

УДК 004 : 66.081 : 615.21

## КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМА СОРБЦИИ ДИПРАЗИНА ПОЛИАМФОЛИТОМ АНКБ-2 И СУЛЬФОКАТИОНООБМЕННИКОМ

© 2005 г. Ю.Д. Меркулова, Е.В. Бутырская, О.Ф. Стоянова, И.В. Шкутина, В.Ф. Селеменев

Воронежский государственный университет

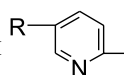
Для выяснения механизма сорбции дипразина проведено компьютерное моделирование структур «дипразин + полиамфолит» и «дипразин + модифицированный стирсорб». Показано, что, несмотря на различия химической природы сорбентов, наличие молекул воды между функциональной группой ионообменников и дипразином нивелирует их сорбционные свойства по отношению к дипразину.

### ВВЕДЕНИЕ

Дипразин является представителем ряда N-замещенных производных фенотиазина [1]. Описано большое количество отравлений производными фенотиазина. Вследствие злоупотребления лекарственными препаратами, а также значительно распространившейся наркомании в нашей стране [2], развитие вопросов определения производных фенотиазина, в частности дипразина, является актуальной задачей.

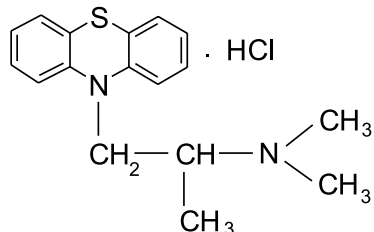
### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Экспериментально изучена сорбция дипразина на аминокарбоксильном полиамфолите АНКБ-2, содержащем в качестве функциональных группы α-пиридиновой кислоты



и на модифицированном стирсорбе с сильнокислотными  $-SO_3H$  группами.

Дипразин является одним из представителей ряда N-замещенных производных фенотиазина – (10-(2-Диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорид [4]:



Сорбцию дипразина проводили в статических условиях. Соотношение сорбент-сорбат – 1:100. Содержание дипразина в растворе определяли спектрофотометрически. Оптическую плотность анализируемого раствора измеряли в кюветах с толщиной поглощающего слоя  $l = 10$  мм при  $\lambda = 248$  нм [5].

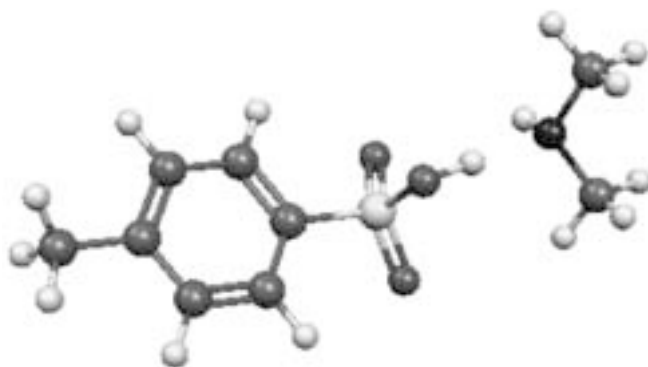
В экспериментальной части работы показано, что, несмотря на различие функциональных групп

ионообменников, их сорбционные способности по отношению к дипразину приблизительно одинаковы [6]. Вероятно, природа и строение функциональных групп не являются основополагающим фактором при рассмотрении механизма сорбции дипразина данными носителями. Для объяснения этого явления проведено компьютерное моделирование структур «дипразин + АНКБ-2» и «дипразин + сульфокатионообменник».

