

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/324748528>

Spectral Analysis of 3-(Adamantan-1-yl)-4-Ethyl-1-[(4-Phenylpiperazin-1-yl) Methyl]-1H-1,2,4-Triazole-5(4H)-Thione

Article in *Journal of Applied Spectroscopy* · May 2018

DOI: 10.1007/s10812-018-0633-5

CITATION

1

READS

163

6 authors, including:



Yuliya Mindarava
Ulm University

10 PUBLICATIONS 35 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Maksim Shundalau
Belarusian State University

43 PUBLICATIONS 130 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Ali El-Emam
college of pharmacy

391 PUBLICATIONS 3,029 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Sergey Gaponenko
Stepanov Institute of Physics

144 PUBLICATIONS 3,976 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Hyperpolarization of nuclear spins with Nitrogen-Vacancy defects in nanodiamonds [View project](#)



Spectroscopic and theoretical studies of adamantane-containing compounds, promising for development of antibacterial drugs [View project](#)

СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ 3-(АДАМАНТАН-1-ИЛ)-4-ЭТИЛ-1-[(4-ФЕНИЛПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)МЕТИЛ]-1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5(4H)-ТИОНА

Ю. Л. Миндарева¹, М. Б. Шундалов^{1,2*}, Л. Н. Al-Wahaibi³,
А. А. El-Emam⁴, А. С. Мацукович⁵, С. В. Гапоненко^{1,5}

УДК 539.19;535.34;535.375.5

¹ Белорусский государственный университет,

220030, Минск, просп. Независимости, 4, Беларусь; e-mail: shundalov@bsu.by

² Институт прикладных физических проблем им. А. Н. Севченко

Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

³ Научный колледж, Университет принцессы Норы бинт Абдель Рахман, Риад, Саудовская Аравия

⁴ Фармацевтический колледж, Университет Короля Сауда, Риад, Саудовская Аравия

⁵ Институт физики НАН Беларуси, Минск, Беларусь

(Поступила 27 октября 2017)

Колебательные ИК и КР-спектры адамантансодержащего соединения 3-(адамantan-1-ил)-4-этил-1-[(4-фенилпиперазин-1-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-тиона, перспективного для создания лекарственных препаратов, измерены в диапазонах 3200—650 и 3200—150 см⁻¹. Электронный спектр поглощения раствора исследуемого соединения в этаноле измерен в области 450—200 нм. На основе полной оптимизации геометрии в рамках формализма теории функционала плотности (DFT) в приближении B3LYP/cc-pVDZ определена равновесная конфигурация молекулы, рассчитаны колебательные ИК и КР-спектры. На основе этого осуществлена полная интерпретация экспериментальных колебательных ИК и КР-спектров и предсказаны индексы биологической активности. Электронный спектр поглощения исследуемого соединения смоделирован в рамках временного обобщения DFT в приближении CAM-B3LYP/cc-pVDZ без учета и с учетом растворителя, а также с использованием неэмпирического многоопорного метода теории возмущений ХМCQDPT2. Установлено, что расчет электронного спектра поглощения в рамках многоопорного приближения ХМCQDPT2 в отличие от одноопорного метода DFT весьма успешно согласуется с экспериментальными данными, что, вероятно, является следствием внутримолекулярного переноса заряда.

Ключевые слова: 3-(адамantan-1-ил)-4-этил-1-[(4-фенилпиперазин-1-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-тион, ИК спектр, спектр КР, электронный спектр поглощения, теория функционала плотности, многоопорное приближение теории возмущений, биологическая активность.

The vibrational IR and Raman spectra of the adamantane-containing compound of 3-(adamantan-1-yl)-4-ethyl-1-[(4-phenyl-piperazine-1-yl)methyl]-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-thione, promising for drug design, were examined in the ranges 3200—650 and 3200—150 cm⁻¹. The UV/Vis spectrum of the solution of the compound in ethanol was measured in the range 450—200 nm. On the basis of full geometry optimization within the framework of density functional theory (DFT) in B3LYP/cc-pVDZ approximation, the equilibrium configuration of the molecule was determined and IR and Raman vibrational spectra were calculated. Based

SPECTRAL ANALYSIS OF 3-(ADAMANTAN-1-YL)-4-ETHYL-1-[(4-PHENYL-PIPERAZINE-1-YL)METHYL]-1H-1,2,4-TRIAZOLE-5(4H)-THIONE

Y. L. Mindarava¹, M. B. Shundalau^{1,2*}, L. N. Al-Wahaibi³, A. A. El-Emam⁴, A. S. Matsukovich⁵,
S. V. Gaponenko^{1,5} (¹ Belarusian State University, 4 Nezavisimosti Prosp., Minsk, 220030, Belarus; e-mail: shundalov@bsu.by; ² A. N. Sevchenko Institute of Applied Physical Problems at Belarusian State University, Minsk, Belarus; ³ College of Sciences, Princess Nourah Bint Abdulrahman University, Riyadh 11671, Saudi Arabia; ⁴ College of Pharmacy, King Saud University, Riyadh 11451, Saudi Arabia; ⁵ B. I. Stepanov Institute of Physics of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus)

* Автор, с которым следует вести переписку.

on this, the experimental vibrational IR and Raman spectra were interpreted and the biological activity indices were predicted. The UV/Vis spectrum of the title compound was simulated at the time-dependent DFT/CAM-B3LYP/cc-pVDZ level with and without solvent effects and at the *ab initio* multi-reference perturbation theory XMCQDPT2 level. It is established that the simulation of the UV/Vis spectrum using multi-reference XMCQDPT2 approximation, in contrast to the single-reference DFT method, very successfully agrees with the experimental data, which is probably a consequence of intramolecular charge transfer.

Keywords: 3-(adamantan-1-yl)-4-ethyl-1-[(4-phenyl-piperazine-1-yl)methyl]-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thione, FT-IR spectrum, Raman spectrum, UV/Vis spectrum, density functional theory, multi-reference perturbation theory, biological activity.

Введение. Соединения семейства диамантоидов (включая адамантан в качестве наиболее простого представителя этого семейства), а также их производные известны как одни из возможных кандидатов для разработки медикаментов или средств доставки лекарственных препаратов [1—3]. Наличие в структуре органических соединений адамантилового фрагмента повышает степень их биологической активности, поскольку за счет увеличения липофильности способствует более эффективной транспортировке их через биологические мембраны. Производные адамантана проявляют противовирусную активность по отношению к вирусам гриппа [4—6] и иммунодефицита человека [7—9], а также обладают противомикробным [10—15], противовоспалительным [15—17] и противоопухолевым действием [18].

В данной работе на основе экспериментальных спектральных (колебательная и спектроскопия электронного поглощения) и теоретических методов (теория функционала плотности, неэмпирический многоопорный метод теории возмущений) исследуются спектральные характеристики 3-(адамантан-1-ил)-4-этил-1-[(4-фенилпиперазин-1-ил)метил]-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тиона (C₂₅H₃₅N₅S) — недавно [19] синтезированного адамантансодержащего соединения, молекулярная структура которого для кристаллической фазы определена с помощью рентгеноструктурного анализа [19].

Ранее на основе квантово-химических вычислений нами определены спектральные характеристики нескольких адамантансодержащих соединений, представляющих интерес для синтеза лекарственных препаратов: *N*'-(адамантан-2-илиден)бензогидразина [20, 21], 3-(адамантан-1-ил)-1-[(4-бензилпиперазин-1-ил)метил]-4-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тиона [22] и 3-(адамантан-1-ил)-4-фенил-1-[(4-фенилпиперазин-1-ил)метил]-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тиона [22]. В связи с актуальностью изучения фармакологических и структурных свойств производных адамантана результаты настоящего исследования могут быть использованы в медицинской химии, в том числе при создании новых лекарственных препаратов.

