

О.В. Ракша, Ю.В. Берестнева, К.В. Рутьова, В.М. Михальчук

MP2 ТА DFT ДОСЛІДЖЕННЯ ВНУТРІШНЬОМОЛЕКУЛЯРНОЇ ДИНАМІКИ 2-ПІРИДИН-2-ІЛ-1Н-БЕНЗІМІДАЗОЛУ

Донецький національний університет

У роботі представлені результати DFT і MP2 теоретичних досліджень внутрішньомолекулярної динаміки 2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу. В наближенні даних методів одержані структурні параметри для конформерів 2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу, оцінені значення внутрішніх бар'єрів обертання, розраховані хімічні зсуви ядер ^1H і ^{13}C . Виконано порівняльний аналіз розрахованих та експериментальних величин.

Вступ

Похідні бензімідазолу – перспективні сполуки-лідери в дизайні лікарських препаратів, що мають антимікробну, противірусну та протиракову активність [1]. Введення в структуру бензімідазолу піридинового фрагмента забезпечує додатковий координаційний центр і відкриває широкі можливості для створення на основі такої структури біоміметичних каталітичних і сенсорних систем. 2-Піридин-2-іл-1Н-бензімідазол (РВІ) є ключовим структурним елементом у дизайні алостеричних активаторів глюкокінази [2], РВІ та інші 2-арилпохідні бензімідазолу виявляють високу протиракову активність [3], тому одним із напрямів досліджень є пошук ефективних і простих методів синтезу сполук даного ряду [3]. Комплекси, що утворює РВІ з Pd(II), є ефективними каталізаторами реакції Хека [4], з Co(II) – сенсори для визначення амінокислот у водному середовищі [5]. РВІ та його похідні мають цікаві фотохімічні і фотофізичні властивості [6]. Це обумовлює використання РВІ як модельної сполуки для визначення вмісту води і дослідження процесів перенесення протонів у мембранах паливних елементів [7–9]. Ефективність і селективність таких систем буде залежати від конформаційних властивостей піридиніл-бензімідазольного фрагменту. Метою даної роботи є квантово-хімічне дослідження внутрішньомолекулярної динаміки молекули РВІ.

Експериментальна частина

Синтез 2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу здійснено відповідно відомої методики [10]. Спектроскопічні ЯМР ^1H і ^{13}C дослідження виконані на пристрої Bruker Avance II 400 (400 МГц для ядер ^1H і 100 МГц для ^{13}C), розчинник – диметилсульфоксид- d_6 , внутрішній стандарт – тетраметилсилан (ТМС). Спектроскопічні дослідження здійснювали при температурі 298 К.

Усі квантово-хімічні розрахунки виконані

за допомогою програми GAUSSIAN03. На першому етапі виконувалась задача оптимізації молекулярної геометрії РВІ, після чого виконувался розрахунок частот гармонічних коливань та термодинамічних параметрів. Отримані після оптимізації молекулярної геометрії стаціонарні точки були визначені як мінімуми, оскільки для них були відсутні від'ємні значення аналітичних гармонічних коливальних частот. Параметри молекулярної геометрії, електронної будови та термодинамічні характеристики молекули 2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу розраховували з урахуванням кореляції електронів у рамках методів MP2 і B3LYP з базисними наборами 6-31G і 6-311G(d,p).

Розрахунок хімічних зсувів ядер ^1H і ^{13}C у молекулі 2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу виконано методом GIAO [11]. Для розрахунку використані рівноважні геометрії РВІ, отримані в наближенні методів MP2/6-311G(d,p) і B3LYP/6-311G(d,p). Вплив розчинника (диметилсульфоксид) враховано в рамках моделі поляризаційного континуума (PCM). На основі отриманих в результаті розрахунку констант магнітного екранування (χ , м.ч.), оцінювали величини хімічних зсувів (δ , м.ч.) ядер ^1H і ^{13}C в молекулі РВІ. Як стандарт використано тетраметилсилан (ТМС), для якого було виконано повну оптимізацію молекулярної геометрії та розрахунок χ з використанням однакового рівня теорії і базисного набору. Величини хімічних зсувів ядер ^1H і ^{13}C находили як різницю констант магнітного екранування відповідних ядер в молекулі ТМС і 2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу.

