

The use of non-empirical PBE0 functional in combination with the basis set 6-31G (2df, p) allowed to achieve a good agreement between the calculated and experimental IR spectra.

Key words: chlorophosphates, IR, DFT, PBE0, PED.

Анищенко Виктор Николаевич – Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины, Донецк, Украина, E-mail: viktor.anischenko@yandex.ru

Рыбаченко Владимир Иванович – д-р хим.наук, проф., Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины, Донецк, Украина.

Чотий Константин Юрьевич – канд. хим. наук, ст.науч.сотр., Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины, Донецк, Украина.

Редько Андрей Николаевич – канд. хим. наук, Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины, Донецк, Украина.

УДК 547.57

В.И. Рыбаченко, д-р хим.наук, проф., **Р.А. Макарова**, канд.хим.наук, **Н.С. Илькевич**, канд.хим.наук, **К.Ю. Чотий**, канд.хим.наук, ст.науч.сотр., **Л.В. Гребенюк** (Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины)

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ РАСЧЁТ КОЛЕБАТЕЛЬНЫХ СПЕКТРОВ АЛЬДИМИНОВ ГОССИПОЛА

Проведен квантово-химический расчёт структуры и колебательных спектров диенаминных и дииминных таутомерных форм трёх альдиминов госсипола полуэмпирическим методом PM3. Сравнение экспериментальных и теоретических спектров изученных соединений позволило установить таутомерные формы, преобладающие в твёрдом состоянии. Введение масштабирующих коэффициентов для корректировки рассчитанных частот дало хорошее согласие между экспериментальными и теоретическими частотами.

Ключевые слова: альдимины госсипола, ИК-спектры, таутомерия, квантово-химический расчёт.

Первые научные работы, посвященные госсиполу (полифенольное бинафталиновое соединение, выделяемое из хлопка), относятся к 90 годам 19 века [1-2]. Интерес к изучению свойств как самого госсипола, так и его производных связан с тем, что эти соединения являются биологически активными веществами, а также интермедиатами для синтеза других субстратов [3-6]. В 60-70-х годах 20 столетия была впервые продемонстрирована способность госсипола подавлять опухолевые клетки и установлена возможность его использования для лечения бесплодия [7, 8]. Однако применение госсипола в качестве лекарственного препарата ограничено из-за его токсичности и многочисленных побочных эффектов, связанных с присутствием двух альдегидных групп [9], которые блокируются при образовании имино-производных. Так основания Шиффа и гидразоны госсипола менее токсичны и сохраняют биологическую активность. Некоторые из них обладают антималярийной активностью [10]. Другие эффективнее госсипола ингибируют репликацию ВИЧ *in vitro* и проявляют цитотоксичность по отношению к раковым клеткам [11-13].

Таким образом, синтез новых производных госсипола, изучение их структуры, физико-химических характеристик, реакционной способности, поиск

корреляцій структура - свойство важны как в научном, так и прикладном аспектах.

Данное сообщение является продолжением исследований по изучению альдиминов госсипола [14]. В нём представлены результаты расчёта колебательных спектров GDFA – диимина с п-фторанилином, GAMI – диимина с 3-амино-5 – метилизоксазолом, а также GDTA – диимина с [2-(3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1-метилэтил]амином. Как и другие производные госсипола они могут существовать в представленных на рис. 1а –3а двух таутомерных формах: дииминной и диенаминной, являющихся аналогами альдегидной и кетольной форм госсипола, соответственно.

