

МИНОБРНАУКИ РОССИИ  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.  
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра общей и неорганической химии

Квантово-химическое изучение некоторых антибиотиков  
фторхинолонового ряда

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента(ки) 4 курса 411 группы

направления 04.03.01 «Химия»

Постниковой Ларисы Александровны

Научный руководитель

Доцент кафедры, к.х.н.

должность, уч. степень, уч. звание

 25.06.19

подпись, дата

Пожаров М.В.

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

д.х.н., доцент

должность, уч. степень, уч. звание

 27.06.19

подпись, дата

Черкасов Д.Г.

инициалы, фамилия

Саратов 2019

## ВВЕДЕНИЕ

Современный человек постоянно подвергается стрессам и многочисленным неблагоприятным экологическим факторам, из-за чего его иммунная система дает сбой или ослабевает. В свою очередь патогенные бактерии постоянно эволюционируют, мутируют, приобретают иммунитет к антибиотикам пенициллинового ряда, которые успешно применялись для лечения воспалительных заболеваний еще несколько десятилетий назад. Также это происходит по причине нерационального бесконтрольного употребления антибиотиков и неграмотности населения в вопросах медицинского характера [1].

В итоге опасные болезни быстро поражают человека с ослабленным иммунитетом, а лечение антибиотиками старого поколения не приносит должных результатов.

Открытие середины прошлого века – фторхинолоны [2] – позволяют успешно справиться со многими опасными недугами с минимальными отрицательными последствиями для организма. Их применяют в гинекологии, венерологии, урологии, гастроэнтерологии, офтальмологии, дерматологии, терапии, нефрологии, пульмонологии и т.д. Также эти препараты являются оптимальным выбором при неэффективности пенициллинов или в случае тяжелых форм протекания недуга.

Антибиотики не являются безразличными для организма веществами и, обладая высокой терапевтической активностью, способны вызывать ряд более или менее тяжелых побочных реакций. Нередко антибиотики вызывают различные осложнения аллергической природы. Чтобы антибиотикотерапия принесла исключительно пользу, следует обязательно учитывать противопоказания данной группы химических препаратов и необходимую терапевтическую концентрацию. Особенно это касается препаратов имеющих узкий терапевтический коридор. Именно такая задача стоит перед терапевтическим лекарственным мониторингом (ТЛМ) [3]. Принцип проведения ТЛМ основывается на нахождении определенной концентрации

или диапазона концентраций в крови пациента, при которой достигается оптимальный терапевтический эффект.

Соединения группы фторхинолонов являются значимой группой химиотерапевтических средств с выраженным антибактериальным эффектом [2]. Они проявляют высокую противомикробную активность как против грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Однако, имеется ряд побочных эффектов, характерных в большей или меньшей степени для всех препаратов группы. Это артро-, кардио-, гепато-, нефротоксичность, фотосенсибилизация. Серьезность побочных действий, выявленных в клинических исследованиях, предопределило снятие с медицинского применения ряда фторхинолонов и поиск способов снижения интенсивности и количества проявляемых побочных эффектов.

Таким образом, тема выпускной квалификационной работы является **актуальной**.

**Целью** работы является квантово-химическое изучение некоторых антибиотиков фторхинолонового ряда и анализ их характеристик, которые могут быть использованы для их идентификации.

Основными **задачами** для достижения поставленной цели являлись:

1. Оптимизировать геометрию молекул следующих фторхинолонов:
  - Ципрофлоксацин
  - Левифлоксацин
  - Энрофлоксацин
  - Пефлоксацин
  - Норфлоксацин
2. Рассчитать КР и ГКР спектры фторхинолонов
3. Сопоставить результаты расчета с экспериментальными КР и ГКР спектрами

Работа состоит из двух глав. В главе 1 рассмотрен анализ лекарственных препаратов в биологических пробах, применение спектроскопии нормального (КР) и гигантского комбинационного рассеяния (ГКР) для определения

антибиотиков. Рассмотрена краткая история фторхинолонов и области их применения. В главе 2 привели построенные и оптимизированные модели ФХ. Сравнили рассчитанные и экспериментальные КР- и ГКР-спектры фторхинолонов. Провели анализ реакционной способности молекул ФХ.

В Заключении представлены основные результаты и выводы.

## КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В введении описывается актуальность работы, перечислены основные цели и задачи работы.

Глава 1 посвящена литературному обзору выбранной темы.

В п. 1.1 рассмотрены методы нахождения концентрации антибиотиков в биологических жидкостях, основания для выбора объекта исследования, важность применения данных для терапевтического лекарственного мониторинга. Требования, предъявляемые к выбранному методу анализа, можно сформулировать следующим образом. Метод анализа должен быть достаточно чувствительным для получения надежных результатов, воспроизводимым, дешевым и достаточно экспрессным. Процесс подготовки проб для анализа не должен занимать много времени и должен быть достаточно простым и воспроизводимым. Выбранный метод должен обладать большой производительностью. Все вышеуказанные критерии хорошо подходят к спектроскопии координационного рассеяния.

П. 1.2 посвящен преимуществу Рамановской спектроскопии перед другими методами вибрационной спектроскопии. Говорится о том, что спектр КР молекулы несет информацию о переходах между колебательными подуровнями, то есть о колебаниях атомов. По спектрам КР можно оценить конформационные перестройки в молекулах. По аналогии с ИК-Фурье спектроскопией, рамановская спектроскопия весьма избирательна, что позволяет идентифицировать и дифференцировать молекулы и химические образцы, которые очень похожи между собой.

В п. 1.3 приведена таблица со строением исследуемых фторхинолонов,

рекомендуемой дозировкой и методами их определения в крови и моче.

Глава 2 посвящена обработке полученных данных. Сравнение расчетных данных с данными полученными экспериментально.

В п. 2.1 показана исходная геометрия молекул ФХ смоделированная в программе Chemcraft. Оптимизацию геометрии проводили методом 6-31G(d,p) [4-6] с использованием функционала плотности PBE0 [7] в программном комплексе Firefly v. 8.2.0 [8], программный код которой частично основан на коде GAMESS (US) [9]. Данный метод расчета выбран так, как высокую точность для сопряженных ароматических систем, таких как фторхинолоны.

В п. 2.2 проводили сравнение рассчитанных и экспериментальных КР- и ГКР-спектров фторхинолонов. Построенные и нормированные КР-спектры рассчитанных соединений приведены на Рисунке 1.