Эксперимент и методика расчета. ИК спектр поглощения в диапазоне 3200—650 см⁻¹ зарегистрирован с помощью ИК-фурье-спектрометра Nexus (Thermo Nicolet, США), оснащенного ИК микроскопом Continuum (Thermo Fisher Scientific, США) с 15-кратным объективом (разрешение 2 см⁻¹). При подготовке образцов кристаллы исследуемого соединения измельчались в порошок, который далее раскатывался до тонкой пленки на отражающей поверхности подложки (алюминиевой фольги). Поскольку измерения проводились в режиме отражения, полученный сигнал представлял собой рассеянное излучение от образца и излучение, прошедшее сквозь образец и отразившееся от поверхности подложки. Для регистрации спектров КР (область 3200—150 см⁻¹) в качестве источника возбуждения использован непрерывный DPSS-лазер ($\lambda = 532$ нм, мощность 7 мВт). Угол между направлениями возбуждения и регистрируемого сигнала 180°. Система регистрации состоит из спектрографа Solar III S3901, оснащенного дифракционной решеткой 1200 штр/мм, и ПЗС-матрицы (Princeton Instruments), охлаждаемой жидким азотом. Время накопления сигнала 60 с. Электронный спектр поглощения раствора исследуемого соединения в этаноле зарегистрирован в диапазоне 450—200 нм с помощью спектрофотометра Cary 500. Для минимизации влияния растворителя в канал сравнения помещалась кювета с этанолом.

Расчеты структуры и колебательных спектров исследуемого соединения выполнены с использованием квантово-химического пакета GAMESS-US [23]. Визуализация полученных результатов осуществлена с помощью программ MacMolPlt [24] и ORTEP [25]. Оптимизация равновесной структуры, расчеты гессиана (силового поля), собственных частот колебаний в гармоническом приближении, а также интенсивностей ИК и КР-спектров выполнены в рамках формализма теории функционала плотности (DFT) с использованием полноэлектронного двукратно валентно-расщепленного базиса Дюннинга *cc*-pVDZ [26] и гибридного обменно-корреляционного функционала B3LYP [27—29].

На первом этапе расчетов осуществлялся поиск устойчивой конфигурации на основе градиентной оптимизации всех геометрических параметров молекулярной системы. После завершения процедуры оптимизации выполнены расчеты собственных частот колебаний в гармоническом приближении и интенсивностей в колебательных ИК и КР-спектрах. При вычислении силового поля учитывалось по два смещения (в положительном и отрицательном направлениях) каждого атома относительно положения его равновесия вдоль каждой из трех декартовых координат. Такой подход позволяет на 20—50 см⁻¹ (или на ~1 %) улучшить точность расчета колебательных частот, а также в некоторых случаях избежать появления мнимых частот для низкочастотных деформационных колебаний. Поскольку рассчитанные в рамках приближения B3LYP/cc-pVDZ гармонические частоты валентных мод концевых групп обычно превышают экспериментальные на 4—5 %, упомянутое улучшение точности оказывается весьма существенным. Отсутствие мнимых частот в рассчитанном спектре подтвердило нахождение полученной структуры в минимуме поверхности потенциальной энергии. Отнесение колебательных полос и линий проведено с помощью расчетов распределения потенциальной энергии по внутренним координатам.

Временное приближение теории функционала плотности (TDDFT) [30] в настоящее время широко используется для моделирования электронных спектров многоатомных молекулярных систем. При этом известно [31], что квантово-химические расчеты в рамках формализма TDDFT в приближении локальной спиновой плотности с учетом градиентных поправок (т. е. с использованием стандартных обменно-корреляционных функционалов, например гибридного функционала B3LYP) демонстрируют отклонения энергий нижних возбужденных состояний от экспериментальных до 0.4 эВ. Особенно это характерно для молекулярных систем с переносом заряда. Наличие в структуре исследуемой молекулы фенильной, пиперазиновой и триазольной групп позволяет классифицировать данное соединение как молекулярную систему, которая может проявлять внутримолекулярный перенос заряда (ВПЗ). Разработанное для таких случаев САМ-приближение (Coulomb-attenuating method) [32] (или уточненный LRC-метод) иногда позволяет качественно и количественно улучшить результаты расчетов. Таким образом, вычисления спектральных и энергетических характеристик возбужденных синглетных состояний исследуемого соединения выполнены в рамках метода TDDFT с использованием базиса cc-pVDZ [26] и гибридного функционала САМ-B3LYP [32]. Влияние растворителя (этанола) учтено в приближении SMD (solvation model density) [33]. Расчеты также выполнены с помощью квантово-химического пакета GAMESS-US.

Альтернативными методу TDDFT являются многоопорные приближения (например, неэмпирический многоопорный метод теории возмущений). В нашей недавней работе [21] продемонстрировано, что *ab initio* расчеты в многоопорном приближении CASSCF/XMCQDPT2 [34] весьма успешно объясняют электронный спектр поглощения молекулы N⁻(адамантан-2-илиден)бензогидразида с учетом наличия в растворе четырех ее конформеров [21].

Расчеты электронного спектра поглощения исследуемой молекулы в приближении CASSCF/XMCQDPT2 проведены с использованием квантово-химического пакета Firefly [35] в стандартном базисе cc-pVDZ [26]. На первом этапе выполнены CASSCF расчеты с процедурой усреднения матрицы плотности по семи состояниям (4 синглетных и 3 триплетных) для двух активных электронов при участии четырех активных орбиталей. Далее расчеты проведены в приближении XMCQDPT2 [34]. Энергия электронной корреляции учтена для всех 117 дважды занятых в основной конфигурации орбиталей. Параметр EDS (energy denominator shift) равен 0.01.

Определение структуры исследуемого соединения позволяет предсказывать индексы его биологической активности (probability to be active/inactive, *Pa/Pi*), т. е. вероятности наличия (отсутствия) биологической активности определенного вида. Величины биологических активностей получены с помощью базы данных PASS [36], онлайн-версия которой [37] предсказывает свыше 4000 различных биологических активностей, основываясь только на данных о структуре соединений.

Результаты и их обсуждение. Равновесная структура исследуемого соединения показана на рис. 1. В состав молекулы 3-(адамантан-1-ил)-4-этил-1-[(4-фенилпиперазин-1-ил)метил]-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тиона входят следующие функциональные группы: адамантиловый фрагмент (А), фенильное (Ph), пиперазиновое (P) и триазольное (Т) кольца, метильная (М) и этильная (Et) группы. Некоторые из них (например, адамантил, фенил или этил) обладают весьма характерными частотами колебаний, которые, как правило, не смешиваются с колебаниями других функциональных групп. Другие фрагменты, такие как триазол, метил и пиперазин, в некоторых случаях могут рассматриваться в качестве

“молекулярного остова”; тогда колебания этих фрагментов смешиваются и оказываются делокализованными по всему “остову”.

В результате расчета структурных параметров изолированной молекулы получено, что для большинства длин связей отклонения рассчитанных значений от экспериментальных составляют $\leq 1\%$ и только для связей с участием атомов азота (т. е. C–N и N–N пиперазинового и триазольного циклов)

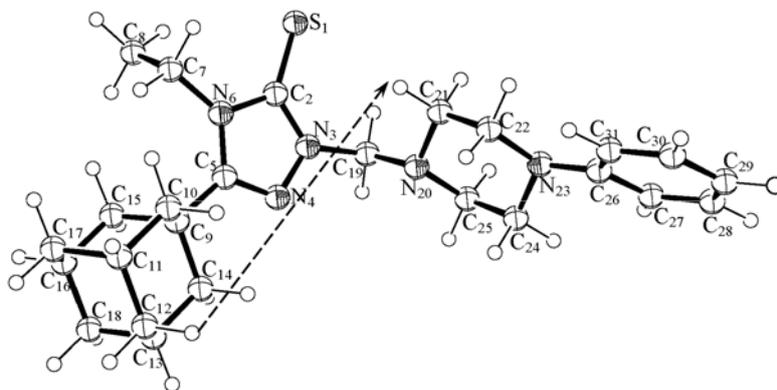


Рис. 1. Равновесная структура и электрический дипольный момент 3-(адамantan-1-ил)-4-этил-1-[(4-фенилпиперазин-1-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-тиона, рассчитанные в приближении B3LYP/cc-pVDZ

