



## Оригинальные статьи

Научная статья

УДК 544.18

<https://doi.org/10.17308/kcmf.2024.26/12214>**Квантово-химическое исследование молекулярных взаимодействий, электронных свойств и реакционной способности моноаминных нейромедиаторов в различных состояниях протонирования**Ю. Х. Азиз<sup>1</sup>, Х. А. Осман<sup>2</sup>, Р. А. Омер<sup>2,3</sup>, А. Ф. Кадер<sup>2✉</sup><sup>1</sup>Университет Халабджи, колледж естественных наук, кафедра физики, Халабджа, Ирак<sup>2</sup>Университет Коя, факультет науки и здравоохранения, кафедра химии, бульвар Даниэля Миттеранна, Коя КОУ45, Курдистан, Ирак<sup>3</sup>Университет знаний, фармацевтический колледж, кафедра фармацевтики Эрбиль 44001, Ирак**Аннотация**

Амфетамин, дофамин, норэпинефрин, серотонин и триптамин представляют собой группу моноаминных нейромедиаторов, регулирующих различные функции мозга. В данной работе представлены результаты исследования особенностей структурных, энергетических и оптических свойств указанных соединений в протонированном, депротонированном и нейтральном состоянии, полученные квантово-химическими методами. Исследование нековалентных взаимодействий (noncovalent interactions, NCI) и приведенного градиента плотности (reduced density gradient, RDG) показало слабое межмолекулярное взаимодействие и распределение электронной плотности. Значения RDG варьируются от 0.12 до 0.43, что указывает на разную степень отталкивания и притяжения. Также в рамках квантовой теории атомов в молекулах методом функционала плотности (B3LYP) были исследованы водородные связи, их прочность и характер. Количественное определение, выполнявшееся с использованием значений  $\nabla^2 \rho(r)$ ,  $H(r)$  и значений плотности энергии, показало варьирование значений Хартри/Бор3 в пределах от  $-0.014$  до  $0.026$ , что свидетельствует о ковалентных или электростатических взаимодействиях. Было проведено сравнение соединений на основании их физических и химических характеристик, таких как площадь полярной поверхности (в диапазоне от  $41.81$  до  $86.71 \text{ \AA}^2$ ), связи, способные к вращению (которые идентичны), и средство к протону (показатель стабильности). Анализ структур Льюиса и натуральный анализ заселенностей (natural bond orbital, NBO) выявили наличие резонансной делокализации и делокализации электронов. Кроме того, изучение молекулярных орбиталей (МО) показало, что протонирование и депротонирование могут существенно менять электронные характеристики, в том числе энергию высшей занятой молекулярной орбитали (НОМО) и низшей незанятой молекулярной орбитали (LUMO), ширину запрещенной зоны, а также форму и размер долей орбиталей. Также оценивали нелинейные оптические свойства в зависимости от индексов поляризуемости и гиперполяризуемости в пределах от  $2.267$  ат.ед. (дофамин) до  $7.891$  ат.ед. (протонированный серотонин). Эти свойства указывают на возможность применения этих соединений в оптических устройствах.

**Ключевые слова:** квантовая химия, молекулярные взаимодействия, моноаминные нейромедиаторы, электронные свойства и состояния протонирования

**Благодарности:** Авторы выражают благодарность заведующим кафедрами химии университета Коя за оказанную поддержку.

**Для цитирования:** Азиз Ю. Х., Осман Х. А., Омер Р. А., Кадер А. Ф. Квантово-химическое исследование молекулярных взаимодействий, электронных свойств и реакционной способности моноаминных нейромедиаторов в различных состояниях протонирования. *Конденсированные среды и межфазные границы*. 2024;26(3): 379–406. <https://doi.org/10.17308/kcmf.2024.26/12214>

**For citation:** Azeez Y. H., Othman Kh. A., Omer R. A., Qader A. F. Probing molecular interactions, electronic properties, and reactivity of monoamine neurotransmitters in different protonation states via quantum chemical investigation. *Condensed Matter and Interphases*. 2024;26(3): 379–406. <https://doi.org/10.17308/kcmf.2024.26/12214>

✉ Арьян Ф. Кадер, [aryan.qader@koyauniversity.org](mailto:aryan.qader@koyauniversity.org)

© Азиз Ю. Х., Осман Х. А., Омер Р. А., Кадер А. Ф., 2024



Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

## 1. Введение

Амфетамины, принадлежащие к классу психоактивных соединений, оказывают глубокое воздействие на центральную нервную систему. Примечательно, что амфетамин, являясь мощным стимулятором, вызывает высвобождение ключевых нейромедиаторов, а именно дофамина, норэпинефрина и серотонина, которые оказывают существенное влияние на настроение, внимание и физиологические процессы. Дофамин отвечает за проявление удовольствия, норэпинефрин – за концентрацию внимания, а серотонин способствует эмоциональному благополучию. Триптамин, также являясь нейромедиатором, играет важную роль в когнитивных процессах, восприятии, нормальном функционировании мозга и обеспечивает действие психоактивных веществ [1–5]. Нековалентные взаимодействия (noncovalent interactions, NCI), обеспечивающие слабые межмолекулярные силы, имеют огромное значение в химии, биологии и материаловедении, в частности, при разработке лекарственных препаратов, способствующих оптимальному взаимодействию [6]. Недавние успехи в таких методологиях, как анализ приведенного градиента плотности (reduced density gradient, RDG) и индекс нековалентного взаимодействия, имеют решающее значение для расшифровки этих взаимодействий и усиления целенаправленного связывания лекарственного препарата с мишенью для улучшения терапевтического эффекта. Метод приведенного градиента плотности, в основе которого лежит понятие электронной плотности, дает понимание о пространственном распределении нековалентных взаимодействий, таких как водородные связи и силы ван-дер-ваальса, способствующих улучшению связывания и селективности лекарственных препаратов. В настоящем исследовании методы RDG и NCI используются для изучения нековалентных взаимодействий. Данные методы призваны подчеркнуть значимость нековалентных взаимодействий для конструирования лекарств. Цель исследования заключается в характеристике взаимодействий, оценке эффектов протонирования и изучении полученных молекулярных свойств, что позволит усовершенствовать конструирование сильнодействующих лекарственных препаратов [7–9]. В рамках квантовой теории атомов в молекулах в работе также изучаются топологические параметры, которые имеют принципиально важное значение для понимания взаимодействия лекарственного средства с рецептором и повышения аффин-

ности связывания [10, 11]. В работе используются передовые вычислительные методы, в том числе теория функционала плотности (DFT), позволяющие понять распределение сил притяжения/отталкивания посредством построения диаграмм рассеяния RDG и визуализации топологических параметров [12]. В статье также рассматриваются и интерпретируются нелинейно-оптические (НЛО) свойства и квантовые параметры [13, 14].

В данном исследовании, посвященном молекулярным взаимодействиям, используются методы нейрoхимии и вычислительной химии, которые способствуют расширению понимания о человеческом сознании и совершенствованию фармацевтической продукции.

## 2. Расчеты

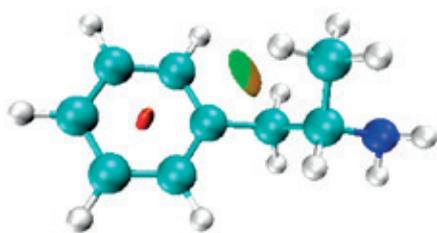
Расчеты проводили с использованием программного пакета Gaussian, обеспечивающего доступ к большому разнообразию методов квантовой химии [15–17]. Расчеты проводились методом теории функционала плотности в базисах 6-31G(d,p) и 6-311++G(d,p), что позволило детально исследовать молекулярные взаимодействия, плотность электронов и энергетические профили. Эти аспекты имеют решающее значение для оптимизации связывания лекарственного препарата с рецептором и более глубокого понимания нековалентных взаимодействий [18–20].

## 3. Результаты и обсуждение

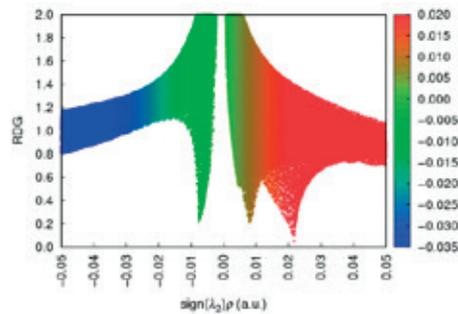
### 3.1. Анализ RDG и NCI

Исследования нековалентных взаимодействий (NCI) и приведенного градиента плотности (RDG) – новые методологии, используемые для характеристики слабых межмолекулярных взаимодействий [55–58]. Индекс NCI используется для характеристики межмолекулярных взаимодействий и оценки характеристик слабых взаимодействий. Индекс NCI, являясь производной от приведенного градиента плотности, обеспечивает дополнительную характеристику нековалентных взаимодействий. Приведенный градиент плотности – фундаментальная безразмерная величина, которая включает плотность и ее начальную производную. Цветные диаграммы рассеяния RDG получены с использованием программы Multiwfn, а трехмерная изоповерхность построена с использованием программного обеспечения VMD [21, 22]. Исследования NCI проводили с использованием порога изоповерхности равном 0.5. Изоповерхность для приведенного градиента плотности находится в пределах от –0.035 до 0.02 атомных единиц. На рис. 1 пока-

**Амфетамин**



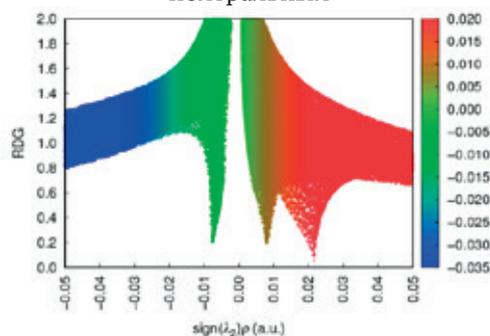
нейтральный



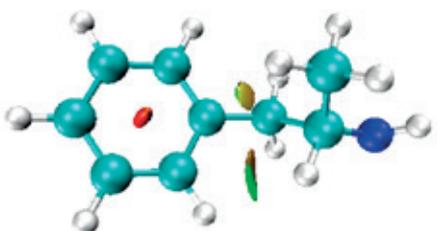
нейтральный



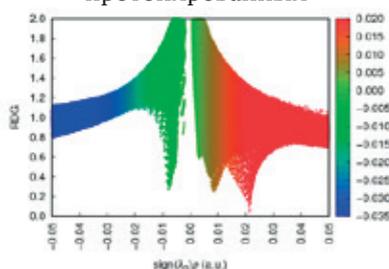
протонированный



протонированный

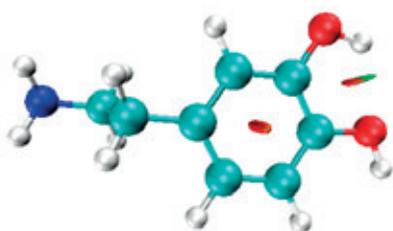


депротонированный

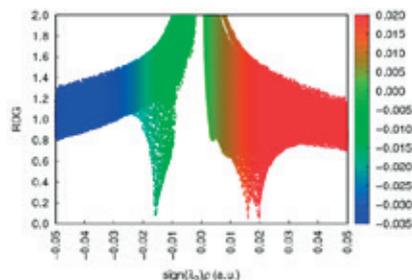


депротонированный

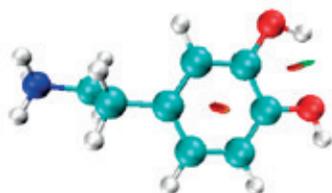
**Дофамин**



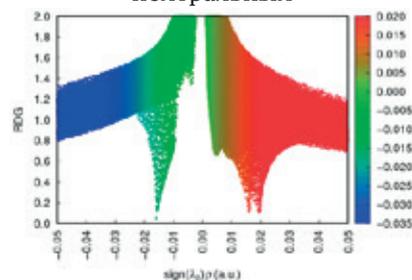
нейтральный



нейтральный



протонированный



протонированный

**Рис. 1.** Анализ приведенного градиента плотности (RDG), показывающий слабые и сильные взаимодействия во всех соединениях

