УДК 544.1:544-971

ИССЛЕДОВАНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГРУППЫ НИТРОФУРАНЫ С МЕТАЛЛАМИ

Чигринева Н.А., Абрамова В.В., Сагдеев М.А., Строганова Е.А., Ткачева Т.А., Пешков С.А.

Оренбургский государственный университет, Оренбург, e-mail: chigrinevanatalya@gmail.com

В приближении HF/6-31+G* проведено теоретическое моделирование связывания ионов двухвалентных металлов (Cu, Zn, Mn) с фуразолидоном. Рассчитаны оптимальные структуры комплексов ионов металлов с аналогами фуразолидона (упрощенной модели оптимизации), включающих пентильное 2-нитрофуранильное кольцо с присоединенным к нему атомом азота и двумя атомами кислорода. Энергию образующихся соединений описывали величиной полной энергии E. Учет сольватационной поправки рассчитывали с помощью континуальной модели PCM-C. Масштабирующий коэффициент не применялся. На основе энергии образования комплексов построен ряд стабильности комплексов фуразолидона с металлами: Cu \approx Zn > Mn. Определено наиболее выгодное геометрическое строение комплекса фуразолидона с катионами металлов при присоединении по нитрогруппе. Рассчитаны и проанализированы колебательные спектры молекулы фуразолидона.

Ключевые слова: нитрофураны, координационные соединения, энергия образования, тяжелые металлы

RESEARCH OF STABILITY OF PHARMACEUTICALS OF GROUP NITROFURANUMS WITH METALS

Chigrineva N.A., Abramova V.V., Sagdeev M.A., Stroganova E.A., Tkacheva T.A., Peshkov S.A.

Orenburg State University, Orenburg, e-mail: chigrinevanatalya@gmail.com

In an approximation of HF/6-31+G* theoretical model operation of binding of ions of divalent metals (Cu, Zn, Mn) with Furazolidonum is carried out. Optimum structures of complexes of ions of the metals with Furazolidonum analogs (the simplified optimization model) including a pentilny ring with the atom of nitrogen, associated to it, and two atoms of oxygen are counted. Energy of the formed connections was described the size of the total energy of E. The accounting of the salvation amendment, counted by means of the continual PCM-C model. The scaling factor was not applied. On the basis of energies of formation of complexes a number of stability of complexes of Furazolidonum with metals is constructed: Cu \approx Zn > Mn. The most favorable geometrical structure of a complex of Furazolidonum with cations of metals at accession is determined by nitro-group. Vibration spectrums of complexes are calculated and analyzed.

Keywords: nitrofuranums, coordination compounds, formation energy, heavy metals

В настоящее время химия координационных соединений представляет собой наиболее перспективную область науки [1]. Согласно проведённым ранее исследованиям [2] многие антибиотики в молекулярной или ионной форме способны образовывать устойчивые комплексы с катионами различных металлов. Металлокомплексы оказывают влияние на антимикробную активность, химические свойства и на устойчивость к гидролизу [3–5].

Кристаллическая структура синтезированных антибактериальных соединений весьма ограничена. Опубликованы исследования [6–8] отражающие современное состояние кристаллохимии, ряда нитрофуранов и их комплексов с металлами, а именно с Mg (II), Ca (II), Cu (II), Cd (III), Ni (II) Zn (II), Co (III). Протолитическое равновесие нитрофуранов в растворителях обуславливает их разнообразие и способность координировать с металлами.

Изучение способности к комплексообразованию нитрофуранов помогает лучше понять физико-химические свойства для практического использования этого класса антибиотиков. Их реакция в водных и водноорганических растворителях весьма многообразна, данные исследований позволят оценить координационные возможности и состав соединений в жидких средах, включая физиологические жидкости живых организмов.

Целью исследования является изучение процесса комплексообразования антибиотиков группы нитрофураны, а именно фуразолидона с ионами d-металлов (Zn (II), Mn (II), Cu (II)), определение термодинамических характеристик и построение ИКспектров.

