

Академик Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды ұлттық зерттеу университеті

ӘОЖ 544.18:535.33:547.94

Қолжазба құқығында

КОПБАЛИНА ҚЫМБАТ БАҒДАТҚЫЗЫ

**Хинолизин қатарындағы алкалоидтар туындыларының
реакциялық қабілеттілік пен энергетикалық тұрақтылығының
квантты - химиялық есептеулері**

8D05302 – Физика

Философия докторы (PhD)
дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми кеңесшілер
физика-математика ғылымдарының докторы,
зерттеуші-профессор
Ибраев Н.Х.

химия ғылымдарының кандидаты,
Турдыбеков Д.М.

Шетелдік ғылыми кеңесші
физика-математика ғылымдарының докторы,
профессор
Смирнов М.Б.

Қазақстан Республикасы
Қарағанды, 2026

МАЗМҰНЫ

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР.....	3
КІРІСПЕ.....	4
1 ХИНОЛИЗИДИН ТӨРТІНШІ ТОП АЛКАЛОИДТАРЫНЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ	8
1.1 Лупинин алкалоидының және оның туындыларының кеңістіктік құрылымы.....	11
1.2 Цитизин алкалоидының және оның туындыларының кеңістіктік құрылымы.....	16
2 ТЕОРИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ.....	25
2.1 Тығыздық функциясы теориясы.....	27
2.2 Спектроскопиялық әдістер мен теориялық модельдеу.....	31
3 ТЕОРИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛДЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕРДІҢ АЛКАЛОИД ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ ҚҰРЫЛЫМЫНА САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУЫ.....	34
3.1 Лупинилазидтің метил-азид тобының реттелуін зерттеу.....	35
3.2 Лупинин туындысының молекула құрылымы мен қасиеттерін зерттеу.....	54
3.3 Хинолизидин туындысының молекула құрылымы мен қасиеттерін зерттеу.....	60
4 ЛУПИНИН ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ КЕШЕН ҚҰРУЫ.....	65
4.1 1,2,3-триазолды сақинасы бар лупинин туындыларының УК-спектрлерін тәжірибелік және теориялық зерттеу.....	65
4.2 Лупинин - 1,2,3 - триазол туындыларының Cd^{2+} ионымен кешен құру мүмкіндігін теориялық зерттеу.....	70
5 ЦИТИЗИНИЛКУМАРИН КЕШЕНІНІҢ ҚҰРЫЛЫМДЫҚ ЖӘНЕ ОПТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ.....	75
5.1 Цитизинилкумарин кешенінің кристалдық құрылымы мен оптикалық қасиеттерін зерттеу.....	75
5.2 Цитизинилкумарин кешенінің ерітіндідегі спектрлік ерекшеліктері.....	89
5.3 Цитизинилкумарин кешенінің электрондық және құрылымдық қасиеттерін теориялық зерттеу.....	105
ҚОРЫТЫНДЫ.....	112
ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ.....	115

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

РҚТ	– Рентгендік құрылымдық талдау
QA	– Хинолизидинді алкалоидтар
ЦК	– Цитизинилкумарин кешені
ӨӨК	– Өзіне-өзі келісетін өріс
GVB	– Жалпыланған валенттік байланыс әдісі
CI	– Конфигурациялық өзара әрекеттесу әдісі
QMC	– Кванттық Монте-Карло әдістері
V3LYP	– Тығыздық функционалы теориясындағы айырбастау-корреляциялық функционал
AO	– Атомдық орбиталь
MO	– Молекулалық орбиталь
КӨӘ	– Конфигурациялық өзара әрекеттесу
ИҚ	– Инфрақызыл
НОМО	– Жоғары орналасқан молекулалық орбиталь
LUMO	– Төменгі бос молекулалық орбиталь
ЯМР	– Ядролық магниттік резонанс
УК	– Ультракүлгін
DFT	– Тығыздық функционалы теориясы (Density Functional Theory).
ППЭ	– Потенциалдық энергия беті
TMC	– Тетраметилсилан
DMSO-d6	– Гексадейтеродиметилсульфоксид
DMCO	– Диметилсульфоксид

КІРІСПЕ

Жұмыстың жалпы сипаттамасы. Лупинин азиді (1-(азидометил)октагидро-2Н-хинолизин) және әртүрлі фенил-ацетилендердің қатысуымен алынған оның триазолды туындылары жаңа 1,2,3-триазолды қосылыстар қатарына жатады. Олардың ішінде: 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-гидроксибензоат (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), және M_a , M_b және M_c қосылыстары негізінде кадмий ионымен (Cd^{2+}) кешендер синтезделді. Олар C_a , C_b және C_c деп белгіленді. Сонымен қатар, цитизинилкумарин кешені (N-(2-оксо-2Н-хромен-3-карбонил)цитизин) (ЦК) дайындалды.

Аталған қосылыстар органикалық және медициналық синтез саласында зерттеу үшін болашағы бар нысандар болып табылады. Лупинин азиді жаңа туындылар алу үшін негізгі реагент ретінде қолданылды. Ал ЦК молекуласында цитизин мен кумарин фрагменттері біріктірілгендіктен, ол әрі қарайғы химиялық модификациялар үшін қолайлы платформа болып саналады.

Молекулалардың реакциялық қабілеті мен тұрақтылығы олардың молекулалық құрылымы мен конформациялық икемділігіне тәуелді. Лупинин азиді молекуласындағы азидометил тобының, сондай-ақ триазолды туындылардың кеңістіктегі орналасуы олардың төменэнергетикалық конформациялық күйлерінің көп екенін көрсетті. ЦК цитизин мен кумарин фрагменттерінің өзара орналасуына байланысты төменэнергетикалық айналу конформерлері байқалады.

Жұмыста осы молекулалардың құрылымдық қасиеттері кешенді түрде зерттеліп, конформерлердің энергия деңгейлері есептелді, спектроскопиялық сипаттамалары (ЯМР-спектрлеріндегі химиялық ығысулар, ИҚ-спектрлеріндегі тербелістік қасиеттер, УК электрондық ауысулар) модельденіп, эксперименттік деректермен салыстырылды. ЦК құрылымдық зерттеулері кристалл күйінде және ерітіндіде жүргізілді. Оның кристалдық құрылымы рентгенқұрылымдық талдау әдісімен анықталды. Жалпы алғанда, алынған деректер алғаш рет зерттелетін молекулалардың ең ықтимал конформациялық күйлерін анықтауға мүмкіндік берді.

Диссертациялық жұмыстың өзектілігі. Лупинин азидінің, лупинин-1,2,3-триазол туындылары мен олардың Cd^{2+} ионымен кешендерінің, сондай-ақ ЦК конформациялық икемділігін зерттеу ерекше қызығушылық тудырады. Себебі молекулалардың молекулалық құрылым ерекшеліктері олардың физика-химиялық сипаттамалары мен ықтимал реакциялық қабілетін анықтайды.

Эксперименттік әдістердің (рентген құрылымдық талдау, ИҚ-спектроскопия, көрінетін аймақтағы УК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия)

және теориялық әдістердің (тығыздық функционалы теориясы – DFT, молекулалық динамика) үйлесуі мынадай мүмкіндіктер береді:

– молекулалардың ықтимал конформациялық күйлерін теориялық тұрғыдан анықтап, оларды эксперименттік растау;

– олардың тұрақтылығын энергия мәндері негізінде бағалау;

– реакциялық қабілетін болжау.

Функционалдық топтардың орналасуы мен сутектік байланыстардың конформациялық ауысулардың энергия тосқауылына әсерін талдау ерекше маңызға ие.

Жұмыстың мақсаты. Лупинин азидінің, лупинин-1,2,3-триазол туындылары мен олардың Cd^{2+} ионымен кешендерінің, сондай-ақ ЦК конформациялық күйлерін, энергетикалық сипаттамаларын және молекулалық құрылымын кешенді түрде зерттеу. Сонымен қатар, олардың эксперименттік спектроскопиялық деректермен байланысын анықтап, молекулалардың ерітіндіде және қатты күйдегі ең ықтимал конформациялық күйлерін орнату көзделді.

Зерттеу міндеттері:

1. Лупинин азидінің, лупинин-1,2,3-триазол туындыларының, олардың Cd^{2+} ионымен кешендерін және ЦК құрылымын кванттық-химиялық модельдеу.

2. Ықтимал конформациялық күйлерді анықтау және олардың энергиялық сипаттамаларын, соның ішінде айналу ауысуларының потенциалдық кедергілерін есептеу.

3. Спектроскопиялық қасиеттерді (ЯМР, ИҚ және УФ-спектроскопия) модельдеу және эксперименттік деректермен салыстыру.

4. Ерітіндідегі молекулалардың конформациялық күйлерін, олардың динамикасын және энергетикалық тұрақтылығын зерттеу.

Зерттеу әдістемесі. Зерттеуде органикалық қосылыстарға бейімделген қазіргі заманғы кванттық-химиялық әдістер (DFT, TD-DFT), жартылай эмпирикалық есептеулер және молекулалық динамика қолданылды. Лупинин азиді, лупинин-1,2,3-триазол туындылары, олардың Cd^{2+} кешендері және ЦК ықтимал конформациялары анықталды. ЯМР, ИҚ және УК спектроскопиялық сипаттамалар есептеліп, эксперименттік деректермен салыстырылды. ЦК кристалдық құрылымы рентгенқұрылымдық талдау әдісімен анықталды.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы:

1. Лупинин азидінің, лупинин-1,2,3-триазол туындыларының, олардың Cd^{2+} кешендерінің және ЦК конформациялық икемділігі мен стереохимиясы алғаш рет кешенді кванттық-химиялық зерттелді.

2. Молекулалардың төменэнергетикалық конформациялық күйлері мен олардың ерітіндідегі таралуы анықталды.

3. Спектроскопиялық сипаттамалар есептеліп, эксперименттік деректермен салыстырылды.

4. ЦК кристалдық құрылымы зерттелді.

5. Функционалдық топтардың орналасуының реакциялық қабілетке әсері көрсетілді.

Қорғауға шығарылатын негізгі қағидаттар:

1. Лупинин азиді (1-(азидометил)октагидро-2Н-хинолизин) молекуласында метилазид фрагментінің аксиалды конформері негізгі күйге қарағанда энергиясы 0,15–0,60 ккал/моль-ға жоғары болатын бірқатар төменэнергетикалық конфигурациялар түзеді. Бұл конфигурациялар тербеліс спектрінде 2100, 1250 және 650 см⁻¹ жиіліктердегі тербеліс жолақтарын қалыптастырады.

2. Лупинин-1,2,3-триазол туындыларының және олардың Cd²⁺ ионымен комплекстерінің түзілуі зарядтың қайта бөлінуімен, молекулалық орбитальдар деңгейлерінің өзгеруімен, электрондық қабаттардың поляризациясының артуымен және жұтылу жолақтарының 200–500 нм аймағында қызыл ығысуымен қатар жүреді.

3. Цитизинилкумарин кешенінде донорлық және акцепторлық фрагменттердің өзара әрекеттесуі π-электрондық жүйені тұрақтандырады, ішкімолекулалық заряд тасымалын күшейтеді. Тұрақсыз және тұрақты конфигурациялар арасындағы энергия айырмасы шамамен 6,4 мэВ құрайды. Төрт тұрақты конформер бар, олардың екеуі берік сутектік байланыстар түзейді (энергиялары негізгі күйден 0,6 ккал/моль жоғары).

Автордың жеке үлесі. Кванттық-химиялық есептеулер жүргізу, спектроскопиялық сипаттамаларды (ЯМР, ИҚ және УК спектрлерін) модельдеу, сондай-ақ теориялық деректерді эксперименттік нәтижелермен салыстыру. Міндеттерді қою, мақсаттарды анықтау, алынған нәтижелерді талдау және негізгі қорытындыларды жасау ғылыми кеңесшілермен бірлесіп орындалды.

Жұмыстың мемлекеттік ғылыми бағдарламалармен байланысы. Диссертация Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі координациялаған ғылыми-зерттеу жұмыстарының фундаменталдық бағдарламаларына сәйкес орындалды: «Хинолизин қатарының алкалоидтары мен гваяна қатарының сесквитерпеноидтарының кеңістіктік құрылысы мен стереохимиясы» (Грант № ЖТН АР23487966, 2024–2026 жж.).

Жұмыстар мен жарияланымдардың апробациясы. Зерттеу жұмысының негізгі нәтижелері келесі халықаралық конференцияларда баяндалды және талқыланды:

1. «XV Сагинов оқулары. Білім, ғылым және өндіріс интеграциясы» халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы (Қарағанды, 2023. – 16-17 маусым).

2. «Молекулалардың химиялық физикасы және көпфункционалды материалдар» халықаралық ғылыми конференциясы (Орынбор, 2024. – 28-30 қараша).

3. «XVI Сағынов оқулары. Білім, ғылым және өндіріс интеграциясы» халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы (Қарағанды, 2024. 13-14 маусым).

Жарияланымдар. Диссертациялық жұмыс нәтижелері бойынша 9 еңбек жарияланды: 4 мақала Web of Science және Scopus базасында индекстелетін

журналдарда (оның ішінде: 2 мақала – *Molecules* (IF=4.6, Q1, процентиль – 87%), 1 мақала – *Materials* (IF=3.2, Q1, процентиль – 79%), 1 мақала – *Materials Letters* (IF=3.2, Q2, процентиль – 74%), ҚР ҒЖБМ Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдарда 2 мақала және халықаралық конференция материалдарында 3 мақала жарияланды.

Жұмыстың практикалық маңыздылығы. Лупинин азидінің, лупинин-1,2,3-триазол туындыларының, олардың Cd^{2+} кешендерінің және ЦК конформациялық икемділігін және тұрақтылығын болжауға мүмкіндік береді, бұл олардың фармакологиялық тұрғыда қолданылуы үшін маңызды. Алынған мәліметтер жаңа алкалоид туындыларын синтездеу кезінде пайдаланылуы мүмкін. Жүргізілген зерттеу жаңа физиологиялық белсенді қосылыстарды іздестіру мен перспективті дәрілік препараттар жасауға негіз бола алады.

Алынған мәліметтердің дұрыстығы мен сенімділігі. Алынған деректердің сенімділігі кең ауқымды эксперименттік зерттеулермен, ғылыми журналдардағы жарияланымдармен, енгізу актілерімен және зерттеу нәтижелерінің конференцияларда апробациясымен дәлелденеді.

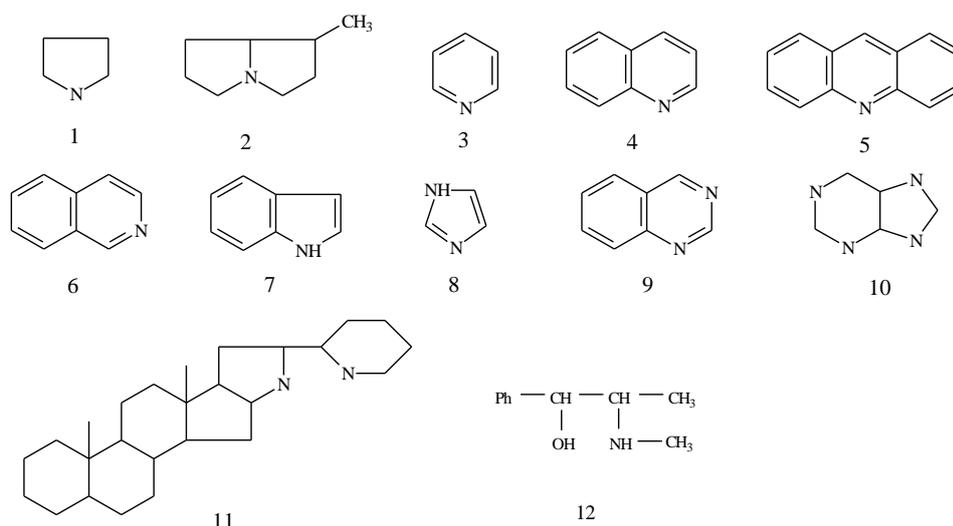
Диссертацияның құрылымы мен көлемі. Диссертацияның құрылымы қойылған міндеттерге сәйкес анықталды және кіріспеден, үш тараудан, қорытындыдан және библиографиядан тұрады. Жұмыс 129 бет көлемінде баяндалған, 52 сурет, 20 кесте және 237 атаудан тұратын әдебиеттер тізімін қамтиды.

1 ХИНОЛИЗИДИН ТӨРТІНШІ ТОП АЛКАЛОИДТАРЫНЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

Алкалоидтар – азот атомын құрамына қосатын органикалық қосылыстар, негізінен өсімдіктерден алынатын және табиғи қосылыстардың маңызды кластарын құрайтын заттар. Бұл қосылыстар әртүрлі өсімдік отбасыларында кеңінен кездеседі. Өсімдік жасушасында алкалоидтар түрлі биохимиялық реакцияларға қатысып, өсімдіктің метаболизм өнімдері ретінде қызмет атқарады [1].

Алкалоидтар – физиологиялық белсенді заттар болып табылады, сол себепті оларды құрамында бар өсімдіктер ерте кездерден бастап медицинада пайдаланылып келеді. Мысалы, эфедрин, апиин, морфин, стрихнин, хинин, кофеин, атропин, лупинин сияқты алкалоидтар бар өсімдіктер осы санатқа жатады. Бүгінгі таңда табиғи көздерден 10 000-нан астам түрлі алкалоидтар алынып, зерттелген.

Көптеген алкалоидтар – түссіз кристалдар, олар гетероциклді қосылыстар болып табылады, яғни олардың құрылымында азот атомдары бар. Алкалоидтардың ең қарапайым өкілдері 10 атомға дейін көміртегі атомдарын қамтиды, ал күрделі құрылымды алкалоидтар 50 атомға дейін жетеді. Алкалоидтардың құрылымын анықтау қиын болғандықтан, оның үшін әртүрлі физика-химиялық әдістер қолданылады. Алкалоидтардың құрылымының алуандығы олардың классификациясын қиындатады. Классификацияның негізі – алкалоид молекуласының азот құрамды бөлігінің құрылымы (мысалы, пирролидин, пиридин, хинолин, индол туындылары және т.б.). Бұл классификация әдісін А.П. Орехов ұсынған [2] (1.1-сурет).

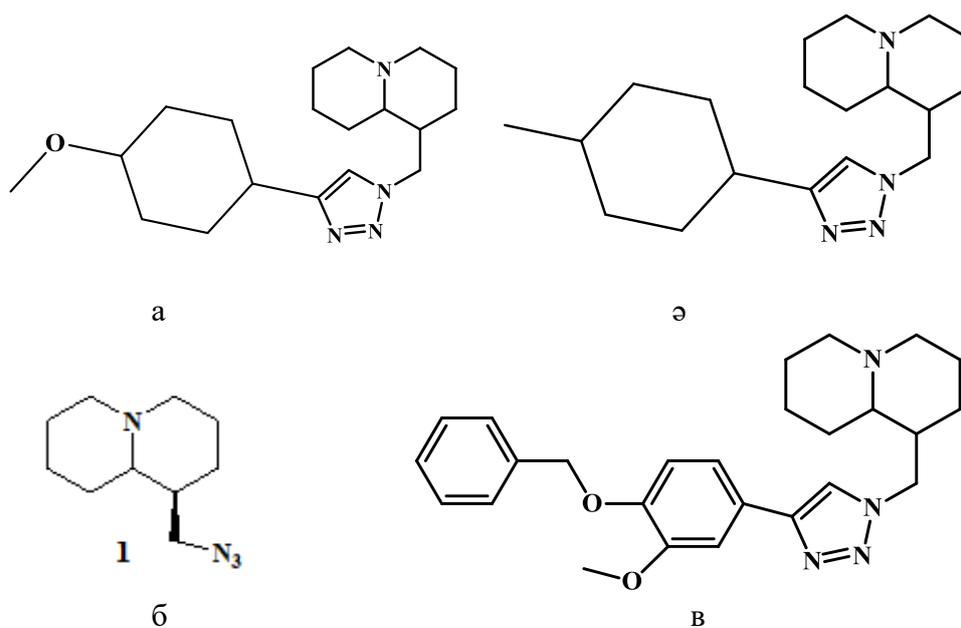


1 – пирролидинді; 2 - 1-метилпирролизинді; 3 – пиридинді; 4 – хинолидинді; 5 – акридинді; 6 – изохинолидинді; 7 - индолды; 8 – имидазолды; 9 – хиназолинді; 10 – пуринді; 11 – стероидты; 12 - ациклді

Сурет 1.1 – Табиғи алкалоидтардың көміртегі-азот қаңқасының құрылымдық түрлері

Бұл классификация бойынша табиғи алкалоидтар белгілі бір құрылымдық элементтерді қамтитын молекулаларға бөлінеді. Мұндай классификация табиғи қосылыстардың алуан түрлі сыныбы ретінде тірі табиғаттағы универсалдылық принципін көрсетеді, себебі ол алкалоидтардың биосинтезі кезінде жеке құрылымдық элементтердің қалыптасуын бақылауға мүмкіндік береді және олардың күрделенуінің барлық кезеңдерін қадағалауға жол ашады. Алкалоид молекулаларының көпшілігі күрделі көп компонентті полициклді құрылымдардан тұрады, олар көрсетілген құрылымдық элементтердің бірін немесе бірнешеуін қамтиды. Бірақ алкалоидтардың түрлерінің көптігіне қарамастан, көпшілігінде немесе конденсацияланбаған азотты гетероциклдер, немесе қарапайым гетероциклдер басқа көміртек және гетероциклдермен қосылып, күрделі ядролардың, мысалы, тропан, пирролизидин, норлупинин, изохинолин, индол сияқты құрылымдардың пайда болуына ықпал етеді.

Алкалоидтар мен олардың туындылары осы жұмыста тривиалды атаулармен берілген. Төменде қарастырылатын әртүрлі құрылымдық типтердегі алкалоидтардың құрылымын зерттеу кезінде негізгі қарқас атомдарының нөмірленуі, 1.2-суретте көрсетілгендей, қолданылады.



а – 1 - ((4 - (3 -метоксифенил) - - триазол -1 - ил) метил) октагидро - 1Н-хинолизин; ә – -((4-(*m*-толил)–1Н-1,2,3 -триазол-1-ил)метил)октагидро –1Н-хинолизина; б – Лупинин азидінің (QAGAP1) оңтайландырылған, ең тұрақты құрылымы; в – 1-((4-(4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl) -1Н-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)octahydro-1Н-quinolizine (Lup-43)

Сурет 1.2 – Осы жұмыста зерттелген алкалоидтардың негізгі қаңқасы атомдарының нөмірленуі

Алкалоидтар ең көп кездесетін өсімдіктер – жоғарғы гүлді өсімдіктер, ал олардың күрделі құрылымдағы түрлері эволюциялық тұрғыдан жоғарырақ тұрған өсімдіктерге тән. Өсімдіктердің жүйелік орналасуы мен олардың белгілі химиялық қосылыстарды синтездеу қабілеті арасында байланыс бар. Туыстас

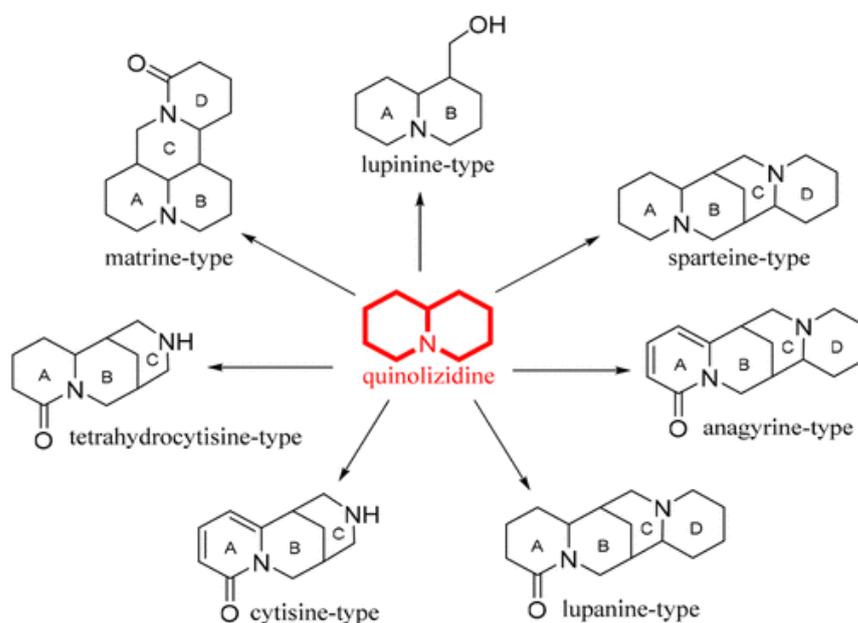
өсімдіктер көбінесе ұқсас химиялық құрылымдағы алкалоидтарды да қамтиды. Осы себептен жаңа алкалоидтарды табу үшін өсімдіктерді фило-генетикалық тұрғыдан зерттеу кеңінен қолданылып, бұл тәсіл жақсы нәтижелер берді [3].

Хинолизидинді алкалоидтар (QA) – бұл азотты қосылыстар, олар табиғи түрде арнайы метаболиттер ретінде өсімдіктер мен жануарларда (мысалы, бақаларда, губкаларда) өндіріледі. Соңғы үш онжылдықта алынған QA-ның химиялық әртүрлілігі мен биологиялық белсенділігіне қатысты қолжетімді ақпарат жинақталған. Қазіргі уақытта 397 QA анықталған, олар 20 түрлі репрезентативті класқа бөлінеді, оның ішінде ең кең таралғандары: матрин (13,6%), лупанин (9,8%), анагириин (4,0%), спартеин (5,3%), цитизин (6,5%), тетрагидроцитизин (4,3%), лупинин (12,1%), макроциклдік бисхинолизидин (9,3%), бифенилхинолизидин лактоны (7,1%), димерлік QA (7,1%) және басқа да аз белгілі QA (20,9%), олар бірнеше құрылымдық үлгілерді қамтиды. Осы қосылыстардың биоактивтілігіне қатысты егжей-тегжейлі шолу олардың цитотоксикалық, вирустарға қарсы, микроорганизмдерге қарсы, инсектицидтік, қабынуға қарсы, малярияға қарсы және антиацетилхолинэстеразалық қасиеттерін көрсетті, сонымен қатар дәрілік заттармен ұқсастық көрсеткіштері де байқалды. Осыған байланысты, QA-ның құрылымдық және биологиялық/фармакологиялық әртүрлілігін зерттеудегі прогресс QA негізіндегі биоактивті каркастарды іздеу үшін химиялық кеңістікті кеңейтуге бағытталған әрі қарайғы зерттеулерді қажет етеді [4].

Хинолизидинді алкалоидтар (QA) – негізінен бұршақ тұқымдасына (Leguminosae) жататын өсімдіктерде кездесетін екінші реттік метаболиттер. Олар көбінесе *Lupinus* (лупинин) тұқымында кездеседі, сондай-ақ *Baptisia*, *Thermopsis*, *Genista*, *Cytisus*, *Echinosophora* және *Sophora* сияқты өсімдік түрлерінде де болуы мүмкін. Хинолизидинді алкалоидтар өсімдіктерге жәндіктер зиянкестерінен қорғаныс береді. Алайда, олар лупинин дәндерін және лупинин негізіндегі тағамдарды адам тұтынуына қатысты алаңдаушылық тудырады, өйткені олардың жоғары деңгейі ащы дәм береді және өткір антихолинергиялық улануға әкелуі мүмкін. Мұндай уланудың белгілеріне көрудің бұлдырлауы, бас ауруы, әлсіздік және жүрек айнуы жатады [5].

Хроматографиялық және спектроскопиялық әдістердің дамуы көптеген табиғи QA қосылыстарын анықтауға және оқшаулауға мүмкіндік берді. Олар өздерінің түрлі қолдану әлеуетімен ғылыми зерттеулерде әлі күнге дейін үлкен қызығушылық тудырып келеді. QA әртүрлі табиғи көздерден табылған, және олардың құрылымдық әртүрлілігі ерекше атап өтіледі. Осыған байланысты оларды циклдер саны мен олардың кеңістіктегі орналасуына қарай жіктеуге болады. QA-дың ең танымал жеті құрылымдық түрін жинақтап топтастыруға болады (1.3-сурет), олардың барлығы хинолизидин фрагментін қамтиды. Мысалы, орынбасқан және конденсацияланған бициклические хинолизидиндер (лупинин тобы) осы санатқа кіреді. Сондай-ақ көпірлі үшциклді құрылымдар – цитизин мен тетрагидроцитизин – хинолизидиндерге тән негізгі топтардың бірі болып табылады. Соңында, тетрациклді хинолизидиндер екі негізгі топқа

бөлінеді: конденсацияланған (матрин тобы) және көпірлі (лупинин, анагирин, спартеин) гетероциклер [4, p. 27862-27892].



Сурет 1.3 – Ең көп таралған хинолизидин алкалоидтарының құрылымдық типтері

Ескерту – Әдебиет негізінде құралған [4, p. 27862]

Хинолизидин алкалоидтары бірегей бициклді өзекке ие, яғни екі 6-жақтаулы сақина қосылып, азот атомын бөліседі. Бұл алкалоидтардың құрылымдары хинолизидин қаңқасын ғана қамтитын қарапайым молекулалардан (мысалы, лупинин) бастап, фенантрохинолизидин мен бис-хинолизидин сияқты күрделі көп сақиналы құрылымдарға дейін өзгереді. Осы қосылыстардың көзі ретінде жердегі және теңіздегі өсімдіктер мен жануарлар болуы мүмкін.

Хинолизидин алкалоидтары (QA) – бұл токсикалық қосылыстар тобы. Олар хинолизидин сақина құрылымымен сипатталады және лупинин туысының өсімдіктерінде екінші метаболиттер ретінде түзіледі [6].

1.1 Лупинин алкалоидының және оның туындыларының кеңістіктік құрылымы

Лупинин алкалоидтарының кеңістіктік құрылымы өте күрделі және көп сақиналы диазатетрацикликалық жүйе негізінде құрылады. Бұл алкалоидтар хинолизидин қатарында кездеседі және көбінесе лупинин туысына жататын өсімдіктерден бөлініп алынады. Лупининнің құрылымында 6/6/6/6 сақиналарынан тұратын полициклді жүйе бар, ол молекуланың кеңістіктік конфигурациясына айтарлықтай әсер етеді.

Лупининдер мен оның туындыларының кеңістіктік құрылымы әртүрлі конформацияларда болуы мүмкін, бұл олардың стереохимиялық қасиеттеріне тәуелді. Әртүрлі алмастырғыш топтар (мысалы, гидроксил, карбонил немесе

эфир топтары) лупининнің кеңістіктік құрылымын өзгертуі мүмкін. Бұл молекулалардың конформациялары мен стереохимиясы биологиялық белсенділікке әсер етіп, олардың фармакологиялық қасиеттерін анықтайды.

Лупининнің кеңістіктік құрылымындағы өзгерістер молекулалық изомерия мен конформациялық изомерия түрінде байқалуы мүмкін. Мұндай құрылымдық әртүрлілік алкалоидтардың әртүрлі биологиялық әсерлерін қамтамасыз етіп, оларды ғылыми зерттеулер мен медицинада пайдалану үшін маңызды етеді.

Хинолизидин алкалоидтары табиғатта кең таралған және олардың биологиялық белсенділіктері мен молекулалық құрылымдарын модификациялау мүмкіндігі арқасында табиғи қосылыстар химиясының маңызды бөлігін құрайды. Алғашқы хинолизидин алкалоидтары *Лупинин* туысының өсімдіктерінен табылғандықтан, олар лупинді алкалоидтар деп те аталады. Хинолизидин тобының көпшілігінде 15 көміртек атомы бар молекулалар бар. Қазіргі уақытта бұл топтағы құрылымы анықталған 125 алкалоид белгілі. Оларды бес негізгі топқа бөлуге болады: 1) лупинин; 2) нуфаридин; 3) цитизин; 4) спартеин; 5) матрин.

Бұл алкалоидтар биогенетикалық тұрғыдан бір-бірімен байланысты және өсімдіктерде жиі кездеседі. Олар лупинин, цитизин, спартеин сияқты туындылардан тұрады. Сонымен қатар, хинолизидин алкалоидтары әсіресе Қазақстан мен Орта Азия өсімдіктерінде кеңінен таралған [2, с. 4-668; 7-10].

Лупинин алкалоидының бөлінуі көптеген ғалымдардың назарын аударды. Шмидт пен Герхард әртүрлі лупинин түрлерін зерттей отырып, *Lupinus luteus* өсімдігінде 0,44% алкалоид, *L. angustifolius*-та 0,72%, ал *L. albus*-та 1,11% алкалоид бар екенін анықтаған. Сонымен қатар, *Lupinus luteus* өсімдігін тереңірек зерттегенде, лупинин мен лупинидин алкалоидтары бөлініп алынып, олардың құрылымын сипаттаған.

Лупинге деген қызығушылық оның дәндеріндегі ақуыздың жоғары мөлшері (50%) мен майдың болуына байланысты (20%-ға дейін) [7, р. 4-100]. Лупинин дәндерінде екі немесе одан да көп қос байланысы бар май қышқылдарының көп мөлшері бар. Лупининнің жасыл массасында толық гүлдену кезінде 2,66% ақуыз, ал кептірілген массасында 16,52% ақуыз, дәндерінде 40%-ға дейін ақуыз болады. Лупинин дәндерінде лупинин мен лупинин сияқты ащы алкалоидтар кездеседі (1,7%-ға дейін). Ғалымдар қазіргі таңда лупинин дәндері холестерин деңгейін төмендетіп қана қоймай, қант диабетін емдеуде де пайдалы екендігін дәлелдеді. Лупининнің сары дәндерінде инсулинді алмастыра алатын ерекше ақуыз (гликопротеин) бар, бұл оның диабетке қарсы пайдалы қасиеттерін арттырады.

Лупинин – хинолизидин алкалоидтарының ең қарапайым өкілі, ол басқа хинолизидин алкалоидтарымен бірге табиғатта кездеседі. 1931 жылы А.П. Орехов пен Г.П. Меньшиков ортаазиялық *Anabasis aphylla* L. өсімдігінен лупининді көп мөлшерде бөліп алып, оны сипаттаған. Бұл өсімдік *Chenopodiaceae* тұқымдасына жатады [2, с. 4-670; 11].

Лупинин [1, с. 4-160] – хинолизидиндік алкалоидтардың ең қарапайым өкілі. Оған тән химиялық қасиеттерді келесі түрде сипаттауға болады. Лупининнің молекуласында бірінші реттік спирттік топ бар. Бұл, яғни, молекуладағы оттегі атомы спирт ретінде байланысқанын білдіреді. Лупининнің азот атомы үшінші реттік болып табылады, өйткені ол үш көміртек атомымен байланысқан. Бұл оның үшінші реттік екенін растайды және ол кристалдық иодметилат қосылысын түзеді.

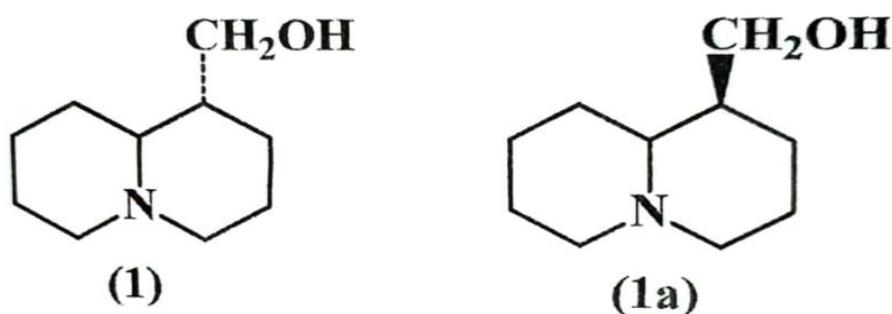
Лупининнің молекуласындағы гидроксильді топ бензоильді және фенилкарбимидті қосылыстармен әрекеттесіп, оның бар екенін көрсетеді. Бұл реакциялар молекуланың спирттік тобын анықтауға көмектеседі.

Лупинин хром қышқылының ерітіндісінде оңай окисленіп, лупинин қышқатын түзеді. Бұл оның спирттік топтарының карбоксилдік топтарға айналу процесін көрсетеді.

Осылайша, лупинин хинолизидиндік алкалоидтардың химиялық қасиеттерін зерттеуде маңызды үлгі болып табылады.

Лупинин (1) мен эпилупинин (1a) — транс-хинолизидиндік жүйені қамтитын алкалоидтар, бірақ олар оксиметильді топтың конфигурациясымен ерекшеленеді:

Оксиметильді топтың конфигурациясы лупининде (1) оксиметильді топ аксиальды орналасқан, яғни ол сақинаның осі бойымен бағытталған. Ал эпилупининде (1a) оксиметильді топ экваториальды орналасқан, яғни ол сақина осіне перпендикуляр бағытта болады, бұл молекуланың кеңістіктік құрылымын және химиялық қасиеттерін өзгертеді (1.4-сурет).



Сурет 1.4 – Лупинин (1) мен эпилупинин (1a)

Физикалық қасиеттері: лупинин (1) петролейлі эфирден ромбиктер түрінде кристалданады, оның балқу температурасы 67-69°C құрайды. Лупининнің қайнау температурасы 269-270°C. Оның оптикалық айналу бұрышы $[\alpha] = -19^\circ$ (20°C температурада), бұл оның оптикалық белсенділігін көрсетеді.

Химиялық қасиеттері: лупинин (1) – күшті негіз, сондықтан ол аммиакты оның тұздарынан ығыстыра алады. Бұл оның жоғары негіздік қасиеттерін растайды. Лупинин (1) суда және басқа органикалық еріткіштерде жақсы ериді, бұл оның полярлы екенін көрсетеді. Лупинин (1) кристалданатын тұздар түзеді, бұл олардың алынуы мен талдауын жеңілдетеді.

Осылайша, лупинин мен эпилупинин, құрылымдық изомерлер бола тұра, кеңістіктік конфигурациясының айырмашылықтары олардың физикалық және химиялық қасиеттеріне әсер етеді [12].

Қарапайым хинолизидинді алкалоид – лупинин (1) және оның эпимері – эпилупинин (1a) [12, с. 4-286] үшінші реттік негіздер болып табылады, құрамында бастапқы спирт тобы бар. Лупинин (1) мен эпилупинин (1a) стереоизомерлер, және эпилупинин (1a) тұрақтырақ, яғни лупинин эпимеризация процесі арқылы эпилупининге (1a) айнала алады.

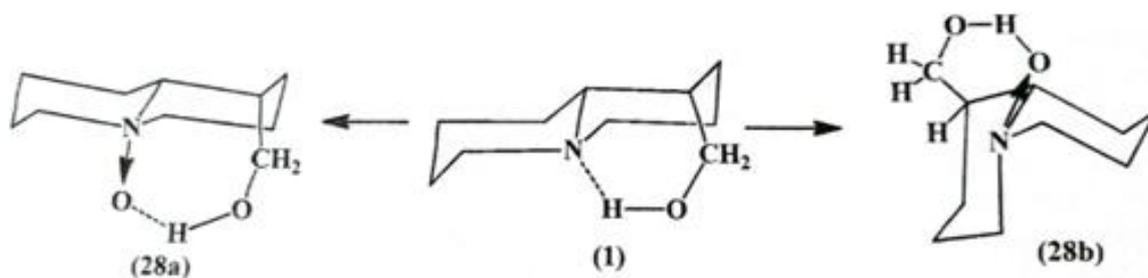
[13, 14] зерттеулеріне сәйкес, лупинин натрий металының қатысуымен бензолда қыздырылған кезде ішінара изомерленеді. Әр түрлі еріткіштер мен температура жағдайларында эпимеризация реакциясын зерттеу нәтижесінде Мнацаканын және оның әріптестері [15], кейіннен Қасымов [16] лупининнің эпилупининге толық айналуы *m*- немесе *o*- ксилолда қыздыру арқылы жүзеге асатынын анықтады.

Авторлар [15, с. 68-70; 16, с. 3-19] лупинин мен эпилупининнің мөлшерлік қатынасы мен қоспаның меншікті айналу бұрышы арасында тікелей байланыс бар екенін көрсетті. Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде, қоспадағы лупинин мен эпилупининнің пайыздық мөлшері меншікті айналу бұрышына тікелей тәуелді екені анықталды. Осыған байланысты эпимеризация процесі кезінде олардың сандық қатынасын анықтау үшін поляриметриялық әдіс ұсынылды.

Лупининнің эпилупининге эпимеризациясы *m*-ксилолда жоғары температурада 72% өнімділікпен өтетіні анықталды. Гидроксил тобының α -позициясында сутек атомы бар оптикалық белсенді спирттердің эпимеризациясы альдегидтердің қатысуымен жүретін тотығу-тотықсыздану процесі ретінде қарастырылады.

Шын мәнінде, лупининнің эпилупининге айналуы альдегидтер қосылғаннан кейін ғана жылдамдайды. Лупининді эпилупининге изомерлеу үшін альдегидтердің қатысуымен жүретін Меервейн–Пандорф реакциясына ұқсас гидридті көшу механизмі іске асады.

Лупининнің эпимеризациясы Вильштеттер әдісімен окисленген кезде де жүреді [17]. Бұл жағдайда L- және D-формаларынан тұратын лупининовая қышқылының қоспасы пайда болатыны көрсетілген [18].

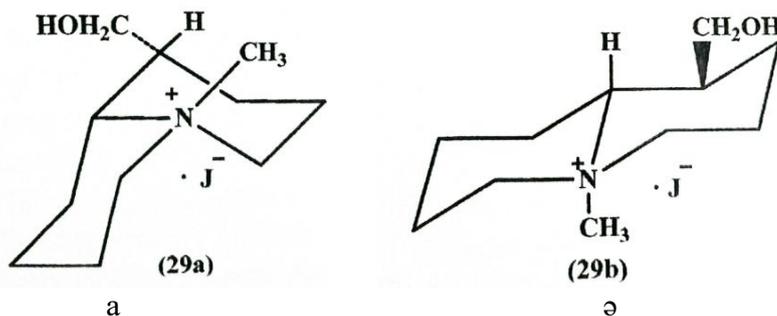


Сурет 1.5 – Лупининнің екі изомерлік N-оксидті (28a және 28b) түзіп, оларды ерігіштік арқылы бөлінуі

Ескерту – Әдебиет негізінде құралған [19]

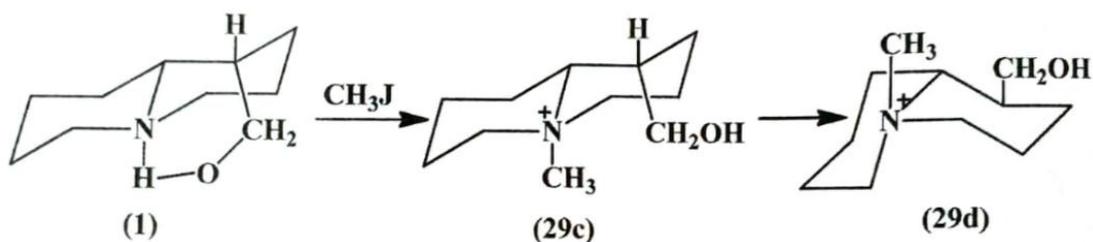
1.5-суретте, эпимеризация негізінен C7 атомында өтеді, бұл лупининовая қышқылының оң айналатын формасы – D-эпи-лупининды қышқылының түзілуіне алып келеді.

Лупинин туындыларының стереохимиясын зерттеуге қатысты (1.6-сурет) қызықты жұмыстар [20] жарияланған. Мысалы, лупинин мен эпилупининнің йодметилаттарының кеңістіктік модельдерін зерттеу негізінде лупининнің йодметилатында (29a) сақина қосылыстарының цис-конфигурациясы бар екендігін, ал эпилупининнің йодметилатында (29b) транс-конфигурациясы бар екенін анықтады (1.6-сурет).



Сурет 1.6 – Лупининнің (29a) йодметилатында сақиналардың өзара орналасуы *цис*-конфигурацияға, ал эпилупининнің (29b) йодметилатында – *транс*-конфигурацияға сәйкес келетін кеңістіктік модельдері

Азот атомына алмастырушы топ енгізгенде, лупининдегі оксиметильді топ 1,3-диаксиальды өзара әрекеттесуін (29c) бастан кешіреді (1.7-сурет). Бұл өзара әрекеттесу нәтижесінде хинолизидин молекуласының конфигурациясы транс-дан цис-ке ауысып, бұл өзара әрекеттесу жойылады. Осы кезде оксиметильді топ экваториальды орналасуға өтеді (29d).



Сурет 1.7 – Азот атомына алмастырушы топ енгізгенде лупинин молекуласындағы оксиметильді топтың 1,3-диаксиальды өзара әрекеттесуі (29c) және оның нәтижесінде конфигурацияның *транс*-тан *цис*-ке ауысып, оксиметильді топтың экваториальды орналасуға өтуі (29d)

Ратуский, Рейзер және Шторм [21] зерттеулерінде лупинин (1) және оның құрылымдық изомері (1:a) аксиальды оксиметильді топтың айналуын тежеп, сутектік байланыстардың әсерінен дипольдік моментінің үлкен мәнін көрсететінін дәлелдеді. Бұл факт лупининнің аксиальды оксиметильді тобының

цис-орналасуын және азот атомының бос потенциалды валенттілігін нақты көрсетеді. Мұндай стереоөзгерістердің нәтижесінде молекула ішінде сутектік байланыс түзіледі, бұл тек гидроксильді топтың сутегі атомы мен азот атомының бос электронды жұбы арасындағы максималды жақындасу кезінде ғана орын алады.

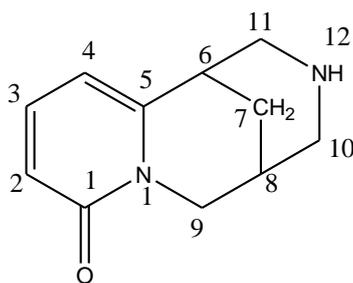
Бастапқы спирт тобы бар лупинин (1) және оның эпимері эпилупинин (1a) үшінші реттік негіздер болып табылады және стереоизомерлер болып табылады. Соңғысы термодинамикалық тұрғыдан тұрақтырақ, яғни лупинин изомеризация процесі арқылы эпилупининге айналуы мүмкін [22-25].

[26] зерттеуінде жаңа биологиялық белсенді заттарды синтездеу үшін жиі қолданылатын (-)-лупинин мен оның диастереомері (+) - эпилупинин, сондай-ақ (+) - лупинин мен (-) - эпилупинин изомерлерінің кванттық-химиялық молекулалық моделдеу жұмысы жүргізілген. Зерттеу барысында төрт молекуланың тепе-теңдік геометриясы, энергетикалық, электрондық және спектрлік *сипаттамаларына* газ фазасында теориялық есептеулер жүргізілген.

1.2 Цитизин алкалоидының және оның туындыларының кеңістіктік құрылымы

Цитизин алкалоиды зерттеушілердің назарын әлі де өзіне аударады, себебі оның құрылымында қосарланған байланыстар, екінші реттік амин тобы және амидтік функциялар бар, олар үш циклден тұратын көлемді молекуланың фрагменттері болып табылады, бұл циклдар бір-бірімен байланысқан.

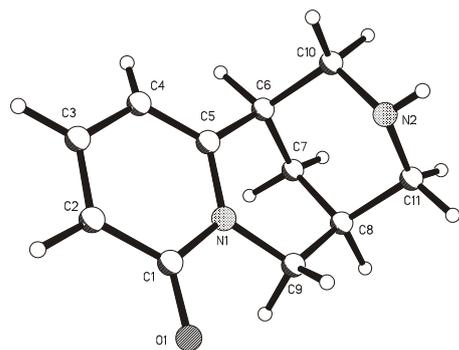
Зерттеу нәтижелері бойынша молекуланың негізгі қаңқасындағы циклдердің конформациясы ұқсас екені анықталды: дигидропиридин циклі – жазық, тетрагидропиридин циклі – «диван» тәрізді, мұнда көпірлі C8 атомы қалған атомдар жазықтығынан шығып тұрады, ал пиперидин циклі – «орындық» конформациясын қабылдайды (1.8-сурет).



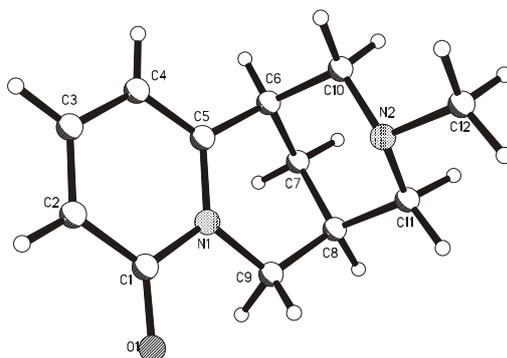
Сурет 1.8 – (-)-Цитизиннің (Ц1) биологиялық белсенділігі мен оның құрылымы арасындағы байланысты анықтау мақсатында үш тәуелсіз зерттеу тобы рентгенқұрылымдық талдауы

Ескерту – Әдебиет негізінде құралған [27-29]

Сонымен қатар, А.А. Фрир және оның әріптестері N-метилцитизиннің (Ц2) құрылымын зерттеп, оның циклдік конформациясы Ц1-мен бірдей екенін анықтады [27, p. 1119-1121] (1.9, 1.10-суреттер).

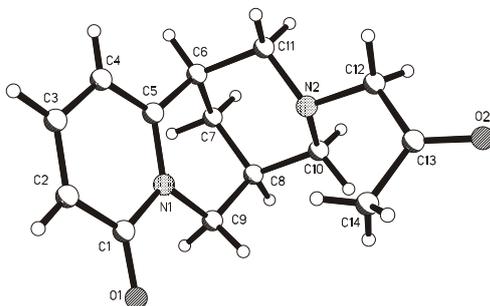


Сурет 1.9 – (-)-цитизиннің (Ц1) молекулалық құрылымының сызбасы

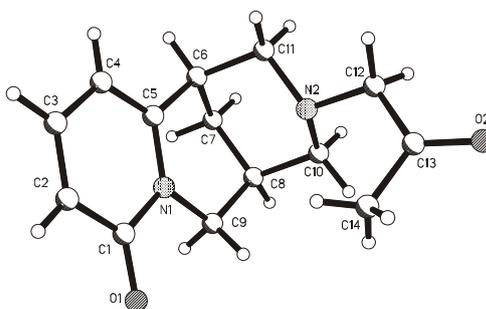


Сурет 1.10 – (-)-N-метилцитизиннің (Ц2) молекулалық құрылымының сызбасы

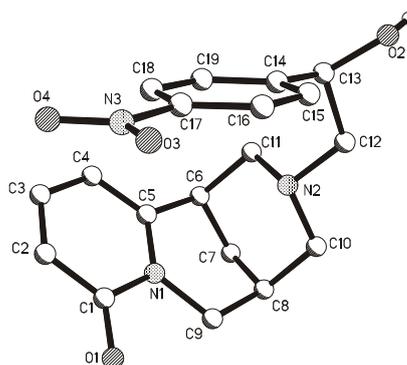
Бұрын рентгенқұрылымдық талдау (РКТ) әдісімен органикалық синтез және көмір химиясы институтында синтезделген бес қосылыстың құрылымы анықталған: N-ацетонилцитизин (Ц3) [27, р. 1119-1121] (1.11-сурет), N-цитизинилсірке қышқылының метил эфирі (Ц4) [30] (1.12-сурет), 1-п-нитрофенил-2-цитизинилэтанол (Ц5) [31] (1.13-сурет), N-цианометилцитизин (Ц6) [32] (1.14-сурет) және O,O-диметил-N-цитизиниламидофосфат (Ц7) [33] (1.15-сурет).



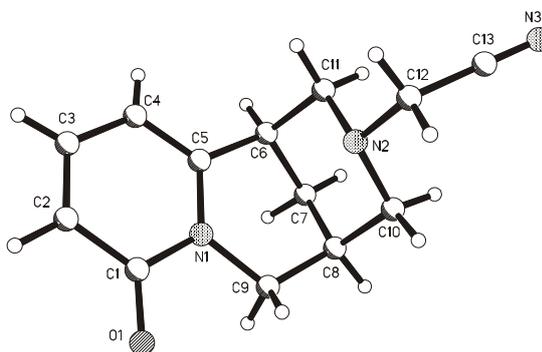
Сурет 1.11 – N-ацетонилцитизин (Ц3) молекуласының құрылысы



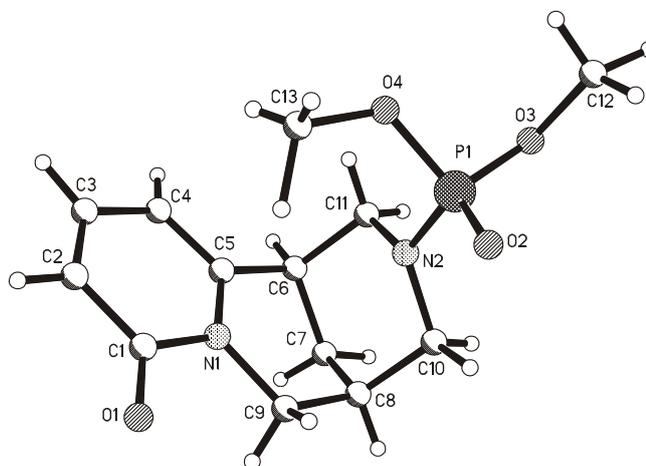
Сурет 1.12 – N-цитизинил сірке қышқылы метил эфирі (C4) молекуласының құрылысы



Сурет 1.13 – 1-р-нитрофенил-2-цитизинилетанол (C5) молекуласының құрылысы



Сурет 1.14 – N-дианметилцитизин (C6) молекуласының құрылысы



Сурет 1.15 ° N-ацетонилцитизиннің (C7) молекулалық құрылымдық сызбасы

Деректерді талдау нәтижесінде Ц1-Ц6 құрылымдарындағы байланыс ұзындықтары мен валенттік бұрыштардың қалыпты мәндерге сәйкес келетіні анықталды [34]. Айта кетерлігі, дигидропиридин циклінде C1C2C3C4C5N1 атомдар арасындағы байланыстар ароматты емес, керісінше, конъюгацияланған қос байланыстар жүйесін құрайды. Олардың ұзындығы стандартты C(Sp²)=C(Sp²) байланысының ұзындығына (1,34 Å) жақын, орташа ауытқу 0,04 Å (1.1-кесте).

Сонымен қатар, C1-C2 және C3-C4 байланыстарының ұзындықтары (орташа мәндері 1,420 және 1,402 Å) C(Sp²)-C(Sp²) байланысының стандартты диапазонына (1,40-1,43 Å) сәйкес келеді. Жалпы, цитизин молекуласында осы циклдегі қос және бір байланыстар оның туындыларымен салыстырғанда бір-біріне жақынырақ. Алайда, электрондық тығыздық негізінен қос байланыстарда шоғырланған.

Кесте 1.1 – Цитизин және оның туындыларының дигидропиридин цикліндегі байланыс ұзындықтары (Å)

Құрылым	Торсиондық бұрыштар					
	N1-C1	C1-C2	C2-C3	C3-C4	C4-C5	C5-N1
Ц1[52]	1.405	1.424	1.381	1.399	1.357	1.388
Ц1[53]	1.427	1.409	1.394	1.402	1.356	1.371
Ц1[54]	1.405	1.418	1.355	1.392	1.367	1.374
Ц2	1.401	1.425	1.349	1.401	1.349	1.382
Ц3	1.413	1.424	1.352	1.404	1.360	1.377
Ц4	1.390	1.406	1.323	1.412	1.368	1.371
Ц5	1.402	1.409	1.344	1.402	1.354	1.373
Ц6	1.396	1.431	1.342	1.401	1.362	1.374
Ц7	1.402	1.430	1.346	1.407	1.368	1.371
d _{ср}	1.405	1.420	1.354	1.402	1.360	1.376

Ц1-Ц7 құрылымдарындағы дигидропиридин циклі C2-C4 және C4-C5 қос байланыстарының, сондай-ақ C2=O1 кетон тобының әсерінен тұрақтанып, жазық пішінге ие болады. Цикл атомдары бір жазықтықта орналасқан, дәлдігі ±0,01 Å, ал оттегі атомы бұл жазықтықтан шамамен ±0,08 Å-ға ауытқиды.