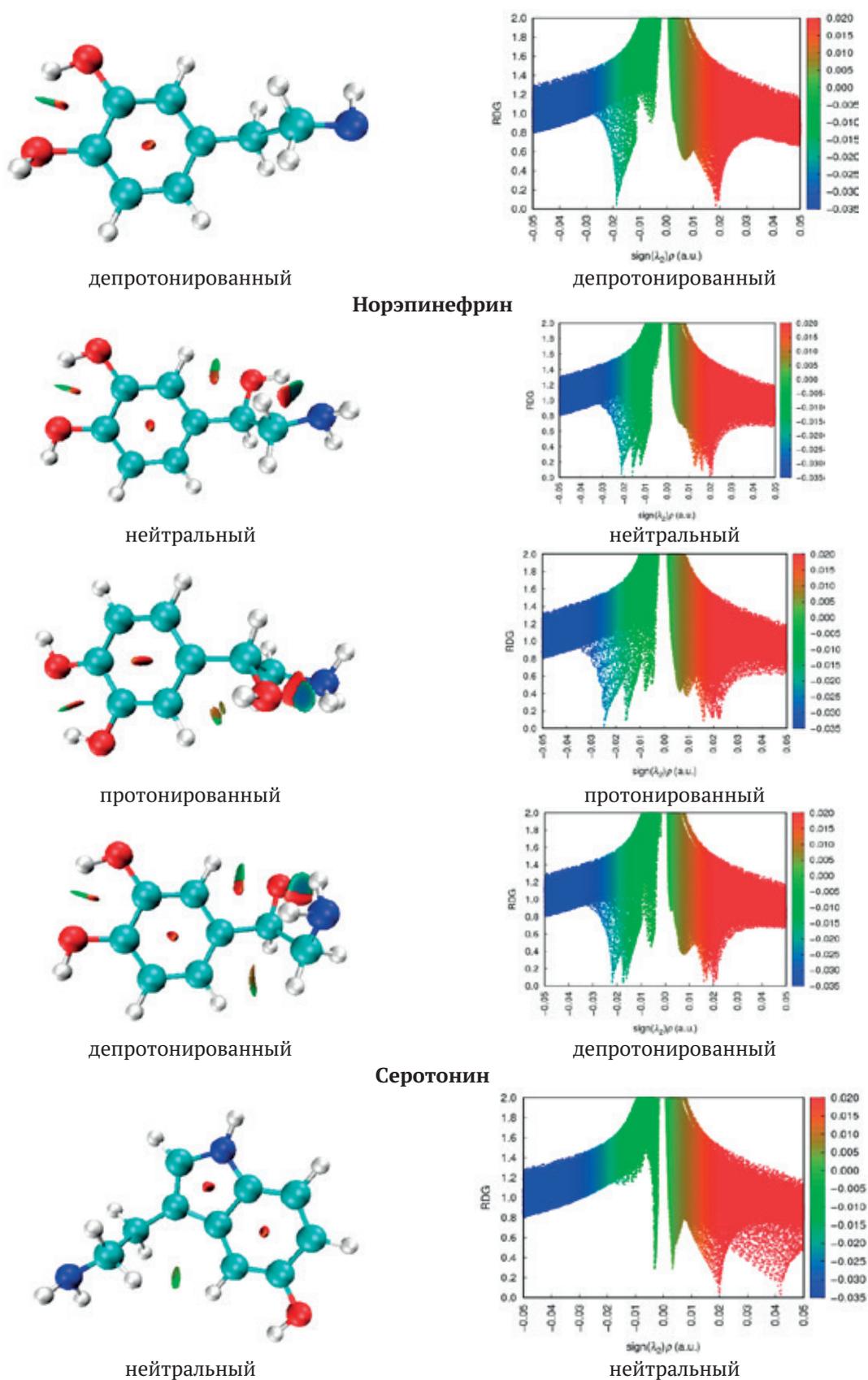


Рис. 1. Продолжение

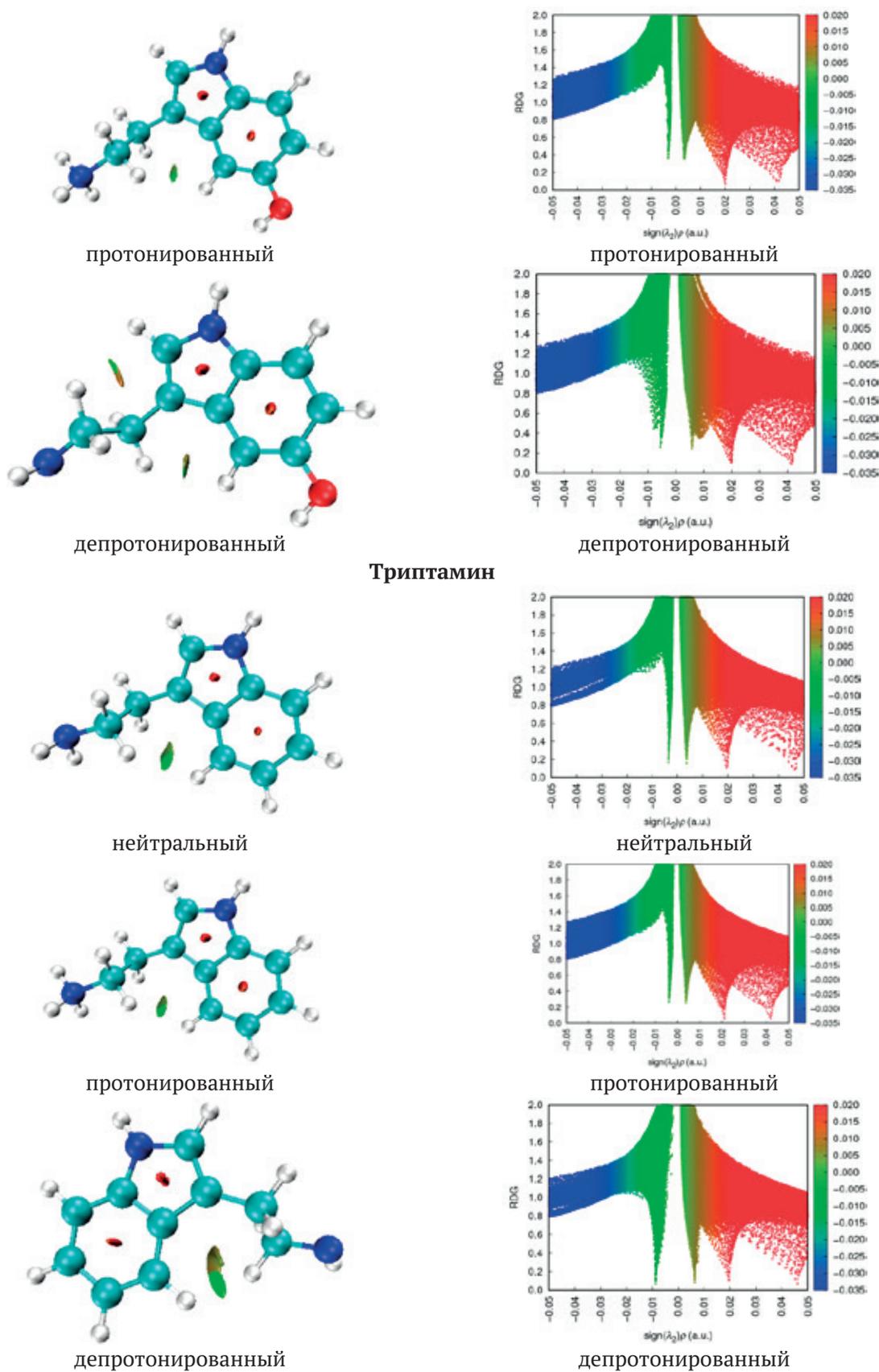


Рис. 1. Окончание

зана двухмерная диаграмма сетки реакционной диффузии, а также трехмерная изоповерхность.

Определение электронной плотности пиков  $\text{sign}(k^2)q$  дает представление о характеристиках и интенсивности молекулярных взаимодействий. В молекулярной системе синим цветом показаны взаимодействия притяжения, а красным – взаимодействия отталкивания. Знак произведения  $\lambda^2$  и заряда  $\rho(r)$  имеет решающее значение при характеристике взаимодействия. В частности, отрицательное значение  $\lambda^2 \rho(r)$  свидетельствует о связывающем взаимодействии отталкивания. И наоборот, положительное значение  $(\lambda^2) \rho$  указывает на несвязывающее взаимодействие отталкивания.

Графики рассеяния комплексов RDG показаны в правой части рис. 1. В левой части рис. 1 красным цветом показано сильное отталкивание, возникающее в результате стерических эффектов, синим показано взаимодействия с образованием водородной связи, а зеленым – ван-дер-ваальсовы взаимодействия [23, 24]. В левой части рис. 1 синий цвет указывает на наличие водородной связи. Зеленый цвет соответствует ван-дер-ваальсовым взаимодействиям, а красным показаны стерические или циклические эффекты. Очевидно, что все депротонированные соединения обладают низкой плотностью и имеют ограниченное количество водородных взаимодействий. И наоборот, для всех протонированных соединений характерны большая плотность и взаимодействия с образованием водородной связи.

Взаимодействие отталкивания в большей мере характерно для серотонина и триптамина по сравнению с другими соединениями, о чем свидетельствует их окрашенность в красный цвет на рис. 1. Зеленый цвет изоповерхности для комплекса серотонина и триптамина свидетельствует о наличии слабого взаимодействия с образованием водородной связи, а также о наличии дополнительных контактов между двумя атомами водорода (H–H). Зеленый цвет изоповерхности может быть связан с ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями. Такое состояние изоповерхности предполагает наличие ван-дер-ваальсовых взаимодействий.

### 3.2. Топологические параметры

Анализ с применением квантовой теории атомов в молекулах часто используется для обнаружения и характеристики нековалентных взаимодействий, присутствующих в молекулярных системах, в частности, для выявления

внутри- и межмолекулярных водородных связей. Определение водородных связей в молекулярных комплексах предполагает тщательное изучение электронной плотности с использованием топологических методов [25–28]. Метод B3LYP [29, 30] используется для вычисления таких топологических характеристик, как лапласиан электронной плотности и электронная плотность, потенциальная плотность энергии и эллиптичности в критических точках связи (КТС). Расчеты в кратком виде представлены в табл. 1, а на рис. 2 представлено визуализированное представление КТС.

Согласно [27], количественное определение взаимодействия с образованием водородных связей можно провести по следующим критериям: при положительном значении второй производной электронной плотности относительно расстояния и положительном значении гамильтониана ( $H(r)$ ) наблюдается слабая водородная связь; при положительном значении второй производной электронной плотности и отрицательном  $H(r)$  водородная связь характеризуется как средняя; и отрицательное значение второй производной электронной плотности и отрицательное значение  $H(r)$  свидетельствуют о сильном водородном связывании.

Большие отрицательные значения O1–H21 (–2.170) для дофамина в протонированном состоянии указывают на сильную ковалентную связь между кислородом и водородом, как показано в табл. 1 и на рис. 2.

Если плотность энергии на критических точках имеет отрицательное значение ( $HBCP < 0$ ), водородная связь имеет ковалентный характер. И наоборот, если плотность энергии положительна ( $HBCPs > 0$ ), водородная связь имеет электростатический характер.

### 3.3. Подобие лекарствам

В табл. 2 дается краткое сравнение физико-химических свойств пяти соединений: амфетамина, дофамина, норэпинефрина, серотонина и триптамина в нейтральной, протонированной и депротонированной формах. Такое сравнение дает представление об их потенциальной полезности при конструировании лекарственных средств. Примечательно, что у норэпинефрина и дофамина наблюдается относительно большее количество доноров и акцепторов водородных связей по сравнению с ожидаемым пределом  $< 5$ , что указывает на их склонность к сильным взаимодействиям [31]. Норэпинефрин имеет самую большую площадь полярной поверхности (PSA)

**Таблица 1.** Топологические параметры (все в ат.ед.) в критической точке связи (КТС) указанного соединения [электронная плотность (лапласиан электронной плотности и эллиптичность)]. V, G и H указаны в ат.ед.: а – нейтральное состояние, b – протонированное состояние и с – депротонированное состояние

1	2	3	4	5	6	7
а						
Амфетамин						
Связи				V	G	H
C2 – H11	0.295	-1.088	0.028	-0.346	0.037	-0.309
C3 – H12	0.283	-0.979	0.011	-0.331	0.043	-0.288
C3 – H13	0.283	-0.982	0.010	-0.332	0.043	-0.289
C5 – H16	0.282	-0.987	0.016	-0.331	0.042	-0.289
C5 – H14	0.287	-1.049	0.010	-0.340	0.039	-0.301
C5 – H15	0.280	-0.976	0.017	-0.328	0.042	-0.286
C6 – H17	0.288	-1.013	0.033	-0.344	0.045	-0.299
C7 – H18	0.289	-1.031	0.026	-0.345	0.043	-0.301
N1 – H19	0.336	-1.852	0.004	-0.539	0.038	-0.501
N1 – H20	0.336	-1.850	0.004	-0.539	0.038	-0.501
C8 – H21	0.292	-1.061	0.023	-0.349	0.042	-0.307
C9 – H22	0.292	-1.059	0.027	-0.350	0.042	-0.307
C10 – H23	0.292	-1.062	0.025	-0.349	0.042	-0.308
N1 – H24	0.336	-1.848	0.004	-0.538	0.038	-0.500
Дофамин						
N3 – H23	0.335	-1.851	0.003	0.500	0.000	0.500
C4 – H13	0.283	-0.983	0.011	0.288	0.000	0.288
C6 – H14	0.292	-1.086	0.031	0.308	0.000	0.308
C6 – H15	0.293	-1.089	0.031	0.308	0.000	0.308
C7 – H16	0.288	-1.021	0.036	0.300	0.000	0.301
C8 – H17	0.289	-1.030	0.027	0.301	0.000	0.301
C10 – H18	0.289	-1.032	0.029	0.302	0.000	0.302
N3 – H19	0.335	-1.853	0.003	0.501	0.000	0.501
N3 – H20	0.336	-1.853	0.003	0.501	0.000	0.501
O1 – H21	0.366	-2.170	0.021	0.601	0.001	0.602
O2 – H22	0.367	-2.166	0.019	0.602	0.001	0.603
Норэпинефрин						
O1 – H24	0.025	0.128	0.320	-0.028	0.030	0.002
C5 – H13	0.289	-1.033	0.027	-0.332	0.037	-0.295
C7 – H14	0.292	-1.089	0.028	-0.344	0.036	-0.308
C7 – H15	0.293	-1.092	0.029	-0.345	0.036	-0.309
C8 – H16	0.290	-1.034	0.034	-0.348	0.045	-0.303
C9 – H17	0.289	-1.038	0.023	-0.345	0.043	-0.302
C11 – H18	0.290	-1.034	0.030	-0.346	0.044	-0.302
O1 – H19	0.363	-2.165	0.020	-0.658	0.058	-0.599
N4 – H20	0.337	-1.856	0.003	-0.541	0.039	-0.503
N4 – H24	0.326	-1.815	0.002	-0.522	0.034	-0.488
N4 – H21	0.337	-1.860	0.003	-0.542	0.038	-0.503
O2 – H22	0.366	-2.171	0.020	-0.659	0.058	-0.601
O3 – H23	0.367	-2.168	0.019	-0.662	0.060	-0.602

**Продолжение табл. 1**

1	2	3	4	5	6	7
Серотонин						
C6 – H14	0.284	-0.986	0.012	-0.332	0.043	-0.289
C11 – H21	0.290	-1.044	0.023	-0.347	0.043	-0.304
C11 – C13	0.316	-0.822	0.507	-0.439	0.117	-0.322
C13 – H22	0.293	-1.065	0.026	-0.350	0.042	-0.308
C6 – H15	0.282	-0.974	0.013	-0.328	0.042	-0.286
C8 – H16	0.290	-1.076	0.026	-0.345	0.038	-0.307
N2 – H17	0.348	-1.841	0.057	-0.579	0.059	-0.520
C9 – H18	0.292	-1.087	0.032	-0.344	0.036	-0.308
C9 – H19	0.293	-1.090	0.032	-0.344	0.036	-0.308
C10 – H20	0.282	-0.964	0.045	-0.340	0.050	-0.290
N3 – H23	0.335	-1.851	0.003	-0.538	0.038	-0.501
N3 – H24	0.336	-1.853	0.004	-0.539	0.038	-0.501
O1 – H25	0.372	-2.146	0.021	-0.665	0.064	-0.601
N3 – H26	0.336	-1.853	0.003	-0.539	0.038	-0.501
C6 – H14	0.284	-0.986	0.012	-0.332	0.043	-0.289
Триптамин						
C5 – H13	0.284	-0.987	0.012	-0.332	0.043	-0.290
C10 – H20	0.290	-1.036	0.029	-0.346	0.044	-0.303
C11 – H21	0.291	-1.050	0.025	-0.348	0.043	-0.305
C12 – H22	0.292	-1.057	0.024	-0.349	0.042	-0.307
C5 – H14	0.282	-0.976	0.013	-0.328	0.042	-0.286
C7 – H15	0.290	-1.077	0.027	-0.345	0.038	-0.307
N1 – H16	0.348	-1.840	0.057	-0.578	0.059	-0.519
C8 – H17	0.292	-1.085	0.032	-0.343	0.036	-0.307
C8 – H18	0.293	-1.093	0.031	-0.344	0.036	-0.309
C9 – H19	0.286	-0.996	0.031	-0.342	0.046	-0.295
N2 – H23	0.336	-1.852	0.003	-0.538	0.038	-0.501
N2 – H24	0.336	-1.853	0.003	-0.538	0.038	-0.501
N2 – H25	0.336	-1.852	0.003	-0.539	0.038	-0.501
b						
Амфетамин						
Связи				V	G	H
C2 – H11	0.253	-0.751	0.016	-0.265	0.039	-0.226
C3 – H12	0.282	-0.972	0.018	-0.331	0.044	-0.287
C3 – H13	0.280	-0.947	0.020	-0.329	0.046	-0.283
C5 – H16	0.273	-0.911	0.006	-0.321	0.047	-0.274
C5 – H14	0.271	-0.906	0.001	-0.315	0.044	-0.271
C5 – H15	0.272	-0.911	0.004	-0.318	0.045	-0.273
C6 – H17	0.289	-1.017	0.041	-0.348	0.047	-0.301
C7 – H18	0.287	-1.008	0.027	-0.342	0.045	-0.297
N1 – H19	0.327	-1.366	0.076	-0.517	0.088	-0.430
C8 – H20	0.285	-0.995	0.024	-0.340	0.045	-0.294
C9 – H21	0.285	-0.988	0.030	-0.340	0.047	-0.294
C10 – H22	0.284	-0.985	0.033	-0.340	0.047	-0.293
Дофамин						
O2 – H20	0.019	0.090	1.083	-0.022	0.022	0.000
C4 – H12	0.280	-0.954	0.027	-0.332	0.047	-0.285

## Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7
C4 – H13	0.278	-0.934	0.028	-0.329	0.048	-0.281
C6 – H14	0.274	-0.915	0.022	-0.313	0.042	-0.271
C6 – H15	0.260	-0.818	0.024	-0.284	0.040	-0.244
C7 – H16	0.287	-1.002	0.044	-0.345	0.047	-0.298
C8 – H17	0.286	-1.005	0.030	-0.342	0.045	-0.297
C10 – H18	0.284	-0.989	0.025	-0.339	0.046	-0.293
N3 – H19	0.328	-1.379	0.073	-0.520	0.087	-0.432
O1 – H20	0.367	-2.128	0.022	-0.656	0.062	-0.594
O2 – H21	0.369	-2.105	0.023	-0.660	0.067	-0.593
Норэпинефрин						
O3 – H22	0.371	-2.131	0.021	-0.666	0.067	-0.599
O2 – H21	0.371	-2.141	0.022	-0.664	0.064	-0.600
N4 – H20	0.338	-1.671	0.036	-0.541	0.061	-0.479
N4 – H19	0.330	-1.747	0.027	-0.531	0.047	-0.484
C8 – H16	0.291	-1.069	0.025	-0.346	0.039	-0.307
C9 – H17	0.285	-0.984	0.045	-0.342	0.048	-0.294
C11 – H18	0.281	-0.958	0.029	-0.334	0.047	-0.287
C7 – H14	0.279	-0.953	0.018	-0.326	0.044	-0.282
C7 – H15	0.276	-0.933	0.018	-0.320	0.044	-0.277
C5 – H13	0.260	-0.814	0.023	-0.277	0.037	-0.240
O1 – H19	0.022	0.100	0.528	-0.025	0.025	0.000
O1 – H16	0.017	0.080	1.566	-0.016	0.018	0.002
O3 – H22	0.371	-2.131	0.021	-0.666	0.067	-0.599
Серотонин						
N3 – H23	0.327	-1.383	0.076	-0.520	0.087	-0.433
C11 – H21	0.284	-0.991	0.023	-0.339	0.046	-0.293
C11 – C13	0.307	-0.775	0.496	-0.414	0.110	-0.304
C13 – H22	0.287	-1.007	0.030	-0.343	0.046	-0.298
C6 – H14	0.280	-0.958	0.015	-0.327	0.044	-0.283
C6 – H15	0.280	-0.948	0.017	-0.329	0.046	-0.283
C8 – H16	0.288	-1.046	0.046	-0.347	0.043	-0.304
N2 – H17	0.349	-1.794	0.064	-0.580	0.066	-0.514
C9 – H18	0.246	-0.721	0.024	-0.257	0.038	-0.218
C9 – H19	0.259	-0.812	0.021	-0.283	0.040	-0.243
C10 – H20	0.284	-0.986	0.034	-0.340	0.047	-0.293
O1 – H24	0.372	-2.127	0.022	-0.664	0.066	-0.598
Триптамин						
C5 – H13	0.276	-0.930	0.018	-0.326	0.047	-0.279
N2 – H23	0.320	-1.359	0.054	-0.507	0.084	-0.424
H18 – H19	0.009	0.025	0.233	-0.004	0.005	0.001
C10 – H20	0.278	-0.955	0.034	-0.334	0.047	-0.286
C11 – H21	0.280	-0.972	0.031	-0.336	0.047	-0.290
C12 – H22	0.280	-0.971	0.026	-0.336	0.046	-0.289
C5 – H14	0.273	-0.909	0.019	-0.322	0.047	-0.275
C7 – H15	0.285	-1.024	0.064	-0.343	0.044	-0.299
N1 – H16	0.347	-1.826	0.051	-0.570	0.057	-0.513
C8 – H17	0.253	-0.758	0.010	-0.284	0.047	-0.237
C8 – H18	0.244	-0.693	0.014	-0.268	0.047	-0.221
C9 – H19	0.285	-1.033	0.020	-0.340	0.041	-0.299

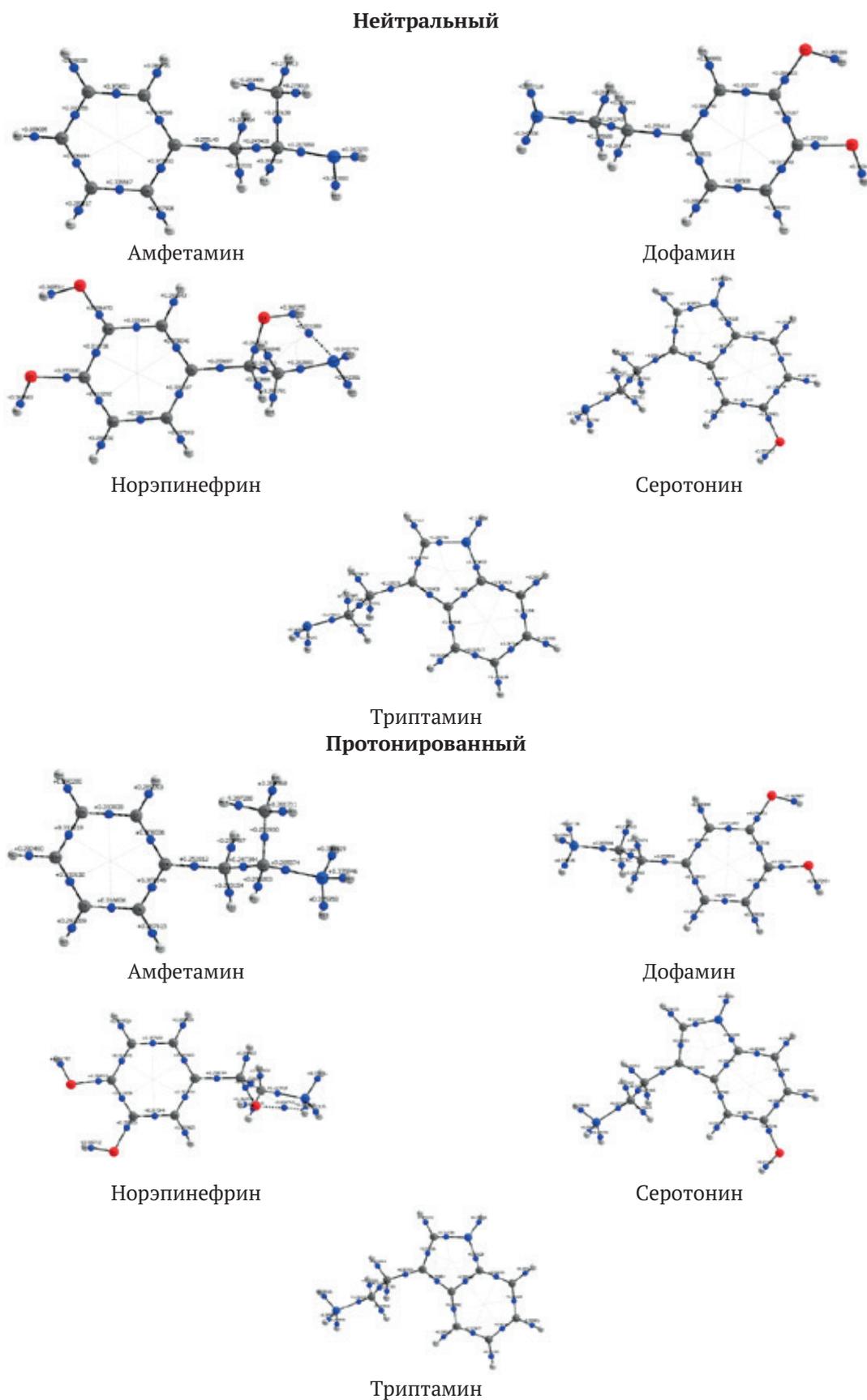


Рис. 2. Электронная плотность указанных соединений

### Депротонированный

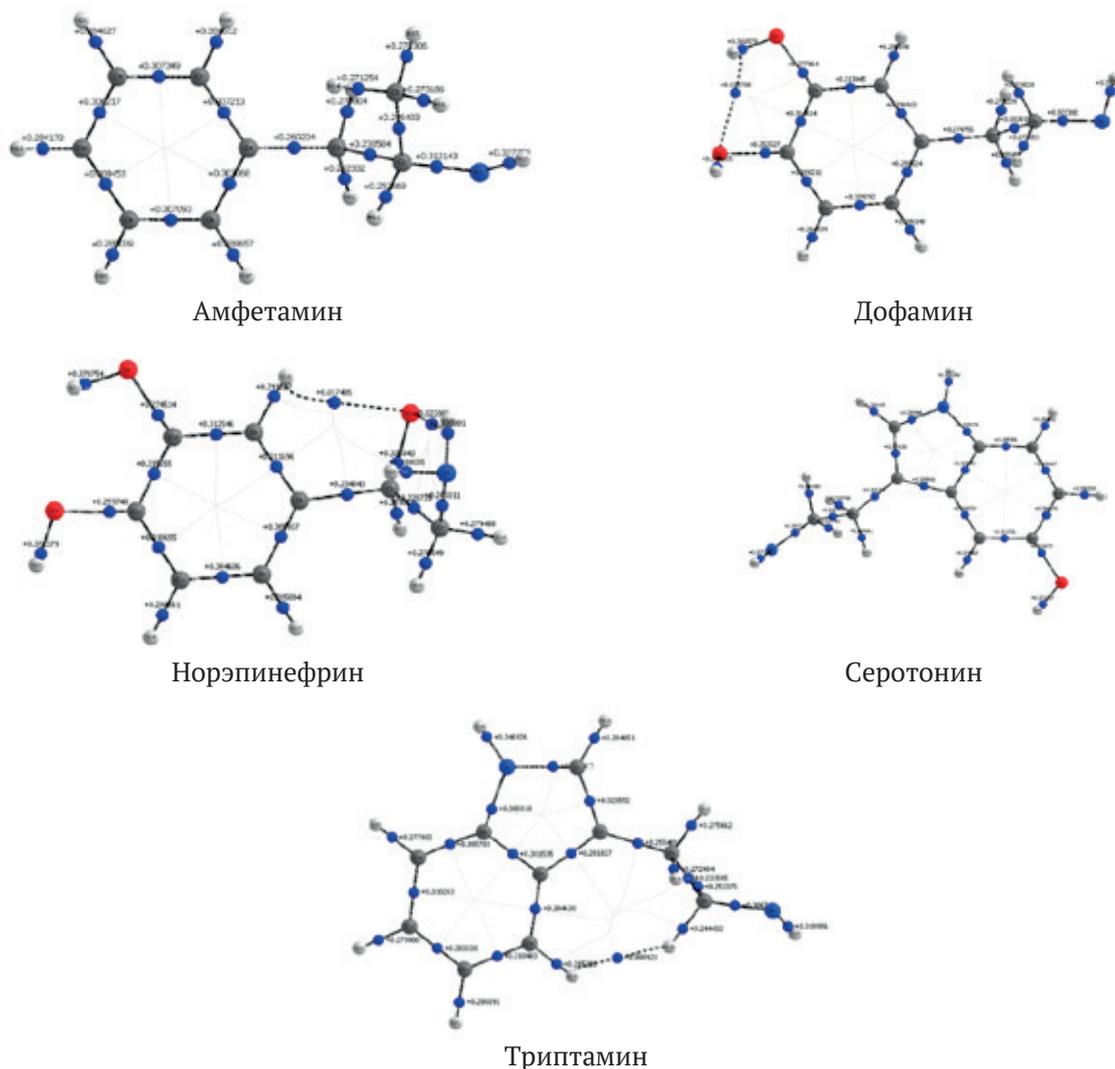


Рис. 2. Окончание

(86.71 Å<sup>2</sup>), что указывает на большой потенциал взаимодействия, в то время как триптамин обладает меньшей PSA (41.81 Å<sup>2</sup>), что свидетельствует о более ограниченном профиле взаимодействия [32]. Что касается различий в молекулярной массе, молекулярная масса норэпинефрина выше, чем у амфетамина и дофамина, что потенциально может оказывать влияние на их абсорбционные и распределительные свойства [33]. Интересно, что все соединения имеют одинаковое количество связей, способных к вращению (2) и характеризуются сравнительной гибкостью [34]. Более высокая молярная преломляющая способность, наблюдаемая в дофамине и триптаме, предполагает аттрактивное взаимодействие с полярными средами [35]. При протонировании для всех соединений характерна относительная стабильность свойств водород-

ной связи. При этом может наблюдаться незначительное снижение значения PSA и минимальные изменения молекулярной массы. Примечательно, что все измеренные значения соответствуют ожидаемым пределам для молекул, подобных лекарствам, что подчеркивает пригодность соединений для конструирования лекарственных средств. Таким образом, из этого краткого, но информативного анализа следует, что в молекулярном дизайне может быть задействован широкий спектр физико-химических свойств, обеспечивающих аттрактивные взаимодействия, а следовательно, позволяющих конструировать эффективные лекарственные препараты.