Материалы и методы исследования

Оптимизация геометрических параметров комплексов фуразолидона с метал-

лами произведена в приближении HF/6-31+G*, на функциях ограниченного метода Хартр — Фока с открытой оболочкой. Учет растворителя производили с помощью PCM-C [10]. При расчете колебательных спектров масштабирующий коэффициент не применялся. Все расчеты выполнены в программном пакете FifeFly 8.1 [9, 11].

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования произведена оптимизация геометрических параметров, для нахождения равновесных состояний молекулы фуразолидона. Схематическое строение молекулы антибиотика приведено на рис. 1, а.

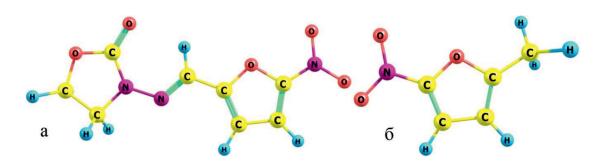
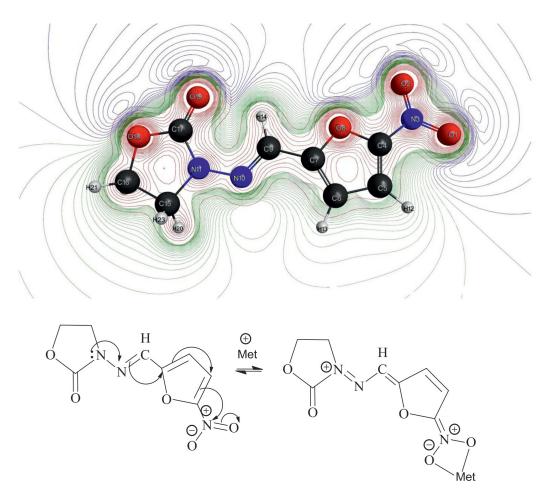


Рис. 1. Геометрическое строение оптимизированной молекулы фуразолидона: a – полная, δ – упрощенная



Puc. 2. Распределение электронной плотности в молекуле фуразолидона (зеленым показан отрицательный электростатический потенциал, синим – положительный; красными линиями показано распределение электронной плотности)

Предварительный анализ электронной плотности (рис. 2) в молекуле фуразолидона показал, что отрицательный электростатический потенциал расположен вдоль атомов кислорода и делит молекулу пополам. Основная часть электронной плотности сосредоточена у молекул кислорода и в равной степени распределяется между ними. Небольшая часть электронной плотности распределена между двумя атомами азота (N11, N12) с преобладанием положительного электростатического потенциала. Однако доступ к атомам азота N11, N12 пространственно затруднен. Следовательно, можно предположить, что с большой вероятностью именно атомы кислорода и будут участвовать в химической реакции по схеме, указанной на рис. 2.

Доказательством верности расчета может служить совпадение теоретического ИКспектра молекулы фуразолидона с экспери-

ментальным ИК-спектром. На рис. 3 показано хорошее соответствие расчетного ИК-спектра молекулы фуразолидона с экспериментальными данными. Небольшое различие 100-150 см-1 может быть связано с использованием континуальной модели РСМ-С, в которой в качестве растворителя были выбраны молекулы воды, в то время как экспериментальный ИК-спектр молекулы фуразолидона был получен в твердой фазе. Также следует учесть, что масштабирующий коэффициент к теоретическим ИК-спектрам не применялся. На правильность результатов расчета указывает и совпадение, по абсолютному значению, расчетных интегральных интенсивностей с экспериментальными коэффициентами экстинкции (табл. 1). Частоты наиболее интенсивных мод колебаний комплексов фуразолидона по результатам HF/6-31+G* + РСМ-С расчетов приведены в табл. 2.

