

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ КОМПЛЕКСА СВИНЦА (II) С ЦЕФТРИАКСОНОМ

Лыхин А. О., Сталоверова Н. А.
научный руководитель к.ф.-м. н. Кузубов А. А.
Сибирский федеральный университет

Цефтриаксон является полусинтетическим антибиотиком широкого спектра действия и относится к цефалоспорином III поколения. Бактерицидная активность обусловлена подавлением синтеза клеточной стенки бактерий. Обладая увеличенной деятельностью против грамм отрицательных микроорганизмов *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, он менее активен, чем антибиотики четвертого поколения. Вместе с тем, микробиологические исследования показали повышенную антимикробную активность комплексов цефалоспоринов III поколения с различными катионами металлов [1]. Широкие возможности координации в подобных структурах обусловлены наличием большого числа атомов с неподеленной электронной парой.

Целью данной работы явилось квантово-химическое моделирование металлокомплекса, образующегося при взаимодействии свинца (II) с цефтриаксоном.

В параметризации силового поля MMFF94s выполнен конформационный анализ молекулы цефтриаксона. Устойчивые конформации определены минимизацией потенциальной энергии полноматричным методом Ньютона-Рафсона. Согласно распределению Больцмана при температуре 298,15 К, девять конформеров определяют наиболее вероятную конфигурацию молекулы, составляя 95,61% от общего числа.

Ряд стерических ограничений налагаемых на конформер участвующий в комплексообразовании привел к сокращению числа возможных исходных структур для дальнейшего моделирования в рамках теории функционала плотности. Данные ограничения связаны с замещением атомов натрия в динатриевой соли цефтриаксона на катион комплексообразователя, а также с тем фактом, что в процессе образования комплекса происходит повышение частоты колебания карбонильной группы β -лактамного цикла. Таким образом, экспериментальные данные свидетельствуют о близком расположении карбонильной, карбоксилатной групп, а также заместителей триазиныльного цикла [2].

Относительно низкий барьер вращения заместителей, при карбонильной группе, наблюдаемый в карбонилсодержащих оксимах, приводит к появлению s-транс-s-цис и s-цис-s-цис конформеров (рисунок 1).

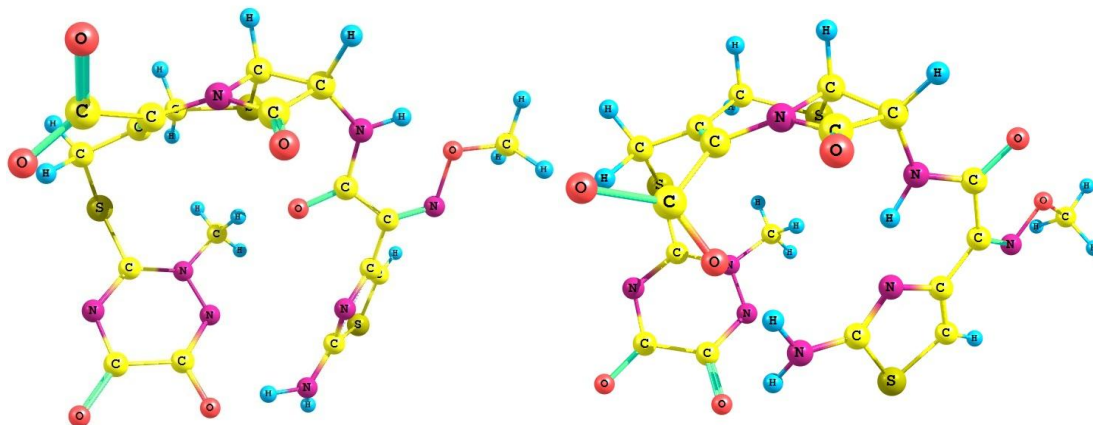


Рисунок 1 – Строение дианионов цефтриаксона, s-транс-s-цис (слева), s-цис-s-цис (справа)

Геометрия дианионов наиболее устойчивых конформаций, способных участвовать в комплексообразовании, была уточнена в рамках теории функционала плотности при помощи квантово-химического пакета GAMESS. Расчеты проводили с использованием гибридного функционала B3LYP в базисном наборе SBKJC с диффузными функциями р и d типа, с введением дисперсионной поправки [3].