### 3.4. *Натуральный анализ заселенности (NBO)*

В рамках исследования проводили анализ структур Льюиса для всех соединений в нейтраль-

**Таблица 2.** Значения физико-химических свойств исследуемых соединений и молекул стандартного лекарственного средства

Обозначения	Амфетамин	Дофамин	Норэпинефрин	Серотонин	Триптамин	Ожидаемый предел
Доноры водородной связи (HBD)	1	3	4	2	2	< 5
Акцепторы водородных связей (HBA)	1	3	4	2	1	< 10
Площадь полярной поверхности (PSA)	26.02	66.48	86.71	62.04	41.81	< 140
Молекулярная масса	135.21	153.18	169.18	176.22	160.22	< 500
Количество связей, способных к вращению	2	2	2	2	2	< 10
Молярная преломляющая способность	43.73	42.97	44.13	52.80	50.78	40–160
Протонированный						
Доноры водородной связи (HBD)	1	3	4	3	2	< 5
Акцепторы водородных связей (HBA)	0	2	3	1	0	< 10
Площадь полярной поверхности (PSA)	3.24	43.70	63.93	39.26	19.03	< 140
Молекулярная масса	136.21	154.19	170.19	177.22	161.22	< 500
Количество связей, способных к вращению	2	2	2	2	2	< 10
Молярная преломляющая способность	44.69	43.93	45.09	53.13	51.74	40–160
Депротонированный						
Донор водородной связи (HBD)	1	3	4	3	2	< 5
Акцепторы водородных связей (HBA)	1	3	4	2	1	< 10
Площадь полярной поверхности (PSA)	26.02	64.31	171.19	62.04	41.81	< 140
Молекулярная масса	137.22	153.18	86.71	178.23	160.22	< 500
Количество связей, способных к вращению	2	0	2	2	2	< 10
Молярная преломляющая способность	43.73	45.97	44.13	52.80	50.78	40–160

ной, протонированной и депротонированной формах. Анализ проводили с применением метода B3LYP/6–311+G(d, p) и теоретических подходов, основанных на NBO-анализе, как показано в табл. 3–7. NBO-анализ – важный метод, используемый для изучения структуры Льюиса. Он дает важное представление о ряде аспектов, в том числе резонансной делокализации, порядке связей, типе гибридизации и донорно-акцепторном взаимодействии. В ходе настоящего исследования проводили всестороннее изучение соединений посредством DFT-расчетов, NBO-анализа и анализа матрицы Фока на основе теории возмущений второго порядка. Энергия второго порядка дает представление об энергии стабилизации, которая свидетельствует о силе делокационных взаимодействий для каждого донора NBO ( $i$ ), акцептора NBO ( $j$ ) и  $E(2)$ , связанной с делокализацией электронов между донором и акцептором [36–40].

В приведенном выше уравнении символ « $qi$ » – количество электронов, которые занимают донорную орбиталь в молекуле, а « $\epsilon_i$ » и « $\epsilon_j$ » – диагональные элементы. « $F(i, j)$ » – элемент матрицы NBO Фока вне диагонали. Большее значение  $E(2)$  означает высокий уровень взаимодействия между донорами и акцепторами электронов.

Согласно NBO-анализу, проведенному в ходе данной работы, в случае серотонина в протонированном состоянии самая высокая неподеленная пара электронов кислорода ( $N_2$ ) внутри карбоксильной группы подвергается делокализации по направлению к разрыхляющей молекулярной орбитали  $\pi^*$  связи C4 – C8 в пределах той же карбоксильной группы. В результате этого процесса возникает энергия стабилизации, равная 42.97 ккал/моль, как показано в табл. 1.

Делокационное взаимодействие между  $\pi^*(C11 - C13)$  и  $\pi^*(C5 - C7)$  в протонированном серотонине также существенно, а энергия стабилизации, возникшая в следствие этого процесса, равна 261.16 ккал/моль. Аналогично, в случае нейтральной молекулы норэпинефрина наблюдается взаимодействие между  $\pi^*(C11 - C12)$  и  $\pi^*(C8 - C10)$ , а энергия стабилизации равна 256.38 ккал/моль. Исследование показало, что взаимодействия  $\sigma \rightarrow \sigma^*$  имеют более низкую энергию делокализации по сравнению с взаимодействиями  $\pi \rightarrow \pi^*$ . По сравнению с  $\pi$ -связями  $\sigma$ -связи обладают большей электронной плотностью.

### 3.5. Нелинейно-оптические свойства

Нелинейно-оптические (НЛО) материалы имеют важное значение для нелинейной оп-

**Таблица 3.** Анализ матрицы Фока на основе теории возмущений второго порядка в NBO амфетамина

Донор NBO ( <i>i</i> )	Акцептор NBO ( <i>j</i> )	<i>E</i> (2), ккал/моль	<i>E</i> ( <i>j</i> )- <i>E</i> ( <i>i</i> ), ат.ед	<i>F</i> ( <i>i</i> , <i>j</i> ), ат.ед
Нейтральный				
$\pi$ С 4 – С 7	$\pi^*$ С 6 – С 8	19.64	0.28	0.066
$\pi$ С 4 – С 7	$\pi^*$ С 9 – С 10	21.47	0.28	0.069
$\pi$ С 6 – С 8	$\pi^*$ С 4 – С 7	20.68	0.29	0.069
$\pi$ С 6 – С 8	$\pi^*$ С 9 – С 10	19.62	0.28	0.067
$\sigma$ С 6 – Н 17	$\sigma^*$ С 4 – С 7	3.95	1.1	0.059
$\sigma$ С 7 – Н 18	$\sigma^*$ С 4 – С 6	4.01	1.09	0.059
$\sigma$ С 7 – Н 18	$\sigma^*$ С 9 – С 10	3.53	1.1	0.056
$\pi$ С 9 – С 10	$\pi^*$ С 4 – С 7	19.38	0.29	0.067
$\pi$ С 9 – С 10	$\pi^*$ С 6 – С 8	20.76	0.28	0.068
$\sigma$ С 9 – Н 22	$\sigma^*$ С 4 – С 7	3.79	1.1	0.058
Протонированный				
$\pi$ С 4 – С 7	$\pi^*$ С 6 – С 8	19.23	0.29	0.067
$\pi$ С 4 – С 7	$\pi^*$ С 9 – С 10	18.18	0.3	0.066
$\sigma$ С 5 – Н 14	$\sigma^*$ Н 1 – С 2	5.68	0.68	0.056
$\pi$ С 6 – С 8	$\pi^*$ С 4 – С 7	21.44	0.27	0.069
$\pi$ С 6 – С 8	$\pi^*$ С 9 – С 10	18.87	0.29	0.067
$\sigma$ С 6 – Н 17	$\sigma^*$ С 4 – С 7	4.11	1.1	0.06
$\sigma$ С 7 – Н 18	$\sigma^*$ С 4 – С 6	4.17	1.09	0.06
$\pi$ С 9 – С 10	$\pi^*$ С 4 – С 7	22.53	0.27	0.069
$\pi$ С 9 – С 10	$\pi^*$ С 6 – С 8	20.99	0.27	0.069
$\pi^*$ С 4 – С 7	$\pi^*$ С 9 – С 10	171.97	0.02	0.082
Депротонированный				
$\pi$ С 4 – С 6	$\pi^*$ С 7 – С 9	20.47	0.26	0.066
$\pi$ С 4 – С 6	$\pi^*$ С 8 – С 10	26.03	0.25	0.073
$\pi$ С 7 – С 9	$\pi^*$ С 4 – С 6	18.9	0.3	0.068
$\pi$ С 7 – С 9	$\pi^*$ С 8 – С 10	18.96	0.28	0.066
$\pi$ С 8 – С 10	$\pi^*$ С 4 – С 6	15.76	0.3	0.063
$\pi$ С 8 – С 10	$\pi^*$ С 7 – С 9	19.11	0.29	0.067
$\sigma$ С 9 – Н 21	$\sigma^*$ С 4 – С 7	3.65	1.12	0.057
LP( 2)N 1	$\sigma^*$ С 2 – Н 11	20.35	0.48	0.092
$\pi^*$ С 7 – С 9	$\pi^*$ С 4 – С 6	196.57	0.02	0.084
$\pi^*$ С 8 – С 10	$\pi^*$ С 4 – С 6	133.51	0.02	0.08

**Таблица 4.** Анализ матрицы Фока на основе теории возмущений второго порядка в NBO дофамина

Донор NBO ( <i>i</i> )	Акцептор NBO ( <i>j</i> )	<i>E</i> (2), ккал/моль	<i>E</i> ( <i>j</i> )- <i>E</i> ( <i>i</i> ), ат.ед	<i>F</i> ( <i>i</i> , <i>j</i> ), ат.ед
1	2	3	4	5
Нейтральный				
$\sigma$ О 1 – Н 21	$\sigma^*$ С 7 – С 9	5.47	1.31	0.076
$\pi$ С 5 – С 8	$\pi^*$ С 7 – С 9	18.23	0.28	0.064
$\pi$ С 5 – С 8	$\pi^*$ С 10 – С 11	20.8	0.27	0.068
$\pi$ С 7 – С 9	$\pi^*$ С 5 – С 8	20.73	0.3	0.071
$\pi$ С 7 – С 9	$\pi^*$ С 10 – С 11	19.68	0.28	0.068
$\sigma$ С 8 – С 10	$\sigma^*$ О 2 – С 11	5.08	1.02	0.064
$\pi$ С 10 – С 11	$\pi^*$ С 5 – С 8	17.09	0.31	0.066
$\pi$ С 10 – С 11	$\pi^*$ С 7 – С 9	18.6	0.3	0.068

**Таблица 4.** Окончание

1	2	3	4	5
LP ( 2) O 1	$\pi^* C 7 - C 9$	28.74	0.35	0.095
$\pi^* C 10 - C 11$	$\pi^* C 5 - C 8$	179.74	0.02	0.08
Протонированный				
$\sigma O 1 - H 21$	$\sigma^* C 7 - C 9$	5.64	1.3	0.077
$\sigma O 2 - H 22$	$\sigma^* C 9 - C 11$	4.29	1.27	0.067
$\pi C 5 - C 8$	$\pi^* C 7 - C 9$	17.38	0.29	0.065
$\pi C 5 - C 8$	$\pi^* C 10 - C 11$	17.4	0.29	0.065
$\pi C 7 - C 9$	$\pi^* C 5 - C 8$	20.91	0.29	0.07
$\pi C 7 - C 9$	$\pi^* C 10 - C 11$	18.74	0.29	0.066
$\sigma C 8 - C 10$	$\sigma^* O 2 - C 11$	4.88	1.05	0.064
$\pi C 10 - C 11$	$\pi^* C 5 - C 8$	19.58	0.29	0.069
$\pi C 10 - C 11$	$\pi^* C 7 - C 9$	18.85	0.29	0.067
LP ( 2) O 1	$\pi^* C 7 - C 9$	32.29	0.33	0.098
Депротонированный				
$\sigma N 3 - H 19$	$\sigma^* C 6 - H 14$	5.9	0.94	0.067
$\sigma C 4 - C 6$	$\sigma^* C 5 - C 7$	7.11	0.47	0.057
$\pi C 5 - C 7$	$\pi^* C 8 - C 10$	18.2	0.26	0.061
$\pi C 5 - C 7$	$\pi^* C 9 - C 11$	30.11	0.24	0.079
$\pi C 8 - C 10$	$\pi^* C 5 - C 7$	17.25	0.3	0.067
$\pi C 8 - C 10$	$\pi^* C 9 - C 11$	16.07	0.27	0.063
$\pi C 9 - C 11$	$\pi^* C 8 - C 10$	21.98	0.3	0.073
LP ( 2) O 1	$\pi^* C 9 - C 11$	26.91	0.35	0.095
$\pi^* C 8 - C 10$	$\pi^* C 5 - C 7$	227.99	0.01	0.082
$\pi^* C 9 - C 11$	$\pi^* C 8 - C 10$	254.9	0.01	0.079

**Таблица 5.** Анализ матрицы Фока на основе теории возмущений второго порядка в NBO норэпинефрина

Донор NBO (i)	Акцептор NBO (j)	$E(2)$ , ккал/моль	$E(j) - E(i)$ , ат.ед	$F(i,j)$ , ат.ед
1	2	3	4	5
Нейтральный				
$\sigma O 2 - H 22$	$\sigma^* C 8 - C 10$	5.43	1.31	0.076
$\pi C 6 - C 9$	$\pi^* C 8 - C 10$	18.14	0.28	0.065
$\pi C 6 - C 9$	$\pi^* C 11 - C 12$	20.41	0.27	0.068
$\pi C 8 - C 10$	$\pi^* C 6 - C 9$	21.08	0.29	0.071
$\pi C 8 - C 10$	$\pi^* C 11 - C 12$	20.66	0.28	0.069
$\sigma C 9 - C 11$	$\sigma^* O 3 - C 12$	5.03	1.02	0.064
$\pi C 11 - C 12$	$\pi^* C 8 - C 10$	17.97	0.3	0.067
LP ( 2) O 2	$\pi^* C 8 - C 10$	28.2	0.35	0.094
$\pi^* C 11 - C 12$	$\pi^* C 6 - C 9$	179.59	0.02	0.08
$\pi^* C 11 - C 12$	$\pi^* C 8 - C 10$	256.38	0.01	0.083
Протонированный				
$\sigma O 2 - H 22$	$\sigma^* C 8 - C 10$	5.66	1.3	0.077
$\pi C 6 - C 9$	$\pi^* C 8 - C 10$	17.55	0.29	0.065
$\pi C 6 - C 9$	$\pi^* C 11 - C 12$	16.78	0.29	0.063
$\pi C 8 - C 10$	$\pi^* C 6 - C 9$	20.33	0.28	0.069
$\pi C 8 - C 10$	$\pi^* C 11 - C 12$	18.85	0.29	0.066
$\sigma C 9 - H 17$	$\sigma^* C 6 - C 8$	4.34	1.09	0.061
$\pi C 11 - C 12$	$\pi^* C 6 - C 9$	20.31	0.29	0.07
$\pi C 11 - C 12$	$\pi^* C 8 - C 10$	18.53	0.29	0.066
LP ( 2) O 2	$\pi^* C 8 - C 10$	32.64	0.33	0.098
LP ( 2) O 3	$\pi^* C 11 - C 12$	28.84	0.35	0.096

**Таблица 5. Окончание**

1	2	3	4	5
Депротонированный				
$\sigma$ O 2 – H 21	$\sigma^*$ C 8 – C 10	5.17	1.34	0.074
$\pi$ C 8 – C 10	$\pi^*$ C 6 – C 9	20.78	0.3	0.071
$\pi$ C 8 – C 10	$\pi^*$ C 11 – C 12	22.32	0.26	0.07
$\sigma$ C 9 – C 11	$\sigma^*$ O 3 – C 12	5.13	0.99	0.064
LP ( 2) O 1	$\sigma^*$ C 5 – C 6	19.19	0.55	0.093
LP ( 3) O 1	$\sigma^*$ C 5 – H 13	16.01	0.56	0.086
LP ( 1) O 2	$\sigma^*$ C 10 – C 12	5.71	1.15	0.073
LP ( 2) O 2	$\pi^*$ C 8 – C 10	23.94	0.37	0.09
$\pi^*$ C 8 – C 10	$\pi^*$ C 6 – C 9	212.92	0.02	0.085
$\pi^*$ C 11 – C 12	$\pi^*$ C 8 – C 10	131.19	0.03	0.083

