

doi: 10.3969/j.issn.0490-6756.2017.05.027

诺氟沙星的密度泛函研究

孙婷婷, 黄菊², 何伟平¹, 王德堂^{1,3}

(1. 徐州工业职业技术学院化学工程技术学院, 徐州 221140; 2. 徐州工程学院化学化工学院, 徐州 221111;
3. 徐州工业职业技术学院江苏省化工新材料工程技术研发开发中心, 徐州 221140)

摘要: 以诺氟沙星为研究对象, 采用密度泛函理论的 B3LYP/6-311+G(d,p)方法, 进行分子结构全优化, 并对红外光谱(IR)和拉曼光谱(Raman)、前线轨道(最高占据轨道 HOMO、最低空轨道 LUMO)、净电荷分布进行了量子力学计算. 根据红外光谱(IR)和拉曼光谱(Raman)的计算结果, 对振动模式进行了指认; 根据前线轨道(HOMO、LUMO)、净电荷分布的计算结果, 讨论了诺氟沙星的 HOMO、LUMO 和分子表面电势的特点. 采用密度泛函理论的 B3LYP/6-311+G(2d,p)方法, 进行分子结构全优化, 使用 GIAO 方法计算得到核磁共振谱(NMR), 并对谱图数据进行了分析讨论.

关键词: 诺氟沙星; 密度泛函(DFT); 红外光谱(IR); 拉曼光谱(Raman); 前线轨道; 核磁共振谱(NMR)

中图分类号: O 561 文献标识码: A 文章编号: 0490-6756(2017)05-1049-06

Density functional study of norfloxacin

SUN Ting-Ting¹, HUANG Ju², HE Wei-Ping¹, WANG De-Tang^{1,3}

(1. School of Chemical Engineering, Xuzhou College of Industrial Technology, Xuzhou 221140, China;
2. School of Chemistry & Chemical Engineering, Xuzhou Institute of Technology, Xuzhou 221111, China;
3. Jiangsu Province Engineering Technology Research and Development Center of New Chemical Materials,
Xuzhou College of Industrial Technology, Xuzhou 221140, China)

Abstract: The molecule of norfloxacin was investigated with the density functional theory (DFT), and the molecular geometry was optimized by utilizing B3LYP method at the levels of 6-311+G(d,p). Based on the optimized geometry, the infrared absorption spectra (IR) and Raman scattering spectra (Raman), the frontier molecular orbital and the net charge distribution were calculated by the means of quantum mechanics. According to the calculation results of the infrared absorption spectra (IR) and Raman scattering spectra (Raman), characteristic vibrational frequencies of norfloxacin molecule were assigned. Based on the calculation results of the highest occupied orbital (HOMO), the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) and the net charge distribution, the characteristics of the highest occupied orbital (HOMO), the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) and the potential energy surface were discussed. Based on the molecular geometry optimized by utilizing B3LYP method at the levels of 6-311+G(2d,p), and applying the theory of GIAO, the nuclear magnetic resonance (NMR) was obtained and the spectral data were analyzed and discussed.

收稿日期: 2017-05-24

基金项目: 徐州工业职业技术学院科技基金 (XGY201607)

作者简介: 孙婷婷(1981-), 女, 副教授, 主要研究方向为理论计算化学和化学制药. E-mail: sunt@mail.xzcit.cn

Keywords: Norfloxacin; Density functional theory (DFT); Infrared absorption spectrum (IR); Raman scattering spectra (Raman); Frontier molecular orbital; Nuclear magnetic resonance (NMR)

1 引言

诺氟沙星是典型的氟喹诺酮类抗生素, 在医疗、水产及畜牧养殖中应用广泛^[1-3], 然而持续的生产、使用和排放使该类抗生素通过多种途径进入生态环境^[4], 在这种新的选择压力下, 环境细菌的耐药性越来越普遍, 严重影响兽医临床的治疗效果, 给人类医疗也带来了压力^[5], 目前已有大量研究开始关注诺氟沙星的环境行为和生态效应^[6-8]. 从分子水平上研究诺氟沙星的结构信息, 可以进一步深入了解该类抗生素的抗菌机制, 以便获得更加准确和全面的结果. 已有研究者通过拉曼光谱、荧光光谱对其表征进行了研究^[9-10], 但为了更加完整地分子水平上阐述诺氟沙星的有关性质, 本文利用密度泛函理论对其分子结构、红外光谱(IR)^[11]和拉曼光谱(Raman)、前线轨道(最高占据轨道 HOMO、最低空轨道 LUMO)^[12-13]、净电荷分布、核磁共振谱(NMR)等进行了相关理论研究.