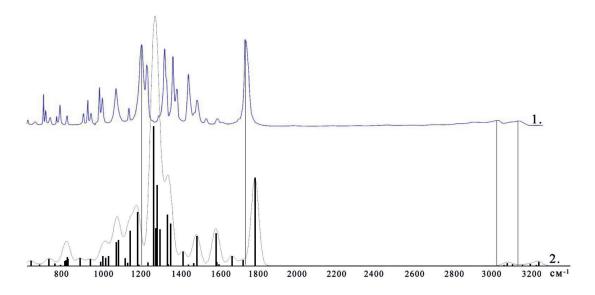


Рис. 3. Инфракрасные спектры фуразолидона (1 -эксперимент [12], 2 -расчет), расчет в приближении HF/6- $31+G^*+PCM-C$

Таблица 1 Характеристические полосы поглощения фуразолидона (см $^{-1}$). Сравнение экспериментального ИК-спектра с теоретически полученным в приближении HF/6-31+G*

Эксперимент	Расчет	Эксперимент	Расчет
750 (cp)	621 (сл)	1390 (c)	1314 (c)
1030 (cp)	822 (сл)	1475 (c)	1410 (cp)
1094 (cp)	1112 (сл)	1500 (cp)	1553 (сл)
1178 (сл)	1158 (c)	1620 (сл)	1758 (сл)
1250 (c)	1181 (cp)	1750 (c)	1890 (cp)
1380 (c)	1211 (cp)	3022 (сл)	3320 (сл)

Примечание. с. — сильное колебание, сл. — слабое колебание, ср. — среднее колебание. В соответствии с усредненными значениями расчетных интегральных интенсивностей ИК-полос, а также усредненными коэффициентами экстинкции.

Таблица 2
Частоты (см⁻¹) наиболее интенсивных мод колебаний комплексов фуразолидона по результатам HF/6-31+G* + PCM-C расчетов

Отнесение	Частота
$v_{as}(C\text{-O-C})$	1181
$v_{as}(C-N)$	1314
v (NO ₂)	1410
δ(C-H)	1553
ν(C=O)	1890
ν _s (C-H)	3320

 Π р и м е ч а н и е . v — валентные колебания: s — симметричное, as — антисимметричное; деформационные колебания.

Следующим этапом было решено рассмотреть возможность комплексообразования фуразолидона с катионами переходных металлов. В качестве примера выбраны три катиона металла: цинка, меди и марганца.

Конформационный анализ, а именно присоединение металла к различным атомам кислорода, не проводился. Следует иметь в виду, что задачей данной работы являлось лишь наглядное отображение возможности комплексообразования молекулы фуразолидона. Катион металла располагали между атомами кислорода О2 и О1 нитрогруппы молекулы фуразолидона (рис. 2). Так как для исследуемых металлов возможно различное координационное число, то выбрана следующая модельная стратегия. Рассчитаны комплексы двузарядных катионов металла с разным количеством лигандов фуразолидона 1:1; 1:2; 1:3; 1:4. Ввиду большого количества оптимизируемых атомов в исследуемых комплексах фуразолидона с металлами было решено упростить модель оптимизации, включив в расчет только пентильное 2-нитрофуранильное кольцо с присоединенным к нему атомом азота и двумя атомами кислорода (рис. 1, б).

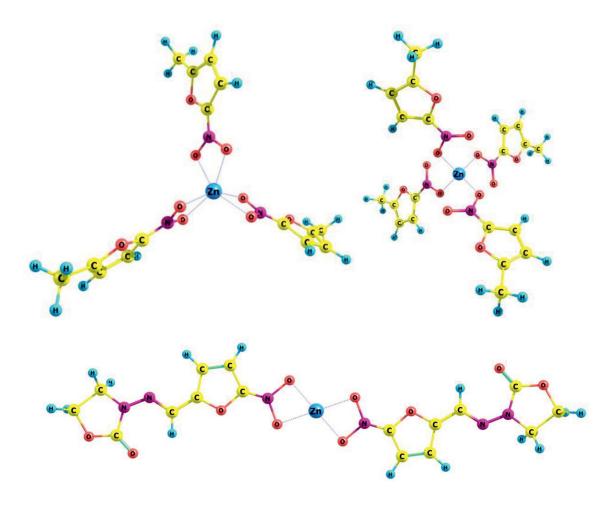


Рис. 4. Структура оптимизированных комплексов фуразолидона с двумя, тремя и четырьмя катионами металла, на примере цинка

