

XX СИМПОЗИУМ ПО МОЛЕКУЛЯРНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ
ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ (HIGHRUS-2023)

УДК 535.34

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕВАЛЕНТНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ МЕЖДУ
ЛЕТУЧИМИ АНЕСТЕТИКАМИ (ЭНФЛЮРАН, ИЗОФЛЮРАН)
И ДИМЕТИЛОВЫМ ЭФИРОМ. СПЕКТРОСКОПИЧЕСКАЯ
ДЕМОНСТРАЦИЯ ОБРАЗОВАНИЯ ТРИМЕРОВ¹

© 2024 г. К. С. Рутковский^{a, *}, С. М. Меликова^a

^aСанкт-Петербургский государственный университет, 199034 Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: k.rutkovsky@spbu.ru

Поступила в редакцию 31.10.2023 г.

После доработки 31.10.2023 г.

Принята к публикации 10.11.2023 г.

Методом криоспектроскопии исследованы ИК-спектры растворов смесей летучих анестетиков (энфлюран, изофлюран) и диметилового эфира в интервале температур 120–160 К. Обнаружено образование комплексов – димеров, а при высоких концентрациях – тримеров. Результаты квантово-химических расчетов находятся в качественном соответствии с данными измерений.

Ключевые слова: летучие анестетики, криоспектроскопия, водородная связь, димеры, тримеры

DOI: 10.31857/S0044453724060024, **EDN:** PYOFKN

ВВЕДЕНИЕ

Многие летучие углеводороды и эфиры обнаруживают сильные анальгезирующие и анестетические эффекты. Некоторые из них находят применение в современной инвазивной хирургии. В частности, это изомеры энфлюран ($\text{CHFCl-CF}_2\text{-O-CHF}_2$) и изофлюран ($\text{CF}_3\text{-CHCl-O-CHF}_2$). Характерной особенностью данных галогенсодержащих эфиров является наличие двух СН-групп, которые в определенных условиях могут выступать в роли слабых СН-доноров при взаимодействиях с молекулами-мишенями (таргетами) обладающими свойствами акцепторов [1–5]. Одним из простейших акцепторов, моделирующих обратимый характер анестетического эффекта, является диметиловый эфир (ДМЭ). Его характерной особенностью является наличие атома кислорода с неподеленной электронной парой. В данной работе основное внимание уделено исследованию невалентных взаимодействий между этими изомерами и ДМЭ. Для обнаружения слабых комплексов применен метод криоспектроскопии. Измерения проведены в криорастворах в сжиженном криптоне (Kr), при температурах $T \sim 120\text{--}160$ К, в диапазоне $\sim 800\text{--}4000$ см^{-1} с использованием фурье-ИК-спектрометра Nicolet-6700 с разрешением 0.5 см^{-1} . Основная информация получена по полосам СН валентных колебаний изомеров ($\sim 3100\text{--}2800$ см^{-1})

и области CD-валентных колебаний ДМЭ ($\sim 2200\text{--}1800$ см^{-1}), где образование комплексов приводило к заметным изменениям спектроскопических параметров полос донора и акцептора.

В дополнение к спектроскопическим измерениям проведен ряд квантово-химических расчетов по поиску стабильных конформеров и комплексов. Результаты получены во втором порядке теории возмущений MP2 с использованием базисных наборов Попла, включающих поляризационные и диффузные функции. Конечный уровень расчетов (MP2/6-311++G(df, pd) определялся наличием компьютерных ресурсов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для рассматриваемых изомеров характерно разнообразие возможных структур-конформеров. Конформационный анализ как для энфлюрана, так и для изофлюрана был проведен ранее [4,5]. Из него следует, что при температурах данного эксперимента ИК-спектр исследуемых анестетиков в основном определяется наиболее устойчивыми конформерами энфлюран-а (enflurane) и изофлюран-а (isoflurane), представленными на рис. 1а, б. Для этих конформеров характерно наличие двух, противоположно ориентированных групп СН, потенциально являющихся слабыми донорами протона при образовании водородной связи (ВС).

Регистрация ИК-спектров проводилась на фурье-ИК-спектрометре Nicolet-6700 с разрешением

¹ Иркутская обл., пос. Чара, 3–7 июля 2023 года.

