

普罗加比的量化计算研究

刘存海, 苏学军, 柳叶, 张纪磊

海军航空大学航空基础学院, 山东 烟台

Email: cunhai1118@163.com

收稿日期: 2020年11月27日; 录用日期: 2020年12月22日; 发布日期: 2020年12月29日

摘要

本文应用密度泛函理论的B3LYP方法, 在6-31+G(d,p)基组水平上对普罗加比分子进行了理论计算, 得到了分子的稳定构型及其红外光谱。分析后发现, 根据分子振动类型的不同可将红外光谱划分为(0~1000) cm^{-1} 、(1000~3000) cm^{-1} 和(3000~4000) cm^{-1} 三个区域, 由于存在简并和无红外活性的现象致使红外谱中实际谱线的数目小于简正振动的数目。

关键词

普罗加比, 密度泛函理论, 红外光谱, 红外活性

Study on the Quantitative Calculation of Progabi

Cunhai Liu, Xuejun Su, Ye Liu, Jilei Zhang

School of Basic Sciences for Aviation, Naval Aviation University, Yantai Shandong

Email: cunhai1118@163.com

Received: Nov. 27th, 2020; accepted: Dec. 22nd, 2020; published: Dec. 29th, 2020

Abstract

The progabi is studied at the 6-31+G(d,p) basis set level, using the B3LYP method of density functional theory, and the stable structure and its infra-red spectrum are gained. After researched, according to vibration modes, the infra-red spectrum of progabi mainly lies in three different regions: (0-1000) cm^{-1} , (1000-3000) cm^{-1} and (3000-4000) cm^{-1} . Because there are degeneration and non-infrared activity appearing in the spectrum, the practicable number of the spectral line is less than that of the normal modes.

Keywords

Progabi, Density Functional Theory, Infra-Red Spectrum, Infrared Activity

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Progabil 为氨基丁酸类药物, 熔点 $133^{\circ}\text{C}\sim 135^{\circ}\text{C}$, 沸点 $525.4^{\circ}\text{C} \pm 50^{\circ}\text{C}$, 水溶性 37.16 mg/L , 能直接激活 GABA 受体, 该制剂能促进药物在脑内的传递, 在中枢神经系统内外代谢成相应的酸, 最后分解为氨基丁酸。药物在口服后 2~3 小时达到血药浓度峰值。它们几乎都是通过肝脏代谢的, 相应的酸、氨基丁酸和氨基丁酸在服药几分钟后就会出现在大脑中。对癫痫、痉挛、运动障碍有较好的治疗作用。适用于癫痫、痉挛、帕金森病的治疗。在服用药物后, 部分人群易出现诸如嗜睡、眩晕、疲劳及胃肠障碍等不良反应。

本文采用定量计算的方法对制剂的结构和红外光谱特性进行了研究, 以期更好地了解药物的各种性质, 为临床减少各种副作用的发生提供指导。

2. 计算方法

高斯计算软件广泛应用于化学计算领域[1] [2] [3] [4], 它提供了多种功能密度泛函方法, 可用于计算分子能量和结构、过渡态能量和结构、化学键和反应能、红外和拉曼光谱反应路径和激发态性质[5] [6]。除分子体系外, 还可以计算溶液体系和周期体系[7] [8]。本文系统地研究了普罗加比的分子结构和红外光谱分布。我们首先用 GaussView 软件构造了普罗加比的初始结构, 然后用 Gaussian 09 在 B3LYP/3-21G 的水平上对其初始结构进行了优化, 在此基础上, 采用 B3LYP/6-31+G (D, p)对其进行了结构优化和频率计算。在频率计算中没有虚拟频率, 因此确定该构型为稳定构型。通过对频率计算结构的分析, 得到了普罗加比分子的红外振动光谱, 并对光谱中出现的谱线进行了识别, 分析了谱线的形成机理。频率计算采用 0.9613 的修正系数[9]。

3. 结果与讨论

3.1. 普罗加比分子结构

普罗加比分子的稳定构型如图 1 所示。在分子结构中共含有的 H-C、C-C、C-O、C=O、C-F、C-Cl、C-N 和 H-N 八种化学键, 分子结构不具有良好对称性。在整个分子结构中含有 2 个环状结构, 两个环状与氨基丁酸相连接, 其中一个环状结构中含有一个 F 原子和一个 O 原子, 在该环状结构中, 各化学键键长变化如图 2 所示。分析发现, 在该环状结构中, 各 C-C 键键长变化较大, 其中 2C-1C 键键长为 1.359 \AA , 3C-2C 键键长为 1.468 \AA , 4C-3C 键键长为 1.488 \AA , 5C-4C 键键长为 1.443 \AA , 6C-5C 键键长为 1.356 \AA 。在该环状结构的其他化学键长中, 31F-6C 键长最长, 为 1.356 \AA ; 而 7H-1C、8H-2C 和 9H-5C 三个 H-C 键的键长相差不大, 分别为 1.086 \AA 、 1.085 \AA 和 1.083 \AA 。

