

DOI: 10.7524/j.issn.0254-6108.2015.09.2015041101

张海勤, 谢宏彬, 陈景文, 等. 基于密度泛函理论揭示 Cu^{2+} 配位作用对头孢拉定水解反应的影响机制[J]. 环境化学, 2015, 34(9): 1594-1600

ZHANG Haiqin, XIE Hongbin, CHEN Jingwen, et al. Effects of Cu^{2+} complexation on the structure and hydrolysis of cephadrine using density functional theory[J]. Environmental Chemistry, 2015, 34(9): 1594-1600

基于密度泛函理论揭示 Cu^{2+} 配位作用 对头孢拉定水解反应的影响机制*

张海勤 谢宏彬 陈景文** 张树深

(工业生态与环境工程教育部重点实验室, 大连理工大学环境学院, 大连, 116024)

摘 要 基于密度泛函理论(DFT, Density functional theory), 计算了水中 Cu^{2+} 与抗生素头孢拉定的配位作用, 发现 Cu^{2+} 与头孢拉定可形成 1:1 配合物, 该配合物存在两种形态: Cu^{2+} 与头孢拉定分子支链氨基氮原子和羰基氧原子配位, 同时结合一个水分子; Cu^{2+} 与羧基氧原子和内酰胺氧原子配位, 同时结合两个水分子. 结果表明, Cu^{2+} 的配位作用能增大头孢拉定水解反应位点正电荷量, 降低水解前线分子轨道能级差和活化能, 从而促进头孢拉定水解, 该结果得到了实验证实. 因此, DFT 可用于预测 M^{n+} 配位作用对药物和个人护理用品(PPCPs, Pharmaceutical and personal care products)等有机污染物水解的影响, 对于 PPCPs 类有机污染物的生态风险评价具有重要意义.

关键词 配位作用, Cu^{2+} , 头孢拉定, 密度泛函理论, 水解.

Effects of Cu^{2+} complexation on the structure and hydrolysis of cephadrine using density functional theory

ZHANG Haiqin XIE Hongbin CHEN Jingwen** ZHANG Shushen

(Key Laboratory of Industrial Ecology and Environmental Engineering (MOE), School of Environmental Science and Technology, Dalian University of Technology, Dalian, 116024, China)

Abstract: Density functional theory (DFT) was employed to investigate the complexation effects of Cu^{2+} on hydrolysis of cephadrine. We found that two complex species were formed, with the binding sites being a) the amino and carbonyl group, and b) the carboxyl group and carbonyl group, respectively. This complexation changed the bond length of lactam, increased the positive charge of the hydrolysis site, and reduced both the energy gap of the frontier molecular orbitals for hydrolysis and the activation energy of base-catalyzed hydrolysis. Thus, the complexation of Cu^{2+} can catalyze the hydrolysis of cephadrine. The prediction was confirmed by experimental results. Thus, the DFT calculation can be employed to predict the effects of metal complexation on the hydrolysis of organic pollutants, which are important in the ecological risk assessment of organic chemicals.

Keywords: complexation, Cu^{2+} , cephadrine, DFT, hydrolysis.

药物和个人护理用品(PPCPs, Pharmaceutical and personal care products)等有机污染物及过渡金属在水环境中被广泛检出^[1-2]. 部分 PPCPs 分子含有 1 个或多个水解官能团(酯键、酰胺键等)^[3], 可通过

2015 年 4 月 11 日收稿.

* 国家重点基础研究发展计划(2013CB430403)和国家自然科学基金(21137001, 21325729)资助.

** 通讯联系人, Tel: 0411-84706269; E-mail: jwchen@dlut.edu.cn

水解等方式转化^[4].大多数 PPCPs 分子都含有 O、N 和 S 等杂原子,能与过渡金属离子(M^{n+})形成多种配合物^[5-6],从而影响 PPCPs 的分子结构、毒性、水解反应位点和反应活性.例如, M^{n+} 能通过配位作用改变头孢类抗生素的毒性^[7], Cu^{2+} 和 Zn^{2+} 可阻碍萘草胺和有类似结构的化合物的水解^[8],但能促进磷酸二酯水解^[9-10].