Результати та їх обговорення

Рівноважна молекулярна конфігурація РВІ на першому етапі була отримана в наближенні методів MP2/6-31G і B3LYP/6-31G (рис. 1). У даному випадку обидва фрагменти молекули

(піридиновий і бензімідазольний) розташовані в одній площині і величина торсійного кута N1–C7–C8–C9 складає 0° . Така рівноважна конфігурація була використана у подальших розрахунках для вивчення внутрішньомолекулярної динаміки піридинового фрагмента.

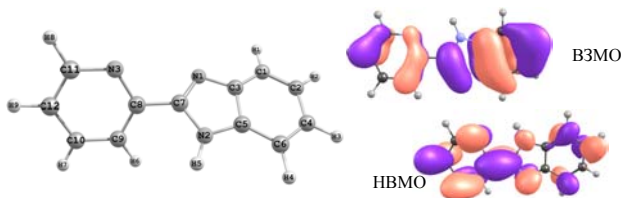


Рис. 1. Рівноважна молекулярна конфігурація 2-піридин-2-іл-1H-бензімідазолу, отримана методом MP2/6-31G та візуалізація граничних молекулярних орбіталей

Як координату внутрішньо-молекулярного обертання для дослідження внутрішньомолекулярної динаміки в молекулі РВІ використали торсійний кут $\Theta = \text{N1}-\text{C7}-\text{C8}-\text{C9}$ (нумерація атомів відповідно рис. 1). Величину Θ варіювали в межах від 0° до 360° з кроком 15° при повній оптимізації всіх інших геометричних параметрів молекули. В наближенні методів MP2/6-31G, V3LYP/6-31G розраховано зміну повної енергії молекули РВІ при внутрішньомолекулярному обертанні піридинового фрагмента навколо зв'язку C7–C8 (рис. 2). Величина ΔE – конформаційна енергія, розрахована як різниця повної енергії конформації молекули РВІ з поточною величиною координати Θ і повної енергії конформера з найменшою енергією.

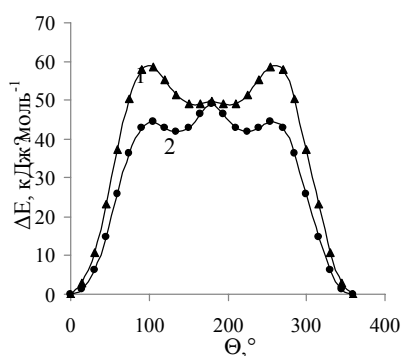


Рис. 2. Криві внутрішньомолекулярної динаміки молекули РВІ, розраховані методами V3LYP (1) і MP2 (2) з базисним набором 6-31G

На кривих (рис. 2) спостерігається 4 мінімуми, які відповідають величинам $\Theta = 0^\circ, 135^\circ, 225^\circ$ і 360° (метод MP2) і $\Theta = 0^\circ, 150^\circ, 210^\circ$ і 360° (метод V3LYP). Конформації молекули РВІ з вказаними величинами Θ надані на рис. 3.