分子结构中另一个环状结构中含有一个 Cl 原子, 各化学键键长变化如图 3 所示。在所形成的 C-C 键中, 11C-10C 键键长最大, 为 1.396 \AA ; 13C-11C 键键长最小为 1.388 \AA , 而在环状结构的 C-H 键中, 14H-11C 和 18H-13C 键键长相等, 均为 1.084 \AA , 而 16H-12C 和 19H-15C 的键长也相差不大, 分别为 1.086 \AA 和

1.084 Å。

氨基丁酸通过 C-C 键与两个环状结构相联结, 其各化学键键长变化曲线如图 4 所示。在所含各 C-C 键重, 35C-32C、27C-24C 和 32C-27C 键键长均为 1.531 Å, 10C-20C 键键长为 1.486 Å, 4C-20C 键键长为 1.404 Å。在氨基丁酸的骨架结构中, 22N-20C 键键长为 1.360 Å, 37N-35C 键键长为 1.364 Å, 24C-22N 键键长为 1.460 Å。在氨基丁酸的侧链结构中, 与 37N 相连的 39H-37N 和 38H-37N 键键长分别为 1.007 Å 和 1.009 Å, 23H-22N 键键长为 1.012 Å, 25H-24C 键键长为 1.092 Å, 而 26H-24C 键键长较之略长, 为 1.099 Å; 与 27C 相连的 28H-27C 和 29H-27C 键的键长均为 1.096 Å, 与 32C 相连的 33H-32C 和 34H-32C 键键长分均为 1.097 Å, 36O-35C 键键长为 1.221 Å。

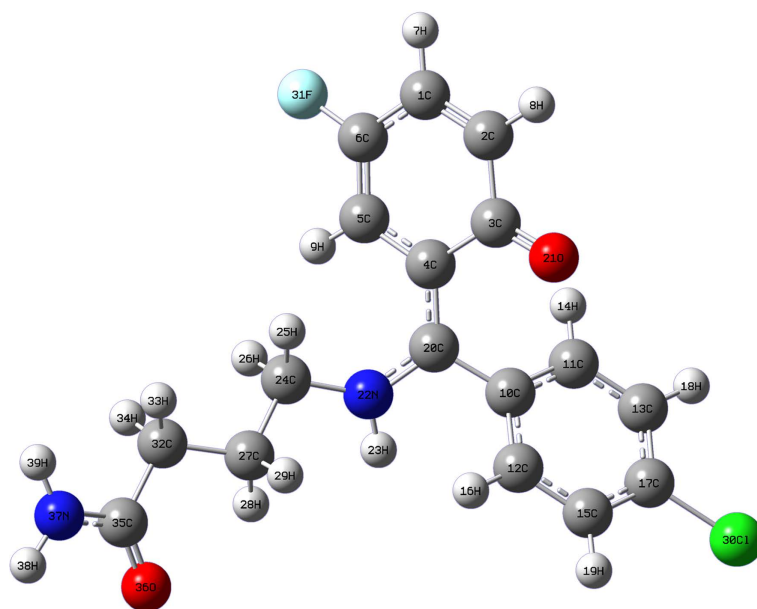


Figure 1. Stable structure of progabi

图 1. 普罗加比分子的稳定构型

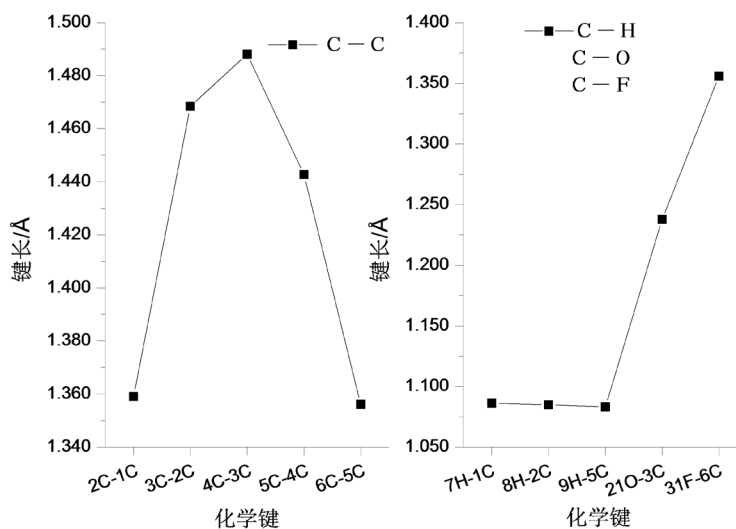


Figure 2. The variation curve of chemical bond length with the ring structure of F atom

图 2. 含 F 原子环状结构的化学键长变化曲线

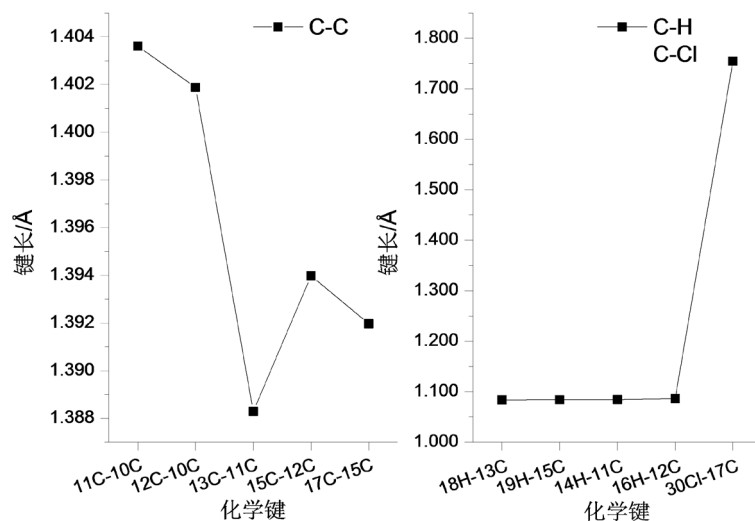


Figure 3. The variation curve of chemical bond length with the ring structure of Cl atom