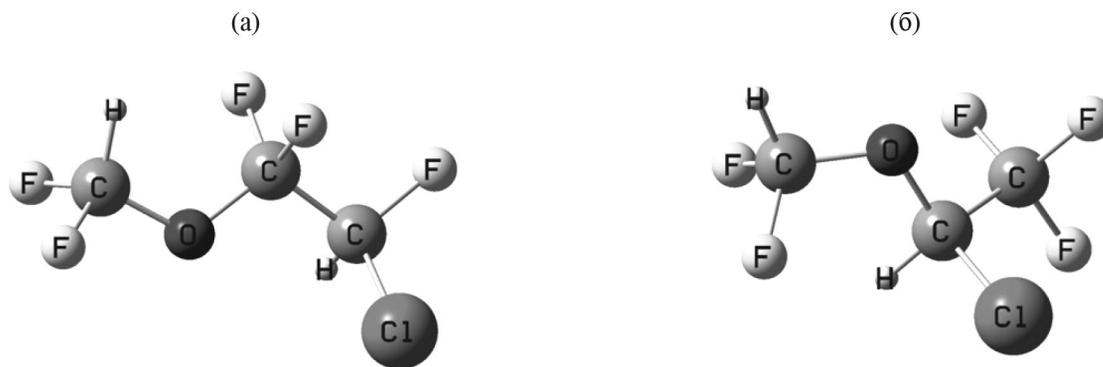


Рис. 1. Структуры изомеров: а – энфлюран, б – изофлюран.

0.5 см^{-1} . Для исследования криоразтворов использовался самодельный оптический криостат, охлаждаемый дозированием жидкого азота. Температура измерялась как по давлению паров над жидким криптоном, так и с помощью термопары, вмонтированной в тело кюветы. Оптическая длина низкотемпературной жидкостной кюветы составляла 1 см. Эффект перекрывания полос СН валентных колебаний анестетика и мишени устранялся за счет использования полностью дейтерированной формы ДМЭ (CD_3)₂O). Концентрации анестетиков и ДМЭ в сжиженном Кг варьировались в широких пределах ($\sim 10^{-5}$ – 10^{-3} мол. доли). Обнаружение признаков образования комплексов (димеры, тримеры) проводилось в процессе температурных измерений ($T \sim 120$ – 160 К) в смесях, с варьируемым содержанием ДМЭ.

Расчеты равновесной геометрии, энергии взаимодействия, гармонических частот и термодинамических параметров проведены с помощью пакета GAUSSIAN 16 Rev. A.03 [6]. Результаты получены с использованием доступных компьютерных ресурсов, в приближении второго порядка теории возмущений Møller–Plesset (MP2) [7] с базисным набором Попла, включающим поляризационные и диффузные функции: 6-311++G(df, pd). Результаты скорректированы на неполноту базиса (BSSE) по имплементированной в пакет общепринятой методике [8,9]. Найденные структуры комплексов имели все положительные (вещественные) волновые числа.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты для изофлюрана с ДМЭ были получены ранее [10]. При десятикратном избытке ДМЭ в спектре обнаружено появление новых, интенсивных полос, которые отнесены к комплексам-тримерам, с двумя донорными группами СН изофлюрана взаимодействующими с парой

акцепторов – ДМЭ. Экспериментальные наблюдения подтверждены расчетами.

В случае другого изомера, а именно энфлюрана, изменения в спектре в смеси с ДМЭ представлены на рис. 2. Выделение полос комплексов проведено по стандартной методике путем вычитания из спектра смеси полос мономеров (энфлюрана и ДМЭ) с оптимальным подбором их интенсивностей. При образовании димеров наиболее заметные изменения ожидаются на той полосе валентного колебания СН, атом водорода которого непосредственно участвует в образовании ВС с акцептором-кислородом ДМЭ. Естественно полагать, что для другой полосы СН с неактивным атомом Н спектроскопические изменения будут минимальными. При образовании двух типов димеров с участием атома Н либо группы F_2CH либо ClFCH , имеющих сопоставимую концентрацию, в принципе возможно наблюдение до четырех новых полос. Наконец, в условиях сильного избытка тримеров, в области полос валентных колебаний СН энфлюрана, должна регистрироваться лишь пара новых, интенсивных полос.