水的溶剂化效应、光谱区域和氢键及配合物的溶解度限制了实验方法表征水中配合物的结构^[11].更重要的是,PPCPs 和 M^{n+} 种类繁多,采用实验方法研究其水解行为耗时长(数天或数年)、成本高.量子化学计算可以预测有机物的配位能力、水解动力学与水解反应途径:Hernowo 等^[12]用密度泛函理论(DFT, Density functional theory)考察了正亮氨酸和维生素 B3 与 Cu^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 的配位能力,得到结果与实验一致;DFT 计算所预测的抗生素头孢拉定(Cp , Cephadrine)在不同 pH 下的水解动力学和途径与实验结果一致^[13].然而, M^{n+} 配位作用对 PPCPs 分子水解的影响机制尚鲜见报道.

本研究选取 Cu^{2+} 和 Cp 为模型体系,采用 DFT 计算揭示水中 Cu^{2+} 配位作用对 Cp 分子结构、水解反应位点及活性的影响,并用实验验证其水解反应活性. Cp 是一种在临床和养殖业大量使用的头孢类抗生素,近年来在海水和淡水中均有检出^[14-15]. Cp 分子具有 2 个水解官能团(内酰胺键 $\text{C}_{10}-\text{N}_9$ 和酰胺键 $\text{C}_{14}-\text{N}_{13}$,见图 1).在天然水 pH($\text{pH}=8.0$ 左右)条件下^[16], Cp 分子中羧基发生电离生成阴离子(Cp^-),主要水解路径是碱催化水解^[13].头孢类抗生素能与 M^{2+} 形成 1:1 配合物,可能存在 3 个配位位点(图 1): I ($\text{N}_{17}-\text{O}_{15}$)、II (O_1-N_9)、III (O_1-O_{11})^[17-21].采用 DFT 方法计算水中 Cu^{2+} 与 Cp^- 形成 1:1 配合物的反应吉布斯自由能($\Delta_r G$)和稳定常数(β),判断配合物的稳定结构;并进一步计算该稳定结构配合物的前线分子轨道来判断水解反应位点;计算轨道能级差、电荷分布和碱催化水解反应活化吉布斯自由能($\Delta_r G^\ddagger$)评价配合作用对水解反应活性的影响.

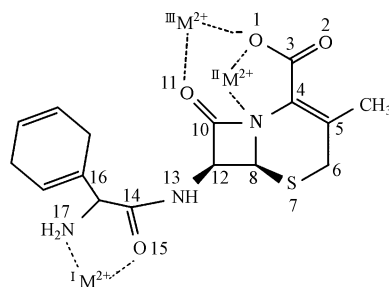


图 1 Cp^- 分子可能的配位点

Fig.1 Possible complexation sites of Cp^- molecule

1 实验和计算方法

1.1 实验方法

头孢拉定(纯度 $\geq 99\%$)购于浙江昂利康制药有限公司,其他试剂(磷酸、氢氧化钠、氯化铜、甲醇、醋酸钠等)购于天津市凯信化学工业有限公司,均为分析纯或色谱纯. Cp^- 水解实验(初始浓度为 $6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)分别在 pH 8.0 的水中和氯化铜($6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)溶液中进行.实验容器为锡箔纸包裹的 100 mL 具塞三角瓶;采用水浴锅控制实验温度($25 \pm 1^\circ\text{C}$);加叠氮化钠($200 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)抑制微生物降解.定期取 1 mL 样品用于液相色谱分析.液相色谱分析采用日立高效液相色谱仪,C18 色谱柱(Eclipse XDB-C18, $5 \mu\text{m}$, $150 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm}$, Agilent, USA),流动相为甲醇:醋酸钠($0.02 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) = 3:7 (V/V),流速为 $0.8 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,进样量 $20 \mu\text{L}$,分析波长 260 nm.基于实验测定结果,计算水解反应速率常数.