Конфігурації молекули 2-піридин-2-іл-1H-бензімідазолу з величиною Θ , що дорівнюють 0° і 360° , – ідентичні та відповідають одному кон-

формеру. Мінімуми на кривій, відповідні $\Theta = 135^\circ$ і $\Theta = 225^\circ$ (метод MP2), а також $\Theta = 150^\circ$ і $\Theta = 210^\circ$ (метод V3LYP) також ізоенергетичні. Дані конфігурації характеризуються однаковим значенням величини дипольного моменту. Тому далі розглядаємо тільки два конформери: конформер 1 ($\Theta = 0^\circ$) і конформер 2 ($\Theta = 135^\circ$ (метод MP2), $\Theta = 150^\circ$ (метод V3LYP)). Деякі параметри молекулярної геометрії конформерів 1 і 2 ілюструє табл. 1. Для порівняння наведені також експериментально визначені параметри бензімідазольного фрагмента у складі 2-піридин-4-іл-1H-бензімідазолу [12]. Зауважимо, що у випадку методу V3LYP результати розрахунку краще узгоджуються з експериментом порівняно з MP2 методом.

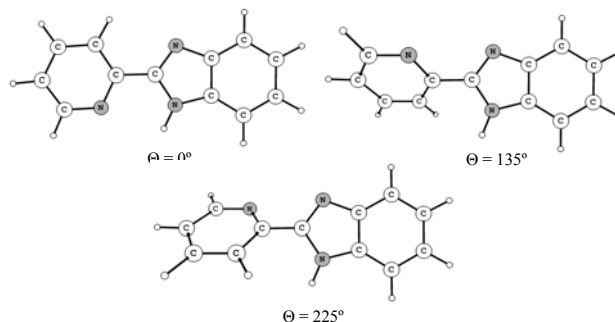


Рис. 3. Конфігурації молекули 2-піридин-2-іл-1H-бензімідазолу з $Q = 0^\circ, 135^\circ$ і 225° , що відповідають мінімумам на кривій внутрішньомолекулярного обертання, (метод MP2/6-31G)

Отримані криві внутрішньомолекулярної динаміки дозволяють розрахувати величини бар'єрів внутрішнього обертання в молекулі РВІ, відповідні переходам конформер 1 → конформер 2 ($\Delta E_{1 \rightarrow 2}$) і конформер 2 → конформер 1 ($\Delta E_{2 \rightarrow 1}$). Розраховані величини надані у табл. 2. У випадку методу V3LYP розрахована величина $\Delta E_{1 \rightarrow 2}$ непогано співпадає з експериментальним значенням для бар'єру внутрішнього обертання, одержаного методами ЯМР ^1H (63,6 кДж/моль) і ^{13}C (59,4 кДж/моль) спектроскопії [13].

Для визначених конформерів молекули РВІ розраховані величини хімічних зсувів ядер ^1H і ^{13}C (табл. 3). Для цього виконана оптимізація молекулярної геометрії конформерів 1 і 2 в наближенні методів MP2/6-311G(d,p) і V3LYP/6-311G(d,p) і розрахунок констант магнітного екранування ядер (метод GIAO). Отримані хімічні зсуви для обох конформерів порівняли з відповідними експериментальними даними. У наближенні методу V3LYP величина середньоквадратичного відхилення s є значно меншою порівняно з результатами розрахунку методом MP2 (табл. 3). Для конформера з найменшою енергією (1) в усіх випадках спостерігається найкраще відтворення експериментальних величин δ порівняно з конформером 2. Зауважимо краще