2 计算方法

本研究利用 Gaussian 09 程序, 采用密度泛函方法对诺氟沙星分子进行了相关计算研究. 利用密度泛函 B3LYP 在 6-311+G(d,p) 基组水平上对分子结构进行全优化计算, 得到相应的稳定构型; 在此基础上, 通过振动分析得到了红外光谱(IR)^[14]和拉曼光谱(Raman), 通过自然键轨道 NBO 计算得到了能级和前线轨道(HOMO、LUMO)、净电荷分布. 使用 B3LYP/6-311+G(2d,p) 方法对分子结构进行全优化计算, 在此基础上使用 GIAO 方法^[15]计算得到了核磁共振谱(NMR).

3 结果及讨论

3.1 几何构型

诺氟沙星分子几何结构优化结果如图 1 所示. 经振动频率分析^[16], 证实所得分子结构无虚频, 即为稳定分子构型.

计算结果表明, 诺氟沙星分子中的喹啉环与其上的羧基、酰胺基等均位于同一平面内, 从而使得分子发生亲电或亲核取代时的位阻减少, 有利于分子反应活性的提高^[17]; 诺氟沙星分子中的哌嗪环则处于扭曲状态, 并位于上述平面外, 如图 1(b)所示.

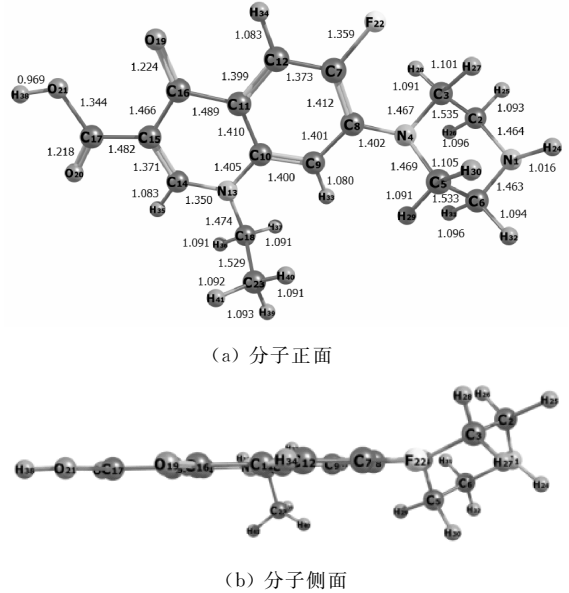
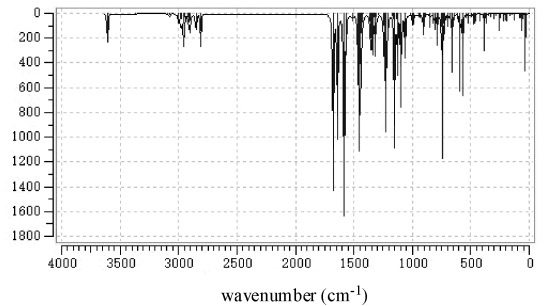


图 1 诺氟沙星分子结构(键长: Å)

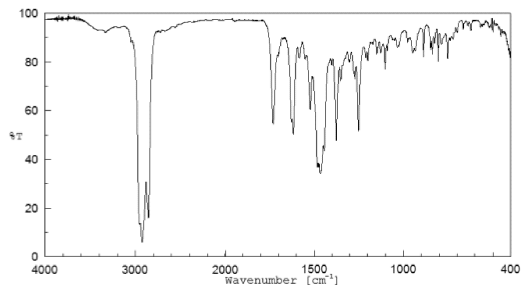
Fig. 1 The molecular structure of norfloxacin (bond length: Å)

3.2 红外光谱 (IR) 和拉曼光谱 (Raman)

本研究红外光谱(IR)和拉曼光谱的频率校正因子采用 0.9614^[18], 红外光谱(IR)、拉曼光谱(Raman)的预测结果见图 2、图 3, 主要振动模式见表 1.