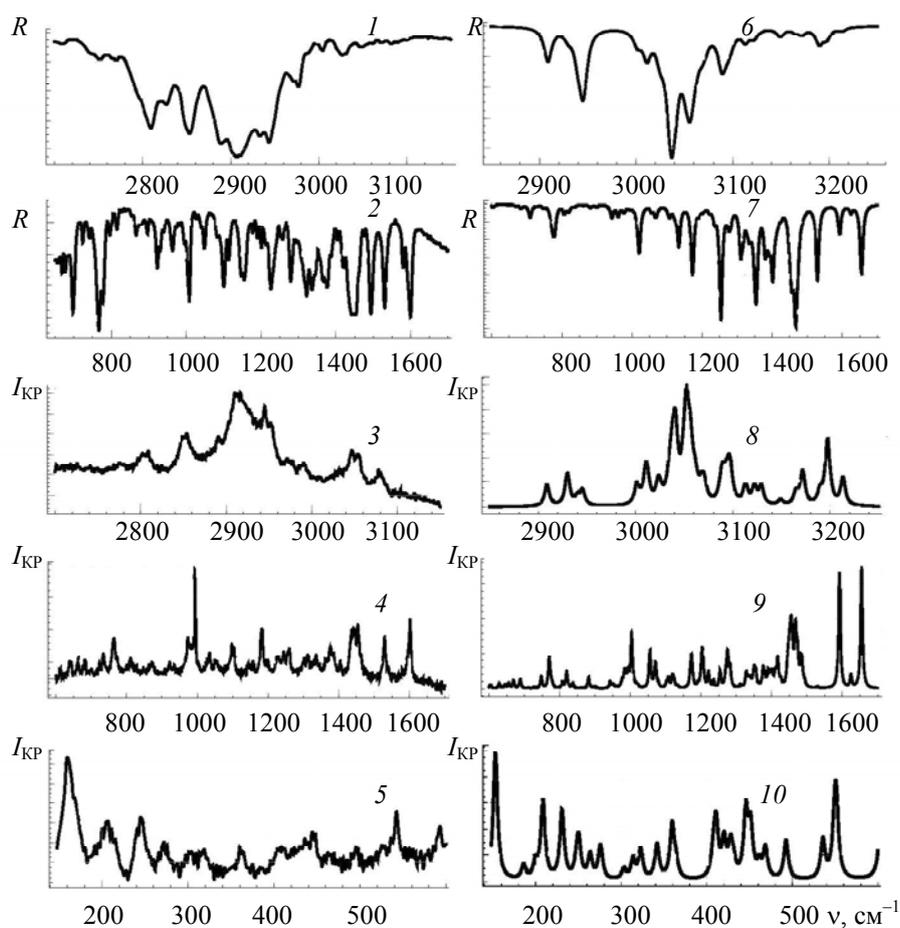


Рис. 2. Экспериментальные (1—5) и рассчитанные в приближении B3LYP/cc-pVDZ (6—10) ИК (1, 2, 6, 7) и КР (3—5, 8—10) спектры 3-(адамantan-1-ил)-4-этил-1-[(4-фенилпиперазин-1-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-тиона

ошибки для рассчитанных длин связей лежат в пределах 2 %. Подобная ситуация наблюдалась ранее для молекул *N'*-(адамantan-2-илиден)бензогидразида [21], 4,4'-метилден-дифенил-диизоцианата [38], бензогидразида [39] и вероятнее всего характерна для используемой комбинации базисного набора и функционала. Для плоских углов прослеживается аналогичная тенденция: наибольшие ошибки (до 4 %) характерны для углов между C–N-связями. В остальных случаях, как правило, отклонения вычисленных величин от экспериментальных ≤ 1 %. Отметим также, что длины C–H-связей, которые в рентгеноструктурном анализе [19] являются фиксированными параметрами и составляют 0.97 Å (A, P, M), 0.96 Å (Et) и 0.93 Å (Ph), заметно отличаются от экспериментальных значений для адамантана (1.112 ± 0.004 Å [40]), фенола (1.080—1.086, среднее значение 1.083 Å [41]), пиперазина (1.133 Å [42]) и метилена (1.085 Å [43]).

На рис. 2 представлены экспериментальные и рассчитанные ИК и КР-спектры исследуемого соединения. В табл. 1 приведены экспериментальные и рассчитанные на B3LYP/сс-pVDZ-уровне теории колебательные частоты и соответствующие интенсивности в ИК и КР-спектрах. В большинстве случаев колебания локализованы на одной из функциональных групп (адамантиловой, фенильной, этиловой, пиперазиновой, метиленовой или триазольной).

Таблица 1. Частоты (см^{-1}) и интенсивности в экспериментальных и рассчитанных ИК и КР-спектрах 3-(адамantan-1-ил)-4-этил-1-[(4-фенилпиперазин-1-ил)метил]-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тиона

$\nu_{\text{ИК}}^{\text{эксп}}$	$\nu_{\text{КР}}^{\text{эксп}}$	$\nu^{\text{расч}}$	$I_{\text{ИК}}^{\text{расч}}$	$I_{\text{КР}}^{\text{расч}}$	Отнесение
	3080 сл.	3213	0.04	0.34	$\nu_{\text{CH}}(\text{Ph})$
	3055 ср.	3197	0.10	0.85	$\nu_{\text{CH}}(\text{Ph})$
3047 о.сл.	3047 ср.	3190	0.17	0.15	$\nu_{\text{CH}}(\text{Ph})$
3028 сл.		3172	0.06	0.42	$\nu_{\text{CH}}(\text{Ph})$
3003 о.сл.		3165	0.04	0.15	$\nu_{\text{CH}}(\text{Ph})$
2986 пл.	2989 сл.				2×1495
2977 ср.		3149	0.09	0.07	$\nu_{\text{CH}_3} + \nu_{\text{CH}_2}(\text{Et})$
2971 ср.	2970 сл.	3129	0.00	0.23	$\nu_{\text{CH}_3} + \nu_{\text{CH}_2}(\text{Et})$
		3122	0.09	0.22	$\nu_{\text{CH}}(\text{P})$
		3113	0.12	0.24	ν_{CH_3}
	2953 с.	3098	0.08	0.17	$\nu_{\text{CH}_2}(\text{M})$
		3096	0.06	0.38	$\nu_{\text{CH}}(\text{P})$
		3093	0.09	0.21	$\nu_{\text{CH}}(\text{P})$
		3089	0.15	0.26	$\nu_{\text{CH}_2}(\text{A})$
		3088	0.19	0.14	$\nu_{\text{CH}_2}(\text{A})$
2943 о.с.	2941 о.с.	3070	0.13	0.20	$\nu_{\text{CH}_2}(\text{A})$
2934 о.с.		3068	0.08	0.17	$\nu_{\text{CH}_2}(\text{A}) + \nu_{\text{CH}_2}(\text{M})$
		3061	0.17	0.27	$\nu_{\text{CH}}(\text{P})$
		3056	0.56	0.63	$\nu_{\text{CH}_2}(\text{A})$
	2917 о.с.	3052	0.20	1.00	$\nu_{\text{CH}_2}(\text{A}) + \nu_{\text{CH}}(\text{A})$
		3051	0.10	0.13	$\nu_{\text{CH}_2}(\text{A})$
		3049	0.04	0.24	$\nu_{\text{CH}_2}(\text{A})$
2911 о.с.		3041	0.32	0.79	$\nu_{\text{CH}_2}(\text{A}) + \nu_{\text{CH}}(\text{A})$
		3038	0.19	0.41	$\nu_{\text{CH}_3}(\text{M})$
2907 о.с.	2909 о.с.	3037	0.55	0.15	$\nu_{\text{CH}_2}(\text{A}) + \nu_{\text{CH}}(\text{A})$
		3035	0.37	0.23	$\nu_{\text{CH}_2}(\text{A}) + \nu_{\text{CH}}(\text{A})$
		3025	0.19	0.09	$\nu_{\text{CH}_2}(\text{A}) + \nu_{\text{CH}}(\text{A})$
2888 о.с.	2889 ср.	3023	0.02	0.21	$\nu_{\text{CH}_2}(\text{A}) + \nu_{\text{CH}}(\text{A})$
		3012	0.10	0.19	$\nu_{\text{CH}_2}(\text{A}) + \nu_{\text{CH}}(\text{A})$
2853 с.	2855 ср.	3011	0.09	0.16	$\nu_{\text{CH}_2}(\text{A}) + \nu_{\text{CH}}(\text{A})$
	2847 ср.	3010	0.07	0.20	$\nu_{\text{CH}_2}(\text{A}) + \nu_{\text{CH}}(\text{A})$
		3001	0.14	0.25	$\nu_{\text{CH}_2}(\text{M})$
		2945	0.66	0.19	$\nu_{\text{CH}}(\text{P}) + \nu_{\text{CH}_2}(\text{P})$
2826 ср.		2940	0.21	0.10	$\nu_{\text{CH}}(\text{P}) + \nu_{\text{CH}_2}(\text{P})$

