

## ОПТИКА И СПЕКТРОСКОПИЯ

УДК 535.34

О.К. БАЗЫЛЬ, В.Я. АРТИУХОВ, Г.В. МАЙЕР

**ЭЛЕКТРОННАЯ СТРУКТУРА, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И СПЕКТРАЛЬНО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ИММУНОТРОПНЫХ МОЛЕКУЛ КЛАССА 8-АЗАСТЕРОИДОВ**

В работе представлены результаты квантово-химического исследования электронной структуры, спектрально-люминесцентных и физико-химических свойств двух молекул из класса низкомолекулярных 8-аза-аналогов природных стероидов – 8-аза-*D*-гомогона-1,3,5(10), 13-тетраен-12,17а-диона и 2,3-диметоксн-8-аза-*D*-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-диона. Найдена геометрия поглощающего и флуоресцирующего конформеров, интерпретированы спектры поглощения, исследовано влияние водородных связей и электронного возбуждения на протоноакцепторную способность исследованных молекул.

Модифицированные 8-азастероиды, низкомолекулярные аналоги природных стероидов, являются биологически активными соединениями, перспективными для регуляции иммунного ответа. Проведенные исследования молекул нового класса показали, что некоторые из них обладают выраженной иммуностимулирующей или иммунодепрессивной активностью, каждая из которых может быть целенаправленно изменена модификацией исходных структур [1–3]. Исследования последних лет посвящены изучению электронной структуры, физико-химических и спектрально-люминесцентных свойств, конечной целью которых явилось бы выявление корреляций между вышеперечисленными свойствами и физиологическим воздействием на иммунные свойства живых организмов [4–6].

Наше исследование электронной структуры, спектрально-люминесцентных свойств и влияния на них специфических межмолекулярных взаимодействий двух молекул азастероидов: 8-аза-*D*-гомогона-1,3,5(10), 13-тетраен-12,17а-диона (молекула О-10) и 2,3-диметоксн-8-аза-*D*-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-диона (молекула А-1) (рис.1) – выполнено методом частичного пренебрежения дифференциальным перекрыванием (ЧПДП) с параметризацией [7]. Этот полуэмпирический метод квантовой химии, являясь достаточно простым и экономичным, позволяет правильно рассчитать энергии и волновые функции электронных состояний различной орбитальной природы и мультиплетности для многоатомных молекул. При исследовании протоноакцепторных свойств молекул, а также для обоснованного выбора геометрии комплексов с Н-связью исследованных молекул с молекулами воды нами применен метод молекулярного электростатического потенциала (МЭСП) [8], использующий волновые функции метода ЧПДП.

Геометрия основного состояния изолированных молекул рассчитана по программе *PCMODEL*, реализующей метод атом-атомного потенциала [9, 10]. Согласно расчету, цикл А в обеих молекулах является ароматическим, т.е. все его атомы расположены в одной плоскости и образуют систему сопряженных связей. Другими сопряженными связями являются цепочки атомов N<sub>8</sub>–C<sub>14</sub>–C<sub>12</sub>–O<sub>20</sub> и N<sub>8</sub>–C<sub>14</sub>–C<sub>13</sub>–C<sub>18</sub>–O<sub>19</sub> (рис.1). В целом же исследованные молекулы являются неплоскими. Сравнение рассчитанных длин связей с экспериментально измеренными для алифатических соединений дает отличие, не превышающее 1%.

Расчет молекулярных орбиталей (МО) показал, что верхняя занятая орбиталь незамещенной молекулы является орбиталью π-типа, локализованной на атомах циклов С и D (рис.1). Молекулярные орбитали 2, 3, 2' и 3' образованы атомными орбиталями (АО) кольца А, а n – орбитали 1 и 4 связаны с обоими атомами кислорода карбонильных групп. Заместители наиболее заметно влияют на МО ароматического цикла А. Это влияние заключается в увеличении энергии заполненных и вакантных орбиталей, локализованных на ароматическом цикле, и участии в них π-атомных орбиталей атомов кислорода метоксигрупп (рис.1). Заметного влияния на другие МО, участвующие в образовании спектра поглощения в области до 200 нм, заместители не оказывают.

