

基于密度泛函理论的莫西沙星振动光谱研究

徐 笛, 辛敏思, 刘春宇, 蔡红星, 范 雅*

长春理工大学理学院, 吉林 长春 130022

摘 要 莫西沙星作为第四代氟喹诺酮类抗生素被大量的使用, 在人体以及家畜体内会有药物残留, 危害每个人的生命健康。为了避免人体二次摄入, 能够快速检测肉制品中是否含有莫西沙星残留的方法尤为重要。为此, 采用振动光谱技术结合密度泛函理论方法为莫西沙星的振动光谱检测与鉴定提供基础数据, 为在药品检测领域的应用提供参考。具体研究内容和结果如下: 第一步以密度泛函理论为基础(DFT), 构建莫西沙星分子空间结构, 利用 B3LYP/6-311+G(d)基组优化结构并计算其理论拉曼光谱与红外光谱。理论计算结果发现莫西沙星分子在 3 700~2 800 与 1 800~400 cm^{-1} 范围内具有明显的拉曼与红外活性, 前者主要是官能团上键的振动, 后者为指纹区上键的振动。由于两种光谱信息互补的优越性, 首先通过对比理论拉曼光谱与红外光谱, 标记出同时具有两种或只具有一种振动活性的振动峰频率, 结合 Gaussian view 显示莫西沙星分子中每个键对应的振动频率进行全面的归属, 同时给出莫西沙星分子的键长、键角和二面角等空间结构参数。第二步通过实验测量了莫西沙星(Moxifloxacin, MXF)的自然拉曼光谱(NRS)与红外光谱(IR)。理论计算结果误差由频率校正因子 0.973 修正, 再与实验数据相比较, 峰值波数相差大多在 0~10 cm^{-1} 范围内, 计算结果与实验数据基本一致, 该结果为莫西沙星的振动光谱检测与鉴定提供基础数据, 为在药品检测领域的应用提供参考。

关键词 莫西沙星; 拉曼光谱; 红外光谱; 密度泛函理论

中图分类号: O433.4 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3964/j.issn.1000-0593(2021)01-0039-06

引 言

莫西沙星(moxifloxacin)化学名为 1-环丙基-7-[(S,S)-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基]-6-氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸, 是德国 Bayer 公司研制成功的新型第四代氟喹诺酮类抗菌药物, 新增的甲氧基增加了药物对细菌的结合能力和细胞膜的穿透力, 而且抗菌的效应强大而持久, 药物性能优于同种抗生素环丙沙星等, 临床中被广泛使用。

莫西沙星的分子量为 401.43, 分子式 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4$ (图 1), 危险标识码 Xn, 属有害物质。除了临床使用有诸多禁忌外, 使用后还可能存在药物残留, 伴随多种并发症, 所以快速检测鉴定便尤为重要。

拉曼光谱与红外光谱法具有无损快速、检出限低、且光谱信息互补的优越性, 在食品、药品检测中得到广泛应用。密度泛函理论(density functional theory, DFT)是计算振动光谱的一种理论方法, 其优势在于不明显增加计算量的同

时, 又考虑到了电子相关^[1-2]。因其能够直观反应分子振动信息, 是量子化学计算常用的方法^[3-4]。目前以密度泛函计算为基础、与拉曼光谱相结合来分析物质结构信息的研究工作在文献中多有报道。但还没有关于莫西沙星的 IR, Raman 和 DFT 的比较研究。

1 实验部分与理论计算

莫西沙星选用阿拉丁试剂官网的分析纯药品(按 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4$ 计, 含量 99%); LabRam HR Evolution 型拉曼光谱仪(HORIBA 公司), 选择波长 532 nm 激光为激发光源, 输出功率为 31.675 mW, 扫描时间 10 s, 探测器采用研究级大芯片尺寸空冷 CCD; Thermo Scientific Nicolet iS50 型傅里叶红外光谱仪, 光谱分辨率 4 cm^{-1} , 莫西沙星粉末由 KBr 压片处理, 扫描 32 次。

