

УДК 539.193/.194;535/33.34

**МОДЕЛИРОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ
АДИАБАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА КЛОФЕЛИНА**

Эрман Евгений Анатольевич, кандидат технических наук, доцент, Астраханский государственный университет, 414056, Российская Федерация, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а, тел. 8 (8512) 61-08-84, e-mail: elkinmd@mail.ru, kof@aspu.ru

Алыкова Ольга Михайловна, кандидат педагогических наук, доцент, Астраханский государственный университет, 414056, Российская Федерация, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а, тел. 8 (8512) 61-08-84, e-mail: elkinmd@mail.ru, kof@aspu.ru

Амантаева Луиза Садыговна, ассистент, Астраханский государственный университет, 414056, Российская Федерация, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а, тел. 8 (8512) 61-08-84, e-mail: elkinmd@mail.ru, kof@aspu.ru

Гречухина Оксана Николаевна, старший преподаватель, доцент, Астраханский государственный университет, 414056, Российская Федерация, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а, тел. 8 (8512) 61-08-84, e-mail: elkinmd@mail.ru, kof@aspu.ru

Карташов Максим Вячеславович, магистрант, Астраханский государственный университет, 414056, Российская Федерация, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а, тел. 8 (8512) 61-08-84, e-mail: elkinmd@mail.ru, kof@aspu.ru

Попов Андрей Александрович, магистрант, Астраханский государственный университет, 414056, Российская Федерация, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а, тел. 8 (8512) 61-08-84, e-mail: elkinmd@mail.ru, kof@aspu.ru

Клофелин (клонидин, 2-(2,6-дихлорфениламино)) – известный широко используемый медицинский препарат, в частности в наркологии. В периодической литературе надежных экспериментальных данных о его структуре и колебательных спектрах нами не обнаружено. В данной статье осуществлен модельный расчет параметров адиабатического потенциала молекулы клофелина. Предложена теоретическая интерпретация колебательных состояний соединения и выявлены признаки его спектральной идентификации; приведено сравнение с экспериментальными данными по ИК и КР спектрам тризамещенных бензола и имидазола. Расчет проводился квантовым методом функционала плотности DFT/B3LYP для базисных наборов 6-311G*, 6-311G**, 6-311+G*. Показано, что данный метод может быть использован для моделирования геометрических параметров молекул и электронной структуры различных замещенных бензола. Он позволяет построить на основе численных расчетов структурно-динамические модели указанного класса соединений.

Ключевые слова: клофелин, колебательные спектры, молекулярные спектры, ИК спектры, адиабатический потенциал, силовые постоянные

MODELING PARAMETERS FOR THE ADIABATIC POTENTIAL OF CLONIDINE

Erman Yevgeniy A., Ph.D. (Engineering), Associate Professor, Astrakhan State University, 20a Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russian Federation, phone 8 (8512) 61-08-84, e-mail: elkinmd@mail.ru, kof@aspu.ru

Alykova Olga M., Ph.D. (Pedagogics), Associate Professor, Astrakhan State University, 20a Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russian Federation, phone 8 (8512) 61-08-84, e-mail: elkinmd@mail.ru, kof@aspu.ru

Amantaeva Luiza S., Assistant, Astrakhan State University, 20a Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russian Federation, phone 8 (8512) 61-08-84, e-mail: elkinmd@mail.ru, kof@aspu.ru

Grechukhina Oksana N., Senior Lecturer, Astrakhan State University, 20a Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russian Federation, phone 8 (8512) 61-08-84, e-mail: elkinmd@mail.ru, kof@aspu.ru

Kartashov Maksim V., undergraduate student, Astrakhan State University, 20a Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russian Federation, phone 8 (8512) 61-08-84, e-mail: elkinmd@mail.ru, kof@aspu.ru

Popov Andrey A., undergraduate student, Astrakhan State University, 20a Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russian Federation, phone 8 (8512) 61-08-84, e-mail: elkinmd@mail.ru, kof@aspu.ru

The article discusses clonidine, indicating that the medication has a wide sphere of medical applications, particularly in narcology (the study of drug and alcohol abuse and associated treatments). It adds that data accruing from experimental research on clonidine's structure and shake spectrum are not found in periodic literature. The research work implements the potential adiabatic parameters of clonidine calculations. For the investigated compound, the document provides a theoretical interpretation of the spectrum that deduces the signs of its spectral authentication. It also gives a comparison of that medication with experimental data on IR and Raman spectra. The calculation was conducted, the critique relates, by applying the DFT/B3LYP quantum-density functional method with bases 6-311G**, 6-311G** and 6-311+G**. According to the commentary, this method could also be used for modeling the molecular geometrical parameters and electronic structure of various benzoyl substitutes. It would allow a solution for this class of compounds to be constructed from numerical calculations and structural-dynamic models.