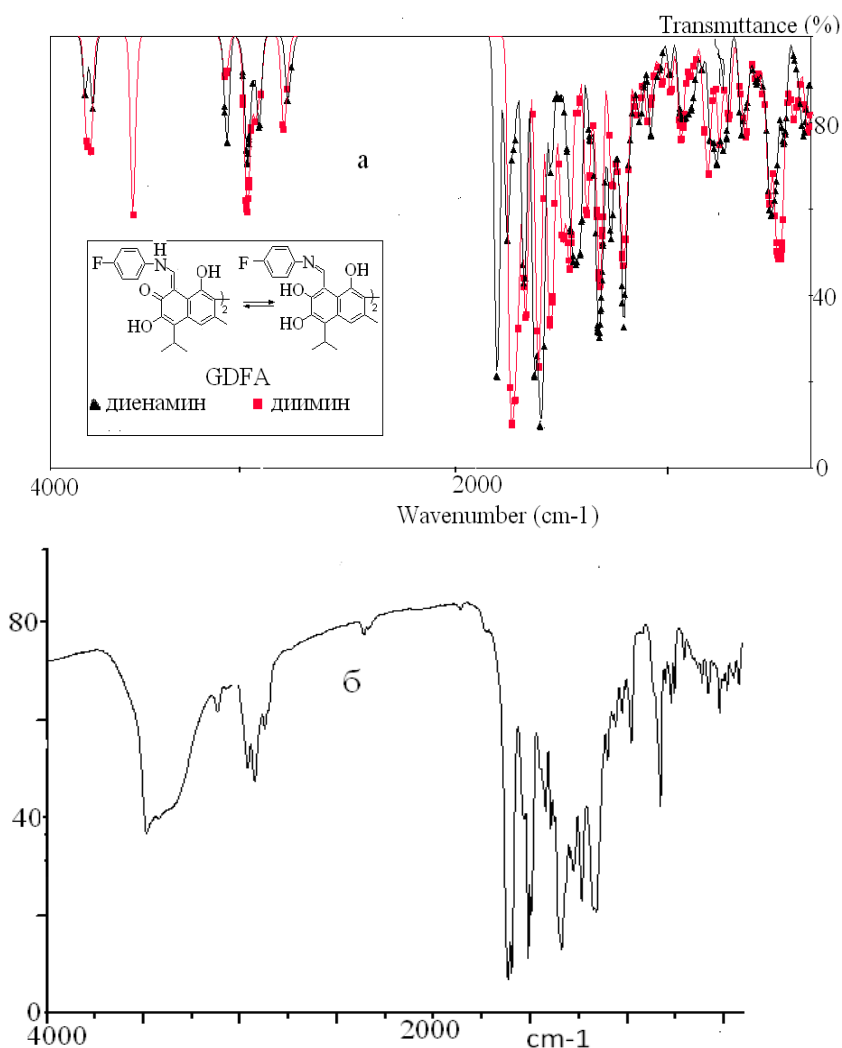


Рис. 1. Теоретический (а) и экспериментальный в KBr(б) спектры GDFA

В связи с этим представляется важным расчёт их гармонических колебаний и последующее сравнение теоретических и экспериментальных спектров. Это позволяет определить форму существования соединения как в растворах, так и в твёрдом виде, а также провести отнесение полос поглощения в экспериментальных ИК-спектрах.

ИК-спектры были записаны в диапазоне $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ с помощью спектрометра Perkin-Elmer Spectrum BX в таблетках KBr. Точность определения частоты полосы поглощения - $\pm 0,5 \text{ cm}^{-1}$, интенсивности - $\pm 5 \%$.