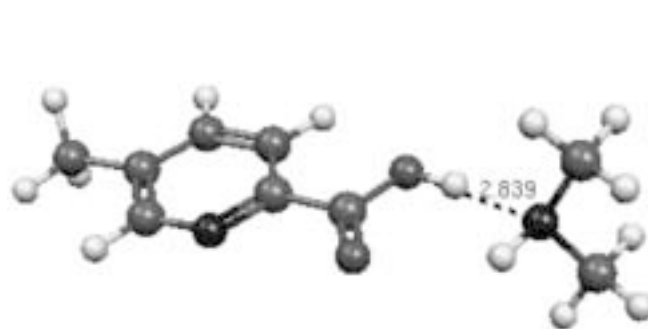
### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В состав функциональных групп сорбентов входит -ОН группа, в составе дипразина имеются электроотрицательные атомы N и S и C – H связи, следовательно, возможно образование межмолекулярных водородных связей между -ОН группой сорбента и указанными атомами дипразина. Известно, что связь C – H может образовывать водородный мостик лишь в случае, когда атом C соединен с сильно электроотрицательной группой (например, с галогеном). Поскольку для рассмотренных систем это не наблюдается, то возможно образование водородных связей между -ОН группой сорбента и атомом N или S дипразина. Из литературных данных известно, что водородная связь  $O - H \cdots N$  является более сильной, чем связь  $O - H \cdots S$ , поэтому мы предположили, что при непосредственном взаимодействии дипразина с сорбентами в основе химического механизма сорбции дипразина сульфокатионообменником и АНКБ-2 лежит образование водородной связи между -ОН группой указанных сорбентов и атомом азота дипразина.

Поскольку сорбция происходит в водной среде, то возможны два варианта: 1) дипразин взаимодействует непосредственно с функциональной группой сорбента, при этом между сорбентом и сорбатом образуется водородная связь; 2) между дипразином и сорбентом имеются молекулы воды, в этом случае



**Рис.1.** Визуализация структуры «сульфокатионообменник – NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>», NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> – группа моделирует ответственную за сорбцию активную группу дипразина. Длина водородного мостика O–H...N составляет 2,745 А.



**Рис.2.** Оптимизированная структура «АНКБ – 2 – NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>», NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> – группа моделирует ответственную за сорбцию активную группу дипразина. Длина водородного мостика O–H...N составляет 2,839 А.

образуется водородная связь между дипразином и молекулами воды, которые в свою очередь образуют водородные связи с -ОН группой сорбента.

1) Рассмотрим первый случай. В силу сложности указанных структур в качестве репрезентативного фрагмента дипразина мы взяли NH<sub>3</sub> и CH<sub>3</sub> – NH – CH<sub>3</sub>, которые позволяют моделировать водородную связь O – H...N между -ОН группой сорбента и атомом азота сорбата. Квантовохимический расчет структур провели с помощью комплекса программ Gaussian методом МО ЛКАО ССП (молекулярные орбитали – линейная комбинация атомных орбиталей, самосогласованное поле) в базисе 6-31 (d, p). Визуализация расчета структур «CH<sub>3</sub> – NH – CH<sub>3</sub> + сульфокатионообменник» представлена на рис. 1., «CH<sub>3</sub> – NH – CH<sub>3</sub> + АНКБ-2» – на рис. 2.

Рассчитанные характеристики водородных связей в оптимизированных структурах приведены в таблице 1.

Сравнение параметров водородного мостика для структур «сорбент – NH<sub>3</sub>» и «сорбент – NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>» показывает, что окружение азота мало влияет на параметры водородной связи O – H...N. Поэтому для приближенной оценки сорбции дипразина можно вместо структуры дипразина использовать структуру NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Для расчета энергии водородной связи O – H...N, являющейся мерой прочности комплекса «сорбент – дипразин», было использовано эмпирическое соотношение, хорошо работающее для карбоновых и NH- кислот [7]:

$$\epsilon_H = 0,33 (\Delta\nu - 40)^{1/2} \quad (1)$$

где  $\epsilon_H$  (ккал/моль) – энергия водородной связи,  $\Delta\nu$  (см<sup>-1</sup>) – сдвиг частоты валентного ОН колебания свободной ОН группы при образовании водородной связи. Для расчета по формуле (1) необходимо знание частот колебаний ОН группы. Для их определения с использованием программы Gaussian 98 были рассчитаны ИК спектры сорбентов C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>NCOOH и C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>3</sub>H, для которых ОН группа не образует водородную связь, и ИК спектры оптимизированных структур «сорбент – NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>», образующих водородную связь (рис. 1,2). Частоты рассчитанных ИК спектров приведены в таблице 2.