Keywords: clonidine, vibrational spectra, molecular spectra, IR spectra, adiabatic potential, force constants

Введение. Клофелин (клонидин, 2-(2,6-дихлорфениламино)) – известный медицинский препарат, широко используемый не только в наркологических клиниках. Объяснить результаты биологической активности соединения на молекулярном уровне представляется возможным лишь после оценки параметров его адиабатического потенциала, поскольку, согласно современным научным воззрениям, именно адиабатический потенциал определяет основные физико-химические свойства молекулярных систем.

Наиболее наглядно форма адиабатического потенциала проявляется в оптических спектрах молекул, в первую очередь в их колебательных спектрах. Однако в периодической литературе надежные экспериментальные данные по ИК и КР спектрам клофелина, на основании интерпретации которых в рамках классических методов молекулярной динамики [2] можно было бы хотя бы качественно оценить его электронное строение, нами не обнаружены.

Возможность построения структурно-динамической модели соединения для установления связи между его структурой и спектром предоставляют неэмпирические и гибридные методы квантовой механики молекулярных систем. Отметим, что установление связи «свойства – структура – спектр» является одной из фундаментальных задач молекулярного моделирования.

В данной работе на основании модельных расчетов параметров адиабатического потенциала молекулы клофелина в рамках метода функционала плотности DFT/b3LYP [9] предложена теоретическая интерпретация колебательного спектра соединения.

Результаты модельных расчетов структуры и спектра. Результаты оптимизации исходной неплоской конфигурации клофелина (рис.) представлены в табл. 1.

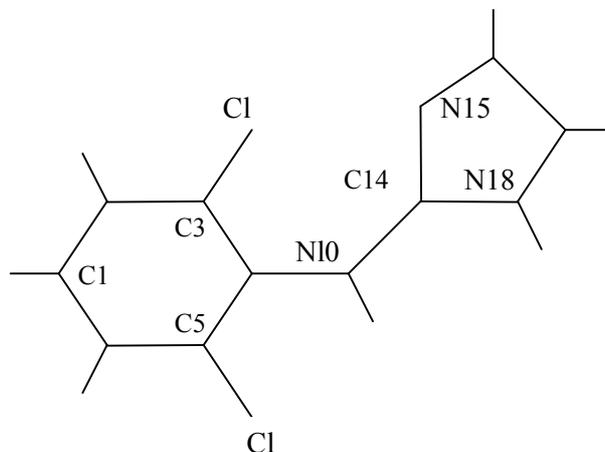


Рис. Молекулярная диаграмма клофелина

Отклонение неприведенных значений валентных углов шестичленного фрагмента от соответствующих углов в бензоле не превышает 2°. Выбор базиса расчета принципиального значения не имеет.

Таблица 1

Оптимизированные значения геометрических параметров клофелина

R _(3,4)	1,41	R _(14,15)	1,31	A _(4,10,13)	111,7	A _(16,17,20)	132,7	D _(3,4,10,14)	-57
R _(3,9)	1,76	R _(15,16)	1,38	A _(13,10,14)	112,6	A _(18,17,20)	122,2	D _(5,4,10,13)	-8
R _(4,5)	1,41	R _(16,17)	1,37	A _(10,14,15)	127,8	A _(17,18,21)	127,2	D _(5,4,10,14)	127
R _(4,10)	1,40	R _(17,18)	1,38	A _(14,15,16)	105,2	D _(1,2,3,9)	-176	D _(4,10,14,15)	-38
R _(5,11)	1,77	A _(3,4,5)	116,0	A _(15,16,17)	110,8	D _(8,2,3,9)	3	D _(13,10,14,15)	96
R _(10,14)	1,41	A _(3,4,10)	122,5	A _(17,16,19)	128,1	D _(9,3,4,5)	176	D _(16,17,18,21)	-173
R _{CC}	1.39	A _(4,5,6)	122,7	A _(16,17,18)	105,0	D _(3,4,10,13)	168	D _(20,17,18,21)	8

Примечание. Длины связей R_(i,j) в Å, валентные A_(i,j,k) и двугранные углы D_(i,j,k,t) в °.