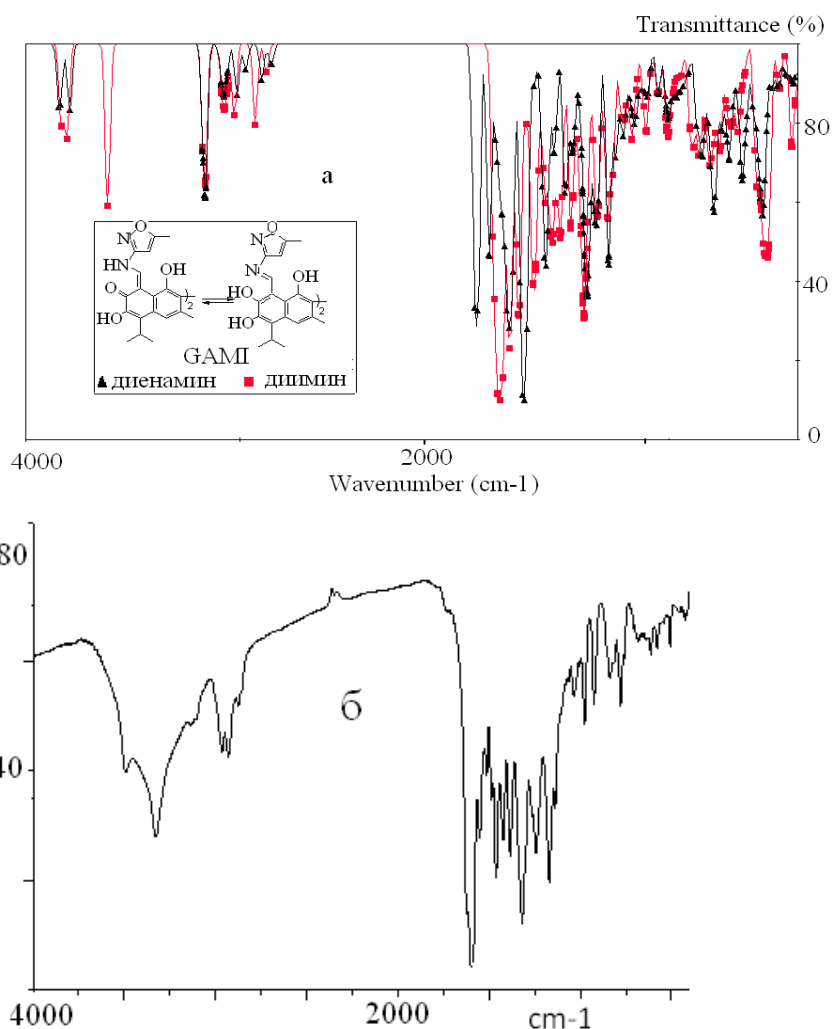


Рис.2. Теоретический (а) и экспериментальный в KBr(б) спектры GAM1

Колебательные спектры были рассчитаны методом PM3 из программного пакета MORAC [15] для предварительно оптимизированных с помощью алгоритма Давидона-Флетчера-Пауэлла (DFP) [16] геометрий изученных соединений в газовой фазе. Был использован формализм ограниченного метода Хартри-Фока (RHF) [16].

На рис. 1-3 представлены результаты изучения производных госсипола методом ИК-спектроскопии и моделирования колебательных спектров. Теоретические ИК-спектры были построены с использованием лоренцевой формы полосы с шириной 25 см^{-1} . Экспериментальные FT-IR и рассчитанные методом PM3 спектры представлены в виде зависимости пропускания (Т, %) от волновых чисел.

Хорошо известно, что рассчитанные гармонические частоты, как правило, выше, чем соответствующие экспериментальные величины.

Для корректировки рассчитанных частот колебаний используются масштабирующие коэффициенты [17]. В нашем случае их значения были: 0,905 для области спектра $3850 - 3800 \text{ см}^{-1}$ ($\nu(\text{O-H})$); 0,968 – 1,000 для области $3160 - 2850 \text{ см}^{-1}$ ($\nu(\text{N-H})$, $\nu(\text{C-H})$); 0,870 - 0,900 для области спектра $1900 - 1150 \text{ см}^{-1}$ и 0,960 для области спектра $1100 - 400 \text{ см}^{-1}$.

На рисунке 4 приведена нумерация атомов и фрагментов молекулы GDFA, использованная для анализа его ИК-спектра.