Продолжение табл. 1

$\nu_{ИК}^{эксп}$	$\nu_{КР}^{эксп}$	$\nu^{расч}$	$I_{ИК}^{расч}$	$I_{КР}^{расч}$	Отнесение
		2930	0.08	0.40	$\nu_{CH(P)} + \nu_{CH_2(P)}$
		2909	0.34	0.27	$\nu_{CH(P)}$
2809 с.	2809 сл. 2802 сл.				1450+1362
					1441+1361
2795 пл.					1418+1377
	2776 о.сл.				1404+1374
2769 сл.					1579+1190
2751 сл.					1472+1279
1599 о.с.	1602 с.	1655	0.63	0.28	$\nu_{CC(Ph)} + \delta(i.p.)_{CCC(Ph)}$
1579 ср.		1624	0.06	0.03	$\nu_{CC(Ph)} + \delta(i.p.)_{CCC(Ph)}$
1533 о.с.	1529 ср.	1592	0.26	0.27	$\nu_{CN(T)}$
1495 о.с.		1529	0.66	0.00	$\nu_{CC(Ph)} + \delta(i.p.)_{CCC(Ph)}$
1472 сл.		1493	0.01	0.01	$\sigma_{CH_2(A)}$
		1486	0.04	0.05	$\sigma_{CH_2(P)} + \sigma_{CH_2(M)}$
1450 о.с.	1453 ср.	1483	0.00	0.01	$\nu_{CC(Ph)} + \delta(i.p.)_{CCC(Ph)}$
		1482	0.02	0.02	$\sigma_{CH_2(A)} + \sigma_{CH_2(M)}$
		1474	0.21	0.04	$\sigma_{CH_2(P)}$
1442 о.с.	1441 ср.	1472	0.02	0.04	$\sigma_{CH_2(A)}$
		1468	0.66	0.10	$\sigma_{CH_2(M)} + \nu_{CN(T)}$
		1466	0.01	0.01	$\sigma_{CH_2(A)}$
1418 ср.		1465	0.26	0.01	$\sigma_{CH_2(A)} + \sigma_{CH_2(M)} + \sigma_{CH_3(M)}$
		1460	0.01	0.02	$\nu_{CN(T)} + \sigma_{CH_2(M)} + \sigma_{CH_2(P)}$
1404 сл.	1404 о.сл.	1459	0.11	0.02	$\sigma_{CH_2(M)} + \sigma_{CH_2(P)}$
		1457	0.15	0.04	$\nu_{CN(T)} + \sigma_{CH_2(M)}$
		1455	0.30	0.08	$\sigma_{CH_2(A)} + \sigma_{CH_2(M)}$
		1451	0.05	0.05	$\sigma_{CH_2(A)}$
		1449	0.13	0.04	$\sigma_{CH_2(P)} + \sigma_{CH_2(M)} + \nu_{CN(T)}$
		1445	0.01	0.04	$\sigma_{CH_2(A)} + \sigma_{CH_2(M)}$
1383 пл.	1384 сл.	1426	0.05	0.01	$\nu_{CC(P)} + \sigma_{CH_2(M)} + \sigma_{CH_2(P)}$
		1417	0.07	0.06	$\nu_{CN(T)} + \sigma_{CH_2(M)}$
1377 с.	1374 сл.	1410	0.09	0.03	$\sigma_{CH_2(P)} + \sigma_{CH_2(M)}$
		1401	0.54	0.03	$\nu_{CN(T)} + \sigma_{CH_2(M)}$
		1397	0.05	0.02	$\nu_{CC(M)} + \sigma_{CH_2(M)}$
		1395	0.03	0.01	$\nu_{CC(A)} + \sigma_{C_2H(A)}$
		1391	0.01	0.01	$\nu_{CC(A)} + \sigma_{C_2H(A)}$
1362 с.	1361 пл.	1390	0.20	0.02	$\omega_{CH_2(M)} + \omega_{CH_2(P)}$
		1385	0.04	0.01	$\omega_{CH_2(A)}$
1356 пл.		1380	0.33	0.01	$\nu_{CN(T)} + \omega_{CH_2(M)} + \omega_{CH_3(M)}$
1344 пл.		1376	0.00	0.04	$\omega_{CHN(P)}$
		1374	0.00	0.00	$\omega_{CH_2(A)}$
		1372	0.01	0.00	$\omega_{CH_2(A)}$
		1363	0.03	0.00	$\nu_{CC(Ph)} + \omega_{CH_2(P)}$
1335 с.	1338 о.сл.	1355	0.64	0.03	$\nu_{C(M)N(T)} + \sigma_{CNN(T)}$
		1351	0.25	0.03	$\nu_{CC(Ph)} + \omega_{CH_2(P)}$
		1348	0.07	0.01	$\nu_{CC(A)}$
1321		1343	0.02	0.00	$\omega_{CH_2(P)}$
		1340	0.05	0.01	$\omega_{CH_2(A)}$
		1338	0.01	0.01	$\nu_{CC(Ph)} + \nu_{CN(P)}$
	1311 о.сл.	1337	0.05	0.00	$\nu_{CC(A)} + \omega_{CH_2(A)}$
1296 сл.	1301 о.сл.	1334	0.13	0.01	$\nu_{CN(T)} + \nu_{CN(P)}$
		1328	0.09	0.03	$\sigma_{NCH(P)}$
		1317	0.18	0.00	$\nu_{CN(T)} + \nu_{CC(A)}$
1279 ср.		1314	0.01	0.00	$\nu_{CC(A)} + \gamma_{CH_2(A)}$

Продолжение табл. 1

$\nu_{ИК}^{эксп}$	$\nu_{КР}^{эксп}$	$\nu^{расч}$	$I_{ИК}^{расч}$	$I_{КР}^{расч}$	Отнесение		
1254 сл.	1257 сл.	1312	0.00	0.00	$\nu_{CC}(A)$		
		1310	0.36	0.01	$\gamma_{CH_2}(M)+\nu_{CN}(T)+\nu_{CN}(P)$		
		1282	0.10	0.04	$\nu_{CN}(T)+\nu_{CS}+\nu_{CC}(A)$		
		1277	0.12	0.02	$\nu_{CC}(A)+\gamma_{CH_2}(M)$		
		1275	0.01	0.06	$\gamma_{CH_2}(A)$		
		1270	0.02	0.02	$\sigma_{NCN}(T)$		
		1254	1.00	0.04	$\nu_{CC}(Ph)+\nu_{CN}(P)$		
		1224 с.	1243 сл.	1235	0.11	0.02	$\omega_{CH_2}(M)+\omega_{CH_2}(P)$
		1211 пл.	1225 о.сл.	1221	0.03	0.03	$\omega_{CH_2}(P)$
		1201 сл.		1205	0.01	0.05	$\gamma_{CH_2}(A)$
1176 сл.	1178 ср.	1191	0.06	0.01	$\nu_{CN}(T)+\nu_{CN}(P)$		
		1153 с.	1156 о.сл.	1174	0.16	0.03	$\nu_{CN}(P)$
		1147 с.	1143 о.сл.	1172	0.46	0.04	$\nu_{C(M)N}(P)$
				1170	0.01	0.02	$\omega_{CCH}(Ph)$
				1138	0.00	0.00	$\omega_{CH_2}(A)$
				1134	0.35	0.00	$\nu_{CN}(T)+\omega_{CH_2}(M)$
				1130	0.01	0.00	$\gamma_{CH_2}(A)$
				1124	0.04	0.01	$\rho_{CH_2}(A)$
		1109 ср.		1120	0.02	0.02	$\rho_{CH_2}(A)$
				1118	0.01	0.01	$\rho_{CH_2}(A)$
1100 с.	1099 ср.	1108	0.07	0.02	$\nu_{CN}(P)$		
		1084 пл.		1106	0.02	0.00	$\nu_{CC}(Ph)$
				1102	0.02	0.01	$\omega_{CH_2}(M)$
				1079	0.01	0.01	$\omega_{CH_2}(P)$
				1072	0.00	0.04	$\omega_{CH_2}(P)$
				1070	0.05	0.02	$\nu_{CN}(T)+\nu_{CN}(P)$
		1048 ср.	1051 о.сл.	1066	0.06	0.00	$\nu_{CN}(T)+\nu_{CC}(A)$
		1043 пл.		1057	0.00	0.00	$\nu_{CC}(A)$
			1034 сл.	1055	0.04	0.08	$\nu_{CC}(Ph)$
				1054	0.00	0.00	$\nu_{CC}(A)$
1026 о.сл.	993 о.с.	1026 о.сл.	1052	0.00	0.00	$\nu_{CC}(A)$	
		1006 с.		1021	0.39	0.01	$\nu_{CN}(P)+\omega_{CH_2}(M)$
				1015	0.08	0.00	$\nu_{CN}(T)+\omega_{CH_2}(M)$
		996 ср.		1003	0.01	0.12	$\delta_{CCC}(Ph)$
		983 о.сл.		994	0.01	0.00	$\nu_{CC}(Ph)+\nu_{CH}(Ph)$
				994	0.02	0.03	$\nu_{CC}(A)$
				986	0.00	0.03	$\nu_{CC}(A)$
				983	0.00	0.02	$\nu_{CC}(A)$
				977	0.05	0.01	$\nu_{CN}(T)+\omega_{CH_2}(M)$
		963 ср.	966 ср.	973	0.00	0.00	$\nu_{CC}(Ph)+\nu_{CH}(Ph)$
		961	0.09	0.00	$\nu_{CN}(P)+\omega_{CH_2}(M)$		
943 сл.		951	0.00	0.01	$\nu_{CC}(A)$		
934 ср.	934 о.сл.	948	0.00	0.00	$\nu_{CC}(A)$		
923 ср.	921 о.сл.	943	0.11	0.01	$\nu_{CC}(Ph)+\nu_{CN}(P)$		
897 сл.		900	0.02	0.00	$\nu_{CC}(Ph)+\nu_{CH}(Ph)$		
		896	0.00	0.00	$\rho_{CH_2}(A)$		
		890	0.00	0.00	$\rho_{CH_2}(A)$		
		884	0.00	0.00	$\rho_{CH_2}(A)$		
865 сл.	868 о.сл.	881	0.03	0.02	$\nu_{CC}(A)$		
		861	0.01	0.00	$\rho_{CH_2}(P)$		
		837	0.01	0.01	$\rho_{CH}(Ph)$		