Из рис. 2 (а, б), отображающих результат для равных концентраций энфлюрана и ДМЭ, следует, что низкочастотная полоса, принадлежащая колебанию СН-группы FCICH демонстрирует значительное увеличение интенсивности и незначительный частотный сдвиг по отношению к полосе мономера. Две относительно слабые высокочастотные полосы можно отнести к колебаниям СН-группы FFCH отмеченных выше двух типов димеров, а именно с $\text{BC FCICH}\dots\text{O}$ и $\text{FFCH}\dots\text{O}$ соответственно. Отсутствие четвертой полосы можно связать с малой интенсивностью полосы СН-группы FCICH , не участвующей в образовании ВС. При повышении температуры интенсивность полос комплекса уменьшается в пользу увеличения интенсивности полос мономера.

При значительном превышении концентрации ДМЭ над энфлюраном – рис. 2в, г – регистри-

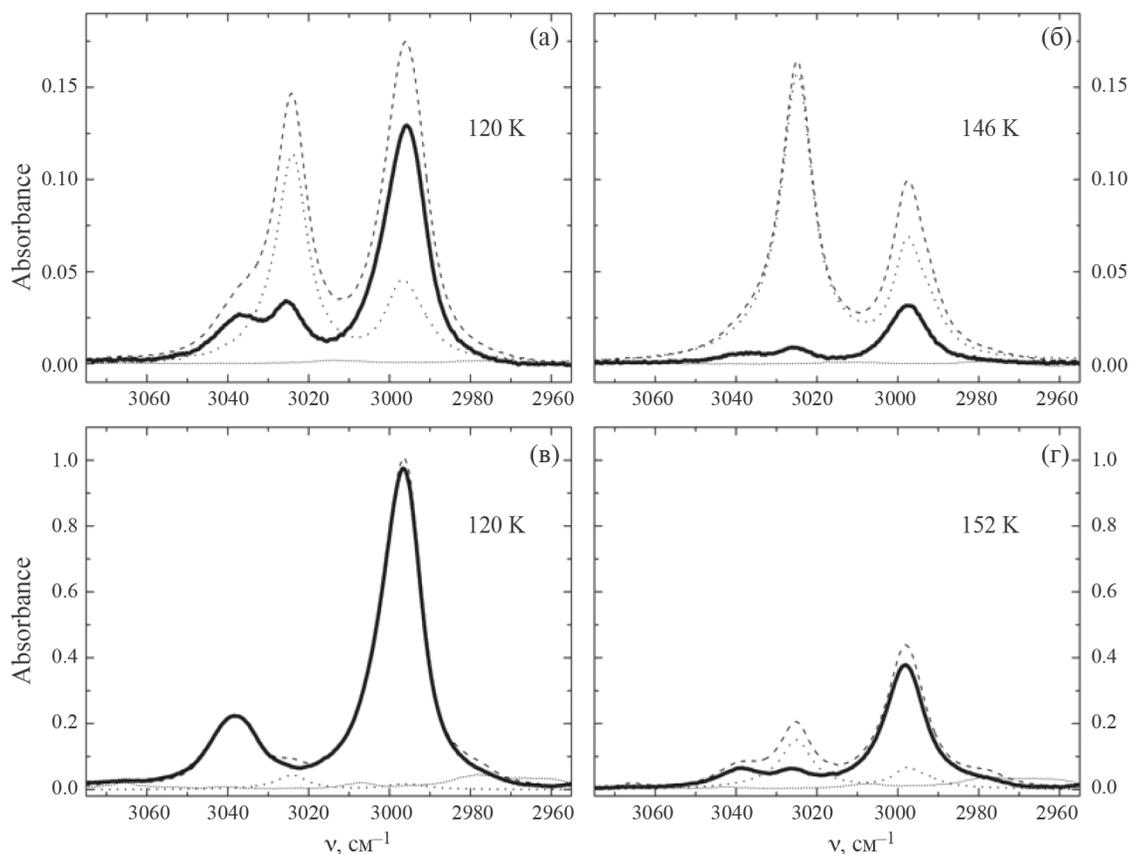


Рис. 2. ИК-спектры смесей энфлюорана и ДМЭ в сжиженном криптоне; а, б – энфлюоран $\sim 5 \times 10^{-5}$ мол.доли, ДМЭ $\sim 5 \times 10^{-5}$ мол.доли; в, г – энфлюоран $\sim 5 \times 10^{-5}$ мол.доли, ДМЭ $\sim 5 \times 10^{-4}$ мол.доли. Штриховая линия – смесь, пунктирные линии – мономеры (энфлюоран, ДМЭ – короткий пунктир), сплошная толстая линия – комплекс.

