

**Кривдин Леонид Борисович,**  
д.х.н, профессор, Ангарский государственный технический университет,  
e-mail: krivdin\_office@irioch.irk.ru

**Семенов Валентин Александрович,**  
к.х.н., Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,  
e-mail: semenovval@inbox.ru

**Самульцев Дмитрий Олегович,**  
к.х.н., Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,  
e-mail: samulcev@mail.ru

## **РЕЛЯТИВИСТСКИЕ ЭФФЕКТЫ В ЗНАЧЕНИЯХ ПАРАМЕТРОВ СПЕКТРОВ ЯМР АМИНОХЛОРИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПЛАТИНЫ**

**Krivdin L.B., Semenov V.A., Samultsev D.O.**

## **RELATIVISTIC EFFECTS IN THE NMR PARAMETERS OF AMINO CHLORIDE PLATINUM COMPLEXES**

**Аннотация.** Методами высокоточных неэмпирических расчетов на уровне теории функционала электронной плотности проведено изучение релятивистских эффектов в значениях геометрических параметров, химических сдвигов ЯМР и констант спин-спинового взаимодействия с участием ядер  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  и  $^{195}\text{Pt}$  в молекулах цисплатина и трансплатина, простейших представителей семейства аминоклоридных комплексов платины.

**Ключевые слова:** цисплатин, трансплатин, параметры спектров ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  и  $^{195}\text{Pt}$ , релятивистские эффекты, теория функционала электронной плотности.

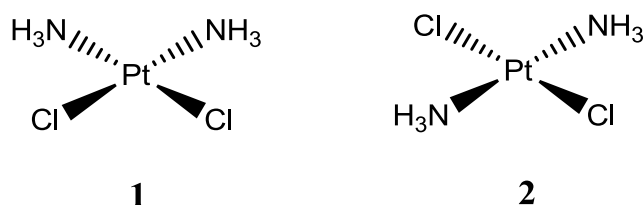
**Abstract.** Relativistic effects in geometric parameters, NMR chemical shifts, and spin-spin coupling constants involving  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$ , and  $^{195}\text{Pt}$  nuclei in cisplatin and transplatin, the simplest representatives of the platinum amino chloride complexes, were studied by means of the high-level non-empirical calculations within the framework of the Density Functional Theory.

**Keywords:** cisplatin, transplatin,  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$ , and  $^{195}\text{Pt}$  NMR parameters, relativistic effects, density functional theory.

Хорошо известно, что биологически активные комплексы платины играют важную роль в современной фармацевтической промышленности при создании антираковых, противовирусных и антибактериальных медицинских препаратов. Классическими примерами таких комплексов являются простейшие аминоклоридные комплексы платины цисплатин (**1**) и трансплатин (**2**). Исключительно интересным и пока не понятым до конца является тот факт, что цисплатин является одним из наиболее эффективных антираковых препаратов, в то время как его геометрический изомер трансплатин не проявляет биологической активности. Настоящая работа посвящена структурному исследованию этих двух уникальных комплексов платины на базе высокоуровневых однокомпонентных (нерелятивистских) и четырехкомпонентных (полностью релятивистских) расчетов геометрических параметров и химических сдвигов ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  и  $^{195}\text{Pt}$  в рамках теории функционала электронной плотности (DFT).

Оптимизация геометрии соединений **1** и **2** была проведена как на нерелятивистском (однокомпонентном), так и полностью релятивистском (четырёх-

компонентном) уровнях при использовании следующих функционалов DFT: B3LYP – наиболее известного трехпараметрового гибридного функционала Бэке в сочетании с корреляционным функционалом Ли, Янга и Парра; BNLYP – гибридно-обменного функционала Бэке в сочетании с корреляционным функционалом Ли, Янга и Парра; OLYP – гибридного функционала Хэнди и Коузена в сочетании с корреляционным функционалом Ли, Янга и Парра; PBE – обобщенного градиентного функционала Пердью, Бурке и Эрнзерхофа; PBE0 – обобщенного градиентного функционала Пердью, Бурке и Эрнзерхофа с предопределенной долей точного обмена; PBE38 – модификацией функционала PBE0 с фиксированной долей Фоковского обмена. Кроме того, на примере сочетания функционалов Бэке (B) и BNLYP проведено варьирование обменной части в размере 50, 60 и 70 %.