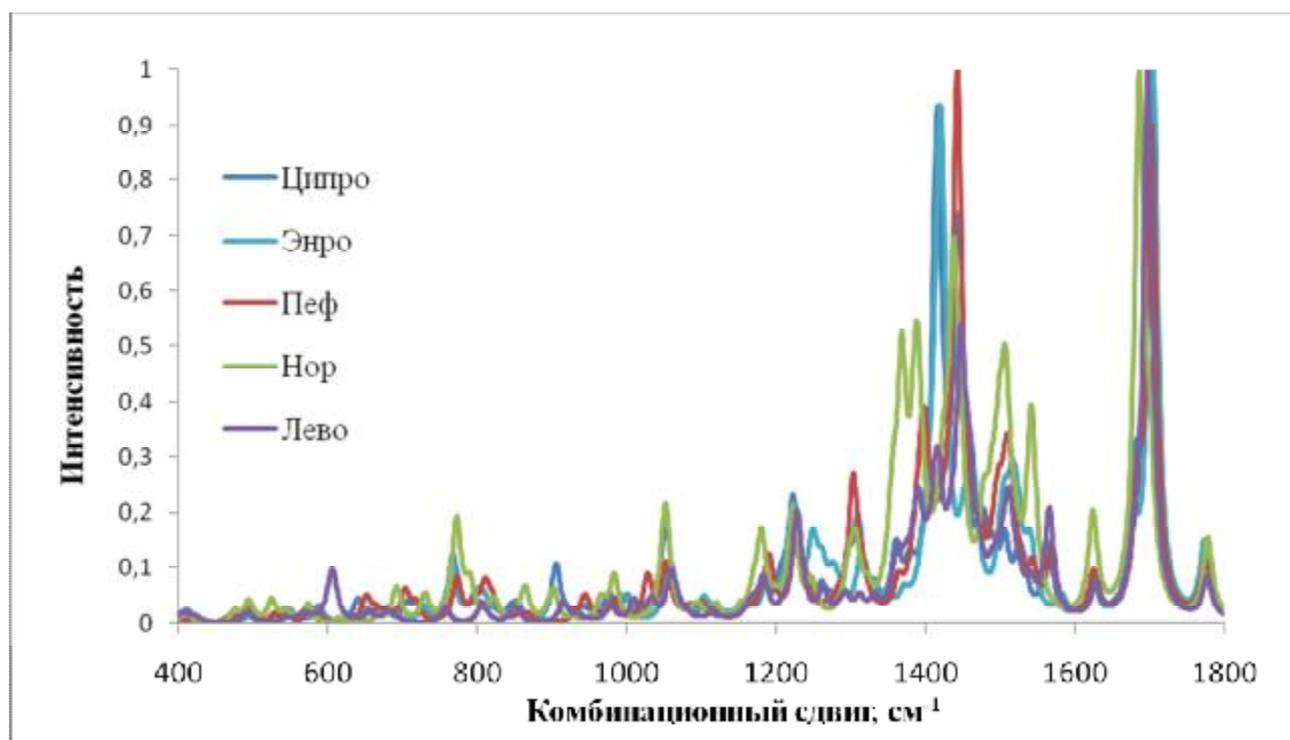


Рисунок 1 - Рассчитанные КР-спектры молекул ФХ

Как видно из Рисунка 1, в рассчитанных спектрах имеются два сдвига, характерных для всех исследуемых молекул ФХ – первый, более широкий, находится в области  $1370-1500\text{ см}^{-1}$ ; второй, более узкий, находится в области  $1680-1700\text{ см}^{-1}$ . Поскольку пики комбинационных сдвигов фторхинолонов

лежат очень близко, а их интенсивность весьма высока, область  $1680-1700\text{ см}^{-1}$  может представлять интерес для аналитического определения антибиотиков данной группы. Для проверки данного предположения были получены экспериментальные спектры ранее рассчитанных ФХ (Рис. 2). КР-спектры были зарегистрированы с помощью высокоэффективного модульного КР-спектрометра QEPro (Ocean Optics, USA). Все спектры регистрировали в кварцевых кюветах шириной 1 см.