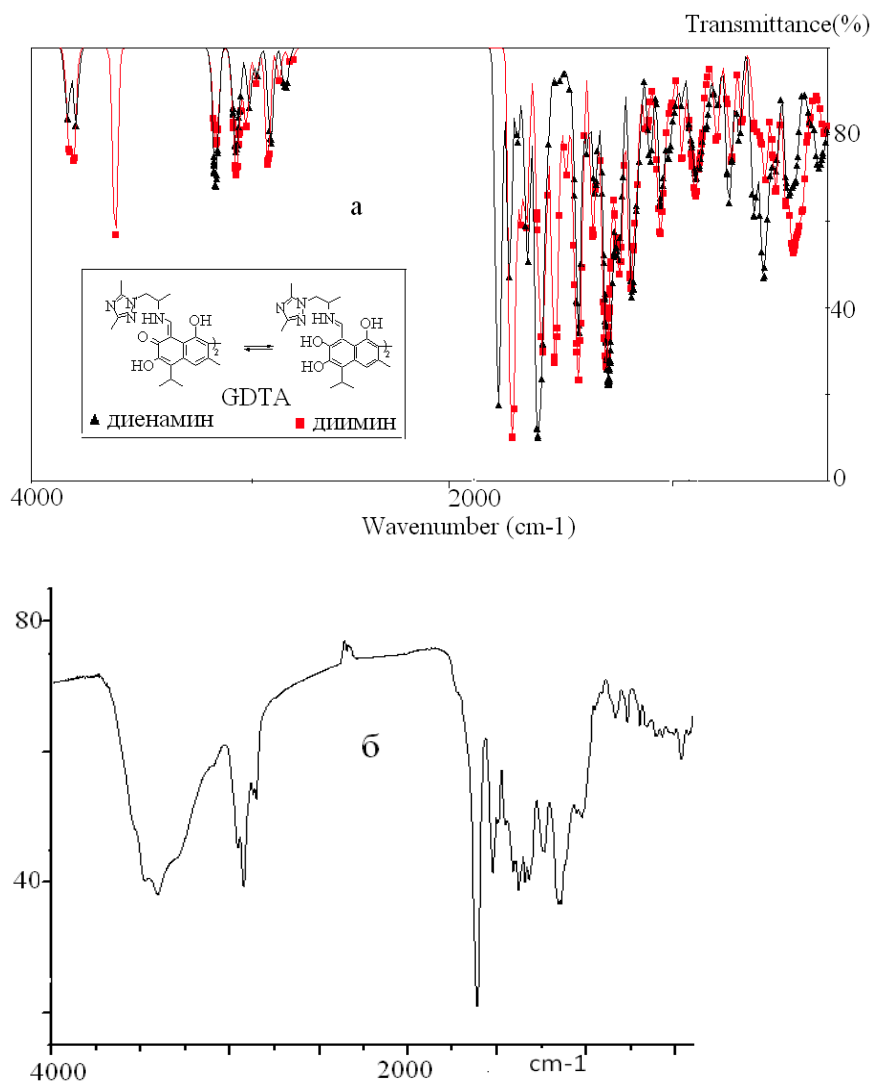


Рис. 3. Теоретический (а) и экспериментальный в KBr(б) спектры GDTA

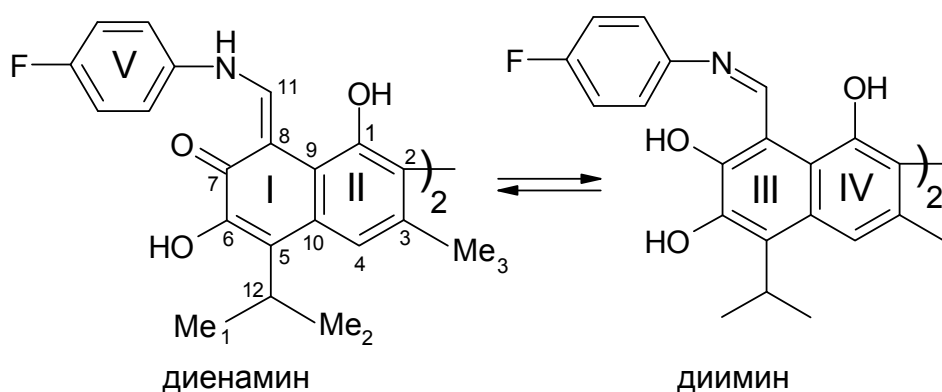


Рис. 4. Структура п-фторзамещённого дианилиногоссипола (GDFA)

