

КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОННОГО СТРОЕНИЯ НИКОТИНА

О.М. Корпусов¹, А.Б. Залётов¹, В.В. Туровцев^{1,2}

¹ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет, г. Тверь

²ФГБОУ ВО Тверской государственный университет, г. Тверь

Найдены основные электронные характеристики конформеров S-никотина и рассмотрена взаимосвязь параметров распределения электронной плотности с пространственным расположением пиридинового и метил-пирролидинового циклов 6 конформеров.

Ключевые слова: квантовая теория атомов в молекуле, электроотрицательность, электронная плотность, никотин, пиридин, метил-пирролидин, стерический эффект, индуктивный эффект

ВВЕДЕНИЕ

Около 90% алкалоидов, содержащихся в табаке, приходится на S-никотин. Это основной ингредиент, ответственный за привыкание к курению, порождаемое такими психоактивными эффектами, как уменьшение тревоги и уровня стресса, повышения активности и эйфории. С другой стороны, никотин является нейромедиатором центральной и периферической нервной системы, оказывающим ингибирующее действие на сердечную ткань и приводящего к уменьшению сердечного ритма. Никотиновые соединения нашли широкое применение в медицине для лечения болезней Паркинсона и Альцгеймера.

Синтез новых биологически активных веществ с заранее заданными свойствами требует знания их электронного строения. Целью работы является изучение электронного строения конформеров никотина N-(CH)₄-C-(CH₂)₃-N-CH₃ и анализ явлений, возникающих при повороте пиридинового (N-(CH)₄-C, ПРЦ) и метил-пирролидинового (CH-(CH₂)₃-N-CH₃, МПЦ) циклов друг относительно друга (в цис- и транс-конформациях (ЦТК)).

1. Равновесное строение конформеров никотина

Равновесная геометрия и распределение электронной плотности N-(CH)₄-C-CH-(CH₂)₃-N-CH₃ были найдены с помощью программы GAUSSIAN 03 методом B3LYP/6-311++G(3df,3pd) [1]. Заряды q и объемы V «топологических» атомов были вычислены в рамках «квантовой теории атомов в молекулах» QTAIM [2] с использованием программы AIMALL [3] и суммированы в параметры групп $q(R)$ и $V(R)$,

погрешность расчёта составила не более 0,001 а.е. и 0,1 Å³ соответственно.

В данной работе для описания взаимного расположения ПРЦ и МПЦ использовался угол φ между связью C5-C7, соединяющей циклы, и плоскостью C7, C10, C11 в МПЦ. (Рис. 1). Конформация пирролидинового кольца молекулы никотина представляет собой «конверт» — 4 атома из пяти находятся на одной плоскости, а пятый выходит из неё. В конформерах с 1 по 4 в МПЦ атомы C7, C9, находятся на одной плоскости, а N8 выходит из неё, в 5 и 6 плоскость образована атомами C7, N8, C10 и C11, в то время как C9 выходит из неё.

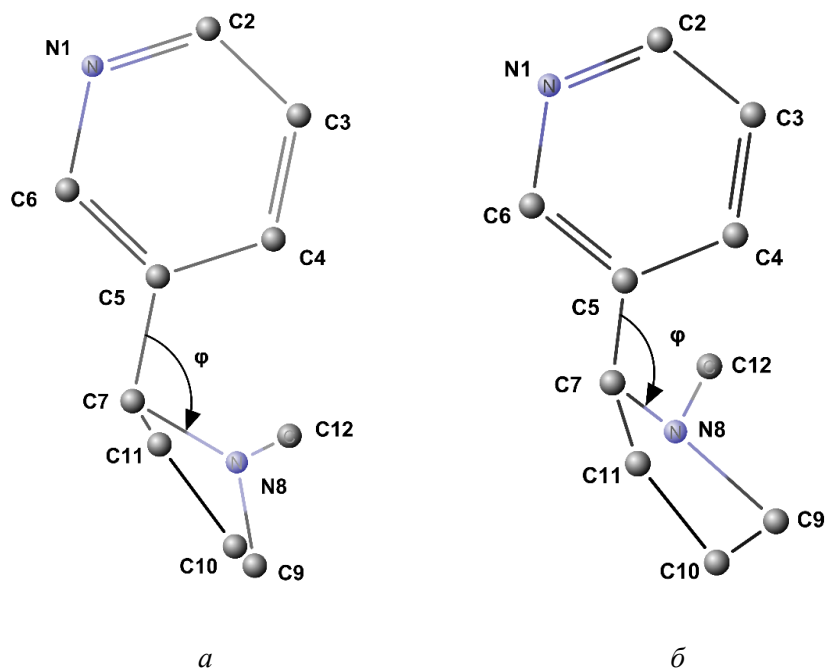


Рис. 1. Относительное расположение МПЦ и ПРЦ в молекуле никотина в *транс*-форме. Атомы водорода не показаны.