**Таблица 6. Анализ матрицы Фока на основе теории возмущений второго порядка в NBO серотонина**

Донор NBO (i)	Акцептор NBO (j)	$E(2)$ , ккал/моль	$E(j)-E(i)$ , ат.ед	$F(i,j)$ , ат.ед
Нейтральный				
$\sigma$ C 4 – C 8	$\sigma^*$ C 5 – C 10	5.02	1.27	0.071
$\pi$ C 4 – C 8	$\pi^*$ C 5 – C 7	16.32	0.29	0.068
$\pi$ C 5 – C 7	$\pi^*$ C 4 – C 8	18.11	0.28	0.065
$\pi$ C 5 – C 7	$\pi^*$ C 10 – C 12	17.78	0.27	0.063
$\pi$ C 5 – C 7	$\pi^*$ C 11 – C 13	21.14	0.27	0.069
$\pi$ C 10 – C 12	$\pi^*$ C 5 – C 7	18.2	0.29	0.069
$\pi$ C 10 – C 12	$\pi^*$ C 11 – C 13	16.1	0.29	0.062
$\sigma$ C 11 – C 13	$\sigma^*$ N 2 – C 7	6.15	1.16	0.075
$\pi$ C 11 – C 13	$\pi^*$ C 10 – C 12	19.25	0.29	0.069
LP ( 1) N 2	$\pi^*$ C 4 – C 8	35.4	0.3	0.093
Протонированный				
$\sigma$ C 5 – C 7	$\sigma^*$ C 4 – C 6	5.29	1.06	0.067
$\pi$ C 5 – C 7	$\pi^*$ C 4 – C 8	19.79	0.26	0.064
$\pi$ C 10 – C 12	$\pi^*$ C 5 – C 7	19.4	0.29	0.071
$\pi$ C 10 – C 12	$\pi^*$ C 11 – C 13	14.93	0.3	0.06
$\sigma$ C 11 – C 13	$\sigma^*$ N 2 – C 7	6.27	1.15	0.076
$\pi$ C 11 – C 13	$\pi^*$ C 10 – C 12	20.35	0.28	0.069
LP ( 2) O 1	$\pi^*$ C 10 – C 12	31.11	0.34	0.098
LP ( 1) N 2	$\pi^*$ C 4 – C 8	42.97	0.28	0.099
$\pi^*$ C 5 – C 7	$\pi^*$ C 11 – C 13	233.04	0.01	0.082
$\pi^*$ C 10 – C 12	$\pi^*$ C 11 – C 13	254.27	0.01	0.082
Депротонированный				
$\sigma$ C 4 – C 8	$\sigma^*$ C 5 – C 10	5.29	1.25	0.073
$\pi$ C 5 – C 7	$\pi^*$ C 4 – C 8	17.65	0.29	0.066
$\pi$ C 5 – C 7	$\pi^*$ C 10 – C 12	18.89	0.26	0.063
$\pi$ C 5 – C 7	$\pi^*$ C 11 – C 13	24.39	0.25	0.07
$\sigma$ C 6 – H 15	$\sigma^*$ C 4 – C 8	5.06	1.05	0.065
$\pi$ C 10 – C 12	$\pi^*$ C 11 – C 13	16.24	0.28	0.063
$\pi$ C 11 – C 13	$\pi^*$ C 10 – C 12	19.18	0.29	0.069
LP ( 1) N 2	$\pi^*$ C 5 – C 7	31.23	0.3	0.091
$\pi^*$ C 5 – C 7	$\pi^*$ C 4 – C 8	111.28	0.02	0.067
$\pi^*$ C 11 – C 13	$\pi^*$ C 5 – C 7	261.16	0.02	0.083

**Таблица 7.** Анализ матрицы Фока на основе теории возмущений второго порядка в NBO триптамина

Донор NBO (i)	Акцептор NBO (j)	$E(2)$ , ккал/моль	$E(j)-E(i)$ , ат.ед	$F(i,j)$ , ат.ед
Нейтральный				
s C 4 – C 6	s* C 3 – C 5	4.43	1.1	0.063
p C 4 – C 6	p* C 3 – C 7	18.35	0.28	0.065
p C 4 – C 6	p* C 9 – C 11	19.82	0.28	0.068
p C 4 – C 6	p* C 10 – C 12	19.01	0.27	0.065
s C 5 – Н 13	s* C 3 – C 4	4.86	1.02	0.063
p C 9 – C 11	p* C 4 – C 6	16.63	0.28	0.065
p C 9 – C 11	p* C 10 – C 12	19.45	0.28	0.067
p C 10 – C 12	p* C 4 – C 6	18.9	0.28	0.069
p C 10 – C 12	p* C 9 – C 11	17.12	0.29	0.064
LP ( 1) N 1	p* C 4 – C 6	35.26	0.3	0.094
Протонированный				
s C 4 – C 6	s* C 3 – C 5	5.16	1.06	0.066
p C 4 – C 6	p* C 3 – C 7	19.81	0.26	0.065
p C 4 – C 6	p* C 9 – C 11	18.58	0.28	0.066
p C 9 – C 11	p* C 10 – C 12	18.24	0.29	0.066
s C 10 – C 12	s* N 1 – C 6	6.36	1.14	0.076
p C 10 – C 12	p* C 4 – C 6	20.46	0.27	0.07
p C 10 – C 12	p* C 9 – C 11	18.7	0.28	0.065
LP ( 1) N 1	p* C 3 – C 7	41.22	0.28	0.098
p* C 4 – C 6	p* C 9 – C 11	249.47	0.01	0.079
p* C 4 – C 6	p* C 10 – C 12	207.04	0.02	0.081
Депротонированный				
p C 3 – C 7	p* C 4 – C 9	13.95	0.31	0.061
p C 4 – C 9	p* C 3 – C 7	10.81	0.31	0.052
p C 4 – C 9	p* C 6 – C 10	13.27	0.3	0.057
p C 4 – C 9	p* C 11 – C 12	12.49	0.28	0.053
p C 6 – C 10	p* C 11 – C 12	11.52	0.3	0.053
p C 11 – C 12	p* C 6 – C 10	8.44	0.31	0.047
LP ( 1) N 1	p* C 6 – C 10	16.18	0.38	0.072
LP ( 2) N 2	s* C 8 – Н 18	9.75	0.6	0.072
p* C 6 – C 10	p* C 4 – C 9	115.66	0.02	0.073
p* C 11 – C 12	p* C 6 – C 10	85.65	0.01	0.061

тики, в частности, вследствие их применения в информационных технологиях и промышленности. Первый статический анализ выполняли в геометрии, оптимизированной с использованием метода B3LYP/6-311G++(d,p). Исходная статическая гиперполяризуемость представлена в виде трехмерного тензора с рангом три, который математически можно представить матрицей  $3 \times 3 \times 3$ . Общий статический дипольный момент, среднюю поляризуемость и исходную статическую гиперполяризуемость можно получить с помощью уравнений, содержащих компонент  $x$ ,  $y$  и  $z$  [38, 41].

Высокое значение конкретного компонента индексов поляризуемости и гиперполяризуемо-

сти указывает на значительную делокализацию заряда в одном или нескольких конкретных направлениях [42, 43]. Рассчитанные общий молекулярный дипольный момент, средняя поляризуемость и первая гиперполяризуемость указанных соединений приведены в табл. 8.

Поляризуемость и гиперполяризуемость, полученные при помощи GAUSSIAN 09, первоначально были представлены в атомных единицах (ат.ед.). Эти значения были переведены в электростатические единицы (эл.ст.ед.) для простоты сравнения и интерпретации. Для поляризуемости 1 ат.ед. равна  $0.1482 \cdot 10^{-24}$  эл.ст.ед., а для гиперполяризуемости 1 ат.ед. равна  $8.6393 \cdot 10^{-35}$  эл.ст.ед.

**Таблица 8.** НЛО параметры для всех соединений

Параметры	Нейтральный	Протонированный	Депротонированный	Нейтральный	Протонированный	Депротонированный
1	2	3	4	5	6	7
Амфетамин			Дофамин			
$\mu_t$	1.26	11.90	9.25	2.86	14.82	12.42
$\alpha_{xx}$	-57.96	-2.26	-106.59	-58.06	30.59	-131.00
$\alpha_{yy}$	-56.53	-50.44	-65.72	-60.58	-55.79	-70.20
$\alpha_{zz}$	-62.99	57.11	-69.70	-68.66	-62.17	-70.06
$\alpha_t$	-59.16	1.47	-80.67	-62.43	-29.13	-90.42
$\alpha(esu) * 10^{-24}$	-8.77	0.22	-11.96	-9.25	-4.32	-13.40
$\beta_{xxx}$	0.97	165.11	-121.75	76.32	-293.07	-314.64
$\beta_{xyy}$	3.67	11.87	11.87	7.37	-0.96	-4.65
$\beta_{xzz}$	7.24	22.15	-5.74	10.86	-16.95	-31.93
$\beta_x$	11.88	199.13	-115.62	94.54	-310.98	-351.22
$\beta_{yyy}$	-4.21	-5.31	0.89	-9.86	-8.35	-6.61
$\beta_{xxy}$	-13.78	-19.99	20.46	-21.18	6.97	10.76
$\beta_{yzz}$	-0.83	0.11	0.13	2.91	5.32	0.49
$\beta_y$	-18.83	-25.19	21.48	-28.13	3.94	4.65
$\beta_{zzz}$	0.34	0.85	-1.72	-2.77	-9.10	7.08
$\beta_{xxz}$	21.92	2.49	30.89	28.10	-38.04	-25.57
$\beta_{yyz}$	-2.49	-1.12	-2.19	-2.62	-3.70	1.97
$\beta_z$	19.76	2.22	26.99	22.71	-50.84	-16.52
$\beta_0(esu) * 10^{-33}$	29.77	200.73	120.66	101.22	315.13	351.64
Норэпинефрин			Серотонин			
$\mu_t$	4.37	11.51	10.82	1.10	16.41	12.51
$\alpha_{xx}$	-48.16	11.56	-102.27	-84.18	-1.57	-155.02
$\alpha_{yy}$	-68.01	-61.36	-78.14	-56.30	-44.08	-74.40
$\alpha_{zz}$	-72.25	-62.33	-82.33	-78.32	-74.52	-83.09
$\alpha_t$	-62.80	-37.38	-87.58	-72.93	-40.06	-104.17
$\alpha(esu) * 10^{-24}$	-9.31	-5.54	-12.98	-10.81	-5.94	-15.44
$\beta_{xxx}$	1.81	188.37	-141.20	27.98	-311.06	264.60
$\beta_{xyy}$	-9.96	-1.25	-23.60	-12.03	-37.53	38.08
$\beta_{xzz}$	6.77	27.16	-32.30	-9.79	-21.39	4.74
$\beta_x$	-1.39	214.28	-197.10	6.17	-369.98	307.42
$\beta_{yyy}$	-7.85	6.67	-7.18	4.00	-6.17	15.89
$\beta_{xxy}$	-33.69	7.75	-29.43	5.65	-75.10	98.86
$\beta_{yzz}$	3.40	-8.23	3.11	-8.20	-12.22	-3.66
$\beta_y$	-38.14	6.19	-33.50	1.45	-93.49	111.10
$\beta_{zzz}$	9.01	7.39	0.64	2.28	5.37	-0.97
$\beta_{xxz}$	23.32	-54.05	-10.11	18.24	28.03	3.51

**Таблица 8.** Окончание

1	2	3	4	5	6	7
$\beta_{yyz}$	0.43	-2.69	7.69	-0.58	0.87	3.37
$\beta_z$	32.77	-49.35	-1.78	19.94	34.28	5.92
$\beta_0 (esu) * 10^{-33}$	50.34	219.98	199.93	20.92	383.15	326.93
Триптамин						
$\mu_t$	1.35	14.48	11.70			
$\alpha_{xx}$	-70.12	10.12	-134.08			
$\alpha_{yy}$	-57.78	-49.61	-76.20			
$\alpha_{zz}$	-73.26	-69.73	-77.43			
$\alpha_t$	-67.05	-36.41	-95.90			
$\alpha (esu) * 10^{-24}$	-9.94	-5.40	-14.21			
$\beta_{xxx}$	30.27	-285.98	-231.75			
$\beta_{xyy}$	-0.31	-11.74	-20.72			
$\beta_{xzz}$	-15.30	-26.16	1.77			
$\beta_x$	14.67	-323.88	-250.69			
$\beta_{yyy}$	24.41	19.17	14.72			
$\beta_{xyx}$	-16.25	-52.43	67.38			
$\beta_{yzz}$	-0.27	-2.65	3.40			
$\beta_y$	7.88	-35.92	85.50			
$\beta_{zzz}$	3.01	5.81	-0.35			
$\beta_{xxz}$	17.98	28.07	-9.63			
$\beta_{yyz}$	1.67	3.63	-8.61			
$\beta_z$	22.67	37.51	-18.59			
$\beta_0 (esu) * 10^{-33}$	-70.12	10.12	-134.08			

Как видно из табл. 8, вычисленные значения дипольного момента для исследуемых соединений, как в протонированном, так и в депротонированном состояниях, выше, чем дипольный момент мочевины, который равен 1.3732 Д. При исследовании нелинейно-оптических (НЛО) свойств молекулярных систем мочевины часто используется в качестве модельной молекулы, поскольку ее нелинейно-оптические свойства были хорошо описаны. Поэтому ее часто используют в сравнительных исследованиях в качестве ориентира.

Значения поляризуемости рассчитывали для всех соединений в нейтральном, протонированном и депротонированном состояниях. Данные значения представлены в табл. 8. Из полученных данных следует, что в депротонированном состоянии поляризуемость ниже, чем в протонированном и нейтральном состоянии соответствующего соединения.

В контексте нелинейно-оптической (НЛО) системы большое значение имеет определение размера молекул. Установлено, что размер депротонированных молекул дофамина и протонированного серотонина относительно выше, чем у мочевины. Значение  $\beta$  мочевины равно  $343.272 \cdot 10^{-33}$  эл.ст.ед. Однако результаты исследования показывают, что исходное значение гиперполяризуемости остальных соединений ниже значения гиперполяризуемости мочевины. Таким образом, депротонированный дофамин и протонированный серотонин перспективны для использования в нелинейно-оптических (НЛО) системах.

