

01

## Квантово-химическое исследование спектра поглощения нейтральной и заряженной форм натриевой соли бензилпенициллина

© О.К. Базыль<sup>1</sup>, Е.Н. Бочарникова<sup>1,¶</sup>, О.Н. Чайковская<sup>1,2</sup>, Г.В. Майер<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Томский государственный университет,  
Томск, Россия

<sup>2</sup>Институт электрофизики Уральского отделения Российской академии наук,  
Екатеринбург, Россия

e-mail: bocharnikova.2010@mail.ru

Поступила в редакцию 15.02.2024 г.

В окончательной редакции 11.06.2024 г.

Принята к публикации 16.06.2024 г.

Методами спектроскопии и квантовой химии исследована природа спектров поглощения и распределения заряда бензилпенициллинов. Оптимизирована предполагаемая пространственная структура комплекса аниона натриевой соли бензилпенициллина с водой состава 1 : 3. Установлено, что поглощение в длинноволновой и средней областях спектра связано с пенам-фрагментом исследуемой молекулы. Интенсивность коротковолновой части спектра преимущественно сформирована электронными переходами бензольной части молекулы. Рассчитано и проанализировано распределение эффективных зарядов на фрагментах бензилпенициллина, его аниона и их комплексов с водой с целью определения протонноакцепторных свойств фрагментов молекулы и изменения их при переходе от нейтральной молекулы бензилпенициллина к его аниону, а также при комплексообразовании. В нейтральной молекуле бензилпенициллина донорные свойства пенам-фрагмента значительно превосходят свойства бензильного фрагмента, а боковая цепь обладает более высокой акцепторной способностью, чем карбоксильная группа. Образование водородных связей в молекуле бензилпенициллина заметно снижает как донорные свойства пенам-фрагмента, так и акцепторные свойства боковой цепи. Изменения на бензильном и карбоксильном фрагментах менее существенны. Исследование донорно-акцепторных свойств фрагментов анионной формы бензилпенициллина показало, что главное отличие заряженной формы состоит в существенном изменении протондонорных свойств фрагментов молекулы. Пенам-группа становится практически нейтральной, а главным протонноакцепторным центром анионной формы становится группа COO.

**Ключевые слова:** натриевая соль бензилпенициллина (benzylpenicillin sulfoxide), спектр поглощения, эффективные заряды, протонноакцепторные свойства, комплексы с H-связью.

