

УДК 577.3

КОЛЕБАТЕЛЬНЫЕ СПЕКТРЫ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОКСАЗИНА, ИЗОЛИРОВАННЫХ В АРГОНОВЫХ МАТРИЦАХ. ЭКСПЕРИМЕНТ И РАСЧЕТ**Е.В.Духопельников, Е.Г.Березняк, А.Ю.Иванов*, А.А.Судаков**,
М.А.Семенов, В.Я.Малеєв***Институт радиофизики и электроники НАН Украины, ул.Ак.Проскуры, 12, г.Харьков, 61085
e-mail: berez@ire.kharkov.ua***Физико-технический институт низких температур им.Б.И.Веркина НАН Украины, 61103, Харьков, пр.Ленина,47****Информационно-вычислительный центр Киевского национального университета им. Тараса Шевченко, 01033, Киев,
Володимирська, 64 б*

Поступила в редакцию 9 июля 2003 г.

Проведены неэмпирические квантовохимические расчеты геометрии и колебательных спектров производных феноксазина - аминифеноксазина и диаминоактиноцина - методами HF(3-21G*), MP2 (3-21G*) и DFT/B3LYP (3-21G*). Получены экспериментальные ИК-спектры этих соединений, изолированных в низкотемпературной аргоновой матрице. На основании сравнения теоретических и расчетных данных выполнены отнесения для полос поглощения производных феноксазина в спектральной области 1400-1800 см⁻¹. Для кольцевых колебаний наилучшее согласие с экспериментом получено при расчете методом MP2 (3-21G*), а для экзотических колебаний - методами HF (3-21G*) и DFT/B3LYP (3-21G*).

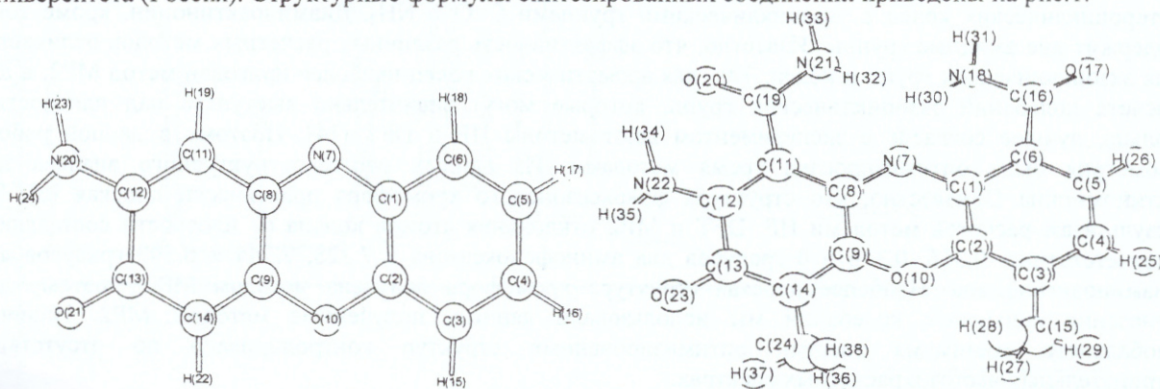
КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: производные феноксазина, ИК-Фурье спектроскопия, матричная изоляция, ab initio расчеты.

В настоящее время актуальными являются исследования, направленные на поиск новых веществ, обладающих противоопухолевой активностью. К таким веществам относится ряд производных актиноцина, содержащих в боковых цепях феноксазинового хромофора амидные и диметиламиноалкильные группировки [1]. Биологическая активность этих соединений была показана *in vivo* на лейкоэмических клеточных линиях MOLT-3 человека [1]. Известно, что молекулярная основа биологической активности таких препаратов связана с взаимодействием с ДНК. Спектроскопические исследования в УФ- и видимой области показали возможность образования двух типов комплексов производных актиноцина с ДНК [2]. Методом ИК-спектроскопии было определено, что феноксазиновая структура лиганда интеркалирует в уотсон-криковские пары азотистых оснований, неодинаково возмущая участки обогащенные АТ- и GC- парами [3]. Для комплекса ДНК - производное актиноцина с двумя метильными группами в боковых цепях обнаружены также особенности в спектральной области поглощения сахарофосфатного остова, которые свидетельствуют о взаимодействии этого лиганда с сахарофосфатными цепями ДНК [4]. Однако имеющиеся в литературе отнесения полос поглощения производных феноксазина [5], основанные только на характеристичности колебаний, недостаточны для интерпретации ИК-спектров исследуемых нами лигандов. Отсутствие надежных отнесений не дало возможности определить функциональные группы лиганда, которые участвуют в комплексообразовании. Для построения модели комплекса ДНК - лиганд эффективным также является использование молекулярного моделирования, для чего необходимы данные о распределении зарядов на атомах лиганда. Поэтому целью настоящей работы является получение молекулярных параметров (в частности, зарядов) для производных актиноцина и выполнение корректных отнесений, основанных на теоретических и экспериментальных данных, для основных полос поглощения в ИК-спектрах этих соединений.