В экспериментальном спектре поглощения незамещенной молекулы можно выделить три полосы поглощения близкой интенсивности (32800, 38000,  $\sim 50000$   $\text{см}^{-1}$ ) и перегиб на

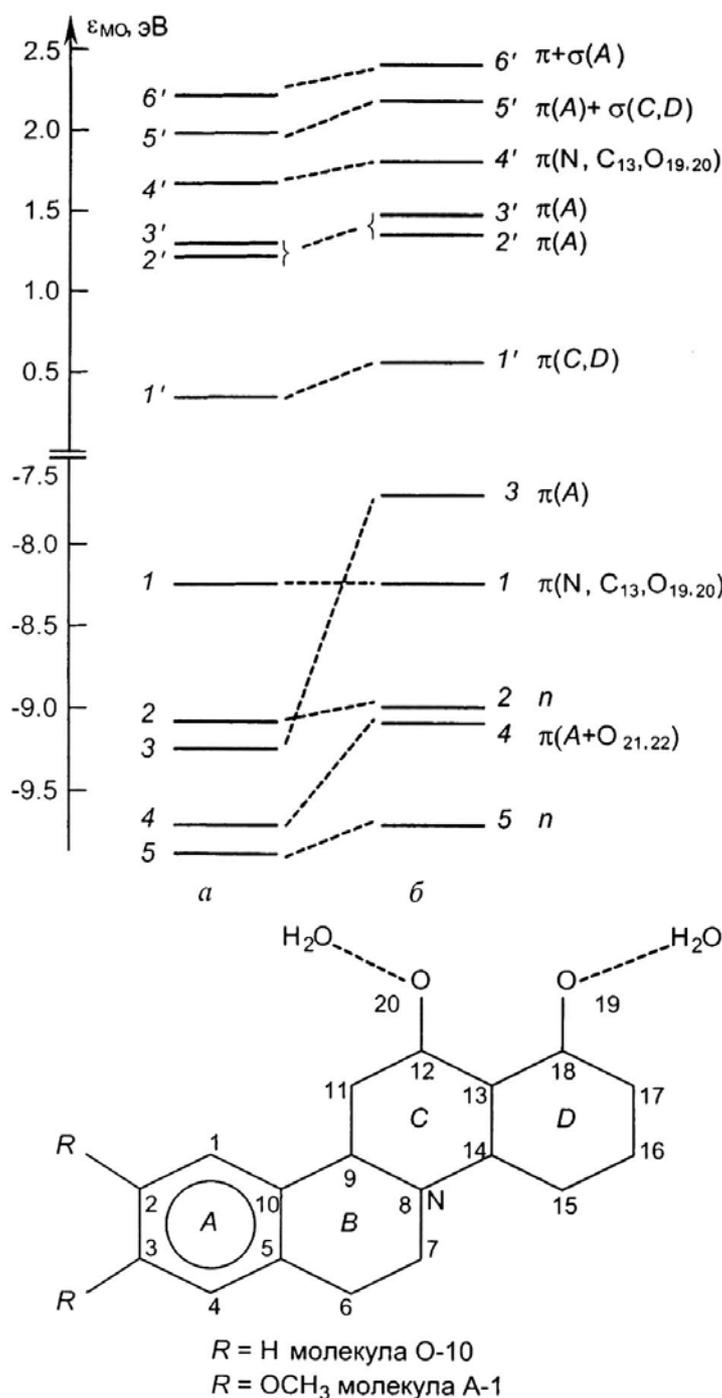


Рис.1. Природа молекулярных орбиталей молекул O-10 (*a*) и A-1 (*б*)