1.2 计算方法

DFT 计算使用 Gaussian 09 程序中的 B3LYP 方法,对 Cu^{2+} 采用赝势基组 LanL2DZ 基组,该基组被广泛用于计算过渡金属^[22-23],其他原子采用 6-311++G(d,p)基组,水的溶剂效应采用积分方程形式极化连续介质模型(IEFPCM, Integral equation formalism polarizable continuum model)^[24]模拟.大量的研究表明 IEFPCM 能合理地模拟溶剂环境^[24-25].

在水溶液中 Cu^{2+} 具有 6 个配位位点^[26], 与 Cp^- 配位后 Cu 可以结合 0—4 个 H_2O , Cp^- 每个配位位点可与 Cu^{2+} 形成 5 种不同的水合配合物 $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})_n]^+$. 因此, 水中 Cp^- 与 Cu^{2+} 可能形成 15 种水合配合物. 水中 Cu^{2+} 与 Cp^- 每个配位位点的水合配合物的形成和 β 可分别用下式表示:

$$\text{Cu}^{2+} + \text{Cp}^- + n\text{H}_2\text{O} = [\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})_n]^+$$
$$\beta = \frac{[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})_n]^+}{[\text{Cu}^{2+}] \cdot [\text{Cp}^-]}$$

(1)

$$\Delta_r G = -T \cdot R \cdot \ln \beta$$

(2)

式中, R 表示气体常数, 单位 $\text{J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$; T 表示温度, 单位 K ; $n = 0\text{—}4$. 根据式 (2), β 越大, $\Delta_r G$ 越小, 配合物就越稳定^[13,27]. 原子电荷分布采用自然键轨道分析方法进行分析. 通过单一虚频和内禀反应坐标计算, 进一步确定过渡态的可靠性. $\Delta_r G$ 和 $\Delta_r G^\ddagger$ 均在 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下计算.

2 结果与讨论

2.1 配合物稳定分子结构

表 1 列出了 Cu^{2+} 与 Cp^- 在不同配位点结合不同数量水分子形成配合物的 $\Delta_r G$. 从表 1 可见, Cu^{2+} 与 Cp^- 在 I 配位位点结合 1 个水分子形成配合物 ($[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})]^+ \text{--I}$) 和在 III 配位位点结合 2 个水分子形成配合物 ($[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})_2]^+ \text{--III}$) 的 $\Delta_r G$ 值相近, 比其他配合物的 $\Delta_r G$ 低. 根据公式 (1), $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})]^+ \text{--I}$ 和 $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})_2]^+ \text{--III}$ 的浓度比值等于其 β 比值; 依据公式 (2), 两种配合物的 β 比为 1:0.73. 因此水中 $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})]^+ \text{--I}$ 和 $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})_2]^+ \text{--III}$ 可同时存在, 且 $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})]^+ \text{--I}$ 为主要形态. 这两种形态的配合物被用来研究水解反应位点和反应活性.

表 1 采用 DFT 方法计算配合物反应吉布斯自由能
Table 1 $\Delta_r G$ of reaction obtained by DFT

配合物	$\Delta_r G / (\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$		
	I	II	III
$[\text{CuCp}]^+$	-524.4	-459.3	-494.8
$[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})]^+$	-566.5	-508.6	-547.3
$[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})_2]^+$	-538.4	-525.4	-565.8
$[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})_3]^+$	-529.8	-518.8	-551.8
$[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})_4]^+$	-508.6	-509.6	-530.9

