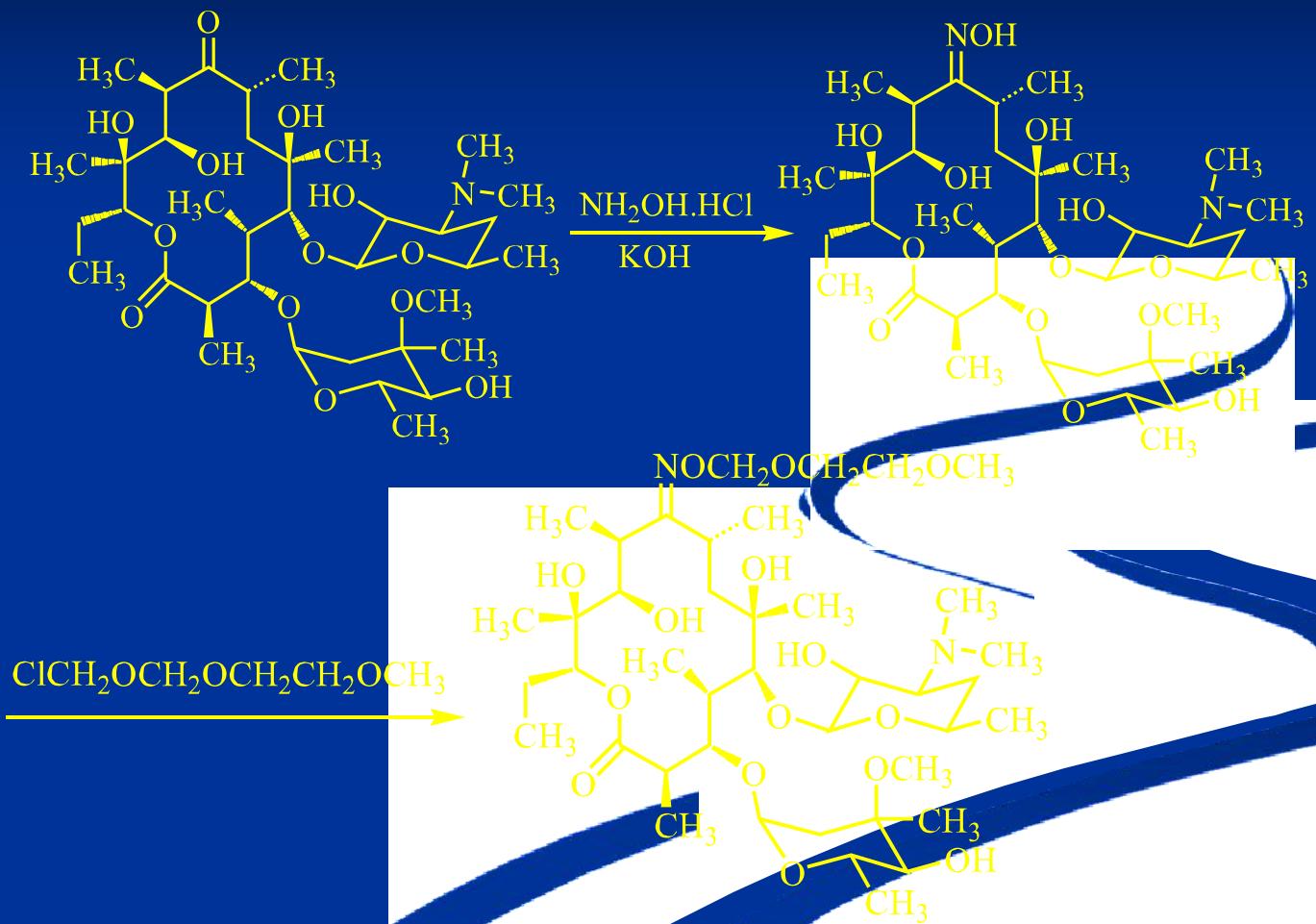
## 红霉素乳糖醛酸盐



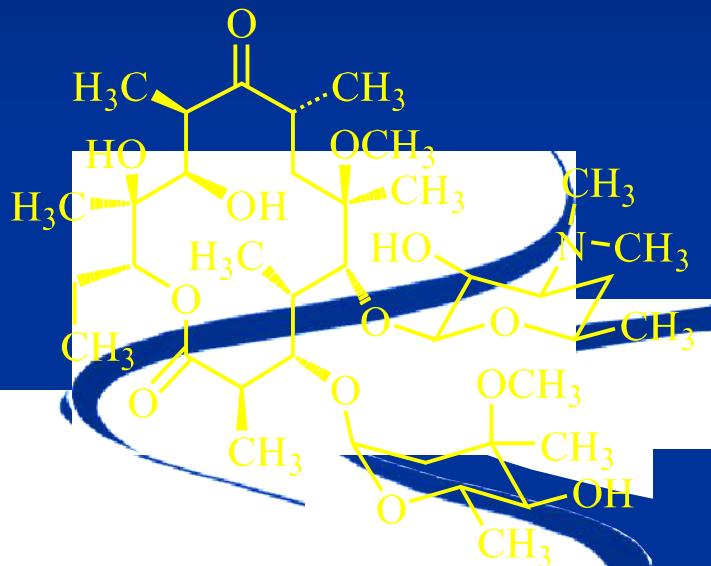
# 罗红霉素 Roxithromycin



# 罗红霉素的合成

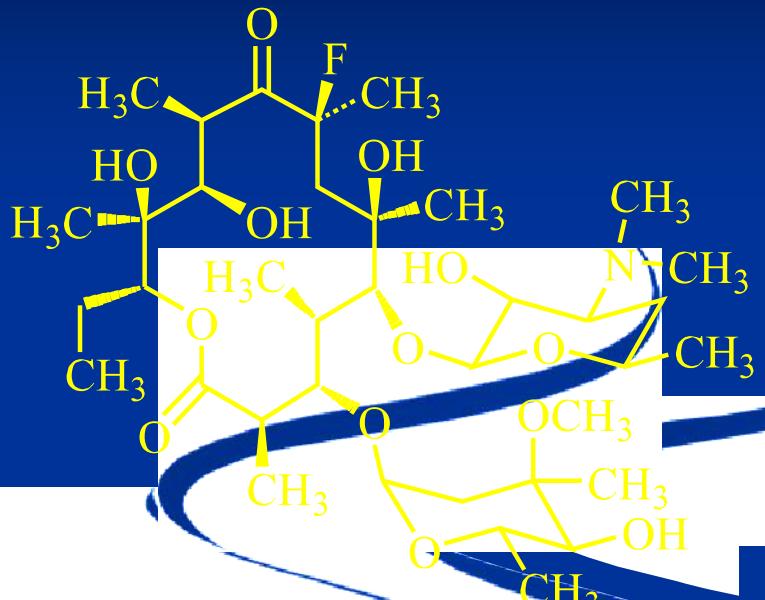


■ 克拉霉素（Clarithromycin）是对红霉素C-6位羟基甲基化后的产物。6位羟基甲基化以后，使红霉素C-9羰基无法形成半缩酮而增加其在酸中的稳定性。