Ц1 құрылымындағы тетрагидропиридин циклі (N1C5C6C7C8C9) симметрияның жалғыз элементі ретінде N1 және C8 атомдары арқылы өтетін жазықтықпен сипатталады. Бұл жазықтыққа қатысты симметрия жоғары дәлдікпен орындалады ($\Delta C S 7 = 0.9-2.4^\circ$). C7 көпірлік атомы осы жазықтықтан шамамен 0.7–0.8 Å-ға ығысқан. Цикл ішіндегі N1–C5 және N1–C9 байланыстары бойындағы торсиондық бұрыштар 6–10° диапазонында орналасқан (1.2-кесте).

Ц2-Ц6 қосылыстарында торсиондық бұрыштардың Ц1 құрылымындағы «идеалды» мәндерден ауытқуы әсіресе C8-C9 байланысында байқалады ($\Delta \varphi_{\max} = 9.9^\circ$). Бұл циклдің симметриясы екіншілік амин тобының сутегі атомы әртүрлі орынбасушылармен алмастырылғандықтан айтарлықтай бұзылады. Сонымен бірге, циклдің асимметриясы N12 атомына бекітілген көлемді

орынбасушылардың әсеріне айтарлықтай ұшырамайды. Мысалы, Ц6 құрылымында ацетонитрил тобы асимметрия параметрін $8,4^\circ$ -қа дейін арттырады, ал Ц7 құрылымындағы одан да үлкен диметоксифосфорил тобы бұл мәнді $2,7^\circ$ -қа дейін төмендетеді.

Кесте 1.2 – Цитизин және оның туындыларының тетрагидропиридин цикліндегі торсиондық бұрыштары (градус)

Құрылым	Байланыс бұрышы						ΔC_s^7 (град.)
	1-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-1	
Ц1[60]	-1.6	34.3	-63.9	62.2	-31.1	0.1	2.3
Ц1[61]	-1.1	32.5	-63.4	63.4	-31.4	0.1	0.9
Ц1[62]	-2.5	34.8	-64.1	62.4	-31.4	0.7	2.4
Ц2	-6.0	32.6	-61.3	64.8	-39.8	10.0	5.1
Ц3	-4.5	32.5	-61.7	65.5	-39.5	7.7	4.5
Ц4	-4.6	32.7	-61.8	65.3	-38.4	7.5	4.2
Ц5	-6.4	37.2	-64.1	61.3	-29.6	2.4	5.2
Ц6	-2.9	29.5	-60.3	66.1	-40.7	8.8	8.4
Ц7	-2.8	32.0	-61.8	64.2	-35.7	4.4	2.7

Алайда, пиперидин циклі конформациясының икемділігі кристалдық құрылымдардағы (Ц1-Ц7) асимметрия параметрлерінің айтарлықтай өзгеруіне әкелмейді. Сонымен қатар, С7 және N12 атомдары арқылы өтетін симметрия жазықтығы цитизин туындыларында жақсы сақталады, тек Ц6 құрылымында айтарлықтай ауытқу байқалады (1.3-кесте).

Кесте 1.3 – Цитизин және оның туындыларының пиперидин цикліне тән торсиондық бұрыштары (градус)

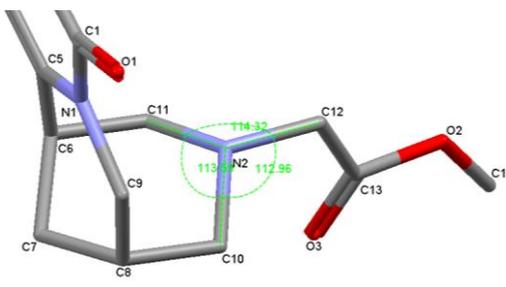
Құрылым	Байланыс бұрышы						ΔC_s^7 (град.)
	6-7	7-8	8-10	10-12	12-11	6-11	
Ц1[52]	60.1	-61.5	61.5	-59.8	58.3	-59.1	1.8
Ц1[53]	58.6	-60.5	61.4	-60.0	58.5	-57.4	2.7
Ц1[54]	60.2	-61.7	62.0	-59.1	57.3	-58.8	2.3
Ц2	60.5	-59.7	59.9	-58.1	58.0	-60.8	0.7
Ц3	60.1	-59.2	60.0	-59.2	59.5	-61.6	1.0
Ц4	60.5	-59.3	60.3	-59.6	60.1	-62.1	1.3
Ц5	59.8	-59.7	58.2	-58.6	59.0	-58.3	0.3
Ц6	60.8	-59.0	57.6	-57.2	59.3	-62.0	3.0
Ц7	60.1	-60.2	59.1	-57.0	56.5	-58.3	0.5

Пиперидин циклі С6С7С8N12С10С11 «кресло» конформациясын қабылдайды ($\Delta C_s^7=0.3-2.5^\circ$). Әдеби деректерге сәйкес, бұл цикл сұйық фазада «ванна» конформациясын да қабылдай алады, ал тетрагидропиридин циклі бұған қарағанда қаттырақ болады. N-метилцитизин үшін бұл жағдайда инверсиялық тосқауыл $9,5$ ккал/моль құрайды (ИК-спектроскопия мәліметтері бойынша) [35].

Жалпы, Ц1-Ц7 құрылымдарындағы пиперидин цикліне тән геометриялық параметрлер бір-біріне ұқсас, ал Ц3, Ц4, Ц5 және Ц7 қосылыстарындағы көлемді орынбасушылардың болуы тіпті торсиондық бұрыштардың айтарлықтай өзгеруіне алып келмейді (1.3-кесте). Ерекшелік ретінде азот атомы N12 маңындағы валенттік бұрыштарды атауға болады, өйткені олар кең ауқымда өзгереді.

Белгілі болғандай, аммиак молекуласы үшбұрышты пирамида пішінін иеленеді, бұл жағдайда Н-Н-Н валенттік бұрышы 107°-қа тең, ал триметиламин молекуласында 108,7° құрайды [6, р. 163]. Цитизин және оның барлық кристалдық құрылымдарында азоттың N12 атомы пирамидалық координациясын сақтайды. Мысалы, Ц1 молекуласында үш тәуелсіз эксперименттік мәліметтер бойынша N12 атомының валенттік бұрыштарының қосындысының $\sum\omega(N12)$ орташа мәні 330,2°-қа тең.

Ц2-Ц7 қосылыстарында $\sum\omega(N12)$ сәл үлкенірек мәндерге ие болса да, азот атомындағы көлемді орынбасушылардың болуы координацияның жазықтыққа көшуіне әкелмейді. Мысалы, Ц2 және Ц4 құрылымдарында $\sum\omega(N12)$ сәйкесінше 331,8° және 340,9° құрайды, бірақ Ц4 құрылымында N12 атомының координациясы әлі де пирамидалық болып қалады (1.16-сурет). Ал Ц7 құрылымында азот атомының координациясы іс жүзінде үшбұрышты-жазық болады $\sum\omega(N12) = 354,8^\circ$ (1.17-сурет).



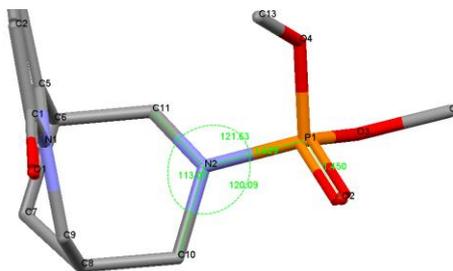
Сурет 1.16 – N-цитизинил сірке қышқылы (Ц4) молекуласындағы N12 атомының координациясы

Жоғарыда айтылғандай, азот атомындағы орынбасушының көлемділігі мен оның координация түрі арасында нақты корреляция байқалмайды. Сондықтан Ц7 құрылымында R1-C(O)-NR211 молекулаларына ұқсас мезомерлік әсер орын алуы мүмкін [36]. Бұл жағдайда электрондық тығыздықтың делокализациясы азот атомындағы валенттік бұрыштардың ұлғаюына, P=O байланысының ұзаруына және P-N байланысының қысқаруына алып келуі тиіс.

Осы мәліметтерді растау мақсатында Кембридж құрылымдық деректер банкі бойынша құрамында X-P(O)(OCH₃)₂ фрагменті бар қосылыстардың сәйкес геометриялық параметрлеріне талдау жүргізілді. Мұнда X – алты мүшелі циклдің құрамына кіретін көміртек немесе азот атомы.

Зерттеу нәтижесінде C-P байланысының орташа ұзындығы 1.797 Å, ал N-P байланысының ұзындығы 1.611 Å екені анықталды. Азот атомының

коваленттік радиусы көміртек атомынан небәрі 0.07 Å кіші болғандықтан [37], N-P байланысының айтарлықтай қысқаруы байқалады. 1.17-суретте көрсетілгендей, Ц7 құрылымындағы бұл байланыс ұзындығы 1.629 Å-ға тең.



Сурет 1.17 – О,О-диметил-N-цитизиниламидофосфат(Ц7) молекуласындағы N12 атомының координациясы

Айта кетерлік жайт, фосфорильді байланыстың ұзаруы байқалмайды, өйткені орташа есеппен алынған C-P=O байланысының ұзындығы 1.455 Å, ал N-P=O байланысының ұзындығы 1.457 Å құрайды, бұл рентгендік құрылымдық талдау қатесінің (0.004 Å) шегінде жатыр. Сонымен қатар, Ц7 құрылымындағы P1=O2 байланысының ұзындығы 1.450(2) Å, яғни орташа мәннен (1.455 Å) сәл қысқа. Бұл R1-C(O)-NR22 молекулаларындағы мезомерлік эффекттің амид тобындағыға қарағанда әлсіз болуымен байланысты болуы мүмкін.

Осылайша, цитизин молекуласы кристалдық күйде циклдердің жеткілікті қатты конформациясын сақтайды. Дигидропиридин циклі жазық конформацияны, тетрагидропиридин циклі $\delta\alpha$ -софа конформациясын, ал пиперидин циклі орындық пішінін қабылдайды. Сонымен қатар, тетрагидропиридин циклі N12 азот атомындағы орынбасушының әсеріне көбірек ұшырайды, бұл оның симметриясына әсер етеді. Ал пиперидин циклі экваториалды бағытталған N12 орынбасушысының көлеміне қарамастан өзінің симметриясын жоғары дәлдікпен сақтайды.

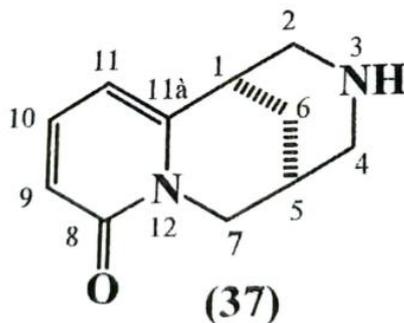
Дегенмен, циклді азот молекуласы мезомерлік әсердің ықпалымен өзінің координациясын өзгерте алады, мысалы, Ц7 молекуласында байқалады.

Цитизин (37) — хинолизидин қатарының алкалоиды, алғаш рет Скотт-Грейем тарапынан ашылып, 1862 жылы раkitник (*Cytisus laburnum*) және термопсис (*Thermopsis lanceolata*) тұқымдарынан бөлініп алынған [2, с. 4-670]. Оны толығымен таза күйінде 1865 жылы Гузман мен Мармэ алған.

Өсімдік шикізатындағы цитизин (37) мөлшері 1,03% (*ulex europaeus*) және 3% (*Sophora tomentosa*) аралығында өзгереді (1.18-сурет). Оның нақты молекулалық формуласы C₁₁H₁₄N₂O тек 1890 жылы, яғни ашылғаннан кейін 28 жыл өткен соң анықталды. Кең таралған *Lanceolate Thermopsis* (*Thermopsis lanceolata*) құрамында цитизиннен басқа анагирин, пахикарпин, термопсин және пиридин туындылары болып табылатын басқа да алкалоидтар бар [12, с. 3-288].

Цитизин медицинада тыныс алу және қан айналымын ынталандырушы ретінде қолданылады. Сонымен қатар, өсімдіктің өзі де (тұнбалар, құрғақ экстракттар түрінде) қолданыс табады [38]. IUPAC жіктелуіне сәйкес,

цитизиннің толық атауы: (1R,5S)-1,2,3,4,5,6-гексагидро-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]-диазоцин-8-он.



Сурет 1.18 - Өсімдік шикізатындағы цитизин

Цитизин – ақ кристалды зат, ацетоннан ромбтық призмалар түрінде кристалданады. Оның балқу температурасы 153°C, қайнау температурасы 218°C/2 мм р.ст., $[\alpha] = -1190$ (су ерітіндісінде). Ол суда, спиртте, ацетонда және хлороформда ериді, бірақ бензол мен эфирде нашар ериді [12, с. 3-288].

Цитизин табиғатта кең таралған. Ол бұршақ тұқымдас (Leguminosae, Ulex, Baptisia, Genista) шамамен 40 өсімдікте, сондай-ақ лупинин (Lupinus), софора (Sophora), құм акациясы (Ammodendron) секілді өсімдіктерде кездеседі. Сонымен қатар, ол алабұта тұқымдасына (Chenopodiaceae), көкнәр тұқымдасына (Papaveraceae) және тұңғиық тұқымдасына (Nymphaeaceae) жататын кейбір өсімдіктерден табылған [39-41]. Бұл өсімдіктер Батыс және Шығыс Сібірде, Қазақстанда, Башқұртстанда, Қырғызстанда, Еділ бойында, төменгі тұзды немесе құмды жерлерде, тасты дала беткейлерінде, егістіктерде және арамшөпті жерлерде таралған. Сонымен қатар, олар Еуропаның көптеген аймақтарында да өседі, бұл олардың шикізат көзі ретінде маңыздылығын арттырады.

Хинолизидинді алкалоидтармен (цитизин, N-метилцитизин, I-лупинин, спартеин, анагирин, люпанин, аммодендрин және т.б.) Fabaceae (Leguminosae) тұқымдасына жататын өсімдіктер бай. Олардың ішінде ерекше орын алатын *Maackia amurensis* – Қиыр Шығыстың бұршақ тұқымдасына жататын жалғыз ағаш өкілі [42]. Бұл өсімдіктің тұқымында алкалоидтардың мөлшері жоғары. Оларды өнеркәсіптік жинау арқылы дәрілік препараттар алуға болады. N-метилцитизин *Maackia amurensis* жас өркендерінің қабығында, сүрегінде және өзек бөлігінде анықталған. Цитизин, аммодендрин және маакиямин тек қабық пен сүреkte кездеседі. Айта кету керек, *Maackia amurensis* жас өркендері гепатопротекторлық әсері бар «Маскар» дәрілік препараты өндірісінде қалдық ретінде пайда болады [43].

Өнеркәсіптік өндірісте цитизиннің негізгі көзі *Thermopsis lanceolata* (жебіршөп) болып табылады, оның тұқымдарындағы алкалоид мөлшері 2,5%-дан кем емес және өсімдік түрі мен жинау уақытына байланысты өзгереді [42, с. 1616-1623].

Авторлар [44] *Thermopsis alterniflora* Regel et Schmalh (кезектесіп гүлдейтін жебіршөп) өсімдігінен цитизин алу үшін оның жер үсті бөлігін шикізат ретінде 3 жылдық даму кезеңінде, гүлдену алдындағы және гүлдену кезеңінде жинау тиімді екенін анықтаған. Сондай-ақ, Гриффит софорасы өсімдігінің жеміс беру кезеңінде жиналған жер үсті бөлігіндегі алкалоидтар зерттелді. *Ammodendron argenteum* (күміс құм акациясы) өсімдігінің жапырақтары, бұтақтары, тұқымдары және бүршіктері әртүрлі вегетациялық кезеңдерде зерттеліп, пахикарпин, аммодрин, цитизин, N-метилцитизин және аргентин анықталды [45, 46]. Авторлар [47] анықтағандай, *Sophora griffithii* Stocks өсімдігінің жер үсті бөлігінде N-метилцитизин, цитизин және пахикарпин мөлшері жоғары болғандықтан, бұл өсімдік аталмыш алкалоидтарды алу көзі ретінде ұсынылады.

Зерттеулерде [48] Нарын өзенінің жайылма аймағында, Қырғызстандағы Таш-Кұмыр қаласы маңында жиналған Гриффит софорасының тамырларындағы цитизин, N-метилцитизин және матрин мөлшері көрсетілген. Өнеркәсіпте цитизин негізінен өсімдік шикізатынан ион алмасу әдісі арқылы алынады. Бұл әдіс көп сатылы және еңбек шығыны жоғары процесс болып табылады. Цитизиннің шығымы небәрі 35-36% құрайды, сондықтан бұл құнды табиғи қосылысты алу процесін қарқындату өзекті мәселе болып қала береді.

Өсімдік шикізатынан цитизинді алу әдістері бірқатар зерттеулерде қарастырылған [39, с. 3-660; 40, с. 3-268; 41, с. 60; 42; 49-50]. Экстрагент ретінде хлороформ, сұйытылған аммиак, этанол, метанол және әртүрлі концентрациялы минералды қышқылдардың су ерітінділері қолданылған [51] зерттеуінде экстрагент табиғатының (минералды қышқылдардың су ерітінділері, сілтілендірілген керосин, «Твин-80» ПАВ су ерітіндісі, су) цитизин мен басқа да алкалоидтарды алу процесіне әсері салыстырмалы түрде зерттелді. Су ең тиімді экстрагент болып табылып, цитизин шығымы 42%-ға жеткен.

[51, р. 4-448] зерттеуінде сұйытылған аммиакты экстрагент ретінде пайдалана отырып, *Thermopsis lanceolata* тұқымынан, *Thermopsis alterniflora* шөбінен және *Sophora* өркендерінен цитизин алу әдісі жасалған. Бұл экстракция процесін оңайлатып, цитизин шығымын арттырады. Осы әдіс бойынша алдымен алкалоидтар 33-35 °С температурада тұндырылды. Шикізатты төрт рет 1-1,5 сағат бойы тұндырғанда, цитизинді алу тиімділігі 91-95%-ға жеткен.

2 ТЕОРИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ

Соңғы жиырма жылдағы кванттық химия саласындағы маңызды жетістіктер 1998 жылы химия бойынша Нобель сыйлығын беру арқылы жоғары бағаланды. Вальтер Кон тығыздық функционалы теориясын дамытудағы еңбегі үшін, ал Джон Попл кванттық-химиялық есептеу әдістерін жетілдіргені үшін марапатталды. Сонымен қатар, есептеу техникасының қарқынды дамуы кванттық-химиялық есептеулерді химия мен оған шектес ғылым салаларында маңызды зерттеу құралына айналдырды. Бүгінде бұл әдістер іргелі және қолданбалы ғылыми мәселелерді шешуде кеңінен қолданылады [41, с. 60; 42; 49, р. 3-520; 50, р. 3-510; 52, р. 3-448; 52-56].

Молекулалық жүйелердің құрылымы мен қасиеттерін теориялық тұрғыдан зерттеу көбінесе олардың негізгі және қозған электрондық күйлерінің адиабаттық потенциалдық энергия беттерін талдауға негізделеді. Кванттық-химиялық есептеулер көмегімен тек күрделі молекулалардың құрылымын және химиялық байланыстардың табиғатын сипаттап қана қоймай, сонымен бірге молекулааралық өзара әрекеттесулерді зерттеп, табиғи қосылыстардың ерекшеліктерін тереңірек түсінуге болады.

Бүгінде кванттық химия әдістерінің дамуы екі негізгі бағытта жүзеге асуда. Біріншісі – эмпирикалық емес тәсіл, ол эксперименттік деректерге барынша тәуелсіз болып, зерттелетін жүйедегі барлық электрон орбитальдарын ескере отырып, толық есептеулер жүргізуге бағытталған.

Екінші бағыт – жартылай эмпирикалық әдістерді қолдану. Бұл әдістер есептеулерді жеңілдету үшін қосымша жуықтаулар енгізеді, тек валенттік электрондарды қарастырады және тәжірибеден немесе теориялық есептеулерден алынған параметрлерді пайдаланады.

Көпатамды молекулаларды зерттеу үшін жүргізілетін барлық есептеулер Шредингер (2.1) теңдеуінің жуықталған шешімдеріне негізделеді [57].

$$\left(-\frac{\hbar^2}{2} \sum_{\alpha=1}^N \frac{1}{M_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 + V_{\text{яя}} + V_{\text{яэ}} + V_{\text{ээ}} \right) \times \Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = E\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}), \quad (2.1)$$

мұнда $V_{\text{яя}}$ – ядролардың тебілу энергиясы;

$V_{\text{яэ}}$ – электрондардың ядроларға тартылу энергиясы;

$V_{\text{ээ}}$ – электрондардың өзара тебілу энергиясы.

Борн-Оппенгеймердің адиабаттық жуықтауын ескере отырып (2.2):

$$\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \Psi_{\text{э}}(\mathbf{r}, \mathbf{R})\Psi_{\text{я}}(\mathbf{R}) \quad (2.2)$$

(2.1) теңдеуі келесі түрде жазылады (2.3):

$$\left(-\frac{\hbar^2}{2} \sum_{\alpha=1}^N \frac{1}{M_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 + V_{\text{яя}} + V_{\text{яэ}} + V_{\text{ээ}} \right) \times \Psi_{\text{э}}(\mathbf{r}, \mathbf{R})\Psi_{\text{я}}(\mathbf{R}) = E\Psi_{\text{э}}(\mathbf{r}, \mathbf{R})\Psi_{\text{я}}(\mathbf{R}), \quad (2.3)$$

Молекуланың толық энергиясы E ядролардың тұрақты конфигурациясында есептелген электрондық энергия мен ядролардың тербелмелі-айналмалы қозғалысының энергиясының қосындысынан тұрады.

Вариациялық принципке сүйене отырып, Фок φ_1 орбитальдері үшін теңдеулер жүйесін қорытып шығарды, оны өзіне-өзі келісетін өріс теңдеуі (ӨӨК) деп атайды. Кванттық химиядағы көптеген әдістер Хартри-Фок (ХФ) немесе өзін-өзі келісетін өріс (ӨӨК) жуықтауына негізделген. Бұл тәсілге сәйкес, молекулалық жүйедегі электрон қозғалысы қалған электрондардың орташа потенциалына тәуелді болады.

Орбитальдерді φ_1 шекті базистік функциялар жиыны η_i бойынша жіктеу арқылы Хартри-Фок-Рутан (2.4) теңдеуі алынады:

$$\varphi_i = \sum c_i \eta_i \quad (2.4)$$

Хартри-Фоктың өзін-өзі келісетін өріс (ӨӨК) теориясы молекуланың толық энергиясының негізгі бөлігін (~99%) сипаттайды. Алайда қалған ~1% энергия химиялық байланыс түзілуі үшін шешуші мәнге ие. Бұл айырмашылық электрондардың бір-бірімен лезде әсерлесуін елемеудің салдарынан пайда болады және электрондық корреляция энергиясы деп аталады. Ол молекуланың нақты энергиясы мен (ӨӨК) теориясы бойынша есептелген энергия арасындағы айырмашылық ретінде анықталады.

Бұл кемшілікті түзету үшін электрондық корреляция энергиясын есепке алатын әртүрлі әдістер жасалған, олардың қатарына мыналар кіреді: жалпыланған валенттік байланыс әдісі (GVB), конфигурациялық өзара әрекеттесу әдісі (CI), көпконфигурациялық өзін-өзі келісетін өріс әдісі (mcsf), ықпал ету теориясы (perturbation theory), тәуелсіз электрондық жұптар жуықтауы (іера), байланысқан кластерлер жуықтауы (ССА), толық белсенді кеңістікке негізделген екінші ретті ықпал ету теориясы, тығыздық функционалы әдістері (DFT), кванттық Монте-Карло әдістері (QMC). Кванттық-химиялық әдістер туралы толығырақ мәліметті авторлардың еңбектерінен табуға болады [58-63].

Эмпирикалық емес есептеулер жүргізгенде, компьютерлік уақыттың басым бөлігі (~70%) электрондардың өзара әсерлесу интегралдарын $\mu\nu|\lambda\sigma$ есептеуге жұмсалады. Молекула өлшемі ұлғайған сайын, мұндай интегралдардың саны кемінде N^4 , N еселенеді, мұндағы N – атомдық орбитальдар (АО) базисінің өлшемі. Осыған байланысты есептеу уақыты мен құны да айтарлықтай артады. Үлкен есептеу шығындарын азайту мақсатында кейбір қарапайымдатылған әдістер жасалды. Бұл тәсілдерде күрделі интегралдық есептеулер тәжірибелік мәндермен немесе жуық параметрлермен алмастырылады. Мұндай параметрлер: эксперименттік деректерден алынған шамалар (мысалы, атомдардың әртүрлі валенттік күйлеріндегі иондану потенциалдары), физикалық мағынасы жоқ, бірақ есептеулерді тәжірибелік

нәтижелермен сәйкестендіруге мүмкіндік беретін арнайы таңдалған параметрлер.

Сонымен қатар, осы параметрлерді қолданатын жуықтау әдістері өзара әсерлесу интегралдарын есептеуді жеңілдету үшін пайдаланылады.

Осындай тәсілдерге негізделген есептеу әдістері жартылай эмпирикалық әдістер деп аталады. Жартылай эмпирикалық әдістерде қолданылатын параметрлеу тәсілі есептеулерде қандай параметрлер және қандай интегралдарды жуықтау теңдеулері қолданылатынын анықтайды. Электрондардың өзара әсерлесуін сипаттайтын интегралдарды елемеудің әртүрлі деңгейлері жартылай эмпирикалық әдістердің иерархиясын қалыптастырады.

Жартылай эмпирикалық әдістердің әртүрлі нұсқалары бар, олардың айырмашылықтары Фок операторының матрицалық элементтерін есептеу тәсіліне негізделген. Бұл әдістер нөлдік дифференциалдық қабаттасуды (ZDO), сондай-ақ ядролық, кулондық және алмасу интегралдарын жуықтау әдістерін қолданады. Осыған байланысты жартылай эмпирикалық әдістердің кең таралған модификациялары мыналар: INDO/1,2,S, CNDO/1,2, MINDO/1,2,3, MNDO, AM1, PM3, MP2, Хюккель және басқа да әдістер.

Әрбір әдіс есептеу нәтижесінде белгілі бір электрондық немесе спектрлік сипаттамаларды алуға мүмкіндік береді, және олардың мәндері көбінесе тәжірибелік нәтижелермен жақсы сәйкеседі. Мысалы, MINDO/3 әдісі молекулалардың геометриялық параметрлерін дәл сипаттайды, алайда түзілу энергиясы мен қозған күйлер энергиясын жеткілікті түрде дұрыс есептемейді.

Қозған күйлерді сипаттау үшін есептеулерде виртуалды молекулалық орбитальдар қолданылады. Бұл әдіс конфигурациялық өзара әрекеттесу (КӨӨ) қағидасына негізделген, онда электрондар бірлік, екілік немесе көптік қоздыру арқылы толтырылған орбитальдардан бос орбитальдарға өтеді. Осылайша, спектрлік сипаттамалар мен ауысу моменттері есептеледі.

Алайда, жартылай эмпирикалық әдістер молекулалардың барлық физикалық және химиялық қасиеттерін бір уақытта дәл сипаттай алмайды.

– біріншіден, есептеулерді жеңілдету үшін енгізілген жуықтаулар есептеу нәтижелерінің дәлдігін төмендетуі мүмкін;

– екіншіден, әдістердегі параметрлер әдетте бір немесе бірнеше қасиеттерді барынша дұрыс сипаттауға бағытталып таңдалады.

Сондықтан, әртүрлі параметрлеу тәсілдері жасалған, олардың әрқайсысы белгілі бір қасиетті немесе қасиеттер тобын барынша дәл сипаттауға арналған [64].

2.1 Тығыздық функциясы теориясы

Эмпирикалық емес әдістерде матрицалық элементтерді аналитикалық түрде есептеу жүргізіледі. Көпшілік бұл әдістерді дәл есептеулер ретінде қабылдауы мүмкін, бірақ шын мәнінде олар да электронды көпденелік жүйелерді жеңілдету үшін белгілі бір жуықтауларды қолданады.

Бұл әдістер анағұрлым толық және егжей-тегжейлі есептеулер жүргізуге мүмкіндік береді, бірақ есептеу уақыты мен ресурстық шығындары жартылай эмпирикалық әдістермен салыстырғанда әлдеқайда жоғары [65].

Эмпирикалық емес әдістерде электрондар мен атом ядроларының өзара әрекеттесуін сипаттайтын барлық матрицалық элементтер белгілі бір атомдық орбитальдар (АО) базисінде аналитикалық интегралдар арқылы есептеледі.

Эмпирикалық емес әдістерде есептеулердің дәлдігі таңдалған базистік жиынға тікелей байланысты.

Қазіргі уақытта органикалық қосылыстардың реакциялық қабілеті мен құрылымын зерттеу үшін Попл және оның әріптестері әзірлеген базистер ең жиі қолданылады: Минималды базистік жиын – STO-NG [66], Валенттік деңгейлері бөлінген базистер – 3-21G [67], 4-31G [68, 69], 6-31G, 6-311G [70], Поляризациялық орбитальдары бар базистер – 6-31G* және 6-31G** Диффузиялық s - және p - орбитальдары енгізілген базистер – 6-31+G және 6-31++G [57, p. 4-478].

Бұл базистер молекулалардың электрондық құрылымын дәлірек сипаттауға және есептеулердің сенімділігін арттыруға көмектеседі.

6-31+G және 6-31++G – қосымша диффузиялық s - және p - орбитальдары бар базистер, олар аниондардың физика-химиялық параметрлерін кванттық-химиялық есептеулерде қолдануға арналған.

Анион түзілуі кезінде бейтарап молекуланың молекулалық орбитальдары (МО) кеңірек таралады (диффузияланады). Валенттік деңгейлері бөлінген кәдімгі базистер (бейтарап молекулаларға лайықталған) бұл эффектіні дәл сипаттай алмайды, сондықтан аниондарға жүргізілетін есептеулердің дәлдігі күрт төмендейді.

Есептеулердің дәлдігін арттырудың ең тиімді жолы – базиске қосымша диффузиялық s және p орбитальдарын енгізу. Бұл әдіс есептеу ресурстарының шығынын бар болғаны 1,5 есеге ғана арттырады, бірақ аниондарға арналған кванттық-химиялық есептеулердің дәлдігін айтарлықтай жақсартады.

Сонымен қатар, поляризациялық орбитальдары бар базистерді де аниондарды зерттеуде қолдануға болады, өйткені p-элементтердегі d-орбитальдар мен сутектегі p-орбитальдар да диффузиялық сипатқа ие. Алайда, мұндай базистерді пайдалану есептеу уақытының одан да көбірек артуына әкеледі [65, p. 207-321].

Химиялық жүйелердің қасиеттерін жақсы сипаттайтын икемді базистер валенттілік деңгейлері бөлінген базистерге бір уақытта поляризациялық және диффузиялық функцияларды қосу арқылы алынады. Мұндай кеңейтілген базистердің мысалдарына мыналар жатады: 3-21+G*, 6-31+G(d,p), 6-311++G(3df, 2p).

Осылайша, барлық неэмпирикалық кванттық-химиялық әдістер белгілі бір дәрежеде жуықтаулы сипатқа ие, ал олардың нәтижелері базистің таңдалуына айтарлықтай тәуелді.

Базистік функциялар санының артуы молекулалардағы электрондық тығыздықтың таралуын дәлірек сипаттауға, сондай-ақ химиялық реакциялар

кезіндегі оның өзгерісін нақтырақ көрсетуге мүмкіндік береді.

Теориялық тұрғыдан, базисті Хартри-Фок шегіне дейін кеңейту қажет. Бірақ бұл тек қарапайым молекулалар үшін мүмкін. Күрделі қосылыстар үшін есептеу дәлдігі мен компьютерлік ресурстардың шығыны (есептеу уақыты мен құны) арасындағы оңтайлы тепе-теңдікті табуға тура келеді.

Сонымен қатар, Хартри-Фок (ӨӨК) әдісін қолдану есептеу нәтижелерінде елеулі қателіктерге алып келуі мүмкін. Бұл әдісте электронның кеңістіктегі белгілі бір нүктеде болу ықтималдығы басқа электрондардың орналасуына байланысты емес деп қарастырылады. Басқаша айтқанда, электрондардың қозғалысы бір-біріне тәуелсіз деп есептеледі, ал олардың таралуы бірэлектрондық толқындық функциялармен сипатталады.

Нақты жүйеде бірдей спинге ие электрондар бір ғана нүктеде емес, жалпы бір-біріне жақын орналасудан да қашады. Олардың қозғалысы бірлескен сипатқа ие, яғни бір электронның орны мен қозғалысы басқа электрондардың орналасуына әсер етеді.

Бұл құбылыс электрондық корреляция деп аталады. Оны есептеуде елемеу электрондардың өзара әрекеттесу энергиясын артық бағалауға, соның салдарынан молекуланың толық энергиясын шынайы мәнінен жоғары есептеуге әкеледі [65, p. 207-321].

Кванттық-химиялық есептеулердің алғашқы кезеңі – зерттелетін қосылыстардың геометриялық құрылымын анықтау. Бұл есептеулер тұрақты молекулаларға ғана емес, сондай-ақ қысқа өмір сүретін аралық өнімдер мен ауысу күйлеріне де қолданылады. Авторлардың [60, p. 3-1084; 64, p. 51-77] еңбектерінде таңдалған әдіс пен базистің дәлдікке қалай әсер ететіні көрсетілген.

Атомаралық қашықтықтарды есептеу кезінде, минималды және валентті-ажыратылған базис қолданылған есептеулер эксперименттік деректермен жақсы сәйкестік көрсетеді. Алайда, базисті кеңейткен сайын есептелген арақашықтықтар эксперименттік мәндерден төмен болады. Электрондық корреляцияны есепке алу валентті байланыстардың ұзындығын арттырып, есептеу қателіктерін азайтады.

Валенттік бұрыштарды есептеу кезінде молекуладағы жалғыз электрондық жұптардың бар-жоғын ескеру қажет. Егер молекулада жалғыз электрондық жұптар болса, поляризациялық орбитальдарды базиске қосу маңызды.

Кейбір реакциялар үшін қорытынды өнімдердің шығымы мен реакциялық қабілеттілік индекстері арасында жақсы корреляция байқалады. Бұл индекстерге көбінесе атомдық зарядтар, байланыс реттіліктері, шекаралық молекулалық орбитальдардың (МО) энергиялары, шекаралық МО-лардың атомдық орбитальдар (АО) базисіндегі коэффициенттерінің квадраттары (жергілікті электрондық тығыздықтар) және басқа да параметрлер жатады.

Шекаралық МО термині жоғарғы толтырылған және төменгі бос МО-ны білдіреді. Бұл жұмыста біз атомдық зарядтар мен шекаралық МО параметрлерін пайдаландық, сондықтан негізінен осы индекстерге тоқталамыз.

"Атомдағы заряд" ұғымы шартты сипатқа ие. Шын мәнінде, атомда ядро заряды ғана локализацияланған, ал ішкі қабықшалардағы электрондар ядро маңында, ал валенттік электрондар атомаралық кеңістікте орналасады. Кванттық-химиялық есептеулерде атомдық зарядтарды анықтау үшін көбінесе Малликеннің электрондық популяциясын талдау әдісі қолданылады [64, р. 52-78]. Осы жақындау әдісінде атомдағы заряд q_A келесі (2.5) формула бойынша есептеледі:

$$q_A = Z_A - \sum_{i,j \in A} P_{ij} S_{ij} \quad (2.5)$$

мұнда қосынды атом А-ға тиесілі барлық i және j орбитальдары бойынша алынады:

Z_A – ядро заряды;

P_{ij} – зарядтар мен байланыс реттіліктері матрицасы;

S_{ij} – қабаптасу интегралдары матрицасы.

Жартылай эмпирикалық әдістерде есептеулерді жеңілдету мақсатында қарапайымдалған (2.6) формула қолданылады:

$$q_A = Z_A - \sum_{i \in A} P_{ii} \quad (2.6)$$

Малликен тәсілімен есептелген атомдық зарядтар эмпирикалық емес есептеулерде таңдалған базиске, ал жартылай эмпирикалық әдістерде қолданылған есептеу әдісіне қатты тәуелді болады.

Әртүрлі базистерде (эмпирикалық емес) немесе әртүрлі әдістермен (жартылай эмпирикалық) есептелген атомдық зарядтар 1,5–2 есе өзгеруі мүмкін. Алайда сапалық сипаттамалар – зарядтың таңбасы мен салыстырмалы мәні әдетте бірдей сақталады.

Эмпирикалық емес есептеулерде базис ауқымы кеңейген сайын атомдық зарядтардың абсолюттік мәні артады.

Теориялық тұрғыда Малликен тәсілі кез келген базиске қолданылуы мүмкін, бірақ егер базис құрамында күшті диффуздық орбитальдар болса, есептеу нәтижелері сенімсіз болады. Себебі, бұл жағдайда атомға шын мәнінде оған тиесілі емес, кеңістікте алыс орналасқан электрондық тығыздық жатқызылып кетуі мүмкін.

Сондықтан Малликен бойынша электрондық тығыздықты талдау келесі жағдайларда ұсынылмайды: поляризациялық орбитальдар бар базистерде (мысалы, $6-31G$ және $6-31G^*$), диффуздық s және p орбитальдары бар базистерде (мысалы, $3-21+G$) [60, р. 3-560].

Егер химиялық реакция бір сатылы жүрсе немесе оның бірінші сатысы процестің бағытын және соңғы өнімдердің шығымын анықтаса, онда бастапқы реагенттердің электрондық құрылымын есептеп, алынған атомдық зарядтар мен реакция бағыты арасындағы байланысты талдау жеткілікті.

Мысалы, бұл тәсіл ароматты қосылыстардағы электрофильдік және нуклеофильдік орынбасу реакцияларында орынбасушы топтардың әсерін түсіндіру үшін қолданылады.

Алайда, барлық реакциялар үшін мұндай қарапайым корреляцияны орнату мүмкін бола бермейді. Кейбір жағдайларда аралық интермедиаттың электрондық құрылымы мен соңғы өнімдердің шығымдылығы арасында байланыс табуға болады. Мұндай жағдайда кванттық-химиялық есептеулер әртүрлі метастабильді аралық қосылыстар үшін жүргізіліп, олардың ішінен эксперименталды түрде бақыланатын реакция бағытын түсіндіре алатын интермедиаттар іріктеледі.

Бірақ химиялық процестер тек кулондық өзара әрекеттесулермен ғана шектелмейді. Орбитальдық бақылауға бағынатын реакциялар тобы да бар.

Мұндай реакцияларда молекулалардың өзара әрекеттесуінде шекаралық молекулалық орбитальдардың (ШМО) сәйкес келуі басты рөл атқарады. Мысалы, көптеген орынбасу реакцияларында реакция бағытын анықтайтын негізгі фактор – ШМО өзара әрекеттесуі болып табылады.

Сонымен қатар, стерикалық факторлар барлық реакцияларға айтарлықтай әсер етуі мүмкін. Молекулалардың кеңістіктегі орналасуы реакция жылдамдығын және оның бағытын өзгертуі ықтимал.

Ал ерітіндідегі реакциялар үшін сольватация факторы да маңызды рөл атқарады. Еріткіш молекулалары реагенттермен, аралық қосылыстармен және өнімдермен әрекеттесе отырып, олардың энергетикалық тұрақтылығына, демек, реакция механизміне ықпал етеді.

2.2 Спектроскопиялық әдістер мен теориялық модельдеу

Молекулалардың спектроскопиялық қасиеттерін зерттеу қазіргі заманғы химия мен физикада маңызды орын алады. Олар молекулалардың құрылымын, динамикасын, электрондық және тербелмелі күйлерін анықтауға мүмкіндік береді. Спектроскопиялық әдістер – инфрақызыл (ИК), кристалл-резонанс (КР), ультракүлгін–көрінетін (УК), ядролық магниттік резонанс (ЯМР) және басқа да көптеген әдістер – молекуланың ішкі құрылымдық ерекшеліктерін сипаттайды.

Бұл спектрлік мәліметтерді интерпретациялау үшін және эксперименттік нәтижелерді түсіндіру мақсатында теориялық модельдеу әдістері кеңінен қолданылады. Кванттық химияның түрлі әдістері спектроскопиялық параметрлерді есептеуге мүмкіндік береді. Мұндай модельдеу молекулалардың электрондық, тербелмелі және айналмалы күйлерін сипаттап, олардың спектрлік сипаттамаларын болжауға бағытталған.

Қазіргі кезде спектроскопиялық қасиеттерді есептеуде ең кең қолданылатын әдістердің бірі – тығыздық функционалы теориясы (Density Functional Theory, DFT). Бұл әдіс молекулалық жүйелердің энергетикалық және спектроскопиялық сипаттамаларын тиімді және салыстырмалы түрде дәл есептеуге мүмкіндік береді.

Тығыздық функционалы теориясының негізгі физикалық шамасы – электрондық тығыздық $\rho(r)$, ол жүйедегі барлық электрондардың кеңістіктегі

таралуын сипаттайды. Хоэнберг–Кон теоремасы бойынша, молекуланың негізгі күйінің толық энергиясы E_{total} электрондық тығыздықтың функционалы болып табылады, яғни:

$$E_{total}=E_{total}[\rho]$$

Бұл энергия минимумға жеткенде, электрондық тығыздық нақты жүйенің негізгі күйінің тығыздығына тең болады [66, p. 399-444].

Толық энергияның бөлінуі келесідей болады:

$$E_{total}=T+E_{ne}+J+K+E_{nn}$$

мұнда T – электрондардың кинетикалық энергиясы;

E_{ne} – электрондар мен ядролар арасындағы өзара әрекеттесу энергиясы;

J – электрондардың кулондық тебілу энергиясы;

K – электрондардың алмасу энергиясы;

E_{nn} – ядролардың өзара тебілу энергиясы.

Бұл бөлініс кванттық химияда жиі қолданылады, себебі әр компоненттің физикалық мағынасы бар және оларды бөлек есептеу есептеулерді жеңілдетеді [67, p. 63-199].

Кон–Шэм әдісі DFT-тің ең негізгі нұсқасы болып табылады. Онда жүйенің электрондық құрылымы Хартри-Фок әдісіне ұқсас түрде, орбиталар мен олардың энергиялары арқылы анықталады. Бірақ бұл орбиталар тек электрондық тығыздықты барынша дәл сипаттау үшін ғана қолданылады, ал олардың энергиялары толық энергияны есептеуге қажет.

Кон–Шэм теңдеулерін шешу үшін атомдық орбиталардан құралған базистік жиындар қолданылады. Орбиталардың өзі өзіндік келісу процедурасы арқылы итеративті түрде анықталады, бұл процесті өзін-өзі келісетін өріс деп атайды.

Корреляциялық және алмасу энергияларының қосындысы – корреляциялық-алмасу функционалы деп аталады. Оның дәл аналитикалық түрі белгісіз болғандықтан, оны түрлі жуықтаулар арқылы өрнектейді, мысалы:

- жергілікті тығыздық жуықтауы (LDA);
- жалпы градиенттік жуықтау (GGA);
- гибридтік функционалдар.

Гибридтік функционалдар классикалық Хартри-Фок алмасу энергиясын DFT корреляция энергиясымен біріктіреді, бұл көптеген жүйелер үшін дәлдікті арттырады. Ең танымал гибридтік функционалдардың бірі – B3LYP, ол классикалық Беке алмасу функционалы мен Ли-Янг-Парр корреляциялық функционалдарын біріктіреді [68, p. 1347-1362].

Қазіргі кезде спектроскопиялық есептеулерде кеңінен қолданылатын гибридтік DFT әдістерінің бірі – WB97XD функционалы. Бұл әдіс төмендегі ерекшеліктерімен белгілі:

1. Дисперсиялық коррекция: молекулааралық күштерді, әсіресе Ван-дер-Ваальс әсерлерін және π - π өзара әрекеттесулерін нақты модельдеуге мүмкіндік береді [69, p. 299-305].

2. Ұзын арақашықтықтағы алмасу эффектілерін ескеру: қозған күйлер мен УК спектрлерін есептеуде дәлдік жоғары.

3. Поляризация функциялары бар 6-31G(d,p) базистік жиын: молекуланың тербеліс спектрін, соның ішінде ИҚ және КР спектрлерін есептеуде маңызды рөл атқарады.

4. Орташа есептеу ресурстары: WB97XD/6-31G(d,p) комбинациясы есептеу уақытын шамамен ұстап тұрып, дәл нәтиже береді.

Бұл әдіс арқылы спектроскопиялық қасиеттердің модельденуі молекуланың құрылымдық ерекшеліктерін, химиялық ортаның әсерін және молекулааралық өзара әрекеттесулерді ескере отырып, сенімді нәтижелер береді.

Дегенмен, WB97XD/6-31G(d,p) әдісінің де шектеулері бар:

1. Диффузиялық функциялардың жоқтығы: қозған күйлер мен аниондар үшін электрондық тығыздықтың кең таралуын есептеу дәлдігі төмендеуі мүмкін [70, p. A1133-A1137].

2. ЯМР химиялық ығысуларын есептеуде шектеулер: мұндай есептеулерде әдетте үлкенірек базистік жиындар қажет, бұл есептеу шығындарын арттырады.

3. Спектроскопиялық жиіліктерді түзету қажеттілігі: көп жағдайда спектрлік жиіліктерге шкалалау коэффициенттерін қолдану талап етіледі.

4. Кейбір ерекше жүйелердегі шектеулер: ауыр атомдар мен металлдық кешендерде функционалдың дәлдігі төмендеуі ықтимал, сондықтан мұндай жүйелер үшін қосымша түзетулер немесе басқа әдістерді қолдану қажет болуы мүмкін.

Қорыта айтқанда, спектроскопиялық қасиеттерді теориялық модельдеу қазіргі кезде кванттық химияның маңызды саласы болып табылады. Тығыздық функционалы теориясының негізінде құрылған WB97XD/6-31G(d,p) сияқты гибридтік әдістер есептеу тиімділігі мен дәлдігінің жақсы арақатынасын қамтамасыз етеді.

Осы әдістер көмегімен молекулалардың спектрлік сипаттамаларын болжау мен түсіндіру мүмкіндігі жоғарылайды, бұл химия, биология, материалтану және фармакология сияқты салаларда жаңа молекулалық жүйелерді зерттеуде үлкен маңызға ие.

3 ТЕОРИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛДЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕРДІҢ АЛКАЛОИД ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ ҚҰРЫЛЫМЫНА САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУЫ

Кванттық-химиялық есептеулер қазіргі заманғы химияның ажырамас бөлігіне айналды. Бастапқыда олар химиялық заңдылықтарды түсіндіруге көмекші құрал ретінде қарастырылғанымен, бүгінде олардың қолдану аясы айтарлықтай кеңейді. Кванттық-химиялық әдістер көптеген күрделі есептерді шешуге мүмкіндік береді, олардың кейбірі тәжірибелік жолмен анықтау мүмкін емес жағдайларда таптырмас құрал болып табылады. Мұндай есептеулердің маңызды бағыттарының бірі – молекулалардың энергетикалық сипаттамаларын анықтау.

Қазіргі таңда кванттық химияда әртүрлі теориялық әдістер мен базистік жиындар кеңінен қолданылады. Дұрыс таңдалған есептеу әдісі мен базис жиынтығы есептің дәлдігі мен сенімділігіне тікелей әсер етеді. Белгілі бір молекулалық жүйе үшін ең қолайлы әдісті таңдау – есептеулердің негізгі кезеңдерінің бірі. Әдіс пен базисті дұрыс таңдаған жағдайда алынған теориялық мәліметтер эксперименттік нәтижелермен жақсы үйлесіп, жаңа химиялық қосылыстардың құрылымы мен қасиеттерін болжауға мүмкіндік береді.

Кванттық-химиялық есептеулер молекулалардың электрондық құрылымын, байланыс энергияларын, реакция механизмдерін, сондай-ақ конформациялық тұрақтылық пен физикалық-химиялық қасиеттерді зерттеуде үлкен рөл атқарады. Сонымен қатар, бұл әдістер органикалық, бейорганикалық және материалдық химияда, фармацевтика мен нанотехнологияда кеңінен қолданылады.

Осылайша, кванттық-химиялық есептеулер заманауи ғылыми зерттеулердің маңызды бөлігі ретінде күрделі молекулалық жүйелерді тереңірек түсінуге, жаңа материалдар мен дәрілік препараттар жасауға және химиялық процестерді басқаруға жол ашады [71].

Есептеу техникасы мен бағдарламалық қамтамасыз етудің қарқынды дамуы кванттық химия әдістерін заманауи химиялық және физика-химиялық зерттеулердің маңызды құралына айналдырды. Заттардың құрылымы мен қасиеттерін компьютерлік модельдеу тек эксперименттік әдістерді толықтырып қана қоймай, сонымен қатар көптеген жағдайларда мүлдем жаңа ақпарат алуға мүмкіндік береді. Компьютерлік есептеулердің көмегімен химиялық реакциялардың өтпелі күйлерін, олардың механизмдерін, тұрақсыз аралық қосылыстарды, сондай-ақ табиғатта кездеспейтін немесе тәжірибелік әдістермен зерттеуге келмейтін молекулаларды модельдеуге болады.

Қазіргі уақытта кванттық-химиялық есептеулер жүргізуде ең кең таралған бағдарламалық кешендердің бірі – GAUSSIAN. Бұл бағдарлама молекулалардың құрылымын, олардың энергетикалық сипаттамаларын, өтпелі күйлерін, электрондық, тербелмелі және Раман спектрлерін есептеуге мүмкіндік береді. Сонымен қатар, GAUSSIAN потенциалдық энергия беттерін

құруға, газ және сұйық фазалардағы молекулалық жүйелердің қасиеттерін негізгі және қозған күйлерінде зерттеуге мүмкіндік береді [71, р. 5648-5651].

3.1 Лупинилазидтің метил-азид тобының реттелуін зерттеу

Хинолизидин туындылары фармацевтика өнеркәсібінде кеңінен қолданылатын маңызды қосылыстар класына жатады [72]. Қазіргі уақытта олар Альцгеймер ауруын емдеуде [73], сондай-ақ аритмияны емдеуге арналған құрал ретінде перспективті заттар ретінде қарастырылуда [73, р. 1549-1559; 74]. Алайда, олардың қолдану мүмкіндігі кейбір жағымсыз әсерлерімен шектелуі мүмкін [73, р. 1549-1559]. Қосылыстың ықтимал биологиялық әсерін түсіну үшін оның құрылымы мен биологиялық белсенділігі арасындағы байланысты анықтау маңызды. Мұндай байланысты орнату эксперименттік зерттеулерді, соның ішінде модельдік жүйелерді пайдалануды, сондай-ақ молекуланың биологиялық ортамен өзара әрекеттесуін теориялық модельдеуді— молекулалық докингті талап етеді. Соңғы әдіс ерекше перспективті болып саналады, өйткені ол еңбек пен уақытты көп қажет ететін күрделі эксперименттерден бас тартуға мүмкіндік береді және биомолекуланың ақуыздық ортамен өзара әрекеттесуін айқын көрсетеді. Сонымен қатар, ол дәрі-дәрмек әзірлеу және сынақтан өткізу үдерістерін жеделдетіп, болашақ дәрі бағасының төмендеуіне және оның халыққа қолжетімді болуына ықпал етеді [75].

Осы тұрғыдан алғанда, биомолекуланың құрылымын зерттеу және оны сипаттау әдістерін дамыту өте маңызды. Биомолекулаларды теориялық зерттеудің озық әдістерінің бірі – тығыздық функционалы теориясы (DFT) шеңберінде жүргізілетін квант-химиялық есептеулер. Бұл әдіс молекуланың тұрақты және ауыспалы күйлерін жоғары дәлдікпен және сенімділікпен анықтауға мүмкіндік береді.

Органикалық заттардың құрылымына өте сезімтал сипаттау әдістерінің бірі – спектроскопиялық әдістер. Олардың ішінде ерекше орын алатыны – тербелмелі спектроскопия әдістері, соның ішінде ИҚ-жұтылу (инфрақызыл) және Раман спектроскопиясы, сондай-ақ ядролық магниттік резонанс (ЯМР) спектроскопиясы.

Оптикалық тербелмелі спектроскопия әдістерінің артықшылықтарына олардың зат құрылымына жоғары сезімталдығы, үлгіге деструктивті әсер етпеуі, қолдану қарапайымдылығы, үздіксіз мониторинг жүргізу мүмкіндігі және портативті құрылғыларды пайдалану мүмкіндігі жатады [76].

Ал ЯМР спектроскопиясының артықшылықтары – атомдық деңгейдегі құрылымды бақылау және сутегі атомдарының орналасу ерекшеліктерін жоғары дәлдікпен анықтау [77]. Осы себепті бұл әдістер синтезделген түрлі құрылымдарды сипаттау үшін кеңінен қолданылады.

Эксперименттік деректерді теориялық есептеулер нәтижелерімен салыстыру зерттеудің толық интерпретациясын алуға және құрылым мен қасиеттер арасындағы байланыстарды анықтауға мүмкіндік береді.

Қазіргі уақытта лупинин мен эпилупининге жақын туыстас қосылыстардың құрылымы салыстырмалы түрде жақсы зерттелген. Лупинин мен эпилупининнің, сондай-ақ олардың конформациялық изомерлерінің теориялық зерттеулері [78-80] еңбектерінде қарастырылған. Құрылымды сипаттауға бағытталған эксперименттік әдістердің ішінде ИҚ-жұтылу спектроскопиясын [81], ^1H және ^{13}C ядролары бойынша ЯМР спектроскопиясын [82, 83], сондай-ақ рентгендік дифракция әдісін [84, 85] атап өтуге болады.

Сонымен қатар, [86] жұмысында лупинин азидометилхинолизидин туындысын (лупинин азиді, IUPAC: 1-(азидометил)октагидро-2H-хинолизин [87]) екі сатылы синтездеу үшін бастапқы зат ретінде пайдаланылуы мүмкін екені көрсетілген. Бұл фармакология өнеркәсібі үшін маңызды биологиялық белсенді хинолизин триазолдарын синтездеуге жаңа мүмкіндіктер ашады [72, p. 6615-6619].

Қазіргі уақытта азидометилхинолизидин туындылары тек эксперименттік әдістермен, атап айтқанда ИҚ-жұтылу спектроскопиясы, ЯМР спектроскопиясы және масс-спектрометрия арқылы зерттелген (мысалы, [87, p. 379-383] қараңыз). Алайда, әдебиеттерде азидометил тобының құрылымы мен кеңістіктегі орналасуын зерттеуге арналған жұмыстар кездеспейді, бұл оның велосипедті құрылыммен өте икемді байланысуымен түсіндіріледі.

Негізгі және жоғары энергетикалық тұрақты күйлерде велосипедті құрылым мен азидометил тобының өзара орналасуын, сондай-ақ қыздыру кезінде олардың таралуын зерттеу маңызды. Мұндай зерттеу қосылыстың немесе оның туындыларының биологиялық белсенділігін реттеуге ықпал етуі мүмкін.

Сонымен қатар, азидометил тобының кеңістіктегі орналасуын анықтау молекулалық кристалдардың қалыптасу ерекшеліктерін түсіну үшін маңызды. Бұл әсер молекуланың тербелмелі және ЯМР спектроскопиялық қасиеттерімен тығыз байланысты [88]. Азидті туынды молекулаларда азид тобының орналасуын зерттеу кристалдық немесе кластерлік құрылымды нақтылау үшін қажет екендігі бірқатар теориялық (мысалы, [26, p. 3491-3493; 89, 90]) және эксперименттік (мысалы, [91, 92]) зерттеулерде көрсетілген.