Прямое исследование столь больших молекул теоретическими методами связано с техническими трудностями. Кроме того, поскольку теоретические расчеты проводятся для изолированной молекулы, их разумно сравнивать с экспериментальными спектрами, полученными в газовой фазе или в матрицах инертных газов. Однако сублимация производных актиноцина с длинными аминоалкильными цепочками из-за большого молекулярного веса существенно затруднена. С другой стороны известно, что в межмолекулярном взаимодействии в основном участвуют группы атомов феноксазинового хромофора и амидные группировки [4,6], причем колебания этих атомных групп вносят основной вклад в ИК-спектр производных актиноцина. Поэтому для выполнения отнесений достаточно исследовать наиболее простые производные актиноцина, содержащие эти группы. В данной работе проведено экспериментальное и теоретическое исследование таких молекул - аминифеноксазина и диаминоактиноцина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И РАСЧЕТНЫЕ МЕТОДЫ

В работе исследовались производные феноксазина - аминифеноксазон (APh) и диаминоактиноцин (AAct), предоставленные сотрудниками Санкт-Петербургского государственного технического университета (Россия). Структурные формулы синтезированных соединений приведены на рис. 1.



Диаминоактиноцин

Рис.1. Структурные формулы и нумерация атомов в молекулах аминифеноксазона и диаминоактиноцина.

Спектральная установка и особенности низкотемпературного эксперимента были описаны в ряде предыдущих работ [7-11]. ИК-Фурье спектры аминифеноксазона и диаминоактиноцина в Ar матрицах были измерены в диапазонах $450-2500\text{ см}^{-1}$, $1400-4000\text{ см}^{-1}$ с аподизированным разрешением 0.4 см^{-1} . Для испарения аминифеноксазона и диаминоактиноцина была использована специальная ячейка Кнудсена с уменьшенными потерями молекулярного пучка [9-11]. По сравнению с испарителями, применявшимися в более ранних экспериментах [7,8], усовершенствованная ячейка позволяет снизить температуру испарения многих органических веществ на $60-100\text{ К}$. Для определения абсолютных интенсивностей молекулярного потока и числа молекул инертного газа приходящихся на молекулу вещества (matrix to sample ratio - M/S) использовались низкотемпературные дифференциальные кварцевые микровесы (КМВ) [7]. В данных экспериментах типичная интенсивность молекулярных потоков составляла около $50\text{ нг}/(\text{сек}\cdot\text{см}^2)$ при температурах испарения: 400 К для аминифеноксазона и 540 К для диаминоактиноцина. Перед напылением в матрицу, вещества отжигались для удаления легколетучих примесей, а также сорбированных молекул H_2O , CO_2 , N_2 . Процесс отжига контролировался с помощью КМВ. Инертный газ (Ar) был более чем 99.99% чистоты. Ar матрицы напыляли на зеркальные подложки, которые находились при температуре 11 К .