图 3. 含 Cl 原子环状结构的化学键长变化曲线

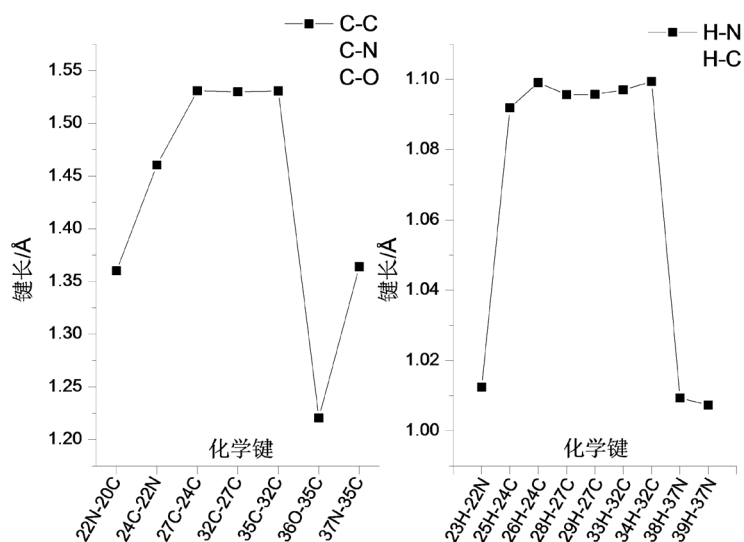


Figure 4. The variation curve of chemical bond length of side chain structure

图 4. 侧链结构的化学键长变化曲线

在整个分子结构中，各原子形成的键角相对变化关系如图 5~图 7 所示。分析发现在各形成的键角中出现了大量键角近似平等的现象。在各原子所形成的二面角中， $\angle 4C-3C-2C-1C$ 、 $\angle 5C-4C-3C-2C$ 、 $\angle 6C-5C-4C-3C$ 和 $\angle 17C-15C-12C-10C$ 四个二面角均为 0° ， $\angle 7H-1C-2C-3C$ 、 $\angle 8H-2C-1C-6C$ 和 $\angle 18H-13C-11C-10C$ 三个二面角均为 180° ，参与形成相应二面角的四个原子处于同一平面内，而 $\angle 19H-15C-12C-10C$ 、 $\angle 30Cl-17C-15C-12C$ 和 $\angle 32C-27C-24C-22N$ 三个二面角均为 179° ，参与形成该三个二面角的四个原子近似处于同一平面内。

3.2. 普罗加比分子的红外振动光谱

红外振动光谱的强度主要取决于跃迁几率，而电子的跃迁几率又取决于红外电磁波的电矢量，跃迁偶极矩[8]。与分子的永久偶极矩不同，跃迁偶极矩反应出的是振动时偶极矩变化的大小。因此，红外吸

收强度取决于偶极矩的变化。如果振子过程中偶极矩变化较大,跃迁概率较大,谱强度较强;如果偶极矩在振动过程中变化不大,跃迁概率也相应较小,红外光谱强度较低[9]。

图 8 给出了经频率分析后得到的普罗加比的红外光谱。结果表明,分子的正振动数大于光谱中实际谱线数,这主要是由于某些分子振型引起的分子偶极矩变化不大,存在简并现象。此外,红外光谱的每一谱线基本上都是由多个振动模式共同引起的[10][11][12]。根据分子振动类型的不同,可将红外振动光谱分为三个区域,即: $(0\sim 1000)\text{ cm}^{-1}$ 、 $(1000\sim 3000)\text{ cm}^{-1}$ 和 $(3000\sim 4000)\text{ cm}^{-1}$ 。

在 $(0\sim 1000)\text{ cm}^{-1}$ 区域,主要以分子内环状结构的呼吸振动、各部分的整体转动和摆动为主,最强峰出现在 90 cm^{-1} 处,这是由含 37N 的 NH_2 基团绕 35C-37N 键的整体旋转造成的。第二强峰出现在 576 cm^{-1}