Таким образом, энергия водородной связи в системе «сульфокатионообменник+дипразин» на 2 ккал/моль больше, чем в системе «АНКБ-2+дипразин», что говорит о том, что первый комплекс является более прочным, чем второй. Рассчитанные частоты С=О группы составили 1829 см<sup>-1</sup> для функциональной группы АНКБ-2 (не связанной Н-связью) и 1800 см<sup>-1</sup> для комплекса, связанного Н-связью.

Таблица 1.

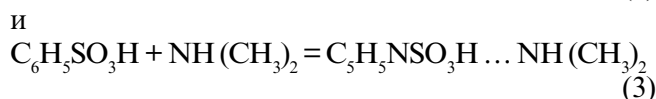
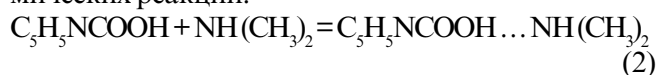
Параметры водородной связи O – H...N в оптимизированных структурах

Структура	R <sub>O–H...O</sub> , А	Заряды на атомах			
		C(S)	O <sub>(1)</sub>	H <sub>(2)</sub>	N
-COO <sub>(1)</sub> H <sub>(2)</sub> ...NH <sub>3</sub>	2,843	0,788	-0,769	0,550	-1,065
-COO <sub>(1)</sub> H <sub>(2)</sub> ...NH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,839	0,768	-0,771	0,544	-0,763
-SO <sub>2</sub> O <sub>(1)</sub> H <sub>(2)</sub> ...NH <sub>3</sub>	2,772	1,619	-0,823	0,581	-1,073
-SO <sub>2</sub> O <sub>(1)</sub> H <sub>(2)</sub> ...NH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,745	1,623	-0,825	0,576	-0,785

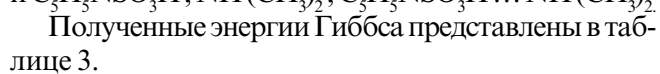
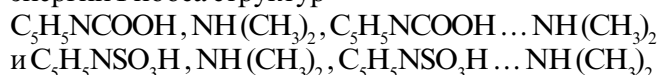
Частоты ОН колебаний функциональной группы сорбента, рассчитанные с помощью программы GAUSSIAN 98 и энергии Н связей, рассчитанные по (1)

Структура	$\nu_{O(1)H(1)}$ , см-1	Интенсивность	$\Delta\nu$ , см-1	$\epsilon_H$ ккал/моль
-COO <sub>(1)</sub> H <sub>(1)</sub> (свободная)	3628	155		
-COO <sub>(1)</sub> H <sub>(1)</sub> ...NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (рис.1)	3221	1150	407	6,4
-SO <sub>2</sub> O <sub>(1)</sub> H <sub>(1)</sub> (свободная)	3613	209		
-SO <sub>2</sub> O <sub>(1)</sub> H <sub>(1)</sub> ...NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (рис.2)	2937	401	676	8,4

Мы также рассчитали константы равновесия химических реакций:



Для этого посредством программ Gaussian 98 с учетом термических поправок были рассчитаны энергии Гиббса структур



Полученные энергии Гиббса представлены в таблице 3.

Для реакции (2) образование комплекса  $C_5H_5NCOOH \dots NH(CH_3)_2$  сопровождается понижением энергии Гиббса относительно суммы энергий Гиббса исходных веществ  $C_5H_5NCOOH$  и  $NH(CH_3)_2$ :

$$\Delta G_1 = -473,243054 - 134,164742 -$$

$$-(-607,408247) = 0,000451 \text{ а.е.} = 1,183 \frac{\hat{e} \hat{A} \hat{x}}{\hat{i} \hat{1} \hat{e} \hat{u}}$$

Для реакции (3) образование комплекса  $C_5H_5NSO_3H \dots NH(CH_3)_2$  сопровождается понижением энергии Гиббса относительно суммы энергий Гиббса исходных веществ  $C_5H_5NSO_3H$  и  $NH(CH_3)_2$ :

$$\Delta G_2 = -891,648613 - 134,164742 -$$

$$-(-1025,817654) = 0,004299 \text{ а.е.} = 11,273 \frac{\hat{e} \hat{A} \hat{x}}{\hat{i} \hat{1} \hat{e} \hat{u}}$$

Нужно заметить, что ошибки неэмпирических расчетов энергии (и других характеристик) могут быть значительны, но во многих случаях приблизительно постоянны, и при изменении структуры можно получать неплохие результаты для относительных характеристик [8]. Кроме того, учет термических поправок существенно увеличивает точность расчета энергий и для небольших структур и в хороших базисах дает значения, сравнимые с экспериментом даже для небольших величин энергий [9].