克拉霉素耐酸，血药浓度高而持久。而且在体内的代谢产物14-（R）羟基克拉霉素对流感嗜血杆菌有特效。对需氧菌、厌氧菌、支原体、衣原体等病原微生物有效。体内活性比红霉素强2~4倍，毒性低2~12倍，用量较红霉素小。

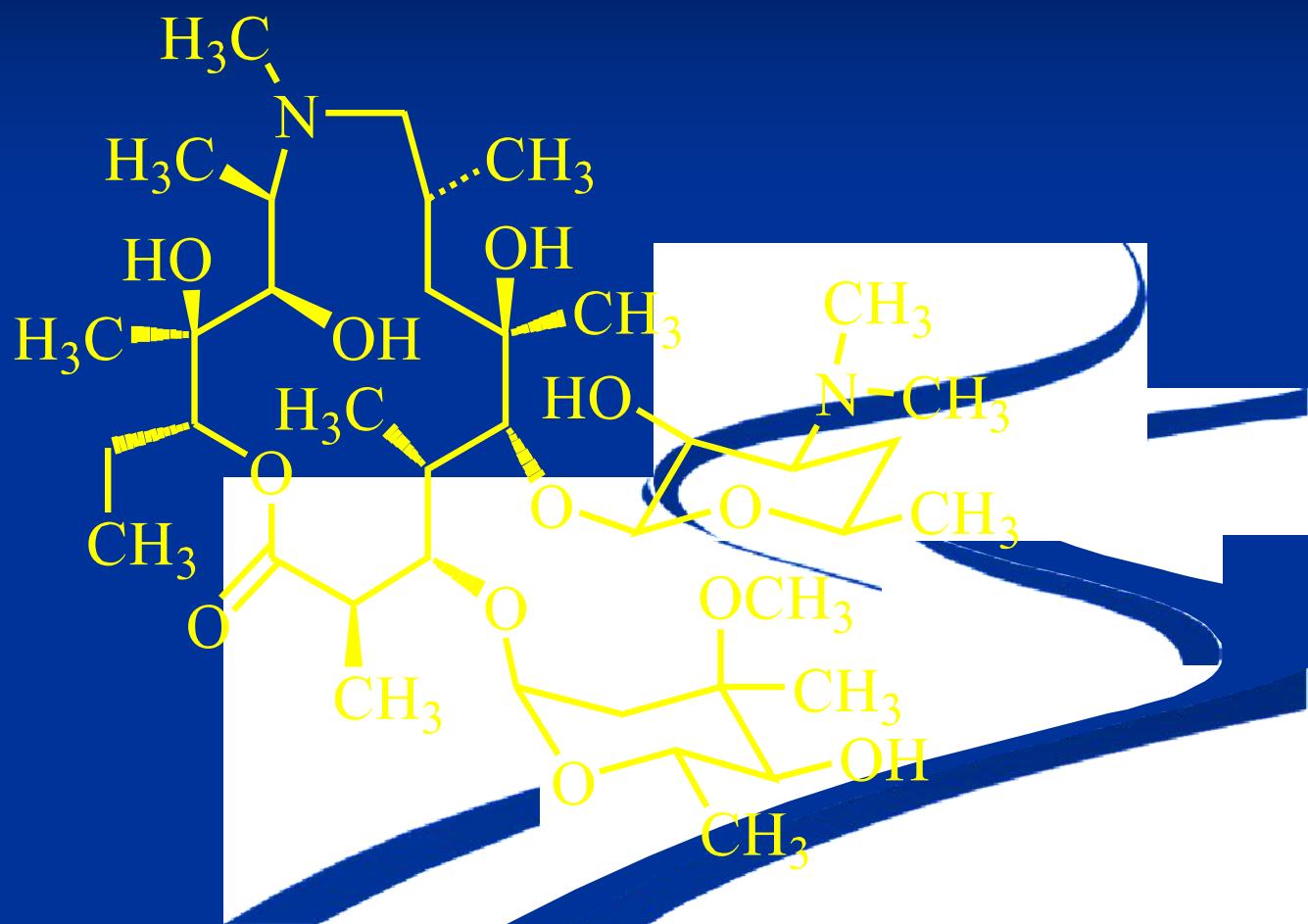


## ■ 氟红霉素

(Flurithromycin)是根据电子等排原理，在红霉素的8位引入F原子，其特点是可抑制分子内的分解反应，阻断形成脱水红霉素半缩酮的脱水过程，因而对酸稳定，半衰期为8h，对肝脏没有毒性。