Наиболее устойчивым является s-цис-s-цис конформер. Разница в энергии между дианионами, приведенными на рисунке 1, составила 21,7674 ккал/моль. Таким образом, в качестве исходной структуры участвующей в комплексообразовании приняли структуру дианиона s-цис-s-цис конформера цефтриаксона.

Показано, что расположение атома свинца в непосредственной близости от предполагаемых лигандов приводит к образованию двух комплексов различного строения. На рисунке 2 представлены полученные структуры:

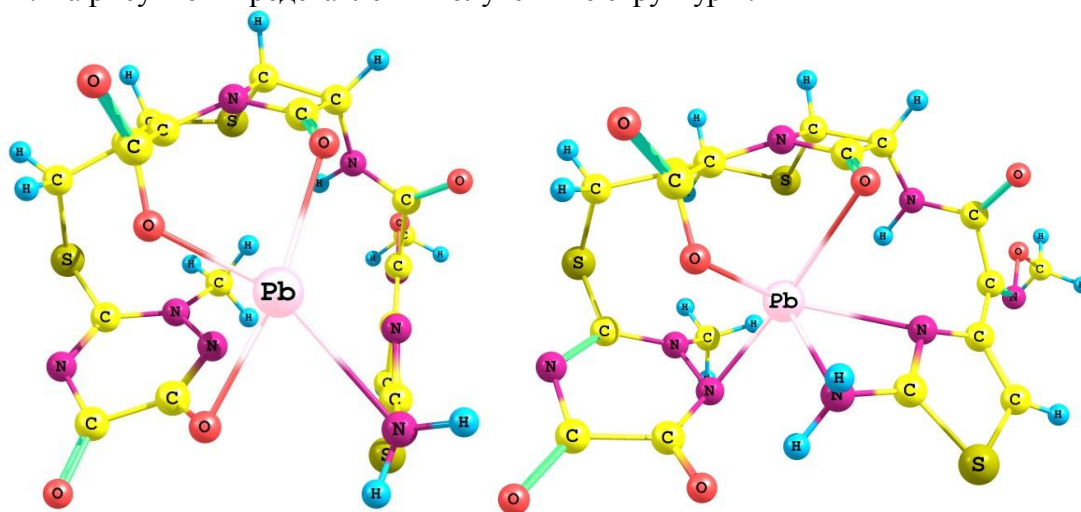


Рисунок 2 – Строение комплексов свинца (II) с цефтриаксоном - структура 1 (слева), структура 2 (справа).

Расстояние между атомом свинца и атомом кислорода карбонильной группы β -лактамного цикла в структуре 1 на 0,03 нм меньше, чем в структуре 2. Сравнение величин зарядов атомов рассчитанных по Левдину, на примере кислорода β -лактамного цикла показывает, что в случае структуры 1 заряд равен -0,419, что существенно ниже по сравнению со структурой 2, со значением -0,332, что указывает на большую роль карбонильной группы в процессе комплексообразования (таблица 1). В таблице 2 приведены частоты колебаний полученных комплексов. Среднее отклонение рассчитанных колебательных частот от экспериментальных значений составляет 8 см^{-1} и $8,3 \text{ см}^{-1}$ для комплексов 1 и 2 соответственно. Максимальное отклонение в первом случае равно 18 см^{-1} , во втором 39 см^{-1} .