Параметри молекулярної геометрії конформерів 1 і 2 молекули РВІ

Параметр*	Конформер 1			Конформер 2			Експеримент [12]
	MP2/6-31G	B3LYP/6-31G	B3LYP/6-311G(d,p)	MP2/6-31G	B3LYP/6-31G	B3LYP/6-311G(d,p)	
N1-C7	1,354	1,332	1,314	1,349	1,329	1,311	1,315(3)
N2-C7	1,395	1,385	1,373	1,409	1,402	1,388	1,374(2)
N2-H5	1,013	1,008	1,008	1,012	1,005	1,005	0,99(2)
C3-N1	1,417	1,399	1,381	1,419	1,397	1,378	1,392(2)
C5-N2	1,397	1,387	1,376	1,401	1,389	1,378	1,373(3)
C5-C3	1,435	1,426	1,419	1,430	1,422	1,415	1,399(3)
C3-C1	1,415	1,401	1,399	1,414	1,401	1,400	1,393(3)
C2-C4	1,431	1,415	1,408	1,430	1,415	1,409	1,401(3)
C1-C2	1,403	1,393	1,386	1,404	1,393	1,386	1,378(3)
C1-H1	1,090	1,083	1,083	1,09	1,083	1,080	0,95
C8-N3	1,376	1,359	1,343	1,375	1,357	1,341	–
C11-N3	1,369	1,348	1,333	1,368	1,344	1,329	–
C9-C8	1,414	1,403	1,399	1,416	1,408	1,403	–
C5-N2-C7	107,52	107,41	107,17	107,48	107,5	107,2	106,18
C4-C6-H4	121,2	121,2	121,3	121,1	121,1	121,2	121,5
C5-N2-H5	129,5	129,8	129,7	126,4	125,6	125,7	127,4
C7-N2-H5	122,9	122,7	123,1	125,4	126,8	126,9	126,4
C7-N1-C3	104,4	105,10	104,9	104,7	105,8	105,6	104,53
N2-C7-C8	121,1	120,8	120,6	121,3	122,4	122,2	–

Примітка: * – довжини зв'язків наведено в Å, валентних кутів – у градусах

Таблица 2

Характеристики конформерів РВІ і величина бар'єра внутрішньомолекулярного обертання

Метод	Конформер 1		Конформер 2		$\Delta E_{1 \rightarrow 2}$, кДж/моль	$\Delta E_{2 \rightarrow 1}$, кДж/моль
	Θ , °	μ , D	Θ , °	μ , D		
MP2/6-31G	0	2,93	136	5,53	44,5	2,7
B3LYP/6-31G	0	2,48	150	5,23	56,3	8,5

відтворення величин хімічних зсувів для ядер ^{13}C молекули порівняно з ядрами ^1H (за величинами σ і коефіцієнтом лінійної кореляції R).

Додатково виконано оптимізацію молекулярної геометрії конформерів РВІ та розрахунок констант магнітного екранування ядер в наближенні методу B3LYP/6-311G(d,p) з врахуванням впливу розчинника (диметилсульфоксид) в рамках моделі поляризаційного континуума (PCM). Врахування неспецифічної сольватації

веде до кращого відтворення величин хімічних зсувів ядер ^1H порівняно з наближенням ізольованої молекули. На рисунку 4 наведено залежності між експериментальними величинами δ ядер ^1H і ^{13}C молекули РВІ і розрахованими в наближенні B3LYP/6-311G(d,p) з врахуванням розчинника величинами для конформеру 1. Спостерігається випадкове розсіювання точок відносно прямої лінії (рис. 4)