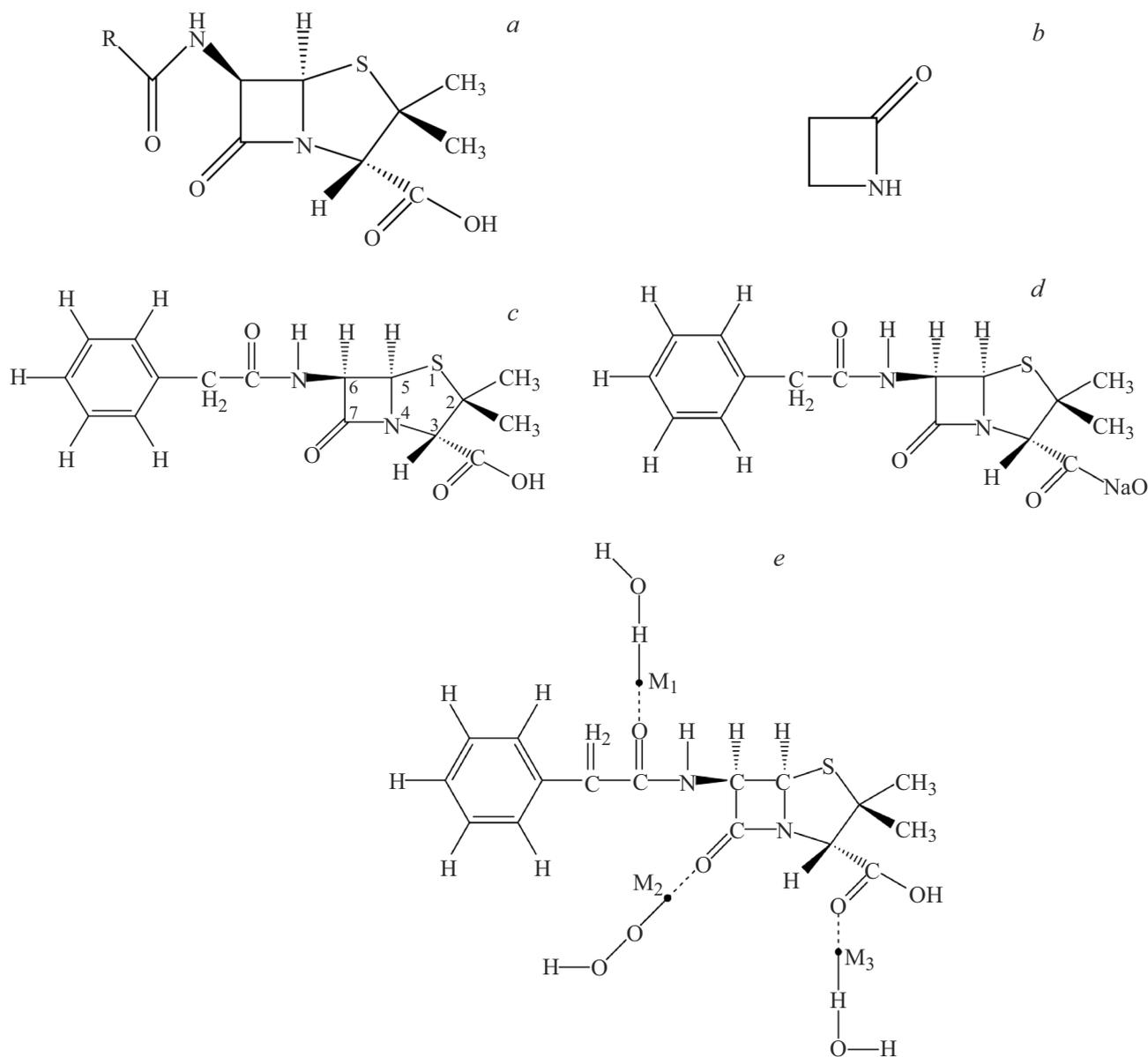
DOI: 10.61011/OS.2024.07.58891.6033-24

### Введение

Одной из актуальных проблем физической химии является установление связи фармакологической активности молекулярных систем с их электронным и пространственным строением и спектральными проявлениями. Установление таких взаимосвязей в перспективе позволит сравнить задачи не только терапевтического мониторинга, но и целенаправленного синтеза новых лекарственных веществ.

Пенициллины — обширная группа антибиотиков, содержащая  $\beta$ -лактамный цикл (рис. 1). Фармакологические свойства молекул этого класса определяет так называемая пенам-группа, представляющая собой соединенные общей связью  $\beta$ -лактамный и тиазолидиновый циклы (рис. 1). Натриевая соль бензилпенициллина (пенициллин G, PCNG) является природным антибиотиком, применяемым при лечении крупозной и ожоговой пневмоний, плеврита, перитонита, раневых и гнойных инфекций кожи, мягких тканей, слизистых оболочек и

других заболеваний [1]. Относительно механизма биологического действия пенициллинов известно, что они подавляют синтез фермента пептидогликана, являющегося основным компонентом стенки клеток бактерий, приводя к их гибели [2,3]. Молекула PCNG содержит различные кислотно-основные функциональные группы, имеющие выраженный кислотный характер (карбоксильная, сульфоновая), основной — аминная, аминотиазольная, слабо участвующие в кислотно-основных взаимодействиях — фенольная и амидная. Константа диссоциации PCNG равна 2.56, поэтому в водных растворах (при pH около 5) антибиотик ведет себя как органическая кислота, а в крови человека (при pH около 7) присутствует в виде одно- или двухзарядных анионов [4]. Межмолекулярные взаимодействия в сложных системах „вода—антибиотик“ определяют растворимость лекарственного соединения и его способность вступать в различные биохимические превращения [5,6]. Повышенное внимание в настоящее время уделяется вопросам управления свойствами лекарственных веществ



**Рис. 1.** Структура пенициллина: (а) ядро, общий вид, (b)  $\beta$ -лактамный цикл, (c) бензилпенициллин, (d) натриевая соль бензилпенициллина (PCNG), (e) комплекс нейтральной молекулы PCNG ( $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$  — положение минимумов МЭСП).

непосредственно в структуре. Большое значение имеют исследования кооперативного действия функциональных групп в структуре [7]. Управление структурной организацией позволяет получать биофункциональные инъекционные лекарственные препараты нового поколения.

Антимикробная активность любого антибиотика в значительной мере зависит от двух факторов: его геометрии, которая определяет возможность вписывания биоактивного фрагмента антибиотика в активный центр фермента стенки бактерии-мишени (принцип „ключ–замок“) и его химической реакционной способности. Авторы [8,9] установили, что на первом этапе действия антибиотика важна его химическая реакци-

онная способность, а структура антибиотика занимает второе место. В подобной ситуации важен каждый из названных факторов и с нашей точки зрения трудно отдать первенство какому-то из них.

Несмотря на давнее открытие, успешное практическое применение и многочисленные исследования пенициллина и антибиотиков на его основе, представляет большой интерес и важность изучение взаимосвязи химической и геометрической структур с антибактериальной активностью, выявление свойств лекарственных соединений, ответственных за антибактериальную активность. Выбор водорастворимого бензилпенициллина, утратившего в настоящее время свое широкое использование в терапии, в качестве объекта исследования объясня-

ется следующими причинами. Во-первых, в настоящий момент физико-химические свойства молекулы пенициллина G достаточно хорошо изучены экспериментально и теоретически [10–12]. Но, по большей части, эти исследования посвящены синтезу и фармакологическим свойствам антибиотиков. Расчеты спектров поглощения, их интерпретация и особенности спектров растворов этого класса антибиотиков нам не известны. Изучение электронных переходов способствует более глубокому пониманию результатов воздействия электромагнитного излучения на вещество, в частности на фотолиз молекул PCNG, разрушающих биологическую активность антибиотика.