Константы равновесия химических реакций (2) и (3) определяются по формулам:

$$K_1 = e^{\frac{\Delta G_1}{RT}} = e^{\frac{1,183}{8,31 \cdot 298 \cdot 1000}} = 1,61$$

$$K_2 = e^{\frac{\Delta G_2}{RT}} = e^{\frac{11,273}{8,31 \cdot 298 \cdot 1000}} = 94,6$$

Константы равновесия  $K_1$  и  $K_2$  связаны с равновесными активностями веществ, участвующих в реакциях (2) и (3) соотношениями:

$$K_1 = \frac{a(C_5H_5N \text{ COOH} \dots NH(CH_3)_2)}{a(C_5H_5N \text{ COOH}) a(NH(CH_3)_2)}$$

и

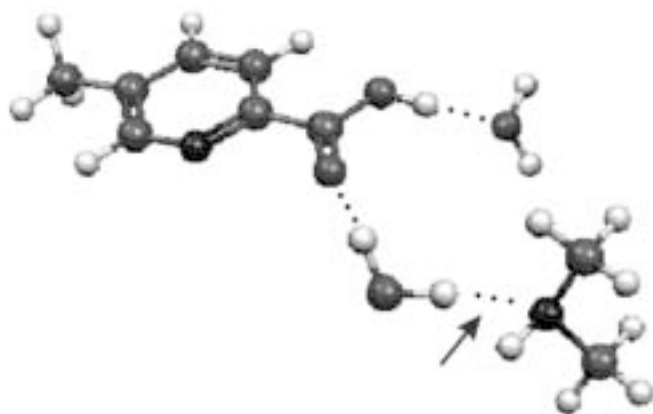
$$K_2 = \frac{a(C_5H_5N \text{ SO}_3H \dots NH(CH_3)_2)}{a(C_5H_5N \text{ SO}_3H) a(NH(CH_3)_2)}$$

Отношение констант  $K_1/K_2$  позволяет найти отношение коэффициентов распределения систем

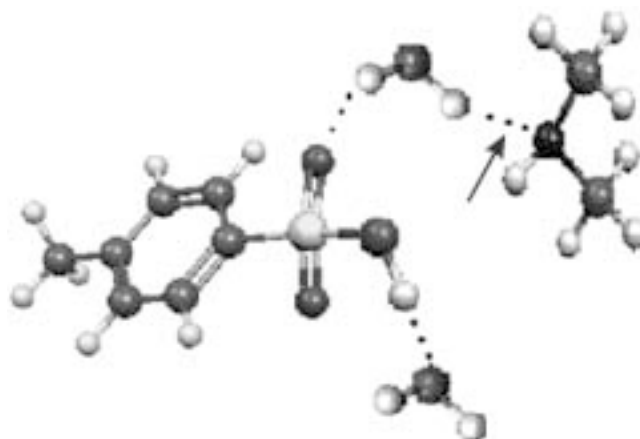
Таблица 3.

Энергии Гиббса исходных веществ и продуктов реакций (2) и (3)

Структура	Энергия Гиббса, а.е.
$C_5H_5NCOOH \dots NH(CH_3)_2$	- 607,408247
$C_5H_5NCOOH$	- 473,243054
$NH(CH_3)_2$	- 134,164742
$C_5H_5NSO_3H \dots NH(CH_3)_2$	- 1025,817654
$C_5H_5NSO_3H$	- 891,648613



**Рис. 3.** Оптимизированная структура «АНКБ-2 + 2 молекулы воды + дипразин» (длина водородного мостика (показан стрелкой) равна 2.942 А.