руются только две интенсивные полосы, которые можно отнести к двум колебаниям СН-групп FC1CH и FFCH, атомы Н которых участвуют в образовании тримеров. При повышении температуры, качественно картина приближается к случаю с небольшой концентрацией ДМЭ. Необходимо отметить, что наблюдаемые температурные изменения в спектре смесей носили обратимый характер. Полосы валентных колебаний CD диметилового эфира испытывали небольшой высокочастотный сдвиг, что типично для комплексов с ВС [10,11]. Этот эффект практически не зависел от типа образуемого комплекса и детально не рассматривался.

Рисунок 3 отображает результат фитирования полос комплексов для разных концентраций ДМЭ при 120 К, позволяющий оценить как относительную интенсивность высокочастотной и низкочастотной компонент, так и частоту максимума этих полос. Результаты приведены на рис. 3.

На рис. 4 представлены оптимизированные структуры двух димеров D_1 , D_2 и тримера, соответствующие реальным минимумам на поверхности потенциальной энергии (PES). В качестве

обозначений димеров энфлюорана с ДМЭ предложены: D_1 для комплекса с ВС типа FC1CH...ДМЭ и D_2 с ВС типа F₂CH...ДМЭ соответственно. В таблице 1 представлены некоторые параметры найденных комплексов. Из расчета (MP2/6-311++G(df, pd)) следует, что первый димер несколько прочнее второго (соответственно, -4.95 ккал/моль и -4.55 ккал/моль – с CP2-коррекцией). Тример почти в 2 раза прочнее (-9.41 ккал/моль). Максимальный рост интенсивности почти в 6 раз предсказывается для полосы ν_2 при образовании димера D_1 и тримера. В тоже время, интенсивность полосы ν_1 практически не меняется. Оба результата находят в соответствии с экспериментальными наблюдениями.

Изменения в положении полос воспроизводятся гораздо хуже. Так, если в случае полосы ν_1 можно принять, по крайней мере, качественное соответствие между расчетом и измерениями, то полоса ν_2 согласно расчету, должна сдвигаться в синюю сторону, в эксперименте сдвиг минимален и практически отсутствует. Такое несоответствие не удивительно и может быть объяснено отсутствием

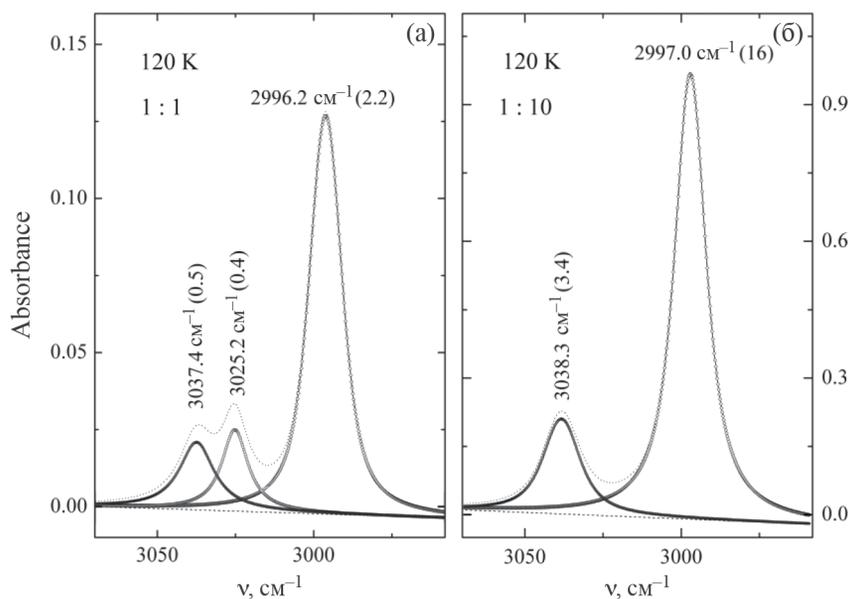


Рис. 3. Результат фитирования полос комплекса. Указаны волновые числа максимумов, в скобках — площади полос; а — равные концентрации энфлурана и ДМЭ, б — ДМЭ в 10 раз больше.