краю коротковолновой полосы ( $\sim 45500$   $\text{см}^{-1}$ ). Исходя из результатов расчета, можно следующим образом интерпретировать наблюдаемый спектр поглощения. Длинноволновая полоса поглощения образована тремя электронными переходами, два первых из них являются переходами  $\pi\pi^*$ -типа. Интенсивность этой полосы сформирована переходом  $S_0 \rightarrow S_3$  ( $\pi\pi^*$ ) (табл.1). Заметим, что в неплоских структурах четкого отнесения электронных переходов к определенному типу орбитальной симметрии сделать нельзя, поэтому отнесение электронного перехода к  $\pi\pi^*$ -типу означает лишь то, что в образовании данного состояния главным образом участвуют  $2p_z(\pi)$  АО атомов молекулы, а вклад атомных  $2s$ -,  $2p_x$ -,  $2p_y$ -орбиталей ( $\sigma$ -атомных орбиталей) мал. Электронный переход  $S_0 \rightarrow S_3$  ( $\pi\pi^*$ ) локализован преимущественно на ароматических цепочках циклов C и D.

Полоса поглощения в средней области спектра образована электронными переходами в состояния  $S_4$ – $S_6$ , локализованными также на циклах  $C$  и  $D$ . Перегиб в области  $45500\text{ см}^{-1}$  мы относим к переходу  $S_0 \rightarrow S_{11}$  ( $\pi\pi^*$ ), связанному с ароматическим кольцом незамещенной молекулы. Коротковолновая полоса в спектре поглощения образована тремя разрешенными  $\pi\pi^*$ -электронными переходами, которые обуславливают перераспределение электронной плотности либо в цикле  $A$ , либо между циклом  $A$  и циклами  $C$  и  $D$  (табл.1).

Таблица 1  
Рассчитанные и экспериментальные спектры поглощения исследованных молекул и их комплексов

Состояние	Расчет						Эксперимент	
	Молекула O-10			Молекула O-10 + 2H <sub>2</sub> O			$E_{\max}$ , см <sup>-1</sup>	$\epsilon$
	$E_i$ , см <sup>-1</sup>	$f$	$P$	$E_i$	$f$	$P$		
$S_1(\pi\pi^*)$	29271	0,010	Y	29321	0,080	Y		
$S_2(\pi\pi^*)$	30365	0,003	Y	30402	0,004	X,Y		
$S_3(\pi\pi^*)$	32568	0,495	Y	32649	0,502	Y	32800	18600
$S_4(\pi\sigma^*)$	36366	0,018	Y	36538	0,019	Y		
$S_5(\pi\pi^*)$	37774	0,006	X	37793	0,006	X		
$S_6(\pi\pi^*)$	40860	0,113	X	40878	0,110	X,Y	38000	16000
$S_7(\pi\sigma^*)$	41430	0,034	X	41426	0,036	X,Z		
$S_8(\pi\pi^*)$	43714	0,014	X,Y	43704	0,016	X,Y		
$S_{16}(\pi\pi^*)$	49066	0,143	X,Y	49947	0,082	X,Z		
$S_{20}(\pi\pi^*)$	50600	0,412	X,Y	50966	0,449	X,Y		
$S_{21}(\pi\pi^*)$	51260	0,321	X,Y	51650	0,194	X,Y	~50000	~20000
$S_{22}(\pi\pi^*)$	51959	0,292	X,Y	52069	0,429	X,Y		
	Молекула A-1			Молекула A-1 + 2H <sub>2</sub> O				
$S_1(\pi\pi^*)$	29505	0,011	Y	29519	0,010	Y		
$S_2(\pi\pi^*)$	30522	0,004	X,Y	30573	0,004	X,Y		
$S_3(\pi\pi^*)$	32430	0,518	Y	32498	0,528	Y		
$S_4(\pi\pi^*)$	34045	0,063	X,Y	34131	0,062	X,Y		
$S_5(\pi\sigma^*)$	36471	0,019	Y	36453	0,018	X,Y		
$S_6(\pi\sigma^*)$	36806	0,002	X,Y	36770	0,002	X,Z		
$S_7(\pi\pi^*)$	39743	0,228	Y	39965	0,227	Y		
$S_8(\pi\pi^*)$	40931	0,148	X,Y	40911	0,150	X,Y		
$S_9(\pi\sigma^*)$	41908	0,014	Z	41949	0,015	Z		
$S_{16}(\pi\sigma^*)$	47732	0,235	Y	47926	0,201	Y		
$S_{17}(\pi\pi^*)$	48157	0,541	X,Y	48413	0,555	X,Y		
$S_{18}(\pi\pi^*)$	48488	0,271	X,Y	48719	0,241	X,Y		
$S_{19}(\pi\pi^*)$	48966	0,332	X,Y	49188	0,409	X,Y		

