

3. Бескровная М.В., Юрченко В.В., Кобченко М. /Исследование геологических пород, перспективных для секвестрации CO₂, с использованием данных рентгеновской томографии на синхротроне//Ibid. – С. 12–15.

4. Ступин А.Б., Бескровная М.В., Юрченко В.В., Кобченко М. / Исследование геологических пород, перспективных для секвестрации CO₂, с использованием данных рентгеновской томографии на синхротроне//Вести автомобильно-дорожного института ДНТУ, 2012 – No.2 (15). – С. 256–262.

5. Бескровная М.В., Юрченко В.В., Кобченко М. / Определение пористости горных пород, перспективных для геологического хранения CO₂ по данным рентгеновской томографии на синхротроне//Сборник научных трудов Международного научно-практического симпозиума «Низкоуглеродные открытые инновации для регионов Украины», Том 2 под общ.ред. С.В. Беспаловой, Н.С. Шеставина, ЛКОИ11, Донецк-Юго-Восток. – С.12–16.

УДК 544.18-544.176

MP2 ТА DFT ДОСЛІДЖЕННЯ ВНУТРІШНЬОМОЛЕКУЛЯРНОЇ ДИНАМІКИ 2-ПІРИДИН-2-ІЛ-1Н-БЕНЗІМІДАЗОЛА

К. В. Рувьова., О. В. Ракша

Резюме. У роботі представлені результати DFT і MP2 теоретичних досліджень внутрішньої динаміки 2-(піридин-2-іл)-1Н-бензімідазолу. В наближенні даних методів розраховані структурні параметри для конформерів 2-(піридин-2-іл)-1Н-бензоімідазолу, оцінені значення внутрішніх бар'єрів обертання, розраховані хімічні зсуви ядер ¹H і ¹³C. Виконано порівняльний аналіз розрахованих та експериментальних величин.

Ключові слова. 2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол, DFT, MP2, молекулярне моделювання, внутрішньомолекулярна динаміка, конформери.

Вступ

Похідні бензімідазолу – перспективні сполуки-лідери в дизайні лікарських препаратів, що мають антимікробну, противірусну та протиракову активність [1]. Введення в структуру бензімідазолу піридинового фрагмента забезпечує додатковий координаційний центр і відкриває широкі можливості для створення на основі такої структури біоміметичних каталітичних і сенсорних систем. Ефективність і селективність таких систем буде залежати від конформаційних властивостей піридиніл-бензімідазольного фрагмента.

Похідні бензімідазолу, як відомо, мають цікаві фотохімічні і фотофізичні властивості [2-6]. У роботах [7-12] 2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол пропонується як модельна сполука для вивчення вмісту води у мембранах паливних елементів. Молекула існує як монокатіон, дікатіон або у нейтральній формі в основному стані, залежно від кислотності середовища і зазнає збудженого стану при внутрішньомолекулярному перенесенні протона з утворенням таутомерної форми у збудженому стані [10]. Цей процес відбувається через водний місток, що складається з однієї молекули води, або шляхом передачі атома водню з азоту імідазолу в азот піридину [10-13].

Метою даної роботи є вивчення внутрішньомолекулярної динаміки 2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу та параметрів його ЯМР ¹H і ¹³C спектрів методами комп'ютерної хімії.

Експериментальна частина

Експериментальні спектроскопічні ЯМР ¹H і ¹³C дослідження 2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу (РВІ) виконані на пристрої Bruker Avance II 400 (400 МГц для ядер ¹H і

100 МГц для ^{13}C), розчинник – хлороформ-d, внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Спектроскопічні дослідження проводили при температурі 298 К.

Параметри молекулярної геометрії, електронної будови та термодинамічні характеристики молекули 2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу розраховували за допомогою програми GAUSSIAN03. На першому етапі виконувалась задача оптимізації молекулярної геометрії об'єктів, після чого проводився розрахунок частот гармонічних коливань та термодинамічних параметрів. Отримані після оптимізації молекулярної геометрії стаціонарні точки були визначені як мінімуми, оскільки для них були відсутні від'ємні значення аналітичних гармонічних коливальних частот. Для вирішення задачі вибору оптимального методу розрахунку геометрії 2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу було виконано оцінку параметрів будови молекули в наближенні методів Хартрі –Фока (HF) з базисним набором 6-31G та з врахуванням кореляції електронів в рамках методів MP2/6-31G і V3P86/6-31G.