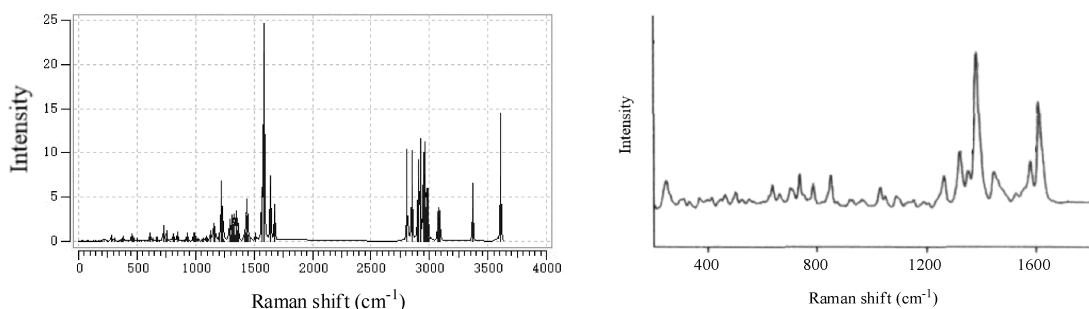
(a) 预测结果



(b) 实测结果^[19]

图 2 红外吸收光谱 (IR)

Fig. 2 Infrared absorption spectra of norfloxacin



(a) 预测结果 (b) 实测结果^[9]

图 3 拉曼散射光谱 (Raman)

Fig. 3 Raman scattering spectra of norfloxacin

表 1 诺氟沙星分子振动模式的指认

Tab. 1 Assignments of characteristic group frequencies for norfloxacin

序号	频率 (cm ⁻¹)	振动模式	序号	频率 (cm ⁻¹)	振动模式
1	613 (636)	哌嗪环变形	14	1234 (1268)	C7-F22 伸缩
2	639 (660)	C7-F22 伸缩	15	1349 (1389)	O21-C17-O20 面内弯曲
3	694 (703)	喹啉环呼吸	16	1445	喹啉环变形
4	733 (737)	喹啉环呼吸	17	1452	喹啉环变形
5	745	N1-H24 面外弯曲	18	1569	喹啉环变形
6	785 (787)	喹啉环呼吸	19	1585	喹啉环变形
7	847 (851)	哌嗪环 C-N 伸缩	20	1641	C16=O19 伸缩
8	998 (1033)	哌嗪环呼吸	21	1678	C17=O28 伸缩
9	1095 (1091)	哌嗪环变形	22	2920	甲基 H 对称伸缩
10	1096	哌嗪环呼吸	23	2954	H31-C6-H32 反对称伸缩
11	1128	O21-C17-O20 面内弯曲	24	2957	H25-C2-H26 反对称伸缩
12	1153	O21-C17-O20 面内弯曲	25	3371	N1-H24 伸缩
13	1224	喹啉环呼吸	26	3609	O21-H38 伸缩

注: 括号中的数据来源于文献^[9].

可以看出, 诺氟沙星分子红外光谱(IR)、拉曼光谱(Raman)的预测结果与文献数据规律一致. 在频率 745、1095、1128、1153、1224、1445、1452、1569、1585、1641、1678、3609 cm⁻¹等处红外光谱存在强吸收, 在频率 1224、1585、1641、2920、2954、2957、3371、3609 cm⁻¹等处拉曼光谱强度则较大. 其中, 3609 cm⁻¹处为 O21-H38 伸缩振动, 3371 cm⁻¹处为 N1-H24 伸缩振动, 2957、2954 cm⁻¹处为哌嗪环上 H-C-H 反对称伸缩, 2920 cm⁻¹处为甲基 H 对称伸缩振动, 1678、1641 cm⁻¹处为 C=O 伸缩振动, 1585、1569、1452、1445 cm⁻¹等处为喹啉环变形, 1224 cm⁻¹处为喹啉环呼吸, 1153、1128 cm⁻¹处为 O21-C17-O20 面内弯曲, 1095 cm⁻¹处为哌嗪环变形, 745 cm⁻¹处为 N1-H24 面外弯曲.