В теоретических ИК-спектрах таутомерных форм наибольшие различия наблюдаются в области O-H и C=O валентных колебаний. В случае GDFA и GDTA в рассчитанных спектрах имин-иминных форм отсутствуют полосы поглощения C=O колебаний, но наблюдаются полосы поглощения трёх OH-групп, одна из которых $\nu(\text{O}_{7,7'}\text{-H})$ смещена в низкочастотную область из-за

образования водородной связи $O_{7,7'}-H \cdots N$. ИК-спектры енамин-енаминных форм характеризуются наличием двух полос поглощения ОН-колебаний и интенсивными карбонильными поглощениями при $\sim 1615 \text{ cm}^{-1}$. Эта полоса поглощения легко идентифицируется в экспериментальных спектрах. Низкое значение $\nu(C=O)$, по-видимому, связано с образованием шестичленного кольца с водородной связью $C=O \cdots H-N$. Таким образом, анализ экспериментальных ИК-спектров GDFA и GDTA свидетельствует о том, что реализуется, в основном, только енаминная форма, тогда как спектр GAMI указывает на присутствие в твердом виде обеих форм.

Таблица. Экспериментальные ИК полосы поглощения и рассчитанные гармонические частоты GDFA

Частоты, cm^{-1}		Приблизительное отнесение
Теоретические	Экспериментальные	
3469	3485	$\nu^{\dagger}(O_{1,1'}-H)$
3439	3424	$\nu(O_{6,6'}-H)$
3118	3119	$\nu(N-H)$
3076	3076	$\nu(C-H)_{R_{v,v}}$
2968	2965	$\nu(C-H)_{Me_{1,1'}} + \nu(C-H)_{Me_{2,2'}}$
2920	2926	$\nu(C-H)_{Me_{3,3'}}$
2874	2874	$\nu(C-H)_{Me_{1,1'}} + \nu(C-H)_{Me_{2,2'}} + \nu(C_{11,11'}-H) + \nu(C_{12,12'}-H)$
1641	1616	$\nu(C=O)$
1601	1597	$\nu(C_{5,5'}=C_{6,6'}) + \nu(C-C)_{R_{v,v}}$
1522	1533	$\nu(C_{3,3'}=C_{4,4'}) + \nu(C_{2,2'}-C_{3,3'}) + \nu(C-C)_{R_{v,v}}$
1492	1512	$\nu(C_{8,8'}=C_{11,11'})$
1508	1497	$\nu(C-F)$
1462	1452	$\nu(C_{9,9'}-C_{1,1'})$
1400	1421	$\nu(C-C)_{R_{v,v}} + \delta(C_{11,11'}-H)$
1384	1408	$\delta^{\dagger}(O_{6,6'}-H) + \delta(C_{6,6'}-C_{7,7'})$
1359	1339	$\delta(C_{11,11'}-H) + \delta(N-H) + \delta(C_{12,12'}-H) + \delta(C_{4,4'}-H)$
1271	1276	$\delta(C-H)_{Me_{1,1'}} + \nu(C-H)_{Me_{2,2'}} + \nu(C-H)_{Me_{3,3'}} + \nu(C_{6,6'}-O)$
