

ЛИТЕРАТУРА

1. Роберт-Нику М.Ц. Химия и технология химико-фармацевтических препаратов. М.: Медгиз, 1954. – С. 288–289.
2. Synthesis, molecular docking and biological evaluation of new quinoline analogues as potent anti-breast cancer and antibacterial agents / S.V. Rathod [et al.] // Indian Journal of Chemistry -Section B. – 2021. – Vol.60, № 9. – P. 1215–1222.
3. Facile synthesis of phenyl esters and amides of cinchophen using EDC.HCl and antibacterial activity / S. Shankerrao [et al.] // OCAIJ. – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. 24-28.
4. Design of geometry, synthesis, spectroscopic (FT-IR, UV/Vis, excited state, polarization) and anisotropy (thermal conductivity and electrical) properties of new synthesized derivatives of (E,E)-azomethines in colored stretched poly (vinyl alcohol) matrix / S. Shahab [et al.] // J. Mol. Struct. – 2018. – Vol. 1157. – P. 536–550.
5. Upadhyay, A. A spectrophotometric study of impact of solvent, substituent and cross-conjugation in some 4-aminoantipyrine based Schiff base / A. Upadhyay, P. K. Kar, S. Dash // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2020. – Vol. 233. – № 118231.

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ, ЭЛЕКТРОННАЯ СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛА QUANTUM CHEMICAL MODELING, ELECTRONIC STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF PYRAZOL DERIVATIVES

А. А. Августинович^{1,2}, С. Н. Шахаб^{1,2}
A. A. Augustinovich^{1,2}, S. N. Shahab^{1,2}

¹Белорусский государственный университет, БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
avgnastya@mail.ru

¹Belarusian State University, BSU, Minsk, Republic of Belarus

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

В настоящей работе проведено квантово-химическое моделирование 3-(4-нитрофенил)-5-(2,6-диметилфенил)-1Н-пиразола и 3-(2-бромфенил)-5-(4-бромфенил)-1Н-пиразола с помощью полумпирического метода PM6. Исследована электронная структура соединения. Рассчитаны электронные свойства, такие как E_{HOMO} и E_{LUMO} , а так же ширина запрещенной зоны как основной параметр биологической активности органических соединений.

In this paper, quantum chemical modeling of 3-(4-nitrophenyl)-5-(2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazole and 3-(2-bromophenyl)-5-(4-bromophenyl)-1H-pyrazole was carried out using the semi-empirical PM6 method. The electronic structure of the compound is investigated. Electronic properties, such as E_{HOMO} and E_{LUMO} , as well as the band gap width as the main parameter of the biological activity of organic compounds are calculated.

Ключевые слова: квантово-химическое моделирование, электронная структура, биологическая активность, HOMO, LUMO.

Keywords: quantum chemical modeling, electronic structure, biological activity, HOMO, LUMO.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2023-1-375-379>

Поиск новых эффективных лекарственных препаратов является одним из приоритетных направлений в современной фармацевтической индустрии. Разработка инновационного лекарственного препарата всегда начинается с поиска нового биологически активного соединения с последующим подтверждением его эффективности и безопасности. Одним из перспективных и развивающихся направлений в данной области является поиск средств, близких по структуре к «естественным» пиримидинам [1]. Как известно [2], пиримидиновые основания являются составной частью нуклеиновых кислот, в связи с чем их производные сочетают в себе несколько видов фармакологической активности: анаболической, противовирусной, противовоспалительной, противоопухолевой и др. В ряде экспериментов установлено, что соединения этой группы обладают вышеперечисленными свойствами, также ускоряют процессы репаративной регенерации, стимулируют клеточные и гуморальные факторы иммунитета [3].

Использование методов компьютерной химии для изучения физико-химических свойств молекул, по сравнению с экспериментальными исследованиями, значительно ускоряет получение теоретических результатов.