莫西沙星的理论计算采用 Gaussian09^[7] 软件包, 分子构型由 Gaussian view 5.0 构建。由于莫西沙星分子主要由 C,

收稿日期: 2019-12-18, 修订日期: 2020-04-29

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(4140109)资助

作者简介: 徐 笛, 1994 年生, 长春理工大学理学院硕士研究生

* 通讯作者 e-mail: bnucarol@163.com

e-mail: 2240034076@qq.com

H, O 和 N 等轻元素构成, 而 Beckes 三参数混合模(B3LYP)泛函在轻元素构成的分子计算中被广泛应用^[5-6], 故利用 B3LYP 泛函来计算莫西沙星的拉曼光谱与红外光谱。

首先利用 B3LYP/3-21G 基组对初始结构进行粗优化, 在得到的优化结构的基础上, 选择 B3LYP/6-311+G(d)基组进行再优化并计算拉曼与红外光谱。理论光谱的频率修正选择 6-311+G(d)基组的校正因子 0.973^[8], 修正后再与实验数据相比较。计算结果无虚频, 说明得到的是稳定结构。优化后得到的莫西沙星分子结构和各个原子的名称与编号如图 1 所示。同时给出莫西沙星分子优化后的空间几何参数, 包含键长、键角和二面角, 详见于表 1。

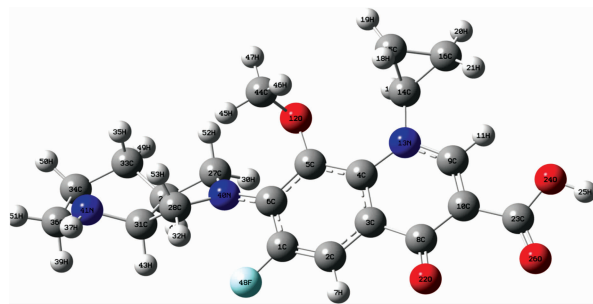


图 1 在 B3LYP/6-311+G(d)基组优化后莫西沙星结构
Fig. 1 Optimized Structure of Moxifloxacin
at B3LYP/6-311+G(d) levels

表 1 莫西沙星优化后的几何参数

Table 1 Optimized geometrical parameters of Moxifloxacin

Tag	Symbol	Bond length/Å	Bond angle/(°)	Dihedral angle/(°)
1	C			
2	C	1.363 348 5		
3	C	1.397 456 1	121.117 124 8	
4	C	1.424 261 1	120.175 693	3.561 904 7
5	C	1.429 116 1	117.300 870 4	0.444 953
6	C	1.395 649 5	121.749 871 8	-2.128 309 6
7	H	1.083 468 7	120.606 205 6	-178.273 988 9
8	C	1.475 157 2	115.617 138 2	-175.278 677
9	C	2.396 082 9	86.898 638 5	-174.847 579
10	C	1.366 832 3	95.833 240 3	0.899 200 9
11	H	1.076 571 9	144.412 430 5	174.849 592 1
12	O	1.384 279	122.685 362 1	174.761 578 8
13	N	1.362 362 4	31.164 323 9	-172.877 090 6
14	C	1.455 933 7	114.661 970 1	-175.923 598 2
15	C	1.504 996 4	120.545 671 4	-99.799 523 4
16	C	1.503 639 2	60.197 172 9	108.079 76
17	H	1.081 437 1	113.631 414 9	114.646 533 9
18	H	1.083 948 6	116.964 667	2.759 705 9
19	H	1.082 265	118.223 056 5	-140.990 475 1
20	H	1.083 447 8	118.913 609 7	105.691 8
21	H	1.081 850 9	116.913 728 1	-110.602 632 7
22	O	1.229 980 8	121.196 519 2	-7.718 777 3
23	C	1.468 251 6	118.246 945 8	175.047 929 8
24	O	1.372 716	112.426 369 8	6.670 186 7
25	H	0.966 945 3	105.995 734 4	-177.422 909 1
26	O	1.212 559	127.254 345	-170.807 307 3
27	C	2.509 367 3	136.027 376 1	146.004 279 1
28	C	2.364 151 8	61.543 632 2	64.370 489 4
29	C	1.543 994	126.750 486 1	26.380 404 5
30	H	1.089 912 2	86.887 915 7	-90.328 073 2
31	C	1.533 161 6	75.312 527	-145.300 127 4
32	H	1.083 106 3	143.200 114 6	-37.001 821 1
33	C	1.529 971	113.995 302 2	152.737 967 8
34	C	1.540 164 5	111.646 085 5	-172.630 927 3
35	H	1.092 382 8	109.016 948 6	-51.862 391 3
36	C	1.553 551	111.360 424 4	43.990 998
37	H	2.042 838 7	137.172 359 8	19.952 337 1
38	H	1.095 070 2	110.109 987 1	-77.875 553 6