Найкраще відтворення експериментальних

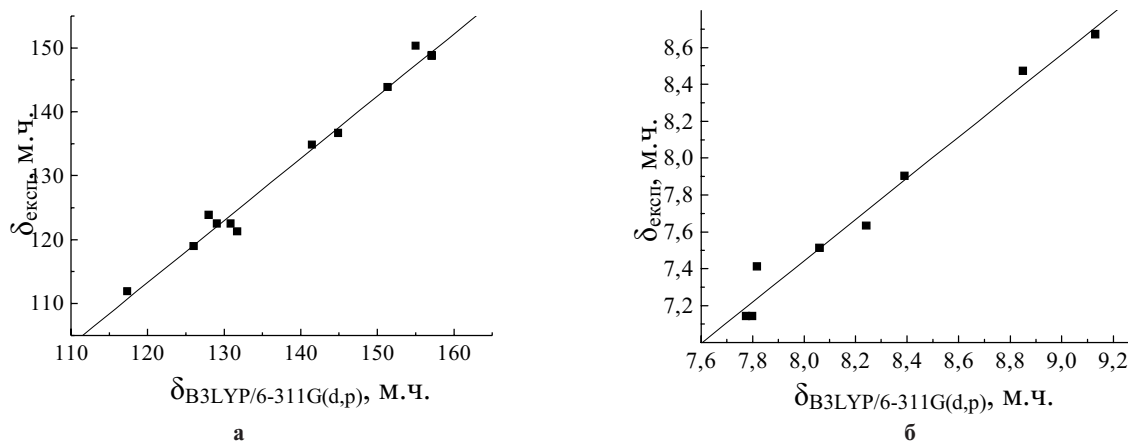


Рис. 4. Залежність між експериментальними та розрахованими для конформеру 1 в наближенні B3LYP/6-311G(d,p) величинами хімічних зсувів ядер ^{13}C (а) і ^1H (б) молекули 2-піридин-2-іл-1H-бензімідазолу

Експериментальні та розраховані хімічні зсуви (δ , м.ч.) ядер ^1H і ^{13}C молекули РВІ

Атом	Конформер 1			Конформер 2			Експеримент
	MP2	B3LYP	B3LYP/PCM	MP2	B3LYP	B3LYP/PCM	
C1	132,15	127,25	126,08	133,14	128,63	126,49	118,93
C2	132,41	127,75	129,14	132,60	127,90	129,23	122,42
C3	157,25	152,08	151,42	157,48	151,57	150,9	143,79
C4	133,19	129,67	130,91	133,03	129,99	131,12	122,42
C5	144,55	139,96	141,53	144,86	139,81	141,75	134,8
C6	120,33	114,25	117,40	119,57	112,64	117,22	111,83
C7	158,48	154,9	157,16	156,82	153,4	156,63	148,62
C8	155,98	155,79	155,05	160,10	155,23	154,71	150,27
C9	133,46	127,1	128,07	133,41	122,52	127,25	123,78
C10	143,94	141,83	144,96	142,89	140,7	144,87	136,6
C11	156,77	154,9	157,16	159,21	157,5	158,24	148,79
C12	135,24	128,39	131,77	134,93	127,3	131,27	121,22
σ	10,31	6,11	7,46	10,64	6,10	7,42	–
R	0,98	0,99	0,99	0,98	0,98	0,99	
H1	8,3114	8,04	8,244	8,4027	8,14	8,262	7,63
H2	7,628	7,441	7,777	7,6677	7,464	7,783	7,14
H3	7,6081	7,439	7,800	7,627	7,457	7,817	7,14
H4	7,8177	7,526	8,063	7,7757	7,487	8,077	7,51
H5	10,223	9,690	10,846	8,4752	8,536	10,415	12,88
H6	9,0363	8,732	8,852	7,7789	7,536	8,37	8,47
H7	8,0075	7,875	8,392	7,9712	7,778	8,389	7,90
H8	8,802	8,791	9,132	9,1272	9,139	9,258	8,67
H9	7,5145	7,255	7,819	7,5901	7,204	7,798	7,41
σ	0,425	0,248	0,541	0,478	0,434	0,540	
R*	0,92	0,94	0,99	0,68	0,68	0,90	

Примітка: * – не враховували величину δ для рухливого протона H5.

величин хімічних зсувів ядер молекули РВІ у випадку конформеру 1 узгоджується з результатами дослідження внутрішньомолекулярної динаміки молекули.

Висновки

У наближенні методів MP2/6-31G та B3LYP/6-31G досліджено молекулярну структуру та внутрішньомолекулярну динаміку молекули 2-піридин-2-іл-1H-бензімідазолу. Показано наявність двох конформерів для молекули РВІ, найбільш стабільною є конформація молекули з координатою $\Theta=0^\circ$. Визначено бар'єри внутрішньомолекулярного обертання. Молекула 2-піридин-2-іл-1H-бензімідазолу є конформаційно лабільною. Експериментально і в наближенні методів MP2/6-311G(d,p) та B3LYP/6-311G(d,p) досліджені параметри ЯМР ^1H і ^{13}C спектрів молекули РВІ. Найкраще узгодження експериментальних і розрахованих величин спостерігається у випадку конформеру з найменшою енергією в рамках методу B3LYP/6-311G(d,p). Врахування сольватаційних ефектів веде до покращення відтворення експериментальних хімічних зсувів ядер ^1H молекули РВІ.