Для проведения квантово-химических расчетов оптимизированной геометрии, зарядов по методу Колмана, колебательных спектров молекул и распределения потенциальной энергии колебаний (PED) по естественным координатам была использована программа GAMESS [12] (версия от 20 июня 2002 (R2)). Расчеты проводились с использованием системы на базе процессоров Dual Intel Pentium III Xeon с частотой 700 МГц и кластера информационно-вычислительного центра Киевского национального университета имени Тараса Шевченко в конфигурации 12 двухпроцессорных узлов на базе процессоров Intel Pentium-III с частотой 933 МГц и 1 ГГц , а также Intel Xeon с частотой 2.4 ГГц , связь между узлами осуществлялась по технологии Gigabit Ethernet [13]. Библиотека межпроцессорного обмена программы GAMESS была оптимизирована с учетом особенностей архитектуры кластера. Расчеты производились методами Хартри-Фока HF(3-21G*), MP2(3-21G*) и DFT/B3LYP(3-21G*). Размерность базиса 3-21G* составляла 160 базисных функций для APh, и 244 базисных функций для AAct. Суммарное время оптимизации геометрии AAct на кластере методом MP2(3-21G*) составило 170 часов при выделенных ресурсах процессоров 30% и эффективности использования процессоров 10%. Суммарное время расчета ИК-спектров на кластере методом MP2(3-21G*) составило порядка 16 часов при выделенных ресурсах процессоров 100% и эффективности использования процессоров 34%. Общее количество использованной оперативной памяти – $2,5\text{ Гбайт}$, общее количество процессоров, на которых производился расчет – 16.

Для сравнения с экспериментальными спектрами расчетные ИК-спектры были построены в виде линейной комбинации функций Гаусса:

$$D(\nu) = \sum_i D(\nu_{0,i}) \cdot \exp \left[-\ln(2) \cdot \left(\frac{2(\nu_{0,i} - \nu)}{\Delta\nu_{1/2,i}} \right)^2 \right],$$

где ν_0 - рассчитанная частота колебания;

$D(\nu_0)$ - интенсивность колебания при частоте ν_0 ;

$\Delta\nu_{1/2}$ - полуширина полосы, принимаемая равной 5 см^{-1} .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оптимизация геометрии

Исследуемые молекулы представляют собой сопряженную систему ароматических гетероциклических колец с экзоциклическими группами С=О и NH₂. Диаминоактиноцин, кроме того, содержит две амидные группы. Известно, что эффективность различных расчетных методов отличается для экзоциклических групп и колец. Так, для ароматических колец наиболее пригоден метод MP2, а для расчета колебаний экзоциклических групп, которые могут значительно выступать над плоскостью кольца, лучшее согласие с экспериментом дают методы HF и DFT [14]. Поэтому в данной работе геометрия была оптимизирована тремя методами. Из данных рентгеноструктурного анализа для актиномина D известно, что структура феноксазонового хромофора практически плоская [6]. По результатам расчетов методами HF, DFT и MP2 отклонения атомов кольца от плоскости составляют, соответственно, 0,316, 0,316 и 0 градусов для аминофеноксазона и 7,228, 7,944 и 6,597 градусов для диаминоактиноцина. Наиболее плоская структура хромофора получена методом MP2, поэтому для отнесения кольцевых колебаний мы использовали данные, полученные методом MP2. Наличие глобального минимума энергии оптимизированных структур контролировали по отсутствию отрицательных частот в расчетных спектрах.

Для оптимизированных молекул APh и AAct нами были получены их молекулярные параметры, в том числе распределение зарядов на атомах, необходимое для построения молекулярных моделей комплексов лиганд - ДНК методами Монте-Карло и молекулярной динамики. Пакет программ Gamess предусматривает расчет электронной структуры по методу Милликена, однако эти результаты зависят от используемого базиса. Более корректные результаты получаются при расчете зарядов электростатического потенциала по методу Колмана с предварительной оптимизацией геометрии по методу MP2 [15]. Получаемые результаты, как правило, хорошо согласуются с эмпирическими атомными потенциалами [16]. В таблице 1 представлены заряды на атомах APh и AAct, рассчитанные по методу Колмана для геометрии, оптимизированной методом MP2 (3-21G*).

Таблица 1. Заряды на атомах аминофеноксазона и диаминоактиноцина, рассчитанные по методу Колмана для геометрии, оптимизированной методом MP2 (3-21G*). Нумерация атомов приведена на рис. 1.