Осыған байланысты азидометилхинолизидин туындыларының тұрақты конформерлерінің құрылымын және олардың спектроскопиялық қасиеттерін теориялық тұрғыдан зерттеу өзекті мәселе болып табылады. Бұл зерттеулер болашақта қосылыстардың құрылымдық ерекшеліктерін тереңірек түсінуге, сондай-ақ әртүрлі изомерлік күйлерге тән спектроскопиялық сипаттамаларды анықтауға көмектеседі.

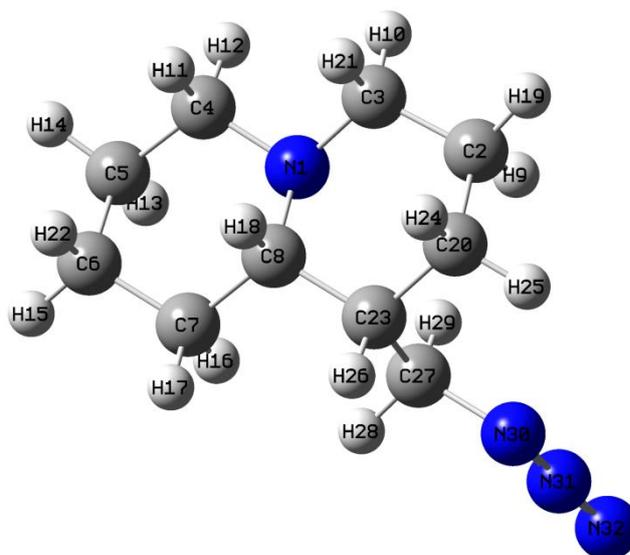
Осы зерттеуде лупинин азидінің құрылымын және оның тұрақты күйлерін теориялық тұрғыда зерттеу мәселесі қарастырылады, сондай-ақ құрылым мен спектр арасындағы байланыстар анықталады. Тұрақты күйлердің құрылымында азидометил тобының кеңістіктегі орналасуын зерттеуге ерекше назар аударылады.

Заттардың құрылымын бақылауда тербелмелі және ЯМР спектрлерін қолдану фармацевтикалық өндірістің in-line бақылауында және перспективалы

қосылыстарды синтездеу кезінде маңызды рөл атқарады. Осыған байланысты, бұл жұмыста аталмыш спектрлер теориялық тұрғыдан зерттеліп, басқа зерттеулерде алынған эксперименттік деректермен салыстырылады.

Құрамы тұрғысынан алғанда, бұл жұмыста қарастырылған метилазидті хинолизидин туындысы (3.1-суретті қараңыз) лупининнен ОН-топтың орнына азидті (N) топтың болуымен ерекшеленеді. ОН-топтың шағын өлшемі оның айналу кезіндегі энергияның салыстырмалы түрде әлсіз өзгеруіне әкеледі.

Рентген құрылымдық талдау деректеріне сәйкес, MeOH тобы аксиалды (лупинин) немесе экваториалды (эпилупинин) күйде орналасуы мүмкін [84, р. 28-35; 85, р. 1271-1275].



Сурет 3.1 – Лупинин азидінің (QAGAP1) оңтайландырылған, ең тұрақты құрылымы

Бұл және басқа конформерлер үшін атомдардың түстері келесідей белгіленеді: сутегі – ашық сұр, көміртек – қою сұр, азот – қою көк. Бұл құрылымдағы атомдардың нөмірленуі кейінгі конформерлер үшін де қолданылады.

Азид тобын кеңістікте орналастыру ерекшелігі және азот атомдарының айтарлықтай заряды бицикл мен азид тобасының хлороформ (Chl) еріткішіндегі өзара корреляцияланған реттелуін анықтайды. Осыған байланысты, теориялық зерттеу үшін бастапқы геометрия ретінде лупинин молекуласының [84, р. 28-35] эксперименттік деректері алынды, онда ОН-топ азид тобымен алмастырылған. Бұл таңдау лупинин азидінің синтезі бойынша бұрын жүргізілген зерттеулермен байланысты [87, р. 379-383].

3.1-суретте лупинин азидінің оңтайландырылған құрылымы көрсетілген. Көріп тұрғанымыздай, хинолизидин жүйесіндегі азид тобы аксиалды күйде орналасқан. Осы құрылым үшін QAGAP (Quinolizidine with the Azide Group in the Axial Position – Аксиалды орналасқан азид тобасы бар хинолизидин)

белгіленуі қолданылады. Тиісінше, ең тұрақты күй (негізгі күй) QAGAP1 деп аталады.

Бұл молекула конформациялық икемділікке ие, ол $C_B C_V C_{Me} N_A$ және $C_B C_{Me} N_A N_A$ бұрыштарының өзгеруімен байланысты, мұндағы В, Me және А индекстері бициклге, метил тобына және азид тобына тиесілі екенін көрсетеді.

3.1-кестеде QAGAP1 үшін байланыс ұзындықтары мен бұрыштарының мәндері көрсетілген. Метилазидті лупинин туындыларына және лупинин азидіне қатысты эксперименттік мәліметтер болмағандықтан, олар лупинин молекуласына [84, р. 28-35; 90, р. 12-21] арналған эксперименттік деректермен салыстырылады. Дегенмен, бициклдің кейбір бөліктері үшін есептеулер эксперименттік мәндерге өте жақын нәтиже береді. Жалпы, әртүрлі байланыс түрлері арасындағы қатынастар сақталады.

Мысалы, азот-көміртекті бициклді қаңқа үшін C-N байланыстарының ұзындықтары 1,468–1,476 Å аралығында орналасқан. Ал метилен мен азид топтарының түйісу аймағында бұл мән 1,489 Å құрайды, бұл азид тобының азот атомындағы Малликен зарядының төмендеуімен және зарядтың гетерогенділігімен байланысты.

Ең ұзын байланыстар C-C бірлік байланыстары болып табылады, олардың ұзындығы 1,523–1,549 Å аралығында өзгереді. Ең қысқа C2-C3 (1,523 Å) және C4-C5 (1,524 Å) байланыстары байқалады, ал ең ұзындары C8-C23 (1,549 Å), C23-C20 (1,536 Å) және C7-C8 (1,535 Å) байланыстары болып табылады. Осылайша, метилазид тобының болуы қосылысқа қосылатын атом маңындағы C-C байланыстарының ұзаруына әкеледі (3.1-кесте).

Кесте 3.1 – QAGAP1 ең тұрақты геометриясына арналған таңдамалы құрылымдық параметрлер

Байланыс	QAGAP1 бойынша есептелген байланыс ұзындығы (Å)	Лупининдегі эксперименттік байланыс ұзындығы (Å)	Бұрыш	QAGAP1 бойынша есептелген бұрыш мәні (°)	Лупининдегі эксперименттік бұрыш мәні (°)
1	2	3	4	5	6
N1C3	1.468	1.472	N1C3C2	112.8	112.7
C3C2	1.523	1.502	C3C2C20	110.4	109.9
C2C20	1.529	1.513	C2C20C23	111.0	110.7
C20C23	1.536	1.533	C20C23C8	109.9	110.5
C23C8	1.549	1.536	C23C8N1	111.1	111.7
C8N1	1.476	1.474			
N1C4	1.468	1.482	N1C4C5	113.1	112.2
C4C5	1.524	1.518	C4C5C6	110.1	110.7
C5C6	1.528	1.502	C5C6C7	109.2	110.2
C6C7	1.528	1.509	C6C7C8	112.2	112.5
C7C8	1.535	1.528	C7C8N1	111.1	109.7
C23C27	1.533	1.534	C20C23C27	112.1	111.7
C27N30	1.489	1.46	C23C27N30	108.9	-

3.1-кестенің жалғасы

N30N31	1.225	1.24	C27N30N31	115.8	-
N31N32	1.133	1.13	N30N31N32	174.1	-
Торсиондық бұрыш	QAGAP1 бойынша есептелген торсиондық бұрыш (°)	Лупининдегі эксперименттік торсиондық бұрыш (°)	Торсиондық бұрыш	QAGAP1 бойынша есептелген торсиондық бұрыш (°)	Лупининдегі эксперименттік торсиондық бұрыш (°)
N1C3C2C20	-54.7	-58.1	N1C4C5C6	56.5	56.2
C3C2C20C23	53.4	54.9	C4C5C6C7	-54.8	-52.9
C2C20C23C8	-54.4	-53.6	C5C6C7C8	55.1	54.2
C20C23C8N1	56.3	54.5	C6C7C8N1	-54.7	-56.7
C23C8N1C3	-57.7	-56.5	C7C8N1C4	54.1	57.8
C20C23C27N30	56.7	-			
C23C27N30N31	-177.4	-			
C27N30N31N32	-179.7	-			

Сутексіз ең қысқа байланыстар азид тобасында байқалады: N30=N31 (1,225 Å) және N31=N32 (1,133Å). Бұл мәндер тиісінше қос және үштік байланыстарға тән диапазондарға сәйкес келеді. Бұрынғы есептеулермен салыстырғанда, метилазид үшін алынған мәндермен жақсы үйлесетіні анықталды [90, p. 12-21; 93].

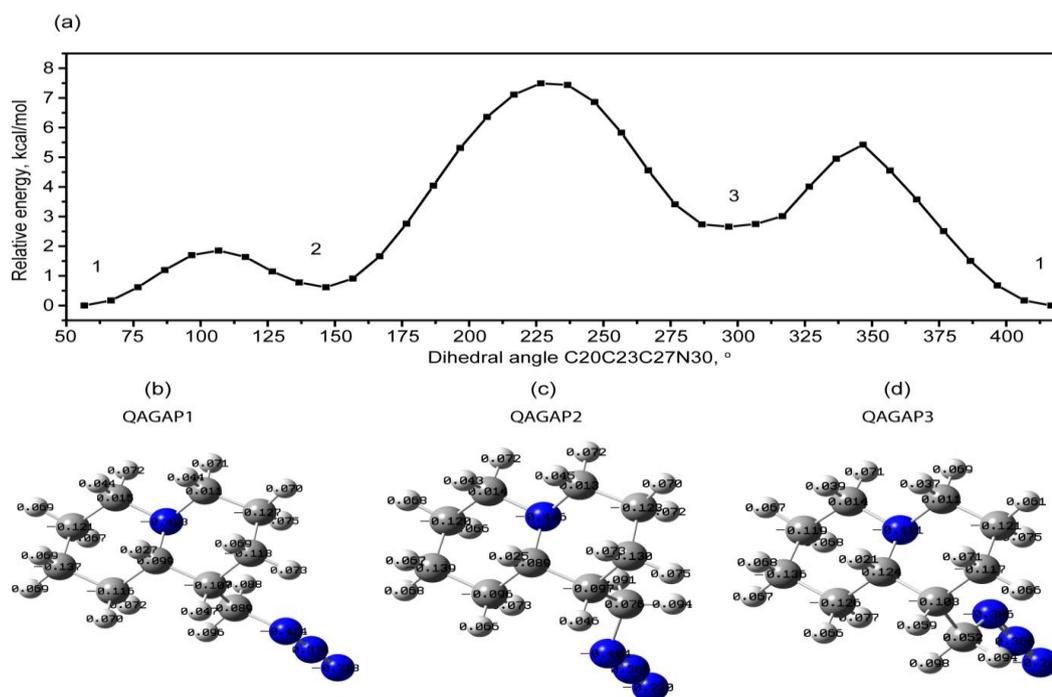
Бициклдегі ең үлкен жазықтық бұрыштары азот атомдарымен байланысты. Азид тобына келетін болсақ, ол сызықтық құрылымға жақын болып табылады, бұл оның 180°-қа жуық жазықтық және торсионды бұрыштарымен көрінеді (3.1-кесте).

Байланыс ұзындықтары үштік таңбадан кейінгі дәлдікпен, ал жазықтық және торсионды бұрыштар бірлік таңбадан кейінгі дәлдікпен көрсетілген. Эксперименттік деректер [84, p. 28-35; 90, p. 12-21] алынған.

Молекуланың конформациялық күйлерін зерттеу барысында метилазид радикалының сыртқы және ішкі айналымдарымен байланысты төмен энергиялы конформациялық изомерлер анықталды. 3.2a-суретте C20C23C27N30 торсионды бұрышының өзгеруіне байланысты потенциалдық энергияның тәуелділік графигі көрсетілген.

Энергия өзгерісі ең тұрақты күйдің энергиясына қатысты есептелді, ол 3.2b-суретте көрсетілген. Бұл сыртқы айналымға сәйкес келеді. Графиктен көрінгендей, негізгі күйден басқа, екі тұрақты күй бар: QAGAP2 (+0,62 ккал/моль, 3.2c-сурет) және QAGAP3 (+2,66 ккал/моль, 3.2d-сурет).

QAGAP1-ден QAGAP2-ге және QAGAP1-ден QAGAP3-ке ауысу үшін есептелген потенциалдық тосқауылдар хлороформ ерітіндісінде сәйкесінше 1,85 ккал/моль және 5,42 ккал/моль құрайды.



Сурет 3.2 – C20C23C27N30 торсионды бұрышының өзгеруіне байланысты потенциалдық энергияны сканерлеу (а). Оңтайландырылған QAGAP1 (b), QAGAP2 (c) және QAGAP3 (d) құрылымдары, атомдардағы Малликен зарядтарымен бірге көрсетілген

Бұл жоғары энергиялы күйлердің құрылымдық ерекшеліктерін қарастыру барысында, метилазид тобы қосылған бициклді сақинада бірқатар маңызды өзгерістер байқалады (3.3-сурет).

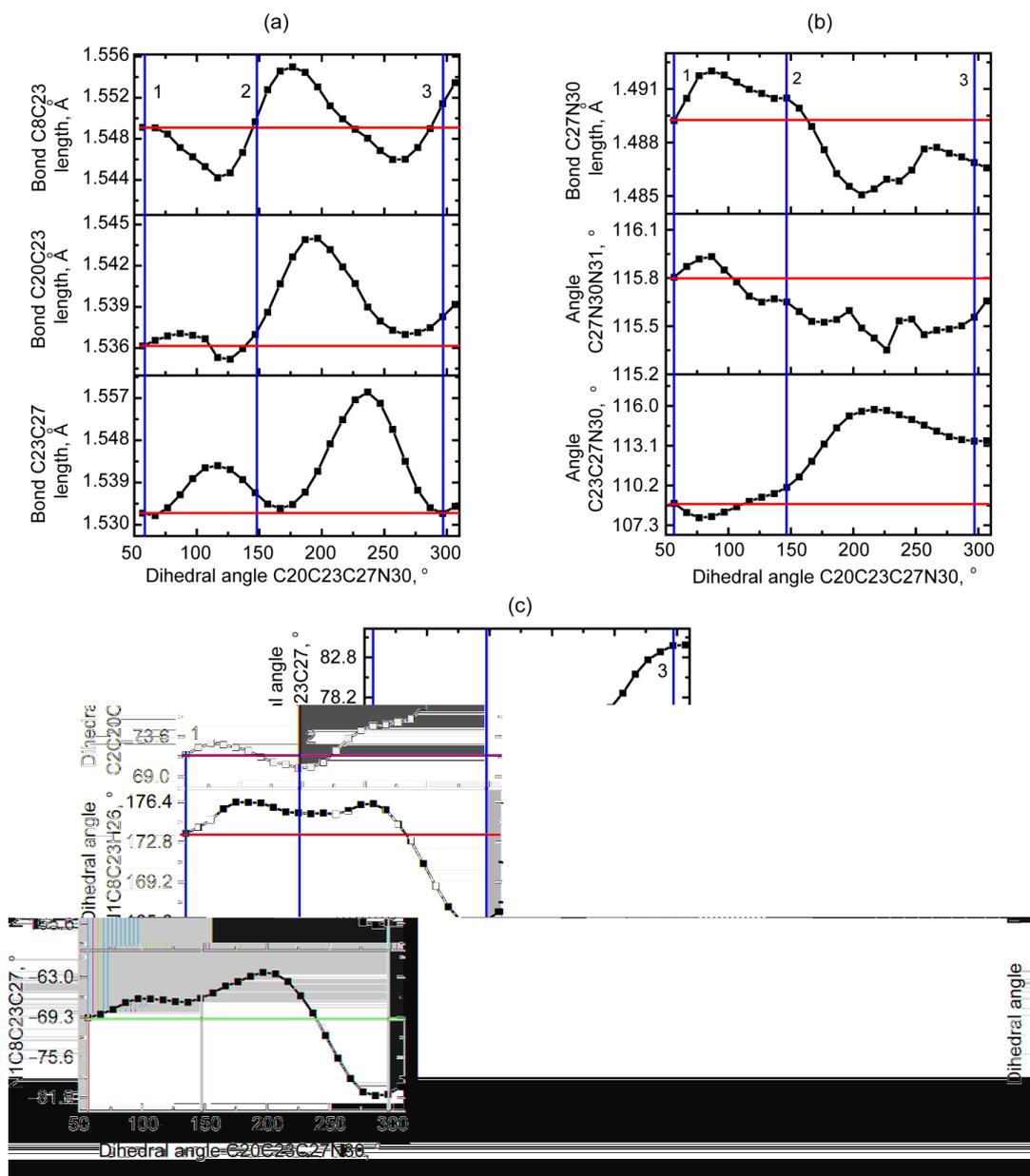
QAGAP2 және QAGAP3 үшін C20C23C27N30 торсионды бұрыштарының мәндері $145,6^\circ$ және $296,7^\circ$. Екі құрылымда да C23 үшін бициклік атомының байланысы ұзарған. QAGAP2-де C23-C27 байланысы ұзарса, QAGAP3-те бұл байланыс қысқарады. C27-N30 байланысы метилазид және азид топтары арасында QAGAP2-де ұзарған, ал QAGAP3-те қысқарады. Метилазид тобының бицикл жазықтығынан алыстап, созылуы байқалады, бұл C27N30N31 бұрышының азаюы мен C23C27N30 бұрышының артуы арқылы көрінеді. Бициклік сақинадағы торсионды бұрыштардың өзгерісі құрылымдар үшін елеулі. QAGAP3-те бұл өзгеріс $8-12^\circ$, ал QAGAP2-де $1,4-3,3^\circ$ құрайды.

Бұл өзгерістер құрылымдардың салыстырмалы энергия мәндеріне жақсы корреляцияланады.

Көк тік сызықтар QAGAP1 (1), QAGAP2 (2) және QAGAP3 (3) күйлерінің C20C23C27N30 торсионды бұрыштарының оңтайландырылған мәндеріне сәйкес келеді. Қызыл көлденең сызықтар QAGAP1 құрылымының геометриялық параметрінің оңтайландырылған мәнін білдіреді.

Метилазид тобының ішкі айналуы C23C27N30N31 торсионды бұрышының өзгеруімен байланысты. Сағат тілінің қарсы бағытымен айналу (3.4a-сурет) кезінде тұрақты күйлер байқалмайды, бұл азидті құйрық пен

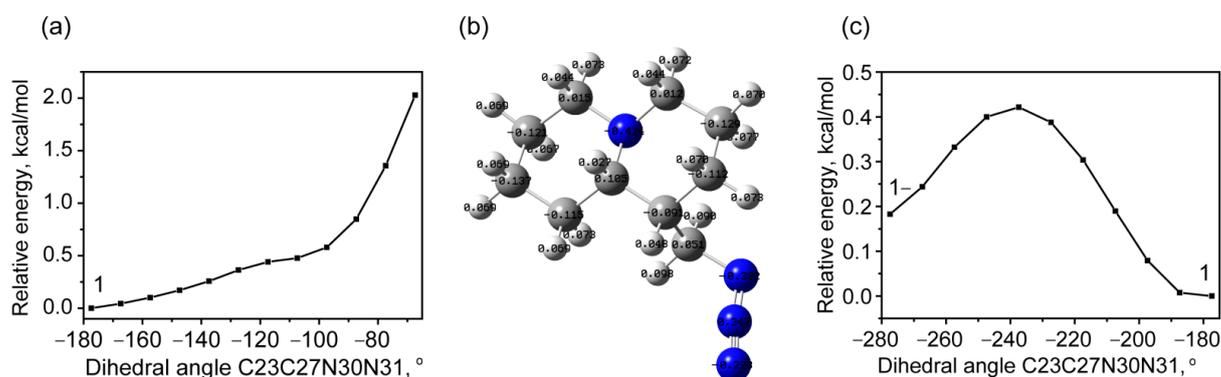
бицикл арасындағы қақтығыс әсерінен туындаған күшейген тебіліспен байланысты болуы мүмкін.



Сурет 3.3 – Құрылымдық параметрлердің (а,б) байланыс ұзындықтары, (б) жазық бұрыштары және (с) торсионды бұрыштары өзгеруінің C20C23C27N30 торсионды бұрышына тәуелділігі, потенциалдық энергия бетінің сканерлеу нәтижелері

Қарсы бағытта айналғанда (3.4б, 3.4с-сурет), яғни осы топтардың бір-бірінен алыстауы кезінде, энергиясы QAGAP1 күйінен бар болғаны 0,15 ккал/моль артық болатын төмен энергиялы тұрақты күй пайда болады. Бұл құрылымды QAGAP1- деп атауға болады. Осы күй үшін C23C27N30N31 екі бұрыштың мәні 78,1°.

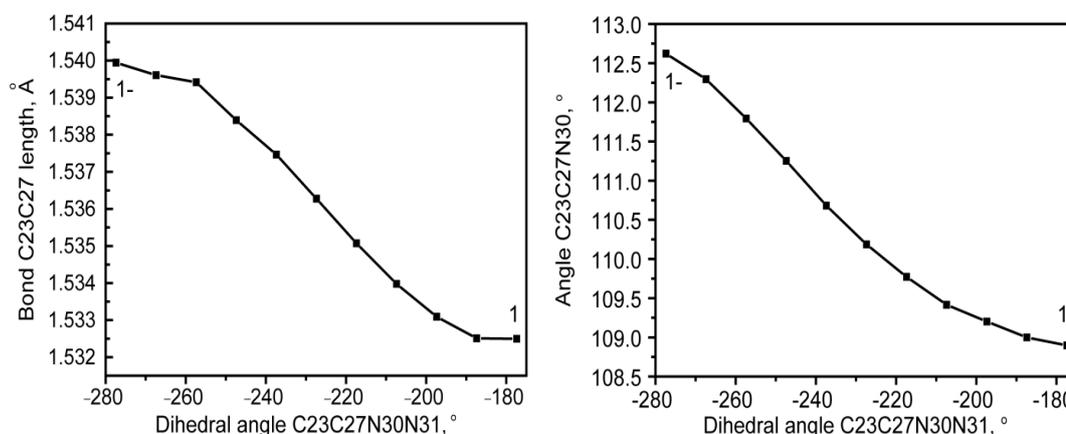
Тұрақтылықтың жақын болуы және төмен потенциалдық тосқауыл (шамамен 0,42 ккал/моль) QAGAP1 және QAGAP1 - күйлерінің термодинамикалық ықтималдықтарын бірдей деп анықтайды.



Сурет 3.4 – Потенциалдық энергияның C23C27N30N31 торсионды бұрышының сағат тіліне қарсы бағыты бойынша өзгеруі (a), C23C27N30N31 торсионды бұрышын сағат тілі бағытына өзгерткен кездегі жоғарыэнергетикалық тұрақты күй QAGAP1- (b) және оның өзгерісі (c)

Ескерту – Қысқалық үшін QAGAP1 және QAGAP1- күйлері (a, c) суреттерінде 1 және 1- деп белгіленген. QAGAP1- құрылымы тиісті Малликен зарядтарымен (b) суретте көрсетілген

QAGAP1 – құрылымында, сондай-ақ QAGAP2 құрылымында да торсионды бұрыштардың негізгі күйдегі мәндерінен ауытқулары өте аз. C2C20C23C27, N1C8C23H26 және N1C8C23C27 қосқыш бұрыштары үшін бұл ауытқулар сәйкесінше 0, 0,3 және 0,1° құрайды. Бұл ретте C23-C27 байланысының едәуір ұзарғанын (3.5a-суретін қараңыз) атап өтуге болады, сонымен бірге C23C27N30 жазық бұрышының аздап ұлғаюы байқалады.

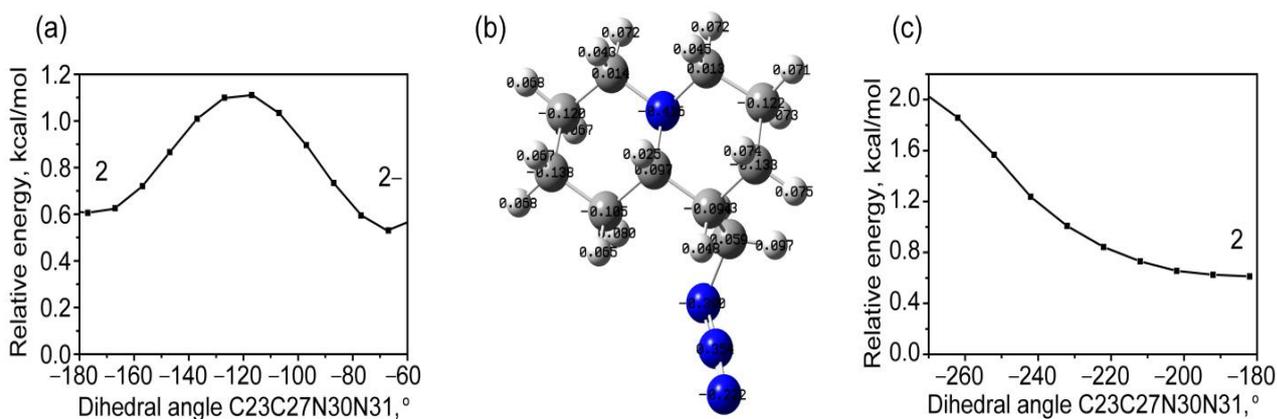


a – C23–C27 байланысының ұзындығының өзгеруі; b – C23C27N30 жазықтық бұрышының өзгеруі

Сурет 3.5 – C23C27N30N31 диэдрлік бұрышына байланысты сканерлеу кезінде

Сапалық тұрғыда ұқсас жағдай QAGAP2 құрылымынан басталатын диэдральді бұрыш C23C27N30N31 өзгеруін зерттеу кезінде байқалады. Сағат тілі бойынша бұрылыс кезінде -180° дейін өзгергенде, негізгі күйден шамамен 0,60 ккал/моль жоғары энергиясы бар минимум пайда болады (3.6a-суретін қараңыз). Бұл күйге өтуді C20C23C27N30 торсионды бұрышының $152,2^\circ$ дейін өзгеруімен байланыстыруға болады. Осы бұрылыс бағытын ескере отырып, бұл күй QAGAP2- деп аталады (3.6b-суреті).

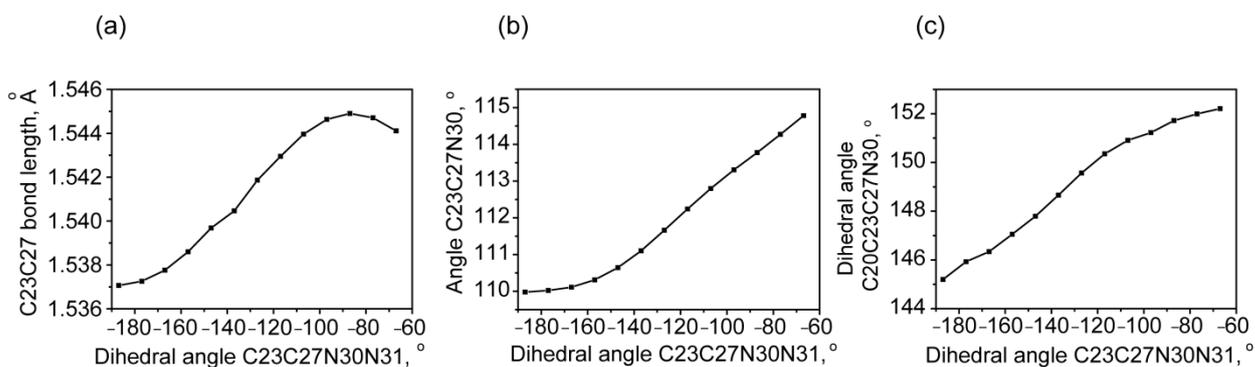
Сағат тіліне қарсы бұрылыс кезінде (3.6c-сурет), яғни метилазидті топтың бициклден алыстауымен, энергияның біртіндеп артуы байқалады, ал 90° бұрылыс кезінде тұрақты күй жоқ. 90° -дан артық бұрылыс кезінде тосионды бұрыштың өзгеруі басталып, біртіндеп QAGAP2-күйіне өтеді.



a – сағат тілі бағытымен өзгерткен кездегі потенциалдық энергия; b – QAGAP2 құрылымы тиісті Малликен зарядтарымен; c – сағат тіліне қарсы өзгерткен кездегі потенциалдық энергия

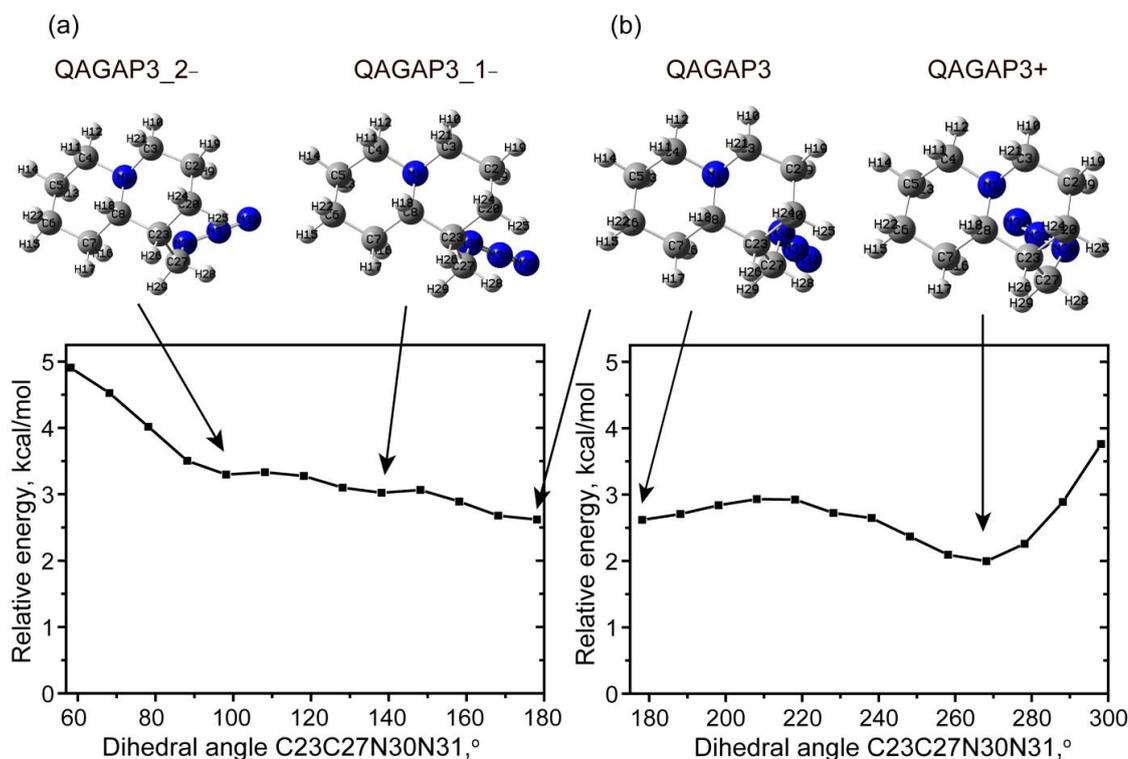
Сурет 3.6 – C23C27N30N31 диэдрлік бұрышын сканерлеу

QAGAP2 күйінен QAGAP2 - күйіне өтуде C2C20C23C27, N1C8C23H26, N1C8C23C27 торсионды бұрыштарында абсолютті мән бойынша $0,3^\circ$, $0,8^\circ$ және $0,1^\circ$ көлемінде салыстырмалы түрде аз өзгерістер байқалады. Ең маңызды өзгерістер C23-C27 байланыс аймағында байқалады. Олар C23-C27 байланысының ұзындығының кемуі, C23C27N30 бұрышының және C20C23C27N30 торсионды бұрышының кемуімен байланысты (3.7-суретін қараңыз).



Сурет 3.7 – C23–C27 байланысының ұзындығының өзгеруі (a), C23C27N30 жазықтық бұрышының өзгеруі (b), C23C27N30N31 диэдрлік бұрышын өзгерткен кездегі диэдрлік бұрыштың өзгеруі (c)

Сонымен қатар, QAGAP3 күйінен басталғанда, C23C27N30N31 диэдралық бұрышын сканерлеу кезінде жоғары энергиялы айналмалы конформерлердің бар екендігі болжанады. QAGAP3_1-, QAGAP3_2- және QAGAP3+ үшін диэдралық бұрыштар тиісінше 138, 98 және 268 (–92)° құрайды. Потенциалдық энергияның сканерлеуі 3.8-суретте көрсетілген. Болцман статистикасына негізделген басқа айналмалы конформерлердің салыстырмалы мекендеу бағалауы жалпы тұрақты күйлер үшін шамамен 1% құрайды, олар 3.8-суретте көрсетілген.



a – сағат тілі бағытымен өзгерткен кездегі потенциалдық энергияны сканерлеу; b – сағат тіліне қарсы өзгерткен кездегі потенциалдық энергияны сканерлеу

Сурет 3.8 – C23C27N30N31 диэдрлік бұрышын

Осылайша, негізгі үлесті тербеліс спектрлеріндегі жолақтардың қалыптасуына айналмалы конформерлер (ротамеры) QAGAP1, QAGAP1-, QAGAP2 және QAGAP2- қосады. Олардың тербеліс спектрлері мен ЯМР спектрлері келесі бөлімде қарастырылады.

Есептелген және эксперименталды спектрде ¹³C ядролары үшін үлкен химиялық ауыстырулар бициклдегі электроотрицателі атом N қоршаған C8, C3 және C4 көміртегі атомдарына, сондай-ақ бициклді азидті топпен байланыстыратын C27 атомына тән [87, p. 379-383]. Бұл 3.4b-суретте көрсетілген Малликен зарядымен корреляцияланған. Третиялық C23 көміртегі атомы үшін химиялық ауыстырудың сәл төмен мәні байқалады. Ең төмен химиялық ауыстыру C2 атомы үшін болжанған. C7, C5, C20 және C6 атомдары үшін химиялық ауыстырудың аралық мәні болжанған, ол C2 және C23 атомдары арасындағы мәндер аралығында. 3.2-кестеде сонымен қатар екі (QAGAP1, QAGAP1-) және төрт (QAGAP1, QAGAP1-, QAGAP2, QAGAP2-) ең төмен энергиялы күйі бар топтар үшін Больцман бойынша салмақталған химиялық ауыстырулар мәндері көрсетілген. Олар бір-бірінен бірнеше пайызға айырмашылық көрсетті.

Кесте 3.2 – QAGAP1, QAGAP1⁻, QAGAP2 және QAGAP2⁻ құрылымдарындағы көміртек пен протон ядролары үшін есептелген химиялық ығысулары көрсетілген, сондай-ақ 298,15 К температурасында Больцман бойынша орташа мән есептелген

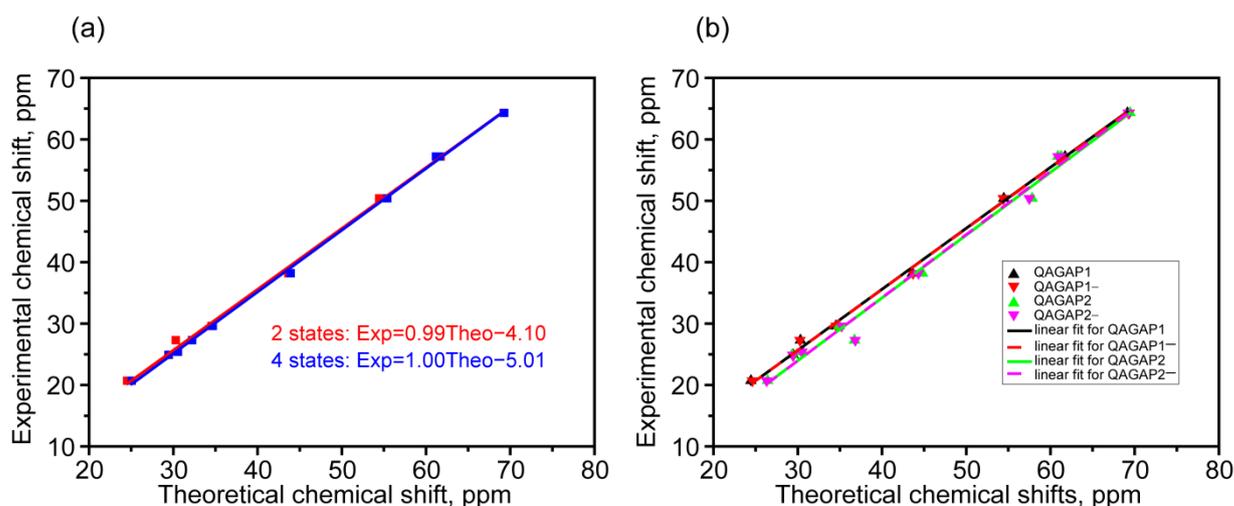
Жекелеген құрылымдар мен топтар үшін есептелген химиялық ығысулары (м.д.)								Эксперименттік химиялық ығысу мәндері (ppm)	Сигналдарды интерпретациялау
QAGAP1	QAGAP1-	QAGAP2	QAGAP2-	Q_1_1-*	Q_1_1- Көміртек үшін масштабталған химиялық ығысулар (ppm)	Q_1_1-2_2-**	Q_1_1-2_2- Көміртек үшін масштабталған химиялық ығысулар (ppm)		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
69.13	69.35	69.46	69.24	69.23	64.50	69.27	64.58	64.3	8-С
61.74	61.76	61.27	61.29	61.75	57.09	61.61	56.88	57.2	3-С
61.27	61.33	60.88	60.91	61.30	56.65	61.18	56.45	57.2	4-С
54.47	54.41	57.83	57.49	54.44	49.85	55.41	50.65	50.4	27-С
43.63	43.69	44.81	44.33	43.66	39.17	43.93	39.11	38.2	23-С
34.52	34.58	34.93	35.21	34.55	30.14	34.70	29.83	29.6	7-С
30.57	30.52	30.53	30.49	30.55	26.17	30.54	25.65	25.4	5-С

3.2-кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
30.33	30.27	36.74	36.83	30.30	25.93	32.25	27.37	27.3	20-C
29.46	29.49	29.34	29.41	29.47	25.10	29.44	24.55	24.9	6-C
24.45	24.61	26.43	26.31	24.52	20.20	25.07	20.16	20.7	2-C
3.82	3.06	3.26	3.26	3.49	-	3.42	-	3.42	29-H
3.70	3.57	4.14	3.31	3.64	-	3.67	-	3.54	28-H
2.69	2.67	2.64	2.64	2.68	-	2.67	-	2.72–2.82 (2.77)	10-H
2.68	2.67	2.71	2.70	2.68	-	2.68	-	2.72–2.82 (2.77)	12-H
2.01	2.19	1.67	1.68	2.09	-	1.96	-	1.80–1.99 (1.89)	25-H
1.98	1.99	1.96	1.98	1.98	-	1.98	-	1.80–1.99 (1.89)	21-H
1.96	2.04	1.89	1.98	1.99	-	1.98	-	1.80–1.99 (1.89)	18-H
1.89	1.88	1.98	1.98	1.89	-	1.92	-	1.80–1.99 (1.89)	11-H
1.78	1.67	1.42	1.43	1.73	-	1.64	-	1.58–1.76 (1.67)	9-H
1.70	1.71	1.73	1.73	1.71	-	1.71	-	1.58–1.76 (1.67)	15-H
1.52	1.52	1.54	1.53	1.52	-	1.52	-	1.30–1.57 (1.44)	14-H
1.46	1.78	1.30	1.76	1.60	-	1.58	-	1.30–1.57 (1.44)	26-H
1.41	1.41	1.49	1.46	1.41	-	1.43	-	1.30–1.57 (1.44)	13-H
1.34	1.37	1.33	1.41	1.35	-	1.36	-	1.30–1.57 (1.44)	17-H
1.33	1.33	1.34	1.34	1.33	-	1.33	-	1.30–1.57 (1.44)	19-H
1.32	1.34	1.52	1.66	1.33	-	1.41	-	1.30–1.57 (1.44)	16-H
1.22	1.31	1.47	1.59	1.26	-	1.34	-	1.12–1.26 (1.19)	24-H
1.21	1.21	1.17	1.19	1.21	-	1.20	-	1.12–1.26 (1.19)	22-H

Ескертлер:

1. Екі ең төмен энергиялы құрылымдық күй ансамблі (QAGAP1, QAGAP1⁻) және төрт ең төмен энергиялы құрылымдық күй ансамблі (QAGAP1, QAGAP1⁻, QAGAP2, QAGAP2⁻) үшін алынған ығысулары эксперименттік деректермен [84, p. 28-35] салыстырылған.
2. [86] жұмысына қарағанда өзгеше шыңдарды (пиктерді) сәйкестендіру соңғы бағанда көрсетілген.
3. Есептеу нәтижелері бойынша құрылымдық күйге сезімтал атомдар көлбеу әрі жуан қаріппен белгіленген



Сурет 3.9 – 2 (қызыл) және 4 (көк) күйлері есепке алынған жағдайда сызықтық сәйкестендіру (а), жеке күйлердің сызықтық сәйкестендірілуі: QAGAP1 (қара), QAGAP1⁻ (қызыл), QAGAP2 (жасыл) және QAGAP2⁻ (күлгін) (b)

3.9а-суретте, жалпы алғанда, экспериментпен салыстырғанда есептеулер көміртегі ядроларындағы химиялық ауыстырулардың мәндерін шамадан тыс көрсетеді, орташа +4,1 және +5,04 м.д. Масштаптау қолданылғаннан кейін абсолюттік айырмашылық 1,35 м.д.-қа дейін төмендеді. Сондай-ақ, есептеу мен эксперимент нәтижелері арасында сызықтық тәуелділік байқалады. Бұл, негізінен, ең тұрақты күйлер QAGAP1 және QAGAP1- ықпалынан туындайды, олардың жалпы үлесі Больцман статистикасы бойынша шамамен 70%-ды құрайды.

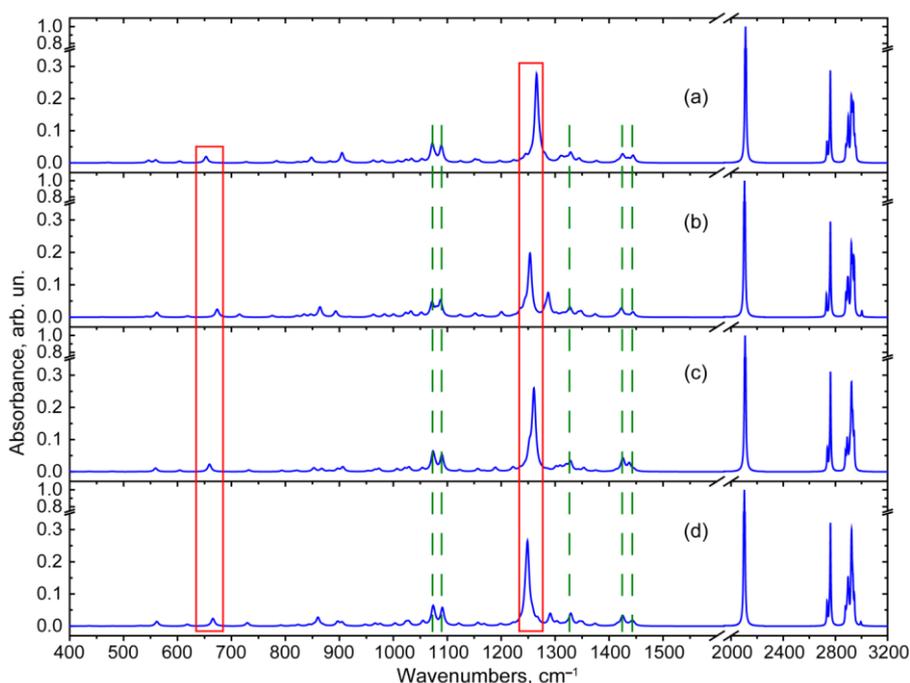
Бұл жағдайлардың едәуір үлесі Пирсон коэффициентінің (R) мәндерінде көрініс тапты, олар жеке күйлердің химиялық ығысуын сызықтық аппроксимациялау үшін есептелген (3.9b-сурет). QAGAP1, QAGAP1-, QAGAP2 және QAGAP2- күйлері үшін осы коэффициенттер тиісінше 0,99905, 0,99899, 0,99455 және 0,99493 болды.

QAGAP1, QAGAP1-, QAGAP2 және QAGAP2 - құрылымдарындағы химиялық ығысулардың ең үлкен айырмашылықтары C27 және C20 атомдары үшін байқалды. C27 атомы жағдайында бұл N30 атомының орналасуымен, H25 атомымен өзара әрекеттесуін түсіндіруге болады, ол QAGAP1 және QAGAP1 - құрылымдарында сутектік байланыс түзуге ықпал етеді. H25 пен N30 арасындағы қашықтық 2,573 Å құрайды, бұл сутектік байланыстың бар екенін көрсетеді. QAGAP2 және QAGAP2- құрылымдарына өтуде бұл байланыс жоғалады, бұл H25 атомының химиялық ығысуының төмендеуімен сәйкес келеді. Сонымен қатар, H26 және N30 атомдары арасында жаңа сутектік байланыс қалыптасып, C27 атомының химиялық ығысуы артады. C20 атомы үшін есептеу QAGAP1 және QAGAP1- құрылымдарынан QAGAP2 және QAGAP2- құрылымдарына өту кезінде химиялық ығысуының артқанын болжайды, бұл QAGAP2 және QAGAP2- құрылымдарындағы C20 атомының Малликен зарядтарының теріс мәндеріне сәйкес келеді.

Айта кету керек, QAGAP1, QAGAP1- құрылымдарынан QAGAP2, QAGAP2- құрылымдарына өту кезінде протондық спектрде де маңызды өзгерістер болады, атап айтқанда, H16 және H24 атомдарының химиялық ығысуы ұлғайып, H9 және H25 атомдарының химиялық ығысуы төмендейді. H26 атомының химиялық ығысуы күрделі өзгерістерге ұшырайды, бұл H28 және H29 атомдарының әсерімен, сондай-ақ оң зарядталған N31 атомымен байланысты болуы мүмкін.

Осылайша, C20 және C27 ядроларының сигналдары екі топты саралау үшін тәжірибеде пайдаланылуы мүмкін. Бірінші топқа QAGAP1 және QAGAP1- құрылымдары, ал екінші топқа QAGAP2 және QAGAP2- құрылымдары кіреді. Әр топ ішінде ары қарай саралау метил тобындағы протондардың сигналдарына негізделуі мүмкін, олар бицикл мен азидті қалдықтың шекарасында орналасқан (H28 және H29). Бұл протондардың химиялық ығысулары теріс электронды N30 атомына жақындығына байланысты бициклдегі протондарға қарағанда айтарлықтай жоғары болады. Сонымен қатар, H26 протонының сигналы, ол қарастырылып отырған күйлерге өте тән (3.2-кесте), саралау мақсатында пайдаланылуы мүмкін.

Молекуланың конформациялық күйіне сезімтал ерекшеліктерді анықтау үшін ИҚ жұтылу спектрінде тербелмелі модаларды компьютерлік модельдеу жүргізілді. Практикалық себептер мен ИҚ спектрометрлерінің спектроскопиялық шектеулері негізінде жиі қолданылатын спектрлер 400-4000 см⁻¹ аралығында қарастырылды. Осы бөлімде біздің мақсатымыз – лупинин азидінің барлық күйлері үшін ортақ болатын жоғары және орташа белсенді ИҚ-модаларды, сондай-ақ әрбір жеке күйге тән модаларды анықтау болды: QAGAP1, QAGAP1-, QAGAP2 және QAGAP2-. 400–3200 см⁻¹ аралығындағы ИҚ жұтылу спектрлерін есептеу нәтижелері әртүрлі модалардың үлесімен 3.10-суретте көрсетілген. Спектрлік аймақ 3200 см⁻¹-ден жоғары жиіліктердегі тербелмелі болмауына байланысты қысқартылған.

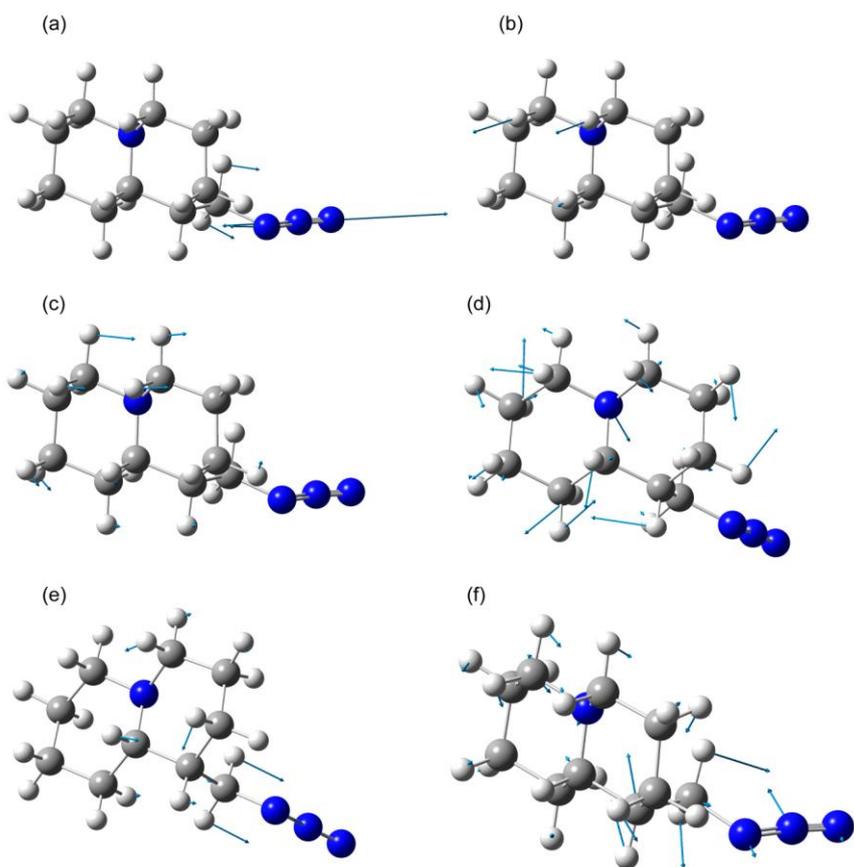


a – QAGAP1; b – QAGAP1-; c – QAGAP2; d – QAGAP2-

Сурет 3.10 - Әртүрлі күйлер үшін есептелген ИҚ жұтылу спектрлері

Ескерту – Тік жасыл нүктелі сызықтар мен қызыл тікбұрыштар құрылымға аз және көп тәуелді тербеліс режимдерінің аймақтарына сәйкес келеді

Есептелген масштабталған ИҚ жұтылу спектрінде ең жоғары белсенділікті 2100 см⁻¹ шамасындағы пика көрсетеді. Бұл эксперименталды түрде бақыланған лупинин азидінің ИҚ жұтылу спектріндегі 2096 см⁻¹ пикасына жақын [87, р. 379-383]. Бұл тербелмелі модалардағы атомдық ығысу азидтік бөлікте орналасқан және асимметриялық сипатқа ие (3.11a-сурет). Ұқсас атомдық ығысу түрі метил азиді мен формил азиді қосылыстарында есептеулерде байқалған [90, р. 12-21]. Бұл модалар құрылымдық типке қатысты салыстырмалы түрде әлсіз сезімтал. Мәселен, QAGAP1, QAGAP1-, QAGAP2 және QAGAP2 үшін есептеу 2110, 2103, 2108 және 2101 см⁻¹ жиіліктерін болжайды.



a – 2110; b – 2762; c – 1328; d – 1073; e – 1266; f – 653 cm^{-1} жиіліктерінде

Сурет 3.11 - QAGAP1 тербеліс режимдеріндегі атомдық орын ауыстырулардың мысалдары

Сонымен қатар, азидтік топ велосипедтің шартты жазықтығына перпендикуляр бағытталған жағдайларда (QAGAP1 және QAGAP2 күйлері) есептеу осы тербелмелі мода жиілігінің жоғары мәндерін (2110 және 2108 cm^{-1}) болжайды, бұл азидтық топ пен бицикл арасындағы әлсіз өзара әрекеттесуді көрсетеді. Ал азидтық топ шартты жазықтыққа параллель орналасқан кезде (QAGAP1- және QAGAP2- күйлері), жиілік мәндері төмен (2103 және 2101 cm^{-1} сәйкесінше). Үлкен толқын сандары аймағында (2725–2975 cm^{-1} диапазоны) сутегі атомдары қатысатын созылу тербелістерімен байланысты шыңдар байқалады. Сонымен қатар, 2725–2775 cm^{-1} диапазонында велосипед құрылымындағы N1 атомының айналасындағы көміртек атомдарының C-H байланыстарының тербеліс режимдері көрінеді.

Осылайша, 2761 cm^{-1} қарқынды режимінде $\nu(\text{C4-H11})$ және $\nu(\text{C3-H21})$ фазадағы тербелістері басым үлес қосады, ал $\sim 2735\text{--}2738$ cm^{-1} төменірек белсенді режимде негізгі үлес $\nu(\text{C8-H18})$ тербелісіне тиесілі. Эксперименттік спектрде [87, р. 379-383] бұл режимдер 2744 және 2762 cm^{-1} максимумдары бар жолақтарға сәйкес келеді.

Бұл тербелістер орналасқан байланыстар метил азид тобына тәуелсіз болғандықтан, сәйкес спектрлік шыңдар велосипедке қатысты осы топтың

орнына аса сезімтал емес, бұл әртүрлі QAGAP күйлерінде жиіліктердің жақын мәндерімен көрінеді. Сондай-ақ, бұл нәтиже лупинин үшін есептелген нәтижемен сапалық тұрғыдан ұқсас [79, p. 83-88]. Егер бұл жолақтар спектрде жеткілікті белсенді болса, олар бициклдің сипаттамалық жолақтары ретінде пайдаланылуы мүмкін.

2875–2975 cm^{-1} спектрлік диапазонын екі бөлікке бөлуге болады.

Бірінші бөлік (2875–2925 cm^{-1}) аралығында атомдық орын ауыстырулардың аралас сипаты бар тербеліс режимдері байқалады, олар $\nu(\text{C-H})$ және $\nu(\text{CH}_2)$ типтеріне жатады. 2925 cm^{-1} аймағында есептелген спектрде метилен топтарының антисимметриялық тербелістерінің ($\nu(\text{CH}_2)$) әртүрлі фазалық қатынастарымен үйлескен үлесі көрінеді.

Есептелген инфрақызыл (IR) жұту спектрінде 2891–2898 және 2923 cm^{-1} максимумдары бар негізгі жолақтар анықталған. Алайда, эксперименттік деректерде [87, p. 379-383] тек 2804 cm^{-1} шамасында бір ғана шың байқалады.

Бұл айырмашылықтардың мүмкін себептері: сутегі тербелістерінің күшті ангармониялығы [94]; есептеуде ескерілмеген сутектік байланыстардың болуы, олар $\nu(\text{C-H})$ созылу тербелістері жолақтарының контурын едәуір өзгертуі мүмкін.

2100 cm^{-1} шыңынан төменгі толқын сандары аймағында (1500 cm^{-1} төмен) барлық шыңдар қаныққан көмірсутектерге тән. Олардың ішіндегі ең жоғары жиіліктегілері – сутегінің деформациялық тербелістері, олар есептелген спектрде 1425–1448 cm^{-1} максимумдары бар дублет ретінде көрінеді.

Осы дублеттің салыстырмалы түрде төмен белсенділігіне қарамастан, ол спектрдің басқа бөліктерінен жеке қарастырылуы мүмкін, себебі оның спектрлік орналасуы ықтимал есептеу қателіктеріне азырақ ұшырайды.