Примечание.  $E_i$ ,  $f$ ,  $P$ ,  $E_{\max}$  – энергия, сила осциллятора, поляризация электронного перехода, положение максимума полосы в спектре поглощения;  $\epsilon$  – молярный коэффициент экстинкции, л·см<sup>-1</sup>·моль<sup>-1</sup>.

Замещение метоксигруппами кольца  $A$  вызывает длинноволновый сдвиг перехода  $S_0 \rightarrow S_3$  ( $\pi\pi^*$ ) и возникновение нового перехода  $S_0 \rightarrow S_4$  ( $\pi\pi^*$ ), связанного с ароматическим кольцом и кислородами заместителей. Локализация перехода  $S_0 \rightarrow S_3$  ( $\pi\pi^*$ ) такая же, как в незамещенной молекуле. Поглощение в средней и коротковолновой областях спектра образовано переходами в состояния  $S_5$ ,  $S_7$  и  $S_8$  (средняя полоса поглощения) и  $S_{16}$ – $S_{19}$  ( $\pi\pi^*$ ) (коротковолновое поглощение). Состояние  $S_5$  локализовано на фрагментах  $C$  и  $D$ , все остальные электронные переходы, образующие поглощение в средней и коротковолновой областях спектра замещенной молекулы, связаны с кольцом  $A$  и кислородами метокси-заместителей.

На рис.2,а и 3,а приведены величины эффективных зарядов для основного и электронно-возбужденных состояний исследованных молекул. Анализ этих значений для изолированных молекул дает, что в основном состоянии ароматическое кольцо, атом азота и обе карбонильные группы несут отрицательный заряд. При возбуждении состояния  $S_1$  незамещенной молекулы кольцо  $A$  и атом азота проявляют акцепторные свойства, обе СО-группы – донорные. Замещение метоксигруппами положений 2 и 3 ароматического цикла, практически не меняя в основном состоянии эффективные заряды азота и карбоксильных групп, заметно

снижает электронную плотность на цикле *A*. Электронное возбуждение в сочетании с замещением приводит к усилению акцепторных свойств кольца *A* (изменение заряда на ароматическом кольце молекул *O-10* и *A-1* равно  $\Delta q \cong 0,043 e$  и  $0,204 e$  соответственно) и ослабляет

