

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И ИХ ПРЕКУРСОРОВ МЕТОДАМИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ НА ПРИМЕРЕ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНА

PREDICTION OF THE THERMODYNAMIC STABILITY OF NARCOTIC SUBSTANCES AND THEIR PRECURSORS USING MATHEMATICAL MODELING METHODS ON THE EXAMPLE OF SOME QUINAZOLINE DERIVATIVES

*E. Larionova
Y. Golodkov*

Summary. In this article, using the theory of the density functional at the B3LYP / 6-31 + G* level, we estimated the thermodynamic stability of some quinazoline derivatives. It was shown that in the reaction mixture of 3-(n-chlorophenyl)-2-methylquinosalin-4(3H)-one and n-chloro-2-methyl-3-phenylquinosalin-4 (3H) -one, the highest concentration is predicted for the four isomeric forms whose thermodynamic stability decreases in the series 7-chloro-2-methyl-3-phenylquinosalin-4(3H)-one > 3-(4-chlorophenyl)-2-methylquinosalin-4(3H)-one > 6-chloro-2-methyl-3-phenylquinosalin-4(3H)-one > 6-chloro-2-methyl-3-phenylquinosalin-4(3H)-one.

Keywords: computer modeling, computational chemistry, density functional method, psychoactive substances, precursors, chloraqualone, quinazoline.

Ларионова Елена Юрьевна

*Д.х.н., профессор, ФГКОУ ВО Восточно-Сибирский институт МВД России (г. Иркутск)
lari555@mail.ru*

Голодков Юрий Эдуардович

*К.т.н., доцент, ФГБОУ ВО Иркутский национальный исследовательский технический университет (г. Иркутск)
yrg27@mail.ru*

Аннотация: В статье с использованием теории функционала плотности на уровне B3LYP/6-31+G* проведена оценка термодинамической устойчивости некоторых прекурсоров хлораqualона. Показано, что в реакционной смеси 3-(n-хлорфенил)-2-метилхинозалин-4(3H)-она и n-хлоро-2-метил-3-фенилхинозалин-4(3H)-она наибольшая концентрация прогнозируется для четырех изомерных форм, термодинамическая устойчивость которых уменьшается в ряду 7-хлоро-2-метил-3-фенилхинозалин-4(3H)-он > 3-(4-хлорфенил)-2-метилхинозалин-4(3H)-он > 6-хлоро-2-метил-3-фенилхинозалин-4(3H)-он > 6-хлоро-2-метил-3-фенилхинозалин-4(3H)-он.

Ключевые слова: компьютерное моделирование, вычислительная химия, метод функционала плотности, психоактивные вещества, прекурсоры, хлораqualон, хинозалин.

За последние десятилетия очевиден прогресс, как в области вычислительных технологий, так и в области вычислительной химии в частности. Появление мощных вычислительных кластеров привело к широкому развитию компьютерного моделирования или вычислительной химии, которое делает этот подход предсказательным в области знаний о структуре, свойствах и реакционной способности химических веществ. В основе вычислительной химии лежат квантовая механика и квантовая химия, которые в своих исследованиях опираются на богатейший экспериментальный опыт и многочисленные закономерности, сформулированные в рамках общих теоретических представлений [1].

Моделирование структуры и определение энергетических характеристик многоатомной системы методами квантовой механики требует решения уравнения Шре-

дингера для большого числа ядер и электронов. Одним из первых методов, позволяющих получить решение данного уравнения для многоэлектронных систем, стал метод Хартри-Фока, основанный на одноэлектронном приближении с учетом требования к антисимметрии волновой функции [2]. Основная идея одноэлектронного приближения заключается в предположении, что каждый электрон движется независимо от других во внешнем поле ядер и всех остальных электронов. При этом это действие на данный электрон можно заменить действием электростатического поля, создаваемого остальными электронами. Далее при построении многоэлектронной волновой функции был учтен принцип Паули и метод стал учитывать и кулоновское, и обменное взаимодействие. Полную волновую функцию системы, состоящую из N электронов, представили в виде слеятеровского детерминанта (1).