Для теоретической оценки положения полос в колебательном спектре соединения использована известная ангармоническая модель [10]

$$E_v = v_s \left(n_s + \frac{1}{2} \right) + \chi_{sr} \left(n_s + \frac{1}{2} \right) \left(n_r + \frac{1}{2} \right). \quad (1)$$

Для ангармонических констант χ_{sr} использованы выражения из работы [6]

$$\chi_{ss} = \frac{1}{16} F_{ssss} - \frac{5}{48} \frac{(F_{sss})^2}{v_s} + \frac{1}{32} (F_{ssr})^2 (\Omega(s; s; -r) - \Omega(s; s; r) - 12\Omega(r; r; r)) (1 - \delta_{sr}), \quad (2)$$

$$\chi_{sr} = \frac{1}{16} F_{ssrr} - \frac{1}{8} (F_{ssr})^2 (\Omega(s; s; -r) + \Omega(s; s; r) (1 - \delta_{sr})) + \frac{3}{8} (F_{srt})^2 (\Omega(s; r; t) - \Omega(s; r; -t) + \Omega(s; -r; t) - \Omega(s; -r; -t)) \times \\ \times (1 - \delta_{sr}) (1 - \delta_{st}) (1 - \delta_{rt}) + L(a; sr)^2 \frac{\Omega(s; r; 0) + \Omega(s; -r; 0)}{2}. \quad (3)$$

Оценочные значения ангармонических силовых констант (F_{srtv} и F_{srtv}) для связей NH заимствованы из работ [4, 5, 7, 8].

Естественным является предположение, что набор фундаментальных колебаний клофелина можно разделить на две части. Первая часть связана с колебаниями бензольного фрагмента (1,2,3 – тип тризамещенных бензола). В монографии [2] для указанного типа замещенных бензола предложена теоретическая интерпретация характеристических колеба-

ний. Второй набор колебаний касается имидазольного фрагмента (монозамещенные имидазола). Для молекулы имидазола интерпретация колебательного спектра считается устоявшейся. Достаточно указать на обширный список в работах [3, 11]. Для замещенных имидазола такими данными мы не располагаем. Поэтому для теоретической интерпретации его колебательного спектра использован следующий прием. Теоретическая интерпретация колебательного спектра имидазольного фрагмента клофелина строится на сопоставлении результатов модельных квантовых расчетов имидазола и его 2-аминозамещенного аналога, в предположении, что влияние монозамещения носит локальный характер [1]. В табл. 2 приводятся результаты такого исследования. Отметим, что представленные в работах [4, 5, 7, 8] результаты модельных расчетов замещенных пятичленных циклических соединений согласуются с указанным предположением.