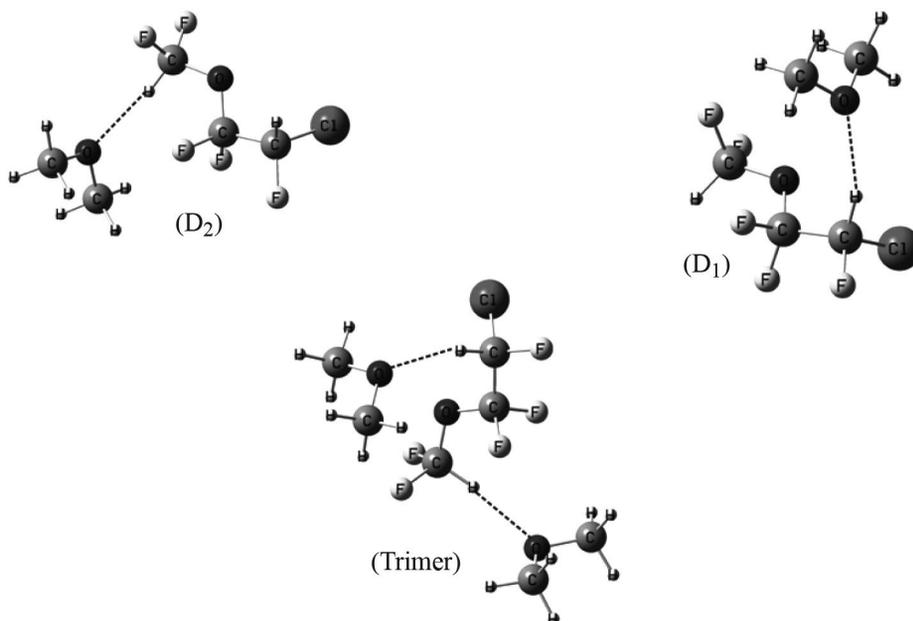


Рис. 4. Предсказанные структуры димеров (D_1 , D_2) и тримера.

учета ангармонических эффектов в гармоническом приближении, а также влиянием растворителя (жидкий криптон), уменьшающим величину синего сдвига [12]. При сильном превышении концентрации ДМЭ в спектре наблюдаются только две интенсивные полосы, которые в основном определяются тримерами. Содержание димеров при этом

невелико и практически не влияет на вид наблюдаемого спектра.

Из анализа интенсивностей можно предположить, что при отношении $\sim 1:1$ наблюдается образование двух типов димеров с преобладанием D_1 , у которого ожидается сильно растет интенсивность

Таблица 1. Рассчитанные энергетические и спектроскопические параметры энфлюрана и его комплексов с ДМЭ (MP2/6-311++G(df, pd))

Соединение	$-\Delta E_e^{CP}$ ккал/моль	$r_1(\text{CH})$ Å	ν_1 см ⁻¹	A_1 км/моль	$r_2(\text{CH})$ Å	ν_2 см ⁻¹	A_2 км/моль
Мономер	–	1.0904	3172.7	13.6	1.0905	3161.7	5.4
Димер D ₁	4.95	1.0904	3172.5	14.8	1.0905	3167.4	30.5
Димер D ₂	4.55	1.0907	3177.1	14.5	1.0904	3162.7	5.4
Тример	9.41	1.0906	3177.3	13.8	1.0905	3167.1	30.3

Обозначения: ΔE_e^{CP} – энергия (абсолютное значение) образования комплекса, с коррекцией на неполноту базиса (BSSE); $r_1(\text{CH})$, ν_1 и A_1 – длина связи CH, волновое число и интенсивность полосы валентного колебания CH-группы F₂CH энфлюрана соответственно; $r_2(\text{CH})$, ν_2 и A_2 – то же для группы FC1CH.