В качестве наиболее информативного геометрического параметра при оптимизации геометрии данных комплексов (ниже приведены данные для молекулы цисплатина) была выбрана длина связи Pt-N, которая рассчитывалась при использовании восьми перечисленных функционалов в сочетании с полно-электронным двукратно расщепленным базисным набором Дайла *dyall.ae2z*. На рисунке 1 приведена диаграмма нормализованных средних абсолютных ошибок (NMAE, %) расчета длины связи Pt-N в комплексе цисплатина на нерелятивистском и полностью релятивистском четырехкомпонентном уровнях относительно ее экспериментального значения. Из приведенных данных следует, что доля точного обмена для функционалов BNLYP, B60LYP и B70LYP практически не влияет на расчет геометрических параметров цисплатина. В этом случае нормализованное среднеквадратичное отклонение (NMAE) составило 17-18 % для нерелятивистских расчетов и 14-15 % для соответствующих расчетов на полном четырехкомпонентном уровне. Наиболее точные результаты были достигнуты при использовании гибридных функционалов B3LYP и OLYP, для которых наименьшие ошибки составили 5 и 2 % на нерелятивистском и релятивистском уровнях, соответственно.

Наиболее интересные результаты по оптимизации геометрических параметров цисплатина получены при использовании функционалов семейства Пердью, Бурке и Эрнзерхофа. Например, увеличение доли Хартри-Фоковского обмена с 0 до 38 % приводит к уменьшению NMAE до 3,5 % в случае нерелятивистских расчетов и до рекордно низкого значения 1,4 % при учете релятивистских эффектов. На основании полученного результата, во всех проведенных

расчетах химических сдвигов ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  и  $^{195}\text{Pt}$  цисплатина и трансплатина нами был использован функционал PBE38.