Аминофеноксазон (APh)

атом	заряд	атом	заряд
C1	0.3544	C13	0.668
C2	0.1946	C14	-0.7061
C3	-0.2752	H15	0.1911
C4	-0.1386	H16	0.1623
C5	-0.1826	H17	0.1678
C6	-0.2458	H18	0.1766
N7	-0.5586	H19	0.2328
C8	0.4104	N20	-0.7192
C9	0.3595	O21	-0.4369
O10	-0.2696	H22	0.2601
C11	-0.5135	H23	0.4013
C12	0.1191	H24	0.348

Диаминоактиноцин (AAct)

атом	заряд	атом	заряд	атом	заряд
C1	0.2027	C14	-0.2761	H27	0.1386
C2	0.1286	C15	-0.4505	H28	0.1367
C3	0.1299	C16	0.7663	H29	0.1466
C4	-0.2665	O17	-0.5039	H30	0.3685
C5	-0.0691	N18	-0.888	H31	0.3913
C6	-0.3404	C19	0.8739	H32	0.3972
N7	-0.3109	O20	-0.5581	H33	0.4043
C8	0.2118	N21	-0.9583	H34	0.3623
C9	0.2486	N22	-0.5016	H35	0.3148
O10	-0.1656	O23	-0.4125	H36	0.1171
C11	-0.5157	C24	-0.3297	H37	0.1269
C12	0.0293	H25	0.1839	H38	0.1179
C13	0.595	H26	0.1546		

Расчет колебательных спектров

Расчет частот колебаний в ИК спектре проводился в гармоническом приближении и без учета взаимодействия между различными колебательными модами. Ангармонизм реальных молекул и ошибки приближенных расчетов приводят к значительным отклонениям теоретических частот от частот, наблюдаемых в эксперименте. Для сравнения с экспериментальными данными теоретические частоты обычно умножают на эмпирические масштабирующие коэффициенты [14]. В данной работе для частот, рассчитанных методами HF, DFT и MP2 мы использовали, соответственно, коэффициенты 0,89, 0,95 и 0,98 для APh и 0,9, 0,95 и 0,97 для AAct. Расчет колебательного спектра проводился тем же методом, который использовался для оптимизации геометрии молекулы.

