

Введение Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) являются мощным инструментом химиков в исследовании структуры широкого круга химических соединений [1-5]. Такие параметры спектров, как константы ядерного магнитного экранирования и зависящие от них химические сдвиги на отдельных ядрах (^1H , ^{13}C , ^{31}P и др.), могут быть рассчитаны в рамках методов квантовой химии, что очень важно для моделирования и прогноза новых молекулярных структур. Особенно это важно для бурно развивающейся на сегодняшний день супрамолекулярной химии, изучающей большие молекулярные системы, образующиеся по механизму “гость-хозяин” [6-19]. Наряду с обычными химическими сдвигами значительный интерес представляют так называемые не зависящие от ядер химические сдвиги (nucleus-independent chemical shifts или NICS), предложенные Шлейером и сотр. [20,21]. В этом случае рассчитываются абсолютные константы магнитного экранирования не на ядрах, а в центрах колец (например, углеводородных) с помощью квантово-химических методов. Если сопоставить их с обычными химическими сдвигами в спектрах ЯМР, то знаки NICS принимаются обратными. В теоретическом плане они используются как эффективный зонд на ароматичность: отрицательные NICS означают ароматичность, а положительные - антиароматичность. Примеры квантово-химических расчетов NICS для ряда типичных углеводородных колец приведены в [20], а в работе [22] рассчитаны NICS для исследования ароматичности хлорированных фуллеренов. Вполне очевидно, что большое значение имеет выбор надежного метода квантово-химического расчета и атомного базиса для сопоставления экспериментальных и теоретических результатов. Именно такая задача была поставлена нами в данной работе. В качестве молекулы для квантово-химических расчетов химических сдвигов на ядрах ^{13}C и ^1H нами была выбрана молекула ибупрофена по той причине, что в ней имеются атомы углерода с различным локальным окружением (ароматический, алифатический и кислотный). Ибупрофен известен как лекарственное средство, нестероидный противовоспалительный препарат из группы производных пропионовой кислоты, который обладает болеутоляющим и жаропонижающим действием. Как химическое вещество, он представляет собой белый кристаллический порошок, практически нерастворимый в воде, но хорошо растворимый в органических растворителях, например, в этаноле. Кристаллический ибупрофен имеет кислотную форму (IBU-A) и форму натриевой соли (IBU-S), которая является рацемической смесью R- и S-энантиомеров. В работе [23] приведены для обеих форм ибупрофена экспериментальные спектры твердотельного ЯМР высокого разрешения и химические сдвиги на ядрах ^{13}C и ^1H , которые использованы нами для сравнения с теоретически рассчитанными значениями. В своих расчетах мы ограничились рассмотрением только кислотной формы IBU-A, молекула которой показана на рисунке 1. Рис. 1 - Структура молекулы ибупрофена. Атомы углерода пронумерованы в порядке убывания их химических сдвигов $d(^{13}\text{C})$

Методика исследования Квантово-химические расчеты химических сдвигов ядер ^{13}C и ^1H проводились с помощью программного пакета GAUSSIAN09 [24] с применением калибровочно-инвариантных атомных орбиталей (GIAO) в рамках теории функционала плотности в трех версиях функционала: B3LYP (гибридный обменный трехпараметрический функционал Бекке [25] и нелокальный корреляционный функционал Ли, Янга и Парра [26]), обменно-корреляционный функционал PBE [27], а также гибридный функционал ω B97X, включающий дальнедействующие поправки [28]. В качестве атомных базисов использовались стандартные двухкратно и трехкратно валентно-расщепленные базисы Попла (6-31G(d) и 6-311G(d)), а также их варианты, дополненные диффузными гауссовыми функциями и различными поляризационными орбиталями [24], электронно-коррелированный базисный набор Даннинга (DZ-уровень) aug-cc-pvdz, включающий диффузные примитивные гауссианы [29], а также трехкратно валентно-расщепленный базис TZVP Алрича и сотр. [30]. Наш выбор этих базисных наборов основан на следующих соображениях. Так, применение валентно-расщепленных базисов дает хорошие результаты в расчетах электронных статических поляризуемостей молекул, например, ферроценов и кобальтоценов [31], электронно-коррелированные атомные базисы aug-cc-pvdz - в расчетах сольватационных параметров [32-35], а базисы Алрича хорошо зарекомендовали себя в расчетах молекулярных магнитных характеристик (см., например, [36-39]). Квантово-химические расчеты проводились с полной оптимизацией молекулярной геометрии. Поскольку в работе [23] не указан эталон, относительно которого измерялись химические сдвиги, мы использовали в качестве такового тетраметилсилан $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$, который обычно принято использовать при измерении химических сдвигов для нерастворимых в воде соединений, каким является ибупрофен. В качестве химических сдвигов трех метильных атомов водорода принимались их усредненные значения. Результаты и обсуждение В таблице 1 приведены результаты расчетов химических сдвигов $d(^{13}\text{C})$, полученные на уровне B3LYP с применением целого ряда двухкратно и трехкратно валентно-расщепленных базисов для структуры оптимизированной структуры ибупрофена (рисунок). Как видно, вполне удовлетворительное согласие теоретических и экспериментальных значений $d(^{13}\text{C})$ наблюдается на уровне B3LYP/6-311+G(d,p) и выше. При этом учет диффузных гауссовых функций на атомах H практически не влияет на результаты расчетов. Более заметные различия между теорией и экспериментом имеют место для метильных атомов углерода C11, C12 и C13. Поскольку метильные группы способны практически безбарьерно вращаться вокруг связей C-C, то в кристаллическом ибупрофене они могут довольно легко подстраиваться под влияние кристаллического окружения. Так как экспериментальные данные относятся к кристаллическому ибупрофену, а расчеты выполнены для газофазной молекулы, то указанные выше различия можно в определенной