对比配位前后几何构型 (图 2), 发现 $\text{N}_9\text{—C}_{10}$ 的变化较大: 配位发生在 I 位点时, $\text{N}_9\text{—C}_{10}$ 键增长了 $0.053\text{ }\text{\AA}$, 氨基由反式转变为顺式; 配位发生在 III 位点时, $\text{N}_9\text{—C}_{10}$ 键缩短了 $0.032\text{ }\text{\AA}$, 羧基发生旋转. $\text{N}_9\text{—C}_{10}$ 键增长意味着该键键能减弱, 将使其更容易断裂, 有利于水解反应的进行. $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})]^+ \text{--I}$ 和 $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})_2]^+ \text{--III}$ 形态配合物中两个配位键键长分别为 $2.000\text{ }\text{\AA}$ 、 $2.292\text{ }\text{\AA}$ 和 $1.962\text{ }\text{\AA}$ 、 $1.910\text{ }\text{\AA}$.

2.2 配位前后头孢拉定水解反应位点分析

图 3 给出了 Cp^- 配位前后前线分子轨道的变化. Cp^- 中最高占据轨道 (HOMO, Highest occupied molecular orbital) 主要由羧基贡献; $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})]^+ \text{--I}$ 中次高占据轨道 (HOMO-1) 和 HOMO 主要来自 Cu 、 N_{17} 、 O_{15} 、 C_{14} 和 C_{16} 的贡献; $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})_2]^+ \text{--III}$ 中 HOMO-1 和 HOMO 主要由六元环贡献. 然而 Cp^- 、 $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})]^+ \text{--I}$ 和 $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})_2]^+ \text{--III}$ 的最低未占据轨道 (LUMO, Lowest unoccupied molecular orbital) 和次低未占据轨道 (LUMO+1) 主要来自于 $\text{N}_9\text{—C}_{10}$ 及其附近原子轨道, 其它原子轨道 (包括 $\text{C}_{14}\text{—N}_{13}$) 贡献很小.

水解反应是以 H_2O 和 OH^- 为亲核试剂的亲核反应, 亲核进攻位点为 Cp^- 、 $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})]^+ \text{--I}$ 和 $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})_2]^+ \text{--III}$ 的 LUMO, 因此 Cu^{2+} 的配位作用未改变 Cp^- 水解反应位点. 在后续水解反应活性研究中, 将主要针对 $\text{N}_9\text{—C}_{10}$ 键水解进行分析.

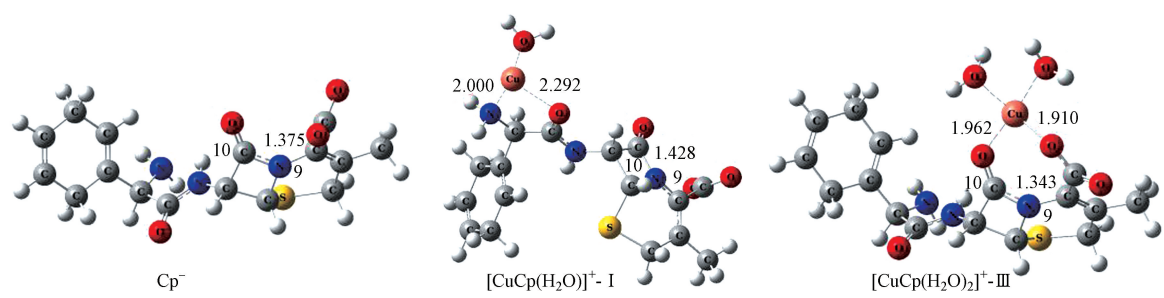


图 2 Cp⁻、[CuCp(H₂O)]⁺-I 和 [CuCp(H₂O)₂]⁺-III 的几何构型
Fig.2 Structures of Cp⁻, [CuCp(H₂O)]⁺-I and [CuCp(H₂O)₂]⁺-III