Продолжение табл. 1

$V_{ИК}^{эксп}$	$V_{КР}^{эксп}$	$V^{расч}$	$I_{ИК}^{расч}$	$I_{КР}^{расч}$	Отнесение
813 сл.	809 о.сл.	827	0.00	0.00	$\nu_{CC}(A)$
		824	0.01	0.00	$\nu_{CC}(A)$
		819	0.05	0.04	$\nu_{CN}(P)+\nu_{C}(M)N(P)$
798 сл.	763 ср.	807	0.07	0.01	$\nu_{C}(M)N(T)+\delta(o.o.p.)CNC(T)$
779 с.		779	0.21	0.00	$\rho_{CH_2}(M)$
766 о.с.	734 сл.	775	0.12	0.01	$\delta(o.o.p.)CH(Ph)+\delta_{CCC}(A)$
743 сл.		770	0.08	0.07	$\delta_{CCC}(A)$
721 сл.	699 о.сл.	747	0.02	0.03	$\delta(i.p.)CCC(Ph)$
		728	0.00	0.00	$\omega_{CN_2}(T)$
696 с.	675 о.сл.	710	0.12	0.00	$\delta(o.o.p.)CCC(Ph)$
675 ср.		688	0.01	0.02	$\delta_{CCC}(A)+\omega_{CN_2}(T)$
663 ср.	661 о.сл.	683	0.02	0.00	$\delta(o.o.p.)CNC(T)$
		669	0.01	0.02	$\delta(o.o.p.)CNC(T)$
614 о.сл.	640 о.сл.	656	0.00	0.00	$\delta_{CCC}(A)$
		655	0.00	0.01	$\delta_{CCC}(A)$
594 о.сл.	542 о.сл.	645	0.00	0.01	$\delta(i.p.)CCC(Ph)+\rho_{CH_2}(P)$
		629	0.00	0.01	$\delta(i.p.)CCC(Ph)$
525 о.сл.	496 о.сл.	604	0.02	0.01	$\delta(i.p.)CNC(T)+\gamma_{CH_2}(M)$
		551	0.03	0.01	$\nu_{CS}+\rho_{CH_2}(M)+\rho_{CH_2}(P)$
465 о.сл.	444 о.сл.	549	0.01	0.01	$\nu_{CS}+\rho_{CH_2}(M)+\rho_{CH_2}(P)$
		536	0.05	0.00	$\delta(i.p.)CCC(Ph)+\rho_{CH_2}(P)$
428	409 о.сл.	493	0.00	0.00	$\delta_{CNC}(P)$
		468	0.01	0.00	$\delta_{CCC}(A)$
420	362 о.сл.	461	0.01	0.00	$\delta_{CCC}(A)+\omega_{CN_2}(T)$
		451	0.00	0.01	$\delta_{CCC}(A)+\delta_{CNC}(P)+\delta_{CH_2}(M)$
411	316 о.сл.	446	0.01	0.01	$\delta_{CCC}(A)+\delta_{CNC}(P)+\delta_{CH_2}(M)$
		431	0.01	0.00	$\delta_{CCC}(A)+\delta_{CNC}(T)$
408	305 о.сл.	428	0.01	0.00	$\delta_{CNC}(P)+\delta_{CH_2}(M)+\delta_{CNC}(T)$
		420	0.01	0.00	$\delta(o.o.p.)CCC(Ph)$
359	272 о.сл.	411	0.00	0.00	$\delta_{CCC}(A)+\delta_{CNC}(P)$
		411	0.00	0.00	$\delta_{CCC}(A)+\delta_{CNC}(P)$
342	245 о.сл.	408	0.00	0.00	$\delta_{CCC}(A)$
		364	0.00	0.00	$\delta_{CCC}(A)$
323	207 о.сл.	359	0.02	0.01	$\delta_{CCC}(A)+\delta_{CNC}(P)+\delta_{CH_2}(M)$
		342	0.02	0.00	$\delta_{CCC}(Ph)+\delta_{CNC}(P)+\delta_{CH_2}(M)$
317	160 сл.	323	0.03	0.00	$\delta_{CNC}(P)$
		317	0.00	0.00	$\delta_{CCC}(A)$
314	207 о.сл.	314	0.00	0.00	$\delta(o.o.p.)CNC(T)+\sigma_{HCC}(M)$
		303	0.00	0.00	$\delta(o.o.p.)CNC(T)+\sigma_{HCC}(M)+\delta_{CNC}(P)$
276	207 о.сл.	276	0.01	0.00	$\nu_{CS}+\rho_{CH_2}(P)+\delta_{CCC}(Ph)$
		264	0.01	0.00	$\nu_{CS}+\rho_{CH_2}(M)+\rho_{CH_2}(P)$
250	207 о.сл.	250	0.01	0.00	$\rho_{CH_2}(M)+\rho_{CH_2}(P)$
		248	0.01	0.00	$\rho_{CH_2}(M)+\rho_{CH_3}(M)$
231	207 о.сл.	231	0.01	0.01	$\rho_{CSN}(T)+\rho_{CH_2}(P)+\delta_{CCC}(Ph)$
		209	0.01	0.01	$\rho_{CSN}(T)+\rho_{CH_2}(P)+\delta_{CCC}(Ph)$
200	160 сл.	200	0.00	0.00	$\rho_{CSN}(T)+\rho_{CH_2}(P)+\delta_{CCC}(Ph)+\delta_{CCC}(A)$
		186	0.01	0.00	$\delta_{CC}(Et)N(T)$

Примечание. Интенсивности полос и линий $I_{ИК}$ и $I_{КР}$ нормированы на полосу или линию максимальной интенсивности; о.с. — очень сильная, с. — сильная, ср. — средняя, сл. — слабая, о.сл. — очень слабая, пл. — плечо; нормальные колебания: ν — валентные, δ — деформационные, ρ — маятниковые, σ — ножничные, ω — веерные, γ — крутильные, i.p. (in-plane) — плоские деформационные, o.o.p. (out-of-plane) — внеплоскостные деформационные колебания.