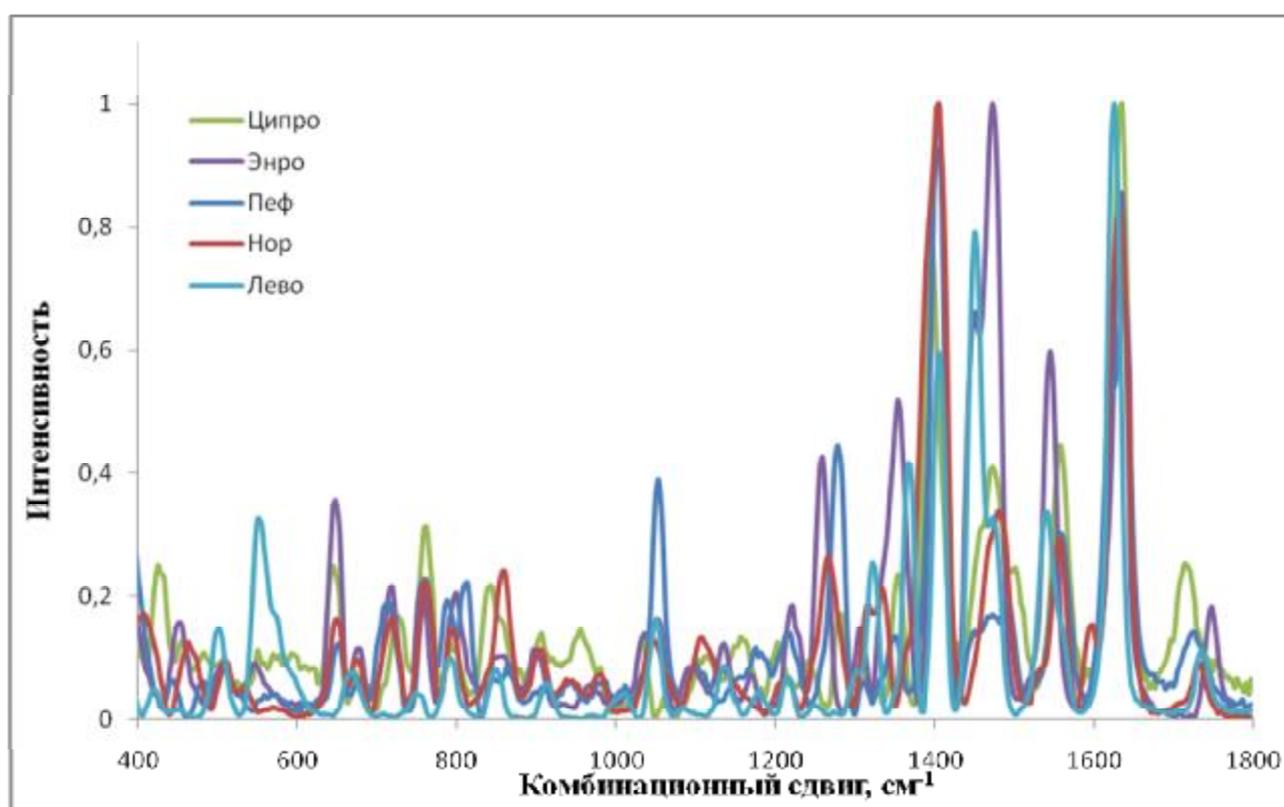


Рисунок 2 – Экспериментально полученные КР-спектры ФХ

Как видно из Рис. 2, основные полосы комбинационных сдвигов ФХ лежат в области  $1200 - 1650\text{ см}^{-1}$ , при этом максимальной интенсивностью обладают полосы в области  $1350 - 1500\text{ см}^{-1}$  и  $1600 - 1650\text{ см}^{-1}$ , что свидетельствует о хорошей прогностической способности выбранного метода расчета в целом. Погрешность расчетов составила не более 6,25%, что свидетельствует о том, что КР-спектры, рассчитанные с помощью выбранного метода расчета могут быть использованы для грубой оценки положения комбинационных сдвигов соединений схожей геометрии.

В дополнение к КР-спектрам молекул ФХ были рассчитаны ГКР-спектры

данных молекул. Расчет ГКР-спектров производился для анион-радикалов выбранных молекул, что соответствует возбужденному состоянию молекул ФХ на поверхности подложки.