Для расчетов использован персональный компьютер с установленной операционной системой Windows 11, процессор AMD Ryzen 7 (3.20 GHz). Для вычисления начальной геометрии соединения выбран метод молекулярной механики (MM⁺) пакета программ ChemOffice2019. Выбор метода обоснован тем, что он разработан для органических молекул, учитывает потенциальные поля, формируемые всеми атомами рассчитываемой системы, и позволяет гибко модифицировать параметры расчета в зависимости от конкретной задачи [4].

Для изучения биологической активности свойств молекулы рассчитаны энергии НОМО и LUMO, а также ширина запрещенной зоны ($E_g = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{НОМО}}$), как основной параметр, указывающий на наличие или отсутствие биологической активности.

Проведено полное квантово-химическое моделирование 3-(4-нитрофенил)-5-(2,6-димтилфенил)-1H-пиразола и 3-(2-бромфенил)-5-(4-бромфенил)-1H-пиразола с помощью полумпирического метода PM6.

Оптимизированная структура соединений представлена на рисунке 1.

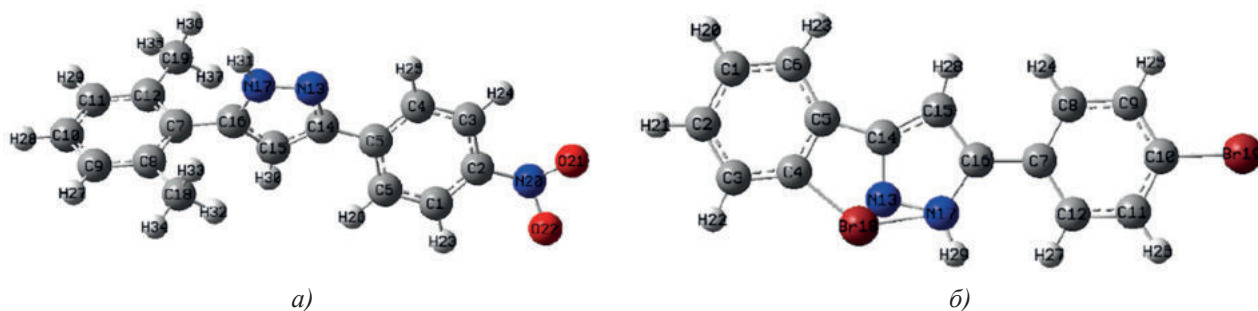


Рисунок 1 – Оптимизированные структуры: а) 3-(4-нитрофенил)-5-(2,6-димтилфенил)-1H-пиразола; б) 3-(2-бромфенил)-5-(4-бромфенил)-1H-пиразола

Теоретический спектр поглощения молекулы 3-(4-нитрофенил)-5-(2,6-димтилфенил)-1H-пиразола с оптимизированной геометрией при учете воды как растворителя рассчитан для 15 одноэлектронных возбуждений.

Электронный спектр 3-(4-нитрофенил)-5-(2,6-димтилфенил)-1H-пиразола для одноэлектронных возбуждений находится в области 577-269 нм. (таблица 1).

Таблица 1

Электронная структура 3-(4-нитрофенил)-5-(2,6-димтилфенил)-1H-пиразола в воде, рассчитанная полумпирическим методом PM6

Состояние	Длина волны, нм	Разложение волновых функций по однократно возбужденной конфигурации	Сила осциллятора (f)
$S_0 \rightarrow S_3$	446	47 → 56 0.10896	0,16
		49 → 57 0.12303	
		49 → 62 -0.11670	
		51 → 58 -0.13390	
		52 → 56 0.18339	
		52 → 57 -0.11036	
		52 → 59 -0.12321	
		52 → 60 0.12655	
		53 → 59 0.17062	
		53 → 60 -0.24600	
		55 → 56 0.12598	
		55 → 57 0.42502	
$S_0 \rightarrow S_{11}$	299	47 → 56 0.12249	0,84
		48 → 61 -0.10299	
		49 → 56 -0.11063	
		51 → 58 -0.37801	
		52 → 56 -0.24216	
		52 → 57 0.17115	
		52 → 60 0.14981	
		52 → 62 0.12135	
		53 → 56 -0.15318	
		53 → 59 0.19345	
		53 → 60 -0.10180	
		55 → 57 -0.16832	