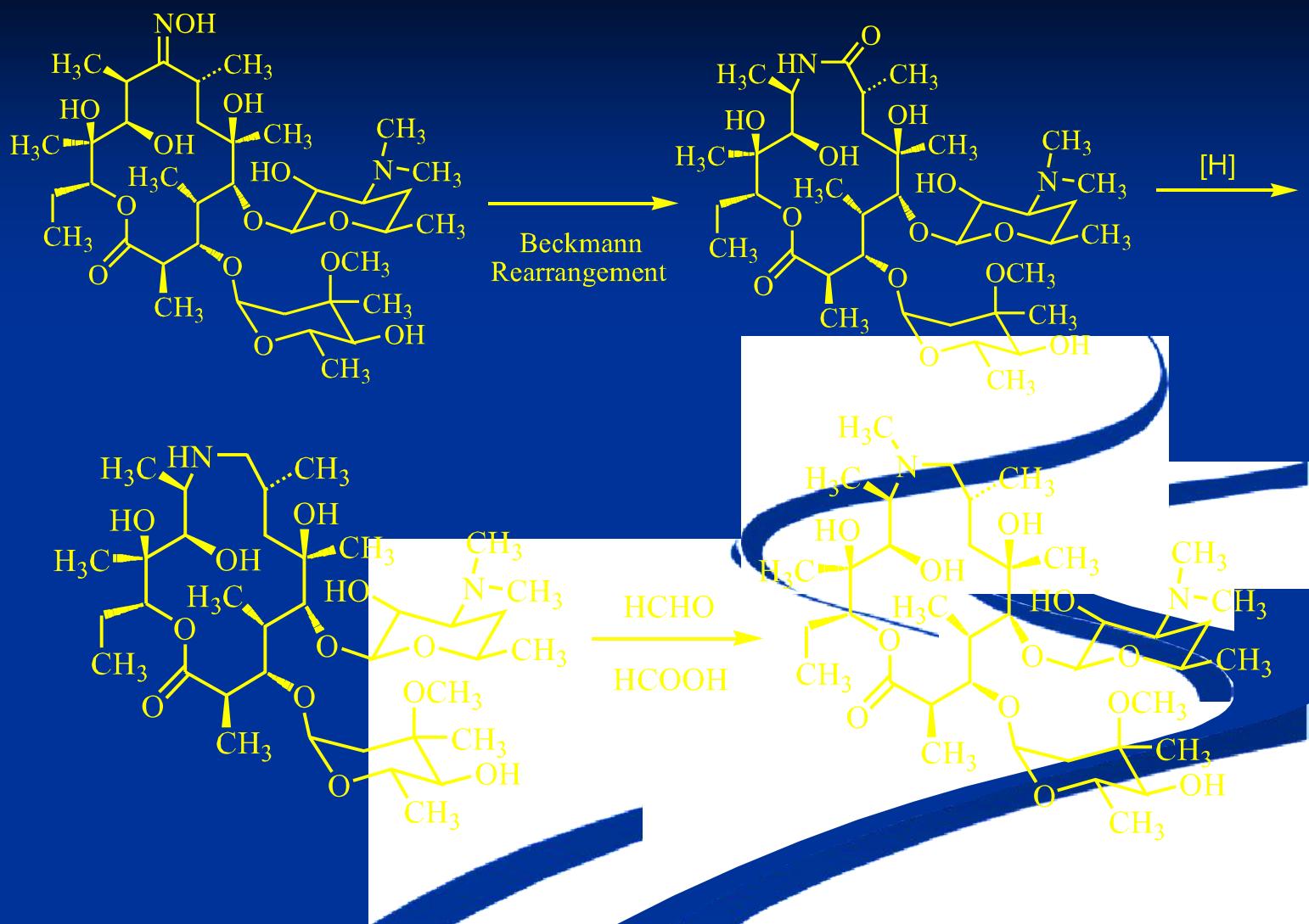


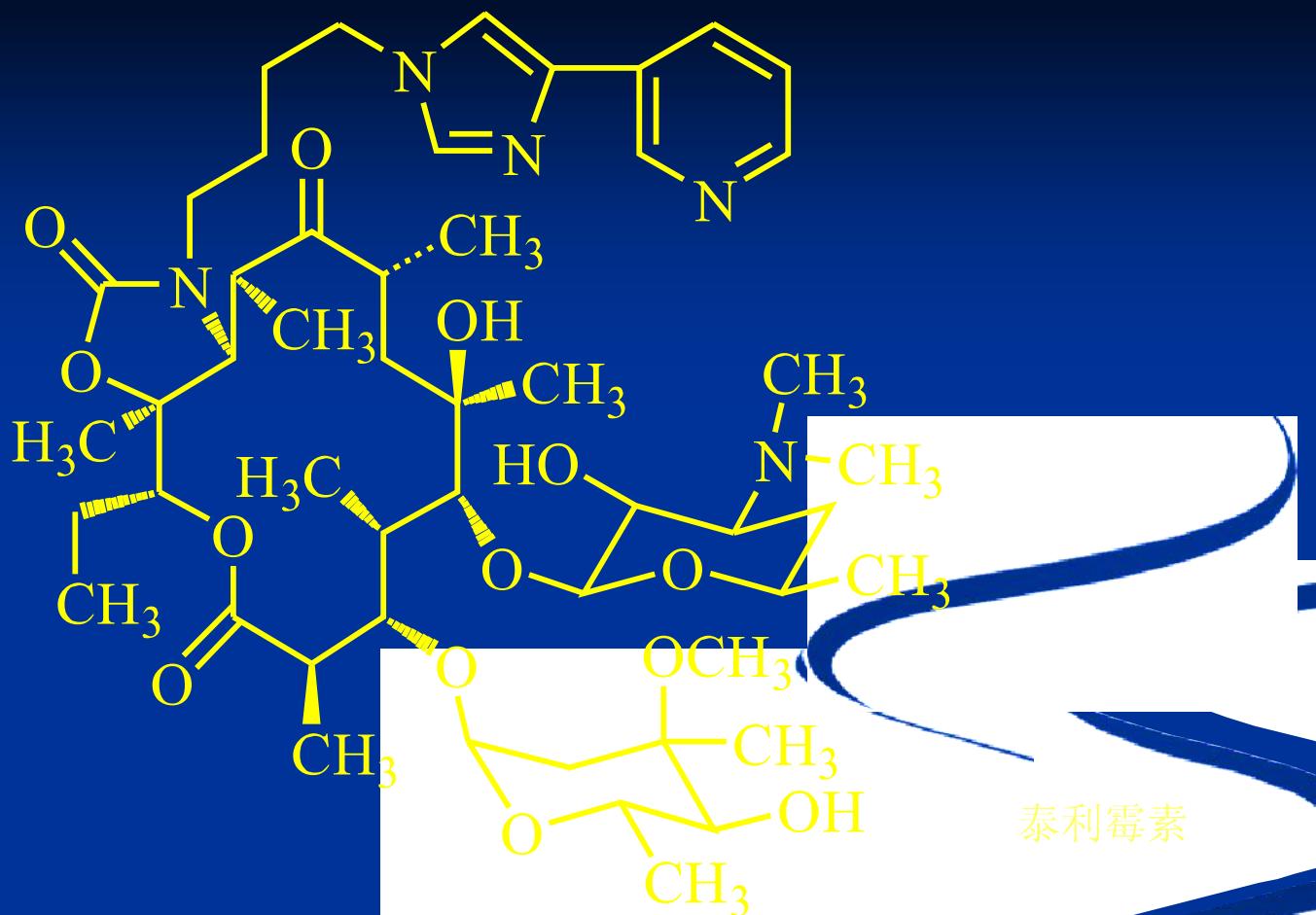
# 阿齐霉素Azithromycin



# 阿奇霉素的特点

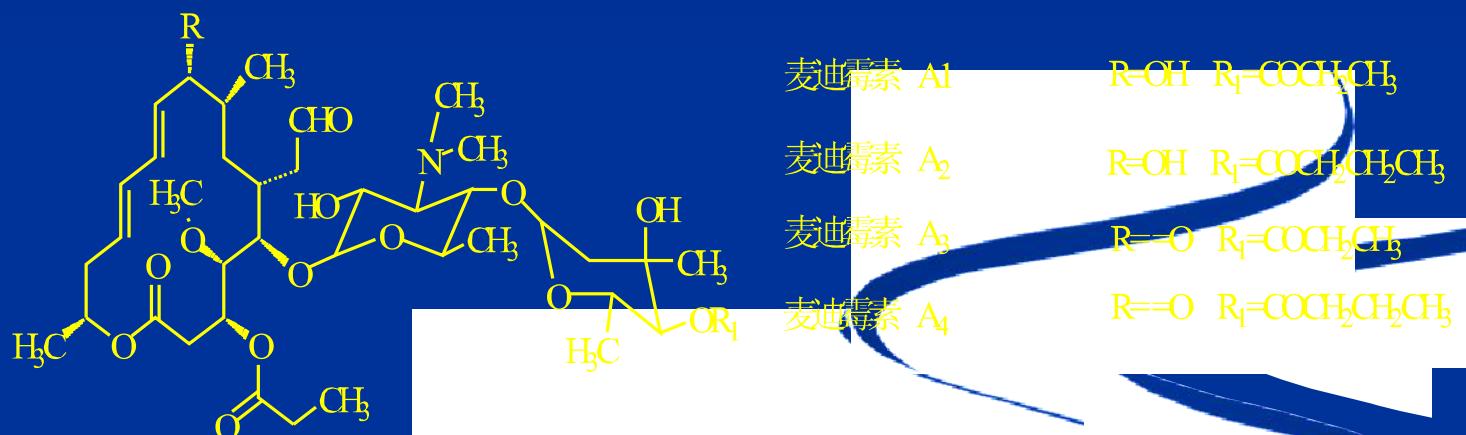
- 由于阿奇霉素的碱性更强，对许多革兰氏阴性杆菌有较大活性，在组织中浓度较高，体内半衰期比较长。由于在大环内酯的 $9\alpha$ 位上杂入一个甲氨基阻碍了分子内部形成半酮缩醇的反应，因此与红霉素相比，对酸的稳定性超过胃酸pH的300倍。
- 阿奇霉素的一个突出优点是具有独特的药代动力学性质，吸收后可被转运到感染部位，达到很高的组织浓度，一般可比细胞外浓度高300倍。可用于多种病原微生物所致的感染特别是性传播疾病，如淋球菌等的感染。阿奇霉素吸收后，大部分以原型存在，主要代谢产物是二甲基化衍生物，失去抗菌活性。阿奇霉素的另一特点是抗生素后效应较长，可达2.3~4.7h，优于 $\beta$ -内酰胺类抗生素。