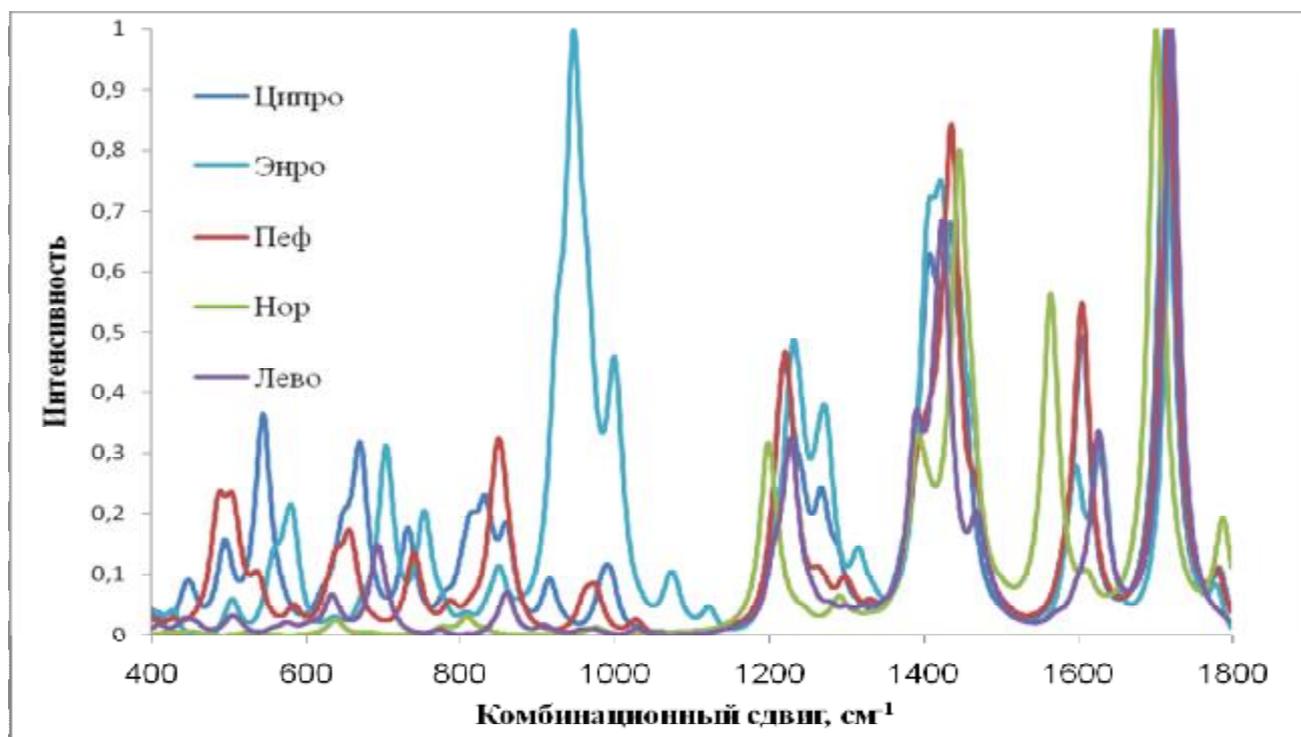


Рисунок 3 - Рассчитанные ГКР спектры фторхинолонов

Как видно из Рисунка 3, большинство изучаемых молекул ФХ имеют 3 очень интенсивные одинаковые полосы в ГКР-спектрах в области  $1200-1320\text{ см}^{-1}$ ,  $1395-1470\text{ см}^{-1}$  и  $1675-1750\text{ см}^{-1}$ . Подобное единообразие ГКР-спектров может способствовать совместному определению антибиотиков данной группы в различных образцах, включая сложные биологические системы. Также следует отметить, что энрофлоксацин имеет дополнительную интенсивную полосу в области  $900-1050\text{ см}^{-1}$ , что может быть использовано для выделения данного антибиотика из общей смеси ФХ.

Для проверки данного предположения были зарегистрированы ГКР-спектры изучаемых ФХ с помощью высокоэффективного модульного КР-спектрометра QERPro (Ocean Optics, USA). Экспериментальные ГКР-спектры приведены на Рис. 4.

