

Спектральные и протонноакцепторные свойства хлорамфеникола

© О.К. Базыль, Е.Н. Бочарникова[✉], О.Н. Чайковская, В.С. Чайдонова, Г.В. МайерНациональный исследовательский Томский государственный университет,
634050 Томск, Россия[✉]e-mail: bocharnikova.2010@mail.ru

Поступила в редакцию 24.05.2022 г.

В окончательной редакции 22.07.2022 г.

Принята к публикации 22.08.2022 г.

Экспериментально получены спектры поглощения водного раствора хлорамфеникола. Методами квантовой химии рассчитаны и интерпретированы спектры поглощения изомеров хлорамфеникола, а также влияние на спектры образования комплексов с Н-связью. Результаты расчета показали, что спектр поглощения хлорамфеникола по положению полос и их природе в значительной степени определен нитробензольным фрагментом при малом участии пропанольного и дихлорацетамидного фрагментов хлорамфеникола. Выполнен анализ протонноакцепторных свойств отдельных фрагментов хлорамфеникола и влияние на них образования комплексов с Н-связью.

Ключевые слова: хлорамфеникол, энантимеры, электронный спектр поглощения.

DOI: 10.21883/OS.2022.11.53768.3721-22

Введение

Хлорамфеникол, входящий в антибиотик левомецетин, относится к группе антибиотиков ароматического ряда, широко используемых при лечении многих инфекционных заболеваний, таких как брюшной тиф, дизентерия, пневмония, коклюш и др. [1]. Его химическая структура установлена давно, однако до настоящего времени она уточняется с использованием современных физических методов исследования, в том числе с применением колебательной спектроскопии (инфракрасной (ИК) и спектроскопии комбинационного рассеяния (КР)) в сочетании с фурье-преобразованиями, ЯМР-спектрами, а также методами квантовой химии [2,3].

Наличие в структуре молекулы хлорамфеникола одинарной связи C₁₀–C₁₂ (рис. 1), образованной асимметричными атомами углерода, приводит к возможности существования двух пар изомеров D(–)- и L(+)-типов, отличающихся пространственным расположением функциональных групп относительно связи C₁₀–C₁₂. Первая пара изомеров характеризуется *транс*-расположением фрагментов у атомов 10 и 12, это — *трет*-изомеры, вторая пара — *цис*-расположением — *эритро*-изомеры (рис. 1) [2]. Было установлено, что конформация L(+)-типа в каждой из пар изомеров является зеркальным отражением изомера D(–)-типа. Пары изомеров D(–) и L(+) являются энантиомерами, химические и физические свойства которых одинаковы, за исключением направления вращения плоскости электромагнитного вектора плоско поляризованной световой волны: знак (+) соответствует вращению по часовой стрелке, знак (–) — против часовой стрелки.

Пространственные различия энантиомеров играют важную роль в фармацевтике, поэтому их важно учитывать. Что касается изомеров хлорамфеникола, то

оказалось, что из четырех названных выше изомеров только *трет*-изомеры обнаруживают антимикробную активность. При этом наибольшей активностью обладает *трет*-изомер D(–), собственно, ему и присвоено название хлорамфеникола. Биологическая активность *трет*-изомера L(+) вдвое ниже активности хлорамфеникола. Что касается *эритро*-изомеров, то они в фармакологии не применяются по причине их токсичности.

Исследования ЯМР-спектров [2] показало, что для каждой пары энантиомеров спектры *трет*-изомеров идентичны, но отличны от спектров *эритро*-изомеров. Наличие одинарных C–C-связей в структуре молекулы хлорамфеникола *a priori* допускает возможность существования в растворе большого числа конформаций молекул. Поэтому в исследовании [2] по результатам анализа ЯМР- и КР-спектров хлорамфеникола предпринята попытка установления конформации, господствующей в растворе. По мнению авторов [2] в растворе следует ожидать присутствия одного конформера. Утверждение базируется на том, что все наблюдаемые особенности исследованных спектров ЯМР- и КР-спектров хлорамфеникола могут быть поняты только при наличии единственного конформера и не могут быть приведены в соответствие с полученными экспериментальными спектрами при наличии двух и большего числа конформеров.

Анализ результатов исследований образования внутримолекулярных Н-связей гидроксильными группами молекулы хлорамфеникола авторам [2] не позволил однозначно говорить о наличии внутримолекулярных Н-связей этого типа. Главная причина их отсутствия, скорее всего, обусловлена стерическими особенностями конформеров, создающими затруднения образованию водородных связей с гидроксильными группами хлорамфеникола. Кроме того, особенности ЯМР-спектров хлорамфеникола [2] позволили авторам утверждать, что враще-