Розрахунок хімічних зсувів ядер ^1H і ^{13}C в молекулі 2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу виконано методом GIAO [14] в наближенні моделі ізольованої частинки. Для розрахунку використані рівноважні геометрії РВІ, одержані в наближенні методів MP2/6-31G та V3P86/6-31G. На основі одержаних в результаті розрахунку констант магнітного екранування (χ , м.ч.), оцінювали величини хімічних зсувів (δ , м.ч.) ядер ^1H и ^{13}C в молекулі РВІ. Як стандарт використано тетраметилсилан (ТМС), для якого було виконано повну оптимізацію молекулярної геометрії та розрахунок χ з використанням однакового рівня теорії і базисного набору. Величини хімічних зсувів ядер ^1H и ^{13}C находили як різницю констант магнітного екранування відповідних ядер в молекулі ТМС і 2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу.

Результати та їх обговорення

Рівноважна молекулярна конфігурація РВІ на першому етапі була отримана в наближенні методу Хартрі-Фока з базисним набором 6-31G. Вона стала вихідною для подальших досліджень з використанням методів MP2/6-31G та V3P86/6-31G і (рис. 1). В даному випадку обидва фрагмента (піридиновий і бензімідазольний) розташовані в одній площині і величина торсійного кута С-С-С-N складає 0° . Така рівноважна конфігурація була використана у подальших розрахунках для вивчення внутрішньомолекулярної динаміки піридинового фрагмента.

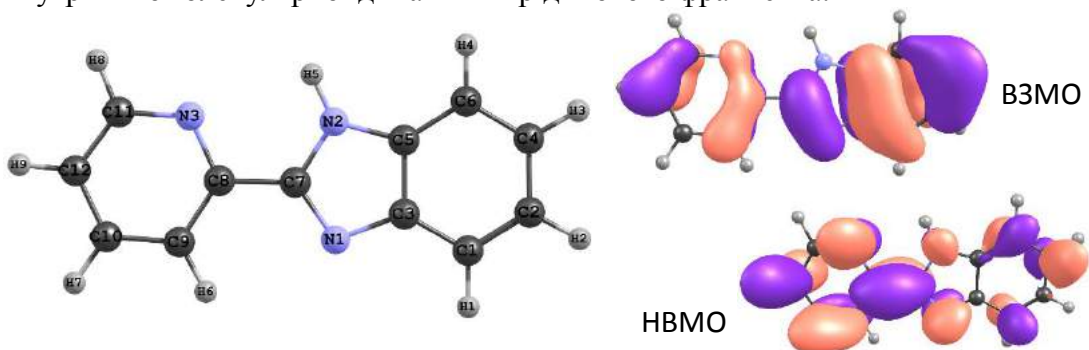


Рис. 1. Рівноважна молекулярна конфігурація 2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу, отримана методом MP2/6-31G та візуалізація граничних молекулярних орбіталей

Як координату внутрішньо-молекулярного обертання для дослідження внутрішньо молекулярної динаміки в молекулі РВІ використали торсійний кут $\Theta = \text{C9-C8-C7-N1}$ (нумерація атомів відповідно Рис. 1). Величину Θ варіювали в межах від 0° до 360° з кроком 15° при повній оптимізації всіх інших геометричних параметрів молекули РВІ. В наближенні методів MP2/6-31G та V3P86/6-31G розраховано зміну повної енергії 2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу при внутрішньомолекулярному

обертанні піридинового фрагмента навколо зв'язку C8 – C7. На рис. 2 наведена типова крива внутрішньомолекулярної динаміки.

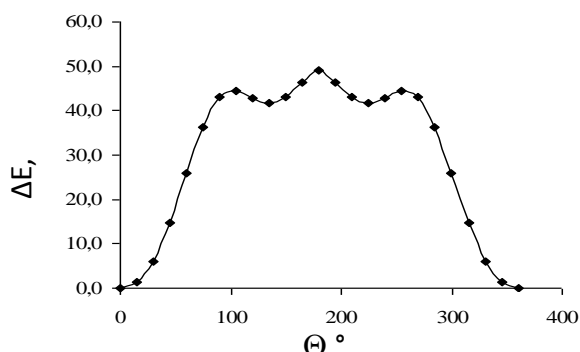


Рис. 2. Крива внутрішньомолекулярної динаміки 2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу, розрахована методом Хартрі-Фока з базисним набором 6-31G