Төменгі жиілікті компоненттің ерекшелігі бұл компоненттің атомдық орын ауыстырулары бүкіл велосипедті қамтиды, сондықтан әртүрлі күйлер үшін жиіліктердің 1423–1425 cm^{-1} аралығында шашырауы байқалады.

Жоғары жиілікті компонент бұл компоненттің құрамында метил азид бөлігіндегі CH_2 тобының тербелістері бар, бұл оның максимумының 1437–1445 cm^{-1} аралығында өзгеруіне әкеледі.

Осы режимдегі ең үлкен атомдық орын ауыстырулар $w(\text{H11C4N12})$ және $w(\text{H21C3N10})$ топтарында локализацияланған (3.11c-суретке қараңыз).

1073 және 1089 cm^{-1} қосарлы шыңы. Бұл дублет метилен топтарында локализацияланған бұралу режимдерін (twisting) және велосипедтің ішінде орналасқан C-N байланыстарының созылу тербелістерін қамтиды. 1073 cm^{-1} режиміндегі атомдық орын ауыстырулар 3.10d-суретте көрсетілген.

Негізгі ерекшеліктері осы тербеліс режимдерінің велосипедте локализациялануы және олардың жоғары полярлығы ($\nu(\text{C-N})$ режимдерінің үлесі арқасында) олардың ИҚ спектріндегі салыстырмалы түрде жоғары белсенділігіне және жиіліктік тұрақтылығына алып келеді.

Зерттеліп отырған конформерлерде спектрдің құрылымға тәуелділігі, әсіресе метил азид бөлігінің реттілігімен байланысты, ~1248–1270 cm^{-1} аралығындағы қарқынды жолақта байқалады.

Негізгі сипаттамалары бұл тербеліс режимінің ерекшелігі – метил азид бөлігіндегі атомдардың үлкен орын ауыстыруларымен байланысты: N30=N31 байланысының созылу тербелістері, $w(\text{H29C27H28})$ вагинг тербелістерімен араласуы, велосипед құрылымына таралатын әлсіз сутектік тербелістер (3.11d-суретке қараңыз).

Жиіліктердің конформерлерге тәуелділігі бұл режимнің жиілігі әртүрлі конформерлер үшін: QAGAP1 – 1266 cm^{-1} , QAGAP1- – 1254 cm^{-1} , QAGAP2 – 1261 cm^{-1} , QAGAP2- – 1249 cm^{-1} .

Бұл жиіліктердің 2100 cm^{-1} шыңындағы өзгерістерге ұқсас заңдылықтары бар: QAGAP1 және QAGAP1- жиіліктері QAGAP2 және QAGAP2- жиіліктеріне қарағанда жоғары. QAGAP1 және QAGAP2 жиіліктері QAGAP1- және QAGAP2- мәндеріне қарағанда жоғары.

Эксперименттік зерттеулерде (лупинин азидінің спектрі [87, p. 379-383]) бұл тербеліс 1269 cm^{-1} шыңына сәйкес келген. Сондай-ақ, азид топтары бар қосылыстардың спектрлерінде осыған ұқсас шыңдар байқалған [89, p. 982-983; 91, p. 414-424].

Азидті топта локализацияланған деформациялы тербеліс $\delta(\text{NNN})$ түрі өте қызықты болып табылады. Бұл мода үшін жиіліктер QAGAP1, QAGAP1-, QAGAP2 және QAGAP2- құрылымдары үшін сәйкесінше 653, 673, 659 және 665 cm^{-1} болып табылады. Бұл деформациялы түрінің жиілігінің құрылымға тәуелділігі валентті түрлерге қарағанда ерекшеленеді: жоғары жиіліктер QAGAP1- және QAGAP2- құрылымдарына тән, ал төменгі жиіліктер QAGAP1 және QAGAP2 үшін тән. Мұндай түрі бұрынғы зерттеулерде де көрсетілген, мысалы, азидті топтары бар органикалық қосылыстардың тербелістік қасиеттеріне қатысты экспериментальды [91, p. 414-424; 95] және теориялық [89, p. 982-983; 91, p. 414-424; 96] жұмыстарда қарастырылған.

Сонымен қатар, метил азидті топтың атомдық ығысуымен байланысты тербелістік түрлерді қарастыру кезінде, осы топтың әртүрлі конформерлерін анықтауға болады. Бицикл бойынша делокализацияланған атомдық ығысуы бар тербелістік түрлерінің бициклдің сипаттамалық түрлері болып табылады, және олар әдетте метил азидтың орналасу бағытына өте аз тәуелді. Бұл метил азидтың құрылымдағы орнын дәл анықтауға мүмкіндік береді, себебі оның байланысқан атомдары метил азидты топтың орналасуы мен оның әсерінен өзгереді.

Кванттық-химиялық есептеулер DFT шеңберінде Gaussian G09W Rev. D.01 (Gaussian Inc., Wallingford, CT, USA) бағдарламалық жасақтамасы арқылы жүргізілді [97]. Алмасу-корреляциялық функционал ретінде B3LYP [98, 99] таңдалды. Үш рет валентті түрде ажыратылған Попловский базалық жиынтығы 6-311G(2d,p) [100] қолданылды, поляризациялық функциялармен толықтырылған. Мұндай тәсіл молекулалардың құрылымдық, электрондық және колебелі қасиеттерін дәл болжауға мүмкіндік береді, бұл бұрынғы зерттеулерде де атап өтілген [73, p. 5648-5651; 84, p. 28-35; 101, 102]. Лупинин азидінің фармакологиядағы маңыздылығын ескере отырып, молекуланың қоршаған ортамен өзара әрекеттесуін (еріткіштің әсерін) ескеру қажет болды.

Бұл тәсіл теориялық модельді практикалық жағдайға және нақты экспериментке жақындатады. Бұл жұмыста еріткіш ретінде хлороформ (Chl) қарастырылды. Chl ЯМР-спектроскопиясы арқылы заттың құрылымын зерттеуде және биоактивті молекулаларды синтездеу кезінде еріткіш таңдау кезінде қолданылуы себебінен таңдалды. Өртүрлі орталардың әсерін салыстыру мүмкіндігі үшін еріткіштің әсері поляризуемді континуум моделі (PCM) [103-105] арқылы жанама түрде есептелді. Молекулалық құрылым оңтайландырылды, сол кезде атомдық ығысу мен күштердің максималды және орташа квадратты мәндеріне қатысты конвергенция шарттары орындалды. Жоғары энергетикалық потенциалды беткей минимумдарына сәйкес келетін конформациялық жағдайлар диэдральды бұрышты 15°-қа өзгерту арқылы релаксацияланған сканерлеу көмегімен анықталды. Табылған минимумдардың тұрақтылығы есептеулер мен мнималды тербелмелі жиіліктердің жоқтығын тексеру арқылы тексерілді. Өтпелі жағдайлар потенциалды беткейдегі бір мнималды жиілігі бар орындар ретінде анықталды. Келесі кезеңде колебелмелі жиіліктер, ИҚ-жұту спектрлері және комбинациялық шашырау есептелді. Есептелген жиіліктер мен экспериментальды бақыланған пиктер арасындағы дәлірек корреляция үшін масштабирлеу коэффициенті 0,958 қолданылды. Бұл коэффициент осы жұмыстағы теориялық түрде есептелген пиктер мен [87, р. 379-383]-те көрсетілген экспериментальды пиктер (1269, 2096, 2744 және 2762 см⁻¹) арасындағы сызықтық тәуелділік негізінде анықталды. Практикалық мақсаттар үшін, егер басқаша көрсетілмесе, бұл жұмыста көрсетілген есептелген спектрлер масштабталған жиіліктерде беріледі. Есептелген спектрлердің жартылай биіктіктегі жартылай ені (HWHM) 4 см⁻¹ деп қабылданды. Маңызды тұрақты жағдайлардың құрылымдық және тербелмелі қасиеттері «Қосымша ақпарат» бөлімінде көрсетілген. Оңтайландырылған құрылымдардың және тербелмелі түрдегі атомдық ығысу векторларының визуализациясы GaussView 6.0.16 бағдарламасын пайдалану арқылы жүзеге асырылды (Gaussian Inc., Уоллингфорд, Коннектикут, АҚШ).

Сонымен қатар, практикалық мақсаттар үшін заттың құрылымдық сипаттамалары мен ЯМР қасиеттері калибрлеуге тәуелсіз атомдық орбитальдар (Gauge-Independent Atomic Orbital (GIAO)) әдісімен есептелді [106-108]. Химиялық ығысу ығысу келесі (1) формула бойынша есептелді [105, р. 122469]:

$$\text{Ch. Shift} = I_{\text{ref}} - I_{\text{sample}}, \quad (3.2)$$

мұнда $I_{\text{ref}} = \frac{\sum_{i=1}^3 I_{ii,\text{ref}}}{3}$ – референс үлгінің магниттік экранирлеу тензорының изотроптық мәні, оның компоненттері $I_{ij,\text{ref}}$ (мұндағы $i, j = 1 \dots 3$);

$I_{\text{sample}} = \frac{\sum_{i=1}^3 I_{ii,\text{sample}}}{3}$ – зерттелетін заттың магниттік экранирлеу тензорының изотроптық мәні, оның компоненттері $I_{ij,\text{sample}}$ (мұнда $i, j = 1 \dots 3$). Осы жұмыста референс үлгі ретінде тетраметилсилан (TMS) қолданылды. Оның ЯМР қасиеттері зерттелетін заттың қасиеттерімен бірдей есептелді. TMS үшін есептелген протондық және көміртектік изотроптық магниттік экранирлеу

тензорының мәндері сәйкесінше 31,963 және 184,144 м.д. болды. Практикалық мақсаттар үшін әртүрлі күйдерді анықтау үшін теориялық химиялық ығысу мәндері масштабталды. Масштаптау барысы мәтінде талқыланған.

Күйдің ықтималдылығын (p_i) бағалау үшін Больцманның таралуы қолданылды. Оған сәйкес:

$$p_i = \frac{e^{-\frac{E_i}{kT}}}{Z}$$

мұнда $Z = \sum_{j=1}^M e^{-\frac{E_j}{kT}}$ – каноникалық статистикалық қосынды (нормалау бөлшегі);

k – Больцман тұрақтысы, $T = 298,15$ К, ал E_i ;

E_j – i -ші және j -шы күйлердің энергиялары.

Бұл жұмыста лупинин азидінің молекулалық құрылымдық ерекшеліктері зерттелген (1-(азидометил)октагидро-2Н-хинолизидин), бұл хинолизидиннің биологиялық белсенді туындыларын синтездеу үшін маңызды прекурсор (реагент) болып табылады. Метилазидті топтың аксиалды қосылу жағдайы қарастырылған (QAGAP құрылымы деп аталады). Метил азидінің радикалын сыртқы және ішкі айналдыру арқылы алынған конформерлердің зерттелуі бірнеше конформерлердің негізгі күйдің энергиясынан 0,15–0,6 ккал/моль жоғары энергияларға ие болуын көрсетті. Метилазидті топтың орналасуын өзгерту, мысалы, қыздыру арқылы, осындай күйлердің толтырылу қатынасын өзгертуі мүмкін. Бұл химиялық реакциялық қабілеттілік пен биологиялық белсенділіктің өзгеруіне әкелуі мүмкін. Осы жұмыста конформерлердің спектроскопиялық сипаттамалары да зерттелді. Бұл ақпаратты ЯМР-спектроскопиясы мен ИҚ поглосчение спектроскопиясы әдістерімен осы күйлерді анықтау үшін қолдануға болады. Құрылымдық өзгерістерге ең сезімтал ЯМР сигналдары бар көміртегі атомдары анықталды. Алғаш рет теориялық есептеулер негізінде және бар эксперименттік деректермен салыстырғанда лупинин азидінің протонды ЯМР-спектрі интерпретацияланды. Метилазидті бөлігінің метил тобының сутек атомдары құрылымды сипаттауда ерекше перспективаға ие екені көрсетілді. Түрлі конформерлердің спектрге қатысты салыстырмалы үлестерін бағалау жүргізіліп, ең үлкен үлестерді беретін күйлер анықталды. Сондай-ақ, тербелмелі түрлерінің жиіліктері мен ИҚ жұтылу спектрлері зерттелді. Метилазидті топта атомдардың ең үлкен амплитудалары локализацияланған модалар бициклге қатысты метилазидтің орнын анықтауда пайдалы екені көрсетілді. Біздің есептеулеріміз бойынша мұндай модалардың жиіліктері шамамен 2100, 1250 және 650 см⁻¹ аралығында орналасқан. Сондай-ақ, бициклді қаңқаға тән спектральді шыңдар жиынтығы анықталды. Әр түрлі конформерлердің молекула лупинин азиді үшін спектрлік сызықтарына негізделген табылу ықтималдығын теориялық бағалау, осы конформерлерді экспериментальды идентификациялауға ықпал етуі мүмкін.

Бұл зерттеу лупинин азидінің әртүрлі конформациялық күйлерін, олардың спектралды сипаттамаларын және биологиялық белсенділікке әсер ету мүмкіндіктерін зерттеуге бағытталған. Алынған мәліметтер спектроскопиялық әдістер арқылы эксперименттік талдау жүргізуге көмектеседі.

3.2 Лупинин туындысының молекула құрылымы мен қасиеттерін зерттеу

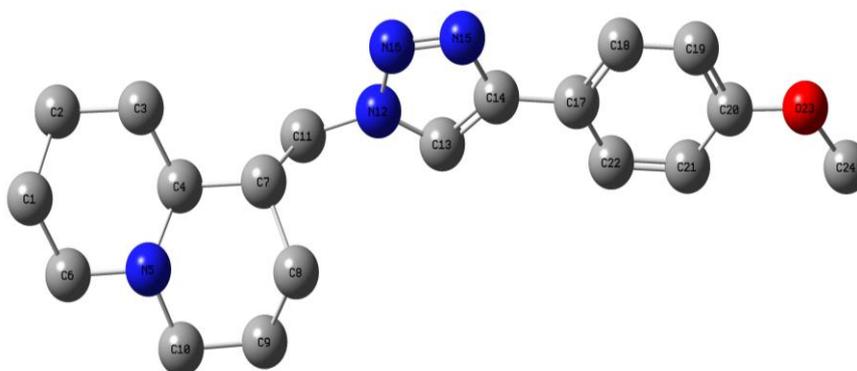
Алкалоидтар – модификация жасау және олардың негізінде жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды әзірлеу үшін үлкен әлеуетке ие қосылыстар класы. Олардың ішінде құрылымдық ерекшеліктеріне байланысты хинолизидин туындылары ерекше қызығушылық тудырады.

[109] жұмысында октагидрохинолизин ядролары бар қосылыстар алынған, олар серотониндік 5-HT₃ және 5-HT₄ рецепторларының лигандтары ретінде белсенділік танытқан. Әдеби деректерді талдау көрсеткендей, осындай қосылыстар безгекке қарсы [110, 111], туберкулезге қарсы [112] және антихолинэстеразалық белсенділікке ие [86, p. 2102; 113-115].

Хинолизидин туындыларының кең биологиялық белсенділік спектрі олардың құрылымдық аналогтарына қатысты деректерді жинақтауға мүмкіндік береді, бұл жаңа дәрілік заттарды іздеуде пайдалы болуы мүмкін. Осыған байланысты олардың кеңістіктік құрылымын, конформациялық күйлерін, өтпелі күй энергиясының кедергілерін және реакциялық қабілетін кешенді зерттеу өзекті болып қала береді.

Кванттық-химиялық есептеулер заманауи химияның ажырамас бөлігі болып табылады және бүгінде олар химиялық заңдылықтарды түсіндірудің көмекші құралы ғана емес, сонымен қатар кейбір жағдайларда мүмкін емес күрделі міндеттерді, соның ішінде энергетикалық сипаттамаларды анықтау мәселесін шешудің қуатты әдісі ретінде кеңінен қолданылады.

Қазіргі уақытта тәжірибелік деректерге барынша жақын нәтижелер алуға мүмкіндік беретін көптеген әдістер мен базистік жиынтықтар бар. Алайда есептеудің дәлдігі әрбір нақты жүйе үшін әдіс пен базистің дұрыс таңдалуына тікелей байланысты.



Сурет 3.12 – 1-((4-(3-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)октагидро-1H-хинолизин

3.12-суретте, осы зерттеудің нысаны – бұрын авторлармен [116] синтезделген лупинин алкалоидының туынды молекуласы – 1-((4-(m-толил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)октагидро-1H-хинолизин (1).

Аталған молекуланы одан әрі зерттеу үшін оңтайлы әдіс пен базисті таңдау Рентген құрылымдық талдау негізінде алынған эксперименттік деректер мен есептелген геометриялық сипаттамаларды салыстыру арқылы жүзеге асырылды.

(1) қосылысының рентгендік дифракциялық зерттеуі Xcalibur, Ruby дифрактометрінде CCD детекторы (CuK α -сәулеленуі, графит монохроматоры, $\lambda=1.54184 \text{ \AA}$, ω -сканирлеу) көмегімен жүргізілді. Алынған бастапқы өлшенген интенсивтілік массивін өңдеу және жұтылуды есепке алу CrysAlisPro (multi-scan) бағдарламасы [117] арқылы жүзеге асырылды.

Құрылым тікелей әдіспен анықталды. Сутексіз атомдардың орналасуы толық матрицалық ең кіші квадраттар әдісімен анизотропты жуықтауда нақтыланды. Сутек атомдары геометриялық есептелген орындарға орналастырылып, олардың координаттары изотропты жуықтауда бекітілген позициялық және жылу параметрлері бойынша ("rider" моделі) нақтыланды.

Құрылымдық декодтау тікелей әдіспен жүзеге асырылып, SHELXS-2014 және SHELXL-2014 бағдарламалық пакеттері [118] көмегімен нақтыланды.

1-молекуланы кванттық-химиялық зерттеу үшін жартылай эмпирикалық PM6 әдісі және эмпирикалық емес кванттық-химиялық әдістер (3-21, 6-31, 6-311**, B3LYP/3-21, B3LYP6-311**) қолданылды.

Есептеулер MOPAC 9.0 [119] және GAUSSIAN 16 [97, p. 161-171] бағдарламаларының көмегімен жүргізілді.

1-молекуланың кеңістіктік құрылымын зерттеу үшін кванттық-химиялық есептеулерден алынған геометриялық сипаттамалар мен рентгендік құрылымдық талдау деректері салыстырылды.

Байланыс ұзындықтары, валенттік бұрыштар және торсиондық бұрыштардың мәндері 3.3, 3.4, 3.5-кестелерде келтірілген.

Кесте 3.3 – 1-молекуладағы атомаралық қашықтықтардың мәндері

Bond	X-ray structure analysis	PM6	3-21	6-31	6-311**	B3LYP /3-21	B3LYP 6-311**
1	2	3	4	5	6	7	8
C2-C1	1.526(2)	1.532	1.535	1.528	1.527	1.543	1.538
C3-C2	1.519(2)	1.531	1.533	1.527	1.526	1.541	1.537
C4-C3	1.516(1)	1.546	1.540	1.537	1.535	1.543	1.539
N5-C4	1.471(1)	1.505	1.473	1.467	1.469	1.491	1.484
C6-N5	1.479(1)	1.504	1.474	1.464	1.465	1.484	1.475
C7-C4	1.549(1)	1.560	1.560	1.558	1.556	1.566	1.565
C8-C7	1.539(1)	1.538	1.537	1.536	1.535	1.543	1.539
C9-C8	1.506(1)	1.529	1.531	1.525	1.525	1.547	1.543
C10-N5	1.472(1)	1.504	1.478	1.468	1.468	1.482	1.472
C11-C7	1.526(1)	1.549	1.539	1.537	1.536	1.542	1.545
N12-C11	1.461(1)	1.476	1.464	1.456	1.455	1.478	1.464

3.3-кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8
C13-N12	1.320(1)	1.400	1.351	1.353	1.352	1.362	1.365
C14-C13	1.373(1)	1.407	1.366	1.370	1.367	1.388	1.389
N15-C14	1.354(1)	1.414	1.370	1.369	1.370	1.385	1.387
N16-N15	1.355(1)	1.299	1.300	1.286	1.289	1.344	1.331
C17-C14	1.485(1)	1.454	1.463	1.464	1.465	1.461	1.464
C18-C17	1.379(1)	1.415	1.395	1.399	1.399	1.409	1.410
C19-C18	1.408(2)	1.386	1.373	1.378	1.377	1.384	1.388
C20-C19	1.353(1)	1.412	1.389	1.391	1.390	1.404	1.401
C21-C20	1.360(1)	1.399	1.381	1.385	1.383	1.398	1.398
C22-C17	1.373(1)	1.398	1.383	1.388	1.387	1.395	1.398
O23-C20	1.376(1)	1.376	1.371	1.373	1.374	1.385	1.394
C24-O23	1.388(2)	1.448	1.435	1.427	1.425	1.459	1.452

** – 1-молекуланы кванттық-химиялық зерттеу үшін жартылай эмпирикалық PM6 әдісі және эмпирикалық емес кванттық-химиялық әдістер қолданылды

Кесте 3.4 – 1-молекуладағы валенттік бұрыштар

Valence angles	X-ray structure analysis	PM6	3-21	6-31	6-311**	B3LYP/3-21	B3LYP6-311**
C3-C2-C1	109.6(1)	109.4	108.1	108.8	109.0	109.6	110.6
C4-C3-C2	110.3(9)	111.7	112.5	113.1	113.2	111.4	111.9
N5-C4-C3	111.7(7)	109.2	110.5	110.6	110.7	109.7	109.8
C6-N5-C4	107.2(7)	111.5	114.9	115.9	115.3	111.5	112.6
C7-C4-C3	112.2(7)	108.9	108.6	109.1	109.3	110.5	111.6
C8-C7-C4	110.3(8)	112.1	111.8	112.2	112.2	110.4	111.1
C9-C8-C7	109.7(9)	111.1	109.8	110.4	110.6	111.6	112.4
C10-N5-C4	112.0(7)	112.5	113.8	115.8	115.1	110.6	112.2
C11-C7-C4	113.4(7)	111.2	108.8	108.9	108.9	111.8	110.2
N12-C11-C7	111.4(7)	112.1	111.8	113.0	113.2	111.0	113.0
C13-N12-C11	130.2(8)	127.6	130.6	129.7	129.6	129.8	129.8
C14-C13-N12	105.0(8)	104.9	105.9	105.3	105.3	106.2	105.7
N15-C14-C13	111.1(8)	106.7	107.3	106.9	106.9	108.3	107.6
N16-N15-C14	106.9(7)	109.6	110.0	109.8	109.7	109.7	109.6
C17-C14-C13	130.7(8)	130.2	130.7	131.3	131.4	130.1	130.8
C18-C17-C14	121.3(8)	120.0	119.5	120.1	120.1	119.2	120.1
C19-C18-C17	122.0(9)	120.6	120.8	120.9	120.9	120.9	121.0
C20-C19-C18	119.2(1)	118.8	120.5	120.2	120.2	120.5	120.1
C21-C20-C19	121.4(1)	121.7	119.3	119.9	119.8	119.1	120.0
C22-C17-C14	120.6(8)	118.5	122.3	121.8	121.8	120.1	119.4
O23-C20-C19	114.5(9)	112.6	116.2	116.0	116.0	115.9	115.7
C24-O23-C20	117.1(1)	117.9	120.8	121.6	121.3	118.0	119.2

** – 1-молекуланы кванттық-химиялық зерттеу үшін жартылай эмпирикалық PM6 әдісі және эмпирикалық емес кванттық-химиялық әдістер қолданылды

Кесте 3.5 – 1-молекуладағы торсиондық бұрыштардың мәндері

Torsionangle	X-ray structure analysis	PM6	3-21	6-31	6-311**	B3LYP/3-21	B3LYP6-311**
C4-C3-C2-C1	-56.6(1)	56.8	58.0	56.5	55.8	55.0	53.0
N5-C4-C3-C2	58.9(1)	-57.2	-53.2	-51.5	-51.7	-56.3	-55.0
C6-N5-C4-C3	-58.0(9)	57.5	50.4	48.7	49.5	59.2	58.2
C7-C4-C3-C2	-175.0(9)	-178.0	-173.9	-173.9	-174.3	-178.0	-178.7
C8-C7-C4-C3	179.3(8)	134.4	138.4	139.5	139.0	112.0	110.5
C9-C8-C7-C4	54.1(1)	43.9	42.8	40.4	40.9	58.4	56.4
C10-N5-C4-C3	-58.0(9)	179.4	177.4	-180.0	179.2	-175.4	-172.4
C11-C7-C4-C3	-54.3(1)	-102.9	-97.1	-95.0	-95.3	-124.1	-123.3
N12-C11-C7-C4	179.2(7)	69.0	169.1	167.2	167.5	61.1	171.7
C13-N12-C11-C7	123.9(1)	-94.3	111.5	109.0	110.6	-138.5	105.8
C14-C13-N12-C11	-176.2(8)	178.1	-179.6	179.9	179.7	-178.1	-179.3
N15-C14-C13-N12	-0.53(1)	-0.2	-0.1	-0.1	-0.1	0.0	0.0
N16-N15-C14-C13	0.72(1)	-0.1	0.0	0.0	0.0	0.2	-0.1
C17-C-14-C13-N12	179.9(9)	179.6	-180.0	-180.0	-179.9	-179.7	-179.8
C18-C17-C14-C13	-155.6(1)	-177.9	179.9	179.6	179.3	179.7	-179.7
C19-C18-C17-C14	176.6(9)	180.0	-180.0	-180.0	-180.0	180.0	179.8
C20-C19-C18-C17	-178.8(9)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
C21-C20-C19-C18	-1.2(2)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
C22-C17-C14-C13	21.6(1)	0.0	-0.1	-0.4	-0.7	0.0	0.0
O23-C20-C19-C18	-178.7(9)	-180.0	180.0	180.0	180.0	180.0	180.0
C24-O23-C20-C19	175.0(2)	56.8	58.0	56.5	55.8	55.0	53.0

** – 1-молекуланы кванттық-химиялық зерттеу үшін жартылай эмпирикалық PM6 әдісі және эмпирикалық емес кванттық-химиялық әдістер қолданылды

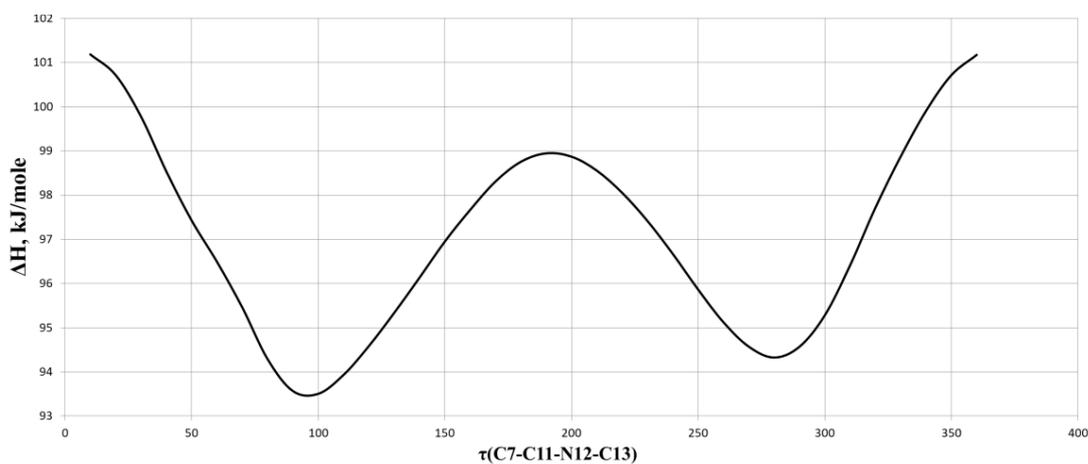
C4 және C7 хиральдік орталықтарының конфигурациялары лупинин хлоридінің кристалдық құрылымындағы абсолютті конфигурациямен сәйкес келеді [92, р. 12-21]. Алынған деректерге сәйкес, (1) қосылысындағы байланыс ұзындықтары мен валенттік бұрыштар стандартты мәндерге жақын [120].

(1) молекуласының хинолизидин қаңқасындағы N5, C1 ... C6 (A) және N5, C4 ... C10 (B) алты мүшелі циклдарының конформациялары лупининнің кристалдық құрылымындағы сәйкес циклдарға жақын [121, 122] және аздап бұрмаланған кресло тәрізді конформацияға ие.

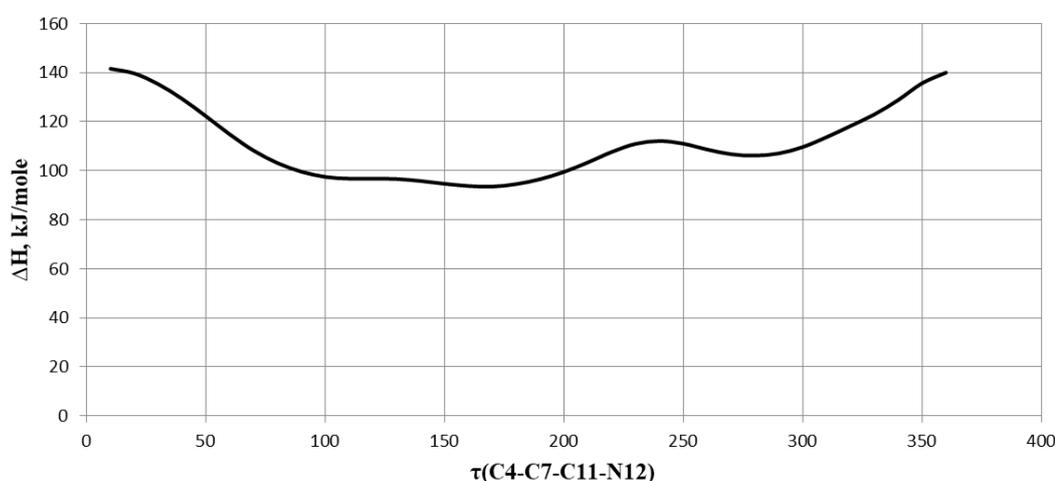
(1) молекуласында 1,2,3-триазол циклінің орналасуы экваториалды: C7-C11-N12-N16 торсиондық бұрышы 123.9°. 1,2,3-триазол және фенил циклдері жазық, ±0.013Å шегінде. Триазол және арилдік орынбасарлар жазықтықтары арасындағы бұрыштар 23° және 21° сәйкесінше.

Кванттық-химиялық есептеулерден алынған геометриялық сипаттамалар рентгендік құрылымдық талдау нәтижелерімен жақсы сәйкес келеді, бұл есептеулердің дұрыстығын растайды.

(1) молекуласының ең тұрақты конформациялық күйлерін анықтау үшін, C11-N12 және C7-C11 байланыстары бойымен конформациялық талдау жүргізілді. Осы байланыстар бойындағы конформациялық күйлер сәйкесінше 3.13, 3.14-суреттерде көрсетілген.



Сурет 3.13 – C11-N12 байланысы бойындағы конформацияға байланысты түзілу жылуының өзгерісі



Сурет 3.14 – C7-C11 байланысы бойындағы конформацияға байланысты түзілу жылуының өзгерісі

Алынған деректерді талдау нәтижесінде, (1) молекуласының ең термодинамикалық қолайлы конформациялық күйлері (молекуланың электрондық энергиясы минималды болатын жағдайлар) C7-C11-N12-C13 торсиондық бұрышы 100° және 280° болғанда қабылданатыны анықталды. Бұл күйлер арасындағы энергия кедергісі 5 кДж/моль.

C7-C11 байланысы бойындағы конформацияның $50-330^\circ$ аралығында айқын энергия минимумы жоқ.

N12-C13 байланысы бойындағы конформациялық сәйкессіздік кванттық-химиялық есептеулер мен рентгендік құрылымдық талдау деректері арасында байқалады. Бұл айырмашылық, мүмкін, (1) молекуласының кристалдағы молекулааралық өзара әрекеттесуінің әсеріне байланысты.

(1) молекуласының термодинамикалық тұрақтылығын анықтау үшін, түзілу жылулары есептелді, олардың нәтижелері 3.6-кестеде берілген.

Алынған теріс мәндер (1) молекуласының термодинамикалық тұрақты екенін көрсетеді.

Молекуланың реакциялық қабілеті НОМО (ең жоғары толтырылған

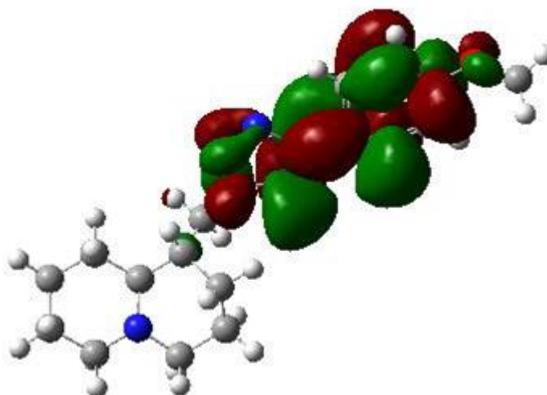
молекулалық орбиталь) және LUMO (ең төменгі бос молекулалық орбиталь) мәндері мен олардың локализациясымен сипатталады [34, p. S1-S18; 123].

Кесте 3.6 – (1) молекуласының энергиялық сипаттамалары

Basis	3-21	6-31	6-311**	B3LYP/3-21	B3LYP6-311**
ΔH , Hartrey	-1021.018	-1026.292	-1026.499	-1027.739	-1033.358
HOMO, eV	-7.713	-7.740	-7.832	-5.409	-5.841
LUMO, eV	3.563	3.411	3.169	-0.326	-0.919
η , eV	5.638	5.575	5.501	2.541	2.461

** – 1-молекуланы кванттық-химиялық зерттеу үшін жартылай эмпирикалық PM6 әдісі және эмпирикалық емес кванттық-химиялық әдістер қолданылды

Шекаралық молекулалық орбитальдарға негізделген реакциялық қабілетті талдау нәтижесінде, HOMO және LUMO локализациясы C11 атомындағы 1-этил-4-(4-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол орынбасарына түсетіні анықталды (3.15-сурет).



Сурет 3.15 – (1) молекуласындағы HOMO және LUMO локализациясы

Осылайша, келесі модификациялау реакциялары дәл осы орынбасардың қатысуымен жүруі мүмкін.

Сонымен қатар, молекулалардың қаттылығы/жұмсақтығы да олардың реакциялық қабілетіне әсер етеді [26, p. 3491-3493].

HOMO және LUMO энергияларының мәндерін білу зерттелетін молекулалардың "қаттылығы" немесе "жұмсақтығын" анықтауға мүмкіндік береді.

Молекулалардың "қаттылығы η /жұмсақтығы S" үшін Пирсон индекстері келесі формулалар негізінде есептеледі:

$$\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}})/2,$$

$$S = 1/(2\eta) = 1/(E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}) \quad (3.1)$$

Жоғарыда көрсетілген формулаларды қолдану нәтижесінде, барлық зерттелген молекулалық жүйелер "қатты" реагенттер екені анықталды, себебі

НОМО және LUMO арасындағы энергия аралығы 1 эВ-тен үлкен.

Есептелген қаттылық коэффициенті (η) бұл молекуланың жеткілікті қатты екенін көрсетеді, бұл оның төмен реакциялық қабілеттілігін және жоғары электрондық тұрақтылығын сипаттайды.

Жүргізілген зерттеулердің нәтижелері геометриялық параметрлердің стандартты мәндерге жақын екенін көрсетті.

Бос (1) молекуласы үшін C7-C11-N12-C13 торсиондық бұрыштарының мәндері 100° және 280° болатын екі конформер жүзеге асырылуы мүмкін. Олардың арасындағы энергиялық тосқауыл өте аз – 5 кДж/моль. C7-C11 байланысы бойындағы конформация $50-330^\circ$ диапазонында айқын энергия минимумына ие емес.

Орбитальдық бақылау нәтижелері көрсеткендей, НОМО және LUMO екеуі де C11 атомындағы 1-этил-4-(4-метоксифенил)-1Н-1,2,3-триазол орнынбасарында дерлік толық шоғырланған. Бұл аталған орнынбасардың келесі реакцияларда электронды донор және акцептор ретінде әрекет ете алатынын көрсетеді.

Осылайша, анықталған кванттық-химиялық қасиеттер хинолизидин туындылары негізінде жаңа дәрілік заттарды одан әрі синтездеу және іздеу үшін негіз бола алады.

3.3 Хинолизидин туындысының молекула құрылымы мен қасиеттерін зерттеу

Лупинин туындыларының арасында осы класқа тән емес биологиялық белсенділікке ие қосылыстар (мысалы, антиспазматикалық, антиаритмиялық, гепатопротекторлық, ауырсынуды басатын, холинергиялық, инсектицидтік, антиоксиданттық әсерлер) жиі кездеседі. Бұл көптеген зерттеушілердің аталған туындылардың құрылымдық және биологиялық белсенділік байланысын тереңірек зерттеуге, сондай-ақ олардың неғұрлым күрделі құрылымдарын жобалауға деген қызығушылығын арттыруда.

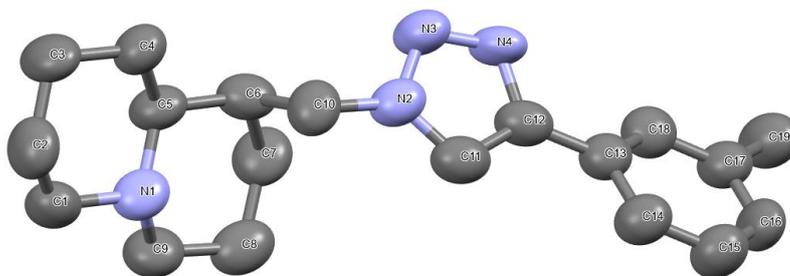
Күрделі жүйелерді зерттеудің ең тиімді әдістерінің бірі – компьютерлік модельдеу. Компьютерлік модельдеу әдістері әртүрлі ғылыми міндеттерді шешуге бағытталған және зерттелетін объектінің нақты мінез-құлқымен модельдеу нәтижелерін талдау, интерпретациялау және салыстыру үшін бірқатар есептеу эксперименттерін орындауға негізделеді. Қажет болған жағдайда алынған деректер негізінде модель одан әрі жетілдіріледі.

Молекулалық модельдеу – бұл объектінің компьютерлік моделін құру процесі, оның кеңістіктік координаттарын беру арқылы жүзеге асырылады. Бастапқы геометрия туралы ақпаратты бірнеше әдіспен алуға болады: рентгенқұрылымдық талдау дерекқорынан алынған мәліметтерді пайдалану, стандартты геометриялар кітапханасынан іздеу, әртүрлі бағдарламалық құралдарды қолдана отырып құрылымдық модельдер құру.

Молекуланың химиялық реакцияларда белсенділігі негізінен оның құрамы, құрылымы және энергетикалық қасиеттеріне байланысты. Органикалық молекулалардың реакциялық орталықтарын болжау – маңызды

және өзекті міндет. Қазіргі заманғы кванттық-химиялық әдістердің көмегімен ғалымдар эксперименттік зерттеулерді жоспарлап, маңызды химиялық өнімдерді мақсатты түрде синтездей алады.

Зерттеу нысаны – лупинин алкалоидының туындысы 1-((4-(*m*-толил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)октагидро-1H-хинолизин (молекула 1) (3.16-сурет), ол бұрын авторлармен синтезделген [124].



Сурет 3.16 - ((4-(*m*-толил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)октагидро-1H-хинолизин (1) молекуласының 3D құрылымы

Қазіргі уақытта органикалық молекулаларды есептеу үшін GAMESS, NWChem, Hyper Chem, VASP, Quantum Espresso, CRYSTAL және басқа да көптеген еркін және коммерциялық кванттық-химиялық бағдарламалар бар [97, p. 161-171; 125].

Молекула 1-ді кванттық-химиялық зерттеу үшін DFT B3LYP тығыздық функционалы әдісі қолданылды, ал 3-21 валенттілік-сплиттелген базис жиыны пайдаланылды. Электрондық тығыздық таралу орталығының ядродан ығысу мүмкіндігін (атомдық орбитальдардың поляризациясы) ескеру үшін базис жиынына d-типті поляризациялық функция енгізілді. Поляризациялық базистік функцияларды қолдану органикалық қосылыстардың, оның ішінде зерттеліп отырған молекулада кездесетін гетероатомдары бар молекулалардың энергетикалық және геометриялық молекула 1-дің геометриялық оңтайландырылған Opt+freg кілттік сөздері арқылы жүзеге асырылды. Opt – молекуланың конфигурациясын оңтайландыру қажеттігін білдіреді. Яғни, экстремумды іздеу әдісіне сәйкес, бағдарлама байланыс ұзындықтары мен валенттік бұрыштарды өзгертеді және ең тұрақты күйді (стационарлық нүктені) табады.

Freg – молекулалардың термодинамикалық қасиеттерін есептеу және стационарлық нүктенің түрін (минимум немесе седло нүктесі) анықтау үшін қолданылды.

Ең қолайлы конформациялық күйлерді табу үшін Scan кілттік сөзі пайдаланылды. Есептің сипаттамасында opt=(modredundant, maxcycles=1000) параметрлері таңдалды. Тиісті диэдрлік бұрыш координаттардан кейін D әрпі және сәйкес төрт атом нөмірімен белгіленді. Modredundant толық емес оңтайландыру үшін қолданылды.

Зерттеудің алғашқы қадамы молекула 1-дің геометриялық оңтайландыру

жүргізу болды, яғни барлық геометриялық параметрлер бойынша жалпы энергияның минимумын анықтау.

Молекула 1-дің кеңістіктік құрылымын зерттеу барысында оның геометриялық қасиеттері рентгендік құрылымдық талдау (РҚТ) деректерімен, сондай-ақ бұрын зерттелген Молекула 2 – 1-((4-(3-метоксфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)октагидро-1Н-хинолизин [126] молекуласымен салыстырылды [127].

Молекулалар 1 және 2 үшін кванттық-химиялық есептеулер нәтижесінде алынған геометриялық сипаттамалар РҚТ деректеріне жақын болды. Бұл есептеулердің дұрыстығын растайды (3.7-кесте).

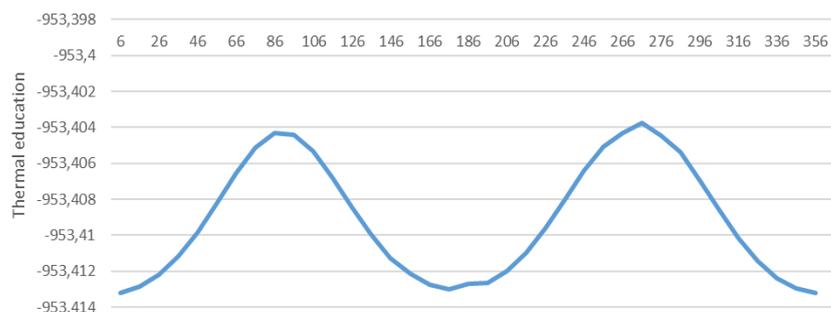
Кесте 3.7 – Торсиондық бұрыштардың мәндері

Торсиондық бұрыштар	Молекула 1		Молекула 2	
	РҚТ	B3LYP 3/21	XRD	B3LYP 3/21
C1-N1-C5-C4	59.2(1)	53.4	-58.0(9)	59.2
C9-N1-C5-C4	176.8(1)	175.2	-176,6(9)	-175.4
C11-N2-C10-C6	-120.8(1)	-129.9	124(1)	-138.5
C10-N2-C11-C12	177.1(1)	-179.5	-176.2(8)	-178.1
N3-N4-C12-C11	0.0(1)	0.2	0(1)	0.2
C2-C3-C4-C5	57.0(2)	57.3	-57(1)	55.0
C3-C4-C5-N1	-58.2(1)	-54.8	59(1)	-56.3
C3-C4-C5-C6	177.5(1)	-176.8	-175.0(9)	-178.0
C4-C5-C6-C7	179.4(1)	-177.0	179.3(8)	112.0
C4-C5-C6-C10	55.2(1)	60.0	-54(1)	-124.1
C5-C6-C7-C8	-54.0(1)	-56.9	54(1)	58.4
C5-C6-C10-N2	175.9(1)	168.4	179.2(7)	61.1
N2-C11-C12-N4	0.7(1)	-0.1	-0(1)	0.0
N2-C11-C12-C13	-179.8(1)	-179.9	178.1(9)	-179.7
C11-C12-C13-C18	151.6(1)	179.9	160(1)	179.7

C4-C5-C6-C7, C4-C5-C6-C10 және C5-C6-C10-N2 торсиондық бұрыштарының мәндеріндегі айырмашылық кванттық-химиялық есептеулердің сұйық фазада, ал рентгендік құрылымдық талдау (РҚТ) деректерінің қатты күйде алынуымен түсіндіріледі. Сондықтан Молекула 2 кристалдану кезінде энергетикалық тұрғыдан тиімдірек конформацияны қабылдайды.

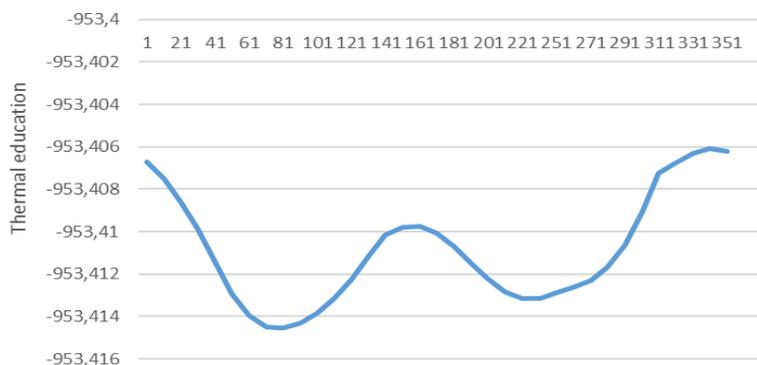
Молекула 1-дің ең қолайлы конформациялық күйін анықтау үшін конформациялық талдау жүргізілді. Ол C12-C13 (3.17-сурет) және C10-N2 (3.18-сурет) бойымен айналу арқылы орындалды.

Алынған деректерді талдау нәтижесінде бос 1-молекуланың ең термодинамикалық жағынан тиімді (ең төмен электрондық энергияға ие) конформациялық күйлері торсиондық бұрыштың C11-C12-C13-C14 үшін 355° және 176°, ал C6-C10-N2-C11 үшін 71° және 221° болғанда байқалады (-953,41 HF) -2502 кДж/моль. C12-C13 және C10-N2 байланыстары бойындағы конформация энергияның -2502 кДж/моль мәнінде минимумға ие.



Сурет 3.17 – Молекула 1-дің жалпы энергиясының C12-C13 байланысы бойымен айналуына тәуелділігі

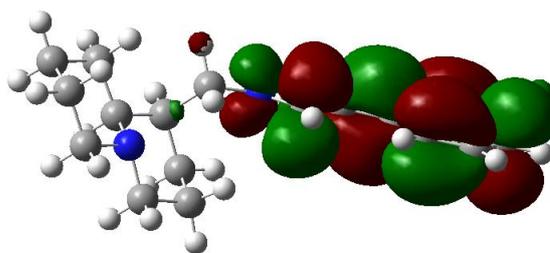
Молекуланың реакциялық қабілеті шекаралық молекулалық орбитальдарға (МО) – ең жоғары бос емес (НОМО) және ең төмен бос (LUMO) орбитальдарға байланысты деп есептеледі. МО-ның ең маңызды қасиеттерінің бірі – шекаралық электрондық тығыздық, яғни реакцияға қатысатын молекуладағы жеке атомдардағы электрон тығыздығы. Бұл теорияға сәйкес, молекулалар арасындағы реакция көбінесе шекаралық МО-лардың максималды қабаттасуы болғанда жүреді. Бұл процесс донордың (электрон берушінің) ең жоғары бос емес орбитальдарынан акцептордың (электрон қабылдаушының) ең төмен бос орбитальдарына зарядтың ауысуымен сипатталады [128].



Сурет 3.18 – Молекула 1-дің жалпы энергиясының C10-N2 байланысы бойымен айналуына тәуелділігі

Молекуланың реакциялық қабілетін сипаттайтын негізгі көрсеткіштердің бірі – НОМО және LUMO энергия мәндері мен олардың локализациясы. Сондықтан, молекуланың шекаралық молекулалық орбитальдарының энергия сипаттамалары мен олардың орналасуы есептелді [129].

3.19-суретте көрсетілгендей, 1-молекуладағы шекаралық молекулалық орбитальдар (ШМО) 1-((4-(m-толил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил) орынбасарына локализацияланған. Сондықтан, 1-молекуланың жаңа туындыларын синтездеу реакциялары дәл осы орынбасардың қатысуымен жүреді деп болжам жасауға болады.



Сурет 3.19 – 1-молекуладағы шекаралық молекулалық орбитальдардың (МО) локализациясы

Есептелген қаттылық (η) бұл молекуланың айтарлықтай қатты екенін көрсетеді, бұл өз кезегінде оның төмен реактивтілігі мен жоғары электрондық тұрақтылығына меңзейді. Сондай-ақ, жеткілікті термодинамикалық тұрақтылықтың дәлелі ретінде 3.8-кестеде келтірілген түзілу жылуының мәні қарастырылады.

Кесте 3.8 – Молекуланың энергиялық қасиеттері

Базис	<i>B3LYP/3-21</i>
ΔH , hartree, eV	-953,413251
HOMO, eV	-9,2326
LUMO, eV	-8,6188
η , eV	-3,6951

Осылайша, B3LYP/6-21G* тығыздық функционалы теориясы (DFT) әдістері негізінде жүргізілген кванттық-химиялық есептеулер нәтижесінде 1-молекуланың конформациялық күйінің геометриялық параметрлері анықталды, атап айтқанда, бұралу бұрыштары C11-C12-C13-C14 – 355° және 176°, C6-C10-N2-C11 – 90° және 230°.

Есептеу нәтижелері мен эксперименттік құрылымдық деректердің жақсы үйлесімділігі көрсетілді. Зерттелген молекула төмен реактивтілікке және жоғары электрондық тұрақтылыққа ие екендігі анықталды. Бұл есептеулер молекулалардың химиялық қасиеттерін одан әрі модельдеуге және хинолизидин туындылары негізінде жаңа дәрілік заттарды іздеуге мүмкіндік береді.

4 ЛУПИНИН ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ КЕШЕН ҚҰРУЫ

4.1 1,2,3-триазолды сақинасы бар лупинин туындыларының УК-спектрлерін тәжірибелік және теориялық зерттеу

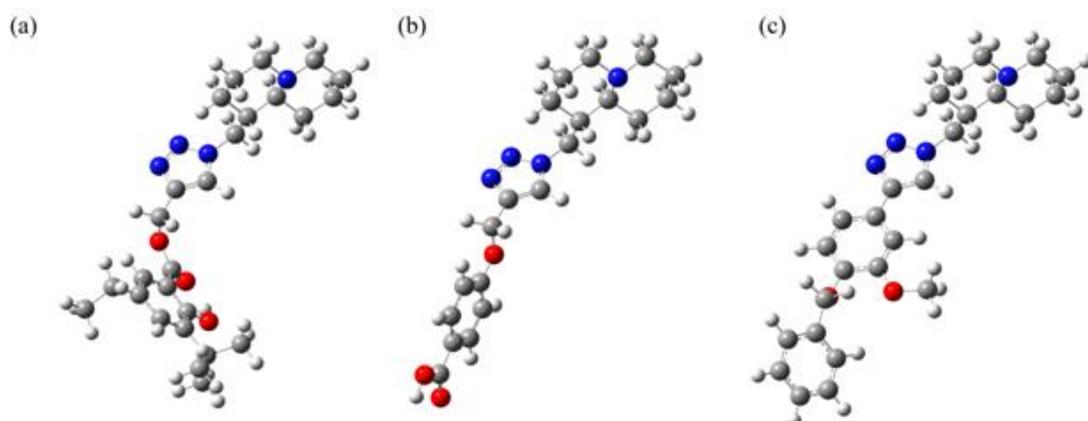
Соңғы жылдары гетероциклды қосылыстар химиясында ерекше қызығушылық туындылары 1,2,3-триазольдік сақинасы бар лупинин туындыларын зерттеуге байланысты. Бұл қосылыстар физика-химиялық ерекше қасиеттерге ие, сондықтан олар медицина, материалтану және фотоника сияқты әртүрлі салаларда қолдануға перспективалы болып табылады. Триазольдік сақинасы бар лупинин туындыларының УК-спектрлерін эксперименттік зерттеу электронды өтулердің ерекшеліктерін анықтауға және молекулалардың оптикалық қасиеттеріне құрылымдық өзгерістердің әсерін түсінуге мүмкіндік береді. Бірқатар жұмыстарда триазоль сақинасындағы орынбасарлардың және түрлі конформациялық өзгерістердің жұтылу спектрлеріне айтарлықтай әсер етіп, УК аймағындағы шыңдарды ығыстыруы мен белсенділік өзгерістеріне алып келетіні көрсетілген.

DFT және TD-DFT әдістерін қолдану арқылы теориялық талдау қосылыстардың электронды өтулерін және спектралдық сипаттамаларын модельдейді. Эксперименттік деректермен салыстыру спектрлерді дәлірек интерпретациялауға және молекулалардың конфигурацияларын анықтауға мүмкіндік береді. Триазольдік сақинаның молекуланың қалған бөлігімен өзара әрекеттесуі электрон тығыздығына және спектрлерге әсер ететіндігіне назар аударылады. Әдістерді біріктіру лупинин туындыларының құрылымы мен қасиеттерін тереңірек түсінуге септігін тигізеді, бұл олардың әрі қарай қолданылуына мүмкіндік береді [97, p. 161-171].

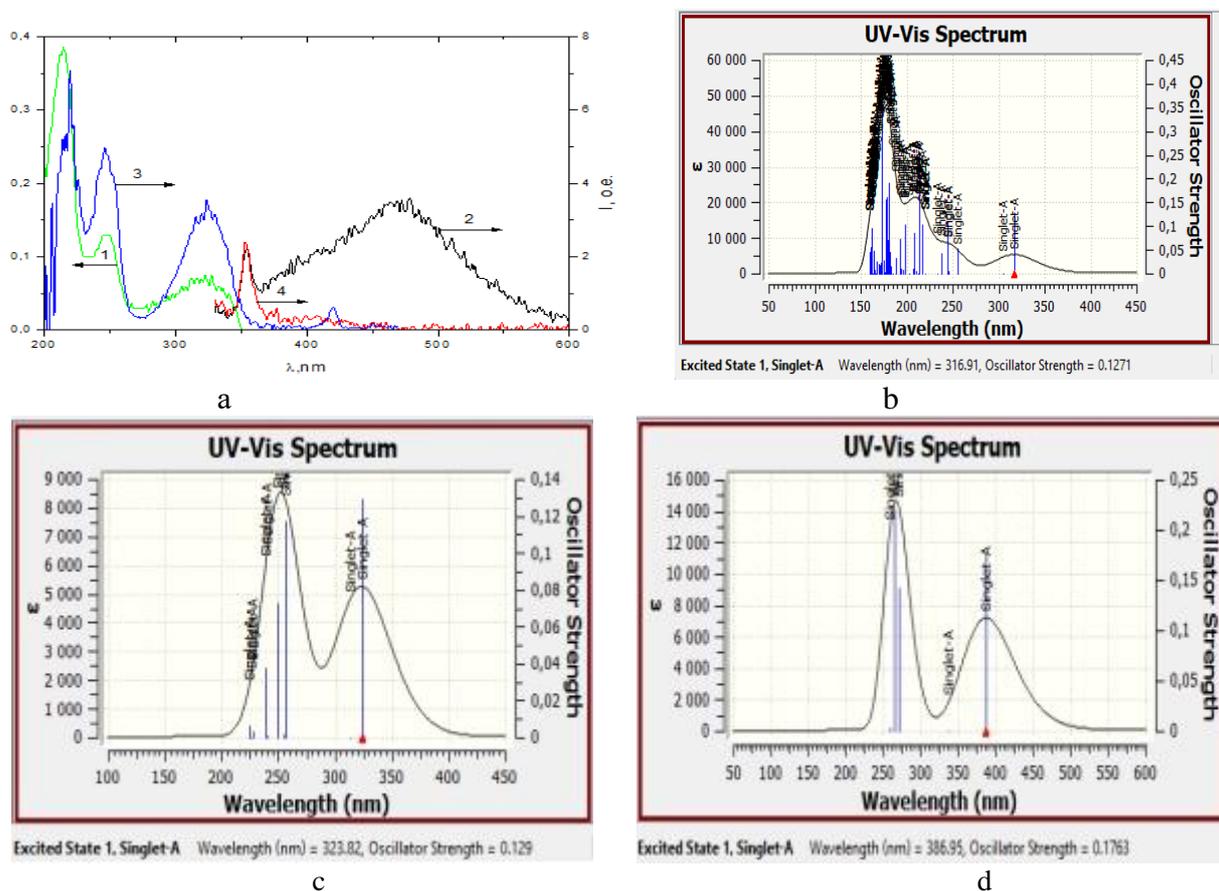
Осылайша, 1,2,3-триазольдік сақинасы бар лупинин туындыларының УК-спектрлерін зерттеу спектроскопия мен теориялық химияны біріктіретін өзекті бағыт болып табылады, бұл функционалдық гетероциклды қосылыстарды жобалауда жаңа мүмкіндіктер ашады.