Колебания адамантилового фрагмента. Частоты валентных СН- и СН₂-колебаний для монозамещенного адамантила лежат в области 2952—2850 см⁻¹ [44]. Согласно [44] и нашим расчетам (см. также [20, 22]), полосы 2943, 2934, 2911, 2907, 2888, 2953 см⁻¹ в ИК спектре и линии 2941, 2917, 2909, 2889, 2855, 2847 см⁻¹ в спектре КР относятся к валентным колебаниям связей СН и СН₂ адамантиловой группы. Ножничные деформационные СН₂-колебания адамантиловой группы находятся в области 1475—1440 см⁻¹ [44]. В случае монозамещения снимается вырождение веерных деформационных СН₂-колебаний (~1350 см⁻¹), что приводит к появлению специфической последовательности полос в области 1400—1300 см⁻¹ [45]. Таким образом, полосы ~1472 и 1441 см⁻¹ отнесены к ножничным колебаниям СН₂ адамантиловой группы, а полосы и линии 1362, 1321 и 1311 см⁻¹ — к веерным деформационным колебаниям. Кроме того, колебания адамантиловой группы проявляются около 1200 (крутильные колебания СН₂), 1100 (маятниковые колебания СН₂), 800 см⁻¹ (валентные колебания СС) и в областях 780—740, 460—330 см⁻¹ (деформационные колебания адамантилового остова ССС) [44, 45]. Таким образом, полосы 1201 и 1190 см⁻¹ отвечают крутильным колебаниям СН₂, полосы и линии 865 (ИК), 868 (КР), 813 (ИК) и 809 см⁻¹ (КР) — валентным колебаниям СС; 743 (ИК), 640 (КР), 465 (КР), 362 (КР), 316 см⁻¹ (КР) — деформационным колебаниям ССС.

Колебания фенильной группы. Валентные колебания СН- и СС-связей в ароматических соединениях обычно находятся в областях 3100—3000 и 1630—1200 см⁻¹ [46]. Так, в спектре бензола имеются полосы около 1596, 1486 и 1310 см⁻¹ [47]. Это позволяет нам отнести полосы при 1599, 1579, 1495, 1450 см⁻¹ в ИК спектре и линии 1602, 1453 см⁻¹ в спектре КР к валентным колебаниям СС-связей фенильного кольца. Интенсивные ИК полосы при 996 и 696 см⁻¹ и линия КР при 993 см⁻¹ отнесены к деформационным колебаниям кольца (1010 и 707 см⁻¹ в спектре бензола [47]). Плоские и внеплоскостные деформационные колебания кольца также наблюдаются вблизи 734 и 614 см⁻¹.

Колебания этильной и метиленовой групп. Валентные колебания СН₂- и СН₃-связей наблюдаются в области 2980—2950 см⁻¹ [46]. Полосы 2977 и 2971 см⁻¹ в ИК спектре и линии 2970 и 2953 см⁻¹ в спектре КР отнесены к валентным колебаниям указанных групп. Крутильные и веерные деформационные колебания лежат в области 1370—1080 см⁻¹ [46], а ножничные и маятниковые проявляются около 1080 и 780 см⁻¹ [46]. Отметим, что по данным нашего расчета колебания метиленовой группы смешиваются с деформационными колебаниями сочлененных с ней триазольной и пиперазиновой групп.

Колебания пиперазиновой группы. Согласно [42, 48], валентные колебания СН₂ в чистом пиперазине лежат около (см⁻¹) 3087, 2987, 2914, 2853 и 2750 (ИК [42]), 2833 и 2771 (КР [42]) и 2944 (ИК [48]). На наш взгляд, частоты 2750 и 2771 см⁻¹ слишком низки для валентных колебаний СН₂, и упомянутые полосы и линии являются скорее комбинационными частотами или обертонами (табл. 1). Таким образом, полоса 2826 см⁻¹ в ИК спектре исследуемой молекулы отнесена к валентным колебаниям СН и СН₂ пиперазинового цикла. Ножничные и веерные деформационные колебания СН₂ для чистого пиперазина [42, 48] и 1-фенилпиперазина [49] наблюдаются около 1458—1431 [48], 1426 [42], 1407 [49], 1390, 1364, 1360 [42], 1190 см⁻¹ [49]. Полосы и линии 1377, 1321 и 1211 см⁻¹ отнесены к σСН₂- и ωСН₂-колебаниям пиперазинового кольца. Как отмечают авторы [46], валентные колебания гетероароматических колец взаимодействуют между собой, в связи с чем выделить частоты колебаний отдельных СС-, CN- или NN-связей не представляется возможным. Валентные колебания гетероароматических колец наблюдаются в области 1600—1300 см⁻¹ [46], т. е. в той же области, что и для ароматических колец, и зачастую маскируются друг другом. В работе [48] выделяют полосы при 1177, 1115 и 933 см⁻¹ в ИК спектре и линии при 1184, 1109 и 836 см⁻¹ в спектре КР чистого пиперазина, соответствующие колебаниям кольца. Авторы работы [42] также для случая чистого пиперазина относят полосы и линии при 1323 (ИК), 1294 (КР), 1268 (ИК), 1218 (ИК), 1173 (ИК), 1120 (КР), 1055 (ИК) и 1049 см⁻¹ (КР) к валентным колебаниям связей CN, полосу 1199 см⁻¹ в ИК спектре и линию КР 1186 см⁻¹ — к валентным колебаниям связи СС. Таким образом, согласно [42, 48] и нашим расчетам, полосы 1153, 1100 и 1006 см⁻¹ в ИК спектре и 1156 и 1099 см⁻¹ в спектре КР отнесены к валентным колебаниям скелета (связей СС и CN) пиперазинового фрагмента. Плоские и внеплоскостные деформационные колебания пиперазинового кольца лежат ниже 920 см⁻¹, а соответствующие полосы и линии в спектрах отнесены на основе наших расчетов.

Колебания триазольного кольца. Аналогичная ситуация характерна для валентных колебаний скелета триазольного цикла. Валентные колебания связей CN, NN и CS взаимодействуют между собой, а их частоты зависят от типа замещения. Дыхательные колебания кольца в 1H-1,2,4-триазоле наблюдаются вблизи 1540 см⁻¹ [50], 1495—1482 [50, 51], 1473 [50], 1390—1361 [50, 51], 1272—1255 [51],

1146 [51], 1190 [50] и 1062—1054 cm^{-1} [51]. Таким образом, полосы и линии около 1533 (ИК), 1529 (КР), 1338 (КР), 1335 (ИК), 1257 (КР), 1254 (ИК), 1051 (КР) и 1048 cm^{-1} (ИК) относим к дыхательным колебаниям триазольного кольца. Другие деформационные колебания триазольного цикла лежат ниже 800 cm^{-1} , и соответствующие полосы и линии также отнесены на основе наших расчетов. Полосы при 1418, 1383, 1356, 1296, 1224, 1176 и 1147 cm^{-1} в ИК спектре и линии при 1384, 1301, 1243, 1225, 1178 и 1143 cm^{-1} в спектре КР по данным нашего расчета отвечают валентным и деформационным колебаниям, делокализованным по различным функциональным группам молекулярного остова.

Спектр электронного поглощения. Экспериментальный спектр электронного поглощения раствора исследуемого соединения в этаноле показан на рис. 3 (кривая 1). Максимум длинноволновой полосы поглощения находится при 252 нм. Для того чтобы корректно сравнивать результаты квантово-химических расчетов электронного спектра поглощения с экспериментальными данными, необходимо учесть возможность bathochromного сдвига полосы, связанного с влиянием полярного растворителя (в данном случае этанола), а также тот факт, что чисто электронный 0—0-переход (длина волны которого и рассчитывается квантово-химически) лежит на длинноволновой стороне полосы поглощения. На основании этого можно предположить, что длина волны 0—0-перехода для чистого исследуемого соединения должна примерно совпадать с длиной волны максимума полосы поглощения раствора в этаноле, т. е. находится в области 250—255 нм.

