

А.А. Мезенцева,  
Е.В. Бурляева,  
А.Ф. Миронов

## РАСЧЕТЫ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРОИЗВОДНЫХ ХЛОРИНА С ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМИ ЦИКЛАМИ

УДК 681.3

Описывается методика и результаты расчета квантово-химических параметров молекул и прогнозирование теплоты образования ряда производных хлорина с дополнительными сопряженными циклами. Расчеты квантово-химических параметров производились в рамках полуэмпирических методов с помощью программы MORAS 7.0 с учетом конформационной гибкости исследуемых молекул.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одной из актуальных задач фотодинамической терапии рака является создание фотосенсибилизаторов второго поколения. Одним из важнейших критериев при отборе новых сенсibilizаторов является наличие в электронных спектрах этих соединений интенсивной полосы поглощения в красной и ближней инфракрасной области спектра. Наиболее доступный из природных зеленых пигментов хлорофилл *a* имеет подобную полосу поглощения при 665 нм. Как известно, в ближней инфракрасной области спектра биологические ткани имеют высокую прозрачность, поэтому свет с подобной длиной волны хорошо проникает в ткани. Химические модификации хлорофилла позволяют существенно улучшить спектральные характеристики. В частности, введение дополнительных сопряженных циклов в молекулу хлорина приводит к образованию интенсивного максимума при 700-710 нм [1].

Квантово-химические расчеты являются важным инструментом для прогнозирования спектральных свойств новых фотосенсибилизаторов, позволяя существенно оптимизировать химический синтез в ряду производных хлорина.

Задачей данной работы являлся расчет квантово-химических параметров молекул и прогнозирование теплоты образования ряда производных хлорина. Исследовались различные заместители у пиррольного кольца E (рис.1) в положениях 13,15.

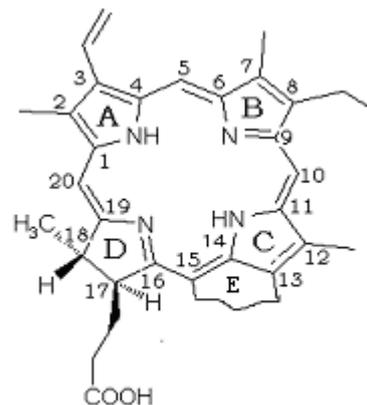


Рис. 1 Структура исследованных соединений.

Структуры соединений были предоставлены кафедрой химии и технологии биологически активных соединений МИТХТ им. М.В. Ломоносова [2].

### ИССЛЕДУЕМЫЕ СТРУКТУРЫ

В работе рассматривались две группы соединений. В первую группу включены производные хлорина, имеющие два атома азота в дополнительном экзоцикле (рис.2):

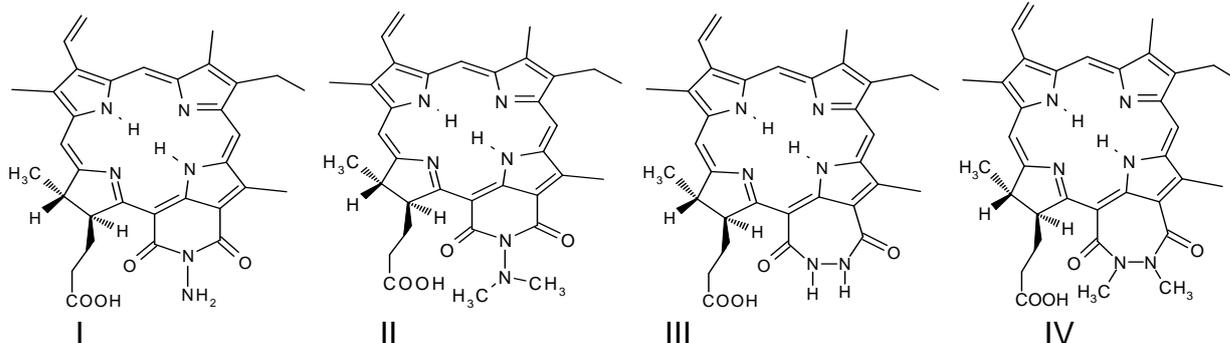


Рис.2. Первая группа исследуемых структур.