низкочастотной полосы CH. Две высокочастотные компоненты принадлежат – одна димеру D₁, а другая димеру D₂. Как в эксперименте, так и в расчете они имеют сравнимые интенсивности. Отсутствие низкочастотной компоненты у димера D₂ можно объяснить его невысокой по расчету интенсивностью. Значительное повышение концентрации мишени ДМЭ (1:10) сопровождается сильным увеличением интенсивности полос комплекса, особенно заметной на низкочастотной полосе CH, и небольшим высокочастотным сдвигом. Показательно, что спектр упрощается, а именно регистрируется лишь одна полоса в высокочастотной области, а не две как при сравнимых концентрациях анестетика и мишени. По расчету такой результат соответствует спектру тримера. При повышении температуры, по мере разрушения тримеров, спектр становится похожим на случай 1:1.

Приведенную выше интерпретацию экспериментальных результатов можно подкрепить, проведя термодинамическую оценку относительных концентраций димеров и тримера. Расчетные значения стандартной свободной энергии Гиббса для димеров D₁, D₂ и тримера, взятые из выходных файлов программы GAUSSIAN, использовались для оценок константы равновесия [13, 14]:

$$K_i = \exp\left(\frac{-\Delta G_i^o}{RT}\right), \quad (1)$$

где i обозначает D₁, D₂ и тример, $R = 1.987$ кал/(К моль) – универсальная газовая постоянная. Из программы GAUSSIAN получаются результаты для реакции в газовой фазе при стандартных условиях (standard pressure $p^o = 1$ бар), тогда для константы равновесия K_i^{liq} мономеров (a – энфлюран и b – ДМЭ) и комплексов, растворенных в инертном растворителе (криптон), можно получить [15]:

$$K_i^{liq} = K_i \cdot \frac{V_m^{gas} \cdot T}{T^o \cdot V_m^{liq}(T)}, \quad (2)$$

где $V_m^{gas} = 22.4 \times 10^3$ см³ – молярный объем идеального газа при стандартных условиях; $T^o = 273.15$ К; $V_m^{liq}(T)$ – молярный объем жидкого криптона при температуре T [16]. Константу равновесия K_i^{liq} можно выразить через мольные доли C_i составляющих участвующих в образовании димеров (D₁, D₂) и тримера (T):

$$K_{aD1}^{liq} = \frac{C_{aD1}}{C_a \cdot C_{DME}}, \quad (3)$$

$$K_{aD2}^{liq} = \frac{C_{aD2}}{C_a \cdot C_{DME}}, \quad (4)$$

$$K_{aT}^{liq} = \frac{C_{aT}}{C_a \cdot C_{DME}^2}. \quad (5)$$

Решая систему уравнений (3)–(5) с использованием оценки константы равновесия, можно получить концентрацию димеров, тримера и мономеров в мольных долях. На рис. 5 представлены температурные зависимости концентраций димеров, тримера и мономера энфлюрана в смеси при различных температурах. Видно, что при небольших и одинаковых концентрациях донора и акцептора даже при минимальной температуре 120 К содержание тримеров мало. Максимальную концентрацию имеет наиболее прочный димер D₁. Концентрация димера D₂, по-видимому, сильно недооценена. Рост температуры приводит к увеличению концентрации свободного энфлюрана (и эфира) и уменьшению концентрации всех комплексов. За исключением недооценки содержания димера D₂ расчет находится в соответствии с результатами измерений, по крайней мере, на качественном уровне. При значительном превышении содержания ДМЭ (правая часть рис. 5) концентрация тримеров существенно выше концентрации димеров и несвязанного энфлюрана при 120 К. Однако, как и в эксперименте, повышение температуры приводит к уменьшению содержания тримеров в пользу димеров и мономеров.

