

КОПБАЛИНА КЫМБАТ БАГДАТКЫЗЫ

Квантово-химические расчеты реакционной способности и энергетической устойчивости производных алкалоидов хинолизинового ряда

АННОТАЦИЯ

диссертации, представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D05302-«Физика»

Актуальность темы. Изучение конформационной гибкости азида лупинина, производных лупинин-1,2,3-триазола и их комплексов с ионом Cd^{2+} , а также ЦК представляет особый интерес, так как именно особенности молекулярной структуры определяют их физико-химические характеристики и потенциальную реакционную способность.

Комбинация экспериментальных методов (рентгено-структурный анализ, ИК-спектроскопия, УФ-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия) и теоретических методов (теория функционала плотности, молекулярная динамика) предоставляет следующие возможности:

- теоретически определить возможные конформационные состояния молекул и экспериментально их подтвердить;
- оценить их устойчивость и вероятность на основе энергий;
- прогнозировать реакционную способность.

Особое значение имеет анализ влияния расположения функциональных групп и водородных связей на энергетические барьеры конформационных переходов.

Азид лупинина (1-(азидометил)октагидро-2Н-хинолизин) и триазольные производные, полученные на его основе с участием различных фенил-ацетиленов, представляют собой новые 1,2,3-триазольные соединения, среди которых: 1-азидметилоктагидро-1Н-хинолизина (азида лупинина), 1-((4-(3-метоксифенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)октагидро-1Н-хинолизин (1), 1-((4-(*m*-толил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)октагидро-1Н-хинолизин (2), 1-((октагидро-1Н-хинолизин-1-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(трет-бутил)-5-этил-2-гидроксibenзоат (M_a), 4-((1-((октагидро-1Н-хинолизин-1-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)бензальдегид (M_b), 1-((4-(4-бензилокси)-3-метоксифенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)октагидро-1Н-хинолизин (M_c).

На основе соединений M_a , M_b и M_c были синтезированы комплексы с ионами кадмия (Cd^{2+}), обозначенные как C_a , C_b и C_c , а также цитизинилкумариновый комплекс (ЦК).

Указанные соединения рассматриваются как перспективные объекты для исследований в области органического и медицинского синтеза.

Лупинин азид используется в качестве основного реагента для получения новых производных, а в молекуле ЦК сочетаются фрагменты цитизина и кумарина, что делает его удобной платформой для дальнейших химических модификаций.

Молекулярная структура и конформационная гибкость определяют реакционную способность и стабильность данных соединений. Рассмотрение пространственного расположения азидометильной группы в молекуле азид лупинина, а также триазольных производных, указывает на наличие множества низкоэнергетических конформационных состояний.

В молекуле ЦК наблюдаются низкоэнергетические вращательные конформеры, обусловленные взаимным расположением фрагментов цитизина и кумарина. Эти особенности отражаются на их спектроскопических свойствах.

В работе комплексно исследованы структурные свойства указанных молекул, рассчитаны энергетические уровни конформеров и смоделированы спектроскопические характеристики (химические сдвиги в ЯМР-спектрах, колебательные свойства в ИК-спектрах, а также электронные свойства в УФ-спектроскопии и их проявление в спектре излучения). Структурные исследования ЦК проведены как в кристаллическом состоянии, так и в растворе (молекула в растворяющей среде). Кристаллическая структура ЦК была установлена методом рентгеноструктурного анализа. В целом, полученные данные впервые позволили определить наиболее вероятные конформационные состояния молекул.

Цель работы. Целью исследования является комплексное изучение конформационных состояний, энергетических характеристик конформеров и молекулярной структуры азид лупинина, производных лупинин-1,2,3-триазола и их комплексов с ионом Cd^{2+} , а также ЦК. Кроме того, ставится задача установить их взаимосвязь с экспериментальными спектроскопическими данными и определить наиболее вероятные конформационные состояния молекул в растворе и в твёрдом состоянии.

Задачи исследования:

1. Квантово-химическое моделирование лупининового азид, производных лупинина-1,2,3-триазола, их комплексов с ионами Cd^{2+} и структуры ЦК.

2. Определение возможных конформационных состояний и вычисление их энергетических характеристик, включая потенциальные барьеры вращательных переходов.

3. Моделирование спектроскопических свойств (ЯМР, ИК и УФ-спектроскопия) и сравнение с экспериментальными данными.

4. Изучение конформационных состояний молекул в растворе, их динамики и энергетической стабильности.