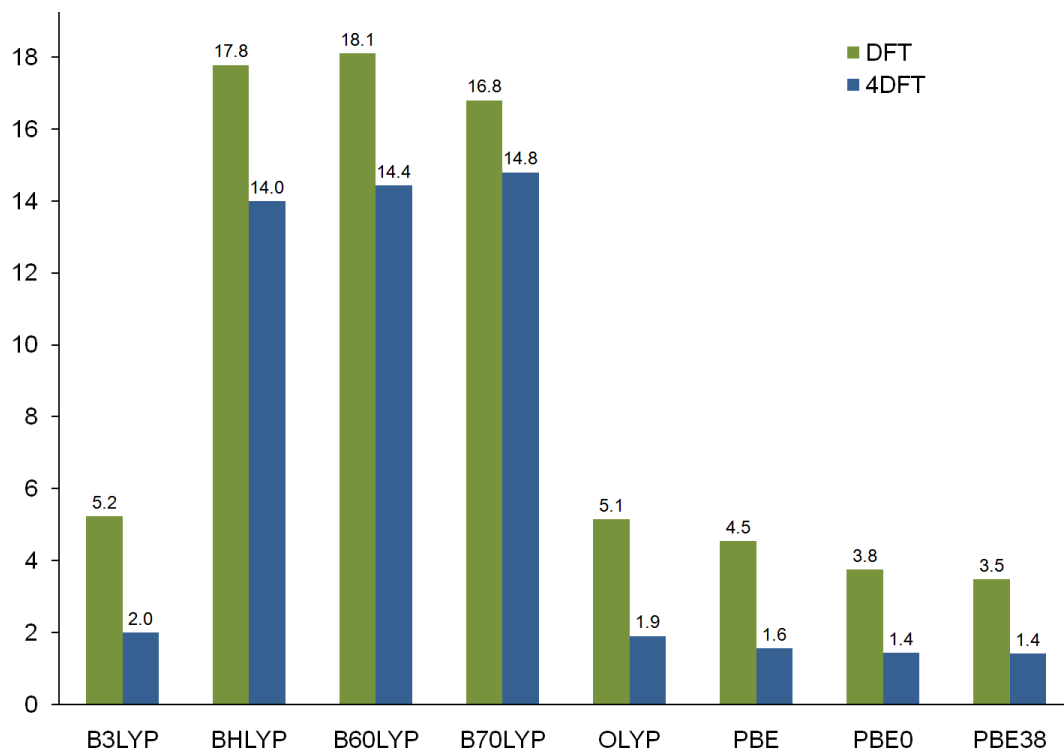


Рисунок 1 – Нормализованные средние абсолютные ошибки (NMAE, %) расчета длины связи Pt-N в цисплатине (1), полученные на нерелятивистском (левые столбики) и четырехкомпонентном релятивистском (правые столбики) уровнях для разных функционалов относительно эксперимента.

На следующей стадии уточнения рассчитанных геометрических параметров цисплатина и трансплатина на релятивистском четырехкомпонентном уровне DFT (4с-PBE38) был проведен учет влияния так называемых колебательных поправок (Zero Point Vibrational Corrections, ZPVC), вычисленных на нерелятивистском уровне PBE38/ADZP. Оказалось, что их вклад в "эффективную" геометрию цисплатина и трансплатина пренебрежимо мал. Основываясь на полученных результатах, во всех проведенных расчетах химических сдвигов ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  и  $^{195}\text{Pt}$  цисплатина и трансплатина использовались геометрические параметры этих соединений, заимствованные из соответствующих кристаллографических данных.

В таблицах 1 и 2 приведены химические сдвиги ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  и  $^{195}\text{Pt}$  цисплатина и трансплатина, рассчитанные на нерелятивистском и четырехкомпонентном релятивистском уровнях при использовании различных функционалов с учетом и без учета колебательных поправок к нулевому колебательному состоянию (ZPVC). Для оптимизации проведенных расчетов химических сдвигов ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  и  $^{195}\text{Pt}$  цисплатина и трансплатина нами была использована схема

так называемых локально плотных базисных наборов (LDBS). В данной схеме атомы платины задавались полноэлектронным базисным набором Дайла dyall.ae2z, в то время как все остальные атомы описывались триплетнорасщепленными диффузными базисами Йенсена aug-pcS-2.

Таблица 1 – Химические сдвиги ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  и  $^{195}\text{Pt}$  цисплатина и трансплатина, рассчитанные на нерелятивистском уровне методами DFT/dyall.ae2z//aug-pcS-2 без учета колебательных поправок

Соединение	Ядро	PBE0	PBE38	KT2	Эксперимент
цисплатин	$^1\text{H}$	2.41	1.91	2.41	3.93
	$^{15}\text{N}$	399.5	-401.5	-403.2	-424.9
	$^{195}\text{Pt}$	504.7	-339.8	-475.8	-2101.0
трансплатин	$^1\text{H}$	1.66	1.91	2.26	3.60
	$^{15}\text{N}$	-402.3	403.1	-409.1	-425.3
	$^{195}\text{Pt}$	190.3	-339.8	-1048.4	2104.0

Таблица 2 – Химические сдвиги ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  и  $^{195}\text{Pt}$  цисплатина и трансплатина, рассчитанные на нерелятивистском однокомпонентном и релятивистском четырехкомпонентном уровнях (соответственно, KT2/dyall.ae2z//aug-pcS-2 и 4с-KT2/dyall.ae2z//aug-pcS-2) с учетом колебательных поправок

Соединение	Ядро	KT2	4с-KT2	Эксперимент
цисплатин	$^1\text{H}$	2.61 (1.32) <sup>e</sup>	3.14 (0.79)	3.93
	$^{15}\text{N}$	-403.7 (-21.2)	-431.1 (6.2)	-424.9
	$^{195}\text{Pt}$	-1318.2 (-782.8)	-2231.8 (130.8)	-2101.0
трансплатин	$^1\text{H}$	2.74 (0.86)	3.54 (0.06)	3.60
	$^{15}\text{N}$	-415.3 (-10.0)	-429.8 (4.5)	-425.3
	$^{195}\text{Pt}$	-1568.3 (-535.7)	-2535.9 (431.9)	-2104.0