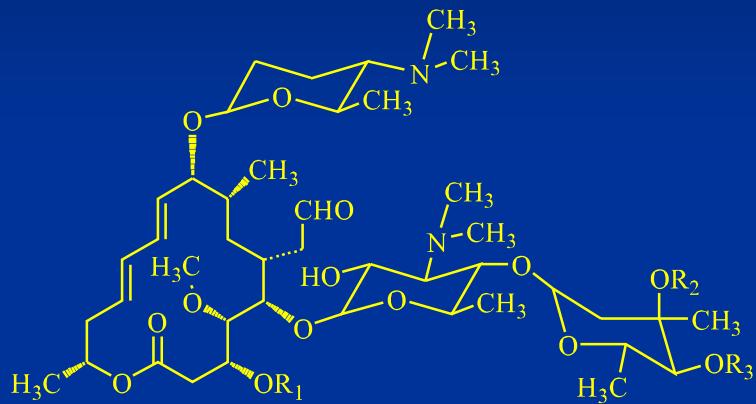


泰利霉素

### 三、麦迪霉素及其衍生物 (Medemycins and its Derivatives)



# 四、螺旋霉素及衍生物(Spiramycins and its Derivatives)



螺旋霉素 I

R<sub>1</sub>=H

R<sub>2</sub>=H

R<sub>3</sub>=H

螺旋霉素 II

R<sub>1</sub>=COCH<sub>3</sub>

R<sub>2</sub>=H

R<sub>3</sub>=H

螺旋霉素 III

R<sub>1</sub>=COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

R<sub>2</sub>=H

R<sub>3</sub>=H

乙酰螺旋霉素 I

R<sub>1</sub>=H

R<sub>2</sub>=H

R<sub>3</sub>=COCH<sub>3</sub>

乙酰螺旋霉素 II

R<sub>1</sub>=COCH<sub>3</sub>

R<sub>2</sub>=H

R<sub>3</sub>=COCH<sub>3</sub>

乙酰螺旋霉素 III

R<sub>1</sub>=COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

R<sub>2</sub>=COCH<sub>3</sub>

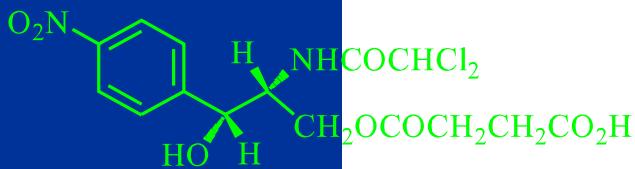
R<sub>3</sub>=COCH<sub>3</sub>

# 第六节 其他抗生素(Miscellaneous Antibiotics)

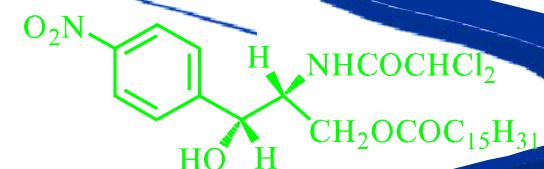
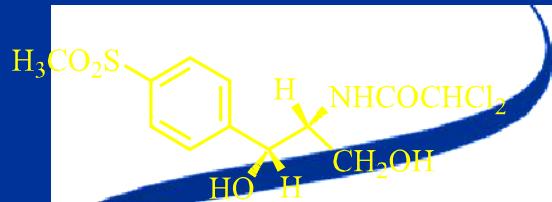
## ■ 一、氯霉素及其衍生物(Chloramphenicol and its Derivatives)



氯霉素



琥珀氯霉素



棕榈氯霉素

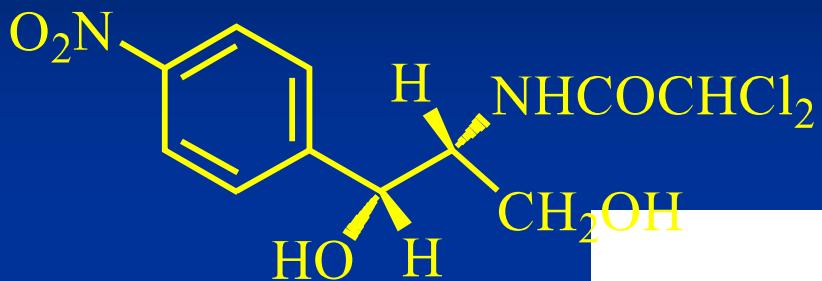
# 氯霉素的作用机理

- 抑制细菌的蛋白合成而引起抑菌作用，它能与细菌的**70S核糖体的50S亚基**可逆性结合，从而特异性地阻断氨酰tRNA与核糖体上受体结合，抑制肽链的延长，人的某些细胞线粒体中的**70S核糖体**与细菌相同，因此氯霉素可通过抑制其蛋白合成供能引起骨髓抑制和灰婴综合症。**细菌对氯霉素耐药机制**主要通过质粒介导，产生的乙酰转移酶是氯霉素转化为乙酰化衍生物而灭活。