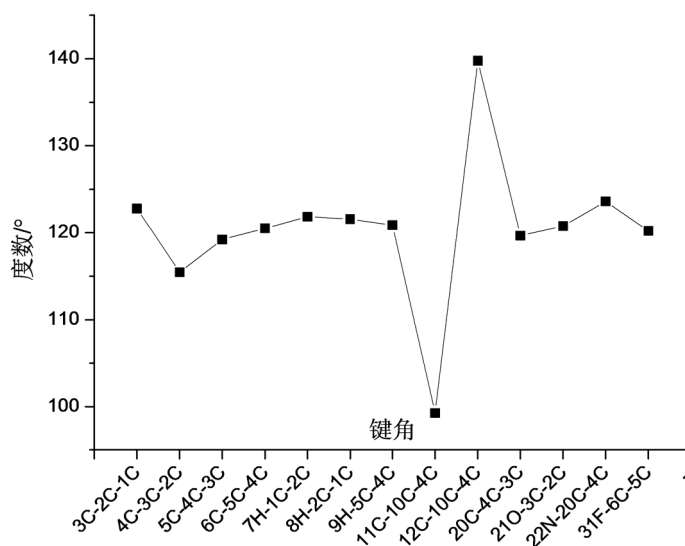


Figure 5. The variation curve of bond angle of ring structure containing F atom

图 5. 含 F 原子环状结构各键角变化曲线

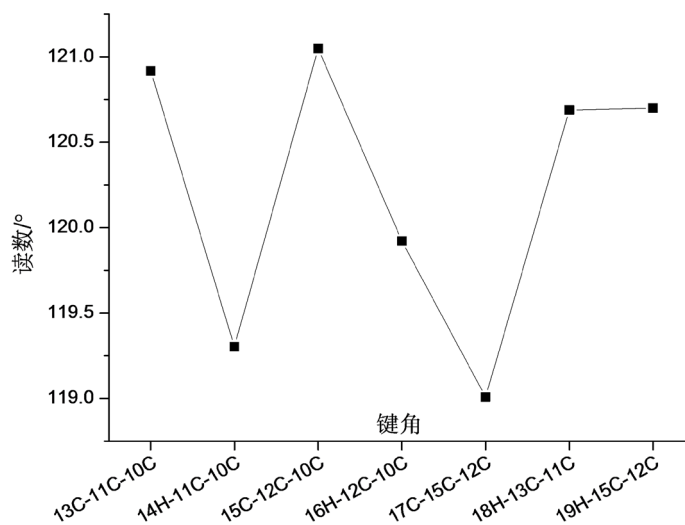


Figure 6. The variation curve of bond angles in ring structure of Cl atom

图 6. 含 Cl 原子环状结构各键角变化曲线

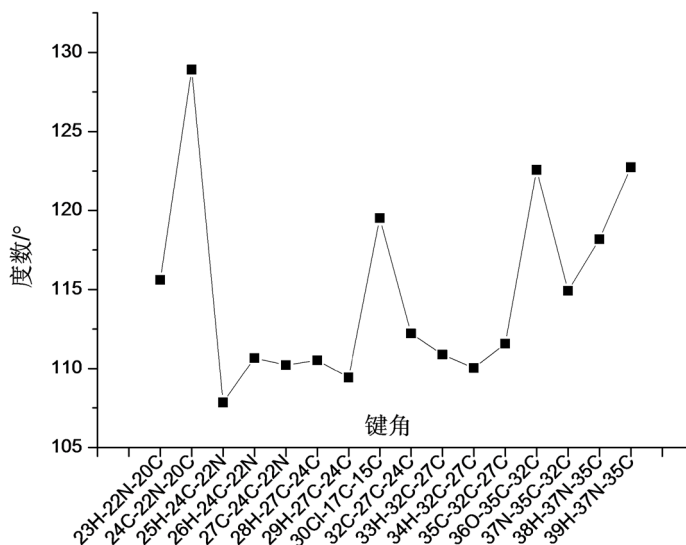


Figure 7. The variation curve of bond angle of side chain structure

图 7. 侧链结构各键角变化曲线

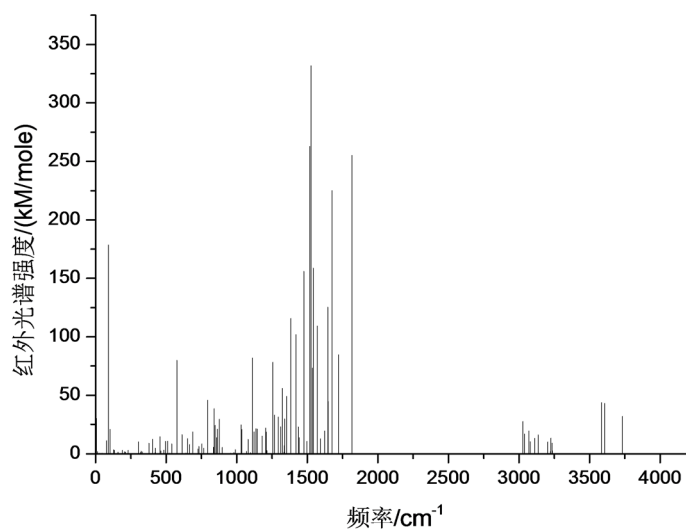


Figure 8. Infra-red spectrum of progabi

图 8. 普罗加比分子红外光谱

处, 是由双环结构的呼吸振动和 NH_2 基团整体摆动的联合振动引起的。在 795 cm^{-1} 处的振动峰是由 $35\text{C}-36\text{O}$ 和 30Cl 的复合振动引起的, 分子振动模式如图 9 所示。 841 cm^{-1} 处的振动峰值是由 7H 和 8H 左右摆动、 14H 和 18H 左右摆动、 16H 和 19H 左右摆动引起的, 分子振动模式如图 10 所示。 16H 和 19H 左右摆动和含 10C 环结构的呼吸振动在 877 cm^{-1} 处产生一个强共振峰, 而含有 1C 的环形结构的呼吸振动、 21O 和 31F 的左右摆动在 847 cm^{-1} 处引起一振动峰值。此外, 在 25 cm^{-1} 、 71 cm^{-1} 和 627 cm^{-1} 处出现了没有红外活动的现象, 这主要是因为相应的振动模式不会引起分子偶极矩的变化。 25 cm^{-1} 处的振型主要是 31F 左右摆和 21O 左右摆动的复合振动, 71 cm^{-1} 位置的振动模式主要是含 1C 和环状结构绕 $4\text{C}-20\text{C}$ 的整体转动, 而 627 cm^{-1} 位置的振动模式主要与氨基丁酸侧链结构的整体摆动相对应。在 864 cm^{-1} 位置出现了双重简并现象, 分别与 23H 和 16H 的整体摆动、 14H 和 19H 的整体摆动相对应。