Во-вторых, PCNG входит в состав полусинтетических антибиотиков  $\beta$ -лактамного цикла, участвует в формировании антибактериальных свойств этих соединений, т.е. оказывает влияние на изменение его антибактериальной активности. С большой вероятностью можно утверждать, что на расстояниях, превышающих длину химических связей, но недостаточных для обменного взаимодействия, главную роль во взаимодействии между частицами играют электростатические взаимодействия. Поэтому знание распределения электронной плотности на фрагментах молекул антибиотика (и рецепторах ферментов бактериальной стенки) позволит выделить активные области взаимодействия антибиотик-рецептор и послужит обоснованному построению комплексов между молекулами антибиотика и рецепторами ферментов клеточной стенки, а также позволит конкретизировать представление о механизме этого взаимодействия. Подобного рода исследования немногочисленны [13].

В-третьих, известно, что молекулы пенициллинового ряда в чистом виде подвержены фотолизу главным образом по  $\beta$ -лактамному циклу, что приводит к потере биологической активности, поэтому на практике используют их соли, которые в воде диссоциируют с образованием анионов антибиотиков. Таким образом, спектр поглощения водного раствора PCNG в области спектра с  $\lambda > 200$  nm является спектром аниона PCNG, который, в свою очередь, образует комплексы с H-связями с молекулами воды.

Исходя из сказанного выше, цель наших исследований состояла в квантово-химическом исследовании водных растворов натриевой соли бензилпенициллина: интерпретация спектра поглощения PCNG, его аниона и их комплексов с водой с привлечением расчетов карт методом молекулярного электростатического потенциала (МЭСП) для обоснования геометрии и состава комплексов. Учитывая роль электростатического взаимодействия на начальном этапе взаимодействия молекул, данные о распределении эффективных зарядов на фрагментах взаимодействующих молекул определяют протоноакцепторные свойства активных фрагментов PCNG и могут предсказать механизм взаимодействия молекул антибиотиков с окружающей средой. Поэтому в задачу наших исследований был включен расчет распределения эффективных зарядов на фрагментах нейтральных и

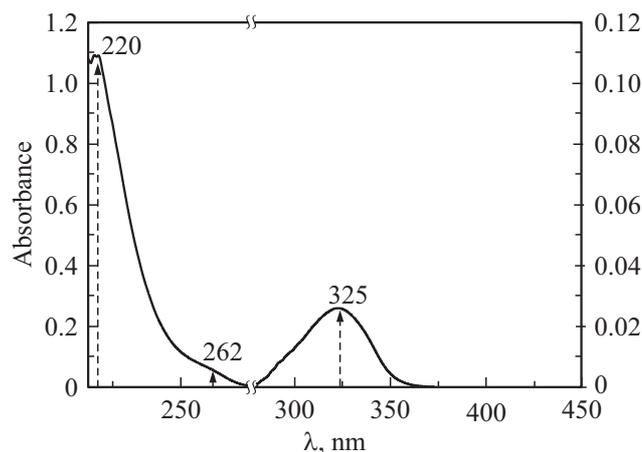


Рис. 2. Спектр поглощения водного раствора PCNG.

заряженных молекул PCNG и их комплексов для оценки донорно-акцепторных свойств этих фрагментов.

## Методика исследования

### Экспериментальная часть

Вещество производства Sigma-Aldrich (CAS Number: 69-57-8) PCNG представлено в виде порошка белого цвета, слабо растворимого в воде. Спектральные характеристики раствора PCNG ( $1.7 \times 10^{-5}$  M) в воде зарегистрированы при комнатной температуре 20°C на спектрофотометре VARIAN Cary 5000 Scan UV-VIS-NIR (AgilentTech, США-Нидерланды-Австралия). Для измерений спектров использовалась кварцевая кювета с длиной оптического пути 1 cm.

Экспериментальный спектр поглощения водного раствора PCNG приведен на рис. 2, его можно разделить на несколько областей, резко отличающихся по интенсивности. Так, оптическая плотность длинноволновой полосы спектра поглощения в этой области не превышает  $D_{\max} \approx 0.025$ . Коротковолновая часть — участок спектра поглощения высокой интенсивности с хорошо обозначенным максимумом на длине волны  $\sim 220$  nm ( $D_{\max} \approx 1.1$  при концентрации  $1.7 \times 10^{-5}$  M).

Методом дифференциальной спектроскопии выделены максимумы полос в экспериментальном спектре поглощения водного раствора натриевой соли бензилпенициллина в области 325, 262 и  $\sim 220$  nm.