续表 1

39	H	1.101 437 9	109.486 061 8	-108.982 425 1
40	N	1.361 843 4	119.113 399 4	174.426 011 9
41	N	1.459 268 8	113.272 715	-124.249 465 8
42	H	1.097 201 1	108.821 087 3	-86.071 099 1
43	H	1.105 682 7	108.127 377 6	111.704 826 6
44	C	1.438 875	112.763 085 3	-110.415 885
45	H	1.089 516 4	111.302 322 6	-59.921 908 9
46	H	1.089 729 5	110.385 255 4	61.936 344 3
47	H	1.088 122 7	106.113 954 6	-179.195 296 5
48	F	1.350 197 9	119.460 781	174.014 776 9
49	H	1.095 035 1	109.981 005	64.706 036 7
50	H	1.092 135 9	109.518 040 9	165.547 163 1
51	H	1.092 927 3	110.608 001 9	133.698 344
52	H	1.101 288 6	110.436 563 2	162.896 988 2
53	H	1.101 697 8	101.824 102 6	107.543 456 1

2 结果与讨论

2.1 MXF 分子的空间几何结构

通过 Gaussian09 优化后的 MXF 分子为三维非平面结构。如图 1 所示, MXF 分子结构主要由以喹啉环为主体, 6C 上连接一个哌嗪环, 5C 与 13N 上分别连接一个甲氧基与环丙基, 10C 上连接一个羧基; 哌嗪环 8C 上连接一个甲基。从表 1 中 1C-2C-3C-4C 二面角为 $3.561\ 904\ 7^\circ$ 、13N-9C-10C-8C 二面角为 $-1.226\ 94^\circ$ 等发现喹啉环不是平面几何结构; 环丙基上三个角分别为 $59.856\ 83^\circ$ 、 $59.946\ 00^\circ$ 和 $60.197\ 17^\circ$, 计

算结果较为理想。34C-36C-41N-31O 二面角为 $-66.741\ 73^\circ$ 、36C-34C-33C-29C 二面角为 43.991° 等证明二氮杂双环同样不是平面环结构。

2.2 光谱分析

通过 Gaussian view 5.0 观察 MXF 分子理论拉曼与红外光谱各谱峰的振动形式, 对其振动模归属进行指认, 整理归纳于表 2 中列出。表中前 2 列分别是实验测得与 DFT 计算所得的红外光谱各谱峰的振动频率, 中间 2 列分别是实验测得与 DFT 计算所得的拉曼光谱各谱峰的振动频率, 每个谱峰所属的振动模式均在第 5 列中给出。

表 2 莫西沙星理论与实验振动频率 (cm^{-1}) 与归属

Table 2 Theoretical and experimental vibrational Frequencies (cm^{-1}) and Assignments of Moxifloxacin