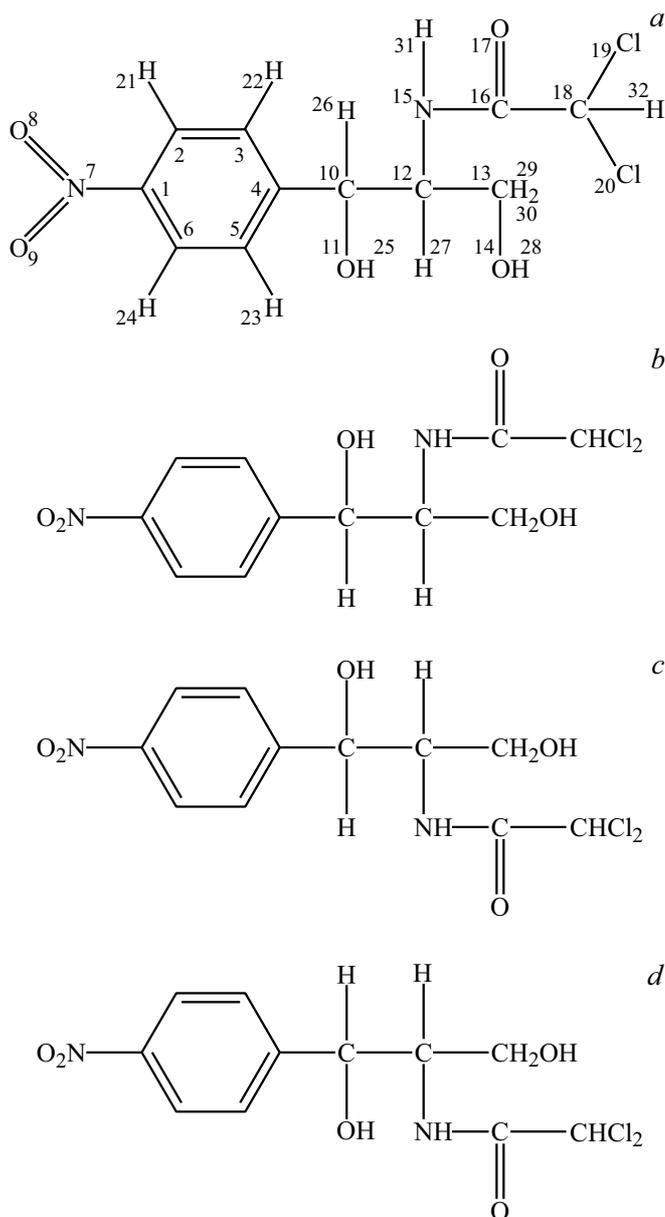


Рис. 1. Изомеры хлорамфеникола: (a) *трет*-изомер $D(-)$, (b) *эритро*-изомер $D(-)$, (c) *трет*-изомер $L(+)$, (d) *эритро*-изомер $L(+)$.

ние вокруг одиночных связей боковой цепи фрагмента пропанольной структуры ограничено, и это косвенным образом также может свидетельствовать в пользу существования в растворе в подавляющем количестве одного конформера.

Использование экспериментальных ИК- и КР-спектров совместно с квантово-химическими расчетами [3] позволило оптимизировать структуру хлорамфеникола и получить ряд важных результатов по особенностям его геометрии. Помимо исследований структурных особенностей строения изомеров хлорамфеникола большое внимание уделяется оптимизации фармакологических свойств антибиотика и

изучению механизмов его действия [4]. Так, например, авторами [1] установлена сильная зависимость антибактериальных свойств хлорамфеникола от строения пропанольного фрагмента молекулы: любые изменения в этом фрагменте приводят к потере биологической активности антибиотика, тогда как изменения в других фрагментах производит гораздо меньший эффект. При этом большое влияние на это главное свойство антибиотика оказывает и его стереометрия [1,4]. Серьезные исследования посвящены механизмам взаимодействия антибиотиков с живыми организмами [1,4]. Так, например, исследования механизма действия хлорамфеникола [4] показали, что он проявляет свою биологическую активность через ингибирование синтеза бактериального белка.

И хотя после 2000 г. увеличилось число исследований с использованием экспериментальных и квантово-химических методов, работы по расчету, интерпретации и исследованию спектров поглощения хлорамфеникола и его изомеров нам не известны. По этой причине целью нашего исследования является интерпретация спектров поглощения изомеров хлорамфеникола и их Н-связанных комплексов с использованием методов квантовой химии. Помимо этого, как вытекает из исследования [5], для выяснения механизма взаимодействия антибактериального изомера хлорамфеникола с мембранами живых клеток важное значение имеют донорно-акцепторные свойства отдельных фрагментов молекулы. Поэтому мы также проанализировали электронодонорные и электроноакцепторные свойства отдельных фрагментов изолированных изомеров хлорамфеникола и влияние на них образования комплексов с Н-связью.

Методика исследований

Экспериментальные методы

При экспериментальном исследовании электронных спектров хлорамфеникола (или левомецетин, или хлоромецетин) использовано соединение, синтезированное коммерческой фирмой Sigma-Aldrich (артикул Si-Al C0378-5G) с гарантированной чистотой > 98%. Структурные формулы объекта исследования и его изомеров приведены на рис. 1. Хлорамфеникол представлен в виде бесцветных кристаллов горького вкуса. Плохо растворим в воде, хорошо — в этаноле, пиридине, этиленгликоле и пропиленгликоле. Для получения матричного раствора хлорамфеникола при концентрации 1 mM сухую навеску растворяли в дистиллированной воде с помощью ультразвуковой мешалки. Хлорамфеникол в виде порошка устойчив к нейтральным и слабощелочным растворам, а при $\text{pH} > 10$ быстро инактивируется.

Спектры поглощения и флуоресценции исследуемых растворов регистрировали на спектрофотометре VARIAN Cary 5000 Scan UV-VIS-NIR и спектрофлуориметре VARIAN Cary Eclipse (AgilentTech., США-Нидерланды-Австралия) при комнатной температуре в

области 200–800 nm. Для измерения использовалась кварцевая кювета с длиной оптического пути 10 mm. Методом спектрофотометрии производных было получено положение полос, проявляющихся лишь в виде скрытых максимумов и нечетких перегибов в спектре поглощения. Этот метод основан на тех же принципах, что и обычная спектрофотометрия, однако аналитическим сигналом служит не оптическая плотность, а её производная n -го порядка (обычно по длине волны). Дифференцирование спектра позволяет более чётко определять положение максимума полосы поглощения, а также сужает полосы и позволяет определять вещества, поглощающие на близких длинах волн, исходные спектры которых частично накладываются друг на друга. Согласно этой методике, удалось выделить электронные переходы в экспериментальных спектрах поглощения хлорамфеникола в воде. Ошибка измерения длины волны поглощения и флуоресценции составляет ± 1 nm.