Таблица 1.

Угол φ взаимного вращения ПРЦ и МПЦ и тип трансформации конформеров никотина

Номер конформера	φ °	Тип конформации	Номер конформера	φ °	Тип конформации
1	154	<i>транс</i>	4	116	<i>цис</i>
2	149	<i>цис</i>	5	141	<i>транс</i>
3	120	<i>транс</i>	6	135	<i>цис</i>

2. Зависимость электронных характеристик метил-пирролидинового и пиридинового циклов от угла вращения и ЦТК

Присутствие в молекуле никотина атомов азота (более электроотрицательных по отношению к атомам углерода и водорода) приводит к сдвигу электронной плотности на N8 и N1 и от МПЦ к ПРЦ. Однако, в свою очередь, механическая деформация молекулы никотина приводит к дополнительному изменению электронной плотности, как отдельных атомных групп, так и МПЦ и ПРЦ в целом (стерический эффект). Сравнение электронных характеристик структурных фрагментов в конформерах никотина и анализ смещения электронной плотности вдоль молекулярных цепей (индуктивный эффект) показало, что электронная плотность смещена в сторону пиридиновой группы. Уменьшение угла φ и сближения групп приводят к дальнейшему «перетеканию» электронной плотности на ПРЦ (стерический эффект) и уменьшению объёмов пиридинового и метилпирролидинового циклов (Таблица 2). Влияние ЦТК на объёмы молекулы никотина, ПРЦ и МПЦ отсутствует.

Таблица 2.

Заряды $q(R)$ и объёмы $V(R)$ для пиридинового и метил-пирролидинового циклов молекулы никотина

Номер конформера	$q(R)$, а.е.		$V(R)$, Å ³	
	$q(\text{ПРЦ})$	$q(\text{МПЦ})$	$V(\text{ПРЦ})$	$V(\text{МПЦ})$
1	-0,056	0,057	102,1	128,0
2	-0,057	0,057	102,1	128,1
3	-0,090	0,089	101,6	127,1
4	-0,090	0,090	101,6	127,0
5	-0,083	0,083	101,8	127,4
6	-0,085	0,084	101,8	127,4

Минимальная энергия молекулы никотина приходится на конформер 1, ПРЦ на коформер 3, МПЦ на конформер 2. Соответствие максимальной энергии и номера конформера выглядит следующим образом: никотин – 6, ПРЦ – 2, МПЦ – 6. никотина и МПЦ приходится на конформер 6, ПРЦ на конформер 2. В целом, с уменьшением угла φ увеличивается доля энергии, приходящейся на МПЦ (Рис. 3).

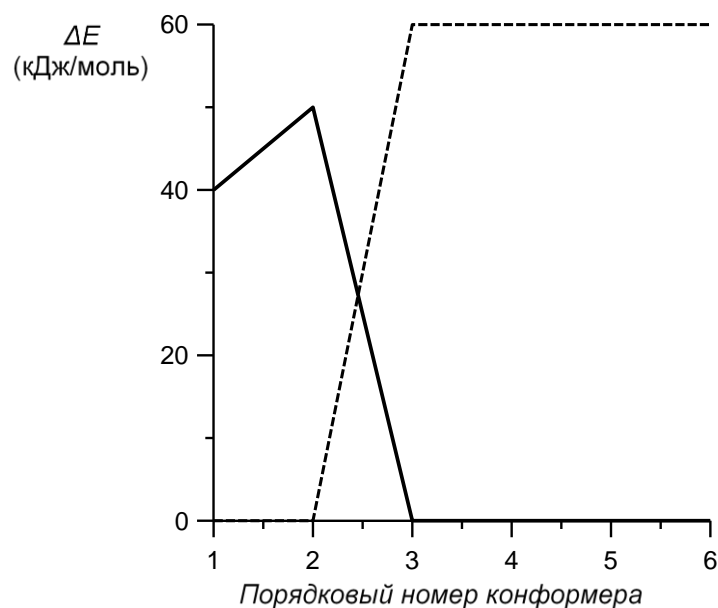


Рис. 3. Зависимость отклонения энергии от минимальной для данного цикла от порядкового номера конформера для ПРЦ (сплошная линия) и МПЦ (штрих-пунктир)