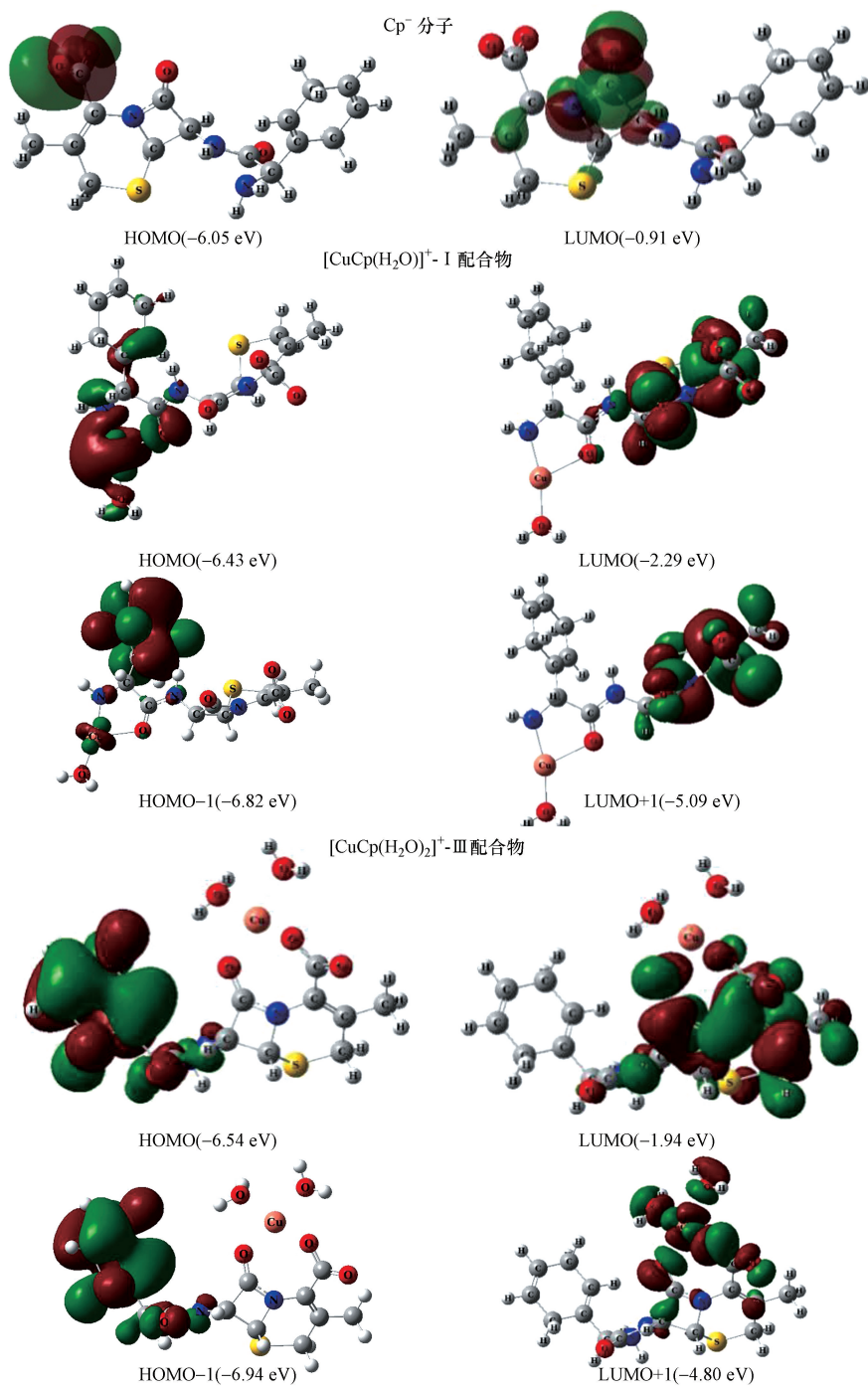


图 3 Cp⁻、[CuCp(H₂O)]⁺-I 和 [CuCp(H₂O)₂]⁺-III 的前线分子轨道
Fig.3 Frontier molecular orbital diagrams for Cp⁻, [CuCp(H₂O)]⁺-I and [CuCp(H₂O)₂]⁺-III