### 3.6. Квантово-химические параметры и молекулярные орбитали (МО)

В табл. 9 представлен подробный обзор квантово-химических параметров амфетамина, до-

**Таблица 9.** Квантово-химические параметры указанных соединений

Параметры	Нейтральный	Протонированный	Депротонированный
1	2	3	4
Амфетамин			
НОМО, (эВ)	-6.304	-9.798	1.868
LUMO, (эВ)	0.049	-4.235	3.585
Энергия ионизации, (эВ)	6.304	9.798	-1.868
Сродство к электрону, (эВ)	-0.049	4.235	-3.585
Ширина запрещенной зоны, (эВ)	6.353	5.563	1.717
Жесткость, (эВ)	3.177	2.782	0.859
Мягкость, (эВ) <sup>-1</sup>	0.157	0.180	0.582
Электроотрицательность, (эВ)	3.128	7.017	-2.727
Химический потенциал, (эВ)	-3.128	-7.017	2.727
Электрофильность, (эВ)	1.540	8.850	4.330
Нуклеофильность, (эВ) <sup>-1</sup>	0.650	0.113	0.231
Дативное взаимодействие, (эВ)	-0.794	-0.695	-0.215
Перенос электронов	0.985	2.523	-3.176
Полная энергия, (ат.ед.)	-405.559	-405.936	-404.895
Дофамин			
НОМО, (эВ)	-5.522	1.492	1.492
LUMO, (эВ)	0.173	3.653	3.653
Энергия ионизации, (эВ)	5.522	-1.492	-1.492
Сродство к электрону, (эВ)	-0.173	-3.653	-3.653
Ширина запрещенной зоны, (эВ)	5.695	2.161	2.161
Жесткость, (эВ)	2.848	1.081	1.081
Мягкость, (эВ) <sup>-1</sup>	0.176	0.463	0.463
Электроотрицательность, (эВ)	2.675	-2.573	-2.573
Химический потенциал, (эВ)	-2.675	2.573	2.573
Электрофильность, (эВ)	1.256	3.062	3.062
Нуклеофильность, (эВ) <sup>-1</sup>	0.796	0.327	0.327
Дативное взаимодействие, (эВ)	-0.712	-0.270	-0.270
Перенос электронов	0.939	-2.381	-2.381
Полная энергия, (ат.ед.)	-516.681	-515.018	-515.017
Норэпинефрин			
НОМО, (эВ)	-5.45	-8.761	0.25
LUMO, (эВ)	-0.313	-3.903	3.972
Энергия ионизации, (эВ)	5.450	8.761	-0.250
Сродство к электрону, (эВ)	0.313	3.903	-3.972
Ширина запрещенной зоны, (эВ)	5.137	4.858	3.722
Жесткость, (эВ)	2.569	2.429	1.861
Мягкость, (эВ) <sup>-1</sup>	0.195	0.206	0.269
Электроотрицательность, (эВ)	2.882	6.332	-2.111
Химический потенциал, (эВ)	-2.882	-6.332	2.111
Электрофильность, (эВ)	1.616	8.253	1.197
Нуклеофильность, (эВ) <sup>-1</sup>	0.619	0.121	0.835
Дативное взаимодействие, (эВ)	-0.642	-0.607	-0.465
Перенос электронов	1.122	2.607	-1.134
Полная энергия, (ат.ед.)	-591.899	-592.282	-591.286
Серотонин			
НОМО, (эВ)	-5.184	-8.095	1.902
LUMO, (эВ)	-0.125	-4.355	3.005
Энергия ионизации, (эВ)	5.184	8.095	-1.902

Таблица 9. Окончание

1	2	3	4
Сродство к электрону, (эВ)	0.125	4.355	-3.005
Ширина запрещенной зоны, (эВ)	5.059	3.740	1.103
Жесткость, (эВ)	2.530	1.870	0.552
Мягкость, (эВ) <sup>-1</sup>	0.198	0.267	0.907
Электроотрицательность, (эВ)	2.655	6.225	-2.454
Химический потенциал, (эВ)	-2.655	-6.225	2.454
Электрофильность, (эВ)	1.393	10.361	5.458
Нуклеофильность, (эВ) <sup>-1</sup>	0.718	0.097	0.183
Дативное взаимодействие, (эВ)	-0.632	-0.468	-0.138
Перенос электронов	1.049	3.329	-4.449
Полная энергия, (ат.ед.)	-573.030	-573.460	-572.361
Триптамин			
НОМО, (эВ)	-5.284	-8.41	2.122
LUMO, (эВ)	-0.086	-4.343	3.14
Энергия ионизации, (эВ)	5.284	8.410	-2.122
Сродство к электрону, (эВ)	0.086	4.343	-3.140
Ширина запрещенной зоны, (эВ)	5.198	4.067	1.018
Жесткость, (эВ)	2.599	2.034	0.509
Мягкость, (эВ) <sup>-1</sup>	0.192	0.246	0.982
Электроотрицательность, (эВ)	2.685	6.377	-2.631
Химический потенциал, (эВ)	-2.685	-6.377	2.631
Электрофильность, (эВ)	1.387	9.997	6.800
Нуклеофильность, (эВ) <sup>-1</sup>	0.721	0.100	0.147
Дативное взаимодействие, (эВ)	-0.650	-0.508	-0.127
Перенос электронов	1.033	3.136	-5.169
Полная энергия, (ат.ед.)	-497.713	-498.190	-497.140

фамина, норэпинефрина, серотонина и триптамина в нейтральном, протонированном и депротонированном состояниях. Эти параметры представляют ценную информацию об электронных свойствах, реакционной способности и стабильности соединений. Каждый из параметров является решающими при оценке потенциала соединений при использовании в качестве лекарственных средств [44, 45].

Изучение энергий высшей занятой молекулярной орбитали (НОМО) и низшей незанятой молекулярной орбитали (LUMO) позволяет получить важную информацию о потенциале ионизации и сродстве к электрону исследуемых соединений [46]. Например, энергия НОМО амфетамина в нейтральном состоянии равна -6.304 эВ, что указывает на способность отдавать электроны, в то время как энергия LUMO равна 0.049 эВ, что предполагает более низкую способность принимать электроны. Аналогичные тенденции наблюдаются и у других соединений, например у триптамина.

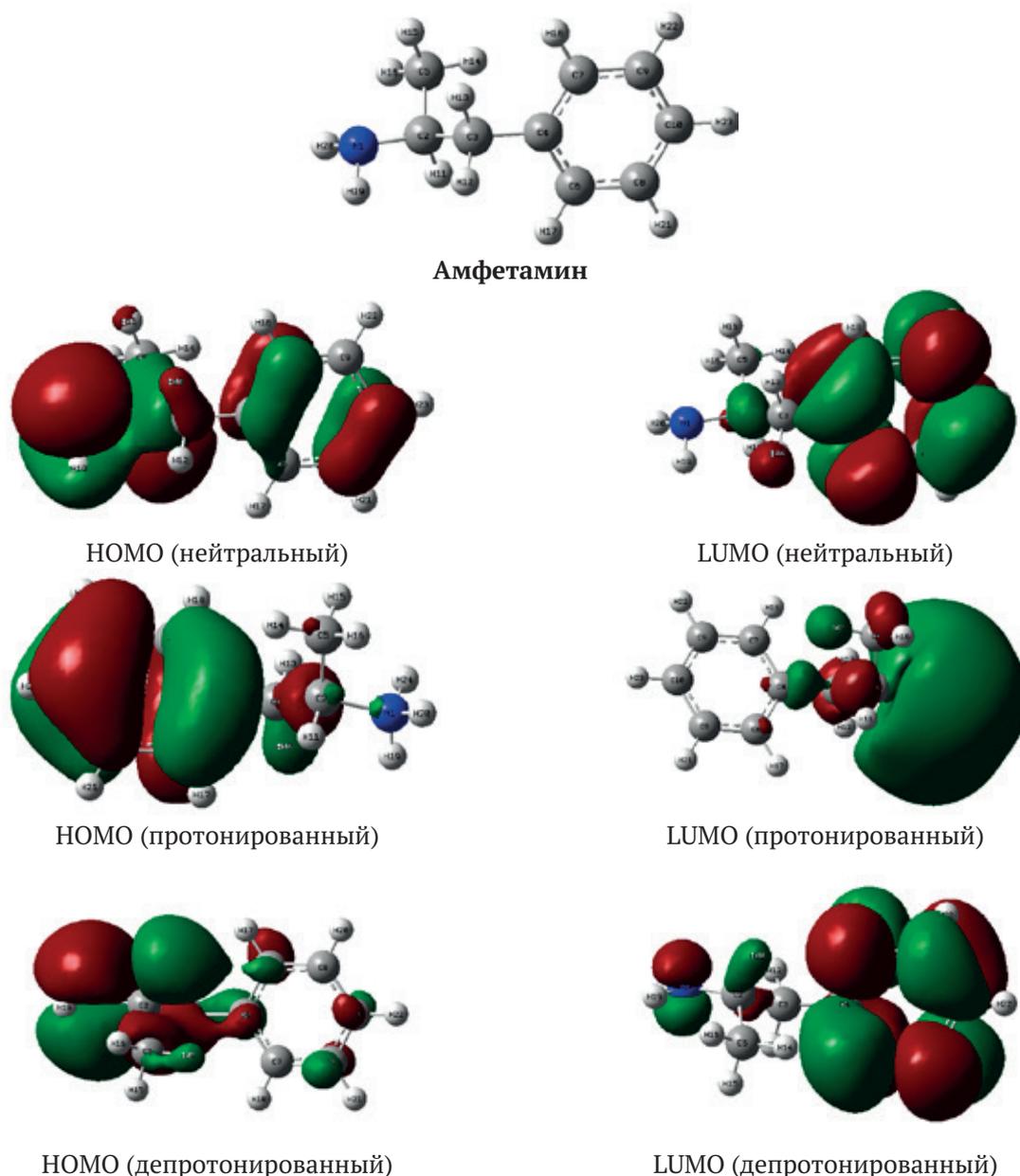
Ширина запрещенной зоны, которая представляет собой разницу между энергиями НОМО

и LUMO, указывает на стабильность соединений и их способность к электронным переходам [47]. Важно отметить, что значения ширины запрещенной зоны для всех соединений находятся в пределах ожидаемого предела, что свидетельствует об их потенциальной стабильности и реакционной способности. Например, ширина запрещенной зоны норэпинефрина в нейтральном состоянии равна 5.137 эВ, что указывает на его способность к электронным переходам и реакционную способность.

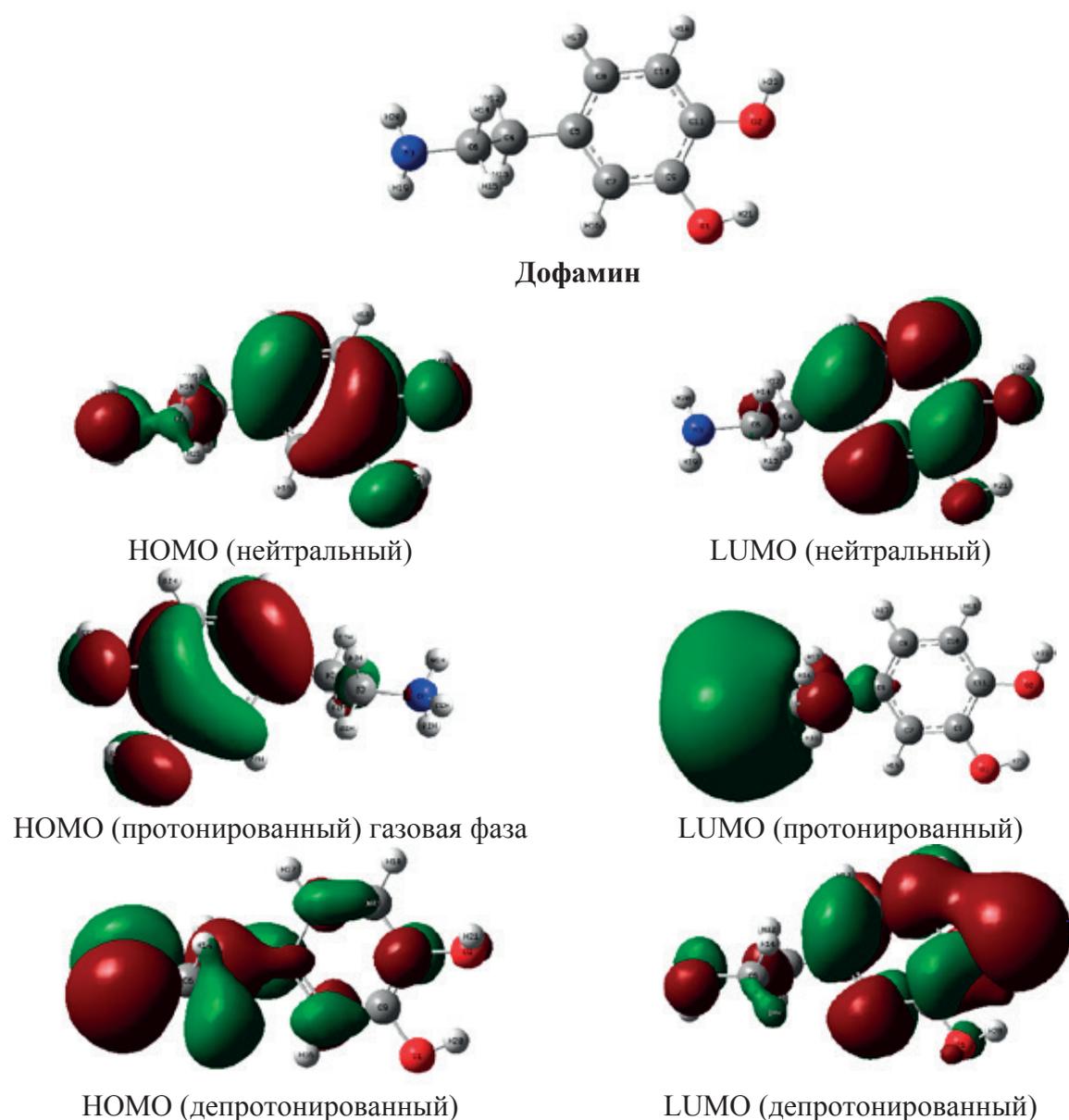
Что касается жесткости, меры устойчивости молекулы к добавлению или удалению электронов, ее значения варьируются от 0.509 эВ (триптамин) до 3.177 эВ (амфетамин). Эти значения указывают на способность соединений сохранять стабильность во время химических взаимодействий. Электроотрицательность, величина которая характеризует способность атома притягивать к себе электроны, дает представление о полярности и реакционной способности [48, 49]. Электроотрицательность дофамина составляет 2.675 эВ, что соответствует ожиданиям и свидетельствует о его способности притягивать электроны.

Сравнение значений параметров соединений с ожидаемыми пределами показало их пригодность для использования в конструировании лекарственных препаратов. Значения энергии ионизации в пределах ожидаемых пределов указывает, что они могут выступать в качестве доноров электронов и участвовать в химических реакциях. Энергия переноса электронов также свидетельствует о способности соединений выступать в качестве доноров или акцепторов электронов во время реакций, Например, значение этого параметра для амфетамина равно 0.985 в нейтральном состоянии.