1229	1234	$\delta(C_{5,5'}-C_{12,12'}) + \delta(C_{12,12'}-H) + \delta(C_{6,6'}-C_{7,7'}) + \nu(C_{6,6'}-O)$
1175	1176	$\delta(C-H)_{R_{v,v}}$
1166	1159	$\nu(C_{9,9'}-C_{1,1'}) + \delta(C_{9,9'}=C_{10,10'}) + \delta(O_{1,1'}-H)$
1124	1101	$\delta(C-H)_{R_{v,v}} + \nu(C_{6,6'}-C_{7,7'})$
1080	1076	$\delta(C_{12,12'}-H) + \delta(C_{12,12'}-Me_{2,2'})$
1031	1060	$\delta(C_{12,12'}-Me_{1,1'}) + \delta(C_{12,12'}-Me_{2,2'}) + \delta(C-H)_{R_{v,v}}$
1022	1026	$\delta(C=C)_{R_{v,v}} + \delta(C_{7,7'}-C_{8,8'})$
978	979	$\delta(C-H)_{Me_{3,3'}} + \delta(C-C)_{R_{v,v}} + \delta(C=C)_{R_{v,v}}$
857	829	$\delta(C-H)_{R_{v,v}} + \delta(C_{11,11'}-N) + \delta(C_{5,5'}-C_{10,10'}) + \delta(C_{6,6'}-C_{7,7'}) + \delta(C_{9,9'}=C_{10,10'}) + \delta(C_{4,4'}-C_{10,10'})$
766	773	$\delta(C_{4,4'}-C_{10,10'}) + \delta(C_{5,5'}-C_{10,10'})$
698	706	$\delta(C_{5,5'}-C_{10,10'}) + \delta(C_{8,8'}=C_{11,11'}) + \delta(C_{7,7'}-C_{8,8'}) + \delta(C_{5,5'}-C_{12,12'}) + \delta(C_{9,9'}-C_{1,1'}) + \delta(C_{8,8'}-C_{9,9'}) + \delta(C_2-C_2)$
598	613	$\delta(C_{3,3'}=C_{4,4'}) + \delta(C-C)_{R_{v,v}}$
574	582	$\delta(N-H) + \delta(N-C) + \delta(O_{6,6'}-H) + \delta(C-H)_{Me_{3,3'}}$
540	521	$\delta(C_{3,3'}=C_{4,4'}) + \delta(C_{2,2'}-C_{3,3'}) + \delta(C_{12,12'}-Me_{2,2'}) + \delta(C_{5,5'}-C_{12,12'}) + \delta(C_{12,12'}-Me_{1,1'})$
463	484	$\gamma^{\dagger}(C_{8,8'}=C_{11,11'}) + \delta(C_{8,8'}-C_{9,9'})$
430	449	$\delta(C_{1,1'}-O) + \delta(C-F) + \delta(C-C)_{R_{v,v}}$
404	422	$\delta(C_{6,6'}-C_{7,7'}) + \gamma(C_{3,3'}-C_{Me_{3,3'}}) + \gamma(C_{6,6'}-O) + \gamma(C_{7,7'}-O)$

[†]R - кольцо; Me – метил; ν – валентное, δ – деформационное, γ – внеплоскостное колебания

Расчёт колебательных спектров также позволил провести отнесение полос поглощения в экспериментальных спектрах. В качестве примера в таблице представлены частоты ИК полос поглощения и соответствующие рассчитанные гармонические частоты GDFA, а также предлагаемые отнесения.