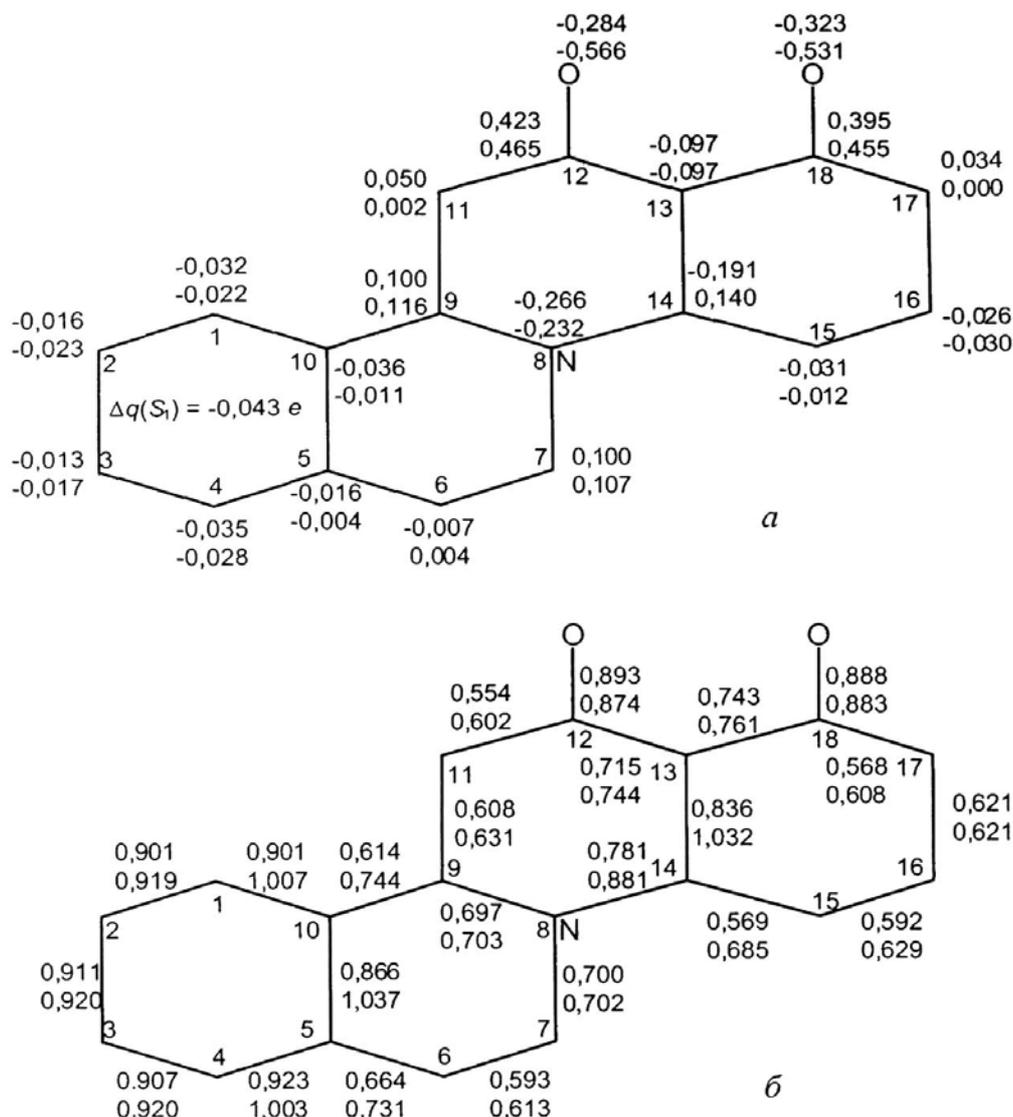


Рис.2. Эффективные заряды (а) и заселенности связей (б) в основном (нижнее значение) и первом возбужденном (верхнее значение) состояниях

донорные свойства обеих карбонильных групп. Следует отметить значительное увеличение электронной плотности на атоме  $C_{14}$  в состоянии  $S_1$  ( $\Delta q \cong 0,33 e$  в обеих молекулах). Это обстоятельство может привести к изменению валентного состояния данного атома при возбуждении – переходу от  $sp^2$ - к  $sp^3$ -гибридизации – и, как следствие, к изменению геометрии молекулы в возбужденном состоянии.

Расчет заселенностей химических связей в основном и возбужденных состояниях выполнен по Малликену [11]:

$$P_{AB} = 2 \sum_{i=1}^n \sum_{\mu\nu} C_{i\mu}^A C_{i\nu}^B S_{\mu\nu},$$

где  $C_{i\mu}^A, C_{i\nu}^B$  – коэффициенты разложения МО по АО для атомов связи *AB*, соответствующие деортогонализованному базису АО;  $S_{\mu\nu}$  – интеграл перекрывания АО. Изменение заселенностей химических связей при замещении и электронном возбуждении может служить мерой изменения длин связей под влиянием заместителя или электронного возбуждения. Для изолированных молекул в основном состоянии сравнение заселенностей незамещенной и замещенной молекул показало, что влияние замещения сказывается заметнее всего на кольце *A*

(рис.2,б, 3,б) и состоит в снижении заселенности связей С–С ароматического цикла, что говорит об увеличении длины этих связей. Переход в возбужденное состояние сопровождается снижением заселенности практически всех связей молекул, но наибольшими остаются изменения связей кольца *A*. Названные изменения геометрии молекул под влиянием замещения и электронного возбуждения были учтены при расчете спектров поглощающего и флуоресцирующего конформеров исследованных молекул.