Методология исследования. Для исследования применялись современные квантово-химические методы, включая DFT и TD-DFT, полуэмпирические расчёты и молекулярную динамику, адаптированные для органических соединений. Были определены возможные конформации азид

лупинина, производных лупинин-1,2,3-триазола и их комплексов с ионом Cd^{2+} , а также ЦК. Смоделированы вращательные конформационные переходы, найдена геометрия молекул в наиболее устойчивых низкоэнергетических состояниях и оценены их концентрации при комнатной температуре. Рассчитаны спектроскопические свойства (ЯМР, ИК и УФ-спектроскопия). Кристаллическая структура ЦК установлена методом рентгеноструктурного анализа. Теоретические результаты сопоставлены с экспериментальными данными.

Научная новизна работы:

1. Впервые проведено комплексное квантово-химическое исследование конформационной гибкости и стереохимии азида лупинина, производных лупинин-1,2,3-триазола и их комплексов с ионом Cd^{2+} , а также ЦК.

2. Определены низкоэнергетические конформационные состояния молекул и их распределение в растворе.

3. Рассчитаны конформационные переходы и энергетические барьеры.

4. Рассчитаны спектроскопические характеристики и сопоставлены с экспериментальными данными.

5. Изучена кристаллическая структура ЦК.

6. Показано влияние расположения функциональных групп на химическую реакционную способность.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В молекуле лупинин азида (1-(азидометил)октагидро-2H-хинолизин)) аксиальный конформер метилазидного фрагмента формирует ряд низкоэнергетических конфигураций с превышением энергии относительно основного состояния на 0,15–0,60 ккал/моль, которые в колебательном спектре формируют характерные моды с частотами 2100, 1250 и 650 cm^{-1} .

2. Комплексообразование в лупинин-1,2,3-триазольных производных и их комплексов с Cd^{2+} сопровождается перераспределением заряда, изменением уровней молекулярных орбиталей, усилением поляризации электронных слоёв и красным сдвигом полос поглощения (200–500 нм).

3. В комплексе цитизинилкумарин взаимодействие донорных и акцепторных фрагментов стабилизирует π -электронную систему, усиливает внутримолекулярный перенос заряда, а разность энергий между нестабильной и стабильной конфигурациями составляет ~6,4 мэВ. Существует четыре устойчивых конформера, два из которых формируют прочные водородные связи (энергии на 0,6 ккал/моль выше основного).

Соответствие направлениям развития науки или государственным программам. Диссертация выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ по фундаментальным программам, координируемым Министерством образования и науки Республики Казахстан: «Пространственная структура и стереохимия производных хинолизининовых алкалоидов и сесквитерпеноидов гавянового ряда» (Грант № ИРН AP23487966 2024–2026 гг.);

Апробация работы и публикации. Основные результаты работы были представлены и обсуждены на следующих международных конференциях:

- Международная научно-практическая конференция «XV Сагиновские чтения. Интеграция образования, науки и производства» (Караганда, 16–17 июня 2023 г.);
- Международная научная конференция «Химическая физика молекул и многофункциональных материалов» (Россия, Оренбург, 28–30 ноября 2024 г.);
- Международная научно-практическая конференция «XVI Сагиновские чтения. Интеграция образования, науки и производства» (Караганда, 13–14 июня 2024 г.).

Публикации. По результатам диссертационной работы опубликовано 9 научных трудов, в том числе: 4 статьи в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, среди них: 2 статьи — в журнале *Molecules* (Impact Factor = 4.6, Q1, перцентиль – 87%), 1 статья — в журнале *Materials* (Impact Factor = 3.2, Q1, перцентиль – 79%), *Materials Letters* (IF=2.7, Q2, перцентиль – 74%), 2 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО РК; 3 статьи в материалах международных конференций.

Практическая значимость работы. Результаты исследования позволяют прогнозировать конформационную гибкость и стабильность азида лупинина, производных лупинин-1,2,3-триазола, их комплексов с ионом Cd^{2+} , а также ЦК, что имеет существенное значение для их потенциального фармакологического применения. Полученные данные могут быть использованы при синтезе новых производных алкалоидов. Выявленные спектроскопические и кристаллографические особенности молекул способствуют совершенствованию методов контроля качества и чистоты при производстве природных и синтетических алкалоидов. Проведённое исследование может служить основой для целенаправленного поиска новых физиологически активных соединений и разработки перспективных лекарственных препаратов.

Личный вклад автора. Проведение квантово-химических расчётов, моделирование спектроскопических характеристик (ЯМР, ИК и УФ спектров), а также сравнение теоретических данных с экспериментальными результатами. Постановка задач, определение целей, анализ полученных результатов и формулировка основных выводов выполнены совместно с научными консультантами.

Структура и объём диссертации. Структура диссертации определяется поставленными задачами и включает: введение, пять глав, заключение и библиографию. Работа изложена на 129 страницах машинописного текста, содержит 52 рисунков, 20 таблиц и список литературы из 237 наименований.