Лупинин туындыларының молекулаларының жұтылу эксперименттік спектрлерінің жан-жақты талдауына және олардың кванттық-химиялық есептеулерімен (1-((Октагидро-1Н-кинилизин-1-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3-(терт-бутил)-5-этил-2-гидроксibenзоат (M_a), 4-((1-((Октагидро-1Н-кинилизин-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-кинилизин (M_c) молекулалары салыстырылды. Эксперимент ультракүлгін (УК) аймағындағы спектрлік диапазонда флуоресценциялық және жұтылу спектрлерін алу үшін *Agilent Eclipse* спектрофлуориметрі мен *Agilent Cary 300* спектрофотометрі көмегімен жүргізілді. Кванттық-химиялық есептеулер Gaussian G09W RevC.01 бағдарламалық қамтамасыз етуін пайдаланып орындалды. Жұтылу есептеулері TDDFT әдісімен, B3LYP/6-31(d,p) және wb97XD/6-31G(d,p) функционалымен этанольді ортада зерттелді. Оңтайланған геометрияның тұрақтылығы тербеліс қасиеттерін есептеу арқылы тексерілді,

жалған (мниме) жиіліктер анықталған жоқ. Бастапқы молекулалардың кеңістіктік құрылысы 4.1-суретте келтірілген.

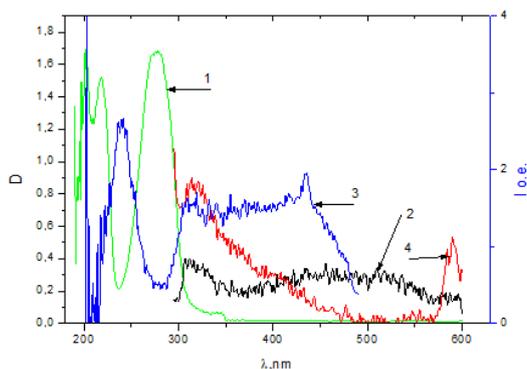


Сурет 4.1 – M_a (a), M_b (b), M_c (c) молекулаларының оңтайландырылған геометриялары

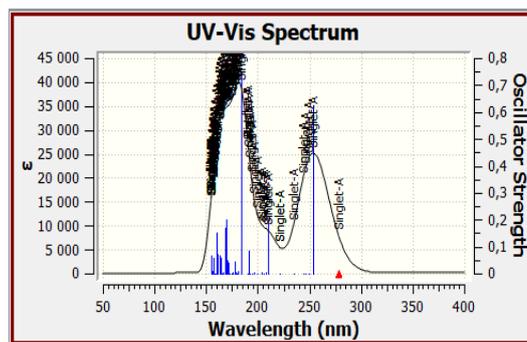


а – эксперименттік мәліметтер бойынша: M_a : 1) молекуласының жұтылу спектрлері; 2) флуоресценция қоздыру спектрі; 3) флуоресценция спектрі; 4) этанолдың жарық шығаруы; b–d) теориялық есептеулер бойынша: b – ультракүлгін спектрі; c – қоздыру спектрі; d – флуоресценция спектрі M_a молекуласы үшін

Сурет 4.2 – M_a (a), M_b (b), M_c (c) молекулалары үшін эксперименттік және есептелген электрондық жұтылу спектрлері, парақ 1

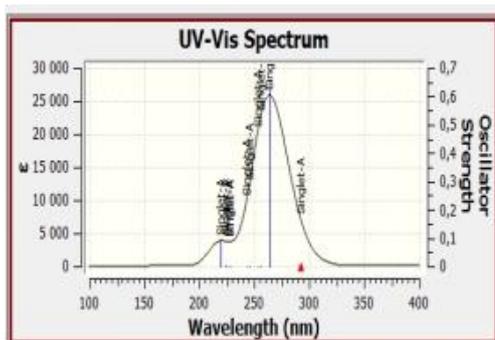


e



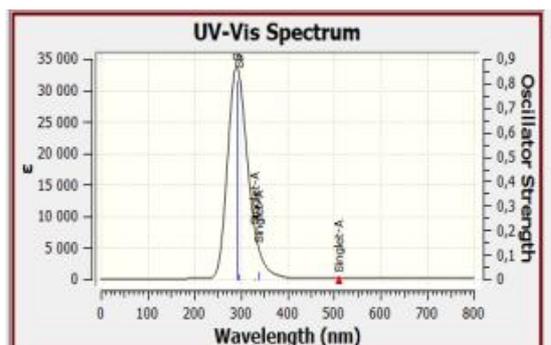
Excited State 1, Singlet-A Wavelength (nm) = 278.16, Oscillator Strength = 0.0001

f



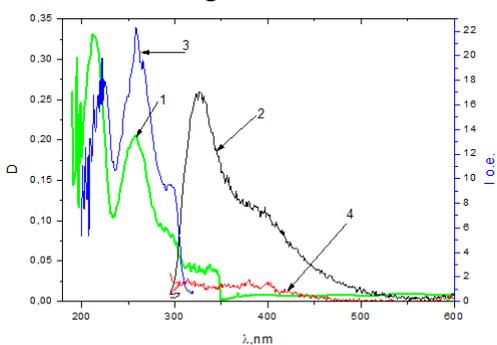
Excited State 1, Singlet-A Wavelength (nm) = 292.43, Oscillator Strength = 0

g

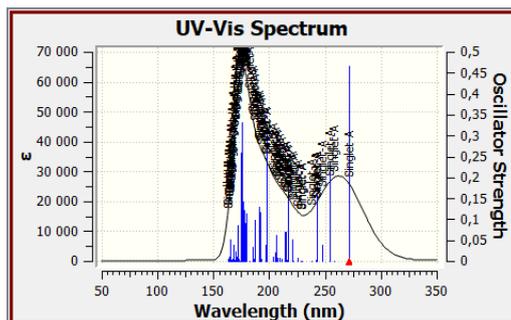


Excited State 1, Singlet-A Wavelength (nm) = 510.36, Oscillator Strength = 0.0001

h

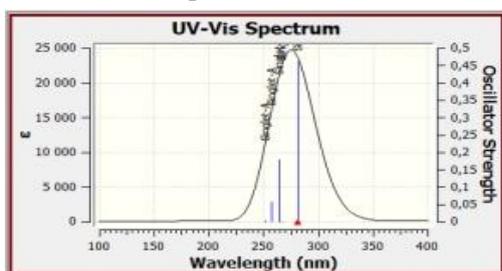


i



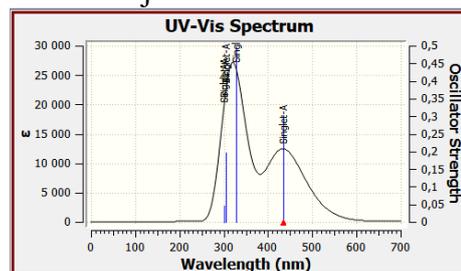
Excited State 1, Singlet-A Wavelength (nm) = 271.13, Oscillator Strength = 0.467

j



Excited State 1, Singlet-A Wavelength (nm) = 280.82, Oscillator Strength = 0.4603

k



Excited State 1, Singlet-A Wavelength (nm) = 434.61, Oscillator Strength = 0.3037

l

e – эксперименттік мәліметтер бойынша: M_b : 1) молекуласының жұтылу спектрлері; 2) флуоресценция қоздыру спектрі; 3) флуоресценция спектрі; 4) этанолдың жарық шығаруы; f-h) теориялық есептеулер бойынша: f – ультракүлгін спектрі; g – қоздыру спектрі; h – флуоресценция спектрі M_b молекуласы үшін; i – эксперименттік мәліметтер бойынша: M_c : 1) молекуласының жұтылу спектрлері; 2) флуоресценция қоздыру спектрі; 3) флуоресценция спектрі; 4) этанолдың жарық шығаруы; j-l) теориялық есептеулер бойынша: j – ультракүлгін спектрі; k – қоздыру спектрі; l – флуоресценция спектрі M_c молекуласы үшін

Сурет 4.2, парақ 2

4.2-суретте, УК спектрлерінің эксперименттік және теориялық нәтижелері көрсетілген.

Лупинин туындыларының электрондық құрылымын және олардың жарық жұту және шығару сияқты оптикалық қасиеттерін зерттеу химия мен материалтануда маңызды мәселе болып табылады. Молекулалардың спектрлік сипаттамалары олардың молекулалық құрылымына, атап айтқанда ароматикалық және триазолдық фрагменттердегі алмастырғыштардың табиғатына тәуелді. Бұл бөлімде M_a , M_b және M_c молекулаларының эксперименттік және теориялық спектрлері салыстырылып, электрондық өтулердің табиғаты талданды.

M_a молекуласының эксперименттік жұтылу спектрінде 213нм, 258 нм және 294 нм толқын ұзындықтарында үш негізгі шың ерекшеленеді. Қоздыру және флуоресценция спектрлерінде тиісінше 320 нм және 470 нм максимумдар тіркелген.

TDDFT әдісімен есептеулер көрсеткендей, негізгі электронды өтулер ($S_0 \rightarrow S_1$) жұтылу үшін 317 нм және қоздыру үшін 323нм толқын ұзындықтарына сәйкес келеді. Бұл мәндер эксперименттік максимумдарға (294 нм және 320 нм) жақын болып, 20–25 нм шамасындағы айырмашылық еріткіштің әсері мен ерітіндідегі спектрлік жолақтардың кеңеюімен түсіндіріледі [130].

Флуоресценцияны есептеу 387 нм максимумын көрсетті, бұл тәжірибелік мәннен (470 нм) ерекшеленеді. Бұл айырмашылық Стокс ығысуы және молекуланың қозған күйдегі ішкі релаксациясымен түсіндіріледі [131, 132].

Осылайша, M_a молекуласының теоретикалық жұтылу, қоздыру және флуоресценция спектрлері тәжірибелік деректерге жақсы сәйкес келіп, оның электрондық құрылымын адекватты сипаттайды.

M_b молекуласының эксперименттік спектрлерінде жұтылу 213 нм, 252–260 нм және 294 нм толқын ұзындықтарында байқалады, қоздыру 270 нм-де, ал флуоресценция 490 нм-де тіркелген.

TDDFT әдісімен есептеулер нәтижелері: жұтылу – 278нм, қоздыру – 292нм, флуоресценция – 510нм. Қоздыру мен флуоресценция арасындағы айырмашылық молекуланың қозған күйіндегі ішкі релаксация және электрондық пен ядролық құрылымның қайта құрылуымен байланысты Стокс ығысуымен түсіндіріледі [132, р. S.1-S82]. Есептеулердің деректері TDDFT әдісінің сенімділігін және M_b молекуласының қозған күйінің тұрақтылығын растайды.

M_c молекуласының эксперименттік спектрлерінде жұтылу шыңдары 254нм және 271нм-де, ал флуоресценция 450–490нм диапазонында жоғары интенсивтілікпен тіркелген. Қоздыру максимумдары 250нм-де орналасқан. Теориялық мәндері: жұтылу – 271нм, қоздыру – 280нм, флуоресценция – 435нм. Жұтылу және қоздыру шыңдары экспериментпен толық сәйкес келеді, ал флуоресценциядағы айырмашылық айқын Стокс ығысуы және молекуланың қозған күйіндегі электрондық тығыздықтың қайта құрылуымен байланысты [130, р. 710-713]. TDDFT есептеулері M_c молекуласының электрондық қасиеттерін адекватты сипаттайды.

TDDFT әдісімен (wb97XD/6-31G(d,p)), лупинин туындылары M_a , M_b және M_c үшін жүргізілген есептеулер жұтылу, қоздыру және флуоресценция спектрлерінің теориялық және эксперименттік мәндері арасында жақсы сәйкестік көрсетеді. M_b және M_c молекулалары үшін барлық спектрлер бойынша ерекше жоғары сәйкестік байқалады. M_a молекуласы үшін флуоресценцияны есептеу алғаш рет жүргізіліп, максимум 387нм-де анықталды, бұл эксперименттегі 470 нм мәнінен ішкі релаксация процестері мен Стокс ығысымен байланысты айырмашылықты көрсетеді. Нәтижелер ароматикалық және триазолдық фрагменттердегі алмастырғыштардың электрондық өтулер мен люминесценттік қасиеттерге әсерін айқындайды, бұл олардың оптикалық сипаттамаларын мақсатты жобалауда маңызды.

Алынған нәтижелер көрсеткендей, шығу спектрлері еріткіштің полярлылығына қатты тәуелді болып келеді, бұл, ең алдымен, негізгі және қоздырылған күйлер арасындағы дипольдік моменттердің елеулі айырмашылығымен байланысты деп есептеледі [131, p. 33-37].

Белгіленген өзгерістер оң сольватохромизмге тән анық тенденцияны көрсетеді: еріткіштің полярлылығы артқан сайын шығу толқын ұзындығының максимумында қызылға қарай ығысқан орын ауыстыру байқалады.

Одан бөлек, молекула ішіндегі заряд тасымалы синтезделген қосылыстардағы Стокстық ығысуының маңызды себептерінің бірі болып табылады. Қоздырылған күйдегі дипольдік моменттің өзгеруі еріткіш молекулаларының қоздырылған молекула айналасында релаксациялануына алып келеді, нәтижесінде жүйе тұрақтырақ (энергиясы төмен) күйге өтеді.

Теориялық және эксперименттік Стокстық ығысудың айырмашылығы бірнеше физикалық және әдістемелік факторларға байланысты. TDDFT әдісімен (мысалы, B3LYP немесе wB97XD) жүргізілген кванттық-химиялық есептеулерде флуоресценция көбінесе негізгі күйдің (S_0) геометриясы үшін есептеледі, ал тәжірибеде сәуле шығару толығымен релаксацияланған қоздырылған күйден (S_1) байқалады. Бұл кезде шынайы жүйеде электрондық тығыздықтың қайта бөлінуі және молекуланың геометриясының өзгеруі энергияның төмендеуіне әкеледі. Осы релаксация теориялық есептеулерде есепке алынбағандықтан, есептелген Стокстық ығыс төмен бағаланған болып шығады [131, p. 33-37]. Қосымша айырмашылықты еріткіштің әсері тудырады. Үздіксіз орта моделін (PCM, SCRF) қолданатын есептеулерде тек статикалық поляризация ескеріледі, ал эксперименттік жағдайда еріткіш молекулалары қоздырылған молекула айналасында динамикалық түрде қайта бағытталады, оның дипольдік моментін тұрақтандырады. Бұл сольватациондық релаксация флуоресценция энергиясын төмендетеді және бақылаған Стокстық ығыстың ұлғаюына әкеледі [132, p. S1-S82].

Сонымен қатар, TDDFT әдісі заряд тасымалындағы күйлерді (ICT) және $\pi-\pi^*$ өтулерді сипаттауда шектеулі, әсіресе жоғары полярлы ортада. Мұндай жағдайда есептелген шығу толқын ұзындықтары эксперименталдық мәндерден қысқа болып шығады. Сондай-ақ, молекулалар арасындағы өзара

әрекеттесулер, сутек байланыстары және агрегаттық эффектілер де маңызды әсер етеді, олар модельдік есептеулерде жоқ [133].

Осылайша, теориялық есептеулердегі төменгі және эксперименттегі үлкен Стокстық ығыс молекуланың идеалдандырылған модельі мен ерітіндідегі шынайы жүйе арасындағы айырмашылықты көрсетеді, мұнда күрделі релаксациялық және сольватациондық процестер жүреді.

4.2 Лупинин - 1,2,3 - триазол туындыларының Cd^{2+} ионымен кешен құру мүмкіндігін теориялық зерттеу

Ауыр металдарды қолданумен байланысты өнеркәсіп пен технологиялық процестердің жедел дамуы олардың әртүрлі ортадағы мөлшерін бақылауды маңызды етеді. Cd^{2+} иондары ағзаға айқын уытты әсер көрсетеді. Сондықтан оларды анықтау әдістерін жетілдіру және сәйкес сенсорларға арналған жаңа материалдарды жасау өзекті міндет болып табылады. Осыған байланысты бұл жұмыста жуырда синтезделген 1,2,3-триазол сақинасы бар бірнеше лупинин туындылары мысалында Cd^{2+} ионымен байланысу мүмкіндігі теориялық тұрғыда зерттелді. Тығыздық функционалы теориясы (DFT) әдісі арқылы молекулалардың ең тұрақты күйлеріндегі геометриялары есептелді және 200-500 нм аралығындағы тәжірибелік тұрғыдан маңызды аймақта электрондық жұтылу спектрлері модельденді. Мақалада түзілген кешендердің геометриясы мен оптикалық жұтылудағы электрондық ауысулардың энергиялары талқыланады. Сонымен қатар, тәжірибеде сенсор ретінде неғұрлым тиімді болуы мүмкін молекулалық құрылым жөнінде қорытынды жасалады.

Ауыр металдарды пайдаланумен байланысты өнеркәсіп пен технологиялық процестердің қарқынды дамуына байланысты олардың әртүрлі ортадағы (су, тағам, топырақ, отын) мөлшерін бақылау маңызды міндет болып отыр [134]. Ауыр металл иондарын сәйкестендірудің жаңа әдістерін әзірлеу олармен кешендер түзуге қабілетті, ерекше қасиеттер көрсететін және аналитикалық әдістермен анықталатын жаңа материалдарды жасаумен тығыз байланысты [135]. Қазіргі таңда мұндай әдістердің ішінде өз сезімталдығымен, жүзеге асырудағы қарапайымдылығымен және салыстырмалы арзандығымен ерекшеленетін электрондық жұтылу спектроскопиясы кеңінен қолданылып жүр [136]. Әртүрлі ауыр металдарға сезімтал перспективалы хемосенсорлардың қатарына триазол сақинасын қамтитын материалдар жатады [137]. Қазіргі уақытта кешен түзілу барысында жұтылу және люминесценция қасиеттерінің өзгерістерін көрсететін бірқатар эксперименттік жұмыстар бар, бірақ теориялық зерттеулер әлі де аз. Дегенмен, триазол сақинасының қоршауы кешендердің электрондық қасиеттеріне және, сәйкесінше, олардың эксперименттік спектрлерде көрінуіне айтарлықтай әсер етуі мүмкін. Сондықтан теориялық есептеулер перспективалы хемосенсорларды іздеуде маңызды рөл атқара алады.

Осыған байланысты бұл жұмыста жуырда синтезделген 1,2,3-триазол сақинасы бар, оның қоршауы әртүрлі болып келетін лупинин туындылары молекулаларының [138] бір эквивалентті Cd^{2+} ионымен байланысуы теориялық

тұрғыда зерттелді. Аталған қосылыстарды таңдау олардың перспективалы биологиялық белсенділігімен [138, p. 184-192], ал Cd^{2+} ионын таңдау оның адам денсаулығына айқын уытты әсерімен түсіндіріледі [137, p. 4009-4036]. Мақалада кадмий иондарының жұтылу спектрлеріне және түзілген кешендердің құрылымдық қасиеттеріне әсері талқыланады.

Кванттық-химиялық есептеулер тығыздық функционалы теориясы (DFT) аясында *Gaussian G09W Rev C.01* [138, p. 184-182] бағдарламалық пакетінде жүргізілді. Айырбас-корреляциялық функционал ретінде B3LYP пайдаланылды. C, H, N, O атомдары үшін жеткілікті дәл әрі үнемді 6-31G(d,p) базистік жиыны, ал Cd атомы үшін DGDZVP базистік жиыны қолданылды. Зерттелген құрылымдар үшін геометрия ең тұрақты күйге сәйкес, атомдардың ығысулары мен күштердің максималды және орташа-квадрат шамалары стандартты шарттарға сай болғанға дейін оңтайландырылды. Электрбейтарап молекулалар және $+2e$ зарядталған кешендер синглеттік күйде оңтайландырылды. Жанама әсерлерді болдырмау үшін кадмий атомы әдейі триазол сақинасының жанына орналастырылды және оның орны бақыланды. Электрондық қасиеттерді болжаудың дұрыстығын тексеру үшін есептелген жұтылу спектрлері алынған эксперименттік V спектрлерімен салыстырылды (Supporting Information қараңыз).

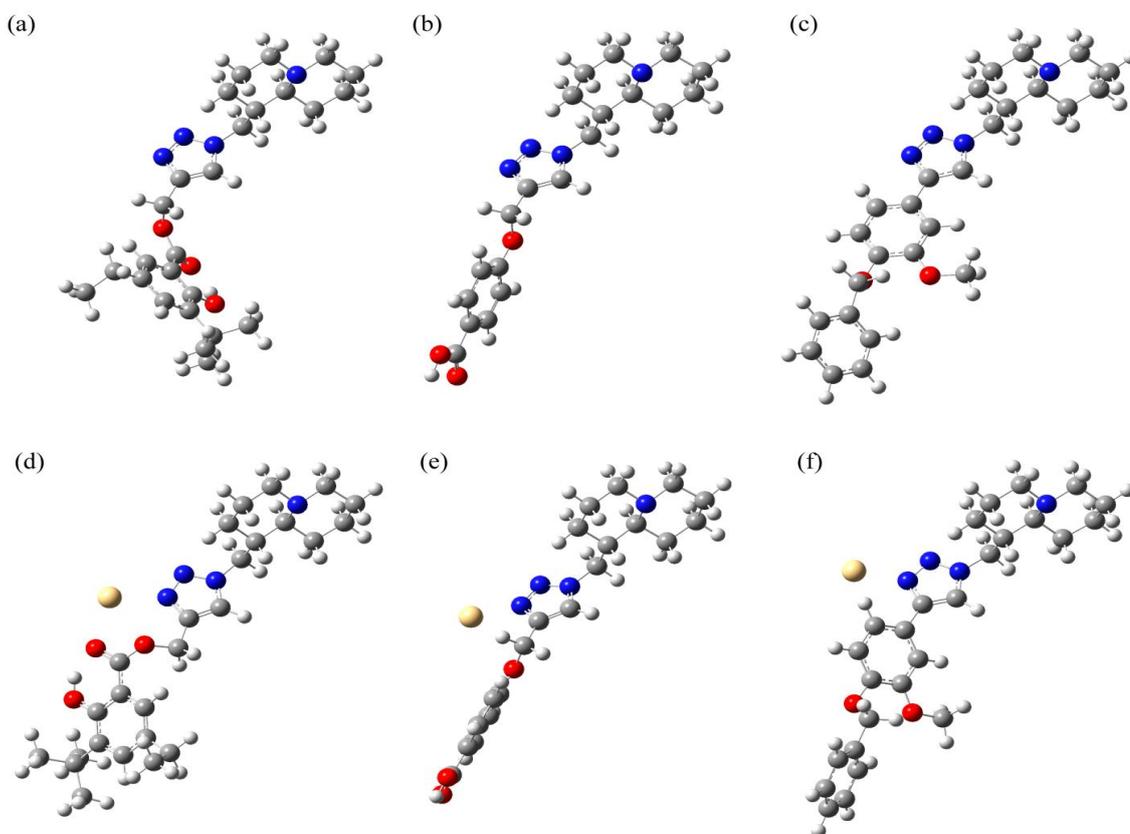
Оңтайландырылған геометриялардың тұрақтылығы есептелген тербеліс спектрінде жалған жиіліктердің болмауымен тексерілді. Синглет-синглеттік тік ауысуларды есептеу тұрақты емес бұзылу теориясы (TD-DFT) аясында 80 ең төменгі күй үшін, 0.25 эВ кеңейту параметрімен жүргізілді. Орта әсері (этанол) стандартты параметрлермен поляризацияланатын континуум моделінде ескерілді.

Молекулалардың ең тұрақты оңтайландырылған геометриялары және сәйкес металл кешендері (C_a , C_b және C_c) 4.3-суретте көрсетілген. Барлық молекулалардың бір жағында лупининдік бөлік орналасқан, ал қарама-қарсы бөлігі өзгермелі. Мысалы, C_a кешенінде 3-орындағы азот (N(3)) жанында эфир тобының электртерістік оттегі атомы (O_{car}) да бар. Ең тұрақты күйінде Cd–N және Cd–O= байланыстары түзіліп, ұзындықтары сәйкесінше 2.348 Å және 2.386 Å болды. Салыстыру үшін Cd–O⁻ қашықтығы 2.878 Å.

C_a кешенінде N(3) және O_{car} арасындағы қашықтық 3.738 Å, ал бейтарап M_a молекуласында бұл қашықтық едәуір ұзын – 5.122 Å. $C_{lup}CNN$ екі қисаң бұрышы сәйкесінше 103.9° және 100.6°, NCCO бұрыштары 90.6° және –22.8°, ал $C_{Me}OCC_{ph}$ бұрыштары M_a молекуласында және C_a кешенінде тиісінше 42.6° және 59.5°.

M_b және C_b геометрияларын салыстырғанда триазол сақинасы жазықтығының қалған молекулаға қатысты әртүрлі бағытталуы байқалды. $C_{lup}CNN$ бұрыштары тиісінше 104.3° және 117.2°, ал NCCO бұрыштары 91.4° және 60.7° болды. Cd–N байланысының ұзындығы шамамен 2.3 Å. M_c молекуласы мен C_c кешенінде $C_{lup}CNN$ бұрыштары сәйкесінше 105.2° және 103.3°, ал $NCC_{ph}C_{ph}$ бұрыштары молекулада 0.5°, кешенде –41.5° болды. Cd–N байланысының ұзындығы шамамен 2.32 Å. Сонымен қатар, егер M_c

молекуласында триазол сақинасы мен ең жақын бензол сақинасы жазықтықтары сәйкес келсе, C_c кешенінде бір сақина екіншісіне қатысты бұрылған.



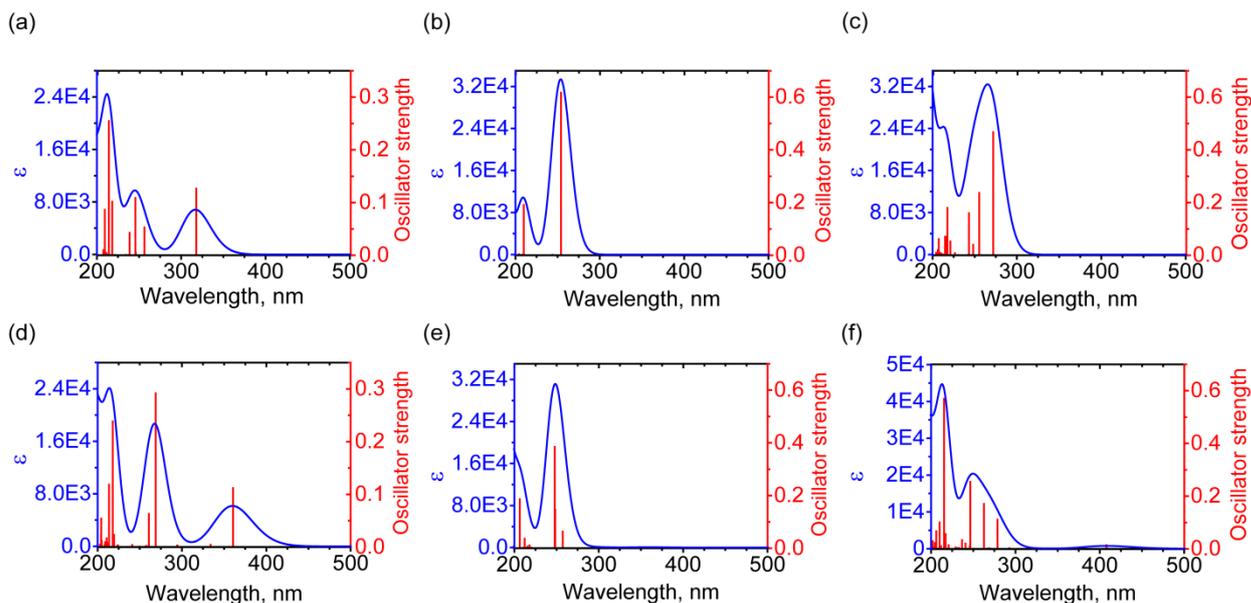
Сурет 4.3 – M_a (a), M_b (b), M_c (c) молекулаларының және C_a (d), C_b (e), C_c (f) кешендерінің ең тұрақты оңтайландырылған геометриялары

Ескерту – Мұнда және әрі қарай C, N, H, O, Cd атомдары тиісінше қара сұр, көк, ашық сұр, қызыл және сары түстермен белгіленген

Табиғи атомдық орбитальдар талдауы көрсеткендей, молекула мен кешен арасындағы ең үлкен айырмашылық кадмий атомына жақын азот атомының $2p$ орбиталдарындағы электрондық тығыздықтың қайта бөлінуі мен тиісті $N=N$ байланысында электрон тығыздығының өзгеруіне байланысты (Supporting Materials қараңыз). C_a , C_b және C_c орталықтарына сәйкес есептелген электрондық энергияларының мәндері тиісінше 18.3, 14.6 және 14.7 ккал/моль құрады.

4.4-суретте M_a , M_b , M_c молекулалары мен C_a , C_b , C_c кешендерінің жұтылу спектрлерін салыстыру берілген. M_a мен C_a спектрлерін салыстырғанда, ең ұзын толқын ұзындығындағы ауысудың 317 нм-ден 361 нм-ге ығысқаны байқалады. Сонымен қатар, M_a молекуласындағы $\pi \rightarrow \pi^*$ типті ауысу C_a кешенінде қызыл ығысуға ұшырап, 245 нм-ден 269 нм-ге жылжиды. C_a кешеніндегі 361 және 269 нм толқын ұзындығындағы ауысулар үшін есептеулерде электрон тығыздығы $C=O$ байланысы мен Cd^{2+} атомы аймағында делокализацияланған молекулалық орбитальдардың қатысуы болжанды [138,

р. 184-192]. Сондай-ақ есептеулер M_a және C_a спектрлеріндегі 200–220 нм және 230–270 нм аймақтарындағы жұтылу интенсивтіліктерінің қатынасының айырмашылығын көрсетті.



Сурет 4.4 – M_a (a), M_b (b), M_c (c) молекулалары мен C_a (d), C_b (e), C_c (f) кешендері үшін есептелген электрондық жұтылу спектрлерінің салыстырмасы

M_b және C_b спектрлеріндегі 254 және 249 нм максимумды жұтылу жолақтарының айырмашылықтары салыстырмалы түрде аз. M_b молекуласында бұл ауысу электрондық тығыздығы бензол сақинасында локализацияланған орбитальдармен байланысты. Ал C_b кешенінің спектрінде бұл ауысу электрон тығыздығының бір бөлігінің бензол сақинасынан триазол сақинасына ауысуымен қатар жүреді [138, р. 184-182]. Бұдан бөлек, есептеулер кешен спектрінде ұзын толқынды синглет-синглет тыйым салынған ауысулардың болуын болжайды. Мәселен, кешенде олардың мәндері 412 нм-ге дейін жетеді (осцилляторлық күш (OS) = 0.0015).

Молекулалардың электрондық қасиеттерін болжаудың дұрыстығын тексеру үшін есептелген жұтылу спектрлері 200–900 нм диапазонында, 2 нм айырымдылықпен Cary-300 спектрофотометрінде (Agilent Technologies) алынған эксперименттік деректермен салыстырылды. Жұтылу шыңдары 200–500 нм аралығында болғандықтан, осы диапазон көрсетілді. Өлшеулер үшін [135, р. 4-580] еңбегінде сипатталған жолмен бұрын синтезделген үлгілер қолданылды. Этанолдағы (өндіруші Merck, УК спектроскопиясына жарамды, спектрофотометриялық тазалығы $\geq 99,9\%$) ерітінділердің $10^{-5}M$ концентрациядағы УК жұтылу спектрлері тіркелді.

C_c кешенінің спектрінде салыстырмалы әлсіз (OS=0.014), бірақ тәжірибелік тұрғыдан елеулі жолақ байқалады. Сондай-ақ тәжірибелік тұрғыдан пайдалы болуы мүмкін 200–300 нм аймағындағы жұтылу жолақтарының салыстырмалы интенсивтіліктері мен пішіндерінің айырмашылықтары. Есептеулер бойынша, ең белсенді электрондық ауысулар

C_c үшін 215 нм ($OS = 0.57$) және M_c үшін 271 нм ($OS = 0.47$) болып табылады.

Қарастырылған үш молекулалық жүйенің ішінде ең үлкен спектрлік айырмашылық M_a және C_a спектрлерінде байқалады. Бұл құрылымдарда $C=O$ байланысы триазол сақинасына өте жақын орналасқан. Мұндай жақындық Cd^{2+} ионымен кешеннің мықтырақ байланысуына және тұрақтануына, сондай-ақ электрондық тығыздықтың едәуір делокализациясына алып келеді. Сондықтан триазол сақинасы бар лупинил азид туындысына негізделген бұл молекулалық құрылым сенсор ретінде практикалық қолдануға анағұрлым қолайлы болып саналады.

Маңызды айырмашылықтар M_c және C_c жүйелерінің құрылымдары мен электрондық жұтылу спектрлерінде де байқалды. Бұл жағдайда айырмашылық триазол сақинасына бір жағынан бензол сақинасының тікелей жалғануының стерикалық әсерімен байланысты. Ал бензол сақинасының MeO көпірі арқылы жалғануы (M_b молекуласындағыдай) C_b кешенімен салыстырғанда жұтылу спектрінде айтарлықтай әлсіз өзгерістерге әкеледі.

5 ЦИТИЗИНИЛКУМАРИН КЕШЕНІНІҢ ҚҰРЫЛЫМДЫҚ ЖӘНЕ ОПТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Цитизинилкумарин кешенінің кристалдық құрылымы мен оптикалық қасиеттерін зерттеу

Кумарин мен цитизин және олардың туындылары айқын биологиялық белсенділікке ие. Сонымен қатар, кумарин туындыларының электрондық қасиеттері молекулалық ортаның әсеріне өте сезімтал, бұл оларды биолюминесценттік бейнелеуге арналған сенсор ретінде қолдануға мүмкіндік береді. Цитизин никотиндік ацетилхолин рецепторларымен байланысуда жоғары белсенділік көрсететіндіктен, цитизин мен кумарин бөліктерін біріктіретін қосылыс кеңірек биологиялық белсенділік спектріне ие болуы мүмкін, сондай-ақ оптоэлектрондық құрылғыларда болашағы зор фотоактивті элемент ретінде әрекет етуі ықтимал. Бұл мақалада кристалдық ЦК синтезі, сондай-ақ оның құрылымдық және электрондық қасиеттеріне қатысты теориялық және эксперименттік зерттеу нәтижелері ұсынылған. Жаңа қосылыстың құрылымы рентгендік дифракция және Фурье-түрлендірілген инфрақызыл спектроскопия деректері негізінде анықталды және тығыздық DFT әдісімен периодтық кристалдық және жеке молекулалық тәсілдерді пайдалана отырып расталды. ИҚ жұтылу шыңдары мен тербеліс режимдерінің атомдық үлгілеріне түсіндірмелер берілген. Электрондық зоналық құрылым мен жеке атомдардың электрондық күй тығыздығына қосқан үлестері талданған. Қарастырылған құрылымдық және оптикалық қасиеттер қосылыстың сапасын бақылауда және ұқсас матрицаларды зерттеуде пайдалы болуы мүмкін.

Цитизин мен кумарин негізінде жаңа қосылыстарды синтездеудің қарапайым әрі тиімді әдістерін жасау – фармакологиядағы болашағы зор міндеттердің бірі. Бұл цитизин мен кумарин туындыларының жоғары биологиялық белсенділігімен байланысты. Бұрынғы зерттеулерде кумарин мен оның туындыларының микробтарға қарсы [139-141], қабынуға қарсы [139, p. 108905; 140, p. 911-918], қант диабетіне қарсы [103; 140, p. 911-918; 142], ісікке қарсы [139, p. 108905; 140, p. 911-918; 143, 144], өсуге қарсы (антипролиферативті) [151], сондай-ақ антикоагулянттық [140, p. 911-918; 142, p. 65-77] белсенділіктері анықталған. Сонымен қатар, табиғи текті әрі синтездеу алатын заттар ретінде кумариндер аз жанама әсерлерге ие.

Айқын биологиялық қасиеттерімен қатар, кумариндер мен олардың туындылары қарқынды люминесценцияға ие, ол орта жағдайына және дайындалу шарттарына сезімтал [142, p. 65-77]. Бұл олардың туындыларын фотоэлектрондық құрылғылар мен сенсорларда қолдануға болашағы зор етеді. Әсіресе, бірқатар зерттеулерде кумарин туындылары биобейнелеу үшін люминесценттік зондтар ретінде [145, 146], сондай-ақ нақты қосылыстарды [147, 148] және элементтерді [149, 150] анықтауға арналған сенсорлар ретінде [151, 152] ұсынылған.

Цитизин де табиғи алкалоид ретінде маңызды биологиялық қасиеттерге ие. Оның нейрондық никотиндік ацетилхолин рецепторларымен (nAChR) [153]

байланысу қабілеті темекі шегуге тәуелділікті азайтатын препараттарды жасауға [154, 155], сондай-ақ орталық жүйке жүйесінің қызметін іргелі зерттеулерде [153, р. 3037-3041] пайдалануға негіз болды. Чили университетінде жүргізілген тәжірибелерде (ішімдікке бейімделіп өсірілген UChB егеуқұйрықтарында) цитизиннің алкогольге тәуелділікті төмендетудегі болашағы көрсетілді [156]. Сонымен бірге, цитизин мен оның туындылары депрессияға, Альцгеймер және Паркинсон ауруларына, аритмия мен эпилепсияға қарсы қолдану тұрғысынан да перспективті бағыт болып табылады [154, р. 12809-12812; 157, 158].

Қазіргі уақытта молекулалық гибридтеу тәсілі фармакология үшін жаңа дәрілерді синтездеуде болашағы зор екенін көрсетуде [159, 160]. Бұл тұрғыда кумарин негізіндегі қосылыстарға ерекше көңіл бөлінуде [159, р. 1553-1558; 160, с. 19-30]. Цитизин мен кумариннің артықшылықтарын біріктіретін жаңа гибридті қосылыстардың синтезі қазіргі дәрілердің мүмкіндіктерін кеңейтіп, фототерапия әдістерінің дамуына үлес қосады деп күтілуде.

Синтезделген молекуланың әлеуетті қасиеттерін көрсету үшін қосылыстың құрылымын сапалы бақылау маңызды. Бұл оның биологиялық белсенділігі мен биосәйкестігін дәлірек зерттеуге жол ашады. Кумариннің цитизин туындыларын синтездеу жөніндегі зерттеулер [161, 162] еңбектерінде келтірілген. Мұндай қосылыстардың құрылымы мен олардың функционалды топтарының орналасуы олардың химиялық және биологиялық белсенділігін анықтайды.

Осы қосылыстардың электрондық құрылымын түсіну олардың әрі қарайғы практикалық қолданылуына, атап айтқанда, фармакология саласында олардың биологиялық белсенділігін бағыттап өзгертуге [158, р. 116210; 163, 164], сондай-ақ дәрілік заттардың таралуын визуализациялауға арналған сенсорлар жасауға [147, р. 10826-10846; 148, р. 565-580; 151, р. 100038; 152, р. e2000025] ықпал етеді. Сонымен қатар, алынған қосылыстардың құрылымын өнеркәсіптік ауқымда бақылау үшін сенімді құрылым-спектр корреляцияларына негізделген спектроскопиялық әдістерді қолдану мүмкіндігі маңызды.

Қазіргі заманғы кванттық-химиялық әдістер жаңа қосылыстардың құрылымдарын және олардың қоршаған ортамен әсерлесуін зерттеуде маңызды ақпарат береді. Тығыздық функционалы теориясы қосылыстардың құрылымдық және оптоэлектрондық қасиеттерін жеткілікті дәлдікпен және салыстырмалы түрде төмен есептеу шығындарымен болжауға мүмкіндік береді.

Агрегаттық күйіне байланысты есептеулердің екі түрі ажыратылады: кристалл есептеулері (периодтық шекаралық шарттарды қолданумен) және жеке молекулаға арналған есептеулер (ерітіндіде немесе газ фазасында, конденсация әсерін ескере отырып). Қосылыстың құрылымдық және оптикалық қасиеттерін ерітіндіде зерттеуге қызығушылыққа байланысты көбінесе қоршаған орта әсерлерін түзету енгізілген жеке молекулалық есептеу әдісі қолданылады [142, р. 65-77; 165, 166]. Ерітіндідегі қосылыстардың құрылымы кристалдағыдан өзгеше болуы мүмкін, себебі молекулалық қаңқаның икемділігі

және еріткіштің ықпалы бар. Ерітіндіде әртүрлі конформациялық күйлер жиынтығы кездесуі ықтимал, бұл жағдайды ескеру қажет [167].

Қосылыстардың кристалдық құрылымдарын теориялық зерттеу сирек жүргізіледі. Бұған бірлі-жарым ұяшықтың құрамында молекулалардың көп болуы және молекулалық кристалдағы симметрияның салыстырмалы түрде төмендігіне байланысты жоғары есептеу шығындары әсер етеді. Сонымен қатар, бір кристал өсірудегі тәжірибелік қиындықтар да бар. Дегенмен, модельдеу және тәжірибелік зерттеулер барысында алынған ақпарат молекулалардың реттелу табиғатын, сутектік байланыстарды және электрондық зоналардың құрылымын дәлірек түсінуге мүмкіндік береді.

Кристалдық жағдай таблеткалар үшін дәрінің босап шығуымен көбірек сәйкес келеді, сондықтан кристалдарды зерттеу дайындалған фармацевтикалық өнімдердің сапасын бақылау әдістерін әзірлеуге жол ашады. Бұдан бөлек, синтезделген қосылыстардың сапасын бақылау олардың ерекше оптоэлектрондық қасиеттеріне байланысты құрылғылардың жұмыс сапасымен тікелей байланысты. Кристалдық күйдегі қосылыстардың құрылымдары көбінесе рентгендік дифракция (XRD) және тербелістік спектроскопия әдістерімен зерттеледі. Соңғылардың ішінде Фурье түрлендіру инфрақызыл спектроскопиясы (FTIR) Раман спектроскопиясымен салыстырғанда айқын артықшылықтарға ие, себебі Раман әдісінде люминесценция айтарлықтай кедергі келтіруі мүмкін. Ал FTIR сапаны бақылау үшін ыңғайлы. Бұдан басқа, FTIR шағылу спектроскопиясы немесе диффузиялық шағылу инфрақызыл Фурье түрлендіру спектроскопиясы (DRIFTS) үлгімен тікелей жанаспайтын және үлгіні бұзбайтын артықшылықтарға ие.

Осыған байланысты, зерттеу мақсаты:

1. ЦК қосылысын синтездеу (бұдан әрі "кешен" деп аталуы зерттеліп отырған молекуланың цитизин және кумарин бөліктерінен тұратынын көрсету үшін қолданылады).

2. оның құрылымын рентгендік дифракция (XRD) және FTIR спектроскопия әдістерімен сипаттау.

3. DFT есептеу моделін қолдана отырып құрылымдық, тербелістік және электрондық қасиеттерін зерттеу.

Бұл теориялық зерттеу периодтық кристалл және жеке молекула тәсілдерінің шеңберінде жүзеге асырылды. Алынған ақпарат ұқсас қосылыстарды сипаттауда және тәжірибеде сапаны бақылауға қолданылатын құрылым–спектр корреляцияларын орнатуда пайдалы болады.

ЦК синтезі кумарин қышқылының хлоридін пайдалану арқылы жүзеге асырылды. Кумарин қышқылы хлоридін алу бірнеше кезеңнен тұрды. 3-кезеңде, ЦК (3) (5.1-сурет) төмендегідей алынды:

Бірінші кезеңде 2-гидроксibenзальдегидтен (салицилальдегид, CAS №90-02-8, тазалығы 98%, *Merck*, Дармштадт, Германия) және 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионнан (Мельдрум қышқылы, CAS №2033-24-1, тазалығы 98%, *Merck*, Дармштадт, Германия) 2-оксо-2H-хромен-3-карбон қышқылы (кумарин-3-карбон қышқылы) синтезі [168]-дағы әдіс бойынша жүргізілді.

Балқу температурасы OptiMelt MPA100 құрылғысының автоматты режимінде анықталды (Stanford Research Systems, Sunnyvale, CA, USA). ИҚ спектрлері Avatar 360 ESP FTIR спектрометрінде (Thermo Nicolet, Madison, WI, USA) 1000–4000 cm^{-1} диапазонында алынды. Спектралдық айырымдылығы – 4 cm^{-1} , сканерлеу саны – 100. Детектор ретінде дейтерленген триглицин сульфаты (DTGS) қолданылды, жарық көзі – Global (SiC) шамы, ал сәулені бөлу үшін KBr бөлгіші пайдаланылды. Спектрлер таблетка түрінде, өткізу режимінде алынды. Таблетка дайындау үшін 1,2 мг үлгі 300 мг KBr-мен бірге престелді. Үлгі алдын ала 150°C температурада 3 сағат бойы қыздырылды.

Біркристалды рентгендік дифракциялық эксперимент APX-II дифрактометрінде (Bruker, Берлин, Германия) жүргізілді, ол зарядпен байланысқан құрылғы (CCD) детекторымен жабдықталған. Графит монохроматоры орнатылды, сәуле толқын ұзындығы $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$. Өлшеу температурасы 297 К болды және φ, ω -скан жасалды. Абсорбция SADABS 2016/2 бағдарламасында [169] эмпирикалық әдіс арқылы ескерілді. Қосылыстың құрылымы SHELXT-2014 [170] бағдарламасы бойынша тікелей әдіспен анықталды және сутек атомдары үшін анизотропты–изотропты жуықтау шегінде SHELXL-2018 бағдарламасы [171] арқылы нақтыланды. Сутек атомдарының координаттары геометриялық жолмен есептелді, ал олардың параметрлері «rider» моделіндегі изотропты жуықтау бойынша нақтыланды. Молекулалық геометрия мен молекулааралық әрекеттесулерді талдау PLATON [172] бағдарламасында жүргізілді.

Есептеулер тығыздық функционалдық теориясының (DFT) жалпыланған градиент жуықтауында (GGA) Perdew–Burke–Ernzerhoff (PBE) функционалы [173] қолданылып, дисперсияны түзету үшін Tkatchenko–Scheffler (TS) әдісі [174] ескерілді. Бұдан әрі бұл тәсіл TS-GGA-PBE деп аталады. Норманы сақтайтын жалған потенциалдар Castep 7.0 бағдарламасында [173; 175] жүзеге асырылды. Жазық толқындық базистік жиын үшін энергияның шекті мәні 1000 eV болды. Өзін-өзі келісетін өріс процедурасындағы жинақталу критерийі $5 \times 10^{-7} \text{ eV/атом}$ деп алынды. Геометрияны оңтайландыру үшін модификацияланған Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shanno (LBFGS) әдісі [176] қолданылды, нәтижесінде қалдық кернеулер, қалдық күштер және максималды ығысу шамалары сәйкесінше 0.02 GPa, 0.01 eV/Å және $5 \times 10^{-4} \text{ \AA}$ -ден кіші мәндерге дейін төмендетілді. Monkhorst–Pack торының өлшемдері жалпы k-вектор қадамы 0.04 $1/\text{Å}$ болатындай етіп таңдалды.

Тербеліс жиіліктерін, сондай-ақ ИҚ жұтылу интенсивтіліктерін есептеу үшін бұзылыс теориясындағы [177, 178] сызықтық жауап әдісі қолданылды. Алынған нәтижелер тәжірибелік ИҚ жұтылу спектрлерімен салыстырылды, теориялық тәсілдің артықшылықтары мен кемшіліктері талқыланды. Бұл ақпарат берілген қосылыстың тербелістік қасиеттерін модельдеу үшін ғана емес, сонымен қатар мұндай әдістің қолданбалығы туралы жалпы мәлімет беру үшін де пайдалы. Қазіргі уақытта бұл тәсілді қолданып тор параметрлерін модельдеу мен фазалық ауысулар туралы [179, 180] ақпарат пен салыстырмалы эталондар бар. Алайда, TS-GGA тәсілі шеңберінде электрондық [181] және

тербелістік қасиеттерді модельдеу туралы мәліметтер өте шектеулі.

Энергетикалық диапазон ретінде 20 eV мәні таңдалып, жолақ құрылымын есептеу кезінде k-нүктелердің арақашықтығы 0.015 1/Å болды. TS-GGA-PBE тәсілі тыйым салынған зонаның ені мәнін әдетте төмендетіп көрсететіндіктен, поликристалдық жағдайға арналған оптикалық жұтылу спектрі scissor operator әдісі арқылы түзетілді. Осы мақсатта есептелген спектр бір молекулаға арналған тәсілде алынған жұтылу спектрімен (синглет–синглет ауысулары) және тәжірибелік УК жұтылу спектрімен салыстырылды. Нәтижесінде, эмпирикалық мәні 0.82 eV болатын scissor operator қолданылды.

Қатты денеге қатысты есептеу нәтижелерін салыстыру үшін қосымша есептеу газ фазасындағы бір молекулаға арналған тығыздық функционалдық теориясы аясында Gaussian G09W Rev. C.01 бағдарламасы (Gaussian Inc, Wallingford, CT, USA) [182, 183] арқылы жүргізілді. Бұл жағдайда Becke үш параметрлі Lee–Yang–Parr (B3LYP) функционалы және 6-311G(2d,p) базистік жиыны пайдаланылды [184, 185]. Бұдан әрі бұл тәсіл B3LYP тәсілі деп аталады. Бұрынғы зерттеулерде осы тәсілді қолдану арқылы құрылымдық және оптикалық қасиеттер дәл сипатталған [101; 186, 187].

Оңтайландыру ең жоғары және орташа квадраттық қалдық күш пен ығысу мәндерінің жинақталу критерийлеріне жеткенше орындалды. Оңтайландырылған құрылымдардың тұрақтылығы қиялдағы тербеліс жиіліктерінің болмауымен расталды. Молекулааралық әсерлесулердің тербелістік режимдер жиіліктеріне ықпалы масштабтау процедурасы арқылы ескерілді. Ұқсас тәсілдерді қолданған бұрынғы есептеулерге [101; 186, р. 140-183] және тәжірибелік спектр шындарының орналасуына сүйене отырып, масштабтау коэффициенті 0.98 деп таңдалды.

Практикалық тұрғыда 400–4000 cm⁻¹ диапазонындағы режимдер ғана қарастырылды. Алынған нәтижелерді визуализациялау үшін GaussView 5.0.9 (Gaussian Inc., Wallingford, CT, USA) және Origin 9.0 (OriginLab Co., Northampton, MA, USA) бағдарламалары пайдаланылды. Кейбір жағдайларда екі теориялық тәсілдің нәтижелері сапалық тұрғыда ұқсас болғандықтан, бір молекулалық тәсілдің нәтижелері келтірілді.

Кристалдық құрылымды бастапқы зерттеу рентгендік дифракция (XRD) әдісі арқылы жүргізілді. Бөлме температурасында бірлік ұяшықта екі молекуласы бар кристалдық жүйе P2₁ (#4) кеңістік тобына сәйкес келетіні және оның моноклиндік жүйеге жататыны анықталды. Эксперименттік бірлік ұяшық параметрлері 5.1-кестеде келтірілген.

Кесте 5.1 – Бірлік ұяшық параметрлері

	Элементар ұяшықтың трансляция векторының ұзындықтары, Å			Элементар ұяшықтағы бұрыштар, °		
	a	b	c	α	β	γ
Эксперимент	9.3350(11)	7.6154(7)	12.7755(15)	90	102.794(4)	90
Теория *	9.3048	7.4090	12.7916	88.716	102.972	89.440

Бұл эксперименттік кристалдық құрылым геометриялық оңтайландырудың бастапқы нүктесі ретінде пайдаланылды, ал Г-нүктесінде тербеліс жиіліктерін одан әрі есептеу барысында жалған жиілігі бар бір тербеліс режимі (17.71 i cm^{-1}) анықталды. Теориялық тұрғыдан оңтайландырылған бірлік ұяшық параметрлері де 5.1-кестеде берілген.

Көріп отырғанымыздай, α және γ бұрыштары 90° -қа өте жақын, ал есептелген β бұрышы тәжірибелік мәнге жақын. Бірлік ұяшық векторларының ең үлкен ауытқуы b ұзындығы бойынша байқалады (шамамен 2.8%). Айта кету керек, есептеу 0 К температурасында жүргізілді, ал рентгендік дифракция (XRD) өлшемдері бөлме температурасында ($T=296\pm 2 \text{ K}$) орындалды. Осыған байланысты, температураның жоғарылауымен P1 фазасынан симметриялырақ P21 фазаға реттелген–ретсіз (ordered–disorder) фазалық ауысудың мүмкіндігін жоққа шығаруға болмайды.

Есептеу нәтижесі бойынша, тұрақты күй үшін (P1 симметриясы) ақырлы базисті ескергендегі толық энергия $-11,606.31903 \text{ эВ}$, ал жалған тербеліс жиілігі бар өтпелі күй үшін (P21 симметриясы) $-11,606.31264 \text{ эВ}$ болып шықты. Демек, болжанған энергия тосқауылы 6.4 мэВ құрайды. Бұл мән бөлме температурасындағы жылулық энергиядан ($kBT = 25.5 \text{ мэВ}$) әлдеқайда кіші.

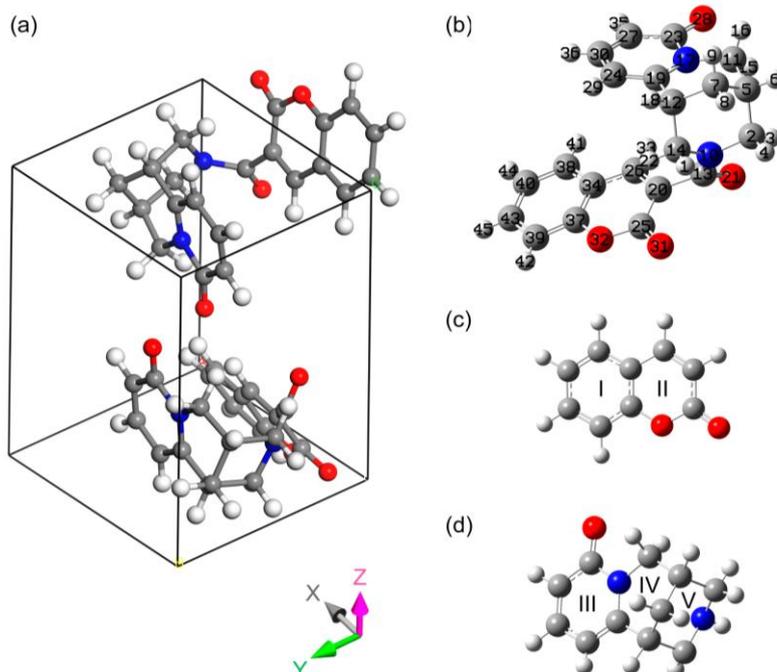
Осыдан кейін біз P1 симметриясына ие тұрақты кристалдық құрылымды (әрі қарай «кристалл» деп атаймыз) қарастырамыз. Бірлік ұяшықтағы екі молекуланың молекулалық құрылымдарында формалды айырмашылық болғандықтан, екі молекуланың да параметрлері 5.2-кестеде келтірілген. Кешендік молекула өзінің құрылымдық ерекшеліктері бойынша кумарин және цитизин молекулаларына ұқсас болғандықтан (5.2-суретті қараңыз), келесі бөлімдерде кешендік молекуланы осы жеке молекулалармен салыстырамыз.