3.3 能级和前线轨道

本文计算了诺氟沙星分子能量最高的 3 个占据轨道和能量最低的 3 个空轨道的能级, 计算结果如图 4 所示. 其中, 第 84 号分子轨道为能量最

高占据轨道(HOMO), 第 85 号分子轨道为能量最低空轨道(LUMO). 根据分子轨道理论, HOMO 能级反映分子失去电子的能力, LUMO 能级反映分子获得电子的能力, 能隙 ΔE 越小, 电子越容易从 HOMO 激发到 LUMO, 分子越不稳定. 诺氟沙星分子的前线轨道能隙为 4.251 eV (即 410 kJ/mol), 可见电子有从 HOMO 跃迁到 LUMO 的趋势.

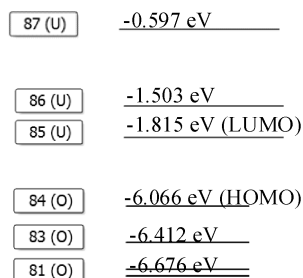


图 4 诺氟沙星分子轨道能级图
Fig. 4 Molecular orbital energies diagram of norfloxacin

诺氟沙星的前线轨道 HOMO、LUMO 及邻近轨道如图 5 所示. 从图中可以看出, HOMO、LUMO 及邻近轨道上的电子云多数呈局域分布,

HOMO 上电子云主要分布在苯环和哌嗪环上, LUMO 上电子云则主要分布在喹啉环上.

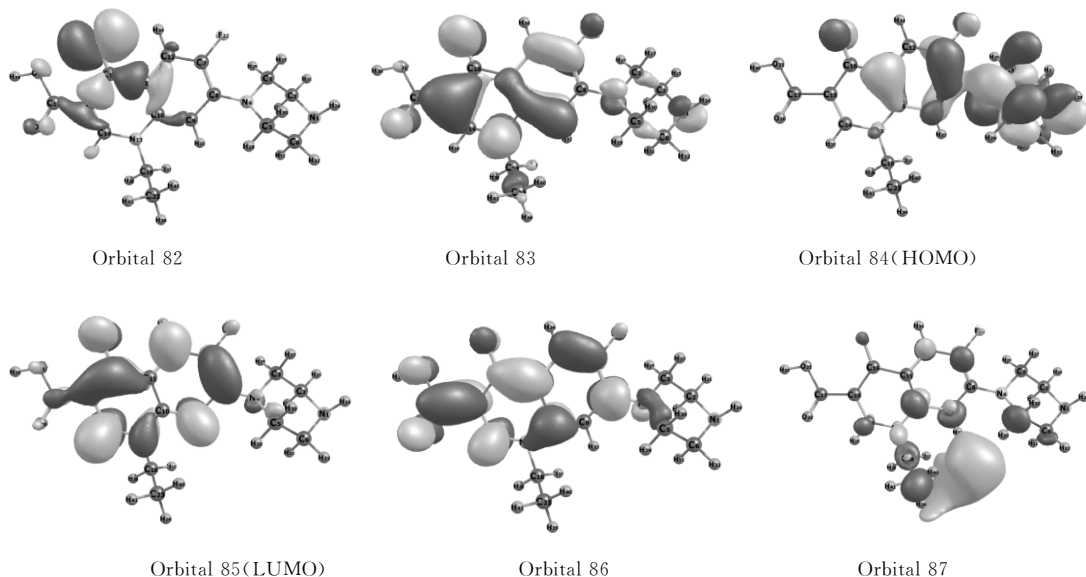


图 5 诺氟沙星分子轨道电子云分布图
Fig. 5 Molecular orbital densities of norfloxacin

经计算得诺氟沙星分子中各原子对 HOMO、LUMO 的贡献^[20]如表 2 所示. 在对 HOMO 的贡献中, 以 N4 原子轨道贡献的 32.61% 为最多, N1 次之, 贡献为 13.83%, 由此可见哌嗪环是诺氟沙

星分子中主要的电子供体部分. 诺氟沙星分子的 LUMO 主要由 C14、C12、C9 贡献, C14、C12、C9 的贡献分别为 26.83%、15.02%、14.41%, 因此喹啉环是诺氟沙星分子中主要的电子受体部分.