степени объяснить эффектами кристаллической упаковки. В таблице 1 значения, наиболее близкие к экспериментальным, выделены жирным шрифтом. Видно, что не наблюдается общей закономерности улучшения результатов d(13C) для всех углеродных атомов по мере расширения атомного базиса, и вполне удовлетворительные результаты, как уже отмечалось, получаются на уровне B3LYP/6-311+G(d,p) и выше. Без учета результатов для метильных атомов C относительная погрешность в расчете d(13C) составляет около 4 % и менее. В таблице 2 приведены результаты расчетов d(13C), полученные при использовании трех различных функционалов плотности (B3LYP, PBE и ωB97X) и двух атомных базисов (aug-cc-pvdz и 6-311++G(d,p)). В этом случае теоретические результаты в целом также оказываются удовлетворительными и не сильно зависящими от типа функционала и атомного базиса. Из сравнения результатов можно видеть, что несколько более лучшее согласие теории и эксперимента наблюдается при использовании атомного базиса TZVP [30], который, как уже отмечалось выше, довольно хорошо описывает делокализацию электронной плотности в молекулярных системах. По-видимому, это свойство оказывается важным при описании электронной плотности в ближайшем окружении атома и, соответственно, эффектов магнитного экранирования. Что касается типа функционала, то с небольшим преимуществом выделяется функционал ωB97X [28], учитывающий поправки на дальнodelействующие взаимодействия. Рассчитанные в рамках тех же комбинаций функционал/базис химические сдвиги d(1H) на ядрах атомов водорода приведены в таблице 3. Полученные значения отличаются между собой столь незначительно, что их можно считать практически одинаковыми независимо от функционала и атомного базиса с учетом возможного влияния кристаллической упаковки (см. выше). В целом (за некоторым исключением) наблюдается прекрасное согласие теории и эксперимента. В то время как для атомов H(C12) и H(C13) рассчитанные значения d(1H) практически совпадают с экспериментальными, для атома H(C11) наблюдаются более заметные различия, что, по-видимому, можно объяснить возможным особым локальным окружением метильной группы атома C11 в кристаллической упаковке.

Таблица 1 - Химические сдвиги d(13C) (в миллионных долях) в молекуле ибупрофена (рис. 1), рассчитанные методом функционала плотности B3LYP с использованием различных валентно-расщепленных атомных базисов