Таблица 2

Интерпретация колебательного спектра имидазола и 2-NH₂-имидазола

Форма колебаний	ν _{эксп} [10]	ν _{анг}	Имидазол						2-NH ₂ -Имидазол		
			6311G*		6311G**		6311+G*		6311G**		
			ИК	КР	ИК	КР	ИК	КР	ν _{анг}	ИК	КР
φ _{NH}	—	3491	37	124	52	122	58	130	3478	48	106
β, β _{NH} , Q	1529	1525	13	1,7	12	1,7	12	3,0	1508	21	39
β, Q	1487	1471	17	11	17	12	21	22	1476	58	1,4
β _{NH} , Q	1427	1390	15	8,0	14	7,8	16	12	1352	5,5	12
Q, β _{NH} , β	1328	1328	6,7	22	6,4	23	6,5	31	1282	1,9	3,1
β, β _{NH}	1259	1255	0,4	7,7	0,4	7,4	0,4	9,8	1177	9,0	5,4
Q, β	1164	1132	4,8	18	4,8	18	5,0	22	1116	1,4	18,3
β _{NH} , β	1100	1121	2,2	10	2,6	11	4,0	9,1	1098	3,7	9,5
β _{NH} , β	1070	1062*	59	4,5	58	4,7	62	3,8	1057	48	0,7
Q, β	933	931	2,1	1,4	2,0	1,4	2,1	1,7	979	8,4	3,4
Q, β _{NH}	917	897	9,1	0,9	8,8	0,9	6,6	1,1	914	1,4	3,4
ρ		859	5,9	0,4	4,2	0,4	4,4	1,1	839	11	06
ρ		798	38	0,1	34	0,1	38	0,5	—	—	—
ρ		713	36	0,3	36	0,3	44	1,6	701	81	8,5
ρ, χ		670	6,1	0,2	4,8	0,2	5,3	0,1	660	40	0,5
ρ, χ		632	12	0,2	11	0,2	10	0,2	620	22	0,7
ρ _{NH}		513	102	1,5	94	1,6	99	0,2	467	71	1,8

Примечание. Частоты колебаний в см⁻¹, интенсивности в спектрах ИК в км/моль, в спектрах кр в Å⁴/ае. Символом * помечены дублеты.

Как следует из представленных в табл. 2 данных, выбор базиса расчета не влияет на результаты интерпретации колебательного спектра имидазола и 2-NH₂-имидазола, имеет предполагаемый локальный характер влияния замещения на силовое поле пятичленного цикла, результаты квантовых расчетов хорошо согласуются с имеющимися экспериментальными данными.

Предлагаемая теоретическая интерпретация спектра фундаментальных колебаний мономера клофелина представлена в табл. 3. Курсивом помечены колебания имидазольного фрагмента. Отметим значительную щель (~ 100 см⁻¹) между валентными колебаниями связей NH, что связано с различной гибридизацией атома азота в пирамидальном (NHC₂) фрагменте и в имидазольном цикле. Расчетные значения ангармонических силовых постоянных связи NH в этом цикле оцениваются величинами, характерными для всех пуриновых оснований: *Kqqq* ~ 2330 см⁻¹, *Kqqqq* ~ 1340 см⁻¹. Согласно соотношению (2), оценка ангармонического смещения полос хорошо совпадает с оценкой, полученной с помощью масштабирующего соотношения с параметрами из работ [4, 5, 7, 8].

Таблица 3

Интерпретация колебательного спектра клофелина

Форма колебаний	$\nu_{\text{эксп}}$ [6, 10]	$\nu_{\text{анг}}$	6311G*		6311G**		6311+G*	
			ИК	КР	ИК	КР	ИК	КР
q_{N18H}	3506	3477	52	100	67	100	70	101
q_{N10H}	3339	3370	30	99	42	104	47	116
Q, β	1604	1599	3,2	83	3,9	84	4,0	97
Q, β	1582	1584	30	14	28	13	28	18
Q, β, Q_{NC}	1541	1560	122	12	127	13	121	10
β	1530	1505	67	3,0	77	2,7	75	2,8
β	1520	1481	17	117	18	117	23	160
β	1475	1460	141	2,7	134	2,7	136	1,7
Q, β, β_{NH}	1420	1443	110	18	117	17	108	18
β	-	1423	33	14	28	15	28	13
Q, β	1316	1376	12	31	10	28	10	28
Q, β, Q_{CN}	1320	1290	41	26	38	27	35	27
Q, β, Q_{CN}	1256	1263	20	15	22	17	22	21
Q, β	1220	1245	13	9,8	13	8,6	12	11
β, Q	1190	1205	15	16	17	15	16	18
Q, β	1177	1155	6,9	14	7,2	13	8,6	17
β, Q	1092	1103	0,9	17	1,2	17	0,7	20
β, Q, β^{**}	1074	1081	53	25	56	26	60	32
β, γ	953	986	15	5,4	15	5,3	13	5,5
ρ_{CN}	855	858	26	18	27	17	28	18
ρ	815	842	16	2,9	6,1	1,4	3,8	3,2
χ, ρ, ρ_{CCl}^*	762	748	109	1,8	110	1,7	103	3,1
ρ, ρ_{NH}, χ^*	724	713	91	4,2	84	3,8	90	6,1
χ	632	646	27	8,7	23	8,8	21	11
χ	620	594	23	4,2	21	3,6	19	5,6
ρ_{NH}	518	534	73	2,1	68	1,9	67	1,9
χ	482	517	11	1,7	9,7	1,7	13	0,7
β_{CN}	397	416	6,4	13	6,3	13	6,0	14
β_{CCl}	349	352	22	3,6	21	3,5	21	3,6