2.3 配位前后头孢拉定水解反应活性分析和验证

通过分析 Cp^- 配位前后前线分子轨道、电荷分布及反应活化能来预测 Cu^{2+} 配位作用对水解反应活性的影响。 H_2O 和 OH^- 是水解反应亲核试剂,因此 H_2O 和 OH^- 的 HOMO (−8.92 eV 和 −5.50 eV) 与 Cp^- 配位前后 LUMO 的轨道能级差绝对值越小,水解反应越容易发生^[28]。根据 Cp^- 配位前后水解反应的轨道能级差绝对值的对比分析(图 4),配位后水解轨道能级差绝对值更低,因此 Cp^- 配位后的前线分子轨道分布有利于水解反应。 $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})]^+-\text{I}$ 和 $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})_2]^+-\text{III}$ 中 Cu 电荷分别为 +0.732 和 +1.219,均低于 Cu^{2+} 正电荷,说明配位后有电子从 Cp^- 转移到 Cu,这使配合物中水解反应亲核进攻位点 C_{10} 的正电荷由 +0.706 增大到 +0.740 和 +0.734,因此配位后的电荷分布对水解反应有利。在中性 pH 条件下碱催化水解是 Cp^- 的主要水解路径^[13],且其控速步骤是 OH^- 亲核进攻过程^[13,29],因此该过程的 $\Delta_r G^\ddagger$ 越低, Cp^- 的碱催化水解反应 $\Delta_r G^\ddagger$ 越低。根据配位前后 OH^- 亲核进攻 C_{10} 过程的 $\Delta_r G^\ddagger$ 和几何构型(表 2),可以看出,配位后碱催化水解反应 $\Delta_r G^\ddagger$ 比配位前低; $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})]^+-\text{I}$ 与氢氧根发生亲核反应后 N_9-C_{10} 键断裂,但该过程中 $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})_2]^+-\text{III}$ 和 Cp^- 的 N_9-C_{10} 键均未断裂,这也验证了前文分析键长的结论。综上所述,配位后的前线分子轨道分布、电荷分布和碱催化水解反应 $\Delta_r G^\ddagger$ 均表明 Cu^{2+} 配位作用能促进 Cp^- 水解。

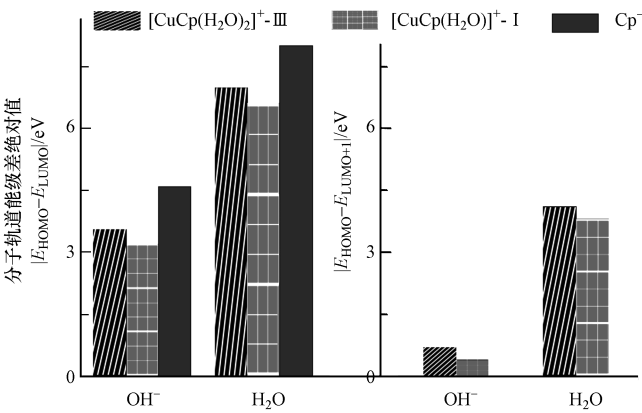


图 4 $\text{H}_2\text{O}/\text{OH}^-$ 的 HOMO 与 Cp^- 、 $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})]^+-\text{I}$ 和 $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})_2]^+-\text{III}$ 的 LUMO/LUMO+1 能级差绝对值 ($|E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}|$ 和 $|E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}+1}|$)

Fig.4 The energy gaps between the HOMO of $\text{H}_2\text{O}/\text{OH}^-$ and the LUMO/LUMO+1 of Cp^- , $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})]^+-\text{I}$ and $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})_2]^+-\text{III}$ ($|E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}|$ and $|E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}+1}|$)