Величина ΔE – конформаційна енергія. Вона розрахована як різниця повної енергії конформації молекули РВІ з поточною величиною координати Θ і повної енергії конформера з найменшою енергією. На кривій (рис. 2) спостерігається 4 мінімуми. Вони відповідають величинам $\Theta = 0^\circ$, 135° , 225° і 360° . Конформації молекули РВІ з вказаними величинами Θ представлені на рис. 3. Конфігурації молекули 2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу з величиною Θ , що дорівнюють 0° і 360° – ідентичні та відповідають одному конформеру. Мінімуми на кривій, відповідні $\Theta = 135^\circ$ і $\Theta = 225^\circ$ (MP2 метод) також ізоенергетичні. Дані конфігурації характеризуються однаковим значенням величини дипольного моменту. Тому далі розглядаємо тільки два конформери: конформер 1 ($\Theta = 0^\circ$) і конформер 2 ($\Theta = 135^\circ$).

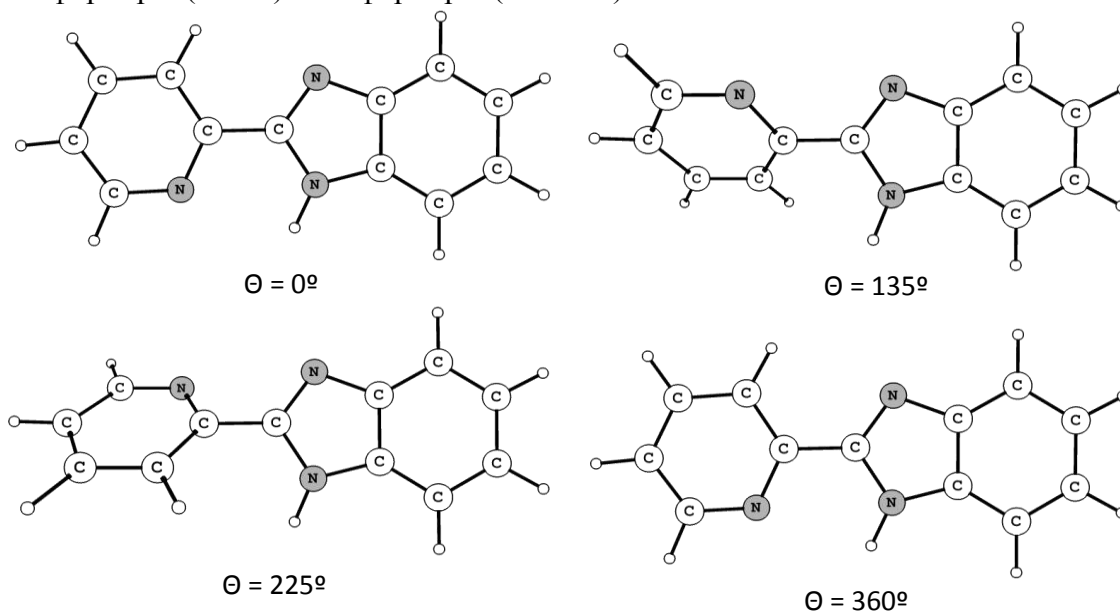


Рис. 3. Конформації молекули 2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу з $\Theta = 0^\circ$, 135° , 225° і 360° , що відповідають мінімумам на кривій внутрішньомолекулярного обертання, отриманій методом Хартрі-Фока з базисним набором 6-31G

Отримані криві внутрішньомолекулярної динаміки дозволяють розрахувати величини бар'єрів внутрішнього обертання в молекулі РВІ, відповідні переходам конформер 1 \rightarrow конформер 2 ($\Delta E_{1 \rightarrow 2}$) і конформер 2 \rightarrow конформер 1 ($\Delta E_{2 \rightarrow 1}$).

Розраховані величини представлені у таблиці 1. Вони непогано співпадають з експериментальною величиною [15], одержаною методами ЯМР ^1H і ^{13}C спектроскопії.