NRS	DFT-RS	IR	DFT-IR	Assignments
	3 666	3 528	3 666	$\nu(24\text{O}-\text{H})$
	3 425	3 470		$\nu(41\text{N}-\text{H})$
3 213	3 191			$\nu(9\text{C}-\text{H})$
	3 144		3 144	$\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{H})\text{C}_3\text{H}_5$
	3 121		3 121	$\nu(2\text{C}-\text{H})$
3 091	3 098		3 098	$\nu(28\text{C}-\text{H})$
3 069	3 059		3 051	$\nu_{\text{s}}(\text{C}-\text{H})\ \text{C}_3\text{H}_5\ \nu_{\text{as}}(44\text{C}-\text{H})$
	2 996		3 004	$\nu_{\text{as}}(33\text{C}-\text{H}\ 34\text{C}-\text{H}\ 36\text{C}-\text{H})$
	2 973		2 973	$\nu_{\text{as}}(44\text{C}-\text{H})$
2 958	2 958	2 952	2 957	$\nu_{\text{s}}(33\text{C}-\text{H}\ 34\text{C}-\text{H})$
2 921	2 934		2 934	$\nu(27\text{C}-\text{H}\ 28\text{C}-\text{H})$
2 888	2 880		2 880	$\nu_{\text{s}}(36\text{C}-\text{H})$
	2 833		2 833	$\nu(31\text{C}-\text{H})$
1 711	1 728	1 709	1 728	$\nu(23\text{C}=\text{26O}\ 8\text{C}=\text{22O})\ \rho(24\text{O}-\text{H})$
1 618	1 611	1 624	1 611	$\nu(\text{C}=\text{C})\ \text{Ni}\ \rho(9\text{C}-\text{H}\ 2\text{C}-\text{H})$
1 552	1 564		1 564	$\nu(\text{C}-\text{C})\ \text{Ni}\ \rho(2\text{C}-\text{H})$
1 498	1 487	1 517	1 494	$\sigma(28\text{C}-\text{H})$
			1 477	$\omega(44\text{C}-\text{H})\ \nu(\text{C}-\text{C})\ \text{Ni}$
1 433	1 432		1 432	$\omega(44\text{C}-\text{H})\ \sigma(\text{C}-\text{H})\ \text{C}_3\text{H}_5$
1 378	1 369	1 375	1 369	$\omega(\text{C}-\text{H})\ \text{Ni}$
1 351	1 347	1 352	1 347	$\omega(\text{C}-\text{H})\ \text{Ni}\ \rho(24\text{O}-\text{H}\ 14\text{C}-\text{H})$

续表 2

1 303	1 299		1 299	$\tau(28\text{C}-\text{H})\omega(29\text{C}-\text{H} \ 31\text{C}-\text{H})$
	1 268		1 276	$\sigma(\text{C}-\text{C})\text{Ni}\nu(12\text{O}-\text{C})\rho(24\text{O}-\text{H})$
	1 261		1 261	$\omega(36\text{C}-\text{H})$
1 208	1 214		1 214	$\tau(\text{C}-\text{H})\text{Ni}\rho(24\text{O}-\text{H})$
1 189		1 183	1 190	$\omega(\text{C}-\text{H})\text{Ni}\rho(2\text{C}-\text{H} \ 9\text{C}-\text{H})$
	1 175		1 175	$\tau(\text{C}-\text{H})\text{C}_3\text{H}_5\omega(44\text{C}-\text{H})$
	1 136		1 136	$\tau(44\text{C}-\text{H})$
	1 120	1 106	1 120	$\nu_s(41\text{N}-\text{C})$
		1 082	1 081	$\sigma(2\text{C}-\text{H} \ 24\text{O}-\text{H})\nu(24\text{O}-\text{C})$
1 064	1 066			$\omega(15\text{C}-\text{H})\nu(48\text{F}-\text{C})$
1 045	1 035	1 041	1 035	$\omega(15\text{C}-\text{H})\nu(\text{C}-\text{C})\text{Ni}$
	996	995	996	$\tau(\text{C}-\text{H})\text{Ni}\nu(24\text{O}-23\text{C})$
961	941	957	926	$\nu_s(12\text{O}-4\text{C})$
888	887	889		$\sigma(\text{C}-\text{C})\text{C}_3\text{H}_5$
	864	875	864	$\omega(41\text{N}-\text{H})$
832	817		825	$\tau(\text{C}-\text{H} \ \text{N}-\text{H})\text{Ni}$
		803	801	$\omega(10\text{C}-8\text{C})$
	747		747	$\tau(33\text{C}-\text{H} \ 41\text{N}-\text{H})$
722	723	721	700	$\omega(24\text{O}-\text{H})$
		652	622	$\tau(\text{C}-\text{H})\text{Ni}$
		591	591	$\tau(33\text{C}-\text{H} \ 41\text{N}-\text{H})$
541	544	545	544	$\sigma(24\text{O}-\text{H})$
495		494	521	$\omega(13\text{C}-14\text{C})$
474		475	474	$\omega(\text{C}-\text{C})\text{C}_3\text{H}_5$
432		422		$\sigma(10\text{C}-23\text{C})$