$S_0 \rightarrow S_{14}$	274	49 $\rightarrow$ 57	-0.11015	0,11
		49 $\rightarrow$ 59	0.11077	
		52 $\rightarrow$ 57	-0.29444	
		52 $\rightarrow$ 60	0.17366	
		53 $\rightarrow$ 57	0.18745	
		53 $\rightarrow$ 62	-0.13239	
		55 $\rightarrow$ 56	0.17727	
		55 $\rightarrow$ 57	-0.17500	
		55 $\rightarrow$ 59	0.15435	
		55 $\rightarrow$ 60	-0.34352	

Из рисунка 2 видно, что первая широкая и интенсивная полоса поглощения с максимумом при 446 нм с $f=0,16$ относится к переходу в третье возбужденное синглетное состояние молекулы ($S_0 \rightarrow S_3$). Расчеты показывают, что данное возбужденное состояние описывается волновой функцией, отвечающей наложению двенадцати конфигураций для одноэлектронных возбуждений (47 $\rightarrow$ 56), (49 $\rightarrow$ 57), (49 $\rightarrow$ 62), (51 $\rightarrow$ 58), (51 $\rightarrow$ 58), (52 $\rightarrow$ 56), (52 $\rightarrow$ 57), (52 $\rightarrow$ 59), (52 $\rightarrow$ 60), (53 $\rightarrow$ 59), (53 $\rightarrow$ 60), (55 $\rightarrow$ 56), (55 $\rightarrow$ 57). Возбуждение электрона с 55 молекулярной орбитали на нижнюю вакантную молекулярную орбиталь 57 дает главный вклад в полосу поглощения при 446 нм.

Вторая полоса поглощения наблюдается при 299 нм с $f = 0.84$ и относится к переходу в возбужденное синглетное состояние молекулы ($S_0 \rightarrow S_{11}$). Расчеты показывают, что данное возбужденное состояние описывается волновой функцией, отвечающей наложению одиннадцати конфигураций для одноэлектронных возбуждений (47 $\rightarrow$ 56), (48 $\rightarrow$ 61), (49 $\rightarrow$ 56), (51 $\rightarrow$ 58), (52 $\rightarrow$ 56), (52 $\rightarrow$ 57), (52 $\rightarrow$ 60), (52 $\rightarrow$ 62), (53 $\rightarrow$ 56), (53 $\rightarrow$ 59), (53 $\rightarrow$ 60), (55 $\rightarrow$ 57). (таблица 1, рисунок 2). Возбуждение электрона с 51 молекулярной орбитали на нижнюю вакантную молекулярную орбиталь 58 дает главный вклад в полосу поглощения при 299 нм.