На основе энергий образования комплексов (ΔE°), указанных в табл. 3, можно сделать вывод, что присоединение новой молекулы фуразолидона к образующемуся комплексу увеличивает его устойчивость. Однако при этом увеличение координационного числа катиона металла, за исключением комплексов с тремя молекулами фуразолидона, не происходит (рис. 4). Данный факт показывает, что наиболее устойчивый комплекс образуется при присоединении катиона металла к одному атому кислорода группы NO_2 , то есть координационное число для всех металлов в комплексе с фуразолидоном равно 4. Наиболее устойчивые

соединения образуются с Cu и Zn. Отличие в энергиях образования комплексов с медью и цинком не превышает 20 ± 5 кДж/моль.

Вычисление изменения энергии Гиббса проводили для комплексов двух молекул фуразолидона с катионами металлов. Расчет энергии ΔG выполняли для нормальной (полной) молекулы фуразолидона. Учет растворителя производили с помощью поправки РСМ-С. В качестве модельного растворителя выбрана вода. Вычисленные изменения свободной энергии Гиббса ΔG° при образовании комплекса катионов металлов с фуразолидоном для всех структур приведены в табл. 3.

Таблица 3 Абсолютные (E°) и относительные (ΔE°) энергии образования комплекса, рассчитанные для описания комплексообразования Me (II) с фуразолидоном

	Cu	Zn	Mn	
	ΔE° , Энергия образования комплекса, кДж/моль			
ΔE_{1}°	-882,5	-880,1	-701,2	
ΔE_{2}°	- 1420,6	- 1397,7	-798,6	
ΔE_{3}°	- 1678,6	-1691,0	-756,2	
ΔE_{4}°	- 1858,1	- 1877,6	- 1212,4	
	Е°, Хартри			
Me ²⁺	- 1630,111886	- 1768,275039	- 1143,571479	
MeFur ²⁺	-2098,910864	-2237,073063	- 1612,301385	
MeFur ₂ ²⁺	- 2567,578594	-2705,733039	-2080,801290	
MeFur ₃ ²⁺	-3036,139670	-3174,307565	- 2549,247934	
MeFur ₂ ²⁺	-3504,670854	-3642,841438	- 3017,884526	
	ΔG° , Энергия образования комплекса, кДж/моль (РСМ-С)			
$Me^{2+} + 2Fur$	121,3	128,3	96,3	
$Me^{2+} + 2Fur + 2H_2O$	281,6	304,6	218,7	

Примечание. Fur — Фуразолидон (*Furazolidone*): 3-[[(5-Нитро-2-фуранил)метилен]амино]-2-оксазолидинон ($C_gH_\gamma N_3O_\varsigma$). Величина энергии Гиббса для молекулы фурацилина G° , Хартри = -468,4628157. Расчет в приближении HF/6-31+G*.

Рис. 5. Схема распределения электронной плотности в молекуле фуразолидона

Установлено, что для всех металлов характерно плоскоквадратное окружение катиона атомами кислорода. Вычисленные значения изменения свободной энергии Гиббса (табл. 2) показывают, что наиболее устойчивый комплекс образуется с катионами Zn и Cu, наименьшей устойчивостью обладает комплекс фуразолидона с Mn. Однако все полученные значения имеют положительный знак, следовательно, присоединение катионов металлов в воде невыгодно и при нормальных условиях комплексы фуразолидона с медью, цинком и марганцом по схеме, указанной на рис. 2, образовываться не будут. Данный факт предположительно можно объяснить тем, что фуразолидон плохо растворим в воде, а также возможностью присоединения металлов к молекулам кислорода О18 и О19 по другой схеме (рис. 5). Это подтверждается расчетами катионов металлов с фуразолидоном в присутствии воды. Молекулы воды еще больше увеличивают энергию образования комплексов.