上述 DFT 方法对 Cp^- 及其配合物水解反应活性的预测结果得到了水解实验验证。在 pH 8.0 条件下, Cp^- 与 Cu^{2+} 形成 1:1 配合物的水解速率常数 (0.5611 h^{-1}) 远大于纯水中的速率常数 (0.0040 h^{-1})。这说明 DFT 方法能揭示配位作用对 Cp^- 水解反应的影响。

3 结论

本研究计算了水中 Cu^{2+} 与 Cp^- 形成 1:1 配合物的稳定分子结构、前线分子轨道、电荷分布和碱催化水解反应活化能。结果表明, $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})]^+-\text{I}$ 和 $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})_2]^+-\text{III}$ 两种配合物形态同时存在,且 $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})]^+-\text{I}$ 为主要形态。 $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})]^+-\text{I}$ 中 N_9-C_{10} 键增长了 0.053 Å,而 $[\text{CuCp}(\text{H}_2\text{O})_2]^+-\text{III}$ 中缩短了 0.032 Å。配位作用增加了水解反应亲核进攻位点 C_{10} 正电荷量,降低了水解反应前线分子轨道能级差和碱催化水解活化能,促进了 Cp^- 水解反应,该结果得到了实验证实。因此,DFT 能预测 M^{n+} 配位作用对 PPCPs 等有机污染物水解的影响,对于评价 PPCPs 和过渡金属复合污染生态风险具有重要意义。

表 2 Cp⁻、[CuCp(H₂O)]⁺-I 和 [CuCp(H₂O)₂]⁺-III 碱催化水解反应活化能(kJ·mol⁻¹)和几何构型

Table 2 Δ_rG[‡](kJ·mol⁻¹) and structures of the base-catalyzed hydrolysis of Cp⁻, [CuCp(H₂O)]⁺-I and [CuCp(H₂O)₂]⁺-III

种类	Cp ⁻	[CuCp(H ₂ O)] ⁺ -I	[CuCp(H ₂ O) ₂] ⁺ -III
反应物	0.00	0.00	0.00
	28.7	-33.0	19.2
反应复合物			
	78.6	-8.6	32.4
过渡态			
	-57.2	-234.6	-89.3
产物			

参 考 文 献

[1] Ternes T A. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers[J]. Water Research, 1998, 32: 3245-3260

[2] Halling S B, Nors N S, et al. Occurrence, Fate and effects of pharmaceutical substances in the environment-a review[J]. Chemosphere, 1998, 36: 357-393

[3] Remington J P, Troy D B, Remington Br P. The science and practice of pharmacy[M]. Maryland: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 359-469

[4] Schwarzenbach R P, Gschwend P M, Imboden D M. Environmental organic chemistry[M]. Canada:John Wiley & Sons, 2003: 706-715, 489-554

[5] Werner J J, Arnold W A, McNeill K. Water hardness as a photochemical parameter: Tetracycline photolysis as a function of calcium concentration, magnesium concentration, and pH[J]. Environmental Science Technology, 2006, 40(23): 7236-7241

[6] Vione D, Feitosa F J, Minero C, et al. Phototransformation of selected human-used macrolides in surface water: Kinetics, model predictions and degradation pathways[J].Water Research, 2009, 43(7): 1959-1967

[7] Najma S, Arayne M S. *In vitro* activity of cefadroxil, cephalixin, cefatrizine and cefpirome in presence of essential and trace elements[J]. Pakistan Journal of Pharmarmaceutical Sciences, 2007, 20(4): 305-310

[8] Huang C H, Stone A T. Hydrolysis of naptalam and structurally related amides: In hibition by dissolved metal ions and metal(hydr) oxide surafces[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1999, 47: 4425-4434

[9] Eric L H, Stephen H M, Chin L C, et al. Structure-reactivity studies in copper(II)-Catalyzed phosphodiester hydrolysis[J]. Inorganic Chemistry, 1999, 38: 2961-2968