### Квантово-химические расчеты

Квантово-химические расчеты выполнены полуэмпирическим методом частичного пренебрежения дифференциальным перекрыванием (ЧПДП) с оригинальной параметризацией [14]. Метод реализован в пакете программ, созданном в отделе фотоники Сибирского физико-технического института при Томском

государственном университете. Названный пакет программ ориентирован на исследование спектрально-люминесцентных свойств многоатомных молекул и фотохимических процессов в них и многократно проверен на различных классах химических соединений. Программы пакета рассчитывают электронные спектры синглетных и триплетных возбужденных состояний, спектры наведенного поглощения, флуоресценцию и физико-химические свойства молекул (распределение электронной плотности на атомах и химических связях, дипольный момент в основном и возбужденных состояниях, а также протонноакцепторную способность молекулы в основном и возбужденных состояниях методом МЭСП [15,16]).

Для создания модели геометрии структуры молекулы была использована программа ChemDraw Ultra. Метод оптимизации геометрии в варианте Austin Model 1 (остиновская модель № 1 или AM1) [17,18] был определен при помощи программ Chem3D Ultra и Hyper Chem.

## Результаты и обсуждение

### 1. Геометрия изолированной молекулы PCNG и комплекса с водой

Для понимания механизма воздействия PCNG на бактерию необходимы исследования на молекулярном уровне. Подобные исследования предполагают знание структурных особенностей конформаций PCNG и связи пространственного строения антибиотика с биологической активностью. Большинство методов определения конформации молекул базируются на поисках геометрических структур с наименьшей полной энергией системы, а критерием верного определения их являются рентгеноструктурные данные, полученные для кристаллической структуры вещества. Поскольку в подавляющем числе случаев антибиотика, в том числе PCNG, на практике применяются в виде растворов, случаются несоответствия наблюдаемых свойств растворов свойствам вещества в твердой фазе. Декстер [19] отмечал, что конформация молекулы PCNG находится в большой зависимости от влияния локальной среды (растворителя). По мнению [12,13] на активность PCNG оказывает влияние также состав боковой цепи и карбоксильная группа.

Первый этап любого квантово-химического расчета предполагает по возможности точный расчет геометрии исследуемой молекулы. Знакомство с литературными данными показало, что на первом этапе расчетов геометрии PCNG основное внимание исследователей было сосредоточено на изучении строения пенам-группы. Исследования были инициированы В. Рао (V.S.R. Rao) с сотрудниками, главные результаты которых изложены в обзоре [20].

Из расчетов полной энергии молекул биологически активных пенициллинов (в том числе и молекулы

PCNG) авторы исследований [20] сделали следующие выводы.

1) Биологически активные конформации имеют компактную структуру, которой чаще всего присуща минимальная полная энергия (так называемый глобальный минимум).

2) Было показано, что гибкость тиазолидинового цикла, меняя пространственное положение COOH-группы, влияет на биологическую активность антибиотика. То есть в создании биологической активности участвует не только пенам-группа, но и карбоксильная группа.

3) Было введено понятие двух типов тиазолидинового кольца: псевдоаксиальная и псевдоэкваториальная конформации. В псевдоаксиальной конформации атом  $S_3$  тиазолидинового кольца выходит из плоскости этого кольца, в псевдоэкваториальной — из плоскости выходит атом S (рис. 1). При этом экспериментально было установлено, что в твердом состоянии возможно одновременное существование обеих конформаций, в то время как в растворе преимущество имеет псевдоэкваториальная конформация [10,11]. Однако названное соответствие расчетных рентгеноструктурным данным не всегда подходит при рассмотрении свойств молекул в растворе. Гибкость тиазолидинового цикла приводит также к выходу из молекулярной плоскости лактамного атома азота, создавая неопределенность при выборе его гибридизации между  $sp^2$ - и  $sp^3$ -типами.

Согласно рентгеноструктурным исследованиям, Р. Вудворд (R.B. Woodward) ввел параметр стереометрии азота  $\beta$ -лактамного цикла как высоту  $h$  треугольной пирамиды с азотом в ее вершине. Высота пирамиды определяет прочность амидных связей в  $\beta$ -лактамном цикле, разрыв любой из которых разрушает антибактериальную активность антибиотика [2]. По данным Р. Вудворда в пенамах  $h = 0.4-0.5 \text{ \AA}$ , т.е. гибридизация  $\beta$ -лактамного азота относится к  $sp^3$ -типу. Величина  $h$ , рассчитанная различными квантово-химическими методами, согласно [10], для PCNG меняется от 0.17 до 0.48  $\text{ \AA}$ . И хотя степень выхода атома азота из плоскости  $\beta$ -лактамного фрагмента приводит к увеличению его взаимодействия с  $\pi$ -системой ароматической части молекулы, оказывая влияние на распределение эффективных зарядов на фрагментах, роль этого фактора в возникновении антибактериальной активности в настоящее время достоверно не установлена [1].