Кесте 5.2 – Кумарин және цитизин бөліктеріндегі таңдалған байланыс ұзындықтары (тәжірибелік мәліметтер және теориялық мәндер бойынша)

Байланыс ұзындығы, Å	Кешен кристалы үшін ПГ P2 ₁ эксперименттік деректер (Осы жұмыс)	*Кумарин кристалы және цитизин кристалы үшін эксперименттік деректер	Кешен үшін кристалдық тәсіл бойынша теориялық деректер, ПГ P1 Молекула 1 (Молекула 2)	Жеке молекула шеңберіндегі тәсіл бойынша теориялық деректер
1	2	3	4	5
Кумариндік фрагмент				
C34-C38	1.397(4)	1.404(3)	1.410 (1.411)	1.404
C38-C40	1.371(7)	1.375(3)	1.387 (1.387)	1.381
C40-C43	1.371(7)	1.397(4)	1.405 (1.406)	1.399
C43-C39	1.384(6)	1.380(4)	1.393 (1.392)	1.385
C39-C37	1.379(6)	1.383(3)	1.396 (1.396)	1.390
C20-C26	1.337(4)	1.347(4)	1.364 (1.365)	1.352
C26-C34	1.426(5)	1.434(3)	1.428 (1.428)	1.432
C34-C37	1.384(4)	1.399(3)	1.408 (1.408)	1.402
C37-O32	1.385(4)	1.384(3)	1.371 (1.371)	1.362
O32-C25	1.375(4)	1.374(3)	1.397 (1.397)	1.391

5.2-кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
C25-C20	1.451(4)	1.448(3)	1.452 (1.453)	1.463
C20-C13	1.506(5)	--	1.509 (1.512)	1.510
C13-O21	1.231(4)	--	1.239 (1.239)	1.223
C25-O31	1.204(4)	1.214(3)	1.220 (1.220)	1.203
Цитизиндік фрагмент				
N17-C23	1.403(5)	1.405(6)	1.432 (1.433)	1.427
C23-C27	1.415(8)	1.424(7)	1.436 (1.435)	1.441
C27-C30	1.328(9)	1.381(8)	1.372 (1.372)	1.359
C30-C24	1.386(6)	1.399(8)	1.412 (1.412)	1.413
C24-C19	1.355(6)	1.357(7)	1.378 (1.378)	1.368
C5-C11	1.503(5)	1.530(7)	1.530 (1.528)	1.531
C11-N17	1.473(6)	1.486(6)	1.486 (1.484)	1.480
N17-C19	1.365(4)	1.388(5)	1.377 (1.376)	1.369
C19-C12	1.495(5)	1.501(7)	1.512 (1.513)	1.512
C12-C7	1.514(6)	1.528(8)	1.531 (1.531)	1.530
C2-C5	1.523(5)	1.533(7)	1.538 (1.539)	1.535
C5-C7	1.517(6)	1.538(7)	1.530 (1.530)	1.530
C7-C12	1.514(6)	1.528(8)	1.531 (1.531)	1.530
C12-C14	1.529(5)	1.541(7)	1.545 (1.544)	1.549
C14-N10	1.449(4)	1.463(6)	1.465 (1.466)	1.454
N10-C2	1.460(5)	1.468(6)	1.468 (1.472)	1.461
N10-C13	1.338(4)	--	1.370 (1.371)	1.365
* – Әдебиет негізінде құралған [70, 189; 98, p. 1556]				



Сурет 5.2 – Кристалл элементар ұяшығының оңтайландырылған құрылымы (a); газ фазасындағы жеке молекуланың оңтайландырылған геометриясы (b) цитизиннің (c) және кумариннің (d) сақина нөмірлеуі көрсетілген молекулалық құрылымдары

Молекулалық кешеннің тәжірибелік түрде анықталған құрылымдық параметрлері [188] және [98] еңбектерінде берілген кумарин мен цитизин молекулаларының сәйкес құрылымдық параметрлерімен салыстырылды С40–С43 байланысы жағдайында бір молекулада орналасқан Н44 сутек атомы мен басқа молекулада орналасқан О31 оттегі атомы арасындағы молекулааралық әрекеттесу анықталған, олардың арақашықтығы 2.595(3) Å құрайды. С26–С34 байланысы жағдайында кешендегі қысқалау С–С арақашықтығы цитизин бөлігі мен басқа молекулалардың сутек атомдарымен (Н41 және Н33) болатын молекулааралық әрекеттесудің ықпалына байланысты болуы мүмкін. О28–Н41 және О28–Н33 сутектік байланыстарының ұзындықтары сәйкесінше 2.474 Å және 2.340 Å. Кешен құрамындағы байланыс ұзындықтарының қатынастары сапалық тұрғыдан кумарин молекуласындағы мәндерге ұқсас. Осы бөлікке тән ең қысқа байланыс – С25=О31. Көміртек–көміртек қосарланған байланыстар ішіндегі ең қысқасы – С20=С26. Басқа қосарланған көміртек байланыстарының тәжірибелік ұзындықтары 1.371–1.397 Å аралығында жатады.

Кумарин бөлігі ішінде С25–С20 дара байланысы ең ұзын болып табылады, ал С37–О32 және О32–С25 дара байланыстарының тәжірибелік ұзындықтары тиісінше 1.385 және 1.375 Å құрайды. Тұрақты күйге жүргізілген теориялық есептеулер кристалдық та, жеке молекулалық та жуықтауларда рентгенқұрылымдық талдау (РҚТ) нәтижелеріне негізделген құрылымдық анықтаулармен сапалық тұрғыда сәйкес келеді. Дегенмен, есептеулерде көміртектің қос байланыстарының ұзындықтары жүйелі түрде артық бағаланатыны байқалады, бұл әсіресе I сақинада айқын көрінеді. Осылайша, ең үлкен айырмашылық С40–С43 (I сақинада), С2–С26 (II сақинада), және С34–С37 (I және II сақиналардың шекарасында) байланыстарында байқалды (5.2-сурет және 5.2-кестеге қараңыз). Сонымен бірге, есептеу мен тәжірибе арасындағы қос байланыс ұзындықтарындағы алшақтық жеке молекулалық жуықтауда аздау болып келеді, бұл осыған ұқсас әдістер қолданылған бірқатар басқа жұмыстарда да көрсетілген [101; 186, p. 140-183].

Кешеннің I сақинасындағы С40 атомы маңындағы жазықтық бұрыштары 120°-қа жақын). Едәуір ауытқу С37 атомы маңындағы жазықтық бұрыштарында байқалады. Кумарин молекуласы мен кешен молекуласы арасындағы жазықтық бұрыштарындағы ұқсас заңдылықтарды көруге болады. Бұл екі жуықтау бойынша жүргізілген есептеулерде де қайта өндіріледі.

Полициркулді кумарин бөлігі үшін бұралу (торсионды) бұрыштардың мәндері тәжірибеде де, есептеуде де өте аз (шамамен 1.5° немесе 180°-қа жуық). Ал цитизин және кумарин бөліктерінің шекарасындағы торсиондық бұрыштар әлдеқайда үлкен, және бұл мәндер кристалдық жуықтауда жақсы сәйкес келеді. Ал жеке молекулалық есептеулердегі тәжірибе мен теория арасындағы айырмашылықтар молекуланың ықтимал құрылымдық икемділігін және айналу конформерлеріне бейімділігін көрсетеді.

Кешен молекуласы мен жеке цитизин молекуласының құрылымдық параметрлерін салыстыру нәтижесінде ең үлкен айырмашылық цитизин бөлігінің III сақинасында, атап айтқанда, ондағы ең қысқа С27=С30 қос

байланысында байқалады (5.2-кестеге қараңыз). Бұл құбылыс молекула ішіндегі кумарин және цитизин қос көміртек байланыстарының π -орбиталдар арқылы өзара әсерлесуімен түсіндірілуі мүмкін.

Цитизин бөлігіндегі ең қысқа байланыстарға C27=C30 және C24=C19 қос көміртек байланыстары, сондай-ақ C19–N17 көміртек–азот байланысы (III және IV сақиналардың шекарасында орналасқан) жатады. Сонымен қатар, рентгенқұрылымдық талдау (РҚТ) деректеріне сәйкес, IV және V сақиналарындағы дара көміртек–көміртек байланыстарының ұзындығы 1.495 Å-дан асады. Ал III, IV және V сақиналарындағы көміртек–азот байланыстарының ұзындықтары 1.403–1.460 Å аралығында өзгереді.

Кумарин бөлігіне ұқсас, TS-GGA-PBE әдісі бұл байланыс ұзындықтарын негізінен артық бағалайды. Ең үлкен абсолютті артық бағалау III сақинадағы қос байланыстарға, әсіресе C27=C30 байланысына тән. Дегенмен, тәжірибе арқылы анықталған әртүрлі байланыс ұзындықтарының салыстырмалы қатынастары есептеулерде жақсы байқалады (5.2-кестеге қараңыз). Есептелген жазықтық бұрыштарын тәжірибелік деректермен салыстырғанда, 1° шегінде сәйкес келетіні байқалады. Кешен мен жеке молекула үшін алынған тәжірибелік мәндерді [98, p. 1556]-тегі деректермен салыстыру кезінде ең үлкен айырмашылықтар IV және V сақиналарының шекарасында, атап айтқанда C19C12C7 және C7C5C11 бұрыштарында, сондай-ақ V сақинасы мен ауыспалы аймақтың шекарасы маңында байқалады. C14N10C2 және N10C2C5 бұрыштары үшін айырмашылық шамамен 2° құрайды.

IV және V сақиналары бірнеше байланыстарды қамтымайды, сондықтан олар икемді. Осы молекулалық фрагменттердегі торсионды бұрыштар едәуір шашыраңқы. 5.3-кестеде олар [98, p. 1556]-тегі мәліметтермен салыстырылған. Байқалғандай, IV сақина III сақинаның жазықтығына қатысты едәуір майысқан. Бұл C23N17C11C5 және C24C19C12C7 шекаралық торсионды бұрыштарының мәндерінде көрініс тапқан. IV сақинаның ішінде ең үлкен абсолютті өзгерістер C5C11N17C19 және C7C5C11N17 бұрыштарында байқалады.

Кесте 5.3 – Оттек пен сутек атомдарының арасындағы молекулаішілік байланыс қашықтықтары (Å бірлігінде)

Жекелеген N–O кон тактілері	Кешен кристалы үшін ПГ P2 ₁ (осы жұмыс) эксперименттік деректер	Цитизин кристалы үшін эксперименттік деректер*	Кешен кристалы үшін ПГ P1 теориялық деректер Молекула 1 (Молекула 2)	Жеке молекула үшін теориялық деректер
H22-O31	2.755(3)	--	2.632 (2.568)	2.675
H1-O31	3.135(3)	--	3.218 (3.172)	2.783
H3-O21	2.334(3)	--	2.281 (2.301)	2.242
H4-O21	3.346(3)	--	3.545 (3.514)	3.437
H35-O28	2.608(4)	--	2.643 (2.647)	2.627
H15-O28	2.418(4)	2.47(5)	2.417 (2.378)	2.436
H16-O28	2.628(4)	2.57(6)	2.605 (2.658)	2.571
* – Әдебиет негізінде құралған [98, p. 1556] Ескерту – эксперименттік деректер үшін қателіктер жақша ішінде көрсетілген				

Сонымен қатар, IV және V сақиналарының құрылымдық икемділігі жеке молекулаға негізделген есептеулерде алынған торсионды бұрыш мәндерінің үлкен ауытқуларымен сәйкес келеді. Ал кумарин бөлігіне ұқсас, цитизин бөлігі үшін B3LYP/6-311G(2d,p) әдісі байланыс ұзындықтарын дәлірек болжайды, әсіресе қос байланыстар үшін.

Цитизин фрагментін қарастырғанда, оның құрамында ең қысқа молекулаішілік сутектік байланыстардың бірқатары бар екенін атап өту қажет. Олар C=O---H типіндегі байланыстар (5.4-кестені қараңыз). Бұл байланыстар IV және V циклдеріндегі метилен топтарының бірінің айналып, C=O тобының оттегіне бағытталуы нәтижесінде түзіледі. Мысалы, N3–O21 және N15–O28 байланыстары. Бұдан басқа, кумарин фрагментіндегі O31 арқылы және цитизин фрагментіндегі метилен тобы арқылы түзілетін ұзағырақ сутектік байланыс та бар екенін айта кеткен жөн. Алайда олардың сипаттық ұзындықтары әлдеқайда үлкен: тиісінше N22–O31 үшін 2.755 Å және N1–O31 үшін 3.155 Å.

Кесте 5.4 – Эксперименттік FTIR спектріндегі шыңдардың орналасуы есептелген тербеліс жиіліктерімен салыстырылып, олардың интерпретациясы берілген

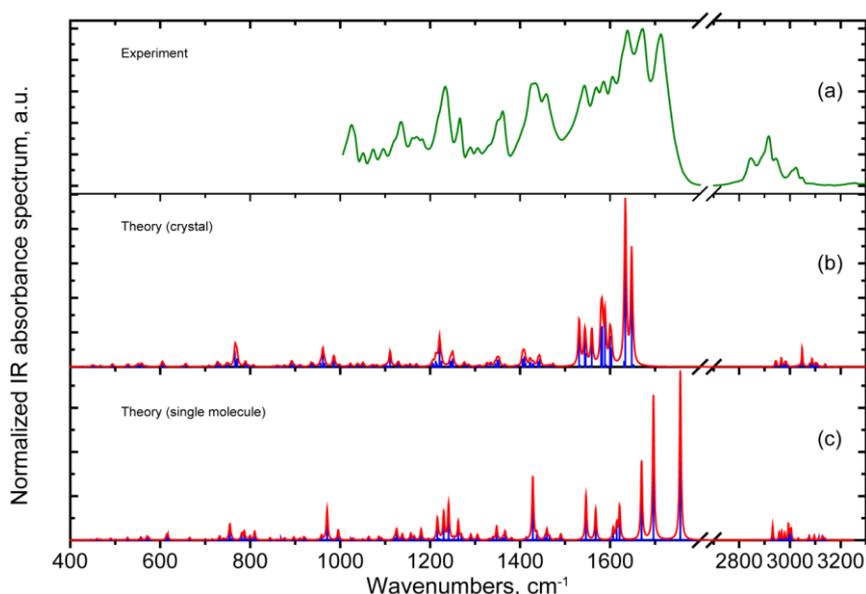
Пик нөмірі	Эксперименттік анықталған пик жиілігі, см ⁻¹	Кристалдық жуықтау бойынша есептелген пик жиілігі*, см ⁻¹	Жеке молекула жуықтауы бойынша есептелген пик жиілігі**, см ⁻¹	Таңбалау (сәйкестендіру)
1	2	3	4	5
1	1712	1648	1756	$\nu(\text{C}=\text{O})$ кумарин бөлігінде
2	1672	1634	1696	$\nu(\text{C}=\text{O})$ цитизин бөлігінде
3	1638	1600	1670	$\nu(\text{C}=\text{O})$ аралық бөлікте, $\nu(\text{C}=\text{C})$ кумарин бөлігіндегі тербеліс термен конъюгацияланған
4	1607	1589	1621	$\nu(\text{C}=\text{C})$ және $\delta(\text{CCH})$ кумарин бөлігінде
5	1586	1582 1580	1614	$\nu(\text{C}=\text{C})$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ және $\delta(\text{CCH})$ цитизин бөлігінде
6	1570	1560	1607	$\nu(\text{C}=\text{C})$ және $\delta(\text{CCH})$ цитизин бөлігінде
7	1543	1531	1546	$\delta(\text{CH}_2)$
8	1459	1421–1427	1460	$\nu(\text{CN})$ аралық бөлікте; $\nu(\text{CN})$ және $\delta(\text{CCH})$ цитизин бөлігінде
9	1431	1410	1428	$\nu(\text{C}-\text{C})$ және $\delta(\text{CCH})$ кумарин бөлігінде, сондай-ақ CH_2 топта рындағы желпіуіштік тербеліс тер (wagging) цитизин бөлігінде
10	1364	1348 1353	1367	$\tau(\text{CH}_2)$ цитизин бөлігінде

5.4-кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
11	1309	1285	1305	$\delta(\text{CCC})$, $\delta(\text{CCH})$, $\nu(\text{C-C})$ кумарин бөлігінде
12	1291	1275	1290	негізінен $\nu(\text{CN})$, $\delta(\text{CCN})$, $\tau(\text{CH}_2)$ цитизин бөлігінде
13	1267	1244 1247 1251	1262	$\tau(\text{CH}_2)$, $\delta(\text{CCH})$, $\nu(\text{C-C})$, $\nu(\text{C-N})$ цитизин бөлігінде
14	1233	1220 1212 1205	1241 1230 1216	$\nu(\text{C-C})$, $\nu(\text{C-O})$, $\delta(\text{CCH})$ кумарин бөлігінде
15	1186	1155 1169	1157 1164	$\nu(\text{C-C})$, $\delta(\text{CCH})$ цитизин және кумарин бөліктерінде
16	1173	1130	1138	$\nu(\text{C-C})$, $\nu(\text{C-N})$, $\delta(\text{CCH})$ цитизин бөлігінде
17	1136	1111	1126	$\nu(\text{C-C})$ цитизин бөлігінде және $\nu(\text{C-O})$ кумарин бөлігінде
18	1024	987	996	$\nu(\text{C=O})$ кумарин бөлігінде

* – Екі молекулада локализацияланған тербеліс режимдерінің жиіліктері жақын және атомдардың орын ауыстыруы ұқсас. Сондықтан тек бір ғана байланысқан режим келтірілген;
 ** – Берілген мәндер 0.98 коэффициентіне көбейтіліп масштабталған

Жоғарыда аталған кристаллдық және молекулалық тәсілдер арқылы есептелген торсиондық бұрыштардағы айырмашылық молекулааралық әсерлесулерді ескеруге немесе ескермеуге байланысты. Бұл жайт сутектік байланыстардың әртүрлі сипаттамаларымен тығыз байланысты (5.4-кестені қараңыз).



Сурет 5.3 – Алынған эксперименттік FTIR және теориялық түрде модельденген ИҚ жұтылу спектрлері

5.3-суретте, құрылымдық ерекшеліктерге сезімтал эксперименттік әдістердің бірі – тербелістік спектроскопия, дәлірек айтқанда, орта ИҚ аймағындағы FTIR жұтылу спектроскопиясы. Спектроскопиялық ақпаратты пайдалану үшін құрылым мен спектр арасындағы байланысты орнату маңызды. Мұндай байланыстар зерттеліп отырған жүйенің құрылымдық ерекшеліктерін түсінуге және қолданылған есептеу әдістерінің қаншалықты сенімді екенін анықтауға құнды мәлімет береді.

1000–1700 cm^{-1} аймағындағы байқалған топтардың интерпретациясы 5.4-кестеде берілген. 400–1000 және 2800–3100 cm^{-1} аймақтарындағы спектр мәтінде талқыланады.

Алынған эксперименттік спектрде жоғары жиілікті аймақты (2800–3100 cm^{-1}) және төмен жиілікті аймақты (1715 cm^{-1} төмен) айыруға болады. Жоғары жиілікті аймақта күрделі пішінді кең белдіктер байқалады. Бұл аймақтардағы шыңдар әртүрлі C атомдарының гибридтену жағдайындағы C–H байланыстарының созылу тербелістеріне сәйкес келеді. Мұндай тербелістердің айтарлықтай ангармониялығына байланысты [190], олардың толық талдауы типтік жиілік ауқымдарымен салыстырмалы түрде [191, 192] деректерінде берілген.

Эксперименттік спектрдегі белдіктердің максимум нүктелеріндегі жиіліктер екі топқа бөлінеді: 2800–3000 cm^{-1} немесе 3000–3100 cm^{-1} ауқымдарына сәйкес келеді. sp^3 гибридтенген C атомымен байланысқан C–H байланыстарының $\nu(\text{C–H})$ тербелістері 2800–3000 cm^{-1} ауқымына тән. Сол уақытта, шамамен 2928 cm^{-1} максимумымен $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$ режимі ең жоғары ИҚ интенсивтілікке ие болса, 2858 cm^{-1} максимумымен белдік негізінен $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$ режиміне жатады. Бір C–H байланысына арналған жеке $\nu(\text{CH})$ тербелістерінің жиіліктері де sp^3 гибридтенген C атомдары үшін осы ауқымда болжанады. Осылайша, 2800–3000 cm^{-1} ауқымындағы аталған тербеліс режимдері цитизин фрагментіндегі жеке құрылымдық ерекшеліктердің (IV және V циклдер) сипаттамалық көрінісі болып саналады.

3000–3100 cm^{-1} ауқымындағы тербеліс режимдері, шамамен 3036 және 3060 cm^{-1} мәндерінде көрініс беретін, $\nu(=\text{C–H})$ типтегі тербелістерге сәйкес келеді, яғни sp^2 гибридтенген C атомдары бар C–H байланыстарының созылу тербелістері. Екі есептеуде де созылу тербелістерінің жиіліктері ангармонияға байланысты асыра бағаланғанымен, $\nu(\text{CH}_2) < \nu(\text{CH}) < \nu(=\text{C–H})$ қатынасы сақталады.

1715 cm^{-1} төменгі аймақта экспериментте ең қарқынды үш белдік байқалады. Есептеуде бұл шыңдар C=O байланыстарының айтарлықтай атомдық ығысуларымен сипатталатын тербеліс режимдеріне сәйкес келеді. Сонымен қатар, екі тәсілде де кумарин фрагментінде локализацияланған $\nu(\text{C=O})$ режимі ең жоғары жиілікке ие. Бұл O31 атомының H22 және H1 атомдарынан айтарлықтай қашықтықта орналасқанымен сәйкес келеді (5.3-кестені қараңыз).

Сонымен бірге, цитизин фрагментіндегі O28 атомына қатысты H15–O28, H16–O28 және H35–O28 байланыстары молекулаішілік сутектік байланысты

қысқаруға әкеледі. Бұл 1672 см^{-1} аралық жиілікке сәйкес келеді. Сондай-ақ, метил тобының бір сутегі атомы $\text{C}=\text{O}$ байланысына бағытталған $\text{O}21\text{--H}3$ сутектік байланысы ең қысқа болып табылады. Бұл режимде купмарин фрагментіндегі қос байланыстардың созылу тербелістерінің де үлесі бар, бұл екі есептеу тәсілімен де болжанады.

Кристаллдық есептеулерде тербеліс жиіліктері төмен бағаланатыны байқалады, бұл қос байланыстардың (соның ішінде $\text{C}=\text{O}$) ұзындықтарының асыра бағаланғанымен сәйкес келеді. Бір молекулалық тәсілде жағдай керісінше: осы қатты полярлы байланыстарға қоршаған ортаның әсері жоқ болғандықтан, жиілік мәндері асыра бағаланады.

Эксперименттік спектрдегі $1530\text{--}1620\text{ см}^{-1}$ аймағы негізінен купмарин және цитизин фрагменттерінде локализацияланған $\rho(\text{CH})$ режимдерімен байланысқан $\nu(\text{C}=\text{C})$ тербелістерінен тұратыны интерпретацияланады. $1400\text{--}1480\text{ см}^{-1}$ ауқымында шамамен 1431 см^{-1} максимумымен кең белдік байқалады. Есептеулерге сәйкес, осы ауқымдағы режимдердің сипаттамалық ерекшелігі – өтпелі аймақ пен цитизин фрагментінде локализацияланған $\nu(\text{C}\text{--}\text{N})$ тербелістерінің үлесі. Сонымен қатар, осы спектрлік белдіктің жоғары жиіліктік жағында негізінен $\delta(\text{CH}_2)$ тербелістерінен пайда болатын шамамен 1460 см^{-1} шың бар.

$1325\text{--}1375\text{ см}^{-1}$ ауқымындағы жұтылу кешен бөліктеріндегі әртүрлі типтегі делокализацияланған атомдық ығысуларға байланысты. Цитизин фрагментінде бұл CH_2 топтарының «қимылдау» (wagging) типіндегі деформациялары, ал кумарин фрагментінде $\nu(\text{C}\text{--}\text{C})$ және $\delta(\text{HCC})$ тербелістерінің қоспасы болып табылады.

FTIR спектріндегі $1200\text{--}1275\text{ см}^{-1}$ ауқымында екі маңызды белдік бар, олардың контурлары айқын асимметриялық болып, төменгі толқын сандары бағытында созылған. 1267 см^{-1} шыңына сәйкес келетін режим айтарлықтай цитизин бөлігінде локализацияланған. Сол уақытта, 1233 см^{-1} максимумымен шоғырланған қарқынды белдік купмарин фрагментіндегі $\nu(\text{C}\text{--}\text{O})$ тербелісіне сәйкес келеді. Бұл тербелістің жоғары полярлығы оны ИҚ жұтылу спектрінде өте активті етеді.

$1000\text{--}1200\text{ см}^{-1}$ ауқымындағы FTIR спектрі негізінен $\nu(\text{C}\text{--}\text{C})$, $\nu(\text{C}\text{--}\text{N})$, $\nu(\text{C}\text{--}\text{O})$ және $\delta(\text{CCH})$ тербелістерінің үлестерін қамтиды. Эксперименттік түрде анықталған ИҚ жұтылу шыңдарының жиынтығы және олардың сәйкес келуі 4-кестеде берілген.

1000 см^{-1} төменгі аймақта есептеулер $960\text{--}970\text{ см}^{-1}$ ауқымында қарқынды режимді болжайды, ол негізінен купмарин фрагментіндегі $\nu(\text{C}\text{--}\text{O})$ тербелісіне байланысты. Бұл тербеліс жоғары полярлы болып, ИҚ жұтылу спектрінде өте белсенді. $800\text{--}900\text{ см}^{-1}$ аймағында $\nu(\text{C}\text{--}\text{C})$ тербелістеріне қатысты көптеген режимдердің болатыны болжанады. Байланыстардың төмен полярлығы себепті бұл аймақ спектрде әлсіз көрінеді.

$400\text{--}800\text{ см}^{-1}$ ауқымында екі типтегі тербелістердің маңызды үлестері күтіледі: орталықтың деформациялық тербелістері және $\text{C}\text{--}\text{H}$ байланыстарының жазықтықтан тыс (out-of-plane) тербелістері, олардың көп бөлігі салыстырмалы

түрде төмен полярлы. Екі есептеу тәсілі де $715\text{--}825\text{ см}^{-1}$ ауқымында ең үлкен жұтылу белсенділігін көрсетеді. Бұл спектрлік ерекшеліктер купмарин цикліндегі оттегі атомдарының жазықтықтан тыс тербелістері мен C–H байланыстарының жазықтықтан тыс тербелістерін қамтитын күрделі атомдық ығысулары бар режимдерге сәйкес келеді.

Есептелген және эксперименттік ИҚ жұтылу спектрлерін салыстыру арқылы байқалған спектрлік шыңдарға тағайындаулар ұсынылды. Өртүрлі шыңдарға сәйкес келетін режимдердегі атомдық ығысу локализациясын талдау спектрлік сызықтарды топтарға бөлуді қамтамасыз етті: купмарин, цитизин және аралық бірліктерді сипаттайтын топтар, сондай-ақ делокализацияланған сипаттағы режимдерді ажыратуға мүмкіндік берді. $\nu(\text{C}=\text{O})$ байланыс режимдеріндегі (1712 , 1672 және 1638 см^{-1}) жоғары ИҚ белсенділігі мен үлкен жиілік таралуы сәйкес атомдық ығысулардың айқын локализацияланған сипатына байланысты түсіндіріледі. Бұл режимдер сәйкес құрылымдық бірліктердің маркерлері ретінде қарастырылуы мүмкін.

Бөлшектік күй тығыздықтарын зерттеу ең төменгі энергиялы өтпелердің молекуладағы цитизин және купмарин бөліктері арасындағы заряд тасымалына байланысты екенін көрсетті.

5.2 Цитизинилкумарин кешенінің ерітіндідегі спектрлік ерекшеліктері

Цитизин мен кумарин туындылары көптеген ауруларды емдеуге арналған жаңа дәрілерді жасау үшін перспективалы қосылыстар болып табылады. Сонымен қатар, табиғи компоненттердің туындылары болғандықтан, олар жақсы биосыйымдылыққа ие. Жақында синтезделген зат – N-(2-oxo-2H-chromen-3-carbonyl)cytisine молекулалық құрылымы ЯМР және УК-спектроскопия (УК) әдістері арқылы зерттелді. Эксперименттік мәліметтерді түсіндіру үшін тығыздық функционалы теориясы (DFT) аясында компьютерлік модельдеуге негізделген теориялық зерттеу жүргізілді.

Теориялық зерттеу нәтижесінде цитизин бөлігі мен кумарин бөлігі арасындағы икемді аралық бөлікке байланысты олардың салыстырмалы айналуынан туындайтын төрт тұрақты конформердің бар екені анықталды. Олардың энергиясы мен салыстырмалы концентрациялары бағаланды. ^1H және ^{13}C ЯМР спектрлерінде жекелеген конформерлерге және олардың топтарына сәйкес келетін сигналдар байқалды. Бірнеше конформерлердің УК жұтылу спектріндегі спектралдық ерекшеліктер талданды. Алынған нәтижелер ұқсас заттарға қатысты бұрын жүргізілген зерттеулермен сәйкес келетіні көрсетілді.

Осылайша алынған теориялық және эксперименттік деректер бұл заттың және құрылымы жағынан ұқсас қосылыстардың үлгілерін әрі қарай сипаттауда пайдалы болуы мүмкін.

Молекулалық гибридизация тәсілі [193, 194] бірнеше қосылыстың артықшылықтарын бір мезгілде біріктіруге мүмкіндік береді. Сондықтан ол фармакологиялық қажеттіліктерге перспективалы жаңа заттарды синтездеудің тиімді тәсілдерінің бірі болып табылады. Осы зерттеудің нысаны – бұрын [195]

жұмысында синтезделген күрделі молекула N-(2-охо-2H-chromen-3-carbonyl)cytisine (бұдан әрі ‘кешен’ деп аталады). Бұл молекула кумарин бөлігі, аралық (байланыстырушы) бөлігі және цитизин бөлігінен тұрады. Аталған кешеннің әлеуетті қолданылу мүмкіндіктері оның жекелеген бөліктерінің биологиялық белсенділігімен байланысты.

Кумариннің өзі және оның туындылары айқын люминесценттік қасиеттерге ие. Әртүрлі биологиялық белсенділіктерімен қоса, соның ішінде ісікке қарсы, антикоагулянттық және антидиабеттік қасиеттерімен [196-199], оларды дәрілік заттарды синтездеуде ерекше үміткерлер етеді. Мұндай дәрілердің биологиялық әсерін люминесценттік бейнелеу әдісі арқылы бақылауға болады, ал сәуле шығару немесе жұтылу спектрлік жауаптарын (толқын ұзындығы, жолақ қарқындылығы мен енін) бақылау молекуланың химиялық құрылымына сезімтал болып келеді.

Табиғи алкалоид цитизин орталық жүйке жүйесінің негізгі процестеріне әсер ететіндігімен [143, p. 4618], сондай-ақ никотин мен алкогольге тәуелділікті азайту мүмкіндігімен [200, 201] маңызды болып табылады. Молекуланың ықтимал құрылымдық күйлерін түсіну және олардың пайда болу ықтималдығын бағалау маңызды, өйткені молекуланың құрылымы мен стереохимиясы оның биологиялық белсенділігімен тығыз байланысты [202, 203]. Бұрынғы зерттеулерде көрсетілгендей, цитизин туындыларында конформациялық алуан түрлілік орын алуы мүмкін, ол цитизин бөлігінің молекуланың қалған бөлігіне қатысты айналуымен байланысты [202, p. 102693; 204-206]. Сонымен қатар, цитизин мен оның туындыларының құрылымына молекула ішілік [202, p. 102693] және молекулааралық [207] сутектік байланыстар елеулі ықпал етеді. Соңғылары кристалл күйіндегі молекуланың құрылымында маңызды рөл атқарады, ал ол ерітіндідегі молекула құрылымынан айтарлықтай ерекшеленуі мүмкін [206, p. 365-376].

Цитизин молекуласының және оның туындыларының ерітіндідегі құрылымын зерттеу үшін жиі қолданылатын эксперименттік әдістерге ЯМР спектроскопиясы [204, p. 129084; 205, p. 1380-1394; 206, p. 365-376], масс-спектрометрия [204, p. 129084; 208], УК көрінетін аймақтағы электронды жұтылу спектроскопиясы [204, p. 129084; 209] және люминесценция [209, p. 157-165] жатады. Бұл жағдайда әртүрлі зерттеулерде бейполярылы (мысалы, n-гексан) [210] және полярылы еріткіштер (мысалы, диметилсульфоксид (ДМСО), хлороформ, ацетонитрил) [202, p. 102693; 205, p. 1380-1394; 209, p. 157-165] қолданылды. Алынған нәтижелерді түсіндіру үшін әртүрлі деңгейдегі қатаңдықтағы теориялық зерттеулер жүргізілді (мысалы, [202, p. 102693; 205, p. 1380-1394; 209, p. 157-165]).

Осы жұмыста еріткіш ретінде ДМСО және этанол таңдалды. ДМСО-ны таңдау ЯМР спектроскопиясы арқылы молекулалық құрылымды зерттеуде оның кеңінен қолданылуымен байланысты; ал этанол еріткіші фармакологиялық мақсаттарда қолданылатын еріткішке жақынырақ.

Жоғарыда айтылғандарға сәйкес, ЦК конформациялық күйлерін ^{13}C ЯМР және ^1H ЯМР спектроскопиясы, сондай-ақ УК жұтылу спектроскопиясы

арқылы зерттеу орынды болып табылады. ЯМР спектроскопиясы әдісі заттың құрылымына сезімталдығына байланысты таңдалды, яғни көміртек пен сутек атомдарының ЯМР сигналдары олардың тікелей ортасына сезімтал келеді. Бұдан бөлек, тербелістік спектроскопия әдістерімен салыстырғанда, еріткіштің ЯМР спектрлеріне қосатын үлесі салыстырмалы түрде аз. ЯМР спектроскопиясының тағы бір артықшылығы — тіркелген сигналдың көзіне кеңістіктік локализация жасау мүмкіндігі. ЯМР сигналдары нақты атомдарға сәйкес келеді, ал тербелістік спектрлерде тербеліс режимдері атомдар тобында делокализациялануы мүмкін.

Техникалық тұрғыдан күрделі ЯМР спектроскопия әдісінен бөлек, затты ерітіндіде зерттеу үшін УК электрондық жұтылу спектроскопиясы да қолданылды. Бұл әдіс едәуір қарапайым және сондықтан өнеркәсіптік өндірісте жедел, үздіксіз өлшеулер жүргізу үшін негіз бола алады. Алынған спектрлік деректерді түсіндіру және құрылым-спектр корреляциясын орнату мақсатында осы жұмыста сәйкес кванттық-химиялық есептеулер де жүргізілді.

Осыған байланысты бұл мақалада цитизин және кумарин фрагменттері арасындағы икемді аралық бөлігі бар ЦК конформациялық күйлерін теориялық және эксперименттік тұрғыдан зерттеу нәтижелері ұсынылады. Теориялық тұрғыдан болжанған құрылымдар мен конформациялық күйлердің экспериментте байқалған көріністері талқыланады.

Біз қарастыратын молекулалық кешен үш бөліктен тұрады: кумарин, цитизин және аралық бөлік. Аралық бөліктің икемділігі кумарин мен цитизин бөліктерінің бір-біріне қатысты әртүрлі бағытталуына алып келуі мүмкін. Мұндай ыңғайлану нәтижесінде бастапқы жуықтауда цитизин және кумарин бөліктеріндегі сақиналардың геометриясы іс жүзінде өзгеріссіз қалады деп қарастыруға болады. Осыған сүйене отырып, алынған конформерлерді әртүрлі бөліктердегі полярлы $C=O$ байланыстарының өзара орналасуына қарай, дәлірек айтқанда, $O_m=C_mC_n=O_n$, типті торсиондық бұрыш негізінде жіктеу ұсынылады. Мұнда m және n индекстері кумарин, цитизин және аралық бөліктерге сәйкес келеді.

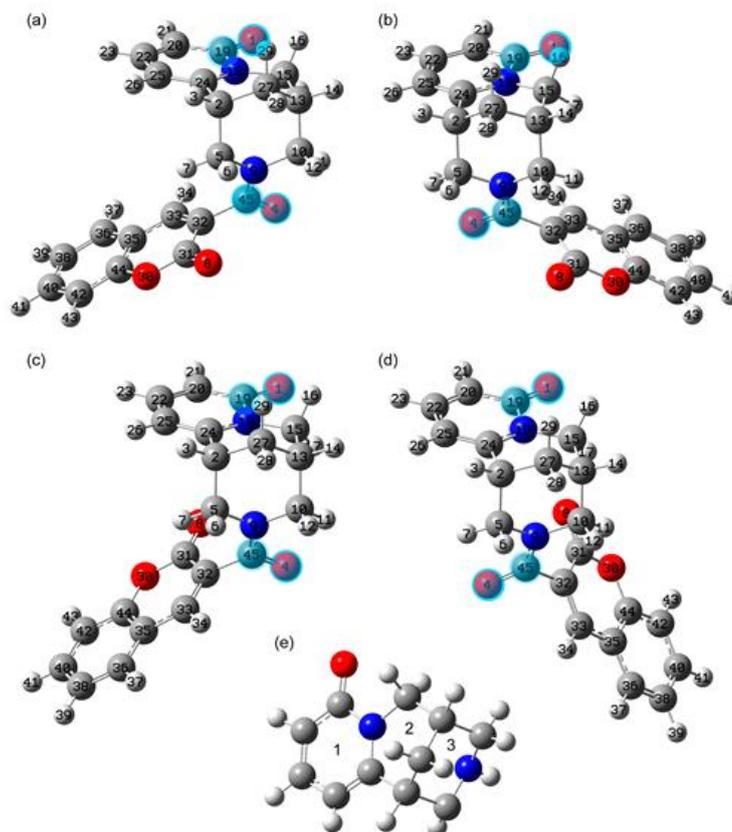
Жай түсіндіру үшін цитизин бөлігіндегі сақиналарға нөмірлеу енгізілді (5.4-сурет). Қысқалық үшін метил топтарының белгілеуінде орталық көміртек атомының нөмірі көрсетіліп, сутек атомдары нөмірленбей беріледі (мысалы, метил тобы $C10H2$). Төменде ДМСО және этанол еріткіштері жағдайларына жүргізілген есептеулер қарастырылады, олар сәйкесінше үлгіні ЯМР спектроскопиясы және УК электрондық жұтылу спектроскопиясы арқылы зерттеуде қолданылады.

Табылған тұрақты конформерлердің оңтайландырылған геометриялары 5.4-суретте көрсетілген.

Көрсетілген атом белгілері әрі қарай мәтінде және 5.5-кестеде қолданылады.

Бұл күйде цитизин бөлігі «орындық» конформациясын қабылдайды, ол цитизин молекуласы үшін неғұрлым тұрақты болып табылады [202, p. 102693]-жұмысқа сәйкес. Зерттеліп отырған кешеннің бұл конформациялық күйі 1-күй

деп аталды және ол 5.4а-суретте көрсетілген. Оның геометриясы ерітінді ортасының әсерін ескеріп, ешқандай шектеусіз оңтайландырылды.



Сурет 5.4 – Конформерлердің 1 (а), 2 (b), 3 (с) және 4 (d) құрылымдары V3LYP/6-311G(2d,p) деңгейінде, ДМСО еріткішінің әсерін ескеріп, поляризацияланатын континуум моделін қолдану арқылы оңтайландырыланды. Цитизин фрагментіндегі сақиналардың нөмірленуі (е) көрсетілген

Ескерту – Көміртек, азот, оттегі және сутек атомдары сәйкесінше қою сұр, көк, қызыл және ашық сұр түстермен белгіленген

Кесте 5.5 – ДМСО және этанолдағы ЦК конформерлерінің толық электрондық энергиясы

Еріткіш	Конформердің толық электрондық энергиясы, Ha			
	1	2	3	4
ДМСО	-1221.865439 (0.04)	-1221.865501 (0)	-1221.864415 (0.69)	-1221.864816 (0.43)
Этанол	-1221.864674 (0.05)	-1221.864758 (0)	-1221.863311 (0.91)	-1221.863827 (0.58)

Бұл конформердің ерекшелігі – цитизин бөлігіндегі ең жақын метил тобының (C10H2) экваторлық күйдегі сутек атомымен (H11) түзілетін O4H11 сутектік байланысы, ол аксиалдық күйдегі сутек атомымен (H12) түзілетін байланыстан қысқарақ болып келеді. Сонымен қатар, кумарин бөлігіндегі O8 оттегі атомы мен қарама-қарсы метил тобының (C5H2) сутек атомдары арасында да байланыс байқалады. Мұнда экваторлық сутек атомымен (H7)

байланыс аксиалдық сутек атомымен (Н6) байланыстан қысқарақ. Сондай-ақ, кумарин бөлігіндегі Н34 сутек атомы мен аралық бөліктің О4 оттегі атомы арасында да байланыс бар екені атап өтіледі. Кристалдық жағдайда болғандай, цитизин бөлігінде экваторлық сутек атомымен (О1Н17) байланыс қысқарақ, ал аксиалдық атоммен (О1Н16) байланыс ұзағырақ болады.

Жалпы алғанда, екі еріткіште де (ДМСО және этанол) қолданылған тәсіл молекулаішілік оттегі-сутек байланыстары мен жанасулар ұзындығының (d) келесі қатарын болжады:

$$d(O4H11) < d(O1H17) < d(O1H16) < d(O8H7) < d(O4H34) < d(O8H6) < d(O4H12) \quad (1)$$

(1)-теңдеуден көріп отырғанымыздай, ең қысқа әрі берік молекулаішілік сутектік байланыс дәл осы О4Н11 болып табылады. Жалпы алғанда, экваторлық сутектермен байланыстар түзу аксиалдық сутектермен байланыстарға қарағанда энергетикалық тұрғыдан тиімдірек.

Бұл конформациялық күй үшін екі еріткіш жағдайында да цитизин және аралық бөліктердегі С=О байланыстары арасындағы (О1С19С45О4) торсиондық бұрыш шамамен -11.85° деп есептелді. Ал аралық және кумарин бөліктеріндегі ұқсас байланыстар арасындағы (О4С45С31О8) торсиондық бұрыш шамамен $97-98^\circ$ болды.

С45Н9 байланысы айналасында айналу нәтижесінде 2-конформациялық күй деп аталатын басқа тұрақты күй пайда болады. Бұл күйдің есептелген электрондық энергиясы 1-күйдің энергиясына өте жақын (5.5-кестені қараңыз).

Кесте 5.6 – ЦК 13С ЯМР спектрін тағайындау (химиялық ығысулары тетраметилсиланның (ТМС) 13С сигналымен салыстырмалы түрде берілген)

ЦК үшін эксперименттік химиялық ығысулар, ppm	Кумарин және (-)-цитизин* молекулалары үшін эксперименттік химиялық ығысулар, ppm	Теориялық химиялық ығысу, ppm				Таң балау (сәй кестендіру)
		конформер1	конформер2	конформер3	конформер4	
1	2	3	4	5	6	7
163.49	--	--	--	163.32039	164.4544	45-С
163.32	--	163.93938	163.89789	--	--	45-С
162.15	163.4	--	--	161.12527	161.12232	19-С
162.06	163.4	161.07417	161.09055	--	--	19-С
157.27	160.63	--	--	--	158.30027	31-С
156.98	160.63	157.63224	157.70973	157.54976	--	31-С
153.49	153.99	154.75016	--	--	--	44-С
153.3	153.99	--	154.81441	154.41463	154.69328	44-С
149.49	150.9	--	152.20028	--	152.39242	24-С
149.08	150.9	151.86926	--	151.87505	--	24-С
141.87	143.48	--	--	--	143.92684	33-С

5.6-кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7
141.08	143.48	144.86694	145.03269	--	--	33-C
139	138.6	--	--	140.57613	--	33-C
138.68	138.6	137.55998	137.76359	137.57685	137.46474	22-C
132.75	131.79	132.39204	132.41392	--	132.27445	40-C
132.68	131.79	--	--	131.95049	--	40-C
128.91	127.95	--	128.19128	--	--	36-C
128.75	127.95	128.09928	--	127.86085	127.99149	36-C
124.94	116.56	124.14097	124.42785	--	125.25192	32-C
124.89	116.56	--	--	--	123.28139	38-C
124.77	124.43	123.17321	123.24363	123.14339	--	38-C
124.03	124.43	--	--	122.88544	--	32-C
118.24	118.81	--	117.89503	--	117.93348	35-C
117.6	118.81	117.74929	--	117.46083	--	35-C
116.39	116.70	--	114.39789	--	114.45547	42-C
116.29	116.70	114.35817	--	114.38426	--	42-C
116.22	116.4	113.57598	--	113.87905	113.57324	20-C
116.1	116.4	--	113.45574	--	--	20-C
104.87	104.7	102.26148	102.52149	102.16693	102.1685	25-C
53.25	53.8	52.54109	--	52.86819	--	5-C
51.89	53.8	--	51.18896	--	50.97495	10-C
48.64	52.8	48.32414	--	48.3112	--	15-C
48.42	52.8	--	48.00117	--	47.58756	15-C
47.92	49.5	--	46.41982	--	46.84412	5-C
47.28	49.5	45.20804	--	45.15351	--	10-C
39.5	--	--	--	--	--	residual 13C in DMSO solvent
34.16	35.4	36.39801	--	36.28492	--	2-C
33.7	35.4	--	35.84356	--	35.53579	2-C
27.05	27.5	--	29.33625	--	--	13-C
26.96	27.5	28.94628	--	28.94226	28.94187	13-C
25.06	26.1	24.85291	--	24.80348	--	27-C
24.99	26.1	--	24.72158	--	24.69314	27-C

2-күй ең тұрақтысы деп болжанады, оның толық электрондық энергиясы 1-күймен салыстырғанда небәрі $6.2-8.4 \times 10^{-5}$ Ha (0.04–0.05 kcal/mol) төмен. Мұндай аз ғана айырмашылық бөлме температурасында молекулалардың шамамен тең мөлшерде 1 және 2 конформациялық күйлерде болуы мүмкін екенін көрсетеді. 2-күйде O1–C19–C45–O4 және O4–C45–C31–O8 торсион бұрыштарының мәндері шамамен 131.8° және –96 – –98° болады, бұл аралық және кумарин бөліктерінің цитизин бөлігіне қатысты бірлескен айналуына сәйкес келеді. 1-күйге ұқсас, 2-күйде де ең қысқа ішкі сутектік байланыс O4···H7 (экваторлық сутекпен). Алайда, 2-күйде O8···H11 және O8···H12 контактілері ұзындық жағынан бір-біріне жақындайды, ал O4···H34 контактісінің ұзындығы 2.92–2.95 Å аралығында болады. (1)-тендеуге ұқсас, 2-

күй үшін ішкісутектік байланыстар мен контактілердің ұзындықтарының келесі реттілігі жазылады:

$$d(O4\cdots N7) < d(O1\cdots N17) < d(O1\cdots N16) < d(O8\cdots N11) < d(O8\cdots N12) \leq d(O4\cdots N34) < d(O4\cdots N6) \quad (2)$$

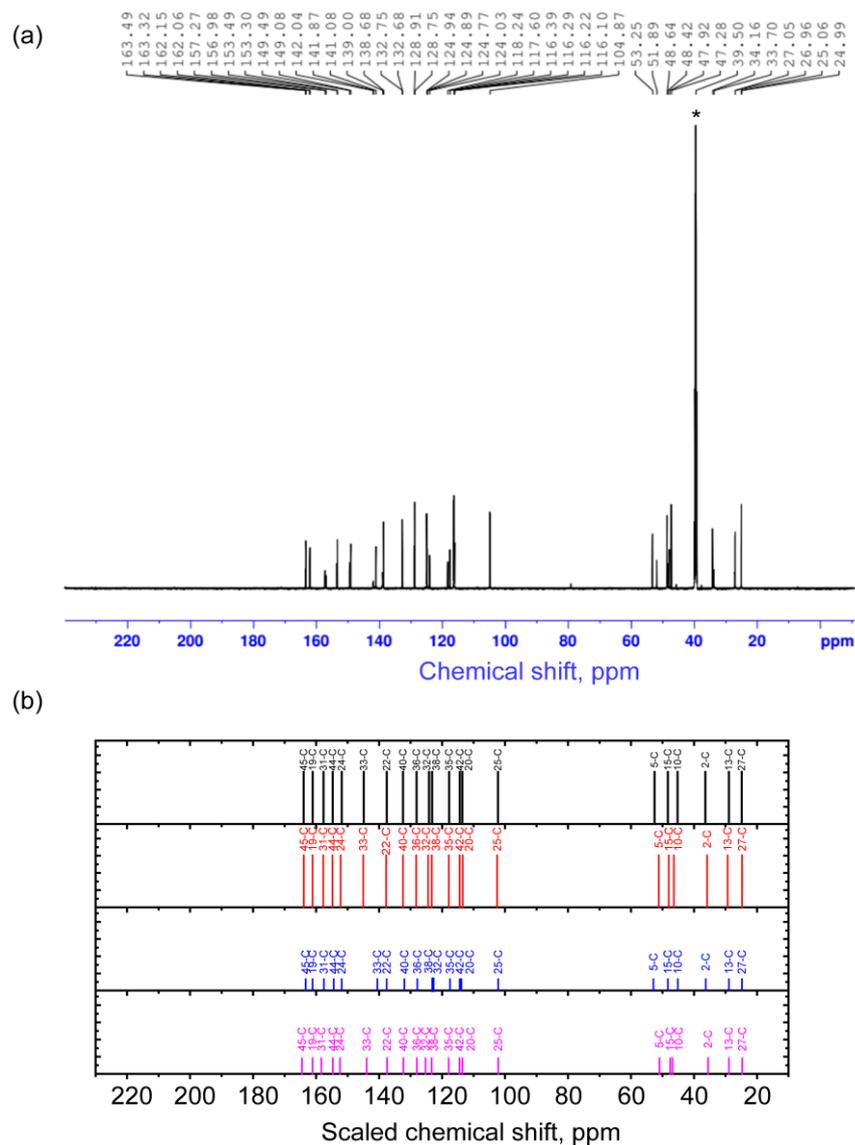
Кумарин және цитизин бөліктерінің оңтайландырылған геометрияларын салыстырғанда, 3-ші сақинадағы байланыс ұзындықтарында айырмашылық байқалды. Бұл сақинадағы CN байланысының аралық бөліктегі C=O тобымен бір жақта орналасқан көміртегі қарама-қарсы жақтағы көміртекке қарағанда электртерістілігі жоғары болуымен түсіндіріледі. Соның салдарынан CN байланысы ұзарса, іргелес CC байланысы қысқарады. 1-күймен салыстырғанда, 2-күйде C5–N9 байланысы ұзарған, ал C2–C5 байланысы қысқарған. Ал қарама-қарсы жағында керісінше: 2-күйде C13–C10 байланысы ұзарады, ал C10–N9 байланысы қысқарады. Қатты O4···N7 сутектік байланысының түзілуі C5–N9–C45 және C10–N9–C45 жазықтық бұрыштарынан, сондай-ақ C10–N9–C45–O4 торсион бұрышынан айқын көрінеді. Цитизин бөлігінің үшінші сақинасындағы бұл құрылымдық айырмашылық 1 және 2 күйлері арасындағы атомдар зарядтарының әртүрлі болуынан туындайды.

Басқа тұрақты конформациялық күйлер цитизин және аралық бөліктерге қатысты кумарин бөлігінің C45–C32 байланысы бойынша айналуы нәтижесінде түзіледі. Олардың құрылымдары 3.28c және 3.28d суреттерінде көрсетілген. 3 және 4 күйлерінің салыстырмалы электрондық энергиясы 2-күйге қарағанда $0.69\text{--}1.09 \times 10^{-3}$ Ha ($0.43\text{--}0.68$ kcal/mol) ДМСО-да және $0.93\text{--}1.45 \times 10^{-3}$ Ha ($0.58\text{--}0.91$ kcal/mol) этанолда жоғары. Больцман статистикасына сәйкес бөлме температурасында молекулалардың шамамен 20–30%-ы осы 3 және 4 күйлерде болуы мүмкін. Бұл күйлердегі энергияның жоғары болуы C5H₂ және C10H₂ метилен сутектерімен тұрақтандырушы контактілердің болмауымен және O8 және O4 атомдарының бір-біріне жақын орналасуымен (3-күйде ~ 3.2 Å, 4-күйде ~ 3.7 Å) түсіндіріледі. Сонымен қатар, O8···N17 қысқа контактісі (~ 2.55 Å) 4-күйді екі еріткіште де 3-күйге қарағанда тұрақтырақ етеді (5.6-кесте).

Тұрақты конформер күйлері үшін көміртек пен протондарға арналған магниттік экрандау тензорлары Gauge Independent Atomic Orbitals (GIAO) әдісімен есептелді. Осыдан кейін ТМС эталонына қатысты химиялық ығысулары анықталды. Теория мен тәжірибенің жақсырақ сәйкестігі үшін шкалалау процедурасы жүргізілді. Тәжірибелік және конформерлер үшін болжанған спектрлердің салыстыруы 5.5-суретте берілген. Мәтінде әрі қарай шкалаланған мәндер талқыланады.

¹³C ЯМР тәжірибелік спектрінде сигналдар екі аймаққа бөлінеді: 24.99–53.25 ppm және 104.87–163.49 ppm. 24.99–53.25 ppm диапазоны цитизин бөлігіндегі ¹³C ядроларының сигналдарына сәйкес келеді, бұл (–)-Цитизин спектріндегі химиялық ығысу мәндерінің жақындығымен расталады [211]. Бұл диапазон sp³-гибридтелген көміртектерге тән [212]. Осы аймақта бір көміртекпен шектесіп, бір (C2, C13) немесе екі сутекпен (C27) байланысқан көміртектер аз ығысулар көрсетеді, ал азотпен байланысқан көміртектер (C5,

C10, C15) үлкен ығысулары бар. Бұл нәтижелер теориямен және тәжірибелік бақылаулармен [212, р. 1409-1412] сәйкес келеді.



Сурет 5.5 – ЦК тәжірибелік ЯМР спектрі (а) және ^{13}C ядролары үшін 1-ші (қара), 2-ші (қызыл), 3-ші (көк) және 4-ші (күлгін) конформерлердің масштабталған есептелген химиялық ығысуларымен салыстыру (б)

Ескерту – Жұлдызша таңбасы дейтерленбеген еріткіш молекулаларындағы ^{13}C -тің қалдық сигналын көрсетеді (39,5 ppm)

Әртүрлі конформерлердің ^{13}C химиялық ығысуларының есептеулері көрсеткендей, ауысу бөлігіне алыс орналасқан атомдар үшін (C2, C13, C15, C27) ығысулардың мәндері C45–O4 байланысының (O1–C19–C45–O4 dihedral бұрышы) бағдарлануына әлсіз тәуелді. Ал C5 және C10 атомдары үшін есептеулер айтарлықтай ығысуларды болжайды (5.6-кесте). Мысалы, C5 атомының ығысулары 1 және 3 конформерлерде шамамен 52.5–52.9 ppm (тәжірибелік 53.25 ppm), ал 2 және 4 конформерлерде 46.4–46.85 ppm

(тәжірибелік 47.92 ppm). Ұқсас жағдай C10 атомында байқалады: 1 және 3 конформерлер үшін ~45.2 ppm (тәжірибелік 47.28 ppm), ал 2 және 4 конформерлер үшін 50.95–51.2 ppm (тәжірибелік 51.89 ppm). Осылайша, O1–C19–C45–O4 бұрышы бірдей жұп конформерлердің химиялық ығысулары да жақын болады. Бұл айырмашылықтар C45–O4 байланысының цитизин бөлігіне қатысты екі түрлі бағдарлануының дәлелі болып табылады.