[10] Díaz N, Sordo T L, Suárez D, et al. Zn²⁺ catalysed hydrolysis of β-lactams; Experimental and theoretical studies on the influence of the β-lactam structure[J]. New Journal of Chemistry, 2003, 28: 15-25

[11] 华中师范大学等. 分析化学(下册)[M]. 北京:高等教育出版社, 2001:32-49,242-257

[12] Hernowo E, Artik E A, Fazary A E, et al. Complex stability and molecular structure studies of divalent metal Ion with L-Norleucine and Vitamin B3[J]. Journal of Chemical & Engineering Data, 2011, 56: 4549-4555

- [13] Zhang H, Xie H, Chen J, et al. Prediction of hydrolysis pathways and kinetics for antibiotics under environmental pH conditions; A quantum chemical study on cephadrine[J]. *Environmental Science Technology*, 2015, 49:1552-1558
- [14] Andreozzi R, Caprio V, Ciniglia C, et al. Antibiotics in the environment: Occurrence in Italian STPs, fate, and preliminary assessment on algal toxicity of amoxicillin[J]. *Environmental Science Technology*, 2004, 38: 6832-6838
- [15] Lin A Y C, Yu T H, Lin C F. Pharmaceutical contamination in residential, industrial, and agricultural waste streams: Risk to aqueous environments in Taiwan[J]. *Chemosphere*, 2008, 74 (1): 131-141
- [16] 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 (3): 448-454
- [17] Lozano M J, Bomi J. Antibiotic as ligand. Coordinating behavior of the cephalixin towards Zn(II) and Cd(II) ions[J]. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 1987, 9(7):187-195
- [18] Fazakerley G V, Jackson G E. Metal ion coordination by some penicillin and cephalosporin and antibiotics[J]. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 1975, 37: 2371-2375
- [19] El-Said A I, Aly A A M, El-Meligy M S, et al. Mixed ligand zinc(II) and cadmium(II) complexes containing ceftriaxone antibiotics and different donors[J]. *J The Journal of the Argentine Chemical Society*, 2009, 97(2): 149-165
- [20] Bukhari H, Arif M, Akbar J. Preparation, characterization and biological evaluation of Schiff base transition metal complexes with cephadrine[J]. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 2005, 8(4): 614-617
- [21] Anacona J R, Faricar A. Synthesis and antibacterial activity of cephradine metal complexes[J]. *Journal of Coordination Chemistry*, 2006, 59(6): 621-627
- [22] Jeffrey H P, Willard W R. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for the transition metal atoms Sc to Hg [J]. *The Journal of Chemical Physics*, 1985, 82(1):270-283
- [23] Yang Y, Weaver M N, Merz K M. Assessment of the “6-31+G** + LANL2DZ” mixed basis set coupled with density functional theory methods and the effective core potential; Prediction of heats of formation and ionization potentials for first-row-transition-metal complexes [J]. *Journal of Physical Chemistry A*, 2009, 113 (36): 9843-9851
- [24] Tomasi J, Mennucci B, Cammi R. Quantum mechanical continuum solvation models[J]. *Chemical Reviews*, 2005, 105(8): 2999-3093
- [25] Mennucci B. Continuum solvation models: What else can we learn from them? [J]. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 2010, 1 (10):1666-1674
- [26] 戴安邦. 配位化学[M]. 北京: 科学出版社, 1988: 20-40
- [27] Frison G, Ohanessian G. A comparative study of semi empirical, Ab initio, and DFT methods in evaluating metal-ligand bond strength, proton affinity, and interactions between first and second shell ligands in Zn-Biomimetic complexes [J]. *Journal of Computational Chemistry*, 2008, 29: 416-433
- [28] I.弗莱明. 前线轨道与有机化学反应[M]. 北京: 科学出版社, 1988:33-35
- [29] Smith M B. March's advanced organic chemistry: Reactions, mechanisms and structure(7th ed) [M]. New Jersey: John Wiley & Sons, 2013:348-495