Квантово-химические расчеты спектров поглощения изомеров хлорамфеникола

Расчеты электронных спектров поглощения исследованных молекул выполнены полуэмпирическим методом частичного пренебрежения дифференциальным перекрытием (ЧПДП) с использованием специальной параметризации [6] и пакета программ, созданного в отделе фотоники молекул Сибирского физико-технического института при Томском государственном университете, и многократно успешно примененным к различным классам химических соединений для исследования их спектрально-люминесцентных свойств и происходящих в них фотохимических процессов [7]. Названный пакет квантово-химических программ на основе волновых функций метода ЧПДП позволяет рассчитать спектры поглощения и флуоресценции, определить орбитальную природу электронно-возбужденных состояний, распределение электронной плотности в основном и возбужденных электронных состояниях молекул, энергию электростатического взаимодействия молекулы с протоном (метод молекулярного электростатического потенциала (МЭСП) [8,9]). Возможность численной оценки этого взаимодействия сделала названный метод эффективным при исследовании реакции протонирования и использовании на начальной стадии расчета межмолекулярных взаимодействий двух молекул в химических реакциях. Комплекс программ позволяет оценить константы скорости излучательных и безызлучательных переходов в молекуле и квантовые выходы излучательных процессов.

Молекулы изомеров хлорамфеникола являются неплоскими. Это усложняет задачу нахождения наиболее точной геометрии молекулы, от которой зависит соответствие рассчитанного и экспериментального спектров, служащее обоснованием справедливости выводов, полученных в расчетах. Поэтому вопрос геометрии молекулы хлорамфеникола требует отдельного рассмотрения.

Выбор геометрии изолированных молекул изомеров хлорамфеникола и их комплексов с водой

В последнее время вопросу строения молекулы хлорамфеникола уделяется большое внимание. Так, например, в работе [3] на основе метода функционала плотности проведена оптимизация пространственной структуры хлорамфеникола и получены важные заключения об особенностях его геометрии. Так, было показано, что нитрогруппа является плоской и сопряжена с бензольным кольцом хлорамфеникола. При этом имеет место увеличение углов 2–1–7 и 6–1–7 на два градуса относительно принятых ранее 120° , что, в свою очередь, вызывает „расталкивание“ бензольного кольца и нитрогруппы. Стерическое напряжение между атомами O_{11} и N_{23} вызывает скручивание гидроксильной группы O_{11} – N_{25} . Расчет подтвердил двосвязанный характер связей N_{15} – C_{16} и C_{16} – O_{17} , длина которых равна 1.35 и 1.22 Å соответственно. Эксперимент подтверждает это: красное смещение частоты колебаний группы $C=O$ может свидетельствовать об образовании водородной связи O_{11} – N_{26} – O_{17} . Наш расчет подтвердил возможность образования данной H -связи, однако ее учет не вызвал больших изменений в характеристиках полос поглощения электронных спектров изомеров.

Важные выводы по пространственному строению изомеров хлорамфеникола получены в работе [10]. На примере N^- и O^+ -ацелирования в 1-фенил-2- N -ацетиламино-1,3-пропандиоле авторы показали, что в *трет*-изомерах следует ожидать *цис*-ориентации групп N_{15} – N_{31} и C_{16} – O_{17} и *транс*-ориентации этих групп в *эритро*-изомерах относительно друг друга. Аналогичный эффект возможен и в структуре изомеров хлорамфеникола. Вышеуказанные особенности геометрии изомеров сказываются на энергии, силах осцилляторов электронных переходов и эффективном заряде фрагментов антибиотика, поэтому они были учтены при расчете спектров поглощения.

Использование современных методов оптимизации геометрии молекул не всегда позволяет получать рассчитанный спектр молекулы, соответствующий эксперименту. Предпринятый нами расчет спектров изомеров хлорамфеникола с геометрией, оптимизированной методом молекулярной динамики MM2 Chem. Office [11] в варианте AM1 [12], не дал удовлетворительного соответствия эксперименту. Так, например, энергия переходов $n \rightarrow \pi^*$, связанных с атомами кислорода нитрогруппы в *транс*-изомере, занижена на $\sim 80\,000\text{ cm}^{-1}$, что могло быть вызвано искажением геометрии нитробензольного фрагмента, имеющего, согласно нашему расчету по оптимизации геометрии хлорамфеникола, неплоское строение, тогда как нитрогруппа и бензольное кольцо, согласно рентгеноструктурным данным [13] и результатам работы [3], находятся в одной плоскости. Искажение плоскости бензольного кольца при оптимизации состояло в выходе отдельных атомов углерода из плос-

Таблица 1. Значения минимумов молекулярного электростатического потенциала U изомеров молекулы хлорамфеникола

Атом	U , кДж/М			
	<i>трет</i> -изомеры		<i>эритро</i> -изомеры	
	$D(-)$	$L(+)$	$D(-)$	$L(+)$
O ₈	-321	-408	-404	-420
O ₉	-357	-332	-326	-341
O ₁₁	-71	-114	-126	-108
O ₁₄	-154	-43	-186	
O ₁₇	-384	-344	-274	-206

кости кольца. К тому же оптимизированная геометрия молекулы не дала соответствия рассчитанного спектра экспериментальному. По этой причине из оптимизированной геометрии мы использовали только значения длин химических связей, а валентные и торсионные углы при расчете взяли в соответствии со стереометрией отдельных групп во фрагментах молекул согласно [13], корректируя их величины для лучшего соответствия эксперименту.