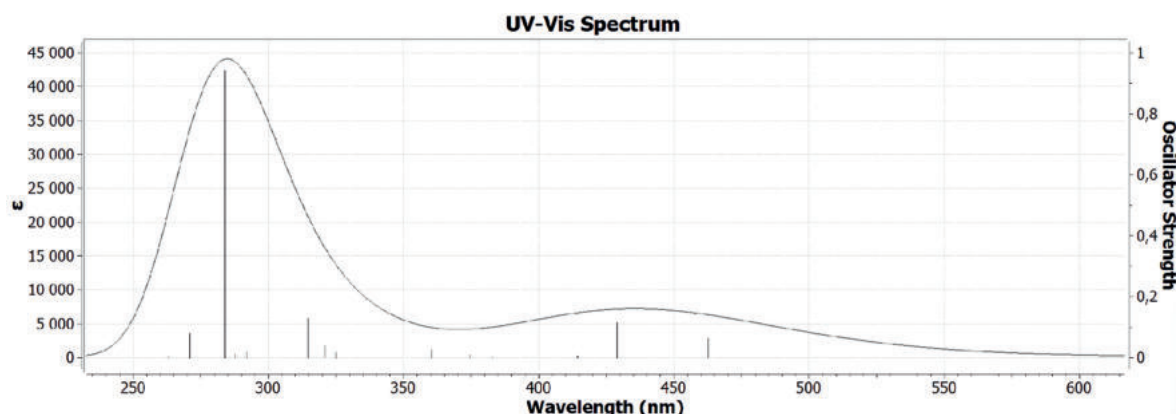


Рисунок 2 – УФ спектр 3-(4-нитрофенил)-5-(2,6-диметилфенил)-1Н-пиразола, рассчитанный с помощью метода PM6

Третья полоса поглощения наблюдается при 274 нм с $f = 0.11$ и относится к переходу в возбужденное синглетное состояние молекулы ($S_0 \rightarrow S_{14}$). Расчеты показывают, что данное возбужденное состояние описывается волновой функцией, отвечающей наложению десяти конфигураций для одноэлектронных возбуждений (49 $\rightarrow$ 57), (49 $\rightarrow$ 59), (52 $\rightarrow$ 57), (52 $\rightarrow$ 60), (53 $\rightarrow$ 57), (53 $\rightarrow$ 62), (55 $\rightarrow$ 56), (55 $\rightarrow$ 57), (55 $\rightarrow$ 59), (55 $\rightarrow$ 60). (таблица 1, рисунок 2). Возбуждение электрона с 55 молекулярной орбитали на нижнюю вакантную молекулярную орбиталь 60 дает главный вклад в полосу поглощения при 274 нм.

Другие возбужденные состояния исследуемого соединения имеют очень малую интенсивность ($f \approx 0$). Данные переходы запрещены по симметрии.

Электронные спектр 3-(2-бромфенил)-5-(4-бромфенил)-1Н-пиразола для одноэлектронных возбуждений находится в области 421-254 нм. В таблице 2 представлены только те переходы, в которых сила осциллятора больше 0,1.

Из рисунка 3 видно, что первая широкая и интенсивная полоса поглощения с максимумом при 421 нм с $f = 0,14$ относится к переходу в первое возбужденное синглетное состояние молекулы ($S_0 \rightarrow S_1$). Расчеты показывают, что данное возбужденное состояние описывается волновой функцией, отвечающей наложению пяти конфигураций для одноэлектронных возбуждений (35 $\rightarrow$ 48), (42 $\rightarrow$ 54), (43 $\rightarrow$ 51), (46 $\rightarrow$ 48), (47 $\rightarrow$ 48). Возбуждение электрона с 46 молекулярной орбитали на нижнюю вакантную молекулярную орбиталь 48 дает главный вклад в полосу поглощения при 421 нм.

Вторая полоса поглощения наблюдается при 286 нм с $f = 0,66$ и относится к переходу в возбужденное синглетное состояние молекулы ($S_0 \rightarrow S_9$). Расчеты показывают, что данное возбужденное состояние описывается волновой функцией, отвечающей наложению девяти конфигураций для одноэлектронных возбуждений

(38 → 48), (39 → 48), (43 → 51), (45 → 48), (45 → 53), (47 → 48), (47 → 50), (47 → 54), (47 → 56). (таблица 2, рисунок 3). Возбуждение электрона с 47 молекулярной орбитали на нижнюю вакантную молекулярную орбиталь 48 дает главный вклад в полосу поглощения при 286 нм.