Функционал/базис	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13
B3LYP/6-31G(d)	159,0	125,7	128,6	116,8	113,4	118,1	116,2	39,6	39,7	28,7	18,6	14,3	16,2
B3LYP/6-31G(d,p)	161,2	127,9	130,7	118,9	114,7	119,5	117,6	40,5	41,0	29,8	18,9	14,6	16,4
B3LYP/6-31+G(d,p)	166,0	131,9	134,5	120,1	116,7	121,9	119,6	43,3	43,4	32,5	20,4	16,1	18,0
B3LYP/6-31++G(d,p)	165,4	131,3	133,9	119,6	116,3	121,4	119,4	42,7	43,1	32,3	20,0	15,6	17,5
B3LYP/6-311G(d)	176,3	141,3	143,9	128,8	125,7	130,2	128,3	44,5	44,3	34,2	20,9	16,5	18,3
B3LYP/6-311G(d,p)	176,0	141,8	144,0	129,6	126,5	130,9	129,1	44,9	44,6	34,2	20,9	16,5	18,3
B3LYP/6-311+G(d,p)	178,3	143,8	146,1	131,8	128,6	133,8	131,9	46,1	46,0	36,4	22,1	17,7	19,5

141,8 144,8 130,1 127,0 131,5 129,7 45,2 45,3 34,4 21,2 16,7 17,6 8 B3LYP/6-311++G(d,p) 178,4 142,0 144,9 130,2 127,1 131,7 129,8 45,3 45,4 34,5 21,2 16,8 17,6 9 B3LYP/6-311+G(2d,p) 178,8 141,1 144,3 129,2 126,3 130,7 128,9 44,6 45,0 34,1 20,5 16,1 17,8 10 B3LYP/6-311++G(2d,p) 178,4 141,4 144,5 129,2 126,4 131,0 129,0 44,8 45,1 34,2 20,7 16,2 17,9 11 B3LYP/6-311+G(2d,2p) 178,5 141,1 144,4 129,5 126,6 131,0 129,2 45,0 45,2 34,1 20,8 16,2 18,0 12 B3LYP/6-311++G(2d,2p) 178,5 141,6 144,5 129,4 126,6 131,0 129,1 45,0 45,2 34,1 20,8 16,2 18,0 13 B3LYP/6-311+G(df,pd) 178,6 141,8 144,8 130,4 127,3 131,8 129,9 45,5 45,5 34,5 21,5 17,0 18,6 14 B3LYP/6-311++G(df,pd) 178,6 142,1 144,9 130,6 127,4 132,1 130,0 45,7 45,7 34,7 21,6 17,2 18,8 15 B3LYP/6-311+G(2df,pd) 178,6 140,7 144,2 129,5 126,6 131,1 129,2 44,6 44,8 33,8 20,5 16,1 17,8 16 B3LYP/6-311++G(2df,pd) 178,7 141,1 144,3 129,5 126,7 131,3 129,3 44,8 44,9 33,8 20,8 16,4 18,0 17 B3LYP/6-311+G(3d,2p) 178,7 141,9 144,9 129,9 126,8 131,5 129,6 45,8 45,4 34,6 21,2 16,7 18,5 18 B3LYP/6-311++G(3d,2p) 178,7 141,6 144,9 129,8 126,8 131,5 129,5 45,3 45,3 34,6 21,1 16,6 18,4 19 B3LYP/6-311+G(3df,2p) 179,1 142,1 145,1 130,0 126,8 131,6 129,7 45,7 45,4 34,5 21,5 17,0 18,7 20 B3LYP/6-311++G(3df,2p) 179,1 142,1 145,1 130,0 126,8 131,6 129,7 45,7 45,3 34,6 21,5 17,0 18,7 21 B3LYP/6-311+G(3d,3p) 179,1 142,1 145,0 130,0 126,8 131,6 129,7 45,4 45,5 34,8 21,2 16,8 18,5 22 B3LYP/6-311++G(3d,3p) 179,0 142,0 145,0 129,9 126,8 131,6 129,6 45,3 45,4 34,8 21,2 16,7 18,4

Эксперимент 183,2 137,2 142,0 132,3 126,7 129,0 130,8 46,0 44,2 32,6 25,1 22,0 15,4 Таблица 2 - Химические сдвиги d(13C) (в миллионных долях) в молекуле ибупрофена (рис. 2), рассчитанные в рамках теории функционала плотности с использованием трех типов функционала и трех атомных базисов N