Во вторую группу включены ещё не синтезированные соединения, содержащие во внешнем экзоцикле гетероатомы кислорода, фосфора, серы и бора (рис. 3).

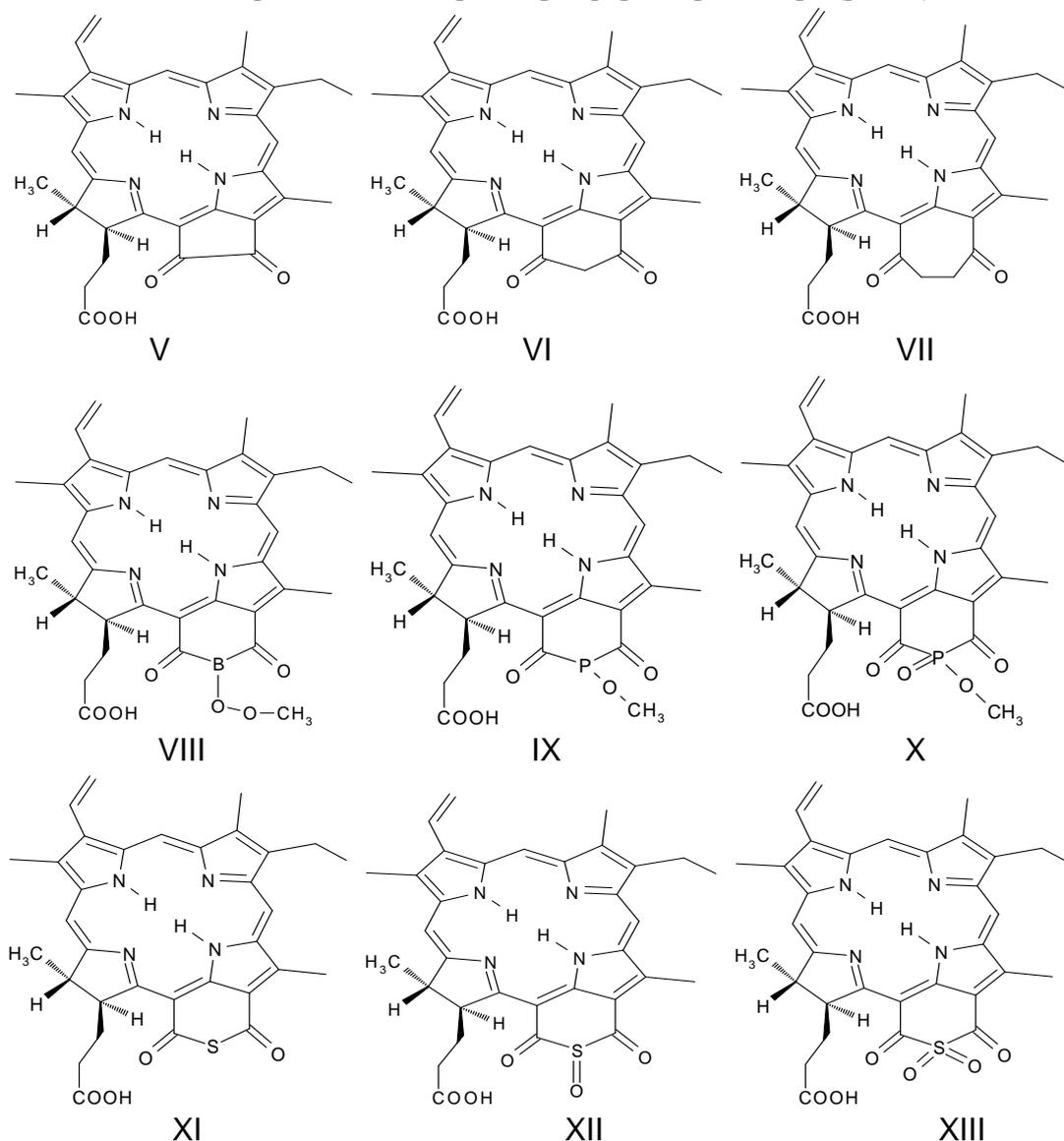


Рис.3. Вторая группа исследуемых структур.

### ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕДУРЫ РАСЧЕТОВ

Расчеты квантово-химических параметров выполнялись с помощью программы MORAC 7.0 под управлением программного комплекса, разработанного на кафедре Информационных технологий [3]. Программный комплекс предназначен для исследования зависимости между структурой конформационногибких соединений и их свойствами, включая биологическую активность, токсичность и т.п. Комплекс реализован в виде набора макросов MS Excel, под управлением которых работает программа MORAC.

Конформационное разнообразие производных хлорина обуславливается

различным положением в пространстве заместителей. Проведенный анализ показал, что отдельные конформеры существенно различаются по своим квантово-химическим параметрам. Так, различия в теплотах образования для конформеров исследованных соединений достигали 41,9 кДж/моль. Поскольку неизвестно, какая именно трехмерная структура отвечает за характерный для данного соединения максимум поглощения, требуется анализировать параметры всех энергетически приемлемых трехмерных структур.

Генерация набора конформаций, заданной формулы, выполнялась с помощью модуля MS Excel. При генерации

конформеров предполагалось, что ядро молекулы имеет плоскую структуру. Это предположение подтверждается многочисленными исследованиями. При генерации конформеров хлориновых производных для тех связей, которые можно свободно вращать, использовался угол поворота 120°. Результаты генерации записывались в книгу MS Excel, каждый лист которой описывал отдельный конформер: координаты атомов в трехмерном пространстве и вид химической связи между отдельными атомами.

#### *Расчет теплоты образования*

Теплота образования представляет собой одну из важнейших термодинамических характеристик молекулы. По величине теплоты образования можно судить о возможности существования молекулы при нормальных условиях: чем меньше теплота образования, тем устойчивее молекула [4].

В рамках программы MORAC выполняется оптимизация трехмерной структуры молекулы. Оптимизируемым параметром является общая электронная энергия молекулы, представляющая собой потенциальную энергию электронов в молекуле. Значение этой энергии вычисляется на каждом шаге оптимизации. При успешном окончании оптимизации кроме этой энергии вычисляется энергия отталкивания остовов (энергия электростатического взаимодействия положительных точечных зарядов). Оба этих параметра оптимизированной молекулы записываются в файлы результатов оптимизации (\*.arg, \*.out). Значение электронной энергии в этих файлах фиксируется в переменной ELECTRONIC ENERGY, значение энергии отталкивания остовов - в переменной CORE-CORE REPULSION. Далее рассчитывается энергия атомизации – сумма этих энергий, к которой добавляются энергии отдельных атомов (эти энергии представляют собой параметры полуэмпирического метода, в нашем случае AM1). Если в молекулу входит несколько одинаковых атомов, их энергии учитываются несколько раз. Теплота образования молекулы рассчитывается как разность значений теплот образования отдельных атомов,

входящих в молекулу (это табличные, экспериментально полученные величины), и энергии атомизации. Если в молекулу входит несколько одинаковых атомов, их теплоты образования учитываются несколько раз.

Программа MORAC запускалась для каждой конформации в отдельности. Задание на оптимизацию генерировалось в рамках макроса MS Excel и включало в себя параметры оптимизации и данные о начальной структуре конформации, полученные в результате генерации конформаций.

При оптимизации задавались следующие параметры оптимизации:

- AM1 – метод оптимизации;
- PULAY – ускоренная процедура оптимизации;
- PRECISE – повышение точности вычислений в 1000 раз по сравнению со стандартной;
- NOMM – отключить коррекцию параметров программы для пептидов.