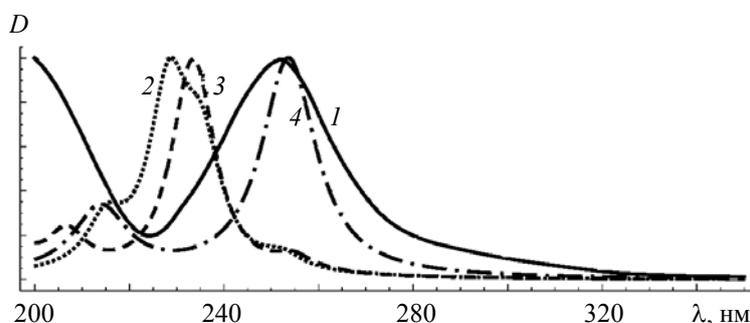


Рис. 3. Экспериментальный (1) и рассчитанные в приближениях TDDFT/CAM-B3LYP/cc-pVDZ (2), TDDFT/CAM-B3LYP/cc-pVDZ + SMD (этанол) (3) и CASSCF(2,4)/XMCQDPT2 (4) спектры электронного поглощения исследуемого соединения

Результаты расчетов спектра электронного поглощения в приближениях TDDFT/CAM-B3LYP/cc-pVDZ, TDDFT/CAM-B3LYP/cc-pVDZ+SMD (этанол) и CASSCF(2,4)/XMCQDPT2 также приведены на рис. 3 и в табл. 2. Эти данные свидетельствуют о том, что расчеты в рамках TDDFT даже с учетом CAM-поправки неудовлетворительно описывают наблюдаемые характеристики электронного спектра поглощения: переходы в нижние электронные состояния ($S_1 \leftarrow S_0$, $S_2 \leftarrow S_0$) имеют практически нулевую интенсивность; при учете растворителя $S_1 \leftarrow S_0$ -переход испытывает гипсохромный сдвиг 9 нм. Полагаем, что ошибки в TDDFT-расчетах обусловлены ВПЗ в исследуемом соединении.

Таблица 2. Длины волн (λ) и силы осцилляторов (f) электронных переходов 3-(адамantan-1-ил)-4-этил-1-[(4-фенилпиперазин-1-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-тиона, рассчитанные на различных уровнях теории

Переход	TDDFT				CASSCF(2,4)/XMCQDPT2	
	CAM-B3LYP/cc-pVDZ		CAM-B3LYP/cc-pVDZ + SMD (этанол)		λ , нм	f
	λ , нм	f	λ , нм	f		
$S_1 \leftarrow S_0$	272	0.001	263	0.003	254	0.795
$S_2 \leftarrow S_0$	252	0.028	255	0.045	214	0.245
$S_3 \leftarrow S_0$	235	0.215	235	0.283	156	0.374
$S_4 \leftarrow S_0$	228	0.337	232	0.411	101	0.001

На рис. 4 показаны верхняя “замороженная” (дважды занятая) и четыре активные молекулярные орбитали (МО) из полного активного пространства, а также числа их заполнения (вторая, третья и четвертая активные МО имеют одинаковые числа заполнения). Из рис. 4 следует, что при возбуждении электронная плотность частично перетекает с пиперазиновой и фенильной групп на триазольный фрагмент, причем ее значительная часть оказывается локализованной на атоме серы. Таким образом, в структуре исследуемого соединения фенильная и пиперазиновая группы выступают в роли доноров электронной плотности, а триазольная — акцептора.

Вычисленная в приближении CASSCF(2,4)/XMCQDPT2 [34] длина волны $S_1 \leftarrow S_0$ -перехода составляет 254 нм, и переход имеет высокую интенсивность (см. табл. 2; рис. 3, кривая 4). Таким образом, результаты расчета электронного спектра поглощения исследуемого соединения в рамках многоопорного метода теории возмущений находятся в полном согласии с экспериментальными данными.

Биологические активности. Индексы биологической активности исследуемого соединения (т. е. вероятности наличия Pa или отсутствия Pi активности определенного вида), найденные с использованием базы данных PASS Online [37], приведены в табл. 3. Согласно [36], если $Pa > 0.7$, то рассматриваемое соединение вероятнее всего продемонстрирует данную активность в эксперименте;

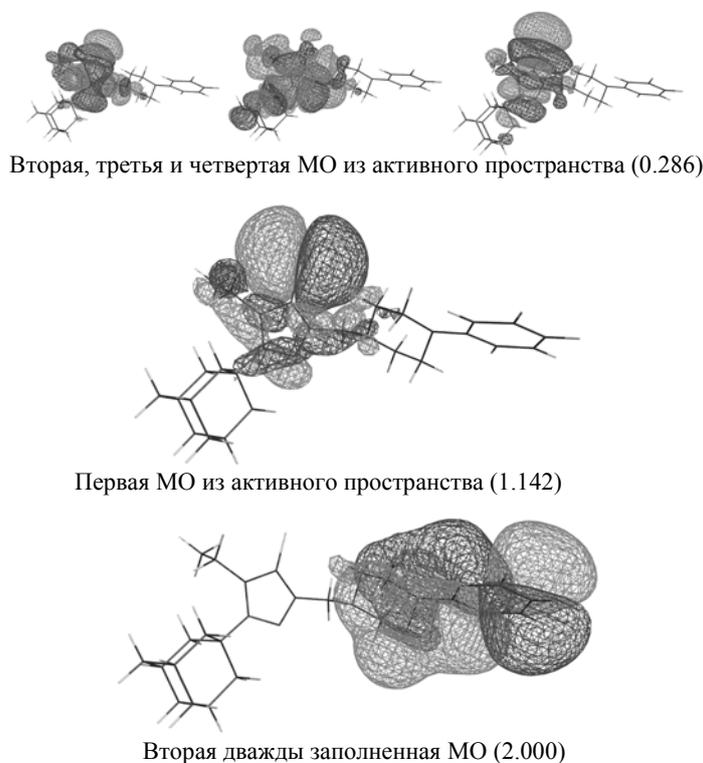


Рис. 4. Верхняя заполненная МО и четыре активные МО, а также числа их заполнения, рассчитанные в приближении CASSCF(2,4)

Т а б л и ц а 3. Наибольшие биологические активности 3-(адамантан-1-ил)-4-этил-1-[(4-фенилпиперазин-1-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-тиона, предсказанные на основе структуры соединения

Pa	Pi	Активность
0.590	0.037	Ингибитор протеасомы АТФ-аз
0.496	0.003	Ингибитор 11 β -гидроксистероиддегидрогеназ
0.487	0.044	Анальгетик
0.459	0.047	Стимулятор поляризации
0.438	0.008	Антагонист α -адренорецепторов
0.412	0.067	Ингибитор мурамоилтетрапептида карбоксипептидаз

если $0.5 < Pa < 0.7$, то соединение продемонстрирует активность в эксперименте, но вероятность этого меньше; если $Pa < 0.5$, то маловероятно, что рассматриваемое соединение продемонстрирует данную активность в эксперименте. Согласно данным табл. 3, исследуемое соединение, вероятно, проявляет свойства ингибитора протеасомы АТФ-аз.

Заключение. Выполнен систематический анализ спектральных характеристик 3-(адамantan-1-ил)-4-этил-1-[(4-фенилпиперазин-1-ил)метил]-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тиона — адамantanсодержащего соединения, перспективного для разработки лекарственных препаратов. На основе квантово-химического моделирования в приближении B3LYP/сс-pVDZ интерпретированы колебательные ИК и КР-спектры исследуемого соединения в кристаллическом состоянии. На основе строения молекулы предсказаны индексы биологической активности и установлено, что исследуемое соединение склонно проявлять свойства ингибитора протеасомы АТФ-аз. Моделирование электронного спектра поглощения в рамках временного приближения теории функционала плотности и неэмпирического метода теории возмущений демонстрирует непригодность первого приближения для описания экспериментального спектра исследуемого соединения, что вероятнее всего является следствием внутримолекулярного переноса заряда. Результаты расчетов во втором из упомянутых приближений находятся в согласии с экспериментальными данными. Полученные результаты могут быть использованы в медицинской химии, в том числе в аналитических целях.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Deanship of Scientific Research at Princess Nourah bint Abdulrahman University through the Research Group Program (No. RGP-1438-0010).