При построении конфигурации комплексов с Н-связью были использованы результаты наших расчетов методом МЭСП [8,9]. Этот метод позволяет определить координаты места наибольшего электростатического взаимодействия молекулы с протоном протондонорного растворителя (минимум МЭСП) согласно [14]. Хотя минимум МЭСП является интегральной характеристикой молекулы, сами минимумы, как правило, расположены вблизи атома с избыточной электронной плотностью, что позволяет приписывать значение МЭСП фрагменту, содержащему данный атом. Так, минимумы атомов O₈ и O₉ относятся к нитрогруппе, минимумы атомов O₁₁ и O₁₄ — к гидроксильным группам, минимум атома O₁₇ — к карбонильной группе. Приведенные в табл. 1 значения минимумов МЭСП (U , кДж/М) молекулы хлорамфеникола и его изомеров свидетельствуют, что образование Н-связей происходит в первую очередь между молекулами воды и атомами кислорода нитро- и карбонильной групп хлорамфеникола.

Из табл. 1 следует, что для *трет*-изомеров хлорамфеникола соотношение минимумов МЭСП атомов гидроксильных групп различны для изомеров типов $D(-)$ и $L(+)$, что определяется относительным расположением атомов O₁₁ и O₁₄ и положительно заряженных атомов Н₂₂ и Н₂₃ бензольного кольца в этих изомерах, оказывающих влияние на взаимодействие между ними. В *эритро*-изомере $L(+)$ хлорамфеникола атомы кислорода гидроксильных групп расположены близко, что приводит к слиянию минимумов МЭСП атомов O₁₁ и O₁₄ и появлению единого минимума МЭСП (табл. 1). Это затрудняет построение Н-комплекса с этими группами и образование сильной водородной связи, поскольку известно, что наиболее сильное взаимодействие в Н-

связи имеет место при расположении всех атомов Н-связи на одной прямой. Для Н-связи с атомами кислорода O₁₁ и O₁₄ это условие не выполняется. Минимумы МЭСП атомов кислорода гидроксильных групп значительно слабее.

Для атомов хлора минимумы МЭСП не приведены по причине их отсутствия: изолинии МЭСП атомов хлора представляют конфигурацию „бублика“ с центром на атоме хлора. Таким образом, расчет МЭСП этих атомов не дает координат минимумов МЭСП и не позволяет обоснованно присоединить молекулу воды к атомам хлора. Поэтому для изученных изомеров рассмотрены спектры Н-связанных комплексов только с атомами кислорода. Для большей уверенности в правильности выбранной конфигурации комплексов с водой для хлорамфеникола рассчитаны комплексы двух составов 1:3 и 1:5 (рис. 2).

Комплекс состава 1:3 учитывал взаимодействие с атомами кислорода нитро- и карбонильной групп, а комплекс состава 1:5 учитывал Н-связи со всеми атомами кислорода молекулы, т. е. с учетом гидроксильных групп (атомы O₁₁ и O₁₄). Сравнение спектров поглощения комплексов этих двух составов хлорамфеникола показало, что учет водородных связей с атомами кислорода гидроксильных групп практически не влияет на спектры поглощения изомеров, поэтому для остальных изомеров хлорамфеникола рассматривались только комплексы состава 1:3, т. е. комплексы молекулы изомера с тремя молекулами воды.

Обсуждение результатов

Интерпретация полос в спектрах поглощения изомеров хлорамфеникола и их комплексов с водой

Неплоское строение молекулы хлорамфеникола и его изомеров создает трудность при определении орбитальной природы возбужденных состояний молекулы из-за смешивания атомных орбиталей π - и σ -типов. По этой причине приведенные в табл. 2 характеристики электронно-возбужденных состояний указывают лишь на преобладание той или иной орбитальной природы или их одинаковое участие в формировании электронно-возбужденного состояния.

Спектр поглощения раствора хлорамфеникола в воде приведен на рис. 3. Согласно эксперименту, спектр водного раствора хлорамфеникола в области 200–400 нм образован двумя полосами поглощения с максимумами на 277 и ~ 200 нм.

При концентрациях растворов хлорамфеникола в интервале $5 \cdot 10^{-5}$ – 10^{-4} М (рис. 3) на длинноволновом краю полосы поглощения ~ 200 нм отчетливо проявляется перегиб в области около ~ 220 нм, свидетельствующий о ее сложной структуре. Исходя из сказанного, спектр поглощения хлорамфеникола можно разделить на три полосы с максимумами на 277, ~ 220 и ~ 200 нм.

Таблица 2. Спектры поглощения и природа электронно-возбужденных состояний изомеров хлорамфеникола и их Н-связанных комплексов с водой