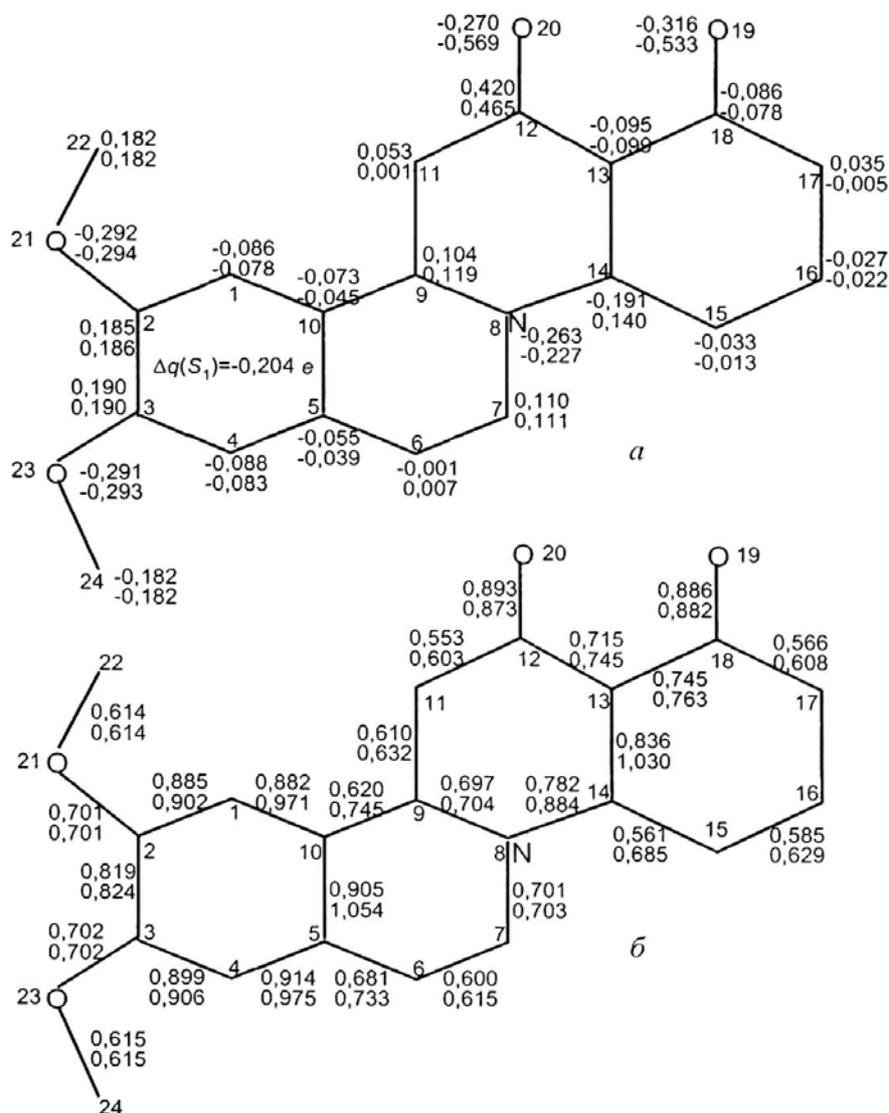


Рис.3. Эффективные заряды (а) и заселенности связей (б) в основном (нижнее значение) и первом возбужденном (верхнее значение) синглетных состояниях