$$\Psi(r_1, r_2, \dots, r_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{bmatrix} \varphi_1(r_1) & \varphi_2(r_2) & \dots & \varphi_1(r_N) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_N(r_1) & \varphi_N(r_2) & \dots & \varphi_N(r_N) \end{bmatrix} \quad (1)$$

Подстановка волновой функции в уравнение Шредингера и применение вариационного принципа приводит к получению уравнений, определяющих орбитали, которые были названы уравнениями Хартри-Фока.

$$F\varphi_i = \varepsilon_i \varphi_i \quad (2)$$

Метод Хартри-Фока является одним из лучших методов расчета ряда характеристических параметров атомов и молекул, однако, не учитывает эффекты корреляции, что в ряде случаев делает его использование для расчетов электронной структуры некорректным. Кроме того, при его использовании возникают трудности и из-за большого количества обменных интегралов. В результате для моделирования структуры и свойств многоэлектронных систем были разработаны более эффективные методы и подходы, один из которых теория функционала плотности (ТФП) [3–5].

В методах теории функционала плотности электронная плотность является основной физической величиной. Основная идея модели состоит в том, что энергию атома можно представить как сумму кинетической энергии, представленной в виде функционала электронной плотности и потенциальной энергии взаимодействия электронов с ядром и друг с другом; энергия взаимодействия также выражается через электронную плотность (3).

$$E[\rho] = T_s(\rho) + V(\rho) + U(\rho) + E_{xc}(\rho) \quad (3)$$

Первые три слагаемых уравнения сегодня известны точно, тогда как слагаемое $E_{xc}(\rho)$ неизвестно, включает в себя все остальные взаимодействия и носит название обменно-корреляционной энергии. Если функционал найден, то вычисления проводятся аналогично волновой механике. Именно над аппроксимацией члена уравнения $E_{xc}(\rho)$ ведется основная работа в рамках теорий функционала плотности и в настоящее время разработана серия функционалов различного уровня LSDA, BLYP, BPW91, B3LYP, B3PW91 и ряд других [6–9]. В конечном итоге уровень аппроксимирования обеспечивает правильное построение моделей описания структуры, свойств химических объектов и является ключом к возможности прогнозирования результатов экспериментальных исследований. Использование теории функционала плотности на уровне B3LYP/6–31+G* для оценки термодинамической устойчивости замещенных хинозалин-4(3H)-онов, как возможных прекурсоров хлораква-

лона, являлось основной задачей данной работы. Расчет реализован с использованием многофункционального программного комплекса GAMESS [10].

Одной из актуальных проблем современности является злоупотребление в обществе наркотическими веществами и новыми психоактивными веществами или прекурсорами.

Понятие прекурсора, как предшественника химического вещества, сегодня прочно внедрилось в юридическую терминологию [11]. Прекурсоры психотропных веществ — это вещества, участвующие в химических реакциях, приводящие к образованию конечного продукта. При этом сами прекурсоры могут оказывать психоактивное действие, вызывать психическую и физическую зависимость, а их химическая структура и свойства в определенных пределах могут быть сходны с химической структурой и свойствами наркотических средств и психотропных веществ. Еще один термин, широко используемый сегодня — дизайнерские наркотики, психоактивные вещества, которые разрабатываются с целью обхода действующего законодательства. Эти вещества являются либо синтетическими заменителями натурального вещества и полностью воспроизводят наркотические свойства последнего, либо близкие по химическому строению вещества и обладающие сходной фармакологической активностью [12]. Как прекурсоры, так и дизайнерские наркотики имеют одну общую особенность — химическое строение, сходное со структурой психоактивного вещества. Сегодня установление геометрического строения, сходства химической структуры и свойств веществ прекурсорами наркотических и психотропных веществ является актуальной задачей для целого комплекса наук, начиная с теоретической и фармакологической химии и заканчивая развитием антинаркотического законодательства.