Таблица 2

Электронная структура 3-(2-бромфенил)-5-(4-бромфенил)-1H-пиразола в воде, рассчитанная полуэмпирическим методом PM6

Состояние	Длина волны, нм	Разложение волновых функций по однократно возбужденной конфигурации	Сила осциллятора (f)
$S_0 \rightarrow S_1$	421	35 → 48 0.13139 42 → 54 0.12252 43 → 51 0.32919 46 → 48 0.41983 47 → 48 0.33773	0,14
$S_0 \rightarrow S_9$	286	38 → 48 -0.10076 39 → 48 0.10538 43 → 51 -0.29206 45 → 48 -0.11176 45 → 53 -0.22565 47 → 48 0.35630 47 → 50 0.15567 47 → 54 0.23228 47 → 56 0.14235	0,66
$S_0 \rightarrow S_{11}$	267	42 → 50 0.10803 42 → 56 0.10089 43 → 51 0.10330 45 → 48 -0.12336 45 → 50 0.17606 45 → 53 0.23230 45 → 54 -0.11040 46 → 48 -0.19870 46 → 50 0.24950 46 → 53 -0.10690 46 → 54 -0.11970 46 → 56 0.13705 47 → 48 0.13576 47 → 50 -0.21171 47 → 54 0.18420	0,43
$S_0 \rightarrow S_{15}$	254,19	39 → 53 -0.10889 45 → 48 0.11196 45 → 50 0.40457 45 → 53 -0.20361 46 → 53 -0.16778 47 → 50 0.19598 47 → 53 0.37325	0,16

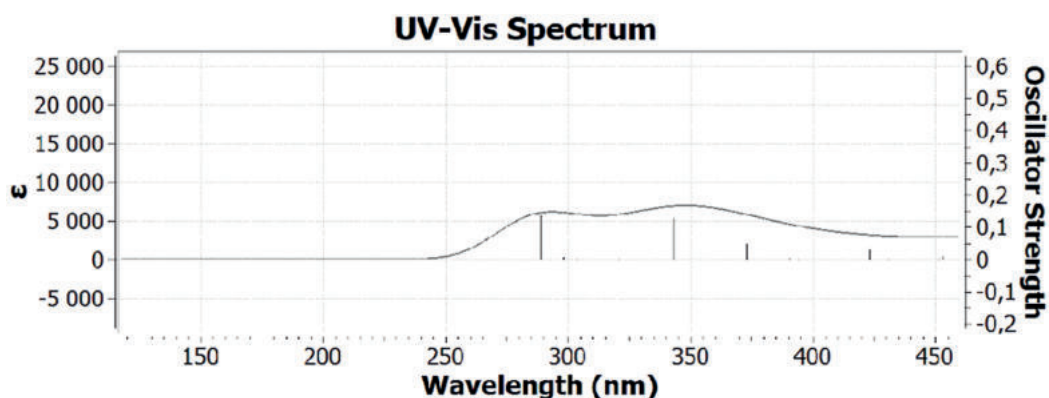


Рисунок 3 – УФ спектр 3-(2-бромфенил)-5-(4-бромфенил)-1H-пиразола, рассчитанный с помощью метода PM6

Третья полоса поглощения наблюдается при 267 нм с $f = 0.43$ и относится к переходу в возбужденное синглетное состояние молекулы ($S_0 \rightarrow S_{11}$). Расчеты показывают, что данное возбужденное состояние описывается волновой функцией, отвечающей наложению пятнадцати конфигураций для одноэлектронных возбуждений ($42 \rightarrow 50$), ($42 \rightarrow 56$), ($43 \rightarrow 51$), ($45 \rightarrow 48$), ($45 \rightarrow 50$), ($45 \rightarrow 53$), ($45 \rightarrow 54$), ($46 \rightarrow 48$), ($46 \rightarrow 50$), ($46 \rightarrow 53$), ($46 \rightarrow 54$), ($46 \rightarrow 56$), ($47 \rightarrow 48$), ($47 \rightarrow 50$), ($47 \rightarrow 54$). (таблица 2, рисунок 3). Возбуждение электрона с 46 молекулярной орбитали на нижнюю вакантную молекулярную орбиталь 50 дает главный вклад в полосу поглощения при 267 нм.