104.87–163.49 ppm диапазоны қанықпаған қос байланыстар түзіп тұрған көміртектен сигналдарына сәйкес келеді. Ең үлкен ығысулар C=O байланыстарын түзіп тұрған атомдардан (цитизин, кумарин және аралық бөліктер) байқалады. Сәл төмен ығысулары sp²-гибридтелген атомдардан (C44, C24), яғни оттегі және азотпен байланысқан көміртектен шығады. 100–148 ppm аралығында ароматты бөліктің көміртектен сигнал береді.

Тәжірибелік спектрде әртүрлі конформерлердің көрінуі 138–142.5 ppm және 116–125 ppm аймақтарында байқалады. Есептеулерге сәйкес, 138–142.5 ppm диапазонында C33 және C22 ядроларының сигналдары болады. Аралық бөліктен алыс болғандықтан, C22 атомының сигналы барлық конформерлер үшін шамамен бірдей. Ал C33 атомының ығысулары 3-конформерде 1, 2 және 4 конформерлерден едәуір өзгеше, бұл оның ерекшелігі ретінде қарастырылуы мүмкін. 116–125 ppm диапазонында C32, C38, C35, C42 (кумарин бөлігі) және C20 (цитизин бөлігі) ядроларының сигналдары күтіледі. Олардың ішінде C32 атомы кумарин және аралық бөліктердің шекарасында орналасқандықтан, конформациялық өзгерістерге өте сезімтал болып табылады.

ЦК құрылымын сипаттау үшін 1H ЯМР спектрі де зерттелді. Тәжірибелік және теориялық нәтижелердің салыстырылуы 5.7-кестеде берілген. 5,2–9,4 ppm және 1–5 ppm диапазондарында алынған спектрлер 5.5, 5.6-суретте көрсетілген.

Кесте 5.7 – ЦК 1H ЯМР спектрін тағайындау (химиялық ығысулары тетраметилсиланның (TMS) 1H сигналымен салыстырмалы түрде берілген)

ЦК үшін эксперименттік химиялық ығысулар, ppm	Кумарин және (-)-цитизин* молекулалары үшін эксперименттік химиялық ығысулар, ppm	Теориялық химиялық ығысу, ppm				Теориялық химиялық ығысу, ppm
		конформер 1	конформер 2	конформер 3	конформер 4	
1	2	3	4	5	6	7
7.67-7.69	7.532	7.71451	7.73565	7.69828	7.73507	41-Н
7.65-7.64	7.727	--	7.65159	--	7.71932	34-Н
7.53-7.52	7.498	--	7.61335	--	7.64381	37-Н
7.53-7.52	7.498	7.5168	--	7.60374	--	37-Н
7.45-7.43	7.727	7.45532	--	7.42774	--	34-Н
7.42-7.38	7.285	7.39892	7.4337	7.41468	7.44042	39-Н
7.37-7.36	7.320	7.35425	7.38086	7.3116	7.38547	43-Н
7.25-7.26	7.30	--	7.33484	--	7.3091	23-Н
7.25-7.24	7.30	7.17133	--	7.24252	--	23-Н
6.41-6.4	6.45	--	6.18931	6.18421	6.17365	21-Н

5.7-кестенің жалғасы

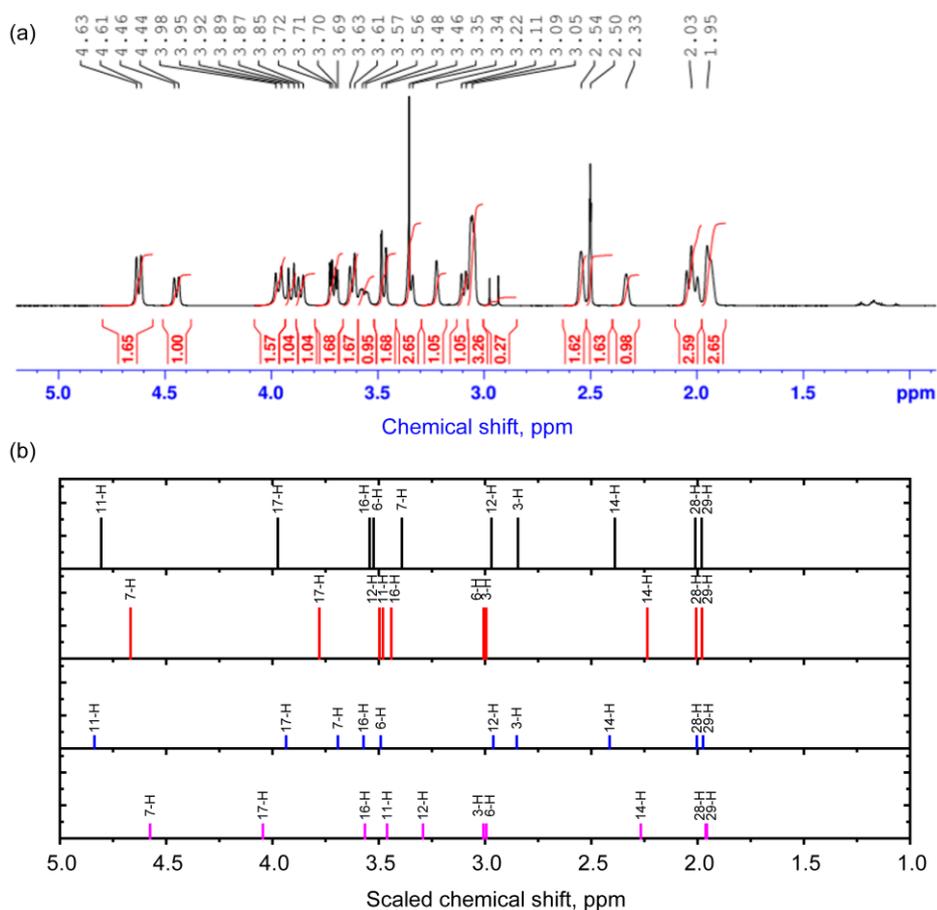
1	2	3	4	5	6	7
6.32-6.3	6.45	6.1675	--	--	--	21-Н
6.23-6.22	6.00	--	6.11264	--	6.08142	26-Н
5.98-5.97	6.00	5.8203	--	5.88198	--	26-Н
4.63-4.61	3.02	4.80551	--	4.8375	--	11-Н
4.46-4.44	3.08	--	4.66794	--	4.57591	7-Н
3.98-3.85	4.13	3.9746	3.7792	3.9355	4.04502	17-Н
3.34-3.72	3.13	2.96933	3.49704	2.96097	3.29203	12-Н
3.34-3.72	3.89	3.54296	3.44132	3.57197	3.56477	16-Н
3.34-3.72	3.02	--	3.48042	--	3.46063	11-Н
3.34-3.72	3.08	3.39088	--	3.69225	--	7-Н
3.34-3.72	3.02	3.52404	--	3.49041	--	6-Н
3.22-3.05	2.91	2.84501	2.99421	2.85068	3.00766	3-Н
3.22-3.05	3.02	--	3.00641	--	2.99382	6-Н
2.54	2.35	2.38887	--	2.41395	--	14-Н
2.5	--	--	--	--	--	Residual 1H in DMSO-d6 solvent
2.33	2.35	--	2.23651	--	2.26686	14-Н
2.03	1.96	2.01074	2.00632	2.00363	1.95637	28-Н
1.95	1.96	1.98077	1.97923	1.97443	1.96155	29-Н
* – деректер AIST дерекқорынан алынған (SDBS №802) [22, с. 20-22];						
** – деректер [213]-тен алынған						

1-5 ppm диапазонында теория мен [212, р. 1409-1412]-ге сәйкес sp^3 гибридтелген көміртек атомдарына байланысқан сутек атомдарының ядроларынан сигнал байқалады (қаныққан көміртек атомдары). Есептеу оттек атомдарынан ең алыс орналасқан протондар үшін химиялық ығысудың ең кіші мәндерін болжайды. Оларға H28, H29, H3, H14 атомдарының ядролары жатады. Бұл протондардың сигналдары әртүрлі конформерлердің тәжірибелік спектрлерінде 1,9–шамамен 3 ppm аралығында орналасқан.

Жоғарғы шекарада (шамамен 3 ppm-нен бастап) спектрлік аймақ басталады, мұнда есептеу ұзындау (және әлсіздеу) сутек байланыстарын түзетін протондар үшін химиялық ығысуды болжайды. Бұларға, мысалы, цитизиннің 3-ші сақинасында аксиалды позицияда орналасқан сутек атомдары жатады. Сутек байланысы қысқарған сайын, химиялық ығысулар артады және ең үлкен мәніне конформерлер 1 мен 3 үшін H11 протонында, ал конформерлер 2 мен 4 үшін H7 протонында жетеді. Бұл соңғы нәтиже O1C19C45O4 торсионды бұрышының екі түрлі мәнімен ерекшеленетін конформерлердің бар екендігінің нақты дәлелі болып табылады.

Сондай-ақ осы бұрышқа сезімтал болып табылатын H14 атомының ядросы бар, оның химиялық ығысуы конформерлер 1 және 3-те H11 ядросының, ал конформерлер 2 және 4-те H7 ядросының ығысуларымен сәйкес фазада өзгереді. 3–4 ppm диапазонында әлсіз сутек байланысына ие немесе оған

жақын орналасқан әртүрлі протондардың сигналдарының қабаттасуы байқалады, бұл мультиплеттіліктің міндетті түрде көрініс табуымен бірге шыңдарды дәл сәйкестендіруді қиындатады.



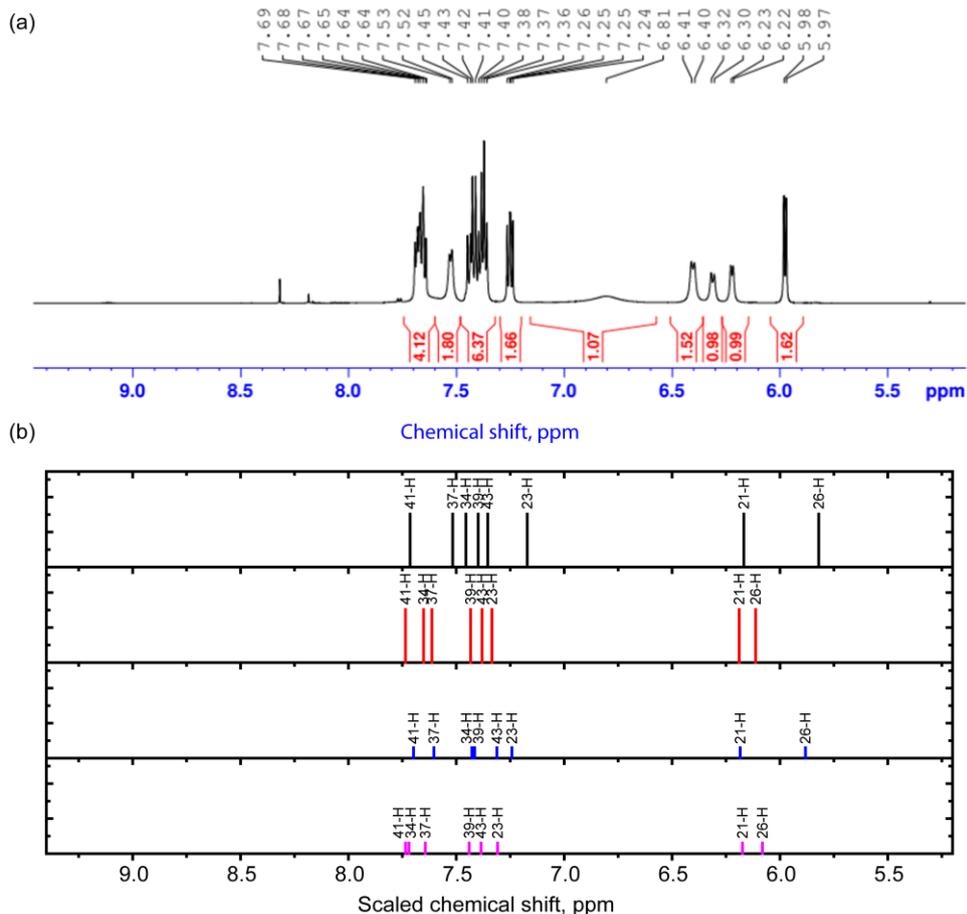
Сурет 5.6 – 1–5 ppm диапазонында ЦК тәжірибелік ^1H ЯМР спектрі (а) және 1-конформер үшін (қара), 2-конформер үшін (қызыл), 3-конформер үшін (көк) және 4-конформер үшін (күлгін) протонына есептелген масштабталған химиялық ығысулар (б)

Ескерту – Дейтерленбеген еріткіш молекулаларындағы ^1H сигналдары 2.5 ppm-де байқалады

5.9-6.5 ppm-нен жоғары аймақтағы ^1H ЯМР спектрінде H21 және H26 ядроларына тән шыңдар байқалады. H21 ядросы едәуір алшақ орналасқандықтан, оның сигналы конформациялық өзгерістерге әлсіз сезімтал. Ал H26 ядросынан алынған сигналдың химиялық ығысулары керісінше: олар 1 және 3-конформерлердегі H11 ядросының және 2 және 4-конформерлердегі H7 ядросының ығысуларымен фазадан тыс өзгереді. Бұл құбылыс O4H7 байланысы түзілген кезде C5 пен C2 көміртек атомдарының электртерістілігі артып, ал C24 атомының электрооңдылығы ұлғаюымен байланысты болуы мүмкін.

Бақыланған шыңдар жиынтығы да әртүрлі конформациялық құрамды растайды. 7.37–7.69 ppm диапазонында есептеу кумарин бөлігіне жататын

ядролардан (H41, H37, H34, H39 және H43) сигналдарды болжайды, олар [214]-де көрсетілген тәжірибелік мәндерге жақын. Цитизин бөлігі ішіндегі ядролар арасында ең үлкен химиялық ығысу H23 атомында байқалады.

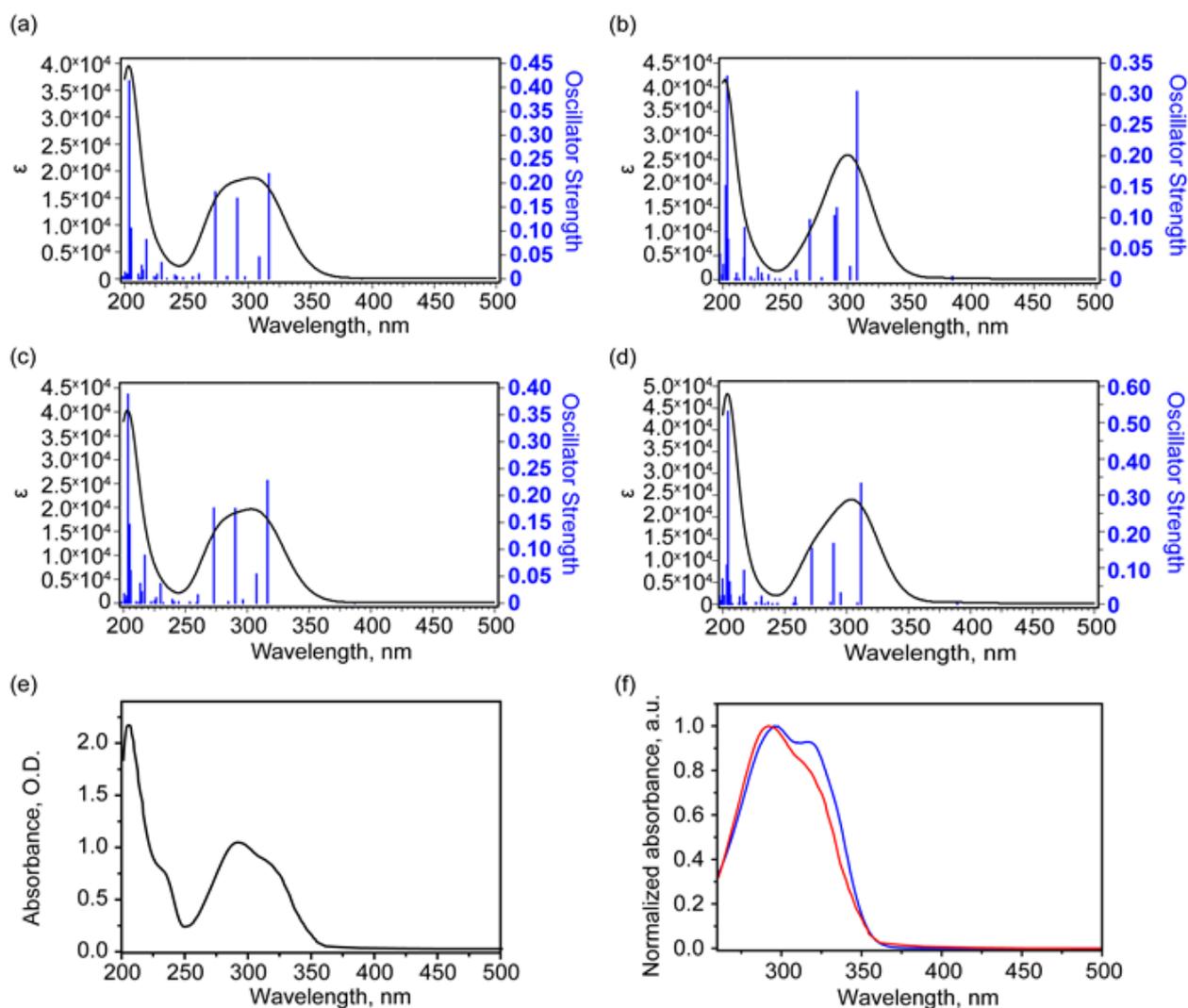


Сурет 5.7 - 5.2–9.4 ppm диапазонында тәжірибелік ^1H ЯМР спектрі (а) және осы диапазондағы протондар үшін 1-конформер (қара), 2-конформер (қызыл), 3-конформер (көк) және 4-конформер (күлгін) үшін есептелген масштабталған химиялық ығысулар (b)

Тәжірибелік спектрдегі протон шыңдарының аудандарын есептеу және олардың қатынасын талдау, теориялық нәтижелерді интерпретациялаумен толықтырылып, көбінесе 1-конформердің (A_1) және 3-конформердің (A_3) аудандарының қосындысының қатынасы 2-конформердің (A_2) және 4-конформердің (A_4) қосындысына келесідей өрнектелетінін көрсетті:

$$(A_1 + A_3) / (A_2 + A_4) = 1.6 / 1$$

Біздің зерттеуіміз этанолда ЦК 40 төменгі вертикалды синглет–синглет электрондық ауысуларын модельдеуді қамтыды. Төрт конформер үшін есептелген УК жұтылу спектрлері (5.8a, 5.8с, 5d-сурет) және тәжірибелік спектр (5.8e, 5.8f-сурет) төменде берілген.



a – 1; b – 3; c – 2; d – 4, сондай-ақ эксперименттік УК көрінетін жұтылу спектрі (e) және этанолдың нормаланған жұтылу спектрі (қызыл), еріткіштің үлесі алынып тасталған ДМСО ерітіндісінің жұтылу спектрі (көк) (f). (f) жағдайында ДМСО еріткішінің күшті жұтылуына байланысты аймақ қысқартылды

Сурет 5.8 – Этанолдағы ЦК конформерлерінің теориялық УК көрінетін жұтылу спектрлері

Тәжірибелік спектрде 206 нм толқын ұзындығында максимумды жұтылу шыңы басым, оның жанында шамамен 233 нм-де «иық» байқалады. 250–350 нм диапазонында кең жолақ бар, ол бірнеше шыңдардан тұрады. Бұл жолақтың максимумы 292 нм-де, ал шамамен 319 нм-де нашар ажыратылатын «иық» тіркелген.

Барлық төрт конформер үшін есептеу шамамен 204 нм-де ең қарқынды жұтылу шыңын болжайды, ол қозған 26-шы күйге өтуге сәйкес келеді (1, 2, 4-конформерлер үшін) және 25-ші күйге (3-конформер үшін). Бұдан басқа, шамамен 217 нм-де айтарлықтай жоғары осцилляторлық күшке ие ауысу байқалады, ол тәжірибелік спектрдегі 233 нм-дегі «иықпен» сәйкес келуі мүмкін.

Кесте 5.8 – 200-500 нм аралығындағы таңдалған синглет–синглет тік өтулерінің параметрлері

Конформер	Қозған күй №	>14% үлесі бар орбитальдар (пайызбен)	Осцилляторлық күш	Толқын ұзындығы, нм Энергия, В)
1	2	94 (НОМО-1) -> 96 (LUMO) (79)	0.2191	316.44 (3.9181)
	5	95 (НОМО) -> 97 (LUMO+1) (94)	0.1676	290.97 (4.2610)
	7	90 (НОМО-5) -> 96 (LUMO) (75)	0.1814	273.25 (4.5374)
	19	95 (НОМО) -> 101(LUMO+5) (64) 95 (НОМО) ->100 (LUMO+4) (21)	0.0816	217.61 (5.6977)
	26	91 (НОМО-4) -> 98 (LUMO+2) (23) 92 (НОМО-3) -> 98 (LUMO+2) (19) 93 (НОМО-2) -> 99 (LUMO+3) (16) 87 (НОМО-8) -> 96 (LUMO) (15)	0.4132	203.71 (6.0862)
2	2	94 (НОМО-1) -> 96 (LUMO) (79)	0.2273	316.43 (3.9183)
	5	95(НОМО) -> 97(LUMO+1) (94)	0.1756	290.38 (4.2698)
	7	90 (НОМО-5)-> 96 (LUMO)(75)	0.1765	273.05 (4.5407)
	19	95 (НОМО) ->101 (LUMO+5) (69) 95 (НОМО) ->100 (LUMO+:4) (15)	0.0885	217.23 (5.7076)
	26	91(НОМО-4) -> 98 (LUMO+2) (26) 93 (НОМО-2)-> 99 (LUMO+3) (19) 87 (НОМО-8)-> 96 (LUMO) (15)	0.3879	203.66 (6.0877)
3	2	94 (НОМО-1) -> 96 (LUMO) (90)	0.3041	307.82 (4.0278)
	4	91(НОМО-4) -> 96 (LUMO) (63) 95(НОМО) -> 97(LUMO+1) (22)	0.1159	291.46 (4.2539)
	5	95(НОМО) -> 97 (LUMO+1)(74) 91 (НОМО-4) -> 96 (LUMO) (17)	0.1031	289.59 (4.2813)
	7	90(НОМО-5) -> 96 (LUMO) (70) 88 (НОМО-7)-> 96 (LUMO) (15)	0.0965	269.80 (4.5955)
	20	94 (НОМО-1) -> 99 (LUMO+3) (41) 94 (НОМО-1) -> 98 (LUMO+2) (20)	0.0348	216.94 (5.7152)
	25	91(НОМО-4) -> 98 (LUMO+2) (33) 93(НОМО-2) -> 99 (LUMO+3) (17)	0.3287	203.47 (6.0934)
4	2	94 (НОМО-1) -> 96 (LUMO) (90)	0.3324	311.68 (3.9779)
	5	95(НОМО) -> 97(LUMO+1) (96)	0.1665	289.44 (4.2836)
	7	90 (НОМО-5)-> 96 (LUMO) (74)	0.1539	271.78 (4.5619)
	19	95(НОМО) ->101 (LUMO+5) (80)	0.0925	217.15 (5.7097)
	26	91 (НОМО-4) -> 98 (LUMO+2) (41) 94 (НОМО-1) -> 98 (LUMO+2) (14)	0.5305	204.23 (6.0708)

5.8-кестеде, 250–350 нм диапазонында есептеу салыстырмалы осцилляторлық күштері бар бірнеше электрондық ауысуларды болжайды. Сонымен қатар, энергетикалық тұрақтырақ 1 және 2-конформерлер үшін ең ұзын толқынды ауысулардың осцилляторлық күші осы жолақты құрайтын басқа ауысулардың осцилляторлық күштеріне жақын. Бұл тәжірибелік контурға көбірек сәйкес келеді.

Керісінше, энергиясы жоғарырақ 3 және 4-конформерлерде, екінші қозған күйге өту осцилляторлық күші басқа маңызды ауысуларға қарағанда 2–3 есе жоғары. Мұның бәрі 3 және 4-конформерлер құрылымға байланысты

қасиеттерді көрсететінін, олар ең төменгі энергиялы 1 және 2-конформерлерден айтарлықтай ерекшеленетінін дәлелдейді.

1-4 күйлердің популяцияларының қайта бөлінуі бұл затты оптоэлектроникалық қолданбаларға перспективалы етеді.

УК жұтылу спектрлерін модельдеу электрондық қасиеттердің, атап айтқанда, синглет–синглет ауысулардың осцилляторлық күшінің молекула геометриясына тәуелділігін көрсетеді. Бұл қасиет гипотетикалық түрде оптоэлектрондық құрылғылар мен жүйелерде практикалық қолдану үшін пайдалы болуы мүмкін.

Бұл жұмыс [195, р. 4-156]-бапта берілген зерттеудің жалғасы болып табылады. Осы зерттеуде [195, р. 4-498]-те синтезделген ЦК ерітінділер дайындау үшін қолданылды. Аталған жұмыста синтез әдісі егжей-тегжейлі сипатталған.

Үлгі 0.52 мл DMSO-d₆-да (гексадейтеродиметилсульфоксид, CAS № 2206-27-1, 99.9% D, Merck жеткізушісі) ерітілді. Ерітінді стандартты 5 мм ЯМР ампуласында орналастырылды. ЯМР спектрлері Bruker AV-600 импульстік ЯМР спектрометрінде (резонанс жиіліктері: ¹H — 600.18 МГц, ¹³C — 150.92 МГц) тіркелді. Құрылғы Z-градиентті импульстік өріс датчигімен жабдықталған.

¹H ЯМР химиялық ығысулары тетраметилсилан (ТМС) протондық сигналына қатысты берілген. ¹³C ЯМР ығысулары ТМС көміртегі сызығына қатысты берілген. ¹H ЯМР спектрі 30° қоздыру импульсімен және 5 с релаксациялық кідіріс уақытымен жазылды.

Электрондық жұтылу қасиеттерін зерттеу үшін концентрациясы 10⁻³ М болатын этанол және DMSO-d₆ ерітінділері дайындалды. Ерітінді дайындау үшін спектрофотометриялық тазалықтағы этанол (CAS № 64-17-5, тазалығы ≥95%, жеткізуші Merck) және DMSO-d₆ (гексадейтеродиметилсульфоксид, CAS № 2206-27-1, 99.9% D, жеткізуші Merck) қолданылды. Эксперименттік УК көрінетін жұтылу спектрлері Cary-300 спектрофотометрінде (Agilent Technologies) 200–500 нм аралығында, 2 нм қадаммен өлшенді. Өлшеулерге дейін ақ жарық (100%) және қараңғы шуды (0%) калибрлеу жүргізілді. Өлшеулер трансмиссия режимінде орындалып, нәтижелер жұтылу (A) оптикалық тығыздық бірліктеріне түрлендірілді. Бұл түрлендіру үшін $A = \log(1/T)$ өрнегі қолданылды, мұндағы T – трансмиссия коэффициенті.

Зерттеуде есептеулер тығыздық функционалы теориясы (DFT) шеңберінде Gaussian G09W Rev. C.01 бағдарламалық пакеті [215] арқылы жүргізілді. Айырбас-корреляциялық функционал ретінде B3LYP [11, с. 1-4] және 6-311G(2d,p) базистік жиыны [216] пайдаланылды. Бұрынғы бірқатар еңбектерде бұл тәсіл электрондық [217, 218], тербелістік [186, р. 140-183; 219] және ЯМР [220] қасиеттерін модельдеуде жақсы болжамдық қабілетін көрсетті. Оңтайландыру орын ауыстырулар мен күштердің максималды және RMS мәндеріне стандартты шарттар орындалғанға дейін жүргізілді. Анықталған геометриялық құрылымдар толық потенциалдық энергия бетінде локалды минимум нүктесіне сәйкес келді.

Еріткіш әсері стандартты параметрлері бар поляризацияланатын орта моделінің шеңберінде имплицитті түрде ескерілді [103, p. 650-653; 221]. Белгіленген геометриялар әрі қарай уақытқа тәуелді DFT есептеулері арқылы 40 ең төмен синглет-синглет ауысуларын есептеу үшін пайдаланылды. Электрондық жұтылу спектрін модельдеу әр ауысу үшін 0.25 эВ толық енінің жартысы кеңейтілуімен орындалды.

Конформерлердің ЯМР қасиеттерін және олардың құрылымдарымен байланысын зерттеу үшін магниттік экрандау тензорының элементтері Gauge-Independent Atomic Orbital (GIAO) тәсілі арқылы [81, p. 634-646; 111, p. 8251-8259] есептелді. Ол үшін DMCO ерітіндісі жағдайында да сол функционал, базис жиыны және еріткіш моделі қолданылды. Сонымен қатар ТМС үшін де есептеулер жүргізілді, ол эталон ретінде пайдаланылды. Конформердің ($I_{\text{conformer}}$) және ТМС эталонының (I_{ref}) протон және көміртек атомдары үшін магниттік экрандау тензорының изотропты мәндері мына формула бойынша есептелді:

$$I_{ii,\text{conformer}} = \frac{\sum_{i=1}^3 I_{ii,\text{conformer}}}{3} \quad \text{және} \quad I_{\text{ref}} = \frac{\sum_{i=1}^3 I_{ii,\text{ref}}}{3},$$

мұнда $I_{ii,\text{conformer}}(i, j = 1 \dots 3)$ және $I_{ii,\text{ref}}(i, j = 1 \dots 3)$ – сәйкесінше конформер мен ТМС эталоны үшін тензордың диагональ элементтері. ТМС эталоны үшін протон және көміртек атомдарындағы изотропты магниттік экрандау тензоры мәндері тиісінше 184.32 және 31.96 ppm болды.

Әрбір протон мен көміртек атомының химиялық ығысуы келесі өрнек бойынша есептелді [222]:

$$\text{Химиялық ығысу} = I_{\text{ref}} - I_{\text{conformer}}$$

Тәжірибелік және есептелген деректерді салыстыруды жеңілдету үшін есептелген химиялық ығысулар мәндері сызықтық масштабтау процедурасынан өткізілді. Масштабталған ығысу (ω_{sc}) бастапқы есептелген мәнмен (ω_{theor}) мына тәуелділік арқылы байланысқан: $\omega_{\text{sc}} = a \cdot \omega_{\text{theor}} + b$, мұндағы a және b – тәжірибелік және теориялық деректерді салыстыру кезінде ең кіші квадраттар әдісімен анықталған параметрлер.

ЦК молекуласының ерітінділердегі конформациялық күйлері зерттелді. B3LYP/6-311G(2d,p) деңгейіндегі кванттық-химиялық есептеулер шеңберінде төрт тұрақты күйдің бар екендігі болжанды. Олардың екеуі (1-ші және 2-ші конформерлер) цитизин мен аралық фрагмент шекарасындағы N–C байланысы айналасындағы айналыммен және аралық фрагменттегі C=O байланысының жақын орналасқан сақинаға қатысты орналасуымен байланысты. Бұл жағдайда экваторлық сутек атомдарымен берік сутектік байланыстар түзіледі. Есептеу нәтижесі бойынша бұл конформерлердің концентрациялары шамамен бірдей.

Қалған екі конформер (3-ші және 4-ші) кумарин бөлігі мен цитизин

арасындағы С–С байланысы айналасындағы айналыммен сипатталады. Олардың энергиялары кемінде 0.6 ккал/моль-ға жоғары, сондықтан күтілетін концентрациялары төмен болады.

Барлық ЦК конформациялық күйлер DMCO-d6 ерітіндісінде ¹H және ¹³C ЯМР спектрлері арқылы да тәжірибелік тұрғыда зерттелді және молекуланың ерітіндідегі химиялық ығысуларын теориялық модельдеу жүргізілді. Алынған теориялық нәтижелер ЯМР спектрлеріндегі сигналдарды түсіндіруге және көміртек пен протон ядроларына ең сезімтал сызықтар орналасқан сипаттамалық спектрлік аралықтарды анықтауға мүмкіндік берді. Мәселен, тәжірибелік ЯМР спектрінде ¹³C ядроларынан сигналдар 47.2–53.3 және 116–125 ppm аралығында, ал ¹H ядроларынан сигналдар 4.4–4.7 және 5.97–6.41 ppm аралығында байқалды.

¹³C және ¹H ЯМР спектрлерінің негізінде екі топ конформердің (1 және 3, сондай-ақ 2 және 4) бар екендігі расталды. Осы интерпретацияны қолдана отырып, протон аймақтарының қатынасы бойынша олардың концентрацияларының арақатынасы шамамен 1.6/1 екені анықталды.

Сонымен қатар, этанолда молекуланың оптикалық қасиеттері 200–500 нм диапазонында УК спектроскопиясы әдісімен теориялық және тәжірибелік тұрғыдан зерттелді. Электрондық жұтылу спектрін модельдеу этанолдың спектрі күйлер ансамблі арқылы қалыптасатынын, негізгі үлесті 1 және 2-конформерлер беретінін, ал 3-конформердің үлесі аз екенін жанама түрде растады.

Бұл кешенді молекуланың ерітіндідегі құрылымдық күйлерін зерттеу оның кристалдық күйінде бұрын анықталған құрылыммен салыстырғанда қосымша конформациялық күйлердің болу мүмкіндігін көрсетті. Алынған мәліметтер кумарин мен цитизин бөліктерінен тұратын, икемді аралық бөлік арқылы байланысқан осындай күрделі молекулалардың құрылымын зерттеудің маңыздылығын дәлелдейді. Мұндай нәтижелер әрі қарай осы молекуланың биологиялық жүйелердегі байланысу үдерістерін зерттеуде және оптоэлектрондық қолданбалардағы құрылыммен байланысты электрондық қасиеттерін талдауда пайдалы болуы мүмкін.

5.3 Цитизинилкумарин кешенінің электрондық және құрылымдық қасиеттерін теориялық зерттеу

Кумарин туындылары ерекше электрондық қасиеттерге ие, бұл ең алдымен олардың айқын және күшті люминесценциясында көрініс табады, бұл қасиет оларды люминесцентті маркер ретінде қолдануға мүмкіндік береді, мысалы, [223-226] жұмыстарында қараңыз. Тағы бір маңызды ерекшелігі – кумарин туындыларының биологиялық белсенділігі. Олардың арасында антимиқробтық, антидиабеттік және қабынуға қарсы белсенділігі бар бірнеше кумарин туындыларын атап өтуге болады [142, p. 65-77; 227-229].

Кумарин туындыларының қолдану мүмкіндіктерін кеңейтуге арналған перспективалы бағыттардың бірі – молекулалық гибридизация әдісі арқылы жаңа туындыларды синтездеу, бұл әдісте кумарин басқа биологиялық белсенді

заттармен біріктіріледі. Мұндай заттардың бірі ретінде цитизин қарастырылады – ол нейрондық никотин ацетилхолин рецепторларымен (nAChRs) байланысуға айқын бейімділігі бар табиғи алкалоид [230]. Бұл зат орталық жүйке жүйесінің қызметінің зерттелуіндегі маңызды фактор ретінде қарастырылады. Алайда, бұрынғы зерттеулер көрсеткендей, мысалы, [231] жұмысына қараңыз, биологиялық белсенділік көбінесе заттың құрылымымен тығыз байланысты. Сондықтан, мүмкін болатын конформациялық әртүрлілікті ескере отырып, қасиеттерін қарастыру маңызды болып табылады [230, p. 3514-3535; 231, p. e202303120; 232, 233].

Осыған байланысты, аталған жұмыстың аясында зерттеу нысаны ретінде жақында алынған [195, p. 3-448] ЦК таңдалды. Бұрынғы зерттеулерде [234] осы ЦК құрылымы мен оптикалық қасиеттері: кристалдық күйдегі тербеліс қасиеттері және УК жұтылуы, сондай-ақ этанолдағы ЯМР спектроскопиясы және УК жұтылу қасиеттері зерттелген болатын. Алайда, қазіргі уақытта бұл қосылыстың люминесценттік қасиеттері толық зерттелмеген күйінде қалып отыр.

Осы жұмыста аталған қасиеттерді зерттеуге алғашқы қадам жасалып, кешеннің синглеттік бірінші қоздырылған күйін кванттық-химиялық әдістермен зерттеу міндеті қойылып, алынған нәтижелер люминесценттік әдістермен алынған деректермен салыстырылатын болады.

Өлшеулер жүргізу үшін ЦК этанолдағы концентрациясы 10^{-3} М деңгейінде дайындалды. Бастапқы заттың синтезі [195, p. 3-448] еңбегіне сәйкес жүзеге асырылды. Люминесценция және қоздыру спектрлері Lumina (Thermo Fisher Scientific) флуоресценттік спектрометрінде шағылысу эксперименті геометриясында алынды. Қоздыру спектрлерін тіркеу 290-420 нм диапазонында, ал люминесценция спектрін тіркеу 380-700 нм аралығында жүргізілді.

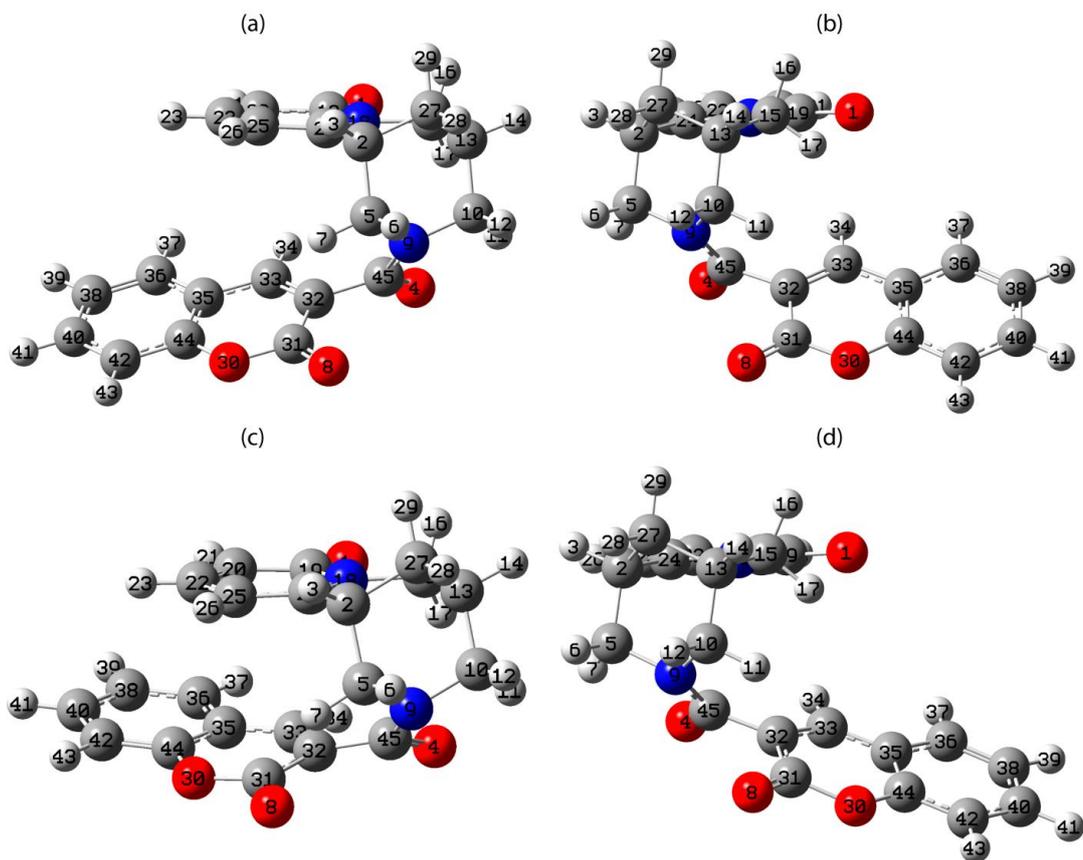
Кванттық-химиялық есептеулер функционал тығыздығы теориясы (DFT) шеңберінде, ұзақ қашықтықтағы дисперсиялық түзетуі бар гибриді алмасу-корреляция функционалы wb97XD [72, p. 6615-6619] және 6-31G(d,p) екі рет валентті бөлінген базистік жиынтық [235] қолданылып, Gaussian G09W RevC бағдарламалық қамтамасыздандыруында жүргізілді [236]. Есептеулер бір молекула үшін этанолдық ортада жасалды. Орта әсері полярланатын континуум моделі (PCM) шеңберінде жанама түрде есепке алынды [109, p. 2999-3092] және стандартты параметрлер қолданылды.

Қарастырылған молекулалардың геометриясы негізгі (S0) және бірінші қоздырылған (S1) күйлерде оңтайландырылады. Негізгі күй үшін максималды және орташа квадраттық күштер мен атомдық ығысулары бойынша стационарлы DFT теориясының шарттары орындалғанша оңтайландыру жүргізілді. Бірінші қоздырылған күй үшін стационарлы емес DFT теориясының шарттары бойынша максималды және орташа квадраттық күштер мен атомдық ығысулары бойынша геометрия оңтайландыру жүргізілді.

ЦУ молекуласы үш негізгі бөліктен тұрады: цитизиндік, аралық және кумариндік бөліктер. Бұрынғы эксперименттік және теориялық зерттеу [234,

р. 4139] ерітіндідегі кешеннің конформациялық күйлерін қарастырғанда, төрт күйдің бар екені анықталды, олар өзара айналу арқылы бір-біріне өтуі мүмкін. Атап айтқанда, ең төменгі екі күй цитизиндік бөліктің кумариндік және аралық бөліктерге қатысты релаксациялы айналуы арқылы анықталды. Ал қалған екі күй ең төменгі күйлерден кумариндік жазықтықтың цитизиндік және аралық бөліктерге қатысты релаксациялы айналуы арқылы алынған. Соңғы екі күйдің потенциалдық энергиясы жоғары болғандықтан, олар аз орын алған күй болып табылады.

Осыған байланысты, аталған жұмыста тек ең төменгі екі күй қарастырылды. Олардың геометриялары негізгі (S0) және бірінші қоздырылған (S1) күйлер үшін оңтайланады. Алынған геометриялардың кескіндері 5.9-суретте көрсетілген. Екі қарастырылып отырған конформациялық күйлерді белгілеу үшін қосымша белгілер енгізілді: 1 – молекуланың [195, р. 3-448] жұмысында кристалдық күйде байқалған геометриясы, және 2 – молекуланың басқа геометриясы.



Сурет 5.9 – Толық потенциалдық энергия S1-1 және S1-2 жағдайларында тиісінше -1221.057229 және -1221.041763 Хартри шамаларында

Ескертулер:

1. Осылайша, энергия жағынан S1-1 шамамен 9,7 ккал/моль-ге төмен. Сонымен қатар, негізгі (S0-1) және бірінші қоздырылған (S1-1) жағдайлардың геометрияларын салыстырғанда бірқатар келесі айырмашылықтар анықталды.
2. Ең айтарлықтай өзгерген құрылымдық параметрлер 5.9-кестеде келтірілген

Кесте 5.9 – Жеке құрылымдық параметрлер S0 және S1 күйлеріндегі молекулалар үшін, S0 және S1 күйлерінің арасындағы айтарлықтай айырмашылықтар

Құрылым параметрлері*	Күйлер			
	S ₀₋₁	S ₁₋₁	S ₀₋₂	S ₁₋₂
C2C5	1.545	1.559	1.546	1.547
C13C10	1.536	1.543	1.536	1.536
C5N9	1.456	1.447	1.456	1.457
C10N9	1.460	1.461	1.458	1.459
N9C45	1.360	1.394	1.358	1.359
C45O4	1.228	1.237	1.227	1.238
C45C32	1.505	1.474	1.507	1.480
C32C31	1.462	1.418	1.462	1.425
C31O8	1.211	1.229	1.211	1.219
C32C33	1.350	1.429	1.349	1.429
C31O30	1.368	1.398	1.367	1.414
O30C44	1.365	1.370	1.366	1.345
C33C35	1.436	1.400	1.438	1.391
O4H11 (O4H7)**	2.292	2.198	2.299	2.286
O8H7 (O8H11)**	2.262	2.031	2.960	2.505
C10N9C45	119.06	116.04	124.71	123.93
C9N45O4	123.04	118.44	123.39	122.55
C45C32C31	120.48	126.44	117.93	121.28
C32C31O8	125.59	128.97	125.19	128.45
C10N9C45O4	5.92	19.14	-168.70	-161.21
N9C45C32C31	-62.26	-44.93	74.58	55.24
C45C32C31O30	-178.93	172.54	175.01	173.40
C32C31O30C44	-1.03	-2.61	1.65	3.86
C33C32C31O30	-2.78	-9.96	-0.25	4.01
C44C35C33C32	-2.68	-6.09	1.99	6.61

* – Екі атомға қатысты мән ретінде байланыс немесе контакті ұзындығы Å-ұзындық бірлігінде көрсетіледі, үш атомға қатысты – жазықтық бұрышы градуспен (°), ал төрт атомға қатысты – диэдрлік бұрыш градуспен (°) беріледі;
** – Қажет болған жағдайда жақшаның ішінде S0-2 және S1-2 құрылымдық параметрлеріне ұқсас байланыстар көрсетіледі

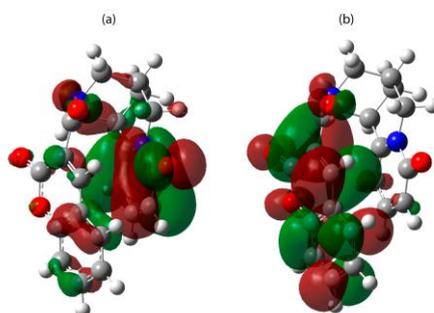
Олардың мәні мынада: S1-1 күйінде өтпелі аймақ шегінде орналасқан цитизин сақинасы деформацияға ұшырайды. Бұл өзгеріс C2–C5 және C13–C10 байланыстарының ұзарып, ал C5–N9 байланысының қысқаруымен көрінеді. Сонымен қатар, бұл жағдай O4–H11 және O8–H7 арасындағы қашықтықтардың қысқаруымен де сәйкес келеді. Ең айтарлықтай өзгерістер өтпелі аймақта және кумарин бөлігіндегі α -пирон сақинасында байқалады. Кумарин сақинасының жазықтығы цитизин сақинасының жазықтығына қатысты аралық икемді бөліктің арқасында белгілі бір бұрышпен айналады. S1-1 күйінде N9 және O4 атомдарында теріс зарядтың күшеюі анықталады, бұл өз кезегінде C45–N9 және C45–O4 байланыстарының ұзаруына және C10–N9–C45–O4 диэдрлік бұрышының ұлғаюына алып келеді. Сонымен қатар, кумарин бөлігінің бұрылуы O8–H7 арасындағы қашықтықтың қысқаруына әсер етеді. Бұл өзгеріс N9–C45–C32–C31 диэдрлік бұрышының абсолюттік мәнінің ұлғаюымен байқалады. S1-1 күйінде α -пирон сақинасының жазықтық геометриясынан

едәуір ауытқуы байқалып, бұл C45–C32–C31–O30, C32–C31–O30–C44, C33–C32–C31–O30 және C44–C35–C33–C32 бұрыштарының 180° немесе 0° -тан қатты ауытқуы арқылы көрініс табады. Бұл сақинада оттегін қамтитын байланыстар (C44–O30, O30–C31 және C31=O8) ұзарған.

Оңтайландырылған S0-2 және S1-2 геометрияларын салыстырғанда келесі ерекшеліктер көрінеді. Цитизин бөлігінде S0-2 және S1-2 арасындағы құрылымдық параметрлер бір-біріне жақын, бұл S0-1 және S1-1 арасындағы айырмашылықтардан ерекшеленеді. S1-2-де C45–C32 және C45–O4 байланыстары S0-2-ге қарағанда қысқа, ал C45–N9 байланыстары шамалас. S1-1-дегі жағдай сияқты, S1-2-де C32–C33 байланысы ұзарған, ал C32–C31 байланысы қысқарған. Бұдан басқа, S1-2-де кумарин бөлігінің α -пирон сақинасының жазықтық сипаты одан әрі бұзылған. Сонымен қатар, S1-2-де O4–N7 және O8–N11 арасындағы сутек байланыстары ұзарғаны және N9–C45–C32–C31 диэдрлік бұрышының азайғаны ерекше назар аударарды.

Оңтайландырылған S1-1 және S1-2 күйлері үшін вертикальді өтулердің энергиясы мен осциллятор күші есептелді. Олардың ішіндегі ең ұзын толқынды өтулер негізгі күйге өтулер болып табылады, яғни S1-1 \rightarrow S0-1 және S1-2 \rightarrow S0-2, бұл өтулер люминесценттік қасиеттерді зерттеуде практикалық маңызға ие.

S1-1 үшін ең қысқа толқынды өтулер – молекулалық орбиталдар арасында болатын синглет-синглет өтулер, атап айтқанда 95 \rightarrow 96 (орбиталдардың үлесі 98%, 5.10-сурет, а бөлімін қараңыз). Оның энергиясы 2.9109 эВ, бұл 425.93 нм толқын ұзындығына сәйкес келеді, осциллятор күші орташа – 0.0769.



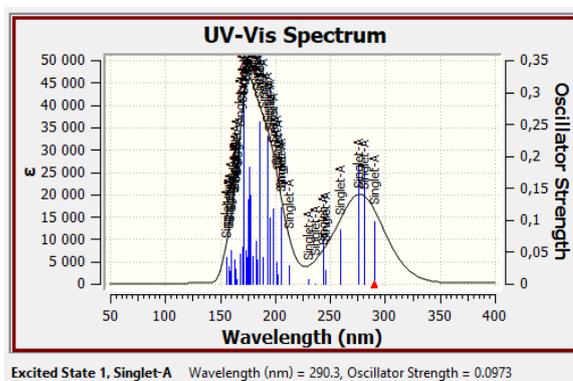
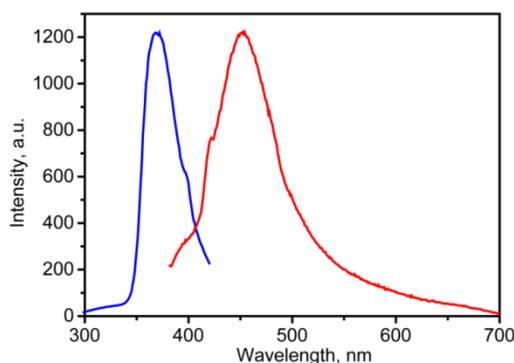
Сурет 5.10 – S1-1 күйі үшін 95 (HOMO) және 96 (LUMO) молекулалық орбиталдардың көрінісі

Ал S1-2 үшін ең қысқа толқынды өтулер 94 \rightarrow 96 орбиталдары арасындағы өтулер (орбиталдардың үлесі 96%). Оның энергиясы 3.5964 эВ, яғни 344.74 нм толқын ұзындығына сәйкес келеді, осциллятор күші – 0.509.

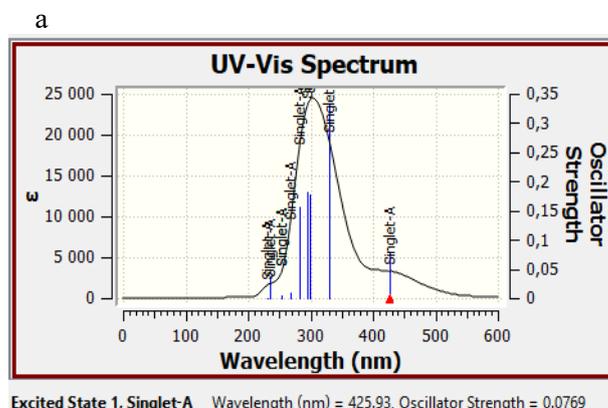
Айта кету керек, S1-1 үшін де жоғары энергиялы ұқсас өтулер бар, олар да сол 94 \rightarrow 96 орбиталдары арасында өтеді (орбиталдардың үлесі 92%). Алайда, оның энергиясы анағұрлым жоғары – 3.7607 эВ, толқын ұзындығы 329.68 нм, ал осциллятор күші 0.3347 деңгейінде.

Бұл жұмыстың аясында кешеннің люминесценттік қасиеттерін эксперименттік зерттеу де жүргізілді. 5.11-суретте люминесценция спектрі

көрсетілген. Онда максимум 453 нм (2.7373 эВ) толқын ұзындығында байқалады. Сонымен қатар, осы белсенділікке сәйкес люминесценцияны қоздыру спектрі алынған, оның максимумы 372 нм-де орналасқан, теориялық есептеуде ол 290нм.



ә



б

а – экспериментік флуоресценция (қызыл) және қоздыру спектрі (көк); ә, б – теориялық есептелген флуоресценция және қоздыру спектрлері

Сурет 5.11 – ЦК молекуласының

S1-1 күйінің конфигурациялық күйі 1 үшін ең ұзын толқынды синглет-синглет өтудің теориялық есептелген толқын ұзындығы (426 нм) экспериментте байқалған люминесценция максимумына (453 нм) өте жақын екені анықталды. Осы теориялық есептелген өтудің радиациялық таралу жылдамдығы константасы k_r келесі Стриклер-Берг (1) формуласы бойынша бағаланды [237]:

$$k_{r,i}(S_i \rightarrow S_0) = 2^{-i/2} f(S_i \rightarrow S_0) E^2(S_i \rightarrow S_0), \quad (1)$$

мұнда i – қоздырылған күй нөмірі;

$f(S_i \rightarrow S_0)$ – өтудің осцилятор күші;

$E(S_i \rightarrow S_0)$ – электрондық өтудің энергиясы (см⁻¹ бірлігінде).

Бұл жұмыста тығыздық функционалы теориясының әдістерін пайдаланып, этанолдағы ЦК молекуласының екі түрлі конформациясы үшін бірінші қоздырылған күйдің геометриясын іздеп, оңтайландырды. Олардың

энергиялары есептеліп, кристалл тәртібіне сәйкес келетін конформацияның бірінші қоздырылған күйі қарастырылған екі нұсқаның ішінде тұрақтырақ екені анықталды. Негізгі және бірінші қоздырылған күйлердің геометриялары арасындағы айырмашылықтар да анықталды. Сонымен қатар, бірінші қоздырылған күйден негізгі күйге өтудің толқын ұзындығы есептелді. Тұрақтырақ конформация үшін алынған есептік мән 426 нм болса, экспериментте люминесценция максимумының ұзындығы 453 нм-ге сәйкес келді. Сонымен бірге, радиациялық шығу жылдамдығының константасы $k_r=3.107 \text{ c}^{-1}$ деп бағаланды. Бұл өтудің сипаты молекулалық орбиталдардың қатысуымен түсіндірілді.

ҚОРЫТЫНДЫ

Осы диссертациялық жұмыста хинолизидин, триазол, цитизин және кумарин фрагменттері негізінде синтезделген және зерттелген бірқатар жаңа органикалық қосылыстардың молекулалық құрылымдары, конформациялық ерекшеліктері, спектроскопиялық сипаттамалары және электрондық қасиеттері кешенді түрде теориялық және эксперименттік әдістер арқылы талданды. Зерттеу нәтижелері күрделі органикалық жүйелерде құрылым–қасиет–функция арасындағы өзара байланыстарды ашуға, олардың химиялық, спектроскопиялық және ассоциативтік ерекшеліктерін түсіндіруге мүмкіндік берді. Алынған ақпарат фармацевтика, аналитикалық химия, молекулалық сенсорлар және оптоэлектроника салаларында болашақта қолдануға бағыт көрсетеді:

1. Этанол ерітіндісіндегі лупинин-азиді және оның параметоксифенилтриазол мен мета-метилфенилтриазол туындылары үшін кванттық-химиялық есептеулер жүргізіліп, толық электрондық энергиялар, дипольдік моменттер, байланыс ұзындықтары және тербеліс жиіліктері анықталды. Спектрлік талдау 2100, 1250 және 650 см^{-1} аймақтарында айқын байқалатын сипаттық тербеліс модаларының бар екенін көрсетті.