Метод МЭСП был использован нами не только при построении комплексов, но и для оценки протонакцепторных свойств молекул в основном и электронно-возбужденных состояниях. В табл.2 приведены значения МЭСП для поглощающего конформера (состояние  $S_0$ ) и флуоресцирующего конформера (состояние  $S_1$ ). Из расчета следует, что главными протонакцепторными центрами в случае изолированных молекул в состояниях  $S_0$  и  $S_1$  являются атомы кислорода карбонильных групп. При этом протонакцепторные свойства кислорода цикла *D* выше, чем кислорода цикла *C*. Замещение лишь незначительно увеличивает, а электронное возбуждение изолированных молекул уменьшает величины потенциалов МЭСП и, одновременно, выравнивает их. Из сравнения величин МЭСП видно, что присутствие заместителей как бы препятствует снижению протонакцепторной способности атомов кислорода циклов *C* и *D* при возбуждении состояния  $S_1$  (табл.2). Комплексообразование, частично нейтрализуя электронную плотность кислорода, снижает протонакцепторные свойства молекул как в основном, так и в первом возбужденном состояниях. Это обстоятельство приводит к тому, что в комплексе замещенной молекулы протонакцепторные свойства всех атомов

кислорода становятся практически равными и, следовательно, во флуоресцентном состоянии возможно образование водородных связей молекул воды не только с кислородами карбоксильных групп, но и с атомами кислорода метоксигрупп.

Таблица 2

**Величины минимумов МЭСП (кДж/моль) в основном и первом возбужденном состояниях исследованных молекул и их комплексов с водой**

Атом	Молекула О-10		Молекула О-10 + 2H <sub>2</sub> O		Молекула А-1		Молекула А-1 + 2H <sub>2</sub> O	
	S <sub>0</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>0</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>0</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>0</sub>	S <sub>1</sub>
O <sub>19</sub>	-572	-314	-426	-163	-577	-345	-420	-177
O <sub>20</sub>	-656	-317	-480	-216	-661	-339	-485	-224
O <sub>21</sub>	-	-	-	-	-225	-224	-221	-224
O <sub>23</sub>	-	-	-	-	-290	-295	-286	-295

В табл.1 приведены спектры S<sub>0</sub> → S<sub>n</sub>-переходов комплексов исследованных 8-азастероидов с молекулами воды состава 1:2. При расчете спектров комплексов принята следующая геометрия: R<sub>O...O</sub> = 2,8 Å, R<sub>OH</sub> = 0,96 Å, валентный угол между связями О-Н в молекуле воды равен 105°. Рассмотрен случай водородной связи с кислородами СО-групп циклов С и D, поскольку, согласно расчету МЭСП, протоноакцепторные свойства поглощающих конформеров обеих молекул определяются избытком электронной плотности на атомах кислорода карбонильных групп (табл.2). И хотя в замещенной молекуле наряду с названными центрами возникают два новых, связанных с атомами кислорода метоксигрупп, энергия взаимодействия протона с ними значительно ниже, чем с кислородами СО-групп. Сравнение рассчитанных спектров изолированных молекул и их комплексов показало, что учет водородной связи заметным образом не сказывается на положении, интенсивности и природе электронных переходов.

Менее точно рассчитаны спектры флуоресцирующих конформеров для исследованных молекул. Экспериментально получено, что в незамещенной молекуле полоса флуоресценции в парах лежит на 21000 см<sup>-1</sup>. Согласно расчету, энергия флуоресцентного состояния равна 24500 см<sup>-1</sup> (k<sub>r</sub> = 8·10<sup>6</sup> с<sup>-1</sup>), что заметно превышает допустимую в данном методе и при использованной параметризации разницу энергий электронных состояний (экспериментального и расчетного).