При нерелятивистском расчете химических ЯМР  $^1\text{H}$  цисплатина и трансплатина (таблица 1) наилучшее согласие с экспериментом с ошибкой 1,4 м.д. было достигнуто при использовании функционала KT2. В случае химических сдвигов ЯМР  $^{15}\text{N}$  и  $^{195}\text{Pt}$  наилучшее совпадение с экспериментом было получено для функционала KT2, однако на нерелятивистском уровне такой расчет не является адекватным, поскольку не учитываются сильные релятивистские эффекты платины.

Дальнейшее увеличение точности расчета химических сдвигов ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  и  $^{195}\text{Pt}$  было достигнуто при учете релятивистских эффектов, рассчитанных на четырехкомпонентном уровне с функционалом KT2 (то есть методом 4с-KT2). Во всех дальнейших расчетах на этом уровне была использована эффек-

тивная геометрия цисплатина и трансплатина, оптимизированная при использовании функционала PBE38 с учетом колебательных поправок нулевого уровня (то есть методом 4с-PBE38 ZPVC). Для сравнения в таблице 2 приведены химические сдвиги ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  и  $^{195}\text{Pt}$  цисплатина и трансплатина, рассчитанные как на нерелятивистском, так и полностью релятивистском четырехкомпонентном уровнях. Во всех трех случаях было достигнуто существенное увеличение точности расчета при учете релятивистских эффектов. В абсолютном выражении это увеличение точности расчета составило 0,4-0,8, 5-15 and 100-600 м.д. для химических сдвигов ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  и  $^{195}\text{Pt}$ , соответственно.

На рисунке 2 представлены средние абсолютные ошибки и их нормализованные значения (в сравнении с экспериментом) для химических сдвигов ЯМР  $^{15}\text{N}$  цисплатина и трансплатина, рассчитанные на нерелятивистском и релятивистском четырехкомпонентном уровнях, при использовании двух наборов геометрических параметров. В первом случае геометрические параметры оптимизировались на однокомпонентном уровне при использовании функционала PBE38; во втором случае геометрические параметры получены при оптимизации на четырехкомпонентном релятивистском уровне с учетом колебательных поправок (4с-PBE38 ZPVC). Показано, что заметное увеличение точности расчета до 3 м.д. получено при переходе от нерелятивистского уровня к четырехкомпонентному релятивистскому расчету с учетом колебательных поправок. В качестве примера, учет релятивистских эффектов на стадии расчета химических сдвигов ЯМР  $^{15}\text{N}$  приводит к существенному понижению средней абсолютной ошибки на 13 м.д., что составляет около 1 % от полного диапазона изменения химических сдвигов ЯМР  $^{15}\text{N}$ .

На основании проведенных исследований можно сделать следующие основные выводы по расчету аминоклоридных комплексов платины на примере цисплатина и трансплатина:

- расчет химических сдвигов платины и ее ближайшего окружения в платиновых комплексах на нерелятивистском уровне при использовании нерелятивистских геометрических параметров не позволяет получить адекватные результаты;

- дальнейшее значительное увеличение точности расчетов химических сдвигов легких ядер, связанных с атомом платины, и самой платины достигается при учете релятивистских эффектов на стадии расчета самих химических сдвигов, которое составляет, соответственно, 0,07, 5 и 280 м.д. для химических сдвигов ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  и  $^{195}\text{Pt}$ .