Молекулярные орбитали (МО) (рис. 3–7), в частности НОМО и LUMO, имеют решающее значение для понимания электронного строения и реакционной способности молекул. Программный пакет Gaussian позволяет визуализировать эти МО при помощи различных символов и цветов, используемых для обозначения волновой функции и электронной плотности орбитали. НОМО соответствует области высокой электронной плотности, в которой происходит отдача или перенос электронов, что указывает на нуклеофильную реакционную способность. LUMO соответствует области низкой



**Рис. 3.** Оптимизированные структуры, энергии НОМО и LUMO для соединений в нейтральном, протонированном, депротонированном состоянии

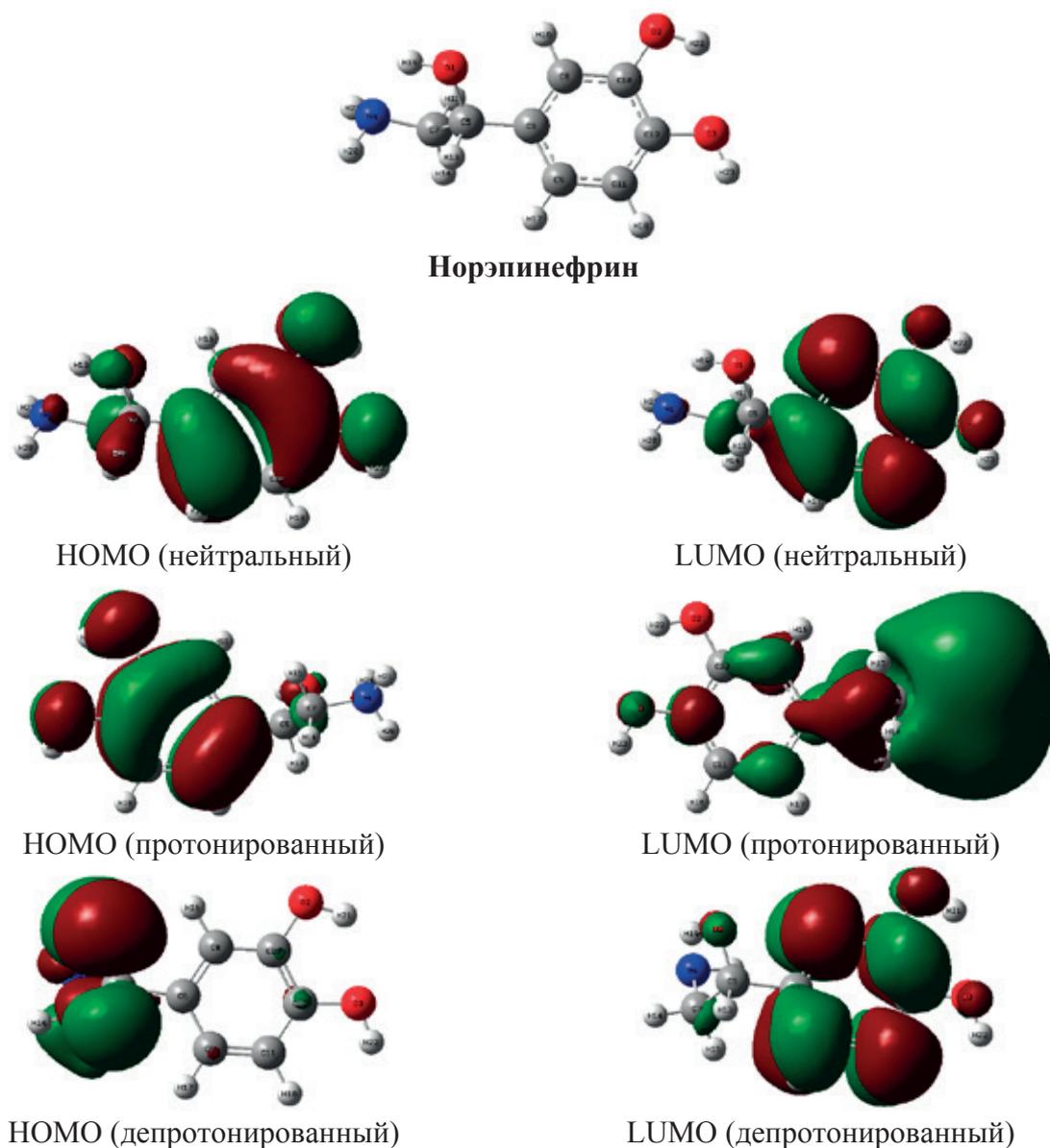


**Рис. 4.** Оптимизированные структуры, энергии НОМО и LUMO для соединений в нейтральном, протонированном, депротонированном состоянии

электронной плотности, в которой электроны принимаются, что свидетельствует о электрофильной реакционной способности [50–53]. Протонирование и депротонирование – процессы, в которых молекула получает или теряет протон (H<sup>+</sup>) соответственно. Это приводит к изменению заряда, формы и реакционной способности молекулы, а также МО, которые являются областями распределения электронов в молекуле.

Например, квантово-химические параметры, приведенные в табл. 9, свидетельствуют о влиянии протонирования и депротонирования на электронные свойства амфетамина. Про-

тонирование переносит НОМО и LUMO на более низкие энергетические уровни (с -6.304 на -9.798 эВ и с 0.049 на -4.235 эВ соответственно), что приводит к уменьшению ширины запрещенной зоны (с 6.353 на 5.563 эВ). Депротонирование, напротив, переносит НОМО и LUMO на более высокие энергетические уровни (с -6.304 на 1.868 эВ и с 0.049 на 3.585 эВ соответственно), что сужает ширину запрещенной зоны (с 6.353 до 1.717 эВ). Эти изменения подчеркивают, что протонирование и депротонирование влияют на реакционную способность и электронодонорные или акцепторные свойства амфетамина. Аналогичные энергетические сдвиги наблю-



**Рис. 5.** Оптимизированные структуры, энергии НОМО и LUMO для соединений в нейтральном, протонированном, депротонированном состоянии

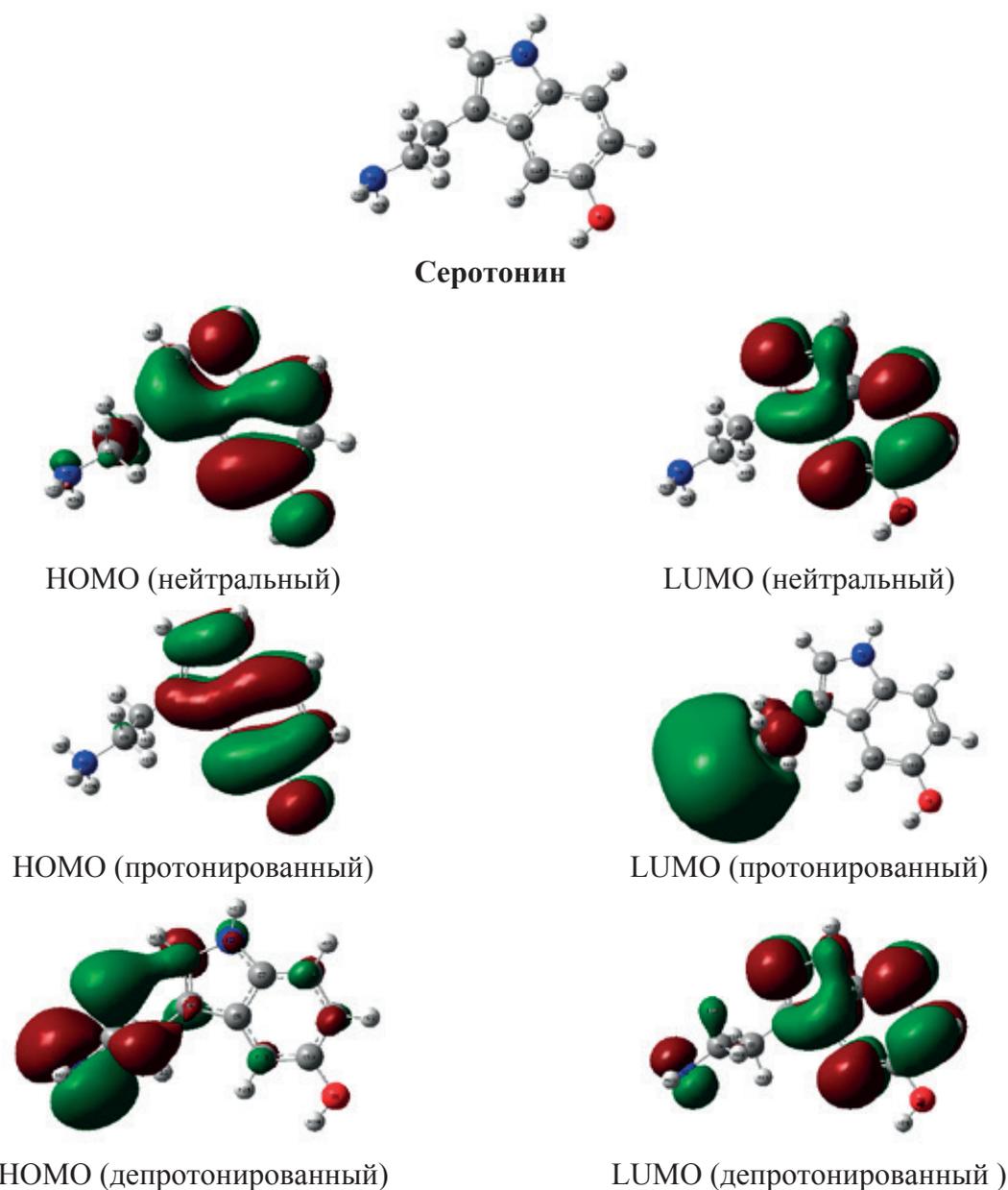
даются у дофамина, норэпинефрина, серотонина и триптамина.

На рис. 3 показано, как протонирование и депротонирование меняют форму и размер долей НОМО и LUMO амфетамина. Например, в протонированной форме атом азота имеет положительный заряд и меньшую долю в НОМО, в то время как в депротонированной форме атом азота имеет отрицательный заряд и большую долю в LUMO. Электронная плотность более выражена в областях с большими долями, одинаковыми по знаку. Например, в НОМО амфетамина электронная плотность концентрируется на атоме азота и атомах углерода с двойной

связью. И, наоборот, в LUMO амфетамина электронная плотность в основном концентрируется на атомах углерода с двойной связью в бензольном кольце. Области с меньшими или противоположными по знаку долями имеют более низкую электронную плотность.

#### 4. Заключение

В данной работе исследовали реакционную способность, электронные характеристики и молекулярные взаимодействия пяти различных форм нейромедиаторов в депротонированной, протонированной и нейтральной формах. Анализ структурных, энергетических и оптических



**Рис. 6.** Оптимизированные структуры, энергии НОМО и LUMO для соединений в нейтральном, протонированном, депротонированном состоянии

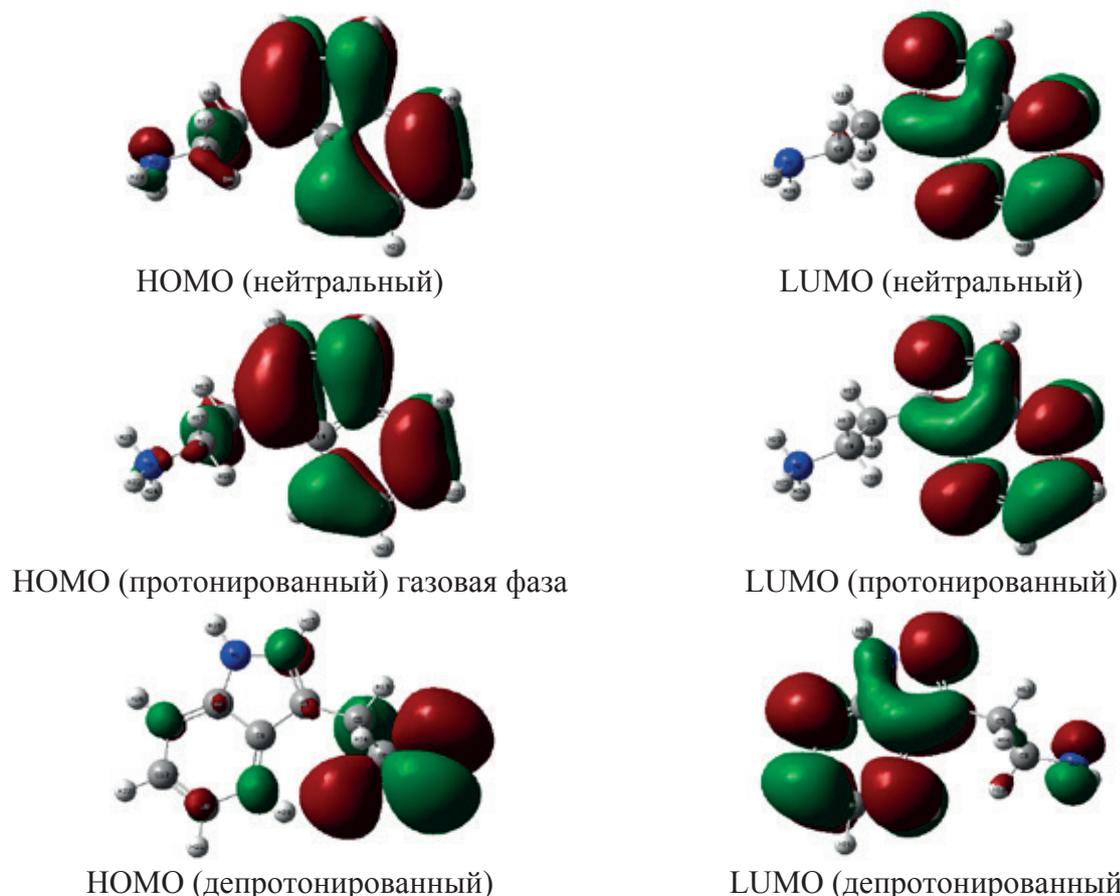
характеристик проводился с использованием различных квантово-химических методов. В состоянии протонирования для этих соединений характерны слабые межмолекулярные силы и водородные связи. Показано, что анализ структур Льюиса и NBO-анализ являются эффективными инструментами, позволяющими проследить за резонансом и перемещением электронов. Обнаружено, что добавление или удаление протонов приводит к изменениям в молекулярных орбиталях и ширине запрещенной зоны соединений, что потенциально влияет на протекание реакции. Также установлено, что нелиней-

но-оптические свойства соединений изменяются в зависимости от индекса поляризуемости и гиперполяризуемости. Следовательно, данные соединения можно использовать в оптических устройствах. Результаты исследования позволили получить данные о молекулярных механизмах и функциях этих нейромедиаторов в мозге и предложить новые способы их применения в нанотехнологиях.

#### Вклад авторов

Авторы внесли одинаковый вклад в работу, представленную в статье.