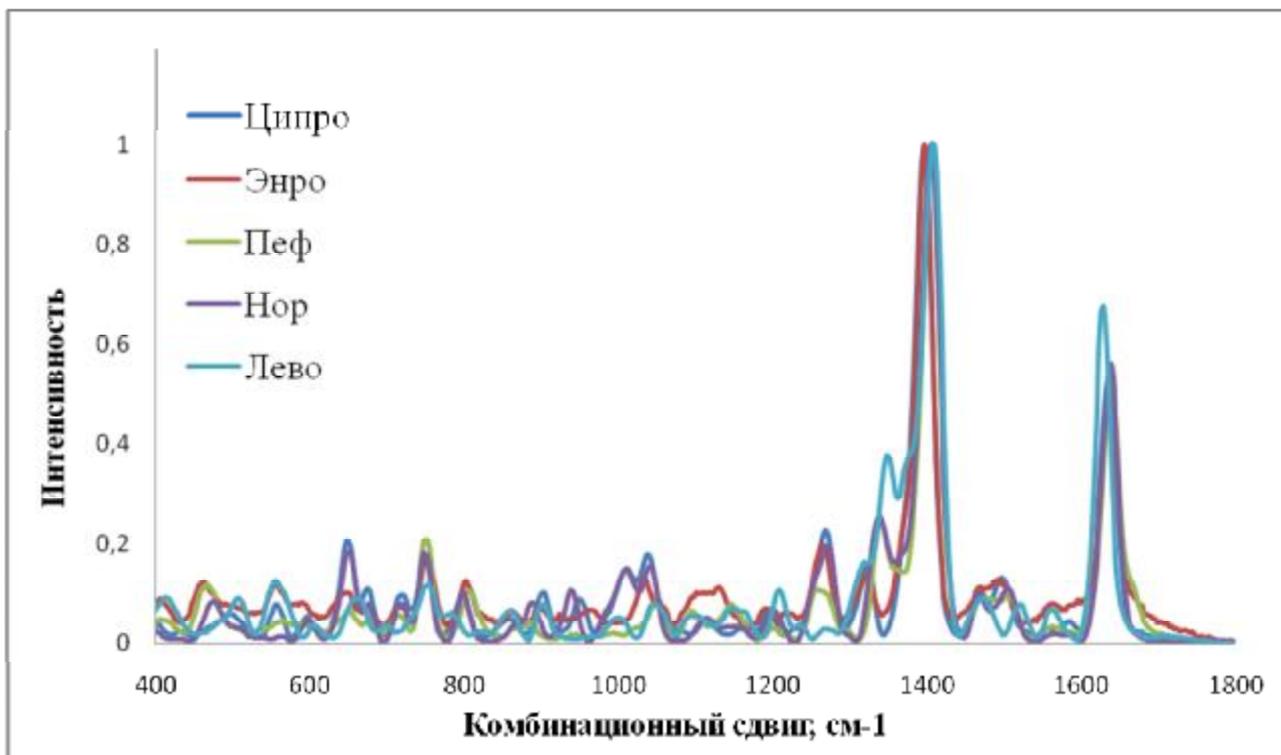


Рисунок 4 - Экспериментально полученные ГКР-спектры ФХ

Как видно из Рис. 4, в экспериментальных ГКР-спектрах исследованных соединений содержится две интенсивные полосы в области  $1338-1409\text{ см}^{-1}$  и  $1630-1640\text{ см}^{-1}$ . Данные полосы практически полностью совпадают для всех молекул ФХ, при этом у энрофлоксацина отдельной высокоинтенсивной полосы в области  $900-1050\text{ см}^{-1}$  не наблюдается, следовательно, предположение о возможности выделения энрофлоксацина из группы ФХ, сделанное на основе квантово-химических расчетов не подтверждается. С другой стороны, как и показали расчеты, исследованные молекулы ФХ имеют общие интенсивные полосы в областях, близких к расчетным, что позволяет говорить о возможности использования выбранного метода расчета для анализа ГКР-спектров соединений схожего состава. Погрешность расчетов составила не более 5,51%, что свидетельствует о том, что ГКР-спектры, рассчитанные с помощью выбранного метода расчета могут быть использованы для грубой оценки положения комбинационных сдвигов соединений схожей геометрии

В п. 2.3 провели анализ реакционной способности молекул ФХ. Для всех исследованных молекул картина распределения индексов Фукуи идентична (Рис. 5 и 6).

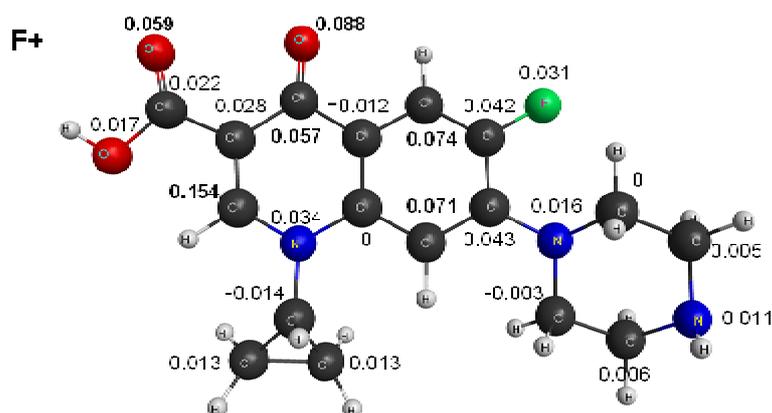


Рисунок 5 - Распределение положительных индексов Фукуи(F+) в молекуле ципрофлоксацина