- [1] **G. Lamoureux, G. Artavia.** *Curr. Med. Chem.*, **17** (2010) 2967—2978
- [2] **J. Liu, D. Obando, V. Liao, T. Lifa, R. Codd.** *Eur. J. Med. Chem.*, **46** (2011) 1949—1963
- [3] **G. Ali Mansoori, P. L. Barros de Araujo, E. Silvano de Araujo.** *Diamondoid Molecules: with Applications in Biomedicine, Materials Science, Nanotechnology & Petroleum Science*, World Scientific Publishing (2012)
- [4] **F. G. Hayden.** *Antiviral Res.*, **71** (2006) 372—378
- [5] **M.-J. Pérez-Pérez, J. Balzarini, M. Hosoya, E. De Clercq, M.-J. Camarasa.** *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2** (1992) 647—648
- [6] **I. Stylianakis, A. Kolocouris, N. Kolocouris, G. Fytas, G. B. Foscolos, E. Padalko, J. Neyts, E. De Clercq.** *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13** (2003) 1699—1703
- [7] **N. A. Pyushina, N. V. Bovin, R. G. Webster, E. A. Govorkova.** *Antiviral Res.*, **70** (2006) 121—131
- [8] **G. Zoidis, C. Fytas, I. Papanastasiou, G.B. Foscolos, G. Fytas, E. Padalko, E. De Clercq, L. Naesens, J. Neyts, N. Kolocouris.** *Bioorg. Med. Chem.*, **14** (2006) 3341—3348
- [9] **A. A. El-Emam, O. A. Al-Deeb, M. A. Al-Omar, J. Lehmann.** *Bioorg. Med. Chem.*, **12** (2004) 5107—5113
- [10] **M. Protopopova, C. Hanrahan, B. Nikonenko, R. Samala, P. Chen, J. Gearhart, L. Einck, C. A. Nacy.** *J. Antimicrob. Chemother.*, **56** (2005) 968—974
- [11] **A. A. El-Emam, A.-M. S. Al-Tamimi, M. A. Al-Omar, K. A. Alrashood, E. E. Habib.** *Eur. J. Med. Chem.*, **68** (2013) 96—102
- [12] **A. A. Kadi, E. S. Al-Abdullah, I. A. Shehata, E. E. Habib, T. M. Ibrahim, A. A. El-Emam.** *Eur. J. Med. Chem.*, **45** (2010) 5006—5011
- [13] **K. Omar, A. Geronikaki, P. Zoumpoulakis, C. Camoutsis, M. Soković, A. Ćirić, J. Glamočlija.** *Bioorg. Med. Chem.*, **18** (2010) 426—432
- [14] **A. A. Kadi, N. R. El-Brollosy, O. A. Al-Deeb, E. E. Habib, T. M. Ibrahim, A. A. El-Emam.** *Eur. J. Med. Chem.*, **42** (2007) 235—242
- [15] **E. S. Al-Abdullah, H. H. Asiri, S. Lahsasni, E. E. Habib, T. M. Ibrahim, A. A. El-Emam.** *Drug Des. Dev. Ther.*, **8** (2014) 505—518
- [16] **O. Kouatly, A. Geronikaki, C. Kamoutsis, D. Hadjipavlou-Litina, P. Eleftheriou.** *Eur. J. Med. Chem.*, **44** (2009) 1198—1204
- [17] **O. A. Al-Deeb, M. A. Al-Omar, N. R. El-Brollosy, E. E. Habib, T. M. Ibrahim, A. A. El-Emam.** *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **56** (2006) 40—47
- [18] **S. Riganas, I. Papanastasiou, G. B. Foscolos, A. Tsotinis, J.-J. Bourguignon, G. Serin, J.-F. Mirjolet, K. Dimas, V. N. Kourafalos, A. Eleutheriades, V. I. Moutsos, H. Khan, S. Georgakopoulou, A. Zaniou, M. Prassa, M. Theodoropoulou, S. Pondiki, A. Vamvakides.** *Bioorg. Med. Chem.*, **20** (2012) 3323—3331

- [19] A. A. El-Emam, E. S. Al-Abdullah, H. M. Al-Tuwaijri, M. Said-Abdelbaky, S. García-Granda. *Acta Cryst. E*, **68** (2012) o2380–o2381
- [20] M. B. Shundalau, E. S. Al-Abdullah, E. V. Shabunya-Klyachkovskaya, A. V. Hlinisty, O. A. Al-Deeb, A. A. El-Emam, S. V. Gaponenko. *J. Mol. Struct.*, **1115** (2016) 258–266
- [21] A. M. Andrianov, I. A. Kashyn, V. M. Andrianov, M. B. Shundalau, A. V. Hlinisty, S. V. Gaponenko, E. V. Shabunya-Klyachkovskaya, A. Matsukovich, A.-M.S. Al-Tamimi, A. A. El-Emam. *J. Chem. Sci.*, **128** (2016) 1933–1942
- [22] M. Shundalau, Y. Mindarava, A. Matsukovich, S. Gaponenko, A.A. El-Emam. *Abstr. XIV Int. Conf. Molecular Spectroscopy (ICMS2017)*, Białka Tatrzańska, Poland (2017) 136
- [23] M. W. Schmidt, K. K. Baldrige, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. J. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, J. A. Montgomery, Jr. *J. Comp. Chem.*, **14** (1993) 1347–1363
- [24] B. M. Bode, M. S. Gordon. *J. Mol. Graph. Model.*, **16** (1998) 133–138
- [25] L. J. Farrugia. *J. Appl. Cryst.*, **30** (1997) 565
- [26] T. H. Dunning, Jr. *J. Chem. Phys.*, **90** (1989) 1007–1023
- [27] A. D. Becke. *J. Chem. Phys.*, **98** (1993) 5648–5652
- [28] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr. *Phys. Rev. B*, **37** (1988) 785–789
- [29] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch. *J. Phys. Chem.*, **98** (1994) 11623–11627
- [30] E. Runge, E. K. U. Gross. *Phys. Rev. Lett.*, **52** (1984) 997–1000
- [31] K. Burke, J. Werschnik, E. K. U. Gross. *J. Chem. Phys.*, **123** (2005) 062206
- [32] T. Yanai, D. P. Tew, N. C. Handy. *Chem. Phys. Lett.*, **393** (2004) 51–57
- [33] A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar. *J. Phys. Chem. B*, **113** (2009) 6378–6396
- [34] A. A. Granovsky. *J. Chem. Phys.*, **134** (2011) 214113
- [35] Alex A. Granovsky. Firefly version 8; <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>
- [36] A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov. *Bioinformatics*, **16** (2000) 747–748
- [37] PASS Online. <http://way2drug.com/passonline/index.php>
- [38] G. A. Pitsevich, M. B. Shundalau, M. A. Ksenofontov, D. S. Umreiko. *Glob. J. Analyt. Chem.*, **2** (2011) 114–124
- [39] V. Arjunan, T. Rani, C. V. Mythili, S. Mohan. *Spectrochim. Acta A*, **79** (2011) 486–496
- [40] I. Hargittai, K. Hedberg. In: “Molecular Structures and Vibrations”, Ed. S. J. Cyvin, New York, Elsevier Publishing Co. (1972) 340–357
- [41] N. W. Larsen. *J. Mol. Struct.*, **51** (1979) 175–190
- [42] S. Gunasekaran, B. Anita. *Indian J. Pure & Appl. Phys.*, **46** (2008) 833–838
- [43] Structure of Free Polyatomic Molecules. Basic Data, Ed. K. Kuchitsu, Springer (1998)
- [44] L. Bistričić, G. Baranović, K. Mlinarić-Majerski. *Spectrochim. Acta A*, **51** (1995) 1643–1664
- [45] Е. И. Багрий. Адамантаны: получение, свойства, применения, Москва, Наука (1989)
- [46] R. M. Silverstein, F. X. Webster, D. J. Kiemle. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 7th ed., Wiley & Sons, Inc. (2005)
- [47] L. Goodman, A. G. Ozkabak, S. N. Thakur. *J. Phys. Chem.*, **95** (1991) 9044–9058
- [48] P. J. Hendra, D. B. Powell. *Spectrochim. Acta*, **18** (1962) 299–306
- [49] Ö. Alver, C. Parlak, M. Şenyel. *Spectrochim. Acta A*, **67** (2007) 793–801
- [50] S. A. Kudchadker, C. N. R. Rao. *Indian J. Chem.*, **11** (1973) 140–142
- [51] F. Billes, H. Endrédi, G. Keresztury. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **530** (2000) 183–200