Контроль над распространением наркотических веществ осуществляется согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 19 ноября 2012 г. N1178 «О внесении изменения в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации». В данном постановлении дано определение производных наркотических веществ. Производными наркотических средств и психотропных веществ признаются вещества синтетического или естественного происхождения,

- ♦ которые не включены в Государственный реестр лекарственных средств или в Перечень;
- ♦ химическая структура которых образована замещением одного или нескольких атомов водорода, галогенов и/или гидроксильных групп в хи-

Схема 1

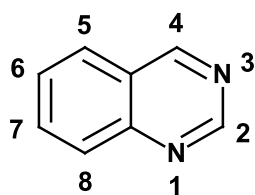
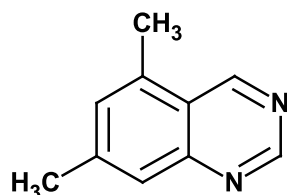
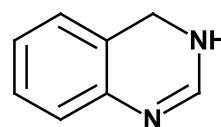
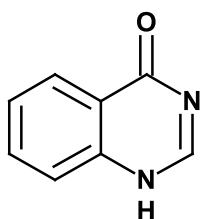
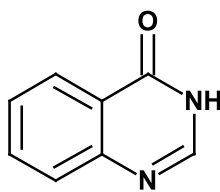
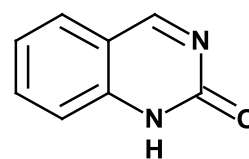
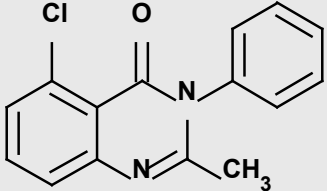
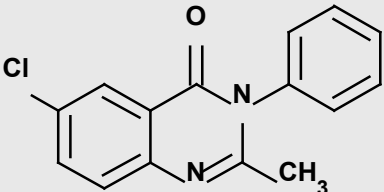
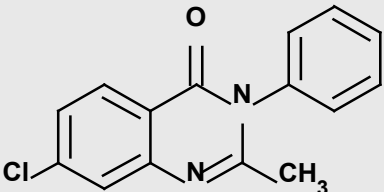
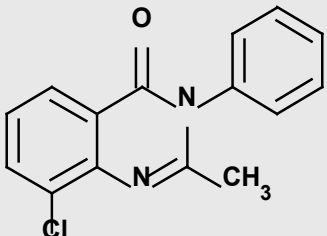

 (1)
хинозаолин

 (2)
5,7-диметилхинозаолин

 (3)
3,4-дигидрохинозаолин

 (5)
хинозаолин-4(1*H*)-он

 (6)
хинозаолин-4(3*H*)-он

 (7)
хинозаолин-2(1*H*)-он

 Таблица 1. Структурные формулы, расчетные относительные значения свободной энергии Гиббса (ΔG , ккал/моль), ожидаемое соотношение изомерных форм ($X, Y, \%$) 3-(*n*-хлорфенил)-2-метилхинозаолин-4(3*H*)-она в реакционной смеси при 298 °К

Номер структуры	Структурная формула	ΔG	X	Y
8		0,0	3,1	1,1
3-(2-хлорфенил)-2-метилхинозаолин-4(3 <i>H</i>)-он				
9		-1,6	42,9	15,6
3-(3-хлорфенил)-2-метилхинозаолин-4(3 <i>H</i>)-он				
10		-1,7	54,0	19,6
3-(4-хлорфенил)-2-метилхинозаолин-4(3 <i>H</i>)-он				

Таблица 2. Структурные формулы, расчетные относительные значения свободой энергии Гиббса (ΔG , ккал/моль), ожидаемое соотношение изомерных форм (X , Y ,%) *п*-хлоро-2-метил-3-фенилхинозалин-4(3*H*)-она в реакционной смеси при 298 °К