### Триптамин



**Рис. 7.** Оптимизированные структуры, энергии НОМО и LUMO для соединений в нейтральном, протонированном, депротонированном состоянии

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

#### Список литературы

1. Fleckenstein A. E., Volz T. J., Riddle E. L., Gibb J. W., Hanson G. R. New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2007;47: 681–698. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105140>
2. Sulzer D., Sonders M. S., Poulsen N. W., Galli A. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. *Progress in Neurobiology*. 2005;75: 406–433. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.04.003>
3. Kahlig K. M., Binda F., Khoshbouei H.,... Galli A. Amphetamine induces dopamine efflux through a dopamine transporter channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102: 3495–3500. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407737102>

4. Gatley S. J., Pan D., Chen R., Chaturvedi G., Ding Y.-S. Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters. *Life Sciences*. 1996;58: PL231–PL239. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(96\)00052-5](https://doi.org/10.1016/0024-3205(96)00052-5)
5. Jones R. S. G. Tryptamine: a neuromodulator or neurotransmitter in mammalian brain? *Progress in Neurobiology*. 1982;19: 117–139. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(82\)90023-5](https://doi.org/10.1016/0301-0082(82)90023-5)
6. Hobza P., Rezac J. Introduction: noncovalent interactions. *Chemical Reviews*. 2016;116: 4911–4912. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00247>
7. Lu T., Chen Q. Independent gradient model based on Hirshfeld partition: A new method for visual study of interactions in chemical systems. *Journal of Computational Chemistry*. 2022;43: 539–555. <https://doi.org/10.1002/jcc.26812>
8. Raffa R. B., Stagliano G. W., Spencer S. D. Protonation effect on drug affinity. *European Journal of Pharmacology*. 2004;483: 323–324. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2003.10.019>
9. Saleh G., Gatti C., Presti L. L. Non-covalent interaction via the reduced density gradient:

- Independent atom model vs experimental multipolar electron densities. *Computational and Theoretical Chemistry*. 2012;998: 148–163. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2012.07.014>
10. Parameswari A. R., Rajalakshmi G., Kumaradhas P. A combined molecular docking and charge density analysis is a new approach for medicinal research to understand drug–receptor interaction: Curcumin–AChE model. *Chemico-Biological Interactions*. 2015;225: 21–31. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.09.011>
11. Destro R., Soave R., Barzaghi M., Lo Presti L. Progress in the understanding of drug–receptor interactions. Part 1: experimental charge-density study of an angiotensin II receptor antagonist (C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S) at T = 17 K. *Chemistry – A European Journal*. 2005;11: 4621–4634. <https://doi.org/10.1002/chem.200400964>
12. Oliveira V. P., Marcial B. L., Machado F. B., Kraka E. Metal–halogen bonding seen through the eyes of vibrational spectroscopy. *Materials*. 2019;13: 55. <https://doi.org/10.3390/ma13010055>
13. Chandola P., Dwivedi J., Jamali M. C. Non-linear optical activity and biological evaluation of organic compounds by experimental and theoretical techniques. *European Chemical Bulletin*. 2023;12(4): 19608–19619. <https://doi.org/10.48047/ecb/2023.12.si4.1741>
14. Bhattacharya P. *Nonlinear optical probes for organic field effect transistors and halide perovskites*. Thesis. University of Missouri–Columbia: 2023, 142 p. Available at: <https://hdl.handle.net/10355/96071>
15. Mamad D. M., Rasul H. H., Awla A. H., Omer R. A. Insight into corrosion inhibition efficiency of imidazole-based molecules: a quantum chemical study. *Doklady Physical Chemistry*. 2023;511(2): 125–133. <https://doi.org/10.1134/s0012501623600043>
16. Rasul H. H., Mamad D. M., Azeez Y. H., Omer R. A., Omer K. A. Theoretical investigation on corrosion inhibition efficiency of some amino acid compounds *Computational and Theoretical Chemistry*. 2023;1225: 114177. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2023.114177>
17. Parlak A. E., Omar R. A., Koparir P., Salih M. I. Experimental, DFT and theoretical corrosion study for 4-(((4-ethyl-5-(thiophen-2-yl)-4H-1, 2, 4-triazole-3-yl) thio) methyl)-7, 8-dimethyl-2H-chromen-2-one. *Arabian Journal of Chemistry*. 2022;15: 104088. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.104088>
18. Steinmann S. N., Corminboeuf C. Exploring the limits of density functional approximations for interaction energies of molecular precursors to organic electronics. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 2012;8: 4305–4316. <https://doi.org/10.1021/ct300657h>
19. Anwar Omar R., Koparir P., Koparir M., Safin D. A. A novel cyclobutane-derived thiazole–thiourea hybrid with a potency against COVID-19 and tick-borne encephalitis: synthesis, characterization, and computational analysis. *Journal of Sulfur Chemistry*. 2023;45(1): 120–137. <https://doi.org/10.1080/17415993.2023.2260918>
20. Mamad D. M., Omer R. A., Othman K. A. Quantum chemical analysis of amino acids as anti-corrosion agents *Corrosion Reviews*. 2023;41(6), 703–717. <https://doi.org/10.1515/corrrev-2023-0031>
21. Boukabcha N., Benmohammed A., Belhachemi M. H. M., ... Djafri A. Spectral investigation, TD-DFT study, Hirshfeld surface analysis, NCI-RDG, HOMO-LUMO, chemical reactivity and NLO properties of 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindolin-2,3-dione. *Journal of Molecular Structure*. 2023;1285: 135492. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135492>
22. Omer R. A., Koparir P., Ahmed L. O. Characterization and inhibitor activity of two newly synthesized thiazole. *Journal of Bio-and Tribo-Corrosion*. 2022;8: 28. <https://doi.org/10.1007/s40735-021-00625-1>
23. Saidj M., Djafri A., Rahmani R., ... Chouaih A. Molecular structure, experimental and theoretical vibrational spectroscopy, (HOMO-LUMO, NBO) investigation, (RDG, AIM) analysis, (MEP, NLO) study and molecular docking of Ethyl-2-[[4-Ethyl-5-(Quinolin-8-yloxyMethyl)-4H-1, 2, 4-Triazol-3-yl] Sulfanyl] acetate. *Polycyclic Aromatic Compounds*. 2023;43: 2152–2176. <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2039238>
24. Omar R. A., Koparir P., Sarac K., Koparir M., Safin D. A. A novel coumarin-triazole-thiophene hybrid: synthesis, characterization, ADMET prediction, molecular docking and molecular dynamics studies with a series of SARS-CoV-2 proteins. *Journal of Chemical Sciences*. 2023;135(1): 6. <https://doi.org/10.1007/s12039-022-02127-0>
25. Tang L., Zhu W. Computational design of high energy RDX-based derivatives: property prediction, intermolecular interactions, and decomposition mechanisms. *Molecules*. 2021;26(23): 7199. <https://doi.org/10.3390/molecules26237199>
26. Jumabaev A., Holikulov U., Hushvaktov H., Issaoui N., Absanov A. Intermolecular interactions in ethanol solution of OABA: Raman, FTIR, DFT, M062X, MEP, NBO, FMO, AIM, NCI, RDG analysis. *Journal of Molecular Liquids*. 2023;377: 121552. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.121552>
27. Bader R. F., Definition of molecular structure: by choice or by appeal to observation? *The Journal of Physical Chemistry A*. 2010;114: 7431–7444. <https://doi.org/10.1021/jp102748b>
28. Rozas I., Alkorta I., Elguero J. Behavior of ylides containing N, O, and C atoms as hydrogen bond acceptors. *Journal of the American Chemical Society*. 2000;122: 11154–11161. <https://doi.org/10.1021/ja0017864>

29. Omer R. A., Koparir P., Ahmed L. Theoretical determination of corrosion inhibitor activities of 4-allyl-5-(pyridin-4-yl)-4H-1, 2, 4-triazole-3-thiothione tautomerism. *Indian Journal of Chemical Technology (IJCT)*. 2022;29: 75–81. <https://doi.org/10.56042/ijct.v29i1.51231>
30. Omer R., Koparir P., Koparir M., Rashid R., Ahmed L., Hama J. Synthesis, characterization and DFT study of 1-(3-Mesityl-3-methylcyclobutyl)-2-((4-phenyl-5-(thiophen-2-yl)-4H-1, 2, 4-triazol-3-yl)thio)ethan-1-one. *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces*. 2022;58: 1077–1089. <https://doi.org/10.1134/s2070205122050185>
31. Sandhu B., McLean A., Sinha A. S., ...Aakeröy C. B. Evaluating competing intermolecular interactions through molecular electrostatic potentials and hydrogen-bond propensities. *Crystal Growth & Design*. 2018;18: 466–478. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b01458>
32. Clark D. E. What has polar surface area ever done for drug discovery? *Future Medicinal Chemistry*. 2011;3: 469–484. <https://doi.org/10.4155/fmc.11.1>
33. Lipinski C. A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2000;44: 235–249. [https://doi.org/10.1016/s1056-8719\(00\)00107-6](https://doi.org/10.1016/s1056-8719(00)00107-6)
34. Jain A. N. Surflex: fully automatic flexible molecular docking using a molecular similarity-based search engine. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2003;46: 499–511. <https://doi.org/10.1021/jm020406h>
35. Silberstein L. L. Molecular refractivity and atomic interaction. II. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*. 1917;3(198): 521–533. <https://doi.org/10.1080/14786440608635666>
36. Ranjith P., Ignatious A., Panicker C. Y., ... Anto P. Spectroscopic investigations, DFT calculations, molecular docking and MD simulations of 3-[(4-Carboxyphenyl) carbamoyl]-4-hydroxy-2-oxo-1, 2-dihydroxy quinoline-6-carboxylic acid. *Journal of Molecular Structure*. 2022;1264: 133315. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133315>
37. Sumathi D., Thanikachalam V., Bharanidharan S., Saleem H., Babu N. R. Vibrational spectroscopy (FT-IR, FT-Raman and UV) studies of E-[1-Methyl-2, 6-diphenyl-3-(propan-2-yl) piperidin-4-ylidene] amino 3-methylbenzoate] using DFT method. *International Journal of Scientific Research*. 2016;5(3): 694–713. Available at: [https://www.worldwidejournals.com/international-journal-of-scientific-research-\(IJSR\)/fileview.php?val=March\\_2016\\_1492757409\\_217.pdf](https://www.worldwidejournals.com/international-journal-of-scientific-research-(IJSR)/fileview.php?val=March_2016_1492757409_217.pdf)
38. Abbaz T., Bendjeddou A., Villemin D. Structure, electronic properties, NBO, NLO and chemical reactivity of bis (1, 4-dithiafulvalene) derivatives: functional density theory study. *International Journal of Advanced Chemistry*. 2017;6: 18–25. <https://doi.org/10.14419/ijac.v6i1.8668>
39. Villemin D., Abbaz T., Bendjeddou A. Molecular structure, HOMO, LUMO, MEP, natural bond orbital analysis of benzo and anthraquinodimethane derivatives. *Pharmaceutical and Biological Evaluations*. 2018;5(2), 27. <https://doi.org/10.26510/2394-0859.pbe.2018.04>
40. Abbaz T., Bendjeddou A., Villemin D. Molecular structure, NBO analysis, first hyper polarizability, and homo-lumo studies of  $\pi$ -extended tetrathiafulvalene (EXTTF) derivatives connected to  $\pi$ -nitro phenyl by density functional method. *International Journal of Advanced Chemistry*. 2018;6(1), 114–120. <https://doi.org/10.14419/ijac.v6i1.11126>
41. Rebaz O., Ahmed L., Koparir P., Jwameer H. Impact of solvent polarity on the molecular properties of dimetridazole. *El-Cezeri Fen ve Mühendislik Dergisi*. 2022;9: 740–747. <https://doi.org/10.31202/ecjse.1000757>
42. Khan M. U., Khalid M., Asim S., ... Imran M. Exploration of nonlinear optical properties of triphenylamine-dicyanovinylene coexisting donor- $\pi$ -acceptor architecture by the modification of  $\pi$ -conjugated linker. *Frontiers in Materials*. 2021;8: 719971. <https://doi.org/10.3389/fmats.2021.719971>
43. Al-Shamiri H. A., Sakr M. E., Abdel-Latif S. A., ... Elwahy A. H. Experimental and theoretical studies of linear and non-linear optical properties of novel fused-triazine derivatives for advanced technological applications. *Scientific Reports*. 2022;12: 19937. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22311-z>
44. Atlam F. M., Awad M. K., El-Bastawissy E. A. Computational simulation of the effect of quantum chemical parameters on the molecular docking of HMG-CoA reductase drugs. *Journal of Molecular Structure*. 2014;1075: 311–326. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.06.045>
45. Oldfield E. Chemical shifts in amino acids, peptides, and proteins: from quantum chemistry to drug design *Annual Review of Physical Chemistry*. 2002;53: 349–378. <https://doi.org/10.1002/chin.200249272>
46. Gallo M., Favila A., Glossman-Mitnik D. DFT studies of functionalized carbon nanotubes and fullerenes as nanovectors for drug delivery of antitubercular compounds. *Chemical Physics Letters*. 2007;447: 105–109. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2007.08.098>
47. Akbas E., Othman K. A., Çelikezen F. Ç., ... Mardinoglu A. Synthesis and biological evaluation of novel benzylidene thiazolo pyrimidin-3(5H)-one derivatives. *Polycyclic Aromatic Compounds*. 2023;1–18. <https://doi.org/10.1080/10406638.2023.2228961>

48. Al-Fahemi J. H., Abdallah M., Gad E. A., Jahdaly B., Experimental and theoretical approach studies for melatonin drug as safely corrosion inhibitors for carbon steel using DFT. *Journal of Molecular Liquids*. 2016; 222: 1157–1163. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.07.085>

49. Bani-Yaseen A. D. Investigation on the impact of solvent on the photochemical properties of the photoactive anticancer drug Vemurafenib: a computational study. *Journal of Molecular Liquids*. 2021; 322: 114900. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114900>

50. Sustmann R. Orbital energy control of cycloaddition reactivity. *Physical Organic Chemistry*–2. 1974; 569–593. <https://doi.org/10.1016/b978-0-408-70681-0.50009-9>

51. Perveen M., Nazir S., Arshad A. W., ... Iqbal J. Therapeutic potential of graphitic carbon nitride as a drug delivery system for cisplatin (anticancer drug): a DFT approach. *Biophysical Chemistry*. 2020; 267: 106461. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2020.106461>

52. Jaffar K., Riaz S., Afzal Q. Q., ... Al-Buriahi M. A DFT approach towards therapeutic potential of phosphorene as a novel carrier for the delivery of felodipine (cardiovascular drug). *Computational and Theoretical Chemistry*. 2022; 1212: 113724. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2022.113724>

53. Lewis D. F. Frontier orbitals in chemical and biological activity: quantitative relationships and mechanistic implications. *Drug Metabolism Reviews*. 1999; 31: 755–816. <https://doi.org/10.1081/dmr-100101943>

## Информация об авторах

Юсуф Х. Азиз, магистр наук (материаловедение), преподаватель кафедры физики Университета Халабджи (Ирак).

<https://orcid.org/0000-0001-5357-7856>  
yousif.husain@uoh.edu.iq

Хдир А. Отман, магистр наук (органическая химия), преподаватель кафедры химии факультета науки и здравоохранения, Университет Коя (Курдистан – Французская Республика, Ирак).

<https://orcid.org/0000-0002-7763-2976>  
khdr.ahmed@koyauniversity.org

Ребаз Анвар Омер, доктор наук (органическая химия), заведующий кафедрой химии факультета науки и здравоохранения, Университет Коя (Курдистан – Французская Республика, Ирак), кафедра фармацевтики, фармацевтический колледж, Университет знаний (Эрбиль, Ирак).

<https://orcid.org/0000-0002-3774-6071>  
rebaz.anwar@koyauniversity.org

Арьян Ф. Кадер, доктор наук (аналитическая химия), преподаватель кафедры химии факультета науки и здравоохранения, Университета Коя (Курдистан – Французская Республика, Ирак).

<https://orcid.org/0000-0002-2547-7708>  
aryan.qader@koyauniversity.org

Поступила в редакцию 28.10.2023; одобрена после рецензирования 22.12.2023; принята к публикации 15.01.2024; опубликована онлайн 01.10.2024.

Перевод на русский язык Чарычанской Ирины Всеволодовны