Список использованной литературы

1. Longmore J. Cotton-Seed Oil: Its Colouring Matter and Mucilage, and Description of a New Method of Recovering the Loss Occurring in the Refining Process / J. Longmore // J. Chem. Ind. (London). — 1886. — Vol. 5. — P. 200–206.
2. Marchlewski L. Gossypol, ein Bestandtheil der Baumwollsamensamen / L. Marchlewski // J. Prakt. Chem. — 1899. — Vol. 60. — P. 84–94.
3. Synthesis and Cytotoxicity of Gossypol Related Compounds / V.-T. Dao, C. Gaspard, M. Mayer, G.H. Werner [et al.] // Eur. J. Med. Chem. — 2000. — № 35. — P. 805–813.
4. Kenar J. A. Reaction Chemistry of Gossypol and Its Derivatives / J.A. Kenar // J. Am. Oil Chem. Soc. — 2006. — Vol. 83, № 4. — P. 269–302.
5. Dodou K. Investigations on gossypol: past and present developments / K. Dodou // Expert Opin. Investig. Drugs. — 2005. — Vol. 14, № 11. — P. 1419–1434.
6. New Azoderivatives of Gossypol [Text] / N.I. Baram, Kh.L. Ziyaev, A.I. Ismailov [et al.] // Chem. Nat. Comp. — 2000. — Vol. 36, № 3. — P. 185–188.
7. Vermel E.M. Anticancer Activity of Some Alkaloids / E.M. Vermel, S.A. Kruglyak // Vopr. Onkol. — 1962. — № 8. — P. 9–17.
8. Wu Y.-W. A New Male Contraceptive Drug, Cotton Phenol (gossypol) / Y.-W. Wu, C.L. Chik // Chin. Med. J. (Engl.). — 1978. — № 4. — P. 417–428.
9. Measurement of Lysine Damage in Proteins Heated with Gossypol / P.A. Anderson, S.M. Sneed, G.R. Skurray, K.J. Carpenter // J. Agric. Food Chem. — 1984. — Vol. 32, № 5. — P. 1048–1053.
10. Razakantoanina V. Antimalarial activity of new gossypol derivatives / V. Razakantoanina, N.K.P. Phung, G. Jaureguiberry // Parasit. Res. — 2000. — № 7. — P. 479–498.
11. Inhibition of Human Immunodeficiency Virus Type I Replication by Derivatives of Gossypol / R.E. Royer, R.G. Mills, L.M. Deck [et al.] // Pharmacol. Res. — 1991. — Vol. 24, № 6. — P. 407–412.
12. Biological activity of gossypol and its derivatives / N.I. Baram, A.I. Ismailov, Kh.L. Ziyaev, K.Zh. Rezhopov // Chem. Nat. Comp. — 2004. — Vol. 40, № 3 — P. 199–205.
13. Developing gossypol derivatives with enhanced antitumor activity / X.S. Liang, A.J. Rogers, C.L. Webber [et al.] // Investig. New Drugs. — 1995. — Vol. 13, № 3. — P. 181–186.
14. Структура и состояние в растворах альдиминов госсипола / В.И. Рыбаченко, Н.С. Илькевич, Р.А. Макарова [и др.] // Наукові праці ДонНТУ. Серія: Хімія і хімічна технологія. — 2011. — Вип. 17(187). — С. 81–86.
15. Stewart J.J.P. Optimization of Parameters for Semiempirical methods I. Method / J.J.P. Stewart // J. Comput. Chem. — 1989. — Vol. 10, № 2. — P. 209–220.
16. Stewart J.J.P. Optimization of Parameters for Semiempirical Methods II. Applications / J.J.P. Stewart // J. Comput. Chem. — 1989. — Vol. 10, № 2. — P. 221–264.
17. Неэмпирический расчёт структуры и гармонических силовых полей динитрамина и метилдинитрамина. Колебательные спектры и их интерпретация с использованием процедуры масштабирования / Л.С. Хайкин, О.Е. Грикина, В.А. Шляпочников [и др.] // Известия Акад. наук. Сер. хим. — 1995. — № 11. — С. 2135–2147.

Надійшла до редколегії 10.12.2012.

В.І. Рыбаченко, Р.О. Макарова, Н.С. Илькевич, К.Ю. Чотій, Л.В. Гребенюк КВАНТОВО-ХІМІЧНИЙ РОЗРАХУНОК КОЛІВАЛЬНИХ СПЕКТРІВ АЛЬДІМІНІВ ГОСИПОЛУ

Проведено квантово-хімічний розрахунок структури і коливальних спектрів діенамінних і діїмінних таутомерних форм трьох альдїмінів госиполу напівемпіричним методом РМ3. Порівняння експериментальних і теоретичних спектрів вивчених сполук дозволило установити таутомерні форми, що переважають у твердому стані. Введення масштабуючих коефіцієнтів для коректування розрахованих частот дало гарну згоду між експериментальними і теоретичними частотами.