Четвертая полоса поглощения наблюдается при 254 нм с $f = 0.15$ и относится к переходу в возбужденное синглетное состояние молекулы ($S_0 \rightarrow S_{15}$). Расчеты показывают, что данное возбужденное состояние описывается волновой функцией, отвечающей наложению семи конфигураций для одноэлектронных возбуждений ($39 \rightarrow 53$), ($45 \rightarrow 48$), ($45 \rightarrow 50$), ($45 \rightarrow 53$), ($46 \rightarrow 53$), ($47 \rightarrow 50$), ($47 \rightarrow 53$). (таблица 2, рисунок 3). Возбуждение электрона с 45 молекулярной орбитали на нижнюю вакантную молекулярную орбиталь 50 дает главный вклад в полосу поглощения при 254 нм.

Другие возбужденные состояния исследуемого комплекса имеют очень малую интенсивность ($f \approx 0$). Данные переходы запрещены по симметрии.

Рассчитана ширина запрещенной зоны как основной параметр биологической активности органических соединений и энергия НОМО, LUMO (таблица 3).

Таблица 3

Электрические свойства 3-(4-нитрофенил)-5-(2,6-димтилфенил)-1Н-пиразола и 3-(2-бромфенил)-5-(4-бромфенил)-1Н-пиразола

Соединение	E_{LUMO} , eV	$E_{\text{НОМО}}$, eV	E_g , eV
3-(4-нитрофенил)-5-(2,6-димтилфенил)-1Н-пиразола	-0,073	-0,359	0,286
3-(2-бромфенил)-5-(4-бромфенил)-1Н-пиразола	-0,027	-0,34	0,313

Проведено оценочное моделирование производных пиразола методом молекулярной механики ММ⁺. Полуэмпирическим методом PM6 выполнено квантово-химическое моделирование 3-(4-нитрофенил)-5-(2,6-димтилфенил)-1Н-пиразола и 3-(2-бромфенил)-5-(4-бромфенил)-1Н-пиразола.

Рассчитан электронный спектр молекул в среде растворителя воды. Установлено, что самый интенсивный пик поглощения 3-(4-нитрофенил)-5-(2,6-димтилфенил)-1Н-пиразола наблюдается при длине волны 299 нм., а у 3-(2-бромфенил)-5-(4-бромфенил)-1Н-пиразола – 286 нм. Ширина запрещенной зоны соединений составляет 0,286 и 0,313 Эв, соответственно, что свидетельствует о биологической активности изученных структур.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гимадиева, А. Р. Синтез и биологическая активность производных пиримидина / А. Р. Гимадиева, Ю. Н. Чернышенко, А. Г. Мустафин, И. Б. Абдрахманов // Башкирский химический журнал. – 2007. – №14(3). – С. 5–2.
2. Борисова, Н. С. Исследование взаимодействия янтарной и фумаровой кислот с урацилом и его производными / Н. С. Борисова, Г. И. Ишмуратова, О. И. Валиева, И. М. Борисов, Ю. С. Зимин, А. Г. Мустафин // Вестник Башкирского университета. – 2012. – № 17 (4). – С. 1687–1690.
3. Осипов, А. О. Фармакологическая активность производных пиримидина / П. П. Пурыгин, А. В. Дубищев, А. А. Осипова // Вестник СамГУ – Естественнонаучная серия. – 2011. – № 8(89). – С. 167–172. 6
4. Tarun, I. Antioxidant activity of hexahydroquinolines. Journal of the Belarusian State University. Ecology. 2019. Vol. 2. P. 77–83.
5. Shahab, S. DFT study of physisorption effect of CO and CO₂ on furanocoumarins for air purification / Shahab S., Sheikhi M., Khaleghian M., Kumar R., Murashko M.. // Journal of Environmental Chemical Engineering. – 2018. – P. 4784–4796.