# 氯霉素构效关系：

- 1. 苯环上对位硝基是必要活性基团，邻位、间位取代时均无效。以吸电子基团取代时，有较好的抗菌活性，如甲砜霉素，不仅抗菌活性与氯霉素相同，而且水溶性高、可注射给药、无刺激性。若用乙酰基替代硝基，称为乙酰氯霉素，其作用与甲砜霉素相似，但硝基以-CN、-CONH-2、-NH2、-NHR、-OH等取代时，则活性消失。
- 2. 苯环是必要基团，若以其他杂环、脂环取代时抗菌效力均下降。
- 3. 氯霉素具有高度的立体专属性，只有1R,2R-D(-)异构体才显示抗菌活性。
- 4. 二氯乙酰胺基为侧链时活性最强，其他取代基均减小活性。

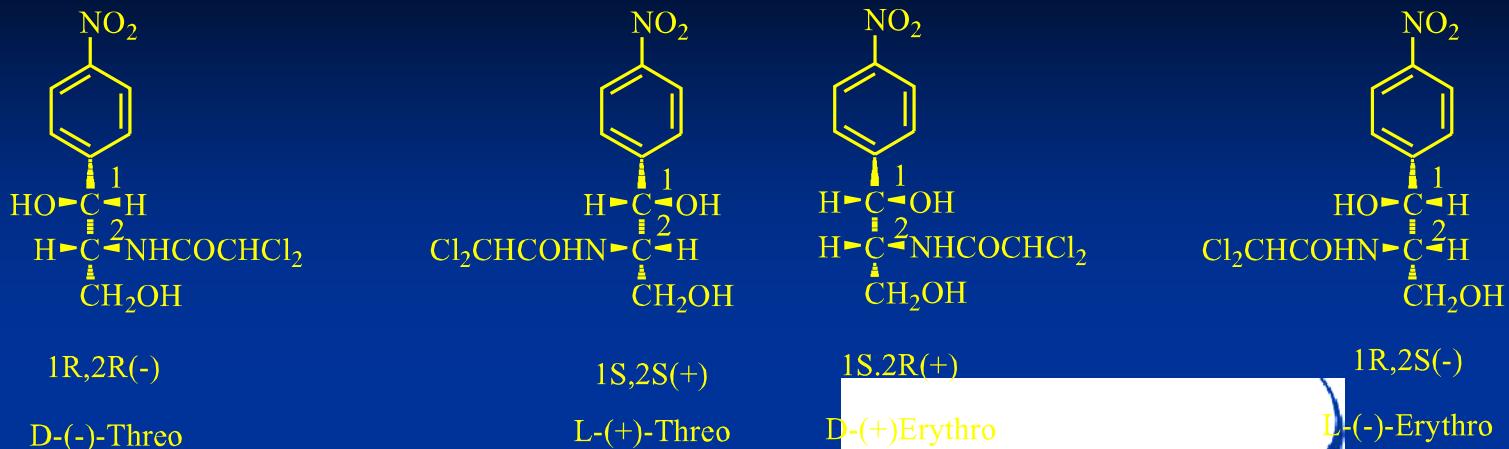
# 氯霉素 Chloramphenicol



- 化学名为*D*-苏式-(-)-*N*-[*a*-(羟基甲基)-*b*-羟基对硝基苯乙基-2,2-二氯乙酰胺(*D*-Threo-(-)-*N*-[*a*-(hydroxymethyl)-*b*-hydroxy-p-nitrophenethyl-2,2-dichloro acetamide])。