Расчеты геометрических параметров ряда пенициллинов несколькими полуэмпирическими методами с целью определения конформации молекулы PCNG [10] показали, что различные методы не дают единой конформации: так, методы MNDO и MINDO/3 в качестве основной дают псевдоэкваториальную, а метод AM1 — псевдоаксиальную конформацию, тогда как геометрическая структура, полученная методом CNDO/2, не принадлежит ни к одной из выше названных конформаций.

**Таблица 1.** Величина минимумов МЭСП ( $U$ ) протоноакцепторных центров молекулы *PCNG* и его аниона в основном состоянии

Протоноакцепторный центр	$U$ , kJ/mol	
	<i>PCNG</i>	Анион <i>PCNG</i>
О (боковая цепь)	-378	-581
О (пенам)	-329	-602
О (COOH или COO)	-346	-1100

Наши расчеты оптимизации геометрии *PCNG* методом AM1 дают псевдоэваториальную конформацию с пирамидальностью лактамного атома, не превышающей  $\sim 0.20 \text{ \AA}$ , что ближе к гибридизации  $sp^2$ -типа. Вариации величины  $h$  при расчете методом ЧПДП не влияли существенно на величины эффективных зарядов, но изменяли энергию электронных переходов в возбужденные состояния, особенно это коснулось  $S_0 \rightarrow S_1$ -перехода *PCNG* и его комплекса с водой: изменение  $h$  на  $0.1 \text{ \AA}$  изменяло  $\lambda$  ( $S_0 \rightarrow S_1$ ) на  $22 \text{ nm}$ .

При построении пространственной геометрии комплексов с Н-связями учитывались два момента. Использование рассчитанных координат минимумов МЭСП позволило более обосновано определить направление подхода молекул воды к протоноакцепторным центрам молекулы *PCNG* и ее аниона. Учтено также условие образования сильной Н-связи, согласно которому атомы, участвующие в Н-связи, должны располагаться на одной прямой. Межатомные расстояния для данного типа водородной связи взяты согласно [21].

## 2. Интерпретация полос поглощения изолированной молекулы *PCNG* и комплекса аниона с водой

Выше отмечалось, что *PCNG* не растворяется в неполярных растворителях, а в водных растворах существует в форме аниона. При этом, скорее всего, такая активная частица как анион в водном растворе образует комплексы с Н-связями с молекулами воды. В результате этого экспериментальный спектр поглощения является спектром комплексов, и правильность расчетов необходимо сопоставлять именно с этим спектром. Прежде чем перейти к интерпретации спектра поглощения комплекса аниона *PCNG* с водой, необходимо определить его геометрию.

Поэтому на первом этапе был выполнен расчет величин минимумов МЭСП, который позволил определить активные протоноакцепторные центры молекулы *PCNG* и состав комплекса. В табл. 1 приведены величины минимумов МЭСП нейтральной молекулы *PCNG* и ее аниона. МЭСП является интегральной характеристикой взаимодействия протона с пространственно распределенным зарядом молекулы, однако, имея в виду лока-

лизацию минимума МЭСП вблизи отдельного атома, можно говорить о МЭСП данного атома. Согласно расчету, нейтральная молекула *PCNG* и ее анион имеют три протоноакцепторных центра: атомы кислорода карбонильных групп боковой цепи,  $\beta$ -лактамной группы и карбоксильного фрагмента. Отрицательный заряд меньшей величины несут атомы азота  $\beta$ -лактамного фрагмента и боковой цепи, а также кислород гидроксильной группы карбоксила. Однако величина заряда этих центров меньше эффективных зарядов карбонильных атомов кислорода, а расположение этих центров таково, что близлежащие положительные заряды блокируют их отрицательный заряд, в результате величины МЭСП оказываются на порядок меньше величины МЭСП карбонильных атомов кислорода. Полученные наибольшие величины минимумов МЭСП протоноакцепторных центров позволяют утверждать, что в протонодонорных растворителях пенициллины могут образовывать комплексы состава 1 : 3.

Переход от нейтральных молекул к их анионной форме увеличивает значения МЭСП на протоноакцепторных центрах, меняя соотношение величин МЭСП между этими центрами по сравнению с нейтральной формой: в нейтральной молекуле наибольшая протоноакцепторная способность связана с кислородом боковой цепи, в анионе *PCNG* — с COO-группой (табл. 1). Как следует из рис. 1, бензильный и боковой (C=O- и N-H-группы) фрагменты молекулы пенициллина являются практически ароматической структурой, тогда как пенам-группа, обеспечивающая биологическую активность, является фрагментом не ароматическим и неплоским [10], что в целом делает молекулу *PCNG* неплоской и затрудняет интерпретацию полос спектра поглощения по орбитальному принципу, позволяя только отнесение выделенных электронных переходов спектра поглощения к определенному фрагменту молекулы. Отнесение поглощения на  $262 \text{ nm}$  к пенам-фрагменту аниона *PCNG* согласуется с экспериментальным спектром этой группы [22].