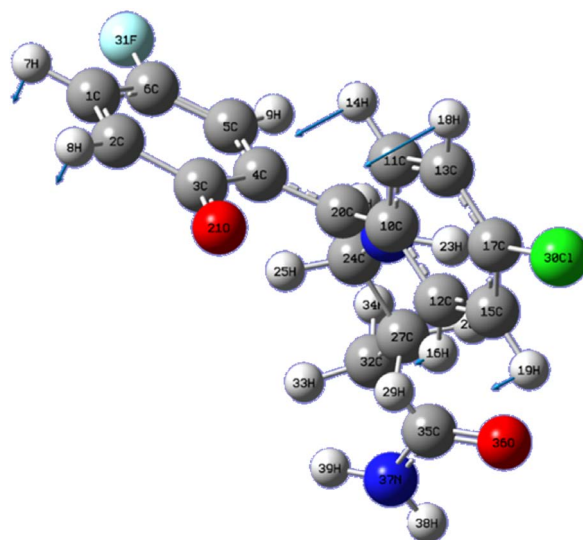


Figure 9. 795 cm^{-1} vibration mode
图 9. 795 cm^{-1} 振动模式

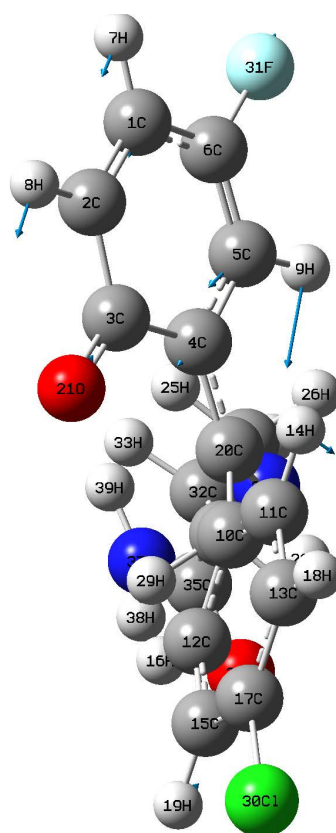


Figure 10. 841 cm^{-1} vibration mode
图 10. 841 cm^{-1} 振动模式

在 $(1000\sim 3000)\text{ cm}^{-1}$ 区域,分子的振动模式主要为面外摇摆振动、剪式振动和面内摇摆振动。光谱振动峰主要在 $(1000\sim 1850)\text{ cm}^{-1}$ 范围内,而在 $(1850\sim 3000)\text{ cm}^{-1}$ 区域没有共振峰出现,其中区域的最强峰出现在 1527 cm^{-1} 位置,是由含28H和29H的剪式振动引起地,它也是整个红外光谱的最强峰,分子振动

模式如图 11 所示。区域次强峰出现在 1517 cm^{-1} 位置，它是由 25H 和 26H 的剪式振动，以及 28H 和 29H 的剪式振动的复合振动引起地，它也是红外光谱的次强峰，分子振动模式如图 12 所示。而 25H 和 26H 的剪式振动，以及 28H 和 29H 的剪式振动的复合振动在 1542 cm^{-1} 位置也引起一振动峰，但 28H 和 29H 剪式振动的振动强度较 1517 cm^{-1} 位置的对应的 28H 和 29H 剪式振动强度低，分子振动模式如图 13 所示。 1817 cm^{-1} 位置振动峰是由 38H 和 39H 的剪式振动引起地，25H 的面内摇摆振动和 26H 的面外摇摆振动的复合振动在 1676 cm^{-1} 位置引起一较强共振峰；在 1476 cm^{-1} 位置的振动峰是由 33H 和 34H 的面内摇摆振动引起地， 1645 cm^{-1} 位置的共振峰是由 38H 和 39H 的剪式振动引起地，振动模式如图 14 所示。28H 和 29H 的面外摇摆振在 1384 cm^{-1} 位置引起一较强共振峰。25H 和 26H 的面内摇摆振动和在 1571 cm^{-1} 位置引起一共振峰。 1418 cm^{-1} 位置谱峰是由 38H 和 39H 的扭曲振动和 33H 和 34H 的面外摇摆振动的复合振动引起地。33H 和 34H 的扭曲振动和 28H 和 29H 的剪式振动的符合振动在 1721 位置引起一较强共振峰。