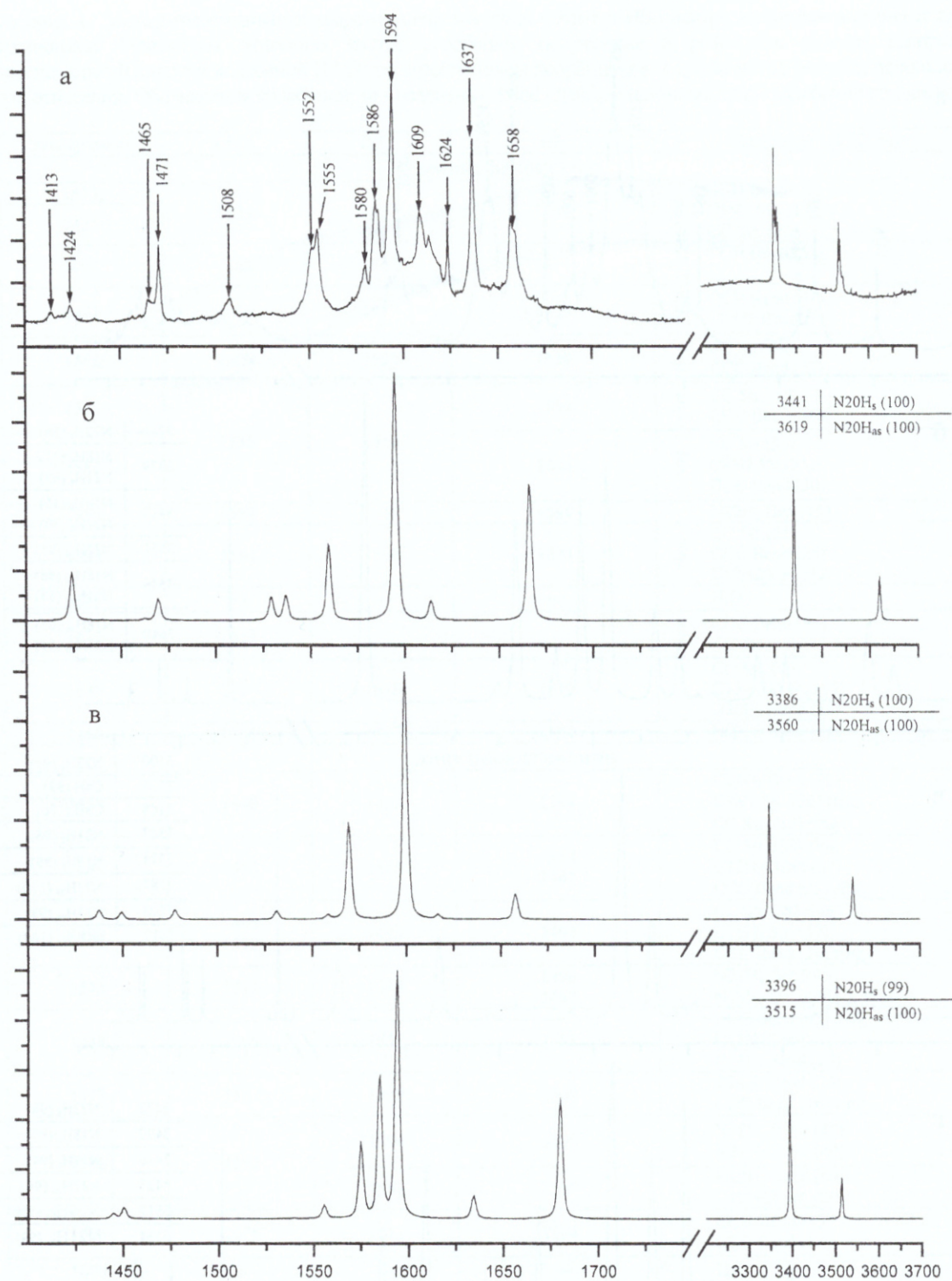


Рис.2. Экспериментальный спектр аминофеноксазона, изолированного в Ag матрице (а) и теоретические спектры (с учетом масштабирующих коэффициентов), полученные методами MP2 (3-21G*) (б), DFT/B3LYP(3-21G*) (в) и HF(3-21G*) (г). Для теоретических спектров в области 3200-3700 см⁻¹ приведены отнесения частот колебаний, полученные в результате анализа распределений потенциальной энергии колебаний (PED) по естественным координатам (проценты вклада указаны в скобках).