Таблиця 1

Метод	Конформер 1		Конформер 2		$\Delta E_{1 \rightarrow 2}$, кДж/моль	$\Delta E_{2 \rightarrow 1}$, кДж/моль
	Θ , °	μ , D	Θ , °	μ , D		
MP2/6-31G	0	2,93	136	5,53	44,5	4,7
V3P86/6-31G	0, 360	2,48	165, 195	5,23	58,6	2,3

Для визначених конформерів молекули РВІ розраховані параметри ЯМР ^1H і ^{13}C спектрів. Хімічні зсуви ядер ^1H і ^{13}C , розраховані в наближенні методів MP2/6-31G і V3P86/6-31G, для конформерів молекули РВІ порівняли з відповідними експериментальними параметрами спектрів. Спостерігаються лінійні залежності між розрахованими квантово-хімічно та одержаними експериментально величинами. На рисунку 4 представлені типові залежності.

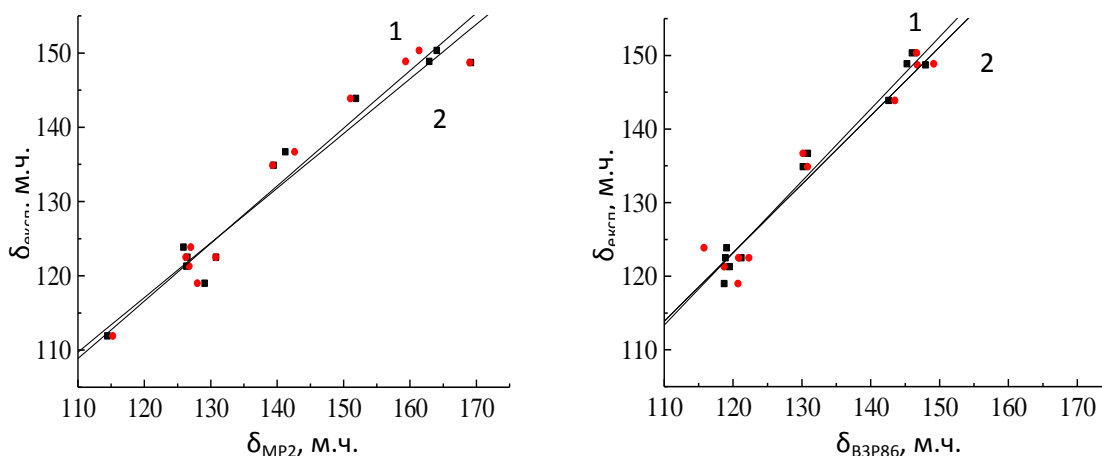


Рис. 4. Залежність між експериментальними та розрахованими в наближенні методів MP2/6-31G та V3P86/6-31G величинами хімічних зсувів ядер ^{13}C молекули 2-піридин-2-іл-1H-бензімідазолу (1 - конформер 1, 2 - конформер 2)

Найкраще узгодження між експериментальними і розрахованими величинами хімічних зсувів ядер молекули РВІ спостерігається у випадку конформеру 1. Це узгоджується з результатами дослідження внутрішньо молекулярної динаміки молекулі. Кореляція між розрахованими і експериментальними величинами краща у випадку параметрів ЯМР ^{13}C спектрів порівняно із відповідними величинами для ЯМР ^1H спектрів. Тому плануються подальші дослідження молекули РВІ методами MP2/6-31G і V3P86/6-31G з врахуванням впливу розчинника.

Висновки

В наближенні методів MP2/6-31G та V3P86/6-31G досліджено молекулярну структуру та внутрішньомолекулярну динаміку молекули 2-піридин-2-іл-1H-бензімідазолу. Показано наявність двох конформерів для молекули РВІ. Причому найбільш стабільною є конформація молекули з координатою $\Theta=0^\circ$. Визначено бар'єри внутрішньомолекулярного обертання. Перехід конформер 1 \rightarrow конформер 2 складає ~ 56 кДж/моль. Енергетичний бар'єр конформер 2 \rightarrow конформер 1 складає ~ 2 кДж/моль. Таким чином, молекула 2-піридин-2-іл-1H-бензімідазолу є конформаційно лабільною.