表 2 诺氟沙星分子最高占据轨道(HOMO)和最低空轨道(LUMO)的组成

Tab. 2 The highest occupied molecular orbital and the lowest unoccupied molecular orbital compositions

Atom	N1	C3	N4	C5	C6	C7	C8
HOMO composition (%)	13.83	2.97	32.61	4.84	-1.18	9.06	-1.77
LUMO composition (%)	-0.20	-0.12	1.81	-0.17	1.02	3.33	8.06
Atom	C9	C10	C11	C12	N13	C14	C15
HOMO composition (%)	9.03	1.89	10.29	1.77	0.54	0.18	0.22
LUMO composition (%)	14.41	-0.08	0.61	15.02	3.17	26.83	2.88
Atom	C16	C17	C18	O19	F22	H27	H30
HOMO composition (%)	0.46	-0.03	0.40	4.56	1.26	2.86	3.58
LUMO composition (%)	10.61	1.44	-1.52	8.31	0.30	0.05	0.10

3.4 净电荷分布

原子电荷是对化学体系中电荷分布最简单、最直观的描述形式之一, 在理论和实际应用中都有重要意义^[21-22]. 根据卢天等的建议^[20], NPA 电荷目前应用十分广泛, 合理性总体表现较好, 对于分子体系的量子化学研究, 使用 NPA 电荷描述较为合理. 本文使用 NPA 电荷计算诺氟沙星分子的原子净电荷分布如图 6 所示.

由图 6 可见, 由于 O 原子的电负性大, 吸电

子能力强, 所以 O 原子上均带有较多的负电荷; 相反地, 由于 H 原子的电负性小, 和 H 原子成键的 C 原子(除 C3 受 N4 作用外)则通常带有较多的负电荷. 哌嗪环上的 C5、C6、N1、C2 均为负电势区域, 则容易与正电势表面作用, 有利于亲核反应; 喹啉环共轭体系上的 C17、C15、N13、C11 均为正电势区域, 则容易与负电势表面作用, 有利于亲电反应.

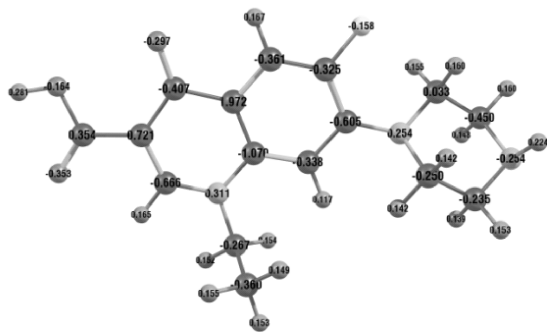


图 6 诺氟沙星分子的原子净电荷 (电荷: 10^{-19}C)
Fig. 6 Mulliken charges of norfloxacin (charge: 10^{-19}C)

3.5 核磁共振谱(NMR)

采用 B3LYP/6-311+G(2d,p) 方法对诺氟沙星分子结构进行全优化计算, 所得构型如图 7 所示. 与图 1 结构的键长数据进行比较, 最大误差为 0.003 \AA , 可见两种方法得到的稳定构型非常一致.

核磁共振谱 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 是有机化合物分子结构测定中最重要的工具. 两者相辅相成, 提供有关分子中氢及碳原子的类型、数目、相互连接方式、周围化学环境乃至空间排列等结构信息, 在确定有机化合物分子的平面及立体结构中

发挥着巨大的作用. 本文以四甲基硅烷(TMS)为内标物, 应用规范不变原子轨道 GIAO 法^[22] 计算了核磁共振化学位移 $\delta^1\text{H-NMR}$ 和 $\delta^{13}\text{C-NMR}$.