Поэтому при интерпретации экспериментальных спектров поглощения водных растворов *PCNG* мы сочли возможным разделить молекулу следующим образом: бензильный фрагмент (фенил +  $\text{CH}_2$ ), боковая цепь (связи C=O + N-H), пенам-группа, карбоксильная группа. В табл. 2 приведены рассчитанные и экспериментальные спектры поглощения комплекса аниона *PCNG* +  $3\text{H}_2\text{O}$ .

Согласно расчету, полосу с максимумом  $325 \text{ nm}$  в спектре поглощения комплекса аниона *PCNG* с водой (рис. 2) образуют два электронных перехода.  $S_0 \rightarrow S_1$ -переход связан с перераспределением электронной плотности между кислородами COO-группы аниона и карбонильной группой пенам-фрагмента, а также перераспределением электронной плотности в пенам-фрагменте. Электронный переход  $S_0 \rightarrow S_2$  (в соответствии с молекулярными орбиталями (МО), его образующими) можно сопоставить  $n \rightarrow \pi^*$ -переходу карбонильной группы пенам-фрагмента.

**Таблица 2.** Рассчитанные и экспериментальные спектры поглощения комплексов с водой *PCNG* и его аниона

Расчет								Эксперимент	
Состояние	$E_i, \text{cm}^{-1}$	$\lambda, \text{nm}$	$f$	Состояние	$E_i, \text{cm}^{-1}$	$\lambda, \text{nm}$	$f$	$E_i, \text{cm}^{-1}$	$\lambda, \text{nm}$
<i>PCNG</i> + 3H <sub>2</sub> O				анион <i>PCNG</i> + 3H <sub>2</sub> O					
$S_1$	33060	303	0.002	$S_1$	31010	322	0.007	30770	325
$S_2$	35130	285	0.001	$S_2$	36990	278	0.004		
$S_3$	36570	273	0.009	$S_3$	37580	266	0.007	38170	262
$S_4$	37860	264	0.003	$S_4$	37700	265	0.020		
$S_5$	38390	260	0.022	$S_5$	40160	249	0.015		
$S_6$	41710	240	0.039	$S_6$	40870	245	0.092		
$S_7$	45000	222	0.029	$S_7$	42910	233	0.000		
$S_8$	45210	221	0.119	$S_8$	43260	231	0.226	45750	220
$S_{14}$	50910	196	0.713	$S_{23}$	50920	196	0.485	48780	205 [23]
$S_{15}$	51430	194	0.547	$S_{31}$	53130	188	0.411		

$E_i$  — энергия электронного перехода,  $\lambda$  — длина волны,  $f$  — сила осциллятора электронного перехода.

**Таблица 3.** Рассчитанные спектры поглощения *PCNG* и его аниона

Состояние	$E_i, \text{cm}^{-1}$	$\lambda, \text{nm}$	$f$	Состояние	$E_i, \text{cm}^{-1}$	$\lambda, \text{nm}$	$f$
<i>PCNG</i>				анион <i>PCNG</i>			
$S_1$	32830	305	0.003	$S_1$	32100	312	0.005
$S_2$	35870	279	0.009	$S_2$	35880	279	0.006
$S_3$	36820	272	0.003	$S_3$	36370	276	0.007
$S_4$	38370	261	0.006	$S_4$	38240	262	0.005
$S_5$	41740	240	0.001	$S_5$	40000	250	0.010
$S_6$	44410	225	0.004	$S_6$	43420	230	0.013
$S_7$	44900	223	0.140	$S_7$	44070	227	0.158
$S_8$	45770	219	0.040	$S_8$	44120	227	0.071
$S_{15}$	50750	197	0.736	$S_{21}$	50150	199	0.663
$S_{17}$	51730	193	0.396	$S_{25}$	51220	195	0.634

$E_i$  — энергия электронного перехода,  $\lambda$  — длина волны,  $f$  — сила осциллятора электронного перехода.

Границы поглощения полосы с максимумом на 262 nm трудно определить из-за близости интенсивного поглощения на 220 nm. Предположительно границы этой полосы поглощения лежат в пределах  $\sim 260$ –300 nm. Исходя из этого, поглощение в этой области спектра *PCNG* образовано электронными переходами из основного в состояния  $S_3$ – $S_6$  (табл. 2). Анализ вклада и локализации МО, образующих электронные переходы  $S_0 \rightarrow S_3$ ,  $S_0 \rightarrow S_5$ ,  $S_0 \rightarrow S_6$ , показал, что они в основном связаны с различными частями пенам-фрагмента, и это отнесение поглощения на 262 nm согласуется с экспериментальным спектром [22]. В этой же области

спектра находится электронный переход  $S_0 \rightarrow S_4$ , образованный МО фенильного кольца, который по энергии и силе осциллятора может быть сопоставлен полосе поглощения бензола в воде на 254 nm [23]. Сравнение числа, вклада конфигураций и интенсивностей электронных переходов, образующих полосу поглощения на 262 nm, позволяет утверждать, что интенсивность данной полосы поглощения по большей части сформирована электронными переходами, локализованными на пенам-фрагменте. Таким образом, полосы поглощения на 325 и 262 nm в большей степени определяются не ароматической частью *PCNG*.