Експериментально і в наближенні методів MP2/6-31G та B3P86/6-31G досліджені параметри ЯМР ^1H і ^{13}C спектрів молекули РВІ. Показано, що між експериментальними та розрахованими величинами спостерігається лінійна залежність. Найкраще узгодження експериментальних і розрахованих величин спостерігається у випадку конформеру з найменшою енергією.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Benzimidazole derivatives – an overview / R. Walia, Md. Hedaitullah, S.F. Naaz [et al] // Int. J. Research Pharm. Chem. – 2011. – Vol. 3, Iss. 1. – P. 565-574.
2. Potter C.A.S. Excited-state intramolecular proton transfer in polar solutions of 2-(2'-hydroxyphenyl)benzothiazole / C.A.S. Potter, R.G. Brown // Chem. Phys. Lett. – 1988. – Vol. 153, Iss. 1. – P. 7–12.
3. Sinha H.K. Environmental effects on the absorption and fluorescence spectral characteristics of benzimidazole-2-carboxylic acid and its ester / H.K. Sinha, S.K. Dogra // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1989. – Vol. 62. – P. 2668–2675.
4. Sinha H.K. Electronic spectra of benzimidazolecarboxylic acids: effect of solvents and acid concentration / H.K. Sinha, S.K. Dogra // Spectrochim. Acta, Part A. – 1989. – Vol. 45. – P. 1289–1295.
5. Excited-state intramolecular proton transfer in 2-(2-hydroxyphenyl)benzimidazole and -benzoxazole: effect of rotamerism and hydrogen bonding / K. Das, N. Sarkar, A.K. Ghosh [et al] // J. Phys. Chem. – 1994. – Vol. 98. – P. 9126–9132.
6. Picosecond vibrational relaxation in the excited-state proton-transfer of 2-(3'-hydroxy-2'-naphthyl)benzimidazole / A. Douhal, F. Amat-Guerri, A.U. Acuna [et al] // Chem. Phys. Lett. – 1994. – Vol. 217. – P. 619–625.
7. Proton transfer spectroscopy of 2-(2'-hydroxyphenyl)imidazole and 2-(2'-hydroxyphenyl)benzimidazole dyes / A. Douhal, F. Amat-Guerri, M.P. Lillo [et al] // J. Photochem. Photobiol. A. – 1994. – Vol. 78. – P. 127–138.
8. A proton-transfer dye laser pumped by the third harmonic of a Nd: YAG laser / R. Duchowicz, M. Ferrer, F. Amat-Guerri [et al] // Opt. Commun. – 1994. – Vol. 104. – P. 336–338.
9. 2-(2'-Pyridyl)benzimidazole as a fluorescent probe of hydration of Nafion membranes / S.S. Iyer., S. Dhruvajyoti, A. Dey, A. Kundu [et al] // Indian J. Chem. – 1999. – Vol. 38A. – P. 1223–1227.
10. Iyer E.S.S. Microheterogeneity in native and cation-exchanged Nafion membranes / E.S.S. Iyer, A. Datta // J. Phys. Chem. B. – 2012. – Vol. 116. – P. 9992–9998.
11. Iyer E.S.S. Influence of external electrolyte on ion exchange in Nafion membranes / E.S.S. Iyer, A. Datta // RSC Advances – 2012. – Vol. 2. – P. 8050–8054.
12. Kondo M. Fluorescence spectra of 2-Pyridylbenzimidazoles. A specific interaction of 2-(2-Pyridyl)benzimidazole with ethanol / M. Kondo // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1978. Vol. – 51. – P. 3027–3029.
13. Guin M. Infrared-optical double resonance spectroscopic measurements on 2-(2'-Pyridyl)benzimidazole and its hydrogen bonded complexes with water and methanol / M. Guin, S. Maity, G.N. Patwari // Phys. Chem. A. – 2010. – Vol. 114. – P. 8323–8330.
14. Wolinski K. Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations / K. Wolinski, J.F. Hilton, P. Pulay // J. Am. Chem. Soc. – 1990. – Vol. 112. – P. 8251–8260.
15. Variable-temperature NMR studies of 2-(pyridin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole / Anchi Yeh, Chi-Yu Shih, Lih-Li Lin [et al] // Life Science Journal. – 2009. – Vol. 6, No. 4. – P. 1–4.

УДК 612:615.214:616.89

ВЛИЯНИЕ ИЗБИРАТЕЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ НА МОДИФИКАЦИЮ ТРЕВОЖНОГО ПОВЕДЕНИЯ ЖИВОТНЫХ С ИСХОДНО ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ТРЕВОЖНОСТИ

А. Н. Скоропадская, Е. Г. Цуканова, Г. А. Фролова

Резюме. Исследована индивидуальная чувствительность к стимуляции активности нейромедиаторных систем на модификации тревожного поведения животных с исходно высоким