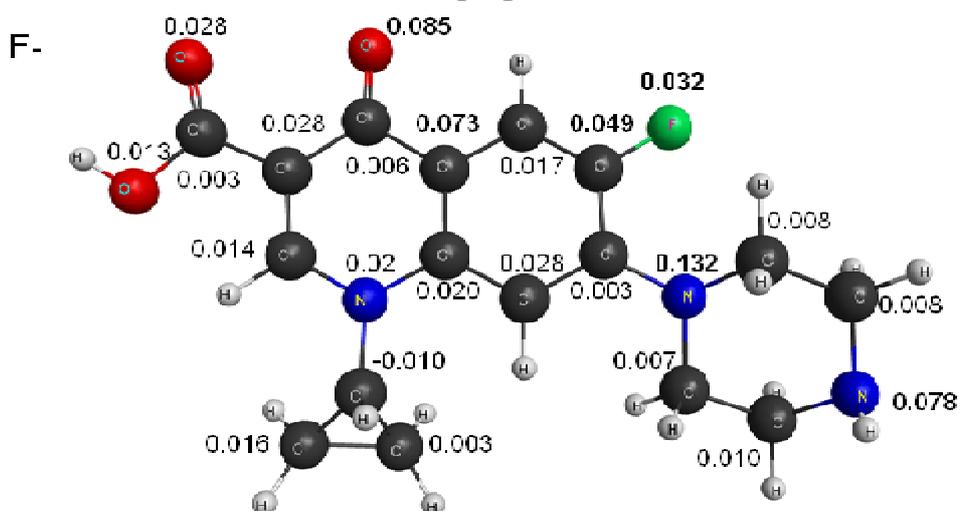


Рисунок 6 - Распределение отрицательных индексов Фукуи (F-) в молекуле ципрофлоксацина

Сведения о возможных местах нуклеофильной атаки для катион-радикалов и электрофильной атаки для анион-радикалов исследованных ФХ могут быть полезны при прогнозировании химических взаимодействий между ФХ и веществами, выделяющимися в ходе жизнедеятельности патогенных микроорганизмов, против которых эффективны рассмотренные антибиотики, а также возможных побочных реакций между рассмотренными молекулами ФХ и другими веществами, содержащимися в тканях и клетках человеческого организма.

В заключении представлены основные выводы и результаты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Оптимизирована геометрия и рассчитаны параметры электронной структуры молекул некоторых фторхинолонов (ципрофлоксацина, энрофлоксацина, пефлоксацина, норфлоксацина и левофлоксацина), использующихся в качестве антибиотиков широкого спектра действия.
2. Показана возможность использования выбранного квантово-химического метода расчета для априорного моделирования КР- и ГКР-спектров антибиотиков фторхинолонового ряда и соединений схожей структуры (погрешность расчетов не превышает 6,25%).
3. Наибольший вклад в ГКР-спектры всех исследованных ФХ оказывают атом углерода бензольного фрагмента хинолинового кольца, находящийся в орто-положении к атому углерода, связанному с атомом фтора и пиразиновым кольцом, атом кислорода карбонильной группы пиридинового кольца и атом углерода, с которым он связан, и атом углерода, находящийся в орто-положении к атому углерода, связанного с карбонильной группой, и принадлежащему обоим шестичленным циклам хинолинового кольца. Таким образом, наибольшие вклады в ГКР оказывают одни и те же атомы, что объясняет высокую степень совпадения этих полос в расчетных и экспериментальных спектрах.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ И ЛИТЕРАТУРЫ

1. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis / B. Aslam [et al.] // Infection and drug resistance. 2018. Vol. 11. P. 1645-1658
2. Oliphant, C.M. Quinolones: a comprehensive review / C.M. Oliphant, G.M. Green // Am Fam Physician. 2002. Vol. 65, Issue 3. P. 455-464.
3. Kang, J. S. Overview of therapeutic drug monitoring / J. S. Kang, H. L. Min // The Korean journal of internal medicine. 2009. Vol. 24, Iss. 1. P. 1-10.
4. Ditchfield, R. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules / R. Ditchfield, W.Hehre, J. Pople // J. Chem. Phys.1971. V. 54. Issue 2. P. 724-729.
5. Ditchfield, R. Self—Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian— Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules / R. Ditchfield, W.Hehre, J. Pople // J. Chem. Phys.1972.V. 56. Issue 5.P. 2257-2262.
6. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XXIII. A Polarization-type Basis Set for Second-row Elements / M.Francl [et al.] // J. Chem. Phys. 1982. V. 77. P. 3654-3666.
7. Adamo, C. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model /C. Adamo, V. Barone // J. Chem. Phys., 110 (1999) 6158-69.
8. Introduction to the Firefly [Электронный ресурс]: [сайт] . - URL: <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>. (дата обращения: 15.05.2019) - Загл. с экрана. - Яз. англ.
9. General atomic and molecular electronic structure system / M.W.Schmidt [et al] // J.Comput.Chem. - 1993. - Issue 14. P. 1347-1363