Ключові слова: альдїміни госиполу, ІЧ спектри, таутомерія, квантово-хімічний розрахунок.

V. Rybachenko, R. Makarova, N. Ilkevych, K. Chotiy, L. Grebenyuk QUANTUM CHEMICAL CALCULATION OF THE GOSSYPOL ALDIMINES VIBRATIONAL SPECTRA

This message is a continuation of a series of studies on the synthesis and study of the derivatives of natural polyphenol gossypol (2,2'-bis(8-formyl-1,6,7-trihydroxy-5-isopropyl-3-methyl naphthalene). Interest in this class of compounds is caused by the fact that these compounds are biologically active substances. It is known the ability of gossypol to suppress tumor cells and the possibility for its use in the treatment of infertility. However, the use of gossypol as a drug is limited because of its toxicity and the many side effects. Its toxicity is directly related to the presence of two aldehyde groups that are blocked during the formation of imine-derivatives. Since Schiff bases and hydrazones of gossypol are less toxic and retain biological activity. Some of them have anti-malarial activity. Others are more efficient than gossypol in inhibiting the replication of HIV in vitro and show cytotoxic effect toward human cancer cells. Thus, the synthesis of new derivatives of gossypol, the study of their structure, physical and chemical characteristics, reactivity, search of correlations structure - property are important both in scientific as applied aspects.

PM3 semi-empirical method has been applied for quantum-chemical calculations of the structure and vibrational spectra of dienamine and diimine tautomers of three gossypol aldimines: GDFA - diimine with p-fluoroaniline, GAMI - diimine with 3-amino-5-methylisoxazole and also GDTA - diimine with [2-(3,5-dimethyl-1H-1,2,4-triazole-1-yl)-1-methylethyl] amine. Comparison of experimental and theoretical spectra of the compounds studied allowed to establish the tautomeric forms prevailing in the solid state. The introduction of a scaling factor to adjust the calculated frequencies gave good agreement between experimental and theoretical frequencies.

Analysis of the experimental IR spectra of GDFA and GDTA shows that realized, in generally, only enamine form, whereas GAMI spectrum indicates the presence of both tautomers in a solid form.

Key words: gossypol aldimines, IR spectra, tautomerism, quantum-chemical calculation

Рыбаченко Владимир Иванович – д-р хим. наук, проф., Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины, Донецк, Украина; E-mail: rybach@ukr.net

Макарова Раиса Александровна – канд. хим. наук, ст. науч. сотр., Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины, Донецк, Украина; E-mail: makarova.ra@yandex.ru.

Ильевич Наталья Сергеевна – канд. хим. наук, мл. науч. сотр., Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины, Донецк, Украина; E-mail: Ilkevych@list.ru.

Чотий Константин Юрьевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотр., Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины, Донецк, Украина.

Гребенюк Людмила Владимировна – вед. инженер, Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины, Донецк, Украина.

УДК 547.856'89

А.С. Толкунов, С.Л. Богза д-р хим. наук, ст. науч. сотр. (Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАН Украины)

**СИНТЕЗ ХИНАЗОЛИНО[3,2-С][2,3]БЕНЗОДИАЗЕПИН-14(6Н)-ОНОВ
ОКИСЛЕНИЕМ СН-НН-СВЯЗИ В 11,12-ДИГИДРОПРОИЗВОДНЫХ**

Изучена реакция окисления 11,12-дигидрохиназолино[3,2-с][2,3]бензодиазепин-14(6Н)-онон с использованием перманганата калия или раствора хромового ангидрида в уксусной кислоте.

Ключевые слова: окисление, перманганат калия, хромовый ангидрид, 11,12-дигидрохиназолино[3,2-с][2,3]бензодиазепин-14(6Н)-оны, хиназолино[3,2-с][2,3]бензодиазепин-14(6Н)-оны

2,3-Бензодиазепины и их конденсированные производные активно изучаются в связи с обнаруженной у них высокой психотропной активностью [1]. Недавно нами был предложен метод, позволяющий получать неизвестные