Выводы

На основе расчета энергий образования комплексов фуразолидона с металлами ΔE° , а также изменении свободной энергии Гиббса ΔG° выявлено, что наиболее устойчивые соединения образуются с медью и цинком. Для всех металлов характерно плоскоквадратное окружение катиона атомами кислорода, в случае присоединения с четырьмя и двумя молекулами фуразолидона. Полученные результаты представлены для реакции присоединения катиона металла к нитрогруппе молекулы фуразолидона.

Список литературы

- 1. Харченко В.И. Квантово-химическое исследование функциональных свойств метакрилата лантана (III) / В.И. Харченко, И.А. Курбатов, А.И. Чередниченко, Л.Н. Алексейко // Успехи современного естествознания. 2016. № 6. С. 42—47.
- 2. Alekseev V.G., Samuilova I.S. Mixed ligand metal complexes of beta-lactam antibiotics// Abstr. of X international conference on the problems of solvation and complex formation in solutions. Suzdal, 2007. vol. 1. P. 249.
- 3. Алексеев В. Г. Бионеорганическая химия пенициллинов и цефалоспоринов [Текст] / А.Г. Алексеев. Тверь: Твер. гос. ун-т., 2009.-104 с.
- 4. Панюшкин В.Т. Синтез, кристаллическая и молекулярная структура комплекса ацетата меди (II) с 2-(2-гидроксифенил)-4, 4-дифенил-1, 2-дигидро-4h-3, 1-бензоксазином / В.Т. Панюшкин, Т.Е. Апеньшева, В.И. Сокол, В.С. Сергиенко, К.С. Пушкарева, С.Н. Болотин // Координационная химия. 2007. т. 33. № 9. С. 686—691.
- 5. Uivarosi V. Metal complexes of quinolone antibiotics and their applications: an update // Molecules. -2013.-vol. 18, N_2 9. -P. 11153–11197.
- 6. Фурсина А.Б. Синтез, строение и свойства координационных соединений кобальта (II), никеля (II) и меди (II) с некоторыми производными 5-нитрофуран-2-амидразона: автореф. дис. ... канд. хим. наук (02.00.01) / Ангелина Борисовна Фурсина; Кубанский гос. университет. Краснодар, 2006 140 с.
- 7. Larionov S.V., Tkachev A.V., Savel'eva Z.A., Myachina L.I., Glinskaya L.A., Klevtsova R.F., Bizyaev S.N. Co (III) complexes with optically active bis (menthane), pinano-paramenthane, carano-para-menthane, and bis (carane) propylenediaminodioximes // Russian Journal of Coordination Chemistry. 2006. vol. 32, № 4. P. 250–260.
- 8. Kascatan-Nebioglu A., Panzner M.J., Tessier C.A., Cannon C.L., & Youngs W.J. N-Heterocyclic carbene–silver complexes: A new class of antibiotics // Coordination Chemistry Reviews. 2007. vol. 251, № 5. P. 884–895.
- 9. Turel I. The interactions of metal ions with quinolone antibacterial agents // Coordination Chemistry Reviews. -2002.-vol. 232, N₂ 1. P. 27–47.
- 10. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. Quantum mechanical continuum solvation models // Chemical reviews. $-2005.-vol.\ 105, N g. -P.\ 2999-3094.$
- 11. Имашева Н.М. Спектральные методы определения строения органических соединений: учебное пособие / Н.М. Имашева. М.: КНОРУС; Астрахань: АГУ, ИД «Астраханский университет», 2016. 84 с.