Подяка

Робота була виконана з використанням обчислювальних потужностей об'єднаного роз-

рахункового кластеру НТК«Інститут монокристалів» та Інституту сцинтиляційних матеріалів НАН України у складі Українського національного гріда.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Benzimidazole derivatives – an overview* / Walia R., Hedaitullah Md., Naaz S.F. et al // *Int. J. Research Pharm. Chem.* – 2011. – Vol.3. – Iss 1. – P.565-574.
2. *Discovery of novel 2-(pyridine-2-yl)-1H-benzimidazole derivatives as potent glucokinase activators* / Ishikawa M., Nonoshita K., Ogino Y. et al // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol.19 – P.4450-4454.
3. *Sontakke V.A., Ghosh S., Lawande P.P. Efficient Synthesis of 2-Aryl Benzimidazoles Using Silica Supported Periodic Acid Catalyst and Evaluation of Anticancer Activity* // *ISRN Organic Chemistry.* – 2013. – Vol.2013. – Article ID 453682, 7 p.
4. *Chen W., Xi C., Wu Y. Highly active Pd(II) catalysts with pyridylbenzoimidazole ligands for the Heck reaction* // *Journal of Organometallic Chemistry.* – 2007. – Vol.692. – P.4381-4388.
5. *Das S., Guha S., Banerjee A. 2-(2-Pyridyl) benzimidazole based Co(II) complex as an efficient fluorescent probe for trace level determination of aspartic and glutamic acid in aqueous solution: A displacement approach* // *Org. Biomol. Chem.* –

2011. – Vol.9. – P.7097-7104.

6. *Guin M., Maity S., Patwari G.N.* Infrared-optical double resonance spectroscopic measurements on 2-(2'-Pyridyl)benzimidazole and its hydrogen bonded complexes with water and methanol // *Phys. Chem. A.* – 2010. – Vol.114. – P.8323-8330.

7. *2-(2'-Pyridyl)benzimidazole* as a fluorescent probe of hydration of Nafion membranes / *Iyer S.S., Dhruvajyoti S., Dey A., Kundu A. et al* // *Indian J. Chem.* – 1999. – Vol.38A. – P.1223-1227.

8. *Iyer E.S.S., Datta A.* Microheterogeneity in native and cation-exchanged Nafion membranes // *J. Phys. Chem. B.* – 2012. – Vol.116. – P.9992-9998.

9. *Iyer E.S.S., Datta A.* Influence of external electrolyte on ion exchange in Nafion membranes // *RSC Advances* – 2012. – Vol.2. – P.8050-8054.

10. *Thakur P., Chakravorty V., Dash K.C.* Synthesis and characterization of lanthanide (III) complexes of 5-methyl-2-(2'-pyridyl)benzimidazole and 2-(2'-pyridyl)benzimidazole // *Indian Journal of Chemistry.* – 1999. – Vol.38A. – P.1223-1227.

11. *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. – P.8251-8260.

12. *Geiger D.K., Bond C.J.* 2-(Pyridin-4-yl)-1H-benzimidazole // *Acta Cryst. Section E.* – 2013. – E69. – P.869.

13. *Variable-temperature* NMR studies of 2-(pyridin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole / *Anchi Yeh, Chi-Yu Shih, Lieh-Li Lin et al* // *Life Science Journal.* – 2009. – Vol.6. – № 4. – P.1-4.

Надійшла до редакції 16.12.2013