Сопоставление результатов расчета с экспериментом по спектрам поглощения (табл.1) показывает, что рассчитанные величины и силы осцилляторов π→π\*-переходов незамещенной молекулы, формирующие интенсивность всех полос электронного спектра поглощения, удовлетворительно описывают его. Этот факт свидетельствует о том, что электронные переходы ππ\*-типа рассчитаны корректно. Что касается энергии двух первых переходов ππ\*-типа, то из экспериментальных данных по спектрам поглощения трудно сделать вывод об удовлетворительном соответствии рассчитанных и экспериментальных значений энергии возбужденных состояний S<sub>1</sub> и S<sub>2</sub>. Исходя из экспериментальных данных по спектрам возбуждения флуоресценции, можно предположить, что первое синглетное состояние в незамещенной молекуле находится в области ~25000 см<sup>-1</sup>, что на ~4000 см<sup>-1</sup> ниже рассчитанного. Моделирование различных вариантов геометрии поглощающего конформера показало, что положение обоих ππ\*-переходов в большой степени зависит от взаимного расположения атомов кислорода СО-групп циклов С и D. При расстоянии между ними R = 2,48 Å энергия двух первых ππ\*-переходов снижается синхронно и энергия первого из них оказывается равной 25200 см<sup>-1</sup>. Эти же изменения геометрии в поглощающем конформере вызывают сдвиг S<sub>0</sub>→S<sub>3</sub> (ππ\*)-перехода в сторону высоких энергий, но на меньшую величину. Исходя из сказанного выше, можно предположить, что такая геометрическая модель не изменит орбитальную природу состояния S<sub>1</sub> как в поглощающем, так и во флуоресцирующем конформерах.

Изменения длин связей остова незамещенной молекулы при возбуждении выбранного в поглощающем конформере расстояния между кислородами карбонильных групп приводит к еще большему понижению энергии состояния S<sub>1</sub>. В этом случае рассчитанное значение энергии флуоресцентного состояния равно ~21400 см<sup>-1</sup> и совпадает с максимумом эксперимен-

тальной полосы флуоресценции незамещенной молекулы в парах. Однако в случае выбора такой геометрии оба конформера (поглощающий и флуоресцирующий) будут соответствовать стерически напряженной молекуле. Объяснения данному факту пока не найдено.

Авторы статьи использовали результаты экспериментальных исследований, выполненных в рамках совместного Международного проекта Россия – Беларусь (руководитель проекта от Беларуси – проф. Г.Б. Тосторожев, Институт молекулярной и атомной физики НАН Беларуси, Минск, проект № 99Р-172).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 00-03-81139).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахрем А.А., Кузьмицкий Б.Б., Лахвич Ф.А. и др. Химия и биология иммунорегуляторов.– Рига: Знание, 1985.– С.265.
2. Кузьмицкий Б.Б., Дадьков И.Г., Журавков Ю.Л. и др. // Весці АН БССР. Сер. хім. навук.– 1989.– С.64.
3. Конопля Н.А., Гулякевич О.В., Михальчук А.Л. и др. // Весці АН Беларусі. Сер. хім. навук.– 1994.– С.91.
4. Артюхов В.Я., Ахрем А.А., Борисевич Н.А. и др. // Журн. прикл. спектр.– 2001.– № 1.– С.5.
5. Базыль О.К., Артюхов В.Я., Майер Г.В. // Изв. вузов. Физика.– 2001.– № 7.– С.43.
6. Artyukhov V.Ya., Mayer G.V., Mikhalchuk A.L., et al. // Intern. Conference on Photochem. Book of Abstracts.– М., 2001.– P.59.
7. Артюхов В.Я., Галеева А.И. // Изв. вузов. Физика.– 1986.– № 11.– С.96.
8. Артюхов В.Я. // Журн. структ. химии.– 1978.– Т.19.– № 3.– С.418.
9. Буркерт У., Эллинджер Н. Молекулярная механика.– М.: Мир, 1986.– 364 с.
10. Кларк Т. Компьютерная химия.– М.: Мир, 1990.– 383 с.
11. Mulliken R. S. // J. Chem. Phys.– 1955.– V.23.– No.10.– P.1833.

Сибирский физико-технический институт  
им. В.Д. Кузнецова при Томском госуниверситете

Поступила в редакцию 22.01.02.