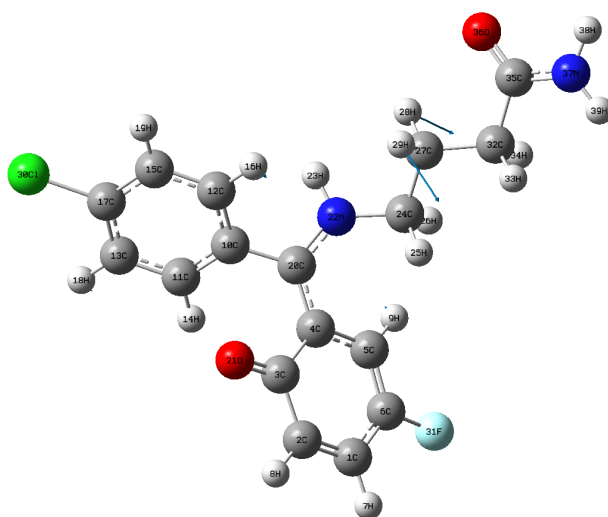


Figure 11. 1527 cm^{-1} vibration mode
图 11. 1527 cm^{-1} 振动模式

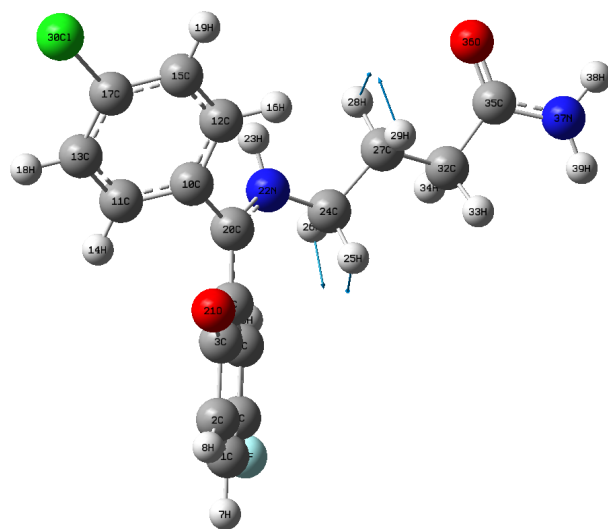


Figure 12. 1517 cm^{-1} vibration mode
图 12. 1517 cm^{-1} 振动模式

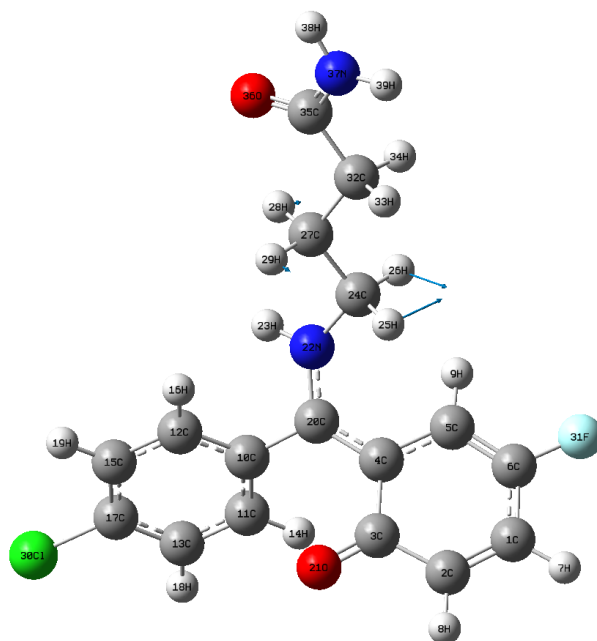


Figure 13. 1542 cm^{-1} vibration mode
图 13. 1542 cm^{-1} 振动模式

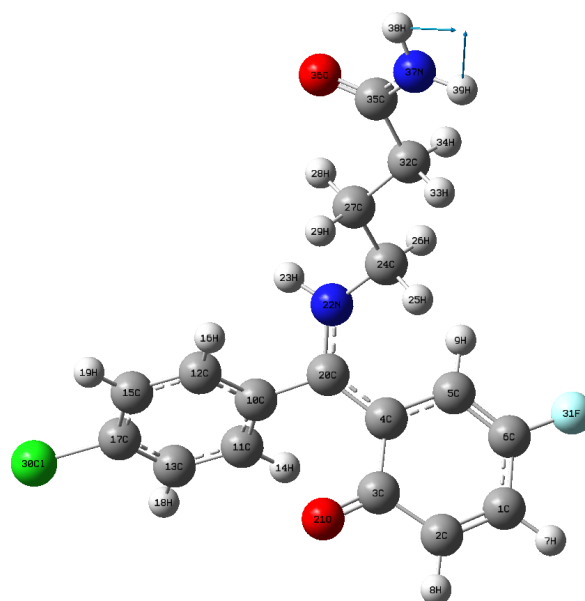


Figure 14. 1645 cm^{-1} vibration mode
图 14. 1645 cm^{-1} 振动模式

此外, 在该区域的 1214 cm^{-1} 、 1070 cm^{-1} 、 1098 cm^{-1} 和 1334 cm^{-1} 四个位置的谱峰出现了无红外活性的现象, 其中 1214 cm^{-1} 位置振动峰是由 16H、19H 的剪式振动和 14H、18H 的剪式振动的复合振动引起地, 1070 cm^{-1} 位置的振动峰是由 33H 和 34H 的面外摇摆振动、28H 和 29H 的面外摇摆振动和 25H 和 26H 的面外摇摆振动的复合振动引起地, 1098 cm^{-1} 位置振动峰主要是由 33H 和 34H 的扭曲振动引起地, 而 1334 cm^{-1} 位置共振峰是由 14H、18H 面内摇摆振动及 16H 和 19H 的面内摇摆振动的复合振动造成地。在 1721