Метилазид тобы аксиальді орналасқан конформер бірнеше төменэнергетикалық күйге ие болатыны анықталды; олардың энергиялары негізгі күйден бар болғаны 0,15–0,60 ккал/моль жоғары. Бұл айырма олардың қалыпты температурада қатар түзілу мүмкіндігін көрсетеді және сыртқы факторлардың әсерінен конформациялық тепе-теңдіктің оңай ауысатынын білдіреді. Мұндай өзгерістер молекуланың реакциялық қасиеттеріне және ықтимал биологиялық белсенділігіне әсер етуі мүмкін.

Лупинин азидіне эксперименттік және теориялық ИҚ және ЯМР деректерін салыстыру жүргізілді. Сигналдардағы ең айқын айырмашылықтар метилазид фрагментіне тиесілі атомдардан байқалды, бұл оларды конформациялық ауысулардың спектрлік маркерлері ретінде пайдалануға болатынын дәлелдейді. Тербеліс модаларын талдау нәтижесінде амплитудасы ең жоғары локализацияланған тербелістер дәл осы фрагментке тән болып, 2100, 1250 және 650 см^{-1} аймақтарына сәйкес келетіні анықталды. Аталған жиіліктер лупинин азидінің әртүрлі конформерлерін спектроскопиялық әдістермен сенімді ажыратуға мүмкіндік береді.

Қорытындылай келе, алынған нәтижелер лупинин азиді молекуласының құрылымдық өзгерістерін ИҚ және ЯМР спектроскопиясының көмегімен тиімді бақылауға болатынын көрсетті. Бұл тәжірибелік зерттеулерде конформацияларды нақты анықтауды жеңілдетеді және болашақта осы молекулалар негізінде жаңа функционалдық материалдар мен биологиялық белсенді қосылыстарды зерттеуге мүмкіндік ашады.

2. Лупинин-триазол туындыларының Cd^{2+} ионымен кешен түзуі нәтижесінде Cd^{2+} ионының триазол сақинасына жақын орналасуы молекуланың ең тұрақты күйінің геометриясын айтарлықтай өзгертетіні анықталды. Сонымен

қатар кадмий ионы триазол азоттарымен ғана емес, оларға жақын орналасқан карбонил тобы арқылы да тұрақтануы мүмкін. Мұндай көп координациялық байланыс металл ионының Cd–N және Cd–O байланыстарының ұзындықтарының ұқсас болуына әкеледі.

Геометриялық қайта құрылу спектрге де әсер етеді – кешен түзілуі ИҚ спектрінде айқын қызыл ығысуға алып келеді. Бұл электрон тығыздығының қайта бөлінуін және Cd ие болған электрондық орбиталдардың валенттік тербелістерге әсерін көрсетеді. Сонымен қатар ароматты сақинаның қосылу тәсілі де спектрлік көріністі өзгертеді: бензол сақинасының тікелей жалғануы геометрияны елеулі түрде өзгертсе, MeO-топтары арқылы көпіршелі жалғануы әлсіз әсер етеді.

Бұл нәтижелер триазол туындыларының тек фармакологиялық тұрғыдан ғана емес, кадмий ионының жоғары селективті сенсорлары ретінде қолдануға да болатынын көрсетті. Олардың құрылымын мақсатты түрде өзгерту арқылы спектрлік сезімталдығын және аналитикалық тиімділігін басқаруға болатыны анықталды.

3. Зерттеу барысында цитизин және кумарин фрагменттерінен тұратын жаңа гибриді органикалық қосылыс синтезделді. Рентгенқұрылымдық талдау нәтижесінде оның кристалдық құрылымы бастапқыда P2₁ кеңістіктік тобына сәйкес келетіні анықталды. Алайда тербеліс спектрінің тығыздық функционалы теориясы негізінде модельденуі молекула құрылымында бір тұрақсыз мода бар екенін көрсетті. Бұл мода цитизин сақинасындағы атомдардың орын ауыстыруымен сипатталады. Моданың векторымен бойлай орын ауыстыру жүргізілгенде структура симметриясы төмендеп, неғұрлым тұрақты P1 тобы пайда болды. Екі күйдің энергияларының айырмасы бар болғаны 6,4 мэВ, яғни бұл айырма бөлме температурасындағы жылулық энергиядан едәуір төмен. Демек, нақты жағдайда молекула бірнеше симметриялық күйде қатар өмір сүре алады.

Теориялық есептеулерден алынған ИҚ спектрлік мәліметтер тәжірибемен салыстыру арқылы сенімді интерпретацияланды. Әсіресе $\nu(\text{C}=\text{O})$ валенттік тербелістерінің қарқындылығы жоғары әрі жиіліктерінің кең диапазоны (1712, 1672 және 1638 cm^{-1}) олардың локализацияланған табиғатымен түсіндірілді. Бұл модалар құрылымдық маркерлер ретінде маңызды.

Электрондық зоналық құрылымды талдау қосылыстың 2,74 эВ шамасында жанама тыйым салынған зоналық саңылауға ие екенін көрсетті. Ең аз энергетикалық электрондық ауысу цитизин және кумарин бөліктері арасында зарядтың орын ауысуынан туындайды. Бұл органикалық сенсорлар мен оптоэлектрондық құралдарда қолдануға үлкен мүмкіндік береді.

Соңғы бөлімде ЦК молекуласының ДМСО және этанол ерітінділеріндегі құрылымдық күйлері қарастырылды. B3LYP/6-311G(2d,p) деңгейіндегі есептеулер нәтижесінде төрт тұрақты конформер бар екендігі анықталды. Олардың екеуі цитизин мен аралық фрагмент арасындағы N–C байланыс айналуы нәтижесінде пайда болады және карбонил тобының экваторлық сутектермен тұрақты сутектік байланыс түзуіне мүмкіндік береді. Бұл екі

конформердің энергиялары шамалас болғандықтан, ерітіндідегі үлес салмағы да бірдей деңгейде.

Үшінші және төртінші конформерлер кумарин фрагментінің айналуынан туындайды, бірақ энергиялары 0,6 ккал/моль жоғары болғандықтан олардың концентрациясы төмен. ЯМР ^1H және ^{13}C спектрлері конформерлердің бар екендігін эксперименталды түрде растады және олардың сандық қатынасы шамамен 1,6:1 екені анықталды.

УК-спектрлерді талдау нәтижесі электрондық ауысуларға негізінен төмен энергиялы конформерлердің үлес қосатынын көрсетеді. Бұл ерітіндідегі нақты құрылымның кристалдағы жағдайдан айтарлықтай ерекшеленетінін дәлелдейді.

Зерттеу нәтижелері төмендегідей маңызды ғылыми тұжырымдар жасауға мүмкіндік берді:

1. Күрделі гибридті органикалық молекулалар конформациялық тұрғыдан икемді құрылымға ие, бұл олардың спектроскопиялық және электрондық қасиеттеріне тікелей әсер етеді.

2. Энергиялары жақын орналасқан бірнеше конформация бір уақытта өмір сүре алады, сондықтан олардың нақты жағдайларын эксперименттік әдістермен анықтау қажет.

3. ИК, ЯМР және УК-спектроскопия әдістері конформациялық күйді анықтауда жоғары ақпараттылық көрсетеді, ал теориялық есептеулер олардың интерпретациясын дәлдеп, толықтырады.

4. Триазол туындылары кадмий иондарын анықтауға арналған селективті органикалық химиялық сенсорларды әзірлеуге негіз бола алады.

5. ЦК гибридтері оптоэлектрондық материалдар немесе биологиялық жүйелермен байланысқа түсетін молекулалық платформалар ретінде қолданылуы мүмкін.

Сонымен, осы диссертация аясында алынған нәтижелер күрделі органикалық жүйелердің құрылымдық табиғатын терең түсінуге, олардың қасиеттерін болжауға және болашақта функционалдық материалдар жасауға мүмкіндік беретін ғылыми негіз қалыптастырды.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Ловкова М.Я. Биогенез и метаболизм алкалоидов в растениях. – М.: Наука, 1981. – 169 с.
- 2 Орехов А.П. Химия алкалоидов. – Изд. 2-е, испр. и доп. – М.: Изд-во АН СССР, 1955. – 672 с.
- 3 Гаммерман А.Ф., Шасс Е.Ю. Схематические карты распространения важнейших лекарственных растений СССР. – М.; Л., 1954. – 139 с.
- 4 Cely-Veloza W., Kato M.J., Coy-Barrera E. Quinolizidine-Type Alkaloids: Chemodiversity, Occurrence, and Bioactivity // ACS Omega. – 2023. – Vol. 8, №32. – P. 27862-27893.
- 5 Frick K.M., Kamphuis L.G., Siddique K.H.M. et al. Quinolizidine Alkaloid Biosynthesis in Lupins and Prospects for Grain Quality Improvement // Frontiers in Plant Science. – 2017. – Vol. 8. – P. 87.
- 6 Namdar D., Mulder P.P.J., Ben-Simchon E. et al. New Analytical Approach to Quinolizidine Alkaloids and Their Assumed Biosynthesis Pathways in Lupin Seeds // Toxins. – 2024. – Vol. 16, №3. – P. 163.
- 7 Pelletier S. W. Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives. – NY.: Wiley, 1984. – Vol. 2. – 105 p.
- 8 Сахобиддинов С.С. Дикорастущие лекарственные растения Средней Азии. – Ташкент: Изд-во АН УзССР, 1948. – 216 с.
- 9 Клышев Л.К. Биология анабазиса безлистного. – Алма-Ата: Изд-во АН КазССР, 1961. – 100 с.
- 10 Садыков А.С. Химия алкалоидов *Anabasis aphylla*. – Ташкент: Изд-во АН УзССР, 1956. – 160 с.
- 11 Орехов А.П., Меньшиков Г.П. Об алкалоидах *Anabasis aphylla* // Бюллетень НИХФИ. – 1931. – №1. – С. 1-5.
- 12 Садыков А.С., Асланов Х.А., Кушмурадов Ю.К. Алкалоиды хинолизидинового ряда: химия, стереохимия, биогенез. – М.: Наука, 1975. – 290 с.
- 13 Schöpf C., Schmidt E., Braun W. Zur Kenntnis des Lupinins (Bemerkungen zu der Arbeit von K. Winterfeld und F. W. Holschneider: Über die Konstitution des Lupinins, I. Mittel) // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. – 1931. – Vol. 64, №3. – P. 683-706.
- 14 Winterfeld K., Holschneider F. Zur Kenntnis des Lupinins // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. – 1931. – Vol. 64, №1. – P. 137-141.
- 15 Мнацаканян В.А., Алексанян Р.А. Синтез производных лупинина // Армянский химический журнал. – 1972. – Т. 25, №1. – С. 68-71.
- 16 Касымов Т. К. Синтез и исследование некоторых производных лупинина: автореф. ... канд. хим. наук: 079. – Ташкент: ТашГУ, 1971. – 17 с.
- 17 Willstätter R., Fournau E. Über Lupinid (Sparteïn) // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. – 1902. – Vol. 35, №2. – P. 1910-1926.
- 18 Schöpf C., Thoma O., Schmidt E., Braun W. Die Konstitution des Lupinins // Liebigs Annalen der Chemie. – 1928. – Vol. 465, №1. – P. 97-147.

- 19 Садыков А.С. Химия алкалоидов. – Ташкент, 1956. – 224.
- 20 Crow W.D. The Alkaloids of *Lupinus varius* L. // Australian Journal of Chemistry. – 1958. – Vol. 11, №3. – P. 366-373.
- 21 Ratuský J., Reiser A., Šorm F. O alkaloidech nahořklých rostlin // Chemické Listy. – 1954. – Vol. 48. – P. 1794.
- 22 Садыков А.С., Асланов Х.А., Кушмурадов Ю.К. Изоляция, структура, конфигурация // В кн.: Алкалоиды хинолизидинового ряда. – М.: Наука, 1975. – С. 20-23.
- 23 Абдувахабов А.А., Садыков А.С., Далимов Д.Н. и др. Алкалоиды и их производные как инструмент для изучения холинергической системы. – Ташкент: ФАН, 1984. – 288 с.
- 24 Тлегенов Р.Т. Синтез лупининовых производных флавоноидов // Биоорганическая химия. – 2005. – Т. 31, №5. – С. 549-552.
- 25 Тлегенов Р.Т. Синтез новых азометинов алкалоида лупинина // Химия растительного сырья. – 2007. – №4. – С. 69-72.
- 26 Koziol A., Kosturkiewicz Z., Podkowinska H. Structure of the alkaloid lupinine // Acta Crystallographica Section B. – 1978. – Vol. 34. – P. 3491-3494.
- 27 Freer A.A., Robins D.J., Sheldrake G.N. Structures of (–)-Cytisine and (–)-N-Methylcytisine // Acta Crystallographica. – 1987. – Vol. 43. – P. 1119-1122.
- 28 Mascagni P., Christodoulou M., Gibbons W.A. et al Solution and crystal structure of cytisine, a quinolizidine alkaloid // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2. – 1987. – №8. – P. 1159-1163.
- 29 Barlow R.B., Johnson O. Relations between structure and nicotine-like activity: X-ray crystal structure analysis of (–)-cytisine // British Journal of Pharmacology. – 1989. – Vol. 98, №3. – P. 799-808.
- 30 Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Ибрагимов Б. И др. Синтез, строение и некоторые превращения метилового эфира N-цитизинилуксусной кислоты // Журнал общей химии. – 1996. – Т. 66, №7. – С. 1212-1215.
- 31 Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Шалбаева А.Б. и др. Синтез, молекулярная и кристаллическая структура N-цианметилцитизина // Журнал общей химии. – 1999. – Т. 69, №4. – С. 675-678.
- 32 Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Ибрагимов Б. и др. Синтез, молекулярная и кристаллическая структура 1-п-нитрофенил-2-цитизинилэтанола // Журнал общей химии. – 1998. – Т. 68, №2. – С. 328-332.
- 33 Газалиев А.М., Турдыбеков К.М., Линдемман С.В. и др. Синтез, молекулярная и кристаллическая структура O,O-диметил-N-цитизиниламидофосфата // Журнал общей химии. – 1992. – Т. 62, №2. – С. 456-461.
- 34 Allen F.H., Kennard O., Watson D.G. et al. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2. – 1987. – №12. – P. S1-S19.
- 35 Юнусов Т.К., Эшбаев А.И., Леонтьев В.Б. и др. Новые производные цитизина // Химия природных соединений. – 1971. – №5. – С. 49-53.

- 36 Турдыбеков К.М., Шалбаева А.Б., Газалиев А.М. Мезомерный эффект в молекуле О,О-диметил-N-цитизиниламидофосфата // Состояние и перспективы производства органических материалов на базе сырьевых ресурсов Центрального Казахстана : сб. науч. тр. – Караганда, 1997. – С. 51-52.
- 37 Бокий Г.Б. Кристаллохимия. – М.: Наука, 1971. – 400 с.
- 38 Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Изд. 15-е. – М.: Новая Волна, 2005. – 1200 с.
- 39 Генри Т.А. Химия растительных алкалоидов / пер. с англ. – М.: Госхимиздат, 1956. – 669 с.
- 40 Юнусов С. Ю. Алкалоиды. – Изд. 2-е. – Ташкент: ФАН, 1974. – 270 с.
- 41 Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР / сост. Т.Н. Акатьева и др. – М., 1983. – 340 с.
- 42 Соколова Л.И. и др. Хинолизидиновые алкалоиды *Maackia amurensis* // Исследовано в России. – 2004. – №7. – С. 1616-1624.
- 43 Максимов О.Б., Кулеш Н.И., Горовой П.Г. Алкалоиды *Maackia amurensis* // Растительные ресурсы. – 1992. – Т. 28, № 3. – С. 157-163.
- 44 Мельникова Т.М., Лыкова Р.В. и др. Фармакологические свойства алкалоидов *Maackia amurensis* // Химико-фармацевтический журнал. – 1979. – №2. – С. 57-60.
- 45 Примухамедов И., Асланов Х.А., Садыков А.С. Синтез производных цитизина // Науч. тр. ТашГУ. – Ташкент, 1968. – Вып. 31. – С. 128.
- 46 Кушмурадов Ю.К., Садыков А.С., Асланов Х.А. О строении некоторых алкалоидов // Науч. тр. ТашГУ. – Ташкент, 1968. – Вып. 341. – С. 95-99.
- 47 Примухамедов И., Асланов Х. А., Садыков А. С. Изучение алкалоидов *Ammodiptanthus nanus* // Растительные ресурсы. – 1969. – Т. 5, №4. – С. 572.
- 48 Примухамедов И., Асланов Х.А., Садыков А.С. Новые производные пахикарпина // Химия природных соединений. – 1972. – №3. – С. 398.
- 49 Manske R.H.F. The Alkaloids: Chemistry and Physiology. – NY.: Academic Press, 1950. – Vol. 1. – 525 p.
- 50 Silverstein R.M., Webster F.X., Kiemle D.J. Spectrometric Identification of Organic Compounds. – Ed. 7th. – Hoboken, NJ, 2005. – 512 p.
- 51 Jensen F. Introduction to Computational Chemistry. – Chichester: Wiley, 1998. – 450 p.
- 52 Уилсон С. Электронные корреляции в молекулах / пер. с англ. – М.: Мир, 1987. – 304 с.
- 53 Szabo A., Ostlund N.S. Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory. – NY., 1996. – 466 p.
- 54 Strategies and Applications in Quantum Chemistry / eds. Y. Ellinger, M. Defranceschi. – NY.: Kluwer, 2002. – 461 p.
- 55 Шакиров Т.Т., Сабиров К.А. Исследование процесса экстракции цитизина // Узб. химич. журн. – 1969. – №3. – С. 54-56.
- 56 Classical and Quantum Dynamics in Condensed Phase Simulations / eds. B.J. Berne, G. Ciccotti, D.F. Coker. – Singapore, 1998. – 750 p.

- 57 Ciccotti G., Frenkel D., McDonald I.R. Simulation of Liquids and Solids. – Amsterdam: North Holland, 1987. – 480 p.
- 58 Фудзинага С. Метод молекулярных орбиталей / пер. с япон. – М.: Мир, 1983. – 461 с.
- 59 Таулес Д. Квантовая механика систем многих частиц / пер. с англ. – М.: Изд-во иностр. лит., 1963. – 272 с.
- 60 Piela L. Ideas of Quantum Chemistry. – Amsterdam: Elsevier, 2007. – 1085 p.
- 61 Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М. Теория строения молекул. – Р-на-Д.: Феникс, 1997. – 560 с.
- 62 Goddard W.A., Dunning T.H., Hunt W.J. et al. Generalized valence bond description of bonding in low-lying states of molecules // Acc. Chem. Res. – 1973. – Vol. 6. – P. 368-376.
- 63 Roothaan C.C.J. New developments in molecular orbital theory // Rev. Mod. Phys. – 1951. – Vol. 23. – P. 69-89.
- 64 Wahl A.C., Das G. The Multiconfiguration Self-Consistent Field Method // In book: Methods of Electronic Structure Theory. – NY.: Plenum, 1977. – P. 51-78.
- 65 Löwdin P. O. Correlation problem in many-electron quantum mechanics // Adv. Chem. Phys. – 1959. – Vol. 2. – P. 207-322.
- 66 Roos B.O. The complete active space self-consistent field method and its applications in electronic structure calculations // Adv. Chem. Phys. – 1987. – Vol. 69. – P. 399-445.
- 67 Shepard R. The multiconfiguration self-consistent field method // Adv. Chem. Phys. – 1987. – Vol. 69. – P. 63-200.
- 68 Schmidt M.W., Baldridge K.K., Boatz J.A. et al. General Atomic and Molecular Electronic Structure System // J. Comput. Chem. – 1993. – Vol. 14. – P. 1347-1363.
- 69 Finley J., Malmqvist P.E., Roos B.O. et al. The multi-state CASPT2 method // Chem. Phys. Lett. – 1998. – Vol. 288. – P. 299-306.
- 70 Kohn W., Sham L.J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects // Phys. Rev. – 1965. – Vol. 140. – P. A1133-A1138.
- 71 Becke A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange // J. Chem. Phys. – 1993. – Vol. 98. – P. 5648-5652.
- 72 Chai J.-D., Head-Gordon M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2008. – Vol. 10. – P. 6615-6620.
- 73 Sharma D., Paterson M. J. The structure and UV spectroscopy of benzene–water (Bz–W6) clusters using time - dependent density functional theory // Photochem. Photobiol. Sci. – 2014. – Vol. 13. – P. 1549-1560.
- 74 Merrick J.P., Moran D., Radom L. An evaluation of harmonic vibrational frequency scale factors // J. Phys. Chem. A. – 2007. – Vol. 111. – P. 11683-11700.
- 75 Бутырская Е.В. Компьютерная химия: основы теории и работа с программами Gaussian и GaussView. – М., 2011. – 224 с.

- 76 Schepetkin I.A., Nurmaganbetov Z.S., Fazylov S.D. et al. Inhibition of Acetylcholinesterase by Novel Lupinine Derivatives // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28, №8. – P. 3357.
- 77 Tasso B., Budriesi R., Vazzana I. et al. Novel quinolizidinyl derivatives as antiarrhythmic agents: 2. Further investigation // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53. – P. 4668-4677.
- 78 Vazzana I., Budriesi R., Terranova E. et al. Novel quinolizidinyl derivatives as antiarrhythmic agents // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50. – P. 334-343.
- 79 Fan J., Fu A., Zhang L. Progress in molecular docking // *Quant. Biol.* – 2019. – Vol. 7. – P. 83-89.
- 80 Portable Spectroscopy and Spectrometry / eds. R. Crocombe, P. Leary, B. Kammrath. – Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2021. – 500 p.
- 81 Bühl M. et al. NMR spectroscopy: Quantum-chemical calculations // *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* – 2011. – Vol. 1. – P. 634-647.
- 82 Jahn M.K., Dewald D., Vallejo-Lopez M. et al. Rotational Spectra of Bicyclic Decanes: The Trans Conformation of (–)-Lupinine // *J. Phys. Chem. A*. – 2013. – Vol. 117. – P. 13673-13679.
- 83 Hidalgo R.J., Iramain M.A., Brandán S.A. Structural Studies and Spectroscopic properties of Quinolizidine Alkaloids (+) and (–)-Lupinine in different media // <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/119322>. 14.01.2025.
- 84 Nurkenov O.A., Abulyaissova L.K., Zhaksybayeva G.S. Structural and spectral properties of quinolizidine alkaloids: Quantum chemical calculations // *Chem. Bull. Kazakh Natl. Univ.* – 2019. – №94. – P. 28-36.
- 85 Omeje E.O., Osadebe P.O., Nworu C.N. et al. A novel sesquiterpene acid and an alkaloid from leaves of *Loranthus micranthus* // *Pharm. Biol.* – 2011. – Vol. 49. – P. 1271-1276.
- 87 Podkowinska H. NMR Spectroscopic Study of Lupinine and Epilupinine Salts and Amine Oxides // *Org. Magn. Reson.* – 1984. – Vol. 22. – P. 379-384.
- 88 Rycroft D.S., Robins D.J., Sadler I.H. Revised Assignment of the ¹H-NMR Spectrum of the Quinolizidine Alkaloid Lupinine // *Mag. Reson. Chem.* – 1992. – Vol. 30. – P. 15-17.
- 89 Koziol A.E., Gdaniec M., Kosturkiewicz Z. Structure of (+)-epilupinine // *Acta Crystallogr. Sect. B*. – 1980. – Vol. 36. – P. 982-984.
- 90 Nurmaganbetov Z.S., Fazylov S.D., Turdybekov K.M. et al. Synthesis and structure of 4-substituted (1S,9aR)-1-[(1,2,3-triazol-1-yl)methyl]octahydro-1H-quinolizines of lupinine // *Bull. Univ. Karaganda – Chem.* – 2022. – №2. – P. 12-22.
- 91 Diana E., Gatterer K., Kettle S.F.A. The vibrational spectroscopy of the coordinated azide anion: a theoretical study // *Chem. Phys.* – 2016. – Vol. 18. – P. 414-425.
- 92 Melnikov V.V., Baeva L.F., Gidasov B.V. Vibration spectra and structure of aliphatic azido compounds // *J. Appl. Spectrosc.* – 1973. – Vol. 18. – P. 65-70.
- 93 Chen F. Electronic Structure of the Azide Group in 3'-Azido-3'-deoxythymidine (AZT) Compared to Small Azide Compounds // *Molecules*. – 2009. – Vol. 14. – P. 2656-2668.

- 94 Badawi H.M. Theoretical study of the structure and vibrational spectra of formyl and methyl azides // *J. Mol. Struct. THEOCHEM.* – 2002. – Vol. 583. – P. 89-97.
- 95 Nielsen C.J., Priebe H., Salzer R. et al. Vibrational spectra, molecular structure and conformation of organic azides: Part VII. Azido-2-butyne // *J. Mol. Struct.* – 1987. – Vol. 162. – P. 41-56.
- 96 Van Roey P., Salerno J.M., Duax W.L. et al. Solid-state conformation of anti-human immunodeficiency virus type-1 agents // *J. Am. Chem. Soc.* – 1988. – Vol. 110. – P. 2277-2282.
- 97 Klæboe P., Nielsen C.J., Priebe H. et al. The vibrational spectra, molecular structure and conformations of organic azides. I. A survey // *J. Mol. Struct.* – 1986. – Vol. 141. – P. 161-172.
- 98 Pankin D., Povolutckaia A., Smirnov M. et al. Theoretical Investigation of Anhydrofusarubin: Structural and Optical Properties // *Crystals.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1556.
- 99 Bryant J.I. Vibrational Spectrum of Sodium Azide Single Crystals // *J. Chem. Phys.* – 1964. – Vol. 40, №11. – P. 3195-3201.
- 100 Nielsen C.J., Klæboe P., Priebe H. et al. The vibrational spectra, molecular structure and conformation of organic azides: Part III. 2,3-Diazido-1,3-butadiene // *J. Mol. Struct.* – 1986. – Vol. 147, №3-4. – P. 217-229.
- 101 Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B. et al. Gaussian 09, Revision C.01. <https://gaussian.com/glossary/g09/>. 07.10.2024.
- 102 Lee C., Yang W., Parr R.G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density // *Phys. Rev. B.* – 1988. – Vol. 37, №2. – P. 785-789.
- 103 Krishnan R., Binkley J.S., Seeger R. et al. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XX. A Basis Set for Correlated Wave Functions // *J. Chem. Phys.* – 1980. – Vol. 72, №1. – P. 650-654.
- 104 Pankin D., Smirnov M., Povolutckaia A. et al. DFT Modelling of Molecular Structure, Vibrational and UV-Vis Absorption Spectra of T-2 Toxin and 3-Deacetylcalonecristin // *Materials.* – 2022. – Vol. 15, №2. – P. 649.
- 105 Pankin D., Povolutckaia A., Borisov E. et al. Theoretical Modelling of Structure, Vibrational and UV-Vis Absorbance Spectra of Rubrofusarin Molecule // *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2023. – Vol. 293. – P. 122469.
- 106 Povolutckaia A., Pankin D., Novikov V. et al. Investigation of Structural and Spectral Peculiarities of Fusarium sp. Indicator Pigment Bostrycoidin // *Molecules.* – 2024. – Vol. 29, №17. – P. 4765.
- 107 Scalmani G., Frisch M.J. Continuous Surface Charge Polarizable Continuum Models of Solvation. I. General Formalism // *J. Chem. Phys.* – 2010. – Vol. 132, №11. – P. 114110.
- 108 Barone V., Cossi M., Tomasi J. A New Definition of Cavities for the Computation of Solvation Free Energies by the Polarizable Continuum Model // *J. Chem. Phys.* – 1997. – Vol. 107, №8. – P. 3210-3221.

- 109 Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models // *Chem. Rev.* – 2005. – Vol. 105, №8. – P. 2999-3094.
- 110 Ditchfield R. Self-consistent perturbation theory of diamagnetism: I. A Gauge-invariant LCAO method for N.M.R. chemical shifts // *Mol. Phys.* – 1974. – Vol. 27, №4. – P. 789-807.
- 111 Wolinski K., Hilton J.F., Pulay P. Efficient Implementation of the Gauge-Independent Atomic Orbital Method for NMR Chemical Shift Calculations // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – Vol. 112, №23. – P. 8251-8260.
- 112 Cheeseman J.R., Trucks G.W., Keith T.A. et al. A Comparison of Models for Calculating Nuclear Magnetic Resonance Shielding Tensors // *J. Chem. Phys.* – 1996. – Vol. 104, №14. – P. 5497-5509.
- 113 Sparatore A., Cagnotto A., Sparatore F. Quinolizidinyl derivatives of 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazole-1-carboxylic acid and 1-homolupinanoyl benzimidazolones as ligands for 5-HT₃ and 5-HT₄ receptors // *Farmaco.* – 1999. – Vol. 54, №4. – P. 248-254.
- 86 Basilico N., Parapini S., Sparatore A. et al. In vivo and in vitro activities and ADME-tox profile of a quinolizidine-modified 4-aminoquinoline // *Molecules.* – 2017. – Vol. 22, №12. – P. 2102.
- 114 Rusconi C., Vaiana N., Casagrande M. et al. Synthesis and comparison of antiplasmodial activity of (+), (–) and racemic 7-chloro-4-(N-lupinyl) aminoquinoline // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20, №19. – P. 5980-5985.
- 115 Vazzana I., Novelli F., Sparatore F. et al. Quinolizidine derivatives with antitubercular activity // *Farmaco.* – 1994. – Vol. 49, №2. – P. 105-110.
- 116 Basova N.E., Kormilitsyn B.N., Perchenok A. et al. Reversible lupinin inhibitors of cholinesterases of mammalian blood // *Zh. Evol. Biokhim. Fiziol.* – 2012. – Vol. 48, №3. – P. 213-218.
- 117 Rozengart E. V. Bisalkaloid derivatives of dicarboxylic acids on the basis of lupinine, anabasine, and cytisine as reversible cholinesterase inhibitors // *Dokl. Biochem. Biophys.* – 2003. – Vol. 388, №1-6. – P. 39-42.
- 118 Tasso B., Catto M., Nicolotti O. et al. Quinolizidinyl derivatives of bi- and tricyclic systems as potent inhibitors of acetyl- and butyrylcholinesterase // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46, №6. – P. 2170-2184.
- 119 Tonelli M., Catto M., Tasso B. et al. Multitarget Therapeutic Leads for Alzheimer's Disease: Quinolizidinyl Derivatives as Dual Inhibitors of Cholinesterases // *ChemMedChem.* – 2015. – Vol. 10, №6. – P. 1040-1053.
- 120 CrysAlisPro, Agilent Technologies. Version 1.171.37.33 // <https://etheses.whiterose.ac.uk/id/eprint/10703/10/complex113.cif>. 10.11.2024.
- 121 Sheldrick G. M. A short history of SHELX // *Acta Crystallogr. A.* – 2008. – Vol. 64, №1. – P. 112-122.
- 122 Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements // *J. Mol. Model.* – 2007. – Vol. 13, №12. – P. 1173-1213.
- 123 Koziol A.E., Gdaniec M., Kosturkiewicz Z. Structure of (–)-lupinine // *Acta Crystallogr. B.* – 1980. – Vol. 36. – P. 980-981.

- 124 Duax W.L., Norton D. A. Atlas of Steroid Structure. – NY.: Spinder, 1975. – Vol. 1. – 586 p.
- 125 Ширяев А.К. Квантовая химия: учеб. пос. – Самара: Самарский гос. техн. ун-т, 2020. – 134 с.
- 126 Kopbalina K.B., Mazhenov N.A., Bimbetova G.M. Quantum-chemical calculations of the structure and electron transitions of multimolecular films // Eurasian Phys. Tech. J. – 2019. – Vol. 16, №1(31). – P. 62-68.
- 127 Цышевский Р.В. Квантово-химические расчеты механизмов химических реакций: учеб. пос. – Казань : КНИТУ, 2012. – 88 с.
- 128 Pringle H.G., MacLean W.M., Robins D.J. Synthesis and receptor binding studies of quinolizidines // Bioorg. Med. Chem. – 2003. – Vol. 11, №2. – P. 345-351.
- 129 Grimme S., Bannwarth C., Shushkov P. A Robust and Efficient Tight-Binding Quantum Chemical Method for Compounds with Up to 102 Elements // J. Chem. Theory Comput. – 2017. – Vol. 13, №5. – P. 1989-2009.
- 130 Sadykov A.S., Fazylov S.D. et al. Synthesis of New Nitrogen-Containing Derivatives of Lupinine and Their Biological Activity // Chem. Nat. Compd. – 2021. – Vol. 57, №4. – P. 710-714.
- 131 Kopbalina K.B., Makhmutova A.S., Turdybekov D.M. et al. Quantum-chemical study of the structure and properties of lupinine alkaloid derivative // Eurasian Phys. Tech. J. – 2023. – №4. – P. 33-38.
- 132 Orpen A.G., Brammer L. et al. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 2. Organometallic compounds // J. Chem. Soc., Dalton Trans. – 1989. – №S1. – P. S1-S83.
- 133 Cramer C.J. Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models. – Ed. 2nd. – Chichester: John Wiley & Sons, 2004. – 612 p.
- 134 Lakowicz J.R. Principles of Fluorescence Spectroscopy. – Ed. 3rd. – NY.: Springer, 2006. – 954 p.
- 135 Valeur B., Berberan-Santos M.N. Molecular Fluorescence: Principles and Applications. – Ed. 2nd. – Weinheim: Wiley-VCH, 2012. – 588 p.
- 136 Czaplińska B., Malarz K., Mrozek-Wilczkiewicz A. et al. Theoretical and Experimental Investigations of Large Stokes Shift Fluorophores Based on a Quinoline Scaffold // Molecules. – 2020. – Vol. 25, №11. – P. 2488.
- 137 Dreuw A., Head-Gordon M. Failure of time-dependent density functional theory for long-range charge-transfer excited states // Chem. Rev. – 2005. – Vol. 105, №11. – P. 4009-4037.
- 138 He W., Lee J.-H., Hur J. Anthropogenic signature of sediment organic matter probed by UV-Visible and fluorescence spectroscopy // Chemosphere. – 2016. – Vol. 150. – P. 184-193.
- 139 Farid A., Xiong H. Recent developments in 1,2,3-triazole-based chemosensors // Dyes Pigm. – 2021. – Vol. 185. – P. 108905.
- 140 Nurmaganbetov Zh.S., Savelyev V.A., Gatilov Y.V. et al. Synthesis and analgesic activity of 1-[(1,2,3-triazol-1-yl)methyl]quinolizines based on the alkaloid lupinine // Chem. Heterocycl. Compd. – 2021. – Vol. 57. – P. 911-919.

- 141 Muhammad M., Khan S., Shehzadi S.A. et al. Recent advances in colorimetric and fluorescent chemosensors based on thiourea derivatives for metallic cations // *Dyes Pigm.* – 2022. – Vol. 205. – P. 110477.
- 142 Alam M., Alam M.J., Azaz S. et al. DFT/TD-DFT Calculations, Spectroscopic Characterizations, Molecular Docking and Enzyme Inhibition Study of 7-Benzoyloxycoumarin // *Comput. Biol. Chem.* – 2018. – Vol. 73. – P. 65-78.
- 143 Annunziata F., Pinna C., Dallavalle S. et al. An Overview of Coumarin as a Versatile and Readily Accessible Scaffold with Broad-Ranging Biological Activities // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, №13. – P. 4618.
- 144 Srikrishna D. et al. A Review on Pharmacological Properties of Coumarins // *Mini-Rev. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 18, №2. – P. 113-141.
- 145 Kenchappa R., Bodke Y.D., Chandrashekar A. et al. Synthesis of Coumarin Derivatives Containing Pyrazole and Indenone Rings // *Arab. J. Chem.* – 2017. – Vol. 10. – P. S3895-S3906.
- 146 Gawad S.A.A., Sakr M.A.S. Spectroscopic Investigation, DFT and TD-DFT Calculations of 7-(Diethylamino) Coumarin (C466) // *J. Mol. Struct.* – 2022. – Vol. 1248. – P. 131413.
- 147 Rawat A. et al. Recent Advances on Anticancer Activity of Coumarin Derivatives // *Eur. J. Med. Chem. Rep.* – 2022. – Vol. 5. – P. 100038.
- 148 Song X., Fan J., Liu L. et al. Coumarin Derivatives with Anticancer Activities: An Update // *Arch. Pharm.* – 2020. – Vol. 353, №8. – P. e2000025.
- 149 Sun X., Liu T., Sun J. et al. Synthesis and Application of Coumarin Fluorescence Probes // *RSC Adv.* – 2020. – Vol. 10, №18. – P. 10826-10847.
- 150 Tian G., Zhang Z., Li H. et al. Design, Synthesis and Application in Analytical Chemistry of Photo-Sensitive Probes Based on Coumarin // *Crit. Rev. Anal. Chem.* – 2021. – Vol. 51, №6. – P. 565-581.
- 151 Xie J., Wang L., Su X. et al. Coumarin-Based Fluorescent Probes for Bioimaging: Recent Applications and Developments // *Curr. Org. Chem.* – 2021. – Vol. 25, №19. – P. 2142-2154.
- 152 Wang L., Li W., Zhi W. et al. A Rapid-Responsive Fluorescent Probe Based on Coumarin for Selective Sensing of Sulfite // *Dyes Pigm.* – 2017. – Vol. 147. – P. 357-363.
- 153 Li J., Zhang C.-F., Yang S.-H. et al. A Coumarin-Based Fluorescent Probe for Selective and Sensitive Detection of Thiophenols // *Anal. Chem.* – 2014. – Vol. 86, №6. – P. 3037-3042.
- 154 He L., Xu Q., Liu Y. et al. Coumarin-Based Turn-On Fluorescence Probe for Specific Detection of Glutathione // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* – 2015. – Vol. 7, №23. – P. 12809-12813.
- 155 Ray D., Bharadwaj P.K. A Coumarin-Derived Fluorescence Probe Selective for Magnesium // *Inorg. Chem.* – 2008. – Vol. 47, №6. – P. 2252-2254.
- 156 Wu X. et al. Novel Coumarin-Based Fluorescent Probe for Sensitive Detection of Copper(II) in Wine // *Food Chem.* – 2019. – Vol. 284. – P. 23-27.

157 Przybył A.K., Maj E., Wietrzyk J. et al. Spectroscopic, Structural and Anticancer Activity Studies of (–)-Cytisine Halogenated N-Benzyl Derivatives // *J. Mol. Struct.* – 2019. – Vol. 1176. – P. 871-880.

158 Wang X., Yang J., Huang P. et al. Cytisine: State of the Art in Pharmacological Activities and Pharmacokinetics // *Biomed. Pharmacother.* – 2024. – Vol. 171. – P. 116210.

159 Etter J.-F. Cytisine for Smoking Cessation // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166, №14. – P. 1553-1559.

160 Gotti C., Clementi F. Cytisine and Cytisine Derivatives. More than Smoking Cessation Aids // *Pharmacol. Res.* – 2021. – Vol. 170. – P. 105700.

161 Ибраев М., Шульгау З., Нуркенов О. и др. Изучение гемореологической активности гетероциклических производных цитизина // *Вестник ЕНУ им. Л.Н. Гумилева.* – 2022. – Т. 140, №3. – С. 19-31.

162 Pankin D., Khokhlova A., Kolesnikov I. et al. Laser-Induced Twisting of Phosphorus Functionalized Thiazolotriazole as a Way of Cholinesterase Activity Change // *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2021. – Vol. 246. – P. 118979.

163 Zeng F., Lu T., Wang J. et al. Design, Synthesis and Bioactivity Evaluation of Coumarin–BMT Hybrids as New Acetylcholinesterase Inhibitors // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27, №7. – P. 2142.

164 Rohman N., Ardiansah B., Wukirsari T. et al. Recent Trends in the Synthesis and Bioactivity of Coumarin, Coumarin – Chalcone and Coumarin–Triazole Molecular Hybrids // *Molecules.* – 2024. – Vol. 29, №5. – P. 1026.

165 Frasinjuk M.S., Vinogradova V.I., Bondarenko S.P. et al. Synthesis of cytisine derivatives of coumarins // *Chem. Nat. Compd.* – 2007. – Vol. 43, №5. – P. 590-594.

166 Bondarenko S.P., Mrug G.P., Vinogradova V.I. et al. Synthesis of New Conjugates of Coumarins with Anabasine and Cytisine // *Chem. Nat. Compd.* – 2021. – Vol. 57, №1. – P. 9-13.

167 Bikbaeva G., Pilip A., Egorova A. et al. All-in-One Photoactivated Inhibition of Butyrylcholinesterase Combined with Luminescence as an Activation and Localization Indicator // *Nanomaterials.* – 2023. – Vol. 13, №17. – P. 2409.

168 Kolesnikov I., Khokhlova A., Pankin D. et al. Laser-Induced Switching of the Biological Activity of Phosphonate Molecules // *New J. Chem.* – 2021. – Vol. 45, №33. – P. 15195-15199.

169 Krystkowiak E., Przybył A.K., Bayda M. et al. Spectral and Photophysical Behavior of Cytisine in N-Hexane // *J. Phys. Chem. A.* – 2017. – Vol. 121, №29. – P. 5597-5604.

170 Raczyńska E.D., Makowski M., Górnicka E. et al. Ab Initio Studies on the Preferred Site of Protonation in Cytisine in the Gas Phase and Water // *Int. J. Mol. Sci.* – 2005. – Vol. 6, №1. – P. 143-156.

171 Rode J.E., Raczyńska E.D., Górnicka E. et al. Low Inversion Energy Barrier of Cytisine NH Group // *J. Mol. Struct.* – 2005. – Vol. 749, №1-3. – P. 51-59.

- 172 Yang Y., Liu Q.-W., Shi Y. et al. Design and Synthesis of Coumarin-3-Acylamino Derivatives to Scavenge Radicals and to Protect DNA // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 84. – P. 1-7.
- 173 SADABS User Manual // <https://archive.org/details/>. 10.10.2024.
- 174 Sheldrick G. M. SHELXT – Integrated Space-Group and Crystal-Structure Determination // *Acta Crystallogr. A.* – 2015. – Vol. 71, №1. – P. 3-8.
- 175 Sheldrick G.M. Crystal Structure Refinement with SHELXL // *Acta Crystallogr. C.* – 2015. – Vol. 71, №1. – P. 3-8.
- 176 Spek A.L. Structure Validation in Chemical Crystallography // *Acta Crystallogr. D.* – 2009. – Vol. 65, №2. – P. 148-155.
- 177 Clark S.J., Segall M.D., Pickard C.J. et al. First Principles Methods Using CASTEP // *Z. Kristallogr. Cryst. Mater.* – 2005. – Vol. 220, №5/6. – P. 567-570.
- 178 Tkatchenko A., Scheffler M. Accurate Molecular Van Der Waals Interactions from Ground-State Electron Density // *Phys. Rev. Lett.* – 2009. – Vol. 102, №7. – P. 073005.
- 179 Refson K., Tulip P.R., Clark S.J. Variational Density-Functional Perturbation Theory for Dielectrics and Lattice Dynamics // *Phys. Rev. B.* – 2006. – Vol. 73, №15. – P. 155114.
- 180 Aarons J. A New CASTEP and ONETEP Geometry Optimiser // <http://www.hector.ac.uk/cse/distributedcse/reports/castep-geom/castep>. 12.11.2024.
- 181 Gonze X., Lee C. Dynamical Matrices, Born Effective Charges, Dielectric Permittivity Tensors, and Interatomic Force Constants from Density-Functional Perturbation Theory // *Phys. Rev. B.* – 1997. – Vol. 55, №16. – P. 10355-10368.
- 182 Baroni S., Giannozzi P., Testa A. Green's-Function Approach to Linear Response in Solids // *Phys. Rev. Lett.* – 1987. – Vol. 58, №18. – P. 1861-1864.
- 183 Kocman M., Jurečka P., Dubecký M. Choosing a Density Functional for Modeling Adsorptive Hydrogen Storage // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2015. – Vol. 17. – P. 6423-6432.
- 184 Szeleszczuk Ł., Mazurek A.H., Milcarz K. Can We Predict the Isosymmetric Phase Transition? Application of DFT Calculations // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, №18. – P. 10100.
- 185 Zanatta G., Gottfried C., Silva A.M. et al. L-Asparagine Crystals with Wide Gap Semiconductor Features // *J. Chem. Phys.* – 2014. – Vol. 140, №12. – P. 124511.
- 186 Hinuma Y., Pizzi G., Kumagai Y. et al. Band structure diagram paths based on crystallography // *Comput. Mater. Sci.* – 2017. – Vol. 128. – P. 140-184.
- 187 Stephens P.J., Devlin F.J. et al. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields // *J. Phys. Chem.* – 1994. – Vol. 98, №45. – P. 11623-11627.
- 188 Hohenberg P., Kohn W. Inhomogeneous Electron Gas // *Phys. Rev.* – 1964. – Vol. 136, №3B. – P. B864-B871.
- 189 Kopbalina K., Pankin D., Smirnov M. et al. Arrangement of Azidomethyl Group in Lupinine Azide: Structural and Spectroscopic Properties // *Molecules.* – 2025. – Vol. 30, №2. – P. 582.

- 190 Waddell P.G., Probert M.R., Johnson N.T. RODIN: Raw Diffraction Data for Teaching, Training, and Demonstration // *J. Chem. Educ.* – 2024. – Vol. 101, №11. – P. 4276-4281.
- 191 Freer A.A., Robins D.J., Sheldrake G.N. Structures of (–)-Cytisine and (–)-N-Methylcytisine // *Acta Crystallogr. C.* – 1987. – Vol. 43. – P. 1119-1122.
- 192 Мясникова Р.М., Давыдова Т.С., Симонов В.И. Кристаллическая структура кумарина // *Кристаллография.* – 1973. – Т. 18, №4. – С. 720-724.
- 193 Waddell P.G., Probert M.R., Johnson N.T. RODIN X-ray Diffraction Data 2360262 // *J. Chem. Educ.* – 2024. – Vol. 101, №10. – P. 4276-4281.
- 194 Andersson M.P., Uvdal P. New Scale Factors for Harmonic Vibrational Frequencies Using the B3LYP Density Functional Method with the 6-31G(d) Basis Set // *J. Phys. Chem. A.* – 2005. – Vol. 109, №12. – P. 2937-2941.
- 195 Mayo D.W., Miller F.A., Hannah R.W. Course Notes on the Interpretation of Infrared and Raman Spectra. – Hoboken, 2004. – 500 p.
- 196 Socrates G. Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies: Tables and Charts. – Ed. 3rd. – Hoboken, 2004. – 366 p.
- 197 Bosquesi P.L., Melo T.R.F., Vizioli E.O. et al. Anti-Inflammatory Drug Design Using a Molecular Hybridization Approach // *Pharmaceuticals.* – 2011. – Vol. 4, №11. – P. 1450-1474.
- 198 Pingaew R., Prachayasittikul V. et al. Synthesis and biological evaluation of coumarin – triazole hybrids as potential anti-cancer agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – Vol. 24, №4. – P. 1100-1103.
- 199 Kishkentayeva A., Kopbalina K., Shaimerdenova Z. et al. Investigation of N-(2-oxo-2H-chromen-3-carbonyl)cytisine's Crystal Structure and Optical Properties // *Materials.* – 2025. – Vol. 18, №13. – P. 3153.
- 200 Mishra S., Pandey A., Panwar H. Global trends in coumarin research: A bibliometric and visualized analysis (2012–2022) // *Results in Chemistry.* – 2023. – Vol. 6. – P. 101032.
- 201 Shrivastav A.S., Sharma P., Khale A. et al. Evolution of Coumarin Derivatives as Potential Anticancer Agents: A Review // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry.* – 2024. – Vol. 24, №1. – P. 15-38.
- 202 Boughdiri S., Al-Dossary O.M. et al. Structural, spectroscopic (IR, UV-Vis), and TD-DFT studies of new coumarin-based dyes for optoelectronic applications // *Journal of King Saud University - Science.* – 2023. – Vol. 35, №5. – P. 102693.
- 203 Bansal S., Drabu S. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Coumarin Hybrids Linked with Heterocyclic Rings // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 2022. – Vol. 59, №8. – P. 1432-1445.
- 204 Jasiński M., Przybył A.K. et al. New N-substituted cytisine derivatives: Synthesis, spectroscopic characterization and crystal structure // *Journal of Molecular Structure.* – 2021. – Vol. 1224. – P. 129084.
- 205 Vashist M., Sharma S. et al. Cytisine: A Potent Natural Alkaloid with Broad-Spectrum Pharmacological Activities // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.* – 2023. – Vol. 23, №14. – P. 1380-1395.

- 206 Galasso V., Przybył A.K., Christov V. et al. Theoretical and experimental studies on the molecular and electronic structures of cytosine and unsaturated keto-sparteines // *Chemical physics*. – 2006. – Vol. 325. – P. 365-377.
- 207 Cimino S., Clementi F. et al. New Insights into the Molecular Pharmacology of Cytosine and Its Derivatives // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25, №2. – P. 941.
- 208 Ivanova B., Spittler M. Molecular design, synthesis and physical properties of novel Cytosine-derivatives // *J. Mol. Struct.* – 2013. – Vol. 1034. – P. 173-182.
- 209 Przybył A.K., Kubicki M. A comparative study of dynamic NMR spectroscopy in analysis of selected N-alkyl-, N-acyl-, and halogenated cytosine derivatives // *J. Mol. Struct.* – 2011. – Vol. 985, №2-3. – P. 157-166.
- 210 Rouden J., Lasne M.C., Blanchet J. et al. (–)-Cytosine and derivatives: synthesis, reactivity, and applications // *Chem. Rev.* – 2014. – Vol. 114, №2. – P. 712-778.
- 211 Przybył A. K., Grzeskiewicz A.M., Kubicki M. Weak Interactions in the Structures of Newly Synthesized (–)-Cytosine Amino Acid Derivatives // *Crystals*. – 2021. – Vol. 11, №2. – P. 146.
- 212 Przybył A.K., Prukała W., Kikut-Ligaj D. Electron ionization mass spectral study of selected N-amide and N-alkyl derivatives of cytosine // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* – 2007. – Vol. 21, №8. – P. 1409-1413.
- 214 Krystkowiak E., Przybył A.K., Bayda-Smykaj M. et al. Spectral and photophysical properties of cytosine in acetonitrile // *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2018. – Vol. 203. – P. 375-382.
- 213 Szymański J., Jasiewicz B. et al. Synthesis and spectroscopic studies of alkaloid-based molecular probes // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28, №12. – P. 4721.
- 215 Przybył A.K., Janczak J., Huczyński A. Synthesis and Structural Analysis of New (–)-Cytosine Squarmides // *Molecules*. – 2025. – Vol. 30. – P. 1135.
- 216 Keeler J. *Understanding NMR spectroscopy*. – Ed. 2nd. – Chichester: John Wiley & Sons, 2011. – 526 p.
- 217 Zhu M., Wang L. et al. Theoretical study on the excited-state properties of coumarin derivatives: A TD-DFT approach // *Journal of Luminescence*. – 2022. – Vol. 241. – P. 118485.
- 218 Berger S., Sicker D. *Classics in spectroscopy: Isolation and Structure Elucidation*. – Weinheim: Wiley-VCH, 2009. – 659 p.
- 219 Mennucci B. Molecular Continuum Models: From State of the Art to Future Challenges // *J. Phys. Chem. Lett.* – 2022. – Vol. 13, №4. – P. 1105-1114.
- 220 Dutt R., Saini A., Saini P. et al. Quantum Chemical Investigation on NMR Chemical Shifts and Electronic Properties of Coumarin Derivatives: A DFT Study // *Journal of Molecular Structure*. – 2023. – Vol. 1275. – P. 134628.
- 221 Zhu Y., Wang X. et al. Benchmark of DFT Methods for ¹³C and ¹H NMR Chemical Shift Predictions of Alkaloids // *Molecules*. – 2024. – Vol. 29, №2. – P. 482.

222 Jeong K., Ryu T.I., Hwang S.R. et al. Precisely predicting the ¹H and ¹³C NMR chemical shifts in new types of nerve agents // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12. – P. 20288.

223 Venianakis T., Siskos M., Gerathanassis I. DFT Calculations of ¹H and ¹³C NMR Chemical Shifts of Hydroxy Secondary Oxidation Products // *Magn. Reson. Chem.* – 2025. – Vol. 63, №4. – P. 227-240.

224 Kaur M., Kohli S., Kumar S. Coumarin-based fluorescent sensors for the detection of metal ions and anions: A review // *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2020. – Vol. 228. – P. 117753.

225 Saeedi M., Iraj A., Razavi S.F. et al. Coumarin-heterocycle hybrids as promising multi-target directed ligands // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2021. – Vol. 225. – P. 113788.

226 Boulebd H., Khaleel S.M., Al-Guliti M.S. Density functional theory (DFT) and molecular docking studies of some coumarin derivatives as potential antioxidant and anticancer agents // *Journal of King Saud University - Science.* – 2022. – Vol. 34, №1. – P. 101738.

227 Zhu L., Chen J., Chen J. et al. Synthesis of Cytisine Derivatives and Their Applications in Medicinal Chemistry // *Current Topics in Medicinal Chemistry.* – 2023. – Vol. 23, №8. – P. 614-629.

228 Hajlaoui S., Arshad S., Trad S. et al. Synthesis, XRD-crystal structure, DFT and molecular docking study of a new coumarin derivative // *Journal of Molecular Structure.* – 2023. – Vol. 1272. – P. 134175.

229 Prasath M., Sivakumar S., Santhanam V. Understanding the electronic structure and vibrational spectra of lupinine using DFT and SQM methods // *Chemical Physics Impact.* – 2024. – Vol. 8. – P. 100412.

230 Riveiro M.E., De Kimpe N., Moglioni A. et al. Coumarins: Old compounds with novel promising therapeutic perspectives // *Current Medicinal Chemistry.* – 2021. – Vol. 28, №18. – P. 3514-3536.

231 Sultana N., Zahid S., Al-Rashida M. Triazole-Coumarin Hybrids: An Update on Synthesis and Pharmacological Activities (2018–2023) // *Chemistry Select.* – 2023. – Vol. 8, №45. – P. e202303120.

232 Niu X., Wang G., Li S. et al. DFT study and application of a new coumarin-based fluorescent probe for sensing small molecules // *Journal of Molecular Structure.* – 2024. – Vol. 1305. – P. 137810.

233 Sadeghi M., Ghasemi S., Ashrafi M. Design and synthesis of alkaloid-coumarin hybrids as potential fluorescent markers for protein labeling // *Bioorganic Chemistry.* – 2023. – Vol. 138. – P. 106654.

234 Kopbalina K., Adekenova A., Shaimerdenova Zh. et al. Investigation of N-(2-oxo-2H-chromen-3-carbonyl)cytisine's Molecular Structure in solution // *Molecules.* – 2025. – Vol. 30, №20. – P. 4139.

235 Ditchfield R., Hehre W.J., Pople J.A. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 9. Extended Gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules // *J. Chem. Phys.* – 1971. – Vol. 54, №2. – P. 724-732.

236 Hehre W.J., Ditchfield R., Pople J.A. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian-Type Basis Sets // J. Chem. Phys. – 1972. – Vol. 56, №5. – P. 2257-2261.

237 Young D.C. Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems. – Ed. 2nd. – NY.: Wiley-Interscience, 2021. – 416 p.