Наряду с теплотой образования, для исследуемых соединений рассчитывались и другие квантово-химические параметры, в частности, парциальные заряды атомов. В результате оптимизации для всех трехмерных структур оптимизационная процедура достигла сходимости. Координаты атомов полученной структуры и значения индексов фиксировались в книге MS Excel.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ**

Выбор энергетически приемлемых конформеров выполнялся с помощью модуля MS Excel, параметром которого является значение энергетического порога (по умолчанию 21 кДж/моль). Данные о конформерах, энергия образования которых превышает минимальную теплоту образования на величину, большую энергетического порога, не учитывались, поскольку при нормальных условиях молекула не может перейти в такое состояние (табл. 1).

Сравнительный анализ теплоты образования исследованных соединений проводился в рамках подгрупп, на которые исследуемые соединения были разделены по типу гетероатома в кольце E.



Таблица 1. Количество конформеров.

Структура	Количество конформеров после оптимизации	Теплота образования, кДж/моль		Количество энергетически приемлемых конформеров
		min	max	
I	27	212.52	234.05	27
II	27	268.08	275.37	27
III	27	240.97	265.98	27
IV	27	306.62	322.17	27
V	27	173.80	194.84	27
VI	27	67.29	82.58	27
VII	27	66.91	93.86	27
VIII	243	-40.68	-9.30	243
IX	81	-47.05	-20.53	71
X	81	-298.62	-263.89	81
XI	27	140.99	165.13	27
XII	27	85.35	111.83	27
XIII	27	11.82	29.71	27

В первой группе попарно сравнивались соединения I и III; II и IV. По результатам расчетов получилось, что теплота образования соединений I и II значительно меньше, чем у III и IV, соответственно (табл. 1). Это, вероятно, связано с тем, что у N-аминоциклоимидов в кольце сохраняется сопряжение (заряд у азота в аминогруппе приблизительно равен нулю). У циклических гидразидов III и IV два находящихся рядом атома азота имеют достаточно сильный отрицательный заряд (приблизительно  $-0.25$ , см. рис. 2). В результате этого происходит увеличение теплоты образования. В связи с этим образование хлоринов с 7-членным циклом менее вероятно, что подтверждается экспериментальными данными [5].

Соединения второй группы разделены на подгруппы в зависимости от наличия гетероатома в цикле E и его природы. Таким образом, между собой сравнивались соединения V, VI и VII; IX и X (фосфор); XI, XII и XIII (сера). В первой подгруппе наиболее предпочтительными по теплоте образования оказались соединения VI и VII, что, очевидно, связано с отсутствием напряжения в экзоциклах. И напротив, наличие двух положительных зарядов в 5-

членном цикле соединения V (рис. 2) приводит к увеличению теплоты образования. Сравнение соединений IX и X показало, что предпочтительным по теплоте образования является соединение X. Вероятно, это связано с тем, что 5-ти валентный фосфор в соединении X имеет больший положительный заряд, чем атом фосфора в соединении IX. Низкая теплота образования соединений с фосфором связана с его высокой реакционной способностью. При сравнении соединений с атомом серы предпочтительным по теплоте образования оказалось соединение XIII. Вероятно, это связано с тем, что 6-ти валентная сера имеет больший положительный заряд. Для соединения VIII с атомом бора теплота образования оказалась отрицательной, что свидетельствует о возможности существования такой молекулы при нормальных условиях.

Таким образом, на основе расчетов квантово-химических параметров молекул выполнено прогнозирование теплоты образования ряда производных хлорина. Сравнение теплот образования, полученных для различных соединений, позволило выявить наиболее энергетически устойчивые соединения.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Н.А.Пухликова, В.И.Гаель, В.А.Кузьмицкий. //Ученые записки МИТХТ. – 2004. – Вып. 4. – С.12-17.
2. А.Ф. Миронов. //Российский химический журнал. – 1998. – Т.42. – С.23-36.
3. Е.В.Бурляева, А.В.Гаврилов. //Приборы и системы. Управление, контроль, диагностика. – 2002. – № 11. – С. 7-12.
4. Кларк Т. Компьютерная химия. – М.: Мир, 1990. – 383 с.
5. A.F.Mironov, M.A.Grin, F.V.Toukach. //Mendeleev comm.–2003.–№ 4.–P.156-158.