Номер структуры	Структурная формула	ΔG	X	Y
11		6,6	0,0	0,0
5-хлоро-2-метил-3-фенилхинозалин-4(3 <i>H</i>)-он				
12		0,5	30,5	19,4
6-хлоро-2-метил-3-фенилхинозалин-4(3 <i>H</i>)-он				
13		0,0	68,6	43,6
7-хлоро-2-метил-3-фенилхинозалин-4(3 <i>H</i>)-он				
14		2,6	0,9	0,6
8-хлоро-2-метил-3-фенилхинозалин-4(3 <i>H</i>)-он				

мической структуре соответствующего вещества на другие заместители (за исключением гидроксильной и карбоксильной групп);

- ♦ суммарное количество атомов углерода в которых не должно превышать количество атомов углерода в исходной химической структуре соответствующего наркотического средства или психотропного вещества, то есть их брутто формулы должны быть идентичными.

Список прекурсоров был расширен в Постановлении Правительства РФ от 22 июня 2018 г. N718 «О внесении изменения в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с совершенствованием контроля за оборотом наркотических средств и психотропных веществ». В данный список были включены N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-N-фенилпропанамид (бензилфентанил), N-[1-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-пропан-2-ил]-N-метилгидроксиламин FLEA)

и его производные, дифенил(пирролидин-2-ил)метанол (D2PM); N-енил-1-пентил-1H-индол-3-карбоксамид и его производные. Из психотропных веществ в этот список попала группа производных хиनाзолина: нитро-метаквалон, этаквалон, хлороквалон.

Хиназолин — органическое гетероциклическое соединение, имеющее конденсированные бензольное и диазинное ядро (1) (схема 1).

Многочисленные производные хиназолина обладают уникальными химическими и фармакологическими свойствами. Среди них имеются лекарственные препараты, применяющиеся при лечении миопатии, миостении, малярии и ряда других заболеваний. Особо выделяют группу препаратов, обладающих высокой психотропной активностью [12].

Кратко рассмотрим структурные особенности хиназолина и его производных, поскольку для отнесения вещества к аналогам или производным наркотических веществ необходимо определить сходство химической структуры и свойств исследуемого вещества со структурой и свойствами наркотического препарата. Соединения, содержащие хиназолиновый цикл, в зависимости от их химического строения можно разделить на три основные группы (схема 1).

1. Первую группу (I) представляют соединения, незамещенные в гетероциклическом кольце и содержащие заместители в карбоциклическом кольце (2).
2. Вторая группа соединений (II) включает гидрированные хиназолины, например, 3,4-дигидрохинозаины (3).
3. И к третьей группе соединений (III) относятся производные, имеющие в положениях 2 и 4 хиназолинового цикла оксигруппу, расположенную рядом с атомом азота (5–7).

В настоящей работе в рамках метода V3LYP/6–31+G* исследовано геометрическое строение и термодинамическая устойчивость изомерных форм 3-(*n*-хлорфенил)-2-метилхинозаин-4(3H)-она (меклоквалона) (I) и *n*-хлоро-2-метил-3-фенилхинозаин-4(3H)-она (III), объединенных единой брутто формулой C₁₅H₁₁ClN₂O. Расчетные значения свободной энергии Гиббса (ΔG , ккал/моль), ожидаемого соотношения изомерных форм (X , Y , %) 3-(*n*-хлорфенил)-2-метилхинозаин-4(3H)-она в реакционной смеси при 298 °K представлены в таблицах 1 и 2.

В молекуле меклоквалона атом хлора в ароматическом кольце может занимать орто-, мета- и пара-положения. Согласно расчетам наиболее термодинамически предпочтительным являются мета- (9) и пара-изомеры (10) 3-(*n*-хлорфенил)-2-метилхинозаин-4(3H)-она (см. табл. 1). При 298 °K ожидаемое соотношение изомеров 9 и 10 составляет 43:54. Наименее термодинамически предпочтительным на ~1,7 ккал/моль является изомер 3-(2-хлорфенил)-2-метилхинозаин-4(3H)-она, однако, содержание данной изомерной формы в смеси можно ожидать до 3%.