Note: (1) ν : Stretch; σ : Scissoring; ρ : In-plane-rocking; ω : Out-of-plane-rocking; τ : Torsion-vibration; δ : Deformation-vibration; br: Ring-breath; (2) s: Symmetric; as: Antisymmetric; (3) pi: Pierazine ring; qu: Quinoline

2.2.1 理论计算所得拉曼与红外光谱的对比分析

和大部分有机分子相同,莫西沙星分子也具有不完全的对称性,因而在红外与拉曼光谱中都有反映,故对其理论计算所得的红外光谱与拉曼光谱(图 2)进行对比分析。

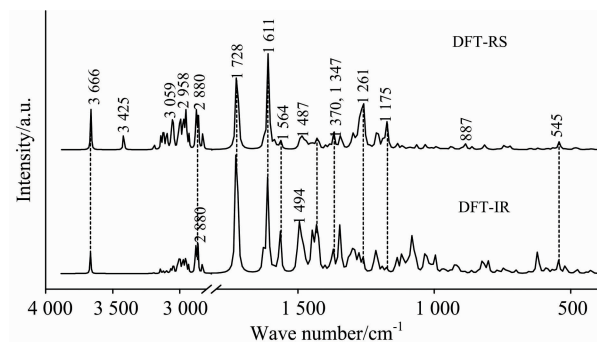


图 2 400~4 000 cm^{-1} 范围内莫西沙星的理论拉曼与红外光谱

Fig. 2 DFT-RS and DFT-IR of Moxifloxacin in the 4 000~400 cm^{-1} range

首先,同时具备拉曼活性与红外活性的振动模式在两种光谱中的峰位有很好的—致性:如 O—H 伸缩振动都位于 3 666 cm^{-1} 处;环丙基上 C—H 不对称伸缩振动都位于 3 144 cm^{-1} 处;位于 1 611 和 1 564 cm^{-1} 处的两个振动峰属于萘环上 C—C 伸缩振动;位于 996 cm^{-1} 处的振动峰为不饱和

C=O 的伸缩振动;

另外一些振动峰则只具有单一光谱活性,只在某一种光谱中出现。以下振动模式只具有拉曼活性:3 191 cm^{-1} 振动峰为哌嗪环上 9C—H 的伸缩振动;1 064 cm^{-1} 振动峰主要是环丙 15C—H 的面外摇摆振动,并伴随 48F—C 的伸缩振动;1 214 cm^{-1} 振动峰是哌嗪环上 C—H 的面外摇摆振动,并伴随喹啉环上 C—H 的面内摇摆振动;环丙基上 C—C 的剪切振动则位于 887 cm^{-1} 处。而只具有红外活性的振动模式则包括:位于 1 477 cm^{-1} 处甲氧基上 C—H 伸缩振动;位于 1 081 cm^{-1} 处的羧基上 24O—H 面内弯曲振动;位于 801 cm^{-1} 处的喹啉环上 C—C 面外摇摆振动。显然,将两种光谱结合即可获得关于莫西沙星分子结构的丰富而完整的信息。