Таблица 4. Эффективные заряды ( $Q$ ) фрагментов молекулы  $PCNG$ , его аниона и их комплексов с водой

Структура	$Q, e$				
	Фрагменты				
	бензил	боковая цепь	пенам (COO-)	COOH	3H <sub>2</sub> O
$PCNG$	0.032	-0.149	0.147	-0.030	—
$PCNG + 3H_2O$	0.028	-0.108	0.077	-0.007	0.010
Анион $PCNG$	0.004	-0.152	-0.007	-0.849	—
Анион $PCNG + 3H_2O$	0.011	-0.154	0.005	-0.863	-0.001

Поглощение в области 220 nm (рис. 2) принадлежит бензольному кольцу, характер молекулярных орбиталей, которые его образуют, сходен с распределением заряда в состоянии  $S_{23}$  для Н-связанного комплекса  $PCNG$  (табл. 2).

Дифференцирование контура коротковолновой части экспериментального спектра поглощения выделяет в ней одну полосу поглощения с интенсивностью, значительно превосходящей интенсивность длинноволновой полосы поглощения. Расчет включает в состав коротковолновой области спектра слабые полосы (электронные переходы в возбужденные состояния  $S_9 - S_{22}$  из основного, в табл. 2 не приведены), связанные с пенам-фрагментом, но интенсивность поглощения на 220 nm создает переход  $S_0 - S_8$ , локализованный на фенильном фрагменте, как и электронные переходы в возбужденные состояния  $S_{23}$  и  $S_{31}$  из основного. При этом переходы  $S_0 \rightarrow S_{23}$  ( $\pi\pi^*$ ) и  $S_0 \rightarrow S_{31}$  ( $\pi\pi^*$ ) по характеру перераспределения электронной плотности на фенольном кольце соответствуют коротковолновой полосе поглощения водного раствора бензола на 205 nm [23].

Анализ природы и локализации электронных переходов в спектрах комплексов нейтральной и заряженной форм  $PCNG$  и их изолированных молекул показал (табл. 2 и 3), что образование Н-связанных комплексов не вызывает существенных изменений спектра поглощения. Для большинства электронных переходов образование комплекса энергия электронных переходов в изолированной молекуле понижается и увеличивается интенсивность электронных переходов. Эти изменения не должны существенно повлиять на вид спектра поглощения изолированных молекул нейтральной и заряженной форм  $PCNG$ .

В табл. 4 приведены эффективные заряды фрагментов исследуемых молекул. Расчет распределения эффективных зарядов в изолированной нейтральной молекуле  $PCNG$ , показал, что пенам- и бензильный фрагменты проявляют донорные свойства, а боковая цепь и карбоксильная группа — акцепторные. Отметим, что в нейтральной молекуле  $PCNG$  донорные свойства пенам-фрагмента значительно превосходят свойства бензильного фрагмента, а боковая цепь обладает более

высокой акцепторной способностью, чем карбоксильная группа. Образование водородных связей в молекуле  $PCNG$  заметно снижает как донорные свойства пенам-фрагмента, так и акцепторные свойства боковой цепи. Изменения на бензильном и карбоксильном фрагментах менее существенны.

В анионе  $PCNG$  фрагмент боковой цепи и COO-группа сохраняют акцепторные свойства, заметно усиливая их. При этом приоритет принадлежит COO-группе, на которой сосредоточена большая часть отрицательного заряда аниона  $PCNG$ . Образование комплекса аниона  $PCNG$  с молекулами воды делает пенам-группы практически нейтральными, их донорные свойства ничтожно малы. И главное, отличие заряженной формы  $PCNG$  в воде от нейтральной состоит в резком возрастании акцепторных свойств  $PCNG$  за счет COO-группы, акцепторные свойства боковой цепи увеличиваются, но остаются много меньшими чем COO-группы. Учитывая роль электростатического взаимодействия на начальном этапе взаимодействия молекул, данные о распределении эффективных зарядов могут сыграть заметную роль в представлении о механизме взаимодействия молекул антибиотиков с рецепторами клеточной стенки бактерий.