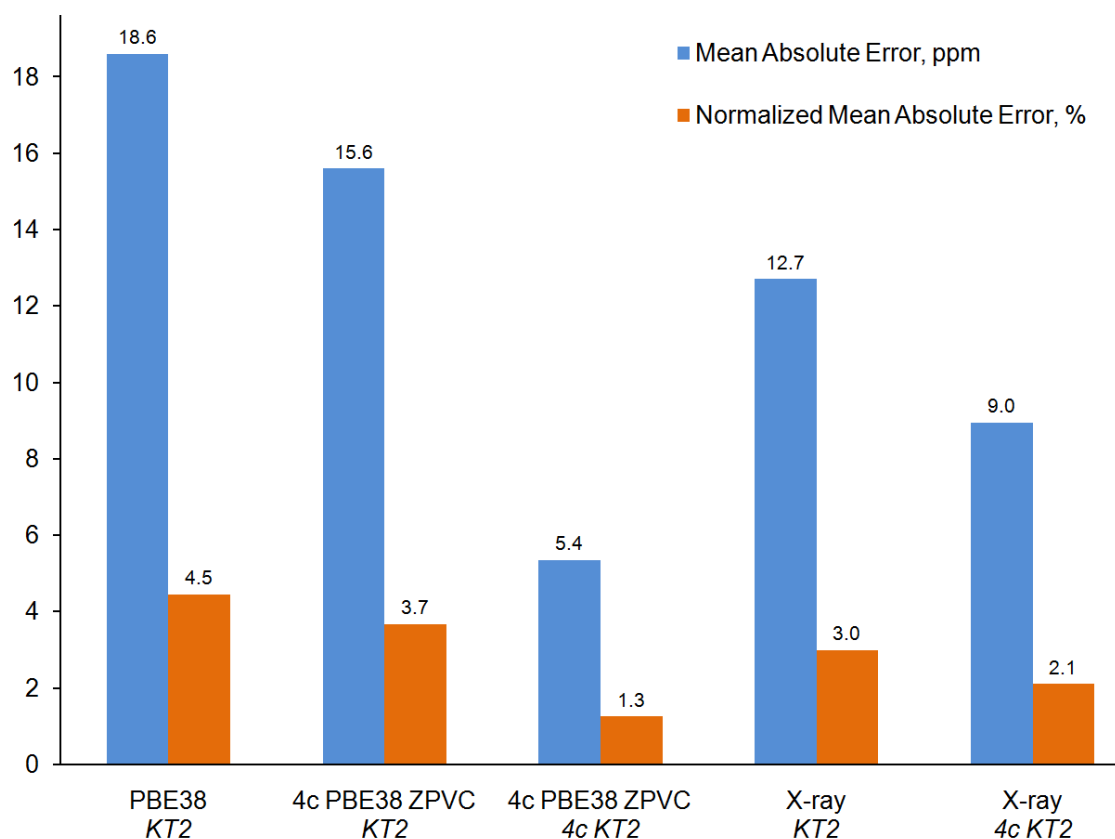


Рисунок 2 – Средние абсолютные ошибки (левые столбики) и нормализованные средние абсолютные ошибки (правые столбики) химических сдвигов ЯМР  $^{15}\text{N}$  соединений **1** и **2**, рассчитанных на одно- и четырехкомпонентном уровнях (соответственно, KT2 and 4c-KT2) в сравнении с рентгеноструктурными данными.

Благодарность. Авторы благодарят Российский фонд фундаментальных исследований за финансовую поддержку данной работы (Грант РФФИ № 18-33-00018). Все расчеты были проведены на вычислительном кластере Байкальского аналитического центра Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН и в Иркутском суперкомпьютерном центре Сибирского отделения Российской Академии наук на вычислительном кластере "Академик В.М. Матросов". Авторы благодарны Русакову Юрию Юрьевичу и Русаковой Ирине Леонидовне (Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН) за конструктивные советы, полезные консультации и методическую помощь в выполнении данной работы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Semenov V.A., Rusakov Y.Y., Samultsev D.O., Krivdin L.B. Geometries and NMR Properties of Cisplatin and Transplatin Revisited at the Four-Component Relativistic Level // *Mendeleev Commun.* 2019. 29. P. 315-317.
2. Semenov V.A., Samultsev D.O., Rusakova I.L., Krivdin L.B. Computational Multinuclear NMR of Platinum Complexes: A Relativistic Four-Component Study // *J. Phys. Chem. A.* 2019. 123. P. 4908-4920.