Расчет						Эксперимент			
Изолированный изомер			Комплекс изомера с водой			E_i, cm^{-1}	λ, nm		
Состояние	$E_i, \text{cm}^{-1} (\lambda, \text{nm})$	f	Состояние	$E_i, \text{cm}^{-1} (\lambda, \text{nm})$	f				
<i>трет-изомер D(-)</i>			<i>трет-изомер D(-) + 3H₂O</i>			36500	277		
$S_1(n\pi^*)$	25360 (394)	0.0	$S_1(n\pi^*)$	25760 (388)	0.0				
$S_2(n\pi^*)$	26250 (381)	0.0	$S_2(n\pi^*)$	26720 (374)	0.0				
$S_3(\pi\pi^* + \pi\sigma^*)$	34710 (288)	0.012	$S_3(\pi\pi^* + \pi\sigma^*)$	33930 (295)	0.015				
$S_5(\pi\pi^*)$	37540 (266)	0.366	$S_5(\pi\pi^*)$	36070 (277)	0.405				
$S_6(\pi\pi^*)$	40240 (248)	0.114	$S_6(\pi\pi^*)$	40530 (247)	0.107				
$S_8(\pi\pi^*)$	44040 (227)	0.496	$S_8(\pi\pi^*)$	43770 (228)	0.293				
$S_9(\pi\sigma^*)$	44390 (225)	0.395	$S_{10}(\pi\pi^*)$	45560 (249)	0.480				
$S_{17}(\sigma\sigma^*)$	51090 (196)	0.118	$S_{15}(\pi\sigma^*)$	49590 (202)	0.083				
$S_{18}(\pi\pi^*)$	51220 (195)	0.162	$S_{18}(\pi\pi^*)$	50980 (196)	0.073				
$S_{19}(\sigma\sigma^* + \pi\pi^*)$	51620 (194)	0.477	$S_{20}(\pi\pi^* + \sigma\sigma^*)$	52080 (192)	0.587	Перегиб в области 45450 ~ 50000	220 ~ 200		
<i>трет-изомер L(+)</i>			<i>трет-изомер L(+)+ 3H₂O</i>			36500	277		
$S_1(n\pi^*)$	25140 (397)	0.0	$S_1(n\pi^*)$	25470 (393)	0.0				
$S_2(n\pi^*)$	26140 (382)	0.0	$S_2(n\pi^*)$	26500 (377)	0.0				
$S_4(\pi\pi^*)$	32870 (304)	0.073	$S_4(\pi\pi^*)$	32450 (308)	0.074				
$S_5(\pi\pi^*)$	36700 (272)	0.362	$S_5(\pi\pi^*)$	36610 (273)	0.383				
$S_6(\pi\pi^*)$	39920 (250)	0.109	$S_6(\pi\pi^*)$	40160 (249)	0.109				
$S_7(\pi\pi^*)$	43030 (232)	0.468	$S_7(\pi\pi^* + \pi\sigma^*)$	43170 (232)	0.344				
$S_{10}(\pi\sigma^* + \pi\pi^*)$	44170 (226)	0.220	$S_{10}(\pi\pi^* + \pi\sigma^*)$	44430 (225)	0.232				
$S_{11}(\pi\pi^*)$	45350 (220)	0.127	$S_{11}(\pi\sigma^*)$	45580 (219)	0.090				
$S_{12}(\pi\sigma^*)$	46460 (215)	0.144	$S_{12}(\sigma\pi^* + \sigma\sigma^*)$	46820 (214)	0.146				
$S_{14}(\sigma\pi^*)$	47390 (211)	0.162	$S_{14}(\pi\sigma^* + \pi\pi^*)$	48050 (208)	0.179	Перегиб в области 45450 ~ 50000	220 ~ 200		
$S_{20}(\pi\pi^*)$	52160 (192)	0.527	$S_{20}(\pi\pi^*)$	52710 (190)	0.600				
<i>эритро-изомер D(-)</i>			<i>эритро-изомер D(-) + 3H₂O</i>			36500	277		
$S_1(n\pi^*)$	25180 (397)	0.0	$S_1(n\pi^*)$	25610 (390)	0.0				
$S_2(n\pi^*)$	26080 (384)	0.0	$S_2(n\pi^*)$	26710 (374)	0.0				
$S_4(\pi\pi^*)$	33830 (296)	0.045	$S_3(\pi\pi^*)$	30940 (323)	0.052				
$S_5(\pi\pi^*)$	36480 (274)	0.450	$S_5(\pi\pi^*)$	36160 (276)	0.248				
$S_6(\pi\pi^*)$	40000 (250)	0.099	$S_6(\pi\pi^*)$	40500 (247)	0.229				
$S_7(\pi\pi^* + \pi\sigma^*)$	43310 (231)	0.188	$S_7(\pi\sigma^*)$	41300 (242)	0.132				
$S_8(\pi\pi^*)$	44780 (223)	0.307	$S_8(\pi\pi^* + \pi\sigma^*)$	41700 (240)	0.382				
$S_9(\pi\pi^*)$	45000 (222)	0.251	$S_9(\pi\pi^*)$	43040 (232)	0.142				
$S_{10}(\pi\pi^* + \pi\sigma^*)$	45400 (220)	0.286	$S_{15}(\pi\pi^*)$	47630 (210)	0.322			Перегиб в области 45450 ~ 50000	220 ~ 277
$S_{16}(\pi\pi^* + \pi\sigma^*)$	50690 (197)	0.173	$S_{17}(\pi\sigma^*)$	50510 (198)	0.150				
$S_{20}(\pi\pi^*)$	52340 (191)	0.202	$S_{18}(\pi\pi^* + \pi\sigma^*)$	51130 (196)	0.214				
$S_{21}(\pi\pi^*)$	52940 (189)	0.197	$S_{21}(\pi\pi^*)$	52260 (191)	0.234				
<i>эритро-изомер L(+)</i>			<i>эритро-изомер L(+)+ 3H₂O</i>			36590	277		
$S_1(n\pi^*)$	25240 (396)	0.0	$S_1(n\pi^*)$	25510 (392)	0.0				
$S_2(n\pi^*)$	26120 (383)	0.0	$S_2(n\pi^*)$	26460 (378)	0.0				
$S_3(\pi\pi^*)$	33540 (298)	0.092	$S_3(\pi\sigma^*)$	29310 (341)	0.142				
$S_5(\pi\pi^*)$	36130 (277)	0.405	$S_6(\pi\pi^*)$	35150 (284)	0.291				
$S_8(\pi\sigma^*)$	42900 (233)	0.196	$S_7(\pi\sigma^*)$	35630 (281)	0.100				
$S_{10}(\pi\sigma^* + \pi\pi^*)$	44350 (231)	0.237	$S_{13}(\pi\pi^* + \pi\sigma^*)$	43750 (228)	0.431				
$S_{11}(\pi\sigma^* + \pi\pi^*)$	44480 (225)	0.337	$S_{15}(\pi\pi^* + \pi\sigma^*)$	45250 (221)	0.331			Перегиб в области 45450 ~ 50000	220 220 ~ 200
$S_{12}(\pi\sigma^*)$	45100 (222)	0.234	$S_{20}(\pi\sigma^*)$	48550 (206)	0.074				
$S_{23}(\pi\pi^*)$	52120 (192)	0.243	$S_{21}(\pi\pi^*)$	51500 (194)	0.301				