3. Влияние угла вращения и ЦТК на атомные группы

3.1. Распределение электронной плотности

Заряд атомных групп, связанных с N1, C3 и C5, незначительно меняется при ЦТК. С другой стороны, следовало бы ожидать влияние *транс*- и *цис*-расположения атома азота N8 на заряды ближайших к нему атомных групп ПРЦ, связанных с C4 и C6, т.к. при этом происходят достаточно заметное изменение расстояний между данными группами и N8 (Таблица 4). Однако это явление хорошо прослеживается только в конформерах 1 и 2. Отсутствие изменения зарядов групп, связанных с C4 и C6, в конформерах 3 и 4 объясняется небольшим относительным изменением (менее 4%) расстояний от атома N8 до C4 и C6 при ЦТК (Таблица 4). В конформерах 5 и 6 воздействие МПЦ на ближайшие атомы углерода C4 и C6 в ПРЦ происходит через образование Н-Н связи этих групп с группой C9, в силу того, что в *транс*- (*цис*-) конформере 5 (6) расстояние от атома N8 до C4 (C6) больше, чем расстояние от связанного с C4 (C6) атомом N15 (N16) до связанного с C9 атома N18 (Таблица 4). Так как в целом параметры атома N1 и пиридинового цикла не меняются при ЦТК, то компенсация перераспределения заряда между атомными группами ПРЦ происходит

за счёт ближайшей к атому азота N1 группы C2, что видно из данных Таблицы 3.

Таблица 3.

Заряд $q(R)$ атомных групп ПРЦ для конформеров никотина, а.е.

Номер конформера	$q(N1)$	$q(C2H)$	$q(C3H)$	$q(C4H)$	$q(C5)$	$q(C6H)$
1	-1,144	0,550	0,001	0,025	-0,019	0,531
2	-1,143	0,543	0,001	-0,002	-0,019	0,564
3	-1,145	0,551	0,001	-0,002	-0,026	0,531
4	-1,143	0,548	0,002	-0,004	-0,027	0,534
5	-1,144	0,553	0,002	-0,003	-0,021	0,529
6	-1,143	0,544	0,002	-0,003	-0,021	0,537

Таблица 4.

Расстояния $r(X-Y)$ между атомами групп N8, C4-N15, C6-N18, Å

Номер конформера	$r(C4-N8)$	$r(C4-C9)$	$r(N15-N18)$	$r(C6-N8)$	$r(C6-C9)$	$r(N16-N18)$
1	2,994	4,271	4,287	3,669	4,820	5,906
2	3,679	4,827	5,928	2,986	4,265	4,265
3	3,329	3,381	2,472	3,452	4,370	4,856
4	3,453	4,368	4,852	3,329	3,378	2,466
5	3,194	3,629	2,439	3,598	4,691	5,366
6	3,609	4,697	5,378	3,186	3,614	2,401

3.2. Объём атомных групп

ЦТК оказывают влияние только на объёмы атомных групп СН в ПРЦ, связанных с C4 и C6, т.к. именно для них характерен наиболее сильное различие расстояний до N8 при ЦТК. Остальные атомные группы ПРЦ практически не отзываются ни на ЦТК, ни на изменения угла вращения. (Таблица 5).

Таблица 5.

Объём $V(R)$ атомных СН (и С для C5) групп ПРЦ для различных конформеров никотина, Å³

Номер конформера	$V(N1)$	$V(C2H)$	$V(C3H)$	$V(C4H)$	$V(C5)$	$V(C6H)$
1	18,2	17,7	19,9	19,0	9,9	17,5
2	18,2	17,7	19,9	19,5	9,9	17,0
3	18,2	17,7	19,9	18,7	9,8	17,4
4	18,2	17,7	19,9	19,4	9,8	16,7
5	18,2	17,7	19,9	18,9	9,7	17,5
6	18,2	17,7	19,9	19,5	9,7	16,8

Таблица 6.