2.2.2 理论光谱与实验光谱的对比分析

将理论计算所得的光谱与实验测得的光谱进行对比,如图 3 与图 4 所示。实验测得的拉曼光谱与红外光谱谱峰数量多、强度明显,说明实验结果较好。通过比较理论光谱与实验光谱的光谱线型和振动频率发现,大部分谱峰的峰位基本一致。如萘环上 33C—H 的对称伸缩振动在实验红外光谱中位于 2 952 cm^{-1} ,理论红外光谱中位于 2 957 cm^{-1} ;实验拉曼光谱中位于 2 958 cm^{-1} ,理论拉曼光谱中位于 2 958 cm^{-1} 。喹啉环上 C=O 伸缩振动在实验光谱中位于 1 709 cm^{-1} (IR) 和 1 711 cm^{-1} (NRS),理论红外和拉曼光谱中都位于 1 728 cm^{-1} 。

同时个别谱峰存在差异,这些差异主要体现在两方面。

其一为相应峰位不一致:如甲氧基上 12O—4C 的对称伸缩振动在实验光谱中都位于 961 和 957 cm^{-1} ,而在理论光谱中位于 941 和 926 cm^{-1} 。其原因可能是实验设备会产生随机误差,同时量子化学的计算中过多考虑了电子相关的影响。其二是理论光谱中存在的个别谱峰在实验光谱中没有测到:如理论光谱中 1477 cm^{-1} 等处的谱峰在实验红外和拉曼光谱中都没有观测到。这可能是由于理论计算模拟纯理论振动,而实验中莫西沙星以固体粉末形式存在,有分子间作用力影响。

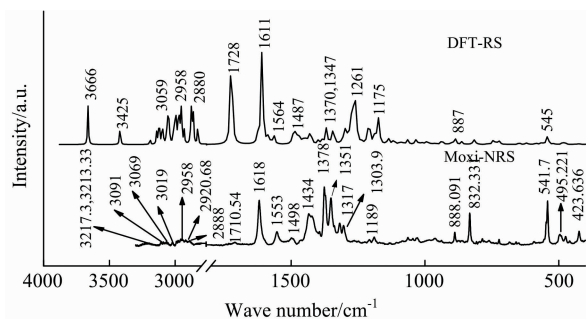


图 3 莫西沙星理论与实验拉曼光谱比较

Fig. 3 Comparison of MXF DFT-RS and NRS

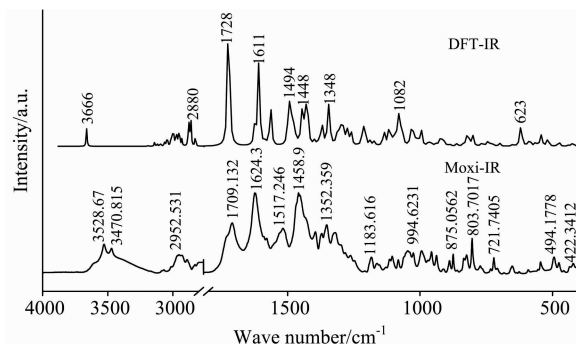


图 4 莫西沙星理论与实验红外光谱比较

Fig. 4 Comparison of MXF DFT-IR and IR

3 结论

拉曼光谱是由具有对称分布的键的对称振动引起,而红外光谱是由分子的不对称振动所引起。利用这两种光谱技术信息互补的特性,能够实现有机化合物种类和结构的准确判断。本文采用密度泛函理论的方法,结合 Gaussian 可视化软件,对莫西沙星的分子结构进行了优化,计算出其拉曼光谱与红外光谱,确定了各谱峰的振动模式归属,并与莫西沙星分析纯药品的实验光谱进行了对比分析。该研究为新型喹诺酮类抗生素的振动光谱检测储备了基础数据,为其在药品残留检测领域的应用奠定了理论基础。