Примечание. Экспериментальные значения для q_{N10H} взяты из диметиламина [1].

Следует ожидать, как и в димерах пурина, что образование димеров клофелина (механизм водородной связи между атомами азота имидазольного цикла и атомом водорода связи NH) спектрально проявится в смещении полосы, интерпретированной как валентное колебание связи NH (q_{NH}) в длинноволновый диапазон на величину $\sim 300 \text{ см}^{-1}$. В коротковолновый диапазон на величину $\sim 50 \text{ см}^{-1}$ сместится полоса, интерпретированная как неплоское деформационное колебание связи NH (ρ_{NH}) пятичленного цикла.

Заключение. Представленные модельные расчеты колебательных состояний молекулы клофелина, сравнительный анализ колебательных спектров бензольного и имидазольного фрагментов соединения с имеющимися экспериментальными данными по ИК и КР спектрам тризамещенных бензола и имидазола дают основание утверждать следующее. Метод функционала плотности позволяет получить достоверную оценку параметров адиабатического потенциала исследуемого молекулярного объекта и осуществлять предсказательную теоретическую интерпретацию его колебательного спектра.

Список литературы

1. Березин В. И. Учет влияния замещения на силовое поле ароматического кольца / В. И. Березин, М. Д. Элькин // Журнал прикладной спектроскопии. – 1974. – Т. 37, № 2. – С. 237–240.

2. Свердлов Л. М. Колебательные спектры многоатомных молекул / Л. М. Свердлов, М. А. Ковнер, Е. П. Крайнов. – Москва : Наука, 1970. – 559 с.
3. Тен Г. Н. Проявление внутримолекулярного переноса протона в имидазоле в электронном спектре / Г. Н. Тен, В. И. Баранов // Журнал прикладной спектроскопии. – 2008. – Т. 75, № 2. – С. 164–169.
4. Элькин М. Д. Квантовый анализ колебательных спектров таутомерных форм димеров пурина / М. Д. Элькин, О. В. Пулин, Е. А. Джалмухамбетова // Проблемы оптической физики : мат-лы 11-ой Междунар. школы по оптике, лазерной физике и биофизике. – Саратов, 2008. – С. 171–175.
5. Элькин М. Д. Структурно-динамические модели и ангармонический анализ колебательных состояний пятичленных циклических соединений / М. Д. Элькин, М. А. Эрман, В. Ф. Пулин // Вестник Саратовского государственного технического университета. – 2006. – Вып. 4, № 4. – С. 38–44.
6. Элькин М. Д. Учет ангармонического смещения полос в модельных расчетах колебательных спектров димеров с водородной связью / М. Д. Элькин, Л. М. Бабков // Известия Саратовского государственного университета. – 2011. – Т. 11, вып. 1. – С. 20–25.
7. Элькин П. М. Квантово-химический расчет нормальных колебаний молекул замещенных пятичленных гетероциклических соединений с учетом ангармонизма / П. М. Элькин, Е. А. Эрман, О. В. Пулин // Журнал прикладной спектроскопии. – 2009. – Т. 76, № 2. – С. 170–175.
8. Элькин П. М. Теоретический анализ таутомерных форм пурина / П. М. Элькин, О. В. Пулин, Е. А. Джалмухамбетова // Журнал прикладной спектроскопии. – 2008. – Т. 75, № 1. – С. 23–27.
9. Frisch M. J. Gaussian 03. Revision B.03. – Pittsburg PA : Gaussian Inc., 2003.
10. Hoy A. R. Anharmonic force constants calculation / A. R. Hoy, I. M. Mills, G. Strey // J. Mol. Phys. – 1972. – Vol. 21, № 6. – P. 1265–1290.
11. Sadlej J. A theoretical study of vibrational spectra of imidazole and its different forms / J. Sadlej, A. Jaworski, K. Miaskiewicz // J. Molecular Structure. – 1992. – Vol. 274. – P. 247–257.