cm^{-1} 位置出现了双重简并现象，其分别与 25H、26H 的扭曲振动和 33H 和 34H 的扭曲振动的复合振动，以及 25H、26H 的扭曲振动和 7H、8H 的面外摇摆振动的复合振动相对应。

在 $(3000\sim 4000)\text{cm}^{-1}$ 区域，分子振动均为伸缩振动，该区域共振峰数量偏少，强度也较低。区域中的最强峰出现在 3584cm^{-1} 位置，它是由 23H 的对称伸缩振动引起地，分子振动模式如图 15 所示。区域次强峰出现在 3606cm^{-1} 位置，其对应的分子振动模式主要是 38H 和 39H 的对称伸缩振动，分子振动模式如图 16 所示。在 3733cm^{-1} 位置出现的共振峰主要是由 38H 和 39H 的反对称伸缩振动引起地，其分子振动模式如图 17 所示。26H 和 34H 的伸缩振动在 3028cm^{-1} 位置引起一较强共振峰，而 28H 和 29H 的对称伸缩振动在 3069cm^{-1} 位置引起一共振峰，分子振动模式如图 18 所示。 3038cm^{-1} 位置出现的共振峰主要是由 33H 和 34H 的对称伸缩振动引起地， 3136cm^{-1} 位置出现的共振峰主要是由 25H 的伸缩振动引起