References

- [1] XIN Min-si(辛敏思). Doctoral Dissertation(博士论文). Jilin University(吉林大学), 2014.
- [2] Kohn W, Sham L J. Physical Review, 1965, 140(4A): A1133.
- [3] Gao S M, Wang H Y, Zhang B M. Journal of Molecular Structure, 2013, 1038: 95.
- [4] Karabacak M, Sinha L, Prasad O, et al. Spectrochimica Acta Part A, 2012, 93: 33.
- [5] Stephens P J, Devlin F J, Chabalowski C F. J. Phys. Chem., 1994, 98(45): 11623.
- [6] Dewar M J S, Mckee M L. J. Am. Chem. Soc., 1977, 99(16): 5231.
- [7] Frisch M J, Trucks G W, Schlegel H B. Gaussian09 (Revision B.01). Gaussian, Inc. Wallingford CT, 2010.
- [8] Computational Chemistry Comparison and Benchmark DataBase Release 19 (April 2018) Standard Reference Database 101 National Institute of Standards and Technology.

Raman, IR and DFT Studies of Moxifloxacin

XU Di, XIN Min-si, LIU Chun-yu, CAI Hong-xing, FAN Ya*

School of Science, Changchun University of Science and Technology, Changchun 130022, China

Abstract Moxifloxacin is widely used as a fourth-generation fluoroquinolone antibiotic, and it has drug residues in humans and livestock, which endangers everyone's life and health. In order to avoid secondary intake, it is particularly important to be able to quickly detect the presence of Moxifloxacin residues in meat products. To this end, this paper uses vibrational spectroscopy combined with density functional theory to provide basic data for the vibrational spectroscopy detection and identification of Moxifloxacin and provides a reference for its application in the field of drug detection. The specific research contents and results are as follows: The first step is to construct the molecular structure of Moxifloxacin based on Density functional theory (DFT) and optimize the structure by using B3LYP/6-311 + G(d) basis set. Calculate its theoretical Raman and infrared spectra. Theoretical calculations show that the Moxifloxacin molecule has obvious Raman and infrared activity in the range of $3\ 700 \sim 2\ 800$ and $1\ 800 \sim 400\ \text{cm}^{-1}$. The former is mainly the vibration of the upper group of the functional group, and the latter is the fingerprint area. The vibration of the upper button. Due to the superiority of the complementary information of the two kinds of spectral information, firstly, by comparing the theoretical Raman spectrum and the infrared spectrum, the vibration peak frequency of two or only one vibration activity is marked, and the Gaussian view is combined with each of the Moxifloxacin molecules. The vibration frequency corresponding to each key is fully attributed, and the spatial structure parameters such as the bond length, bond angle and dihedral angle of the Moxifloxacin molecule are given. In the second step, the natural Raman spectroscopy (NRS) and infrared spectroscopy (IR) of Moxifloxacin (MXF) were measured experimentally. The theoretical calculation result error is corrected by the frequency correction factor of 0.973 and compared with the experimental data. In the fingerprint area, the Raman and infrared characteristic peak wave number matching degree are good. The peak wave number difference is mostly in the range of $0 \sim 10\ \text{cm}^{-1}$. The calculation results are basically consistent with the experimental data. The results provide basic data for the vibrational spectrum detection and identification of Moxifloxacin and provide a reference for its application in the field of drug detection.

Keywords Moxifloxacin; NRS; IR; DFT

(Received Dec. 18, 2019; accepted Apr. 29, 2020)

* Corresponding author