Объём $V(\text{CH})$ в ПРЦ для конформеров никотина, Å^3

Номер конформера	$V(\text{N1})$	$V(\text{C2H})$	$V(\text{C3H})$	$V(\text{C4H})$	$V(\text{C5})$	$V(\text{C6H})$
1	18,2	17,7	19,9	19,0	9,9	17,5
2	18,2	17,7	19,9	19,5	9,9	17,0
3	18,2	17,7	19,9	18,7	9,8	17,4
4	18,2	17,7	19,9	19,4	9,8	16,7
5	18,2	17,7	19,9	18,9	9,7	17,5
6	18,2	17,7	19,9	19,5	9,7	16,8

Из-за удалённости атома N1 от МПЦ объём её атомных групп не испытывает влияния ЦТК, общий объём меняется только у N8 и находящихся рядом с ним атомных групп, связанных с C7 и C9. Если у N8 объём с уменьшением φ увеличивается, то у углеродных групп понижается (Таблица 7).

Таблица 7.

Объём $V(\text{CH})$ в МПЦ для конформеров никотина, Å^3

Номер конформера	$V(\text{C7H})$	$V(\text{N8})$	$V(\text{C9H}_2)$	$V(\text{C10H}_2)$	$V(\text{C11H}_2)$	$V(\text{C12H}_3)$
1	14,0	11,8	23,1	23,9	23,6	31,6
2	14,1	11,7	23,1	23,9	23,6	31,6
3	13,7	12,0	22,8	23,8	23,3	31,6
4	13,7	12,0	22,7	23,7	23,3	31,6
5	13,8	11,8	23,1	23,8	23,3	31,6
6	13,9	11,8	23,0	23,8	23,3	31,5

4. Заключение и выводы.

Стерический эффект, выражающийся в изменении параметров циклов молекулы никотина, наблюдается при её механической деформации, возникающей при изменении двухгранного угла, образованного ПРЦ и МПЦ. Сближение циклов приводит к перераспределению электронной плотности в сторону ПРЦ и, соответственно, к уменьшению объёма ПРЦ и увеличению объёма МПЦ.

Электронные параметры циклов в целом не меняются при ЦТК. Изменения происходят в тех атомных группах ПРЦ, для которых относительные изменения расстояния до наиболее электроотрицательного атома азота МПЦ при ЦТК достигают нескольких процентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B. et al. Gaussian 03 (Revision E 0.1 SMP), Gaussian Inc., Pittsburgh PA, 2007
2. Бейдер Р, Атомы в молекулах: Квантовая теория, М.: Мир, 2001, 532 с
3. AIMAll (Version 11.09.18. Professional), Todd A. Keith, 2010 (<http://aim.tkgristmill.com>)
4. Ondachi P. W. Synthesis of Alkoxy, Heterocyclic and Fused-rings Derivatives of (S)-nicotine from Natural Nicotine, Progress Towards the Total Synthesis of (S)-macrostomine. — ProQuest, 2009, 417 p.
5. MarvinSketch (18.10.0) (<https://chemaxon.com/products/marvin>)

QUANTUM CHEMICAL STUDY OF THE ELECTRONIC STRUCTURE OF NICOTINE

O. M. Korpusov¹, A. B. Zalyotov¹, V. V. Turovtsev^{1,2}

¹Tver state medical University, Tver

²Tver state University, Tver

Found the main electronic features of the conformers of S-nicotine and examined the relationship of the distribution parameters of electron density with the spatial location of the pyridine and methyl-pyrrolidinone cycles 6 conformers.

Keywords: *quantum theory of atoms in a molecule, electronegativity, electron density, nicotine, pyridine, methyl-pyrrolidine, steric effect, inductive effect*

Об авторах:

КОРПУСОВ ОЛЕГ МИХАЙЛОВИЧ – кандидат физико – математических наук, доцент кафедры физики, математики и медицинской информатики, Тверской государственный медицинский университет (ТвГМУ), e-mail: tgma1@mail.ru

ЗАЛЕТОВ АЛЕКСЕЙ БОРИСОВИЧ - кандидат физико – математических наук, доцент кафедры физики, математики и медицинской информатики, Тверской государственный медицинский университет (ТвГМУ)

ТУРОВЦЕВ ВЛАДИМИР ВЛАДИМИРОВИЧ - доктор физико – математических наук, заведующий кафедрой физики, математики и медицинской информатики, Тверской государственный медицинский университет (ТвГМУ)

Поступила в редакцию 16 июля 2018 г.