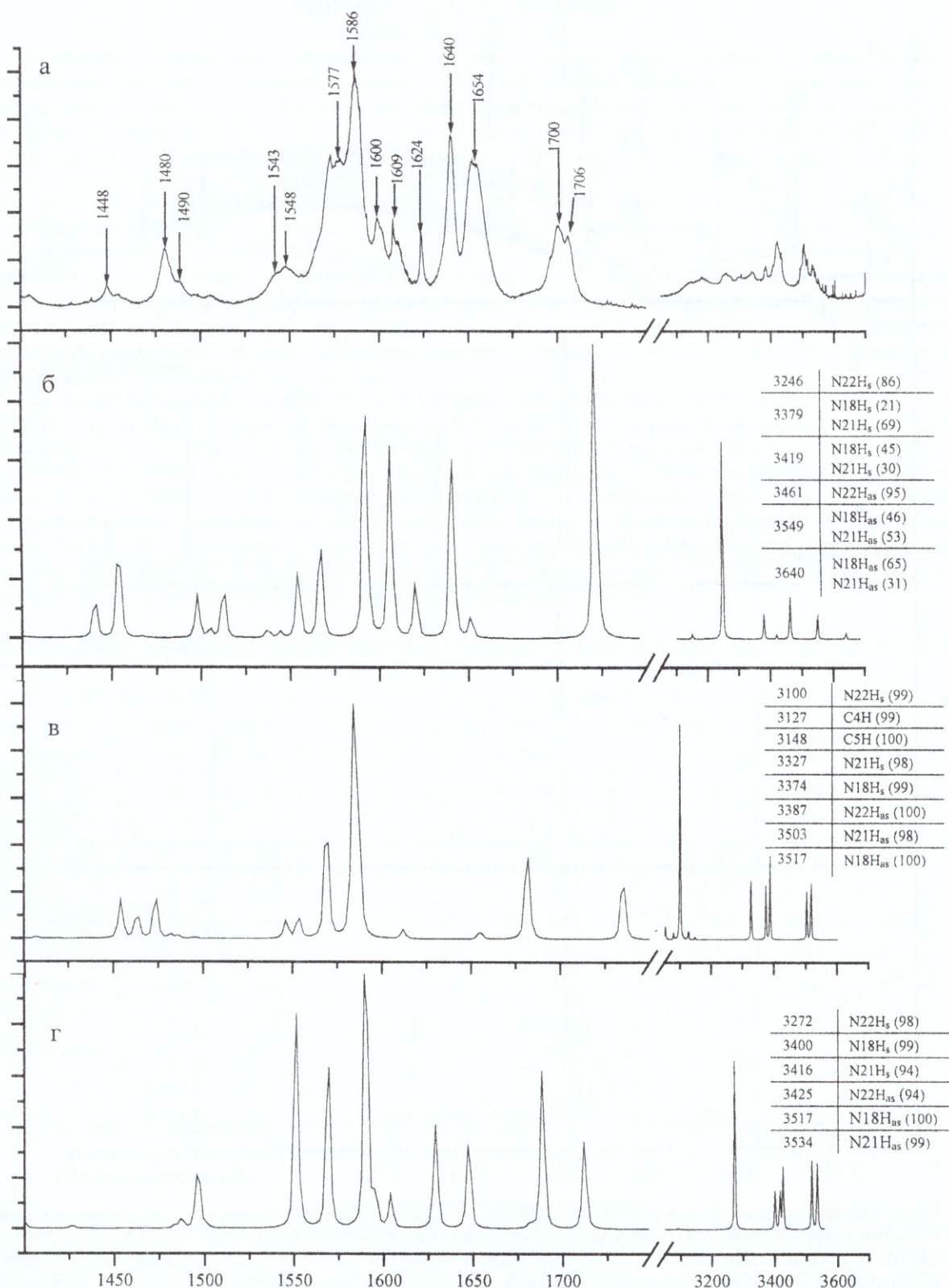


Рис.3. Экспериментальный спектр диаминоактиноцина, изолированного в Ag матрице (а) и теоретические спектры (с учетом масштабирующих коэффициентов), полученные методами MP2 (3-21G*) (б), DFT/B3LYP(3-21G*) (в) и HF(3-21G*) (г). Для теоретических спектров в области 3200-3700 см⁻¹ приведены отнесения частот колебаний, полученные в результате анализа распределений потенциальной энергии колебаний (PED) по естественным координатам (проценты вклада указаны в скобках).

Таблица 2. Экспериментальные и теоретические значения частот в ИК-спектре аминифеноксазона и диаминоактиноцина. Приведены отнесения частот колебаний, полученные в результате анализа распределений потенциальной энергии колебаний (PED) по естественным координатам, а также метод расчета, использованный при отнесении. Обозначения колебаний: str - валентные, bend - деформационные, ring - колебания атомов кольца.