Примечание. E_i — энергия и длина волны λ соответствующего перехода (в скобках), f — сила осциллятора электронного перехода.

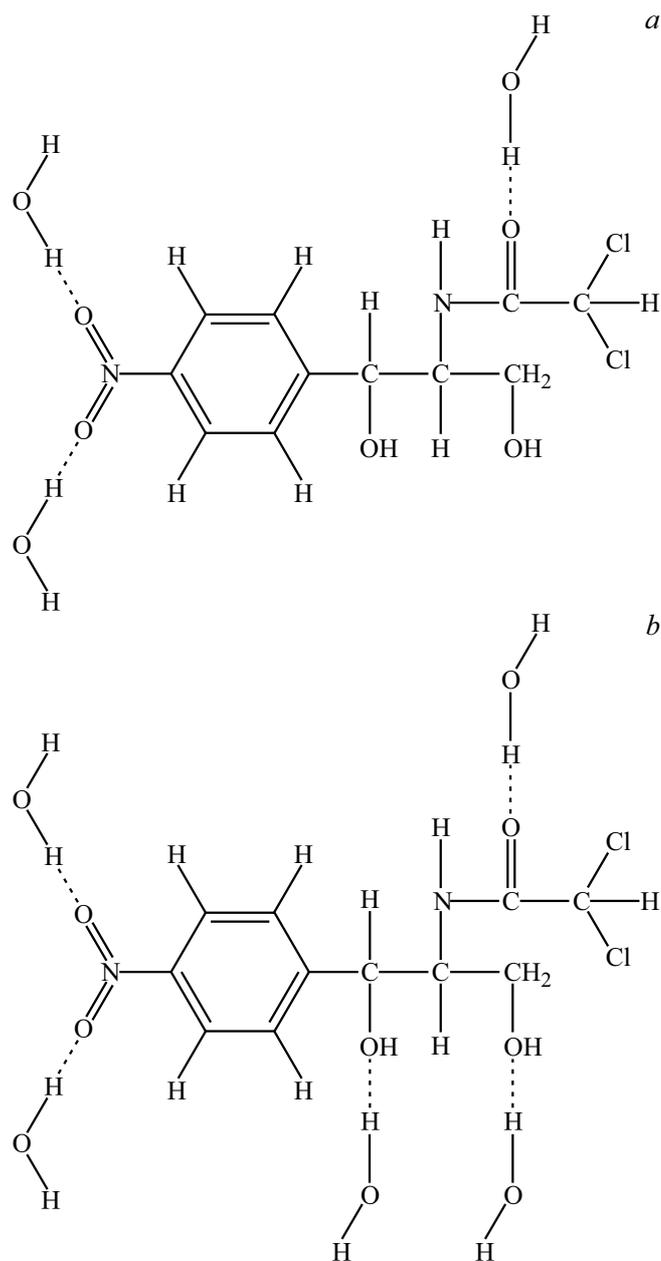


Рис. 2. Комплексы хлорамфеникола с молекулами воды составов (а) 1:3 и (b) 1:5.

Анализ результатов расчетов, приведенных в табл. 2, позволяет выделить электронные переходы, образующие вышеуказанные области спектра поглощения. Учитывая, что разброс в рассчитанных энергиях электронных переходов изомеров хлорамфеникола, образующих указанные области поглощения, невелик, при интерпретации полос спектра мы ограничились рассмотрением спектров двух изомеров, имеющих практическое применение, т.е. спектров *трет*-изомеров хлорамфеникола типов *D*(-) и *L*(+). Согласно расчету (табл. 2), длинноволновая полоса поглощения хлорамфеникола включает в себя пять электронных переходов различной орбитальной природы и интенсивности. Два первых

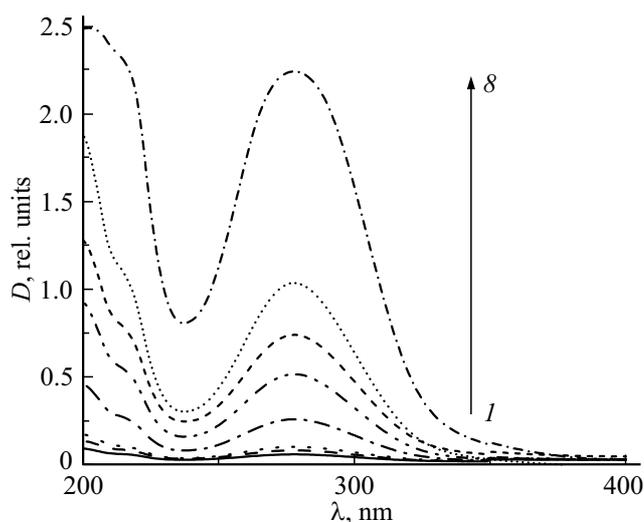


Рис. 3. Зависимость интенсивности поглощения хлорамфеникола в воде от концентрации (M): $5 \cdot 10^{-6}$ (1), $7.5 \cdot 10^{-6}$ (2), 10^{-5} (3), $2.5 \cdot 10^{-5}$ (4), $5 \cdot 10^{-5}$ (5), $7.5 \cdot 10^{-5}$ (6), 10^{-4} (7), $2.5 \cdot 10^{-4}$ (8). Кривые пронумерованы снизу вверх.