Функционал/базис	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13
1 B3LYP/aug-cc-pvdz	172,0	136,1	138,9	122,9	120,2	124,0	122,1	44,7	44,3	35,2	20,4	15,6	18,0
2 PBE/aug-cc-pvdz	169,0	133,3	135,4	120,5	117,6	121,9	119,9	45,4	44,4	35,2	20,2	15,3	17,6
3 ωB97X/aug-cc-pvdz	172,9	136,9	139,6	125,3	122,2	126,3	124,6	43,0	42,1	31,7	20,1	16,2	17,4
4 B3LYP/6-311++G(d,p)	178,4	142,0	144,9	130,2	127,1	131,7	129,8	45,3	45,4	34,5	21,2	16,8	17,6
5 PBE/6-311++G(d,p)	173,6	138,6	140,8	127,5	123,8	128,8	126,7	46,3	45,5	34,8	21,1	16,6	17,5
6 ωB97X/6-311++G(d,p)	177,1	141,5	144,5	131,5	128,2	132,7	130,5	43,5	42,7	30,6	20,9	17,2	17,0
7 B3LYP/TZVP	178,8	142,3	145,2	130,4	126,9	131,4	129,1	44,9	44,8	33,9	20,8	16,4	17,3
8 PBE/TZVP	175,7	139,5	141,7	127,5	123,8	128,9	126,3	45,8	45,0	34,3	20,6	16,2	17,3
9 ωB97X/TZVP	179,3	142,4	145,7	132,2	128,8	133,4	130,9	43,3	42,1	30,1	20,7	17,0	17,0

Эксперимент 183,2 137,2 142,0 132,3 126,7 129,0 130,8 46,0 44,2 32,6 25,1 22,0 15,4 Таблица 3 - Химические сдвиги d(1H) (в миллионных долях) в молекуле ибупрофена (рис. 1),

рассчитанные в рамках теории функционала плотности с использованием трех типов функционала и трех атомных базисов N

Функционал/базис	H(C4)	H(C5)	H(C6)	H(C7)	H(C8)	H(C9)	H(C10)	H(C11)	H(C12)	H(C13)
1 B3LYP/aug-cc-pvdz	7,1	7,4	7,0	7,1	1,7/2,6	3,3	1,4	0,4	0,8	1,1
2 PBE/aug-cc-pvdz	7,0	7,3	6,9	7,0	1,7/2,6	3,5	1,5	0,4	0,8	1,1
3 ωB97X/aug-cc-pvdz	7,2	7,5	7,1	7,2	1,7/2,5	3,3	1,2	0,3	0,9	1,1

4 B3LYP/6-

311++G(d,p) 7,2 7,4 7,1 7,1 1,8/2,7 3,4 1,5 0,5 0,9 1,2 5 PBE/6-311++G(d,p) 7,1 7,4
 7,0 7,0 1,8/2,7 3,5 1,6 0,5 0,9 1,2 6 ω B97X/6-311++G(d,p) 7,3 7,6 7,2 7,3 1,8/2,6 3,3
 1,4 0,5 0,9 1,2 7 B3LYP/TZVP 7,1 7,3 7,0 7,1 1,7/2,6 3,3 1,5 0,5 0,8 1,1 8 PBE/TZVP 7,0
 7,3 6,9 7,0 1,7/2,7 3,4 1,7 0,4 0,8 1,1 9 ω B97X/TZVP 7,2 7,5 7,2 7,2 1,7/2,6 3,2 1,4 0,5
 0,8 1,2 Эксперимент 7,6 8,5 6,5 6,6 2,1/2,7 2,6 1,8 1,2 1,1 1,0 Заключение

Квантово-химические расчеты химических сдвигов на ядрах ^{13}C и ^1H молекулы ибупрофена в газовой фазе с применением калибровочно-инвариантных атомных орбиталей (GIAO) в рамках теории функционала плотности в трех версиях функционала (B3LYP, PBE и ω B97X) и с использованием валентно-расщепленных атомных базисов 6-31G(d) и 6-311G(d), дополненных диффузными гауссовыми функциями и набором поляризационных орбиталей, электронно-коррелированного базиса aug-cc-pvdz, а также трехкратно валентно-расщепленного базиса TZVP, дают следующие результаты. Для валентно-расщепленных атомных базисов в комбинации с широко используемым функционалом B3LYP вполне удовлетворительное согласие теории эксперимента наблюдается для уровня B3LYP/6-311++G(d,p) и выше. Среди использованных атомных базисов несколько более близкие к экспериментальным значениям химических сдвигов дает базис TZVP, а из использованных функционалов - функционал ω B97X, учитывающий дальнодействующие поправки. Таким образом, расчетный уровень ω B97X/TZVP можно рекомендовать с некоторым преимуществом для квантово-химических расчетов химических сдвигов на ядрах ^{13}C и ^1H в молекулах с ароматическими, алифатическими и кислотными атомами углерода.