Эксперимент	MP2	DFT	HF	Отнесение (PED,%)	
аминофеноксазон					
1413	1424	1437	1360	ring CCH Bend (32) C8N7 Str. (17) CC Str. (21)	MP2
1424					
1465	1462	1449	1444	ring ring CCH Bend (53) CC Str. (31)	MP2
1471	1469	1477	1450	ring ring CCH Bend (57) CCN7 Bend (15)	MP2
1552	1529	1531	1539	ring ring CC Str. (60) CCC Bend (32)	MP2
1555	1536	1558	1555	ring ring CC Str. (58) CCC Bend (36)	MP2
1580			1574	ring ring CC Str. (36) C8N7 Str. (35) CCC Bend (30)	HF
1586			1559	1569	1584
1594	1594	1599	1594	ring ring CC Str. (53) CCC Bend (25) C12N20 Str. (12)	HF
1609	—	—	—	H ₂ O	
1624	1613			ring ring CCC Bend (55) CC Str. (45)	MP2
1637	—	1616	1679	ring ring CC Str. (46) C13=O21 Str. (15) N2O ₂ Bend (16)	DFT
1658	1666	1657	1634	N2O ₂ Bend (74)	DFT
диаминоактиноцин					
1448	1440	1453	1398	C24H ₃ Bend (40) C8N7 Str. (26) ring CC Str. (13) ring	MP2
1480	1454	1463	1483 1487	ring ring CC Str. (38) ring C15H ₃ Bend (37) CCC Bend (25) ring	MP2
1490	1498 1512	1473	1494	ring ring CC Str (38) ring C15H ₃ Str. (37) CCC Bend (26) ring	MP2
1543	1554	1546	1496 1497	N21H ₂ Bend (45) N18H ₂ Bend (40)	DFT
1548	1566	1553	1551	ring ring CCC Bend (45) ring C15H ₃ Bend (30) C15H ₃ Bend (10)	DFT
1577	1567	1569	1569	ring ring C24H ₃ Bend (73) CCC Bend (16) ring	MP2
1586	1592	1584	1595	ring ring N18H ₂ Bend (45) N21H ₂ Bend (40)	DFT
		1587	1590	N22H ₂ Bend (60) C12N22 Str. (20)	
1600	1606	1611	1604	ring ring CCH Bend (35) CCC Bend (30)	MP2
1609	—	—	—	H ₂ O	
1624	—	—	—		
1640	—		1712	C13O23 Str. (80)	HF
1654	1620 1651	1654	1629	ring ring C13O23 Str. (45) N22H ₂ Bend (30) C12N22 Str. (10)	DFT
				ring ring N18H ₂ Bend (62) N21H ₂ Bend (25)	HF
1700	1651	1681	1647	ring ring C19O20 Str. (50) N21H ₂ Bend (25)	DFT
1706	1721	1735	1688	ring ring C16O17 Str. (60) N18H ₂ Bend (35)	DFT

Наибольший интерес для нас представляла область 1450-1800 cm^{-1} , поскольку именно в этой области находятся колебания C=O и NH_2 групп, предположительно участвующих во взаимодействии с нуклеиновыми кислотами и водой. Однако в этой области находится достаточно большое количество полос, соответствующих колебаниям как экзоциклических групп, так и кольца. Поэтому отнесения проводились с помощью трех расчетных методов.

На рис.2 и рис.3 представлены фрагменты экспериментальных и расчетных спектров APh и AAct, а результаты отнесений для колебаний этих молекул в области 1400-1800 cm^{-1} представлены в таблице 2.

В области 3400-3700 cm^{-1} в спектрах APh и AAct расположены полосы, которые соответствуют валентным колебаниям NH_2 групп (рис.2 и рис.3). Эти полосы удобно использовать для выбора метода расчета деформационных колебаний аминогрупп. По нашим данным наилучшее согласие с экспериментом в области 3300-3700 cm^{-1} получено с помощью методов HF и DFT.

В области 1640-1740 cm^{-1} результаты, полученные различными расчетными методами, существенно отличаются. Так, по данным метода MP2 все полосы в этой области связаны с деформационными колебаниями NH_2 групп, а колебание C13=O не вносит заметного вклада (более 5%) ни в одну из полос. Метод HF несколько завышает значение частоты колебания C13=O и плохо описывает деформационные колебания N20H₂ (APh) и N22H₂ (AAct). Наилучшее согласие с экспериментом для этих колебаний получено методом DFT. Однако колебания групп N21H₂ и N18H₂ лучше описываются методом HF.

На основании результатов расчета, а также сравнения экспериментальных спектров и характеристичности колебаний карбонильных групп полосу поглощения при 1637 cm^{-1} в спектре APh и при 1640 cm^{-1} в спектре AAct мы отнесли к колебанию C13=O. Исследуемые молекулы отличаются наличием амидных групп у диаминоактиноцина. Появление новых интенсивных полос при 1700 cm^{-1} и 1706 cm^{-1} в экспериментальном спектре AAct связано, в основном, с колебаниями групп C16=O и C19=O. Деформационные колебания N18H₂ и N21H₂ групп AAct вносят вклад в полосу поглощения при 1654 cm^{-1} , что приводит к увеличению ее интенсивности по сравнению с полосой 1658 cm^{-1} в спектре APh.