электронных перехода являются переходами $n\pi^*$ -типа, локализованными на атомах кислорода нитрогруппы, выявить которые в экспериментальных спектрах не представляется возможным. Интенсивность длинноволновой полосы формируется переходом $S_0 \rightarrow S_5(\pi\pi^*)$, связанным с нитробензольным фрагментом хлорамфеникола. Поглощение в средней области спектра определяют два одноэлектронных перехода $S_0 \rightarrow S_8(\pi\pi^*)$ и $S_0 \rightarrow S_9(\pi\sigma^* + \pi\pi^*)$, которые также связаны с нитробензольным фрагментом молекулы. Заметим, что состояние S_9 *трет*-энантиомеров включает σ^* -орбиталь, принадлежащую дихлорацетамидному фрагменту.

В коротковолновой области спектра находятся электронные переходы в состояния $S_{11}-S_{16}$ $\pi\sigma^*$ - и $\sigma\pi^*$ -типов дихлорацетамидного фрагмента низкой интенсивности ($f = 0.01-0.003$, в табл. 2 они не приведены). Интенсивность коротковолновой полосы определяют переходы в состояния $S_{17}-S_{19}$ *трет*-изомера *D*(-) и в состоянии $S_{20}(\pi\pi^*)$ изомера *L*(+). Наиболее интенсивные в этой области переходы изомеров также связаны с нитробензольным фрагментом. Эта особенность спектра поглощения хлорамфеникола позволяет предположить, что в значительной степени спектр данного антибиотика аналогичен спектру нитробензола.

Анализируя результаты расчетов *эритро*-изомеров по схеме, использованной для интерпретации спектра поглощения *трет*-изомеров, получаем аналогичный результат при некоторых различиях в энергиях, интенсивности и орбитальной природе электронных переходов, что можно объяснить различием в пространственном расположении пропанольного и дихлорацетамидного фрагментов относительно нитробензольной части молекулы.

Таблица 3. Распределение эффективного заряда (q, e) на фрагментах изомеров хлорамфеникола и их комплексов с водой в основном состоянии

Фрагмент	q , <i>трет</i> -изомеры			
	$D(-)$		$L(+)$	
	Изолированная молекула	Комплекс	Изолированная молекула	Комплекс
NO ₂	-0.192	-0.128	-0.236	-0.170
бензольное кольцо	0.123	0.130	0.154	0.158
C ₁₀ O ₁₁ H _{25,26}	0.078	0.081	0.024	0.028
пропанольный	0.094	0.095	0.192	0.195
дихлорацетамидный	-0.101	-0.061	-0.133	-0.092
3H ₂ O	–	-0.117	–	-0.119
	q , <i>эритро</i> -изомеры			
	Изолированная молекула	Комплекс	Изолированная молекула	Комплекс
NO ₂	-0.205	-0.135	-0.226	-0.164
бензольное кольцо	0.124	0.121	0.150	0.157
C ₁₀ O ₁₁ H _{25,26}	0.050	0.074	0.084	0.088
пропанольный	0.140	0.147	0.140	0.143
дихлорацетамидный	-0.165	-0.089	-0.146	-0.108
3H ₂ O	–	-0.117	–	-0.117

Сравнение рассчитанных спектров поглощения изолированных молекул *трет*-изомеров хлорамфеникола со спектрами их Н-связанных комплексов с молекулами воды выявляет следующую закономерность. Для электронно-возбужденных состояний с преобладанием орбитальной природы $\pi\pi^*$ -типа при образовании комплексов характерен длинноволновый сдвиг соответствующих электронных переходов. В случае преобладания конфигураций $\pi\sigma^*$ - и $\sigma\pi^*$ -типов, в том числе $\pi\pi^*$ -типа любой локализации, имеет место коротковолновый сдвиг. Подобная ситуация при комплексообразовании с ароматическими молекулами не оригинальна: такая же закономерность свойственна растворам ароматических молекул в протондонорных растворителях [15].

Распределение эффективных зарядов на фрагментах изомеров хлорамфеникола в основном состоянии

Известно, что на первом этапе химических реакций важную роль во взаимодействии реагирующих молекул играют электростатические взаимодействия, способствующие сближению реагирующих структур. Важен вклад электростатических взаимодействий и в диффузных процессах в сложных мембранных структурах [4,5] при взаимодействии молекул антибиотика с мембраной живой клетки, на биологические свойства которой заметное воздействие оказывают также внешние электрические поля. По этим причинам оказывается важным знание распределения эффективных зарядов на различных фрагментах молекул, знание донорно-акцепторных свойств

отдельных групп и фрагментов сложных биологически активных молекул, к которым относятся антибиотики.