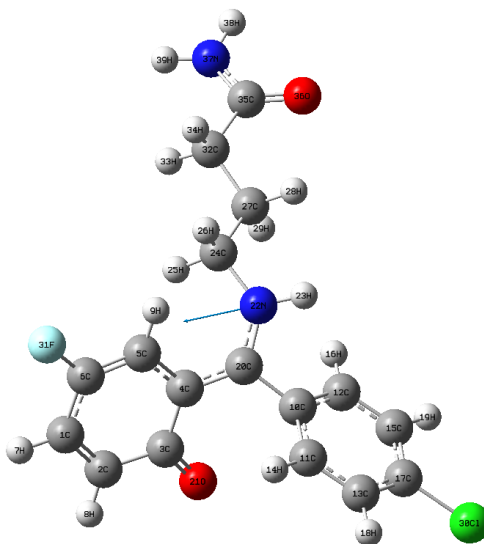


Figure 15. 3584cm^{-1} vibration mode
图 15. 3584cm^{-1} 振动模式

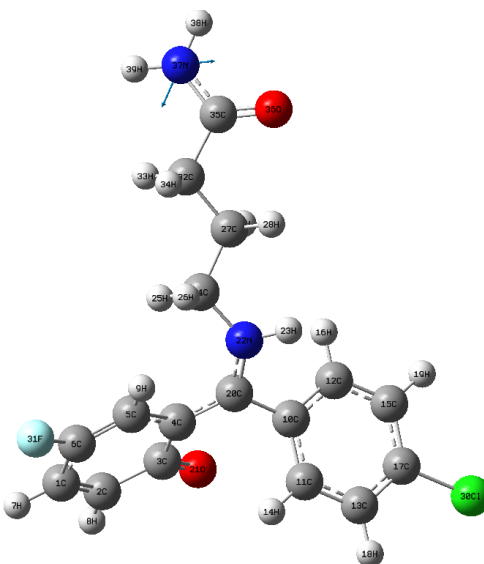


Figure 16. 3606cm^{-1} vibration mode
图 16. 3606cm^{-1} 振动模式

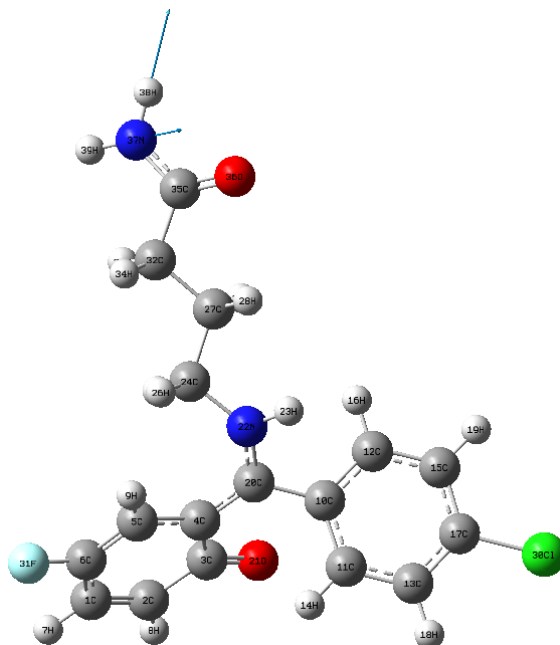


Figure 17. 3733 cm^{-1} vibration mode
图 17. 3733 cm^{-1} 振动模式

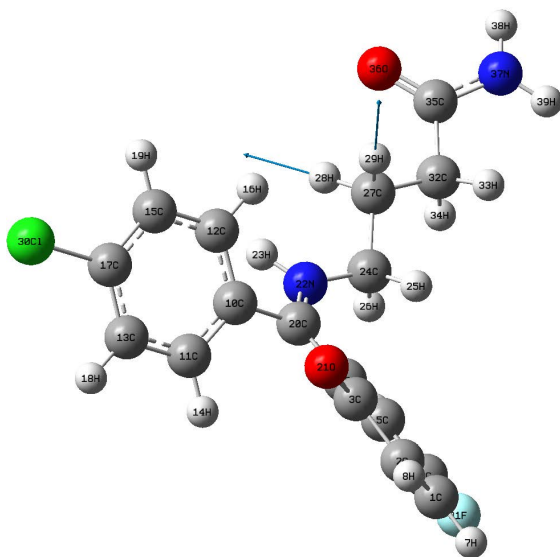


Figure 18. 3069 cm^{-1} vibration mode
图 18. 3069 cm^{-1} 振动模式

地，而 3226 cm^{-1} 位置出现的共振峰主要是由 7H 和 8H 的对称伸缩振动引起地。28H 和 29H 的反对称伸缩振动在 3110 cm^{-1} 位置引起一共振峰，34H 和 34H 的反对称伸缩振动在 3078 cm^{-1} 位置引起一共振峰，7H 的伸缩振动在 3204 cm^{-1} 位置引起一共振峰。此外， 3226 cm^{-1} 位置出现了无红外活性的现象，其振动模式主要为 14H 和 18H 的反对称伸缩振动。

4. 结论

本文利用 Gaussian 计算软件在 B3LYP/6-31 + G (d, p)水平上确定出了普罗加比分子的稳定构型，并

通过频率计算析的方法得到了普罗加比分子的红外振动光谱。对分子结构特点进行了详细的分析, 然后对红外光谱中的谱线进行了指认归属。研究发现, 普罗加比分子的红外振动光谱可划分为(0~1000) cm^{-1} 、(1000~3000) cm^{-1} 和(3000~4000) cm^{-1} 三个区域, 每个区域中的谱线所对应的分子振动模式有所不同, 其中在(0~1000) cm^{-1} 区域, 振动主要为环状结构的呼吸振动、各部分的整体转动和摆动, 而在(1000~3000) cm^{-1} 区域, 分子的振动模式主要为分子的弯曲振动, 该区域存在有光谱的最强峰和次强峰; 在(3000~4000) cm^{-1} 区域, 振动类型均为伸缩振动。此外, 光谱中存在无红外活性和简并现象, 致使实际光谱数量比实际数量少。

参考文献

- [1] 陈晓岚, 张守仁, 屈凌波, 等. 新型白杨素-7-氨基磷酸酯衍生物的合成与波谱学研究[J]. 波谱学杂志, 2009, 26(2): 239-246.
- [2] 张伏龙. 硅锗杂硫烯酮及其相关分子的量子化学计算研究[J]. 甘肃联合大学学报(自然科学版), 2008(06): 135-139.
- [3] Becke, D.A. (1988) Density-functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior. *Physical Review A*, **38**, 3098-3102. <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.38.3098>
- [4] Miehlich, B., Savin, A., Stoll, H., et al. (1989) Results Obtained with the Correlation Energy Density Functionals of Becke and Lee, Yang and Parr. *Chemical Physics Letters*, **157**, 200-206. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(89\)87234-3](https://doi.org/10.1016/0009-2614(89)87234-3)
- [5] 刘存海, 柳叶, 等. 美托洛尔的密度泛函理论研究[J]. 应用物理, 2019(5): 217-225.
- [6] 刘存海, 柳叶, 等. 对乙酰氨基的密度泛函理论研究[J]. 化学工程师, 2019(5): 21-24.
- [7] 梁瑞玲, 李刚, 张耀光. 三聚氰胺和三聚氰酸的密度泛函理论研究[J]. 科技传播, 2010(18): 88-91.
- [8] 张李东, 谢代前. 碳酸脱氢酶催化中质子转移机理的密度泛函理论[J]. 科学通报, 2005(18): 72-75.
- [9] Wong, M.W., Wiberg, K.B. and Frisch, M.J. (1991) Hartree-Fock Second Derivatives and Electric Field Properties in a Solvent Reaction Field: Theory and Application. *The Journal of Chemical Physics*, **95**, 8991-8996. <https://doi.org/10.1063/1.461230>
- [10] 柳叶, 刘存海, 等. 精氨酸的密度泛函理论研究[J]. 应用物理, 2019(2):94-100.
- [11] 刘存海, 柳叶, 等. 苯基亚磷酸甲酯的量化计算研究[J]. 现在物理, 2019(2): 88-95.
- [12] 柳叶, 刘存海, 等. 奥司他韦的密度泛函理论研究[J]. 物理化学进展, 2019(2): 29-39.