## Заключение

Дана теоретическая интерпретация спектра поглощения водного раствора натриевой соли бензилпенициллина с помощью полуэмпирического квантово-механического метода ЧПДП со специальной параметризацией. Анализ результатов расчета показал, что главным образом пенам-группа определяет коротковолновую малоинтенсивную область спектра поглощения, а интенсивную коротковолновую область спектра формируют в основном электронные переходы, связанные с фенильным кольцом. В нейтральной молекуле  $PCNG$  расчеты МЭСП выявили три протонакцепторных центра: атомы кислорода карбонильных групп боковой цепи, пенам- и карбоксильной групп. В нейтральной молекуле  $PCNG$  и ее комплексе с водой пенам-группа проявляет донорные, а боковая цепь и карбоксильная группы —

протоноакцепторные свойства. Растворение PCNG в воде приводит к образованию анионной формы молекулы и ее комплексов с молекулами воды. Сравнение донорно-акцепторных свойств фрагментов анионной формы бензилпенициллина показало, что главное отличие заряженной формы состоит в существенном изменении протонодонорных свойств фрагментов молекулы PCNG. Пенам-группа становится практически нейтральной, а главным протоноакцепторным центром анионной формы становится СОО-группа, акцепторные свойства которой усиливаются при образовании комплексов с водой.

### Финансирование работы

Результаты были получены в рамках выполнения государственного задания Минобрнауки России, проект № FSWM-2020-0033.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансового или иного.

### Список литературы

- [1] В.Г. Алексеев. *Биоэнергетическая химия пенициллинов и цефалоспоринов* (Тверской государственный университет, Тверь, 2009).
- [2] Э. Гейл, Э. Кандлифф, П. Рейндольс, М. Ричмонд, М. Уоринг. *Молекулярные основы действия антибиотиков* (Мир, М., 1975).
- [3] Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. *Современная антимикробная химиотерапия* (Боргес, М., 2002).
- [4] В.Г. Алексеев. *Химико-фармацевтический журнал*, **44** (1), 16 (2010).
- [5] V. Gil-Osaña, I.M. Jimenez, C. Mayorga, I. Dona, J.A. Cespedes, M.I. Montanez, Y. Vida, M.J. Torres, E. Perez-Inestrosa. *Frontiers in Immunology*, **12**, 750109-1 (2021). DOI: 10.3389/fimmu.2021.750109
- [6] S. You, Y. Xie, Q. Yu, H. Chen, Y. Qin, J. Cao, T. Lan. *Biochemical Engineering J.*, **180**, 108335 (2022). DOI: 10.1016/j.bej.2022.108335
- [7] О.А. Петров, А.А. Максимова, А.Е. Рассолова, Г.А. Гамов, В.У. Майзлиш. *Журнал физической химии*, **93** (9), 1290 (2023). DOI: 10.31857/S0044453723090157
- [8] N.C. Cohen. *J. Medic. Chemistry*, **26** (2), 259 (1989). DOI: 10.1021/jm 00356a 027
- [9] J.-M. Frere, J.A. Kelly, D. Klein, J.M. Ghuyssen, P. Claes, H. Vanderhaeghe. *Biochem. J.*, **203** (1), 223 (1982). DOI: 10.1042/bj2030223
- [10] J. Frau, M. Coll, J. Donoso, F. Munoz, F. Garcia Blanco. *J. Molec. Struct. (Theochem)*, **231**, 109 (1991). DOI: 10.1016/0166-1280(91)85144-V
- [11] C.M. Dobson, L.O. Ford, S.E. Sumners, J.P. Williams. *J. Chem. Soc.*, **2**, 1145 (1975).
- [12] S. Wolfe, M. Khalil, D.F. Weaver. *Can. J. Chem.*, **66**, 2715 (1988).
- [13] S. Wolfe, K. Yang, M. Khalil. *Ca. J. Chem.*, **66**, 2733 (1988).
- [14] В.Я. Аргюхов, А.И. Галеева. *Изв. вузов. Физика*, **29** (11), 96 (1986).
- [15] V.Ya. Artuykhov. *J. Struct. Chem.*, **19**, 364 (1978). DOI: 10.1007/BF 0075 3260
- [16] E. Scroco, J. Tomasi. *Adv. Quantum. Chem.*, **11**, 115 (1978).
- [17] В.А. Блатов. *Полуэмпирические расчетные методы квантовой химии* [учебное пособие] (Универс-групп, Самара, 2005).
- [18] M.J. Dewar, R.C. Dougherty. *The PMO Theory of Organic Chemistry* (Springer, US, 2012).
- [19] D.D. Dexter, J.M. Veen. *J. Chem. Soc. Perkin I*, **3**, 185 (1978). DOI: 10.1039/P19780000185
- [20] V.S.R. Rao, T.K. Vasudevan. *Critical Reviews in Biochemistry*, **14** (3), 173 (1983). DOI: 10.3109/10409238309102793
- [21] Б.П. Никольский, В.А. Рабинович. *Справочник химика. Том 1. Общие сведения; Строение вещества; Свойства важнейших веществ; Лабораторная техника* (Химия, М.-Л., 1966).
- [22] А.К. Жерносек. *Фармацевтическая химия: практическое руководство*: [учебно-методическое пособие]. Ч. 1 (УО „Витебский государственный медицинский университет“, Витебск, Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2010).
- [23] Э. Штерн, К. Тиммонс. *Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии* (Мир, М., 1974).