Для структуры *n*-хлоро-2-метил-3-фенилхинозаин-4(3H)-она отмечается термодинамическая предпочтительность положения атома хлора по 6 и 7 положению хиназолинового цикла, ожидаемое процентное соотношение изомерных форм 12 и 13 (табл. 2) составляет ~31:69.

Таким образом, согласно расчетным оценкам в реакционной смеси 3-(*n*-хлорфенил)-2-метилхинозаин-4(3H)-она и *n*-хлоро-2-метил-3-фенилхинозаин-4(3H)-она наибольшая концентрация прогнозируется для четырех изомерных форм, термодинамическая устойчивость которых уменьшается в ряду 7-хлоро-2-метил-3-фенилхинозаин-4(3H)-он > 3-(4-хлорфенил)-2-метилхинозаин-4(3H)-он > 6-хлоро-2-метил-3-фенилхинозаин-4(3H)-он > 6-хлоро-2-метил-3-фенилхинозаин-4(3H)-он.

ЛИТЕРАТУРА

1. Степанов Н. Ф. Метод Хартри-Фока и развитие квантовой химии / Н. Ф. Степанов // Журнал физической химии, т. 73, № 10. — 1999. — с. 1727–1734.
2. Фок В. А. Начала квантовой механики. — Л.: Кубуч, 1932; 2-е изд. — М.: Наука, 1976.
3. Hohenberg P. Inhomogeneous electron gas / P. Hohenberg, W. Kohn // Phys. Rev. — 1964. — Vol. 136, № 3B. — P. B864–B871.
4. Kohn W. Self-consistent equations including exchange and correlation effects / W. Kohn, L. J. Sham // Phys. Rev. — 1965. — Vol. 140, № 4A. — P. A1133–A1138.
5. Peverati R. Quest for a universal density functional: the accuracy of density functionals across a broad spectrum of databases in chemistry and physics / R. Peverati, D. G. Truhlar // Philos. Trans. R. Soc. Lond. Math. Phys. Eng. Sci. — 2014. — Vol. 372, № 2011. — P. 20120476.
6. Becke A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior / A. D. Becke // Phys. Rev. A. — 1988. — V. 38, No. 6. — P. 3098–3100.
7. Becke A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / A. D. Becke // J. Chem. Phys. — 1993. — Vol. 98. — P. 5648–5652.
8. Lee C. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. Lee, W. Yang, R. G. Parr // Phys. Rev. B. — 1988. — V. 37. — P. 785–789.
9. Lee S. Y. Molecular structures and vibrational spectra of pyrrole and carbazole by density functional theory and conventional ab initio calculations / S. Y. Lee, B. H. Boo // J. Phys. Chem. — 1996. — Vol. 100, No. 37. — P. 15073–15078.

10. GAMESS programpackage / M. W. Schmidt, K. K. Baldrige, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. J. Su, T. L. Windus, M. Dupius, J. A. Montgomery // J. Comput. Chem. — 1993. — Vol. 14. — P. 1347–1363.
11. Федоров А. В. Правовая составляющая определения аналогов наркотических средств и психотропных веществ для целей уголовного законодательства / А. В. Федоров // Наркоконтроль. — М.: Юрист, 2012, № 3. — С. 3–18.
12. Синтез и иммунотропная активность карбонильных производных хиназолин-4(3H)-она / И. Н. Тюренков, А. А. Цибизова, М. А. Самотруева, С. А. Лужнова, А. А. Озеров, Е. Г. Глухова // Хим.-фарм. журн. — 2016. — Т. 50. — № 6. — с. 12–14.

© Ларионова Елена Юрьевна (lari555@mail.ru), Голодков Юрий Эдуардович (yrg27@mail.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Г. Иркутск