В спектральной области 1400-1600 cm^{-1} результаты расчетов, проведенных тремя методами, хорошо согласуются между собой. В области 1440-1580 cm^{-1} расположены полосы поглощения валентных и деформационных колебаний кольцевых атомов C и N, а также деформационные колебания CCH. В спектральной области 1450-1490 cm^{-1} и 1550-1580 cm^{-1} в экспериментальном спектре AAct существенный вклад вносят деформационные колебания CH_3 групп. Полоса при 1586 cm^{-1} связана с деформационными колебаниями NH_2 групп.

Выводы

Методом ИК-Фурье спектроскопии матричной изоляции получены спектры производных феноксазина - аминифеноксазина и диаминоактиноцина. Молекулярные параметры и теоретические спектры этих соединений получены методами HF(3-21G*), MP2 (3-21G*) и DFT/B3LYP (3-21G*).

Путем сравнения экспериментальных и расчетных спектров выполнены отнесения для полос поглощения в ИК спектре феноксазинового хромофора в спектральной области 1400-1800 cm^{-1} . Наилучшее согласие теории с экспериментом для кольцевых колебаний получено методом MP2, а для экзоциклических колебаний - методами HF и DFT.

Результаты, полученные для изолированных молекул APh и AAct, могут быть полезны для интерпретации ИК спектров этих соединений в конденсированном состоянии.

При проведении расчетов использовался кластер информационно-вычислительного центра Киевского национального университета имени Тараса Шевченко, созданный при поддержке корпорации Интел.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anti-cancer drug design: biological and biophysical aspects of synthetic phenoxazone derivatives. Editors: A.N.Veselkov, D.D.Davis. SEVNTU press. 2002. Sevastopol. 259 p.
2. Круглова Е.Б., Малеев В.Я., Глибин Е.Н., Веселков А.Н. // Вісн. ХДУ № 560. Біофізичний вісник. 2002. Вип.1(10). С.21-29.
3. Семенов М.А., Сагайдакова Н.Н., Большух Т.В. и др. // Вісн.ХДУ №497. Біофізичний вісник. 2000. Вип.2(7). С.16-23.
4. Березняк Е.Г., Семенов М.А., Большух Т.В., Духопельников Е.В. и др. // Биофизика. 2002. Т.47. № 6. С. 1019-1026.
5. Musso H. and Matthies H.G. // Chem. Ber. 1957. V.90. P.1814-1827.
6. Takusagawa F., Takusagawa K.G., Carlson R.G., Weaver R.F. //J.Bioorg.Med.Chem. 1997. V.5. P.1197.
7. Ivanov A.Yu., Plokhotnichenko A.M., Radchenko E.D. et al //J.Mol.Str. 1995. V.372. P.249-252.
8. Ivanov A.Yu., Plokhotnichenko A.M., Izvekov V. et al //J.Mol.Str. 1997. V.459. P.408-409.
9. Krasnokutski S.A., Ivanov A.Yu., Izvekov V. et al // J.Mol.Str. 1998. V.482-483. P.249-252.
10. Ivanov A.Yu., Krasnokutski S.A., Sheina G., Blagoi Yu.P. // Spectrochimica Acta. 2003. Part A 59. P.1959-197
11. Ivanov A.Yu., Krasnokutski S.A., Sheina G.G. // FNT. 2003. V29. №9-10. P.1065-1070
12. Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A., Elbert S.T. et al // J.Comput.Chem. 1993. V.14. P.1347-1363.
13. Boyko Yu.V., Vystoropsky O.O., Nychporuk T.V., Sudaakov O.O. // Proc. Third International Young Scientists Conference on Applied Physics. June, 18-20, 2003, Kyiv, Ukraine, P. 180-181.
14. Nowak M.J., Lapinski L., Kwiatkowski J.S., Leszczynski J., in: Computational chemistry: reviews of current trends. V.2. Ch.4. World Scientific Publishing Co., Inc. 1997. P.140-216.
15. Besler B., Merz P., Kolman P. // J.Comput.Chem. 1990. V.11. P.431-439.
16. Рубин Ю.В. Дисс. докт. физ.-мат. наук. Харьков. 2002. 328 с.