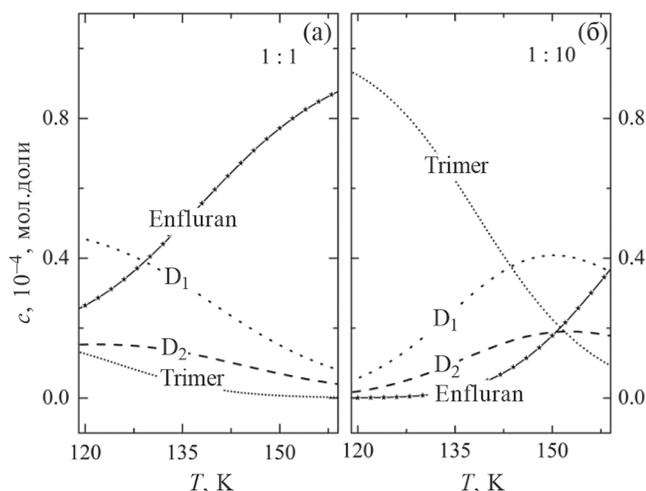


Рис. 5. Температурные зависимости концентраций димеров (D_1 , D_2), тримера (Т) и свободного энфлюрана; а – равные концентрации энфлюрана и ДМЭ в исходной смеси, б – десятикратное превышение концентрации ДМЭ.

Недостатком проведенных выше оценок является использование электронной энергии компонент (свободной энергии Гиббса), полученной из результатов расчета для газовой фазы. Учет влияния растворителя, например, в рамках модели реактивного поля, может нивелировать разницу в величинах для димеров D_1 и D_2 , тем самым, уменьшая разрыв в содержании этих комплексов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ИК-криоспектрах энфлюрана, как и его изомера изофлюрана, в смесях с диметиловым эфиром (ДМЭ) обнаружены признаки образования димеров, а при большом избытке ДМЭ и минимальной температуре (120К) раствора в криптоне – тримеров. Расчеты выполненные на уровне MP2/6-311++G(df, pd) согласуются с экспериментальными результатами, по крайней мере, на качественном уровне. Предсказано образование тримеров с участием изомера (изофлюран, энфлюран) и двумя молекулами ДМЭ. При этом обе связи СН анестетика выступают в качестве донора ВС.

Работа выполнена при поддержке гранта СПбГУ ID95439487.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Melikova S.M., Rutkowski K.S., Czarnik-Matusiewicz B., Rospenk M.* // Chem. Phys. Lett. 2015. V. 637. P. 77.
2. *Rutkowski K.S., Melikova S.M., Rospenk M.* // J. Mol. Struct. 2020. V. 1221. P. 128852.
3. *Rutkowski K.S., Melikova S.M., Rospenk M.* // Spectrochim. Acta A. 2017. V. 184. P. 163–168.
4. *Melikova S.M., Rutkowski K.S., Telkova E. et al.* // Chem. Phys. 2015. V. 453–454. P. 26–34.
5. *Melikova S.M., Rutkowski K.S., Horochowska M., Rospenk M.* // J. Mol. Struct. 2017. V. 1134. P. 374.
6. *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B. et al.* Gaussian 16, Revision A.03, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
7. *Møller C., Plesset M.S.* // Phys. Rev. 1934. V. 46. P. 618.
8. *Simon S., Duran M., Dannenberg J.J.* // J. Chem. Phys. 1996. V. 105. P. 11024.
9. *Boys S.F., Bernardi F.* // Mol. Phys. 1970. V. 19. P. 553.
10. *Melikova S.M., Rutkowski K.S., Rospenk M.* // Spectrochim. Acta A. 2019. V. 223. P. 117363.
11. *Karpfen A., Kryachko E.S.* // Chem. Phys. Lett. 2006. V. 431. P. 428.
12. *Rutkowski K.S., Melikova S.M., Rodziejewicz P. et al.* // J. Mol. Struct. 2008. V. 880. P. 64.
13. *Atkins P., de Paula J., Friedman R.* Quanta Matter and Change: A Molecular Approach to Physical Chemistry. N.Y.: W.H. Freeman, 2009. 782 p.
14. *Ochterski J.W.* Gaussian white paper “Thermochemistry in Gaussian” http://www.gaussian.com/g_whitepap/thermo.htm
15. *Pimentel G.C., McClellan A.L.* The Hydrogen Bond. San Francisco: W.H. Freeman, 1960. 475 p.
16. *Terry M.J., Lynch J.T., Bunclark M. et al.* // J. Chem. Thermod. 1969. V. 1. P. 413.