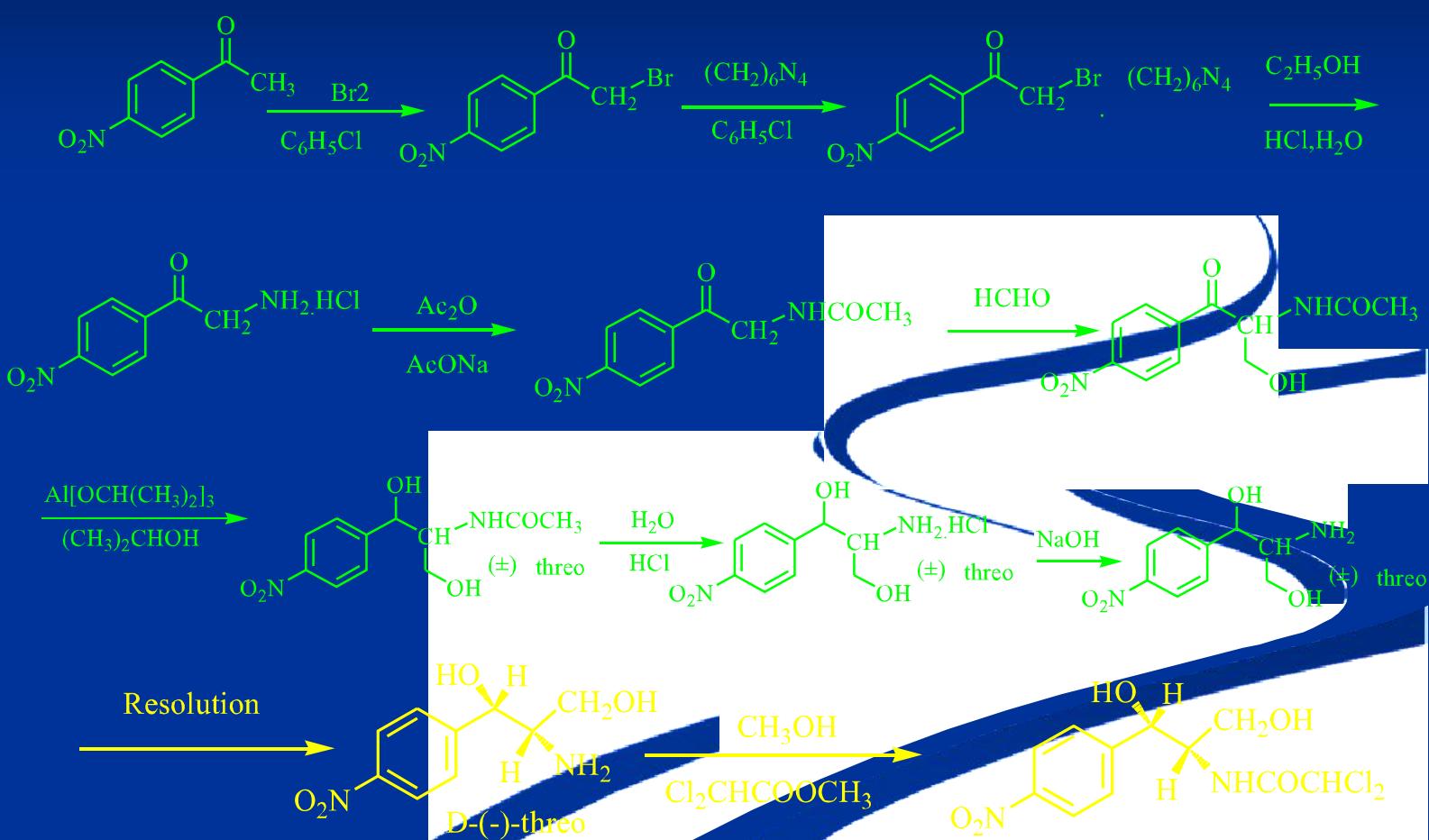
# 氯霉素的物理性质

- 本品为白色或微带黄绿色的针状、长片状结晶或结晶性粉末，味苦；其 mp.149~152°C。本品在甲醇、乙醇、丙酮或丙二醇中易溶，水中微溶。本品在无水乙醇中呈右旋性，比旋度 $+18.5\sim+21.5^\circ$ ；在醋酸乙酯中呈左旋性，比旋度 $-25.5^\circ$ 。

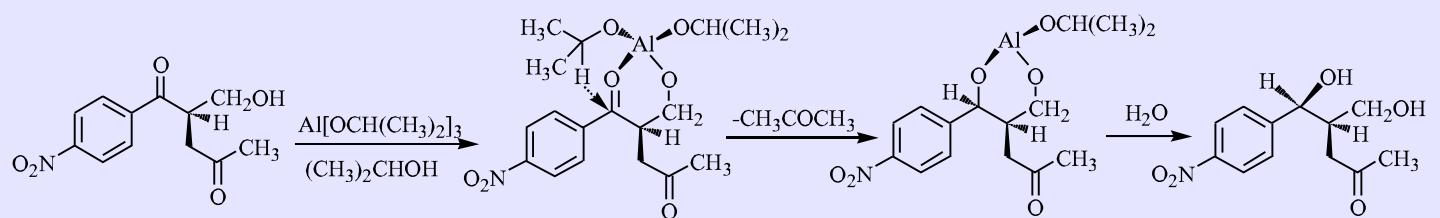


■ 氯霉素含有两个手性碳原子有四个旋光异构体。其中仅1R, 2R(*-*)或D-(*-*)苏阿糖型(Threo)有抗菌活性，为临床使用的氯霉素。合霉素(Syntomycin)是氯霉素的苏阿糖型的外消旋体，疗效为氯霉素的一半。