References

1. Berezin V. I., Elkin M. D. Uchet vliyaniya zameshcheniya na silovoe pole aromatischeeskogo koltsa [Accounting of substitution influence on the force field of aromatic ring]. *Zhurnal prikladnoy spektroskopii* [Journal of Applied Spectroscopy], 1974, vol. 37, no. 2, pp. 237–240.
2. Sverdlov L. M., Kovner M. A., Krainov Ye. P. *Kolebatelnye spektry mnogoatomnykh molekul* [Vibrational spectra of polyatomic molecules]. Moscow, Nauka, 1970. 559 p.
3. Ten G. N., Baranov V. I. Proyavlenie vntrimolekulyarnogo perenosa protona v imidazole v elektronnom spektre [Demonstration of intermolecular proton transfer in imidazole in electronic spectrum]. *Zhurnal prikladnoy spektroskopii* [Journal of Applied Spectroscopy], 2008, vol. 75, no. 2, pp. 164–169.
4. Elkin M. D., Pulin O. V., Dzhalmukhambetova Ye. A. Kvantovyy analiz kolebatelnykh spektrov tautomermykh form dimerov purina [Quantum analysis of vibrational spectra of tautomeric forms of purine dimers]. *Problemy opticheskoy fiziki: mat-ly 11-oy Mezhdunarodnoy shkoly po optike, lazernoy fizike i biofizike* [Problems of optical physics: Proceedings of the Eleventh International School for Optics, Laser Physics and Biophysics]. Saratov, 2008, pp. 171–175.
5. Elkin M. D., Erman M. A., Pulin V. F. Strukturno-dinamicheskie modeli i angarnonicheskiy analiz kolebatelnykh sostoyaniy pyatichlennykh tsiklicheskiykh soedineniy [Structural and dynamic models and anharmonic analysis of vibrational states of pentamorous cyclic compounds]. *Vestnik Saratovskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta* [Bulletin of Saratov State Technical University], 2006, issue 4, no. 4, pp. 38–44.
6. Elkin M. D., Babkov L. M. Uchet angarnonicheskogo smeshcheniya polos v modelnykh raschetakh kolebatelnykh spektrov dimerov s vodorodnoy svyazyu [Accounting of anharmonic band shift in model calculations of vibrational spectra of dimers with hydrogen bond]. *Izvestiya Saratovskogo gosudarstvennogo universiteta* [News of Saratov State University], 2011, vol. 11, issue 1, pp. 20–25.
7. Elkin P. M., Erman Ye. A., Pulin O. V. Kvantovo-khimicheskiy raschet normalnykh kolebaniy molekul zameshchennykh pyatichlennykh geterotsiklicheskiykh soedineniy s uchetom angarnonizma [Quantum and chemical calculation of normal vibrations of molecules of substituted pentamorous heterocyclic compounds subject to anharmonicity]. *Zhurnal prikladnoy spektroskopii* [Journal of Applied Spectroscopy], 2009, vol. 76, no. 2, pp. 170–175.

8. Elkin P. M., Pulin O. V., Dzhalukhambetova Ye. A. Teoreticheskiy analiz tautomernykh form purina [Theoretical analysis of tautomeric forms of purine]. *Zhurnal prikladnoy spektroskopii* [Journal of Applied Spectroscopy], 2008, vol. 75, no. 1, pp. 23–27.

9. Frisch M. J. *Gaussian 03. Revision B.03*. Pittsburg PA, Gaussian Inc., 2003.

10. Hoy A. R., Mills I. M., Strey G. Anharmonic force constants calculation. *J. Mol. Phys.*, 1972, vol. 21, no. 6, pp. 1265–1290.

11. Sadlej J., Jaworsski A., Miaskiewicz K. A theoretical study of vibrational spectra of imidazole and its different forms. *J. Molecular Structure*, 1992, vol. 274, pp. 247–257.