В табл. 3 приведены эффективные заряды фрагментов изомеров хлорамфеникола и их комплексов с водой в основном состоянии. Результаты расчета эффективных зарядов фрагментов обнаруживают ряд общих для всех исследованных изомеров свойств. Так, электроноакцепторные свойства в основном состоянии изолированных структур проявляют нитрогруппа и дихлорацетамидный фрагмент. В комплексах с водой состава 1:3 к ним добавляются молекулы воды, участвующие в Н-связях. Все прочие фрагменты молекул, а именно бензольное кольцо и пропанольный фрагмент, а также находящийся в *пара*-положении к нитрогруппе фрагмент C₁₀O₁₁H_{25,26}, проявляют электронодонорные свойства. В этом плане нет различий между *трет*- и *эритро*-изомерами.

Образование водородных связей приводит к ослаблению электроноакцепторных свойств нитрогруппы и дихлорацетамидного фрагмента и усилению электронодонорных свойств остальных фрагментов. Следует отметить, что электронодонорные свойства в комплексах меняются незначительно, на основании чего можно заключить, что электронодонорные фрагменты изомеров хлорамфеникола в протондонорных растворителях сохраняют эффективный заряд практически неизменным. С одной стороны, такое постоянство становится понятным, если учесть, что эти фрагменты не участвуют в Н-связях, тогда как нитрогруппа и дихлорацетамидный фрагмент более всего расположены к образованию Н-связей. С другой стороны, минимумы МЭСП около атомов O₁₁ и O₁₄ (табл. 1), входящих в пропанольный

и $C_{10}O_{11}H_{25,26}$ фрагменты, с которыми возможно образование Н-связей, много слабее минимумов МЭСП у атомов кислорода нитро- и карбонильной групп. В этом случае не следует ожидать образования сильной водородной связи и, следовательно, заметного влияния на эффективные заряды этих фрагментов.

Выводы

Выполненные исследования установили следующее.

В образовании полосы поглощения хлорамфеникола в области 240–400 nm (положение, интенсивность и природа) участвует в основном нитробензольный фрагмент. В образовании поглощения в коротковолновой области спектра 200–240 nm участвует также и дихлорацетамидный фрагмент, хотя интенсивность поглощения и в этой области спектра определяет нитробензольный фрагмент.

В основном состоянии нитробензольный и хлорацетамидный фрагменты всех изомеров изолированной молекулы хлорамфеникола проявляют электроноакцепторные свойства, пропанольный фрагмент и бензольное кольцо — электронодонорные. Образование Н-связей заметно снижает электроноакцепторные свойства нитробензольного и хлорацетамидного фрагментов и меньше влияет на электронодонорные свойства бензольного кольца и фрагмента $C_{10}O_{11}H_{25,26}$. Образование комплексов с Н-связями сохраняет электронодонорные свойства пропанольного фрагмента практически неизменными.

Финансирование работы

Работа поддержана Министерством образования и науки Российской Федерации в рамках государственного задания № FSWM-2020-0033 на 2020–2024 гг.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансового или иного.

Список литературы

- [1] М.М. Шемякин, А.С. Хохлов, М.Н. Колосов, Л.Д. Бергельсон, В.К. Антонов. Химия антибиотиков, 3-е изд. (Издательство Академии наук СССР, Москва, 1961).
- [2] O. Jardetzky. *J. Biological Chemistry*, **238** (7), 2458 (1962).
- [3] D. Sajan, G.D. Sockalingum, M. Manfait, I.H. Joe, V.S. Jayakumar. *J. Raman Spectroscopy*, **39**, 1772 (2008). DOI: 10.1002/jrs.2033
- [4] Э. Гэйл, Э. Кандлифф, П. Рейнолдс, М. Ричмонд, М. Уорринг. *Молекулярные основы действия антибиотиков*, пер. с англ. Ю.В. Дудника, под ред. Г.Ф. Гаузе (Мир, Москва, 1975).
- [5] А.И. Варакин, Ю.В. Серянов, Н.В. Архипова. *Башкирский химический журн.*, **19** (1), 65 (2012).
- [6] В.Я. Артюхов, А.И. Галеева. *Известия вузов. Физика*, **29** (11), 96 (1986).
- [7] Г.В. Майер, В.Я. Артюхов, О.К. Базыль, Т.Н. Копылова, Р.Т. Кузнецова, Н.Р. Риб, И.В. Соколова. *Электронно-возбужденные состояния и фотохимия органических соединений* (Наука, Новосибирск, 1997).
- [8] R. Bonassorsi, A. Pullman, T. Scroco, J. Nomasi. *Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling*, **24** (1), 51 (1972).
- [9] T. Scroco, J. Nomasi. *Advances in Quantum Chemistry*, **11**, 115 (1978). DOI: 10.1016/S0065-3276(08)60236-1
- [10] G. Fodor, J. Kiss, J. Sallay. *J. Chemical Society*, **1858** (1951). DOI: 10.1039/JR9510001858
- [11] O. Rinco, M.H. Kleinman, C. Bohne. *Langmuir*, **17** (19), (5781) 2001. DOI: 10.1021/la010526c
- [12] M.J.S. Dewar, E.V. Zoebisch, E.F. Healy, J.J.P. Stewart. *J. American Chemical Society*, **107**, 3902 (1985).
- [13] А.И. Кигайгородский, П.М. Зоркий, В.К. Бельский. *Строение органического вещества* (данные структурных исследований 1929–1970 гг.) (Наука, Москва, 1980).
- [14] V. Ya. Artyukhov. *J. Structural Chemistry*, **19** (3), 364 (1978).
- [15] К. Райхард. *Растворители и эффекты среды в органической химии*, пер. А.А. Кирюшкина, под ред. д-ра хим. наук, проф. В.С. Петросяна (Наука, Москва, 1991).