# 氯霉素的合成

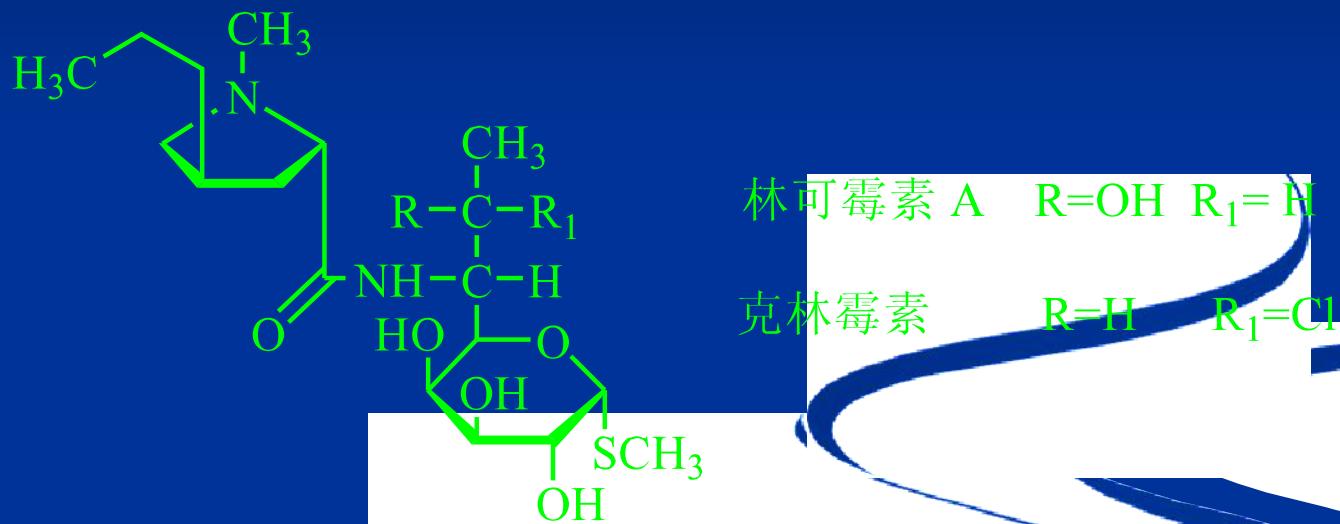


# 氯霉素的不对称合成

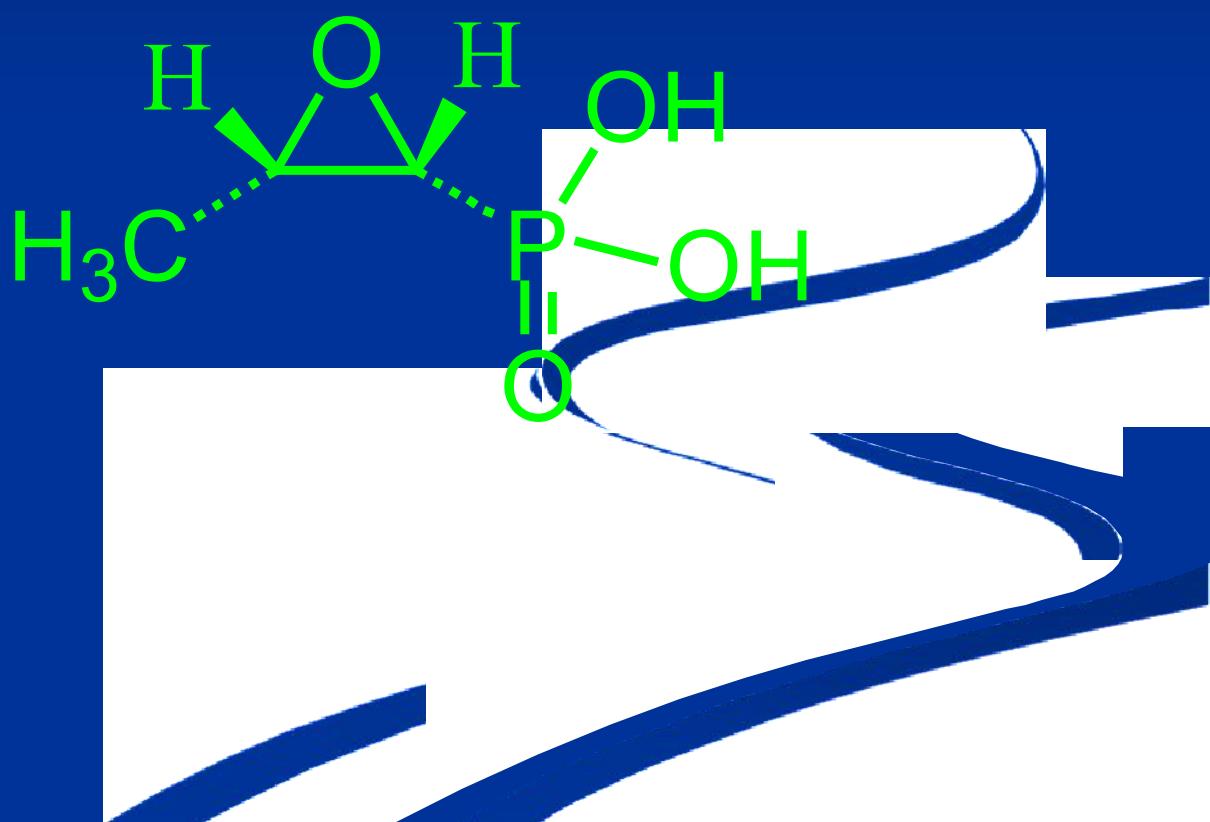


■ 第二点为对关键中间体(简称D(-)-氨基醇)采用交叉诱导结晶法拆分。即在(±)氨基醇消旋体的饱和水溶液中，加入D(-)-氨基醇结晶作为晶种，适当冷却，结晶成长，析出D(-)-氨基醇结晶，迅速过滤，得产品。滤液再加入(±)氨基醇消旋体，使成适当的饱和溶液，适当冷却，析出L(+)-氨基醇，过滤后得L(+)产物。滤液再加入(±)氨基醇消旋体，适当冷却，析出D(-)-氨基醇结晶。如此交叉循环拆分多次。应用这种拆分法，消旋体必须是两个对映体独立存在的消旋混合物，消旋体的溶解度应比任何一种对映体大，在单旋体结晶析出时，消旋体仍留在母液中，达到分离的目的。这是手性化合物拆分的重要方法之一，属于物理学拆分方法。

## 二、林可霉素及其衍生物 (Lincomycins and its Derivatives)



### 三、磷霉素Fosfomycin



# 磷霉素 的合成