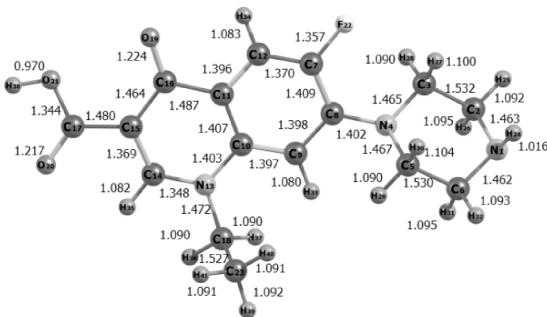


图 7 B3LYP/6-311+G(2d,p) 方法优化后的分子结构 (键长: Å)
Fig. 7 Stationary structures optimized at the B3LYP/6-311+G(2d,p) level (bond length: Å)

计算得到的化学位移 $\delta^{13}\text{C}$ 对文献值进行线性拟合得:

$$\delta^{13}\text{C}(\text{拟合}) = 0.9808 \times \delta^{13}\text{C}(\text{本文}) - 3.5861 (R^2 = 0.996) \quad (1)$$

将拟合结果与文献值比较, 所得误差列于表 4.

表 3 $^1\text{H-NMR}$ 计算结果 (ppm)

Tab. 3 $^1\text{H-NMR}$ obtained utilizing B3LYP/6-311+G(2d,p) (in ppm)

原子	H35	H34	H33	H38	H37	H36	H29, H27, H28	
本文	8.69	8.50	6.90	5.91	4.20	3.67	3.23	
原子	H31, H30	H32	H25	H26	H40	H41	H39	H24
本文	3.02	2.91	2.85	2.80	1.54	1.25	1.14	0.39

表 4 $^{13}\text{C-NMR}$ 计算结果 (ppm)

Tab. 4 $^{13}\text{C-NMR}$ obtained utilizing B3LYP/6-311+G(2d,p) (in ppm)

原子	C16	C17	C7	C14	C8	C10	C11	C12
本文	175.07	172.78	162.73	154.32	150.02	140.61	131.35	121.92
文献[17]	176.06	166.05	154.07	148.31	146.00	137.17	118.94	111.14
拟合误差 (%)	-4.48	-0.08	1.26	-0.39	-1.72	-2.15	5.18	4.21
原子	C15	C9	C5	C3	C18	C6	C2	C23
本文	114.98	114.59	55.72	55.72	51.43	50.47	49.76	14.32
文献[17]	106.96	105.43	50.74	50.74	48.94	45.31	45.31	14.22
拟合误差 (%)	1.89	3.00	-0.26	-0.26	-5.22	0.28	-1.26	-30.87

由表 4 可见, C23 的拟合结果严重偏离文献值, 误差次大的是 C18, 这可能是 C23、C18 与其他 C 原子的化学环境不一样引起的, 即其他 C 原子均处于共轭体系环境中而 C23、C18 不是. 剔除 C23、C18, 将其他 C 原子的 $\delta^{13}\text{C}$ 对文献值重新进

行拟合得:

$$\delta^{13}\text{C}(\text{拟合}) = 0.9994 \times \delta^{13}\text{C}(\text{本文}) - 6.2028 (R^2 = 0.995) \quad (2)$$

经计算, 重新拟合后所得结果的最大误差为 5.15% (C11 的 $\delta^{13}\text{C}$), 较剔除 C23、C18 前有一定

的改善,故所得模型可较好地预测其他 C 原子的 $\delta^{13}\text{C}$ 值。

4 结 论

利用密度泛函方法 B3LYP/6-311+G(d,p)、B3LYP/6-311+G(2d,p)对诺氟沙星分子进行了理论计算,得出了诺氟沙星的分子结构、红外光谱(IR)和拉曼光谱(Raman)、前线轨道(HOMO、LUMO)、净电荷分布、核磁共振谱(NMR)。研究结果表明:

(1) 诺氟沙星分子中的喹啉环与其上的羧基、醌基等均位于同一平面内,而乙基、哌嗪环则位于平面外。

(2) 获得诺氟沙星的红外光谱(IR)和拉曼光谱(Raman)数据,并指认了不同频率的振动模式。

(3) 由前线轨道分析,可知哌嗪环是分子中主要的电子供体部分,喹啉环是分子中主要的电子受体部分。

(4) 诺氟沙星分子中的 C23、C18,由于不在共轭体系环境中,其化学位移 $\delta^{13}\text{C}$ 的变化规律较其他 C 原子的 $\delta^{13}\text{C}$ 有较大差异,故拟合预测时宜分别进行。

参考文献:

[1] 邹建平,尚乃英,郑爱娟. 诺氟沙星治疗大肠埃希菌感染性腹泻的临床效果研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25: 4161.