Таблица 1 – Заряды атомов рассчитанные по Левдину в единицах заряда электрона

Атом	Дианион (s-цис-s-цис конформер)	Комплекс 1
Кислород карбонильной группы β -лактамного цикла	-0,312	-0,419
Кислород карбоксилатной группы	-0,496	-0,575
Азот аминогруппы	-0,360	-0,445
Азот тиазолильного цикла	-0,375	-0,324
Азот триазилильного цикла в положении 1	-0,260	-0,314
Кислород триазилильного цикла в положении 6	-0,517	-0,512

Таблица 2 – Колебательные частоты комплекса свинца (II) с цефтриаксоном

ИК-спектр ω , см^{-1}	Комплекс 1		Комплекс 2	
	ω , см^{-1}	Группы атомов	ω , см^{-1}	Группы атомов
1761	1779	$\nu(\text{C}=\text{O})$ β -лактамного цикла + $\nu(\text{C}=\text{O})$ амида	1800	$\nu(\text{C}=\text{O})$ β -лактамного цикла + $\nu(\text{C}=\text{O})$ амида
1551	1551	$\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{N})$ группы N-C-N триазиинильного цикла + $\nu(\text{C}=\text{O})$ оксо-группы в 6 положении триазиинильного цикла + $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ метильной группы	1554	$\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{N})$ группы N-C-N триазиинильного цикла + $\nu(\text{C}=\text{O})$ оксо-группы в 6 положении триазиинильного цикла + $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ метильной группы
1410	1418	$\delta(\text{CH}_2)$ дигидро triазинового цикла + $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ метильной группы	1405	$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ метильной группы
1380	1375	$\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{N})$ группы C-N-C триазиинильного цикла + $\delta(\text{CH})$ β -лактамного цикла	1367	$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ метильной группы + $\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{N})$ группы C-N-C триазиинильного цикла
1354	1365	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ метильной группы + $\nu_{\text{s}}(\text{C}-\text{N})$ группы N-C-N триазиинильного цикла	1356	$\delta(\text{CH})$ в 6,7 положениях β - лактамного цикла + $\omega(\text{CH}_2)$ дигидро triазинового цикла + $\omega(\text{CH}_2)$ тиометильной группы + $\nu(\text{C}-\text{N})$ β - лактамного цикла
1213	1226	$\delta(\text{CH})$ в 6 положении β - лактамного цикла + $\omega(\text{CH}_2)$ тиометильной группы	1219	$\nu_{\text{s}}(\text{C}-\text{N})$ группы N-C-N триазиинильного цикла
1175	1174	$r(\text{CH}_3)$ метильной группы	1177	$r(\text{CH}_3)$ метоксигруппы + $\delta(\text{CH})$ аминотиазолила + $\delta(\text{NH})$ амида + $\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{N})$ группы C-N-C амида
1034	1041	$\delta(\text{CH})$ аминотиазолила	1036	$\omega(\text{NH}_2)$ аминогруппы
889	898	$\nu(\text{N}-\text{O})$ метоксигруппы + $\delta(\text{CH})$ аминотиазолила + $\delta(\text{CH})$ в 6 положении β - лактамного цикла	892	$\nu(\text{N}-\text{O})$ метоксигруппы + $\delta(\text{CH})$ 5-членного цикла

Таким образом, в наилучшем согласии с экспериментом находятся значения частот, характеризующие комплекс 1. Координация молекулы цефтриаксона к Pb^{2+} реализуется за счет образования связей между атомом кислорода карбонильной группы β -лактамного цикла, карбоксилатной группы, оксо-группы триазиинильного цикла, атомом азота аминогруппы. Вышеперечисленные атомы располагаются в одной плоскости, образуя искаженную квадратную конфигурацию.

Список литературы

1. Chohan, Z.H. Metal-based antibacterial and antifungal agents: synthesis, characterization, and in vitro biological evaluation of Co(II), Cu(II), Ni(II), and Zn(II) complexes with amino

acid-derived compounds / Z.H. Chohan, C.T. Supuran, A. Scozzafava // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. - 2004. - Vol.19. - P. 79 – 84.

2. El-Said, A. I. Mixed ligand zinc(II) and cadmium(II) complexes containing ceftriaxone or cephadrine antibiotics and different donors / A. I. El-Said, A. A. M. Aly, M. S. El-Meligy, M. A. Ibrahim // The Journal of the Argentine Chemical Society - 2009. - Vol. 97, № 2. - P. 149-165.

3. Grimme, S. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu / S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg // J.Chem.Phys. - 2010. - Vol. 132. - P. 1-19.