**Рис.4.** Оптимизированная структура «сульфокатионообменник в Н-форме + 2 молекулы воды + дипразин». Длина водородного мостика (показан стрелкой) равна 2.954 А.

Таблица 4.

**Частоты ОН колебаний гидроксильной группы и сульфогруппы структур сорбент-вода и сорбент-вода-дипразин**

Структура	$\nu_{\text{O(1)H(1)}}, \text{см}^{-1}$
$-\text{COO}_{(1)}\text{H}_{(1)} \dots (\text{H}_2\text{O})_2$	3312
$-\text{COO}_{(1)}\text{H}_{(1)} \dots (\text{H}_2\text{O})_2 \dots \text{NH}_3(\text{CH}_3)_2$	3410
$-\text{SO}_2\text{O}_{(1)}\text{H}_{(1)} \dots (\text{H}_2\text{O})_2$	3129
$-\text{SO}_2\text{O}_{(1)}\text{H}_{(1)} \dots (\text{H}_2\text{O})_2 \dots \text{NH}_3(\text{CH}_3)_2$	3043

«дипразин+АНКБ-2» и «дипразин + сульфокатионообменник»:

$$\frac{K_2}{K_1} = \frac{a(\text{C}_5\text{H}_5\text{N SO}_3\text{H} \dots \text{NH} (\text{CH}_3)_2)}{a(\text{C}_5\text{H}_5\text{N SO}_3\text{H})} \Bigg/ \frac{a(\text{C}_5\text{H}_5\text{N COOH} \dots \text{NH} (\text{CH}_3)_2)}{a(\text{C}_5\text{H}_5\text{N COOH})} = \frac{94,6}{1,61} = 58,7,$$

т.е. при непосредственном взаимодействии дипразина с данными сорбентами сорбционные характеристики (коэффициенты распределения) сульфокатионообменника в ~60 раз больше, чем для АНКБ-2.

Однако эксперимент показывает, что величины сорбции дипразина сульфокатионообменником и АНКБ-2 приблизительно одинаковы.

2) Рассмотрим второй случай: между дипразином и сорбентом имеются молекулы воды. Было проведено компьютерное моделирование систем: «сорбент + 2 молекулы воды», «сорбент + 2 молекулы воды + дипразин». Визуализация последней структуры приведена на рис. 3 и 4:

С помощью программы GAUSSIAN98, были также рассчитаны ИК спектры структур сорбент-вода

и сорбент-вода-дипразин. Рассчитанные частоты приведены в таблице 4.

При наличии молекул воды между дипразином и сорбентом мерой сорбции является прочность водородной связи вода-дипразин (показаны стрелкой, рис.3 и 4). Эти водородные связи имеют близкие характеристики (длины водородных мостиков близки 2,942А и 2,954А), поэтому при наличии воды между дипразином и сорбентом, различия в величине сорбции различными ионообменными материалами нивелируются.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Химия фентиазина и его производных / К.А. Петров [и др.]. – Фрунзе, изд-во Илим, 1971. – 74 с.
2. Веселовская Н.В. Наркотики / Н.В. Веселовская, А.Е. Коваленко. – М. : Триада-Х, 2000. – 206 с.
3. Салдадзе К.М. Комплексообразующие сорбенты / К.М. Салдадзе, В.Д. Копылова-Валова. – М. : Химия, 1980. – 336 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. /М.Д. Машковский. – М. : Новая волна, 2000. – Т.1. – 540 с.

5. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия / М.Д. Швайкова. – М. : Медицина, 1975. – 376 с.

6. Меркулова Ю.Д. Сорбция дипразина на полимерных сорбентах различной природы / Ю.Д. Меркулова. – Магистер. дис. – Воронеж, 2005.

7. Водородная связь / под ред. Соколова Н.Д. – М. : Наука, 1981. – 285 с.

8. Кларк Т. Компьютерная химия / Т. Кларк. – М. : Мир, 1990. – 381 с.

9. J.V. Foresman Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods. Gaussian Inc. / Foresman J.V., Frisch A. // Gaussian Inc., Pittsburgh. – 293p.