[2] 张雅斌,张祚新,郑伟,等. 诺氟沙星在鱼类细菌性疾病中的应用研究[J]. 大连海洋大学学报, 2000, 15: 79.

[3] 王宏,韦秋奖,陈智岗,等. 实验猕猴细菌性痢疾的治疗[J]. 中国兽医杂志, 2016, 52: 97.

[4] 尉小旋,陈景文,王如冰,等. 氧氟沙星和诺氟沙星的水环境光化学转化: pH 值及溶解性物质的影响[J]. 环境化学, 2015, 34: 448.

[5] 彭金菊,马驿,杨明,等. 诺氟沙星诱导水生细菌产生耐药性的最低选择浓度的调查[J]. 中国兽药杂志, 2009, 43: 12.

[6] 张杰. 诺氟沙星的土壤环境行为及生态效应研究[D]. 南京: 南京农业大学, 2008.

[7] 王朋,温蓓,张淑贞. 诺氟沙星对芽期玉米的毒性和氧化损伤研究[J]. 生态毒理学报, 2010, 5: 849.

[8] 张劲强,董元华. 诺氟沙星在 4 种土壤中的吸附-解吸特征[J]. 环境科学, 2007, 28: 2134.

[9] 任毅华,周光明,吴捷,等. 诺氟沙星与 DNA 的拉曼光谱研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2009, 29: 2980.

[10] 徐莉英,俞文清. 诺氟沙星的荧光光谱研究及其应用[J]. 光谱学与光谱分析, 2004, 24: 1615.

[11] 陈自然,徐友辉,何展荣,等. 磷掺杂石墨烯的结构、光谱及电学性质[J]. 四川大学学报: 自然科学版, 2016, 53: 587.

[12] 何伟平,黄菊,王德堂,刘晓静. 苯乙烯与苯酚反应的前线轨道理论分析[J]. 原子与分子物理学报, 2017, 34: 231.

[13] 漆文胜,王海峰,李权,等. 双异戊烯基黄酮分子的光谱和热力学性质研究[J]. 四川大学学报: 自然科学版, 2016, 53: 389.

[14] 陈自然,徐友辉,何展荣,等. 新型含马来酰亚胺环氧树脂固化剂分子的结构、光谱和热力学性质研究[J]. 原子与分子物理学报, 2017, 34: 225.

[15] 何伟平,黄菊,王德堂,等. 苯乙烯的密度泛函研究[J]. 四川大学学报: 自然科学版, 2016, 53: 1322.

[16] 何伟平,黄菊,王德堂,等. 正构烷基酚热力学性质的构效关系[J]. 化工学报, 2015, 66: 67.

[17] 郭金福,黄东枫,屈凌波,等. 五味子素 A、B 和五味子丙素的密度泛函研究[J]. 分子科学学报, 2009, 25: 136.

[18] 易军,陈鸿博,魏光,等. 氧原子簇 Oxy ($x=2\sim 6$, $y=-1\sim 2$) 的结构、能学与光谱性质[J]. 化学物理学报, 2001, 14: 65.

[19] Yamaji T, Saito T, Hayamizu K, *et al.* Spectral database for organic compounds, SDBS [DB/OL]. Japan: National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), 2014. http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/cre_index.cgi

[20] 卢天,陈飞武. 原子电荷计算方法的对比[J]. 物理化学学报, 2012, 28: 1.

[21] Lu T, Chen F W. Calculation of molecular orbital composition [J]. Acta Chim Sinica, 2011, 69: 2393.

[22] Ditchfield R. Self-consistent perturbation theory of diamagnetism: I. a gauge-invariant LCAO method for NMR chemical shifts [J]. Mol Phys, 1974, 27: 789.