ISSN 2074-9414 (Print)
ISSN 2313-1748 (Online)

https://doi.org/10.21603/2074-9414-2022-4-2395
https://elibrary.ru/CANTRV

Оригинальная статья
https://fptt.ru

Теоретическое исследование структурных, электронных и колебательных свойств хлорида и бромида ацетилхолина

К. А. Гордиенко, А. Б. Гордиенко, Ю. Н. Журавлев*

Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия

Поступила в редакцию: 24.10.2022
Принята после рецензирования: 14.11.2022
Принята к публикации: 06.12.2022

**Ю. Н. Журавлев: zhur@kemsu.ru, https://orcid.org/0000-0002-5087-9418*

© К. А. Гордиенко, А. Б. Гордиенко, Ю. Н. Журавлев, 2022

Аннотация.
Постоянно растущие возможности вычислительных систем и алгоритмов делают применение первопринципных методов одним из ключевых для исследования биологически активных соединений и анализа сложных механизмов их функционирования в живых организмах, а также целенаправленного поиска и прогнозирования новых форм. Целью исследования являлось определение структурных параметров и основных электронных и колебательных характеристик кристаллических галогенидов ацетилхолина (ACh-Hal).
Объектами исследования являлись хлорид и бромид ацетилхолина. Для их теоретического анализа применялись методы, основанные на теории функционала плотности (DFT) с использованием градиентных обменно-корреляционных функционалов (PBE) и полуэмпирической схемы учета дисперсионных взаимодействий (DFT+D3).
В результате выполненных расчетов для ACh-Hal были установлены оптимизированные параметры кристаллической решетки, равные a = 9,765 Å, b = 15,217 Å, c = 6,274 Å для орторомбического хлорида ацетилхолина (ACh-Cl) и a = 10,883 Å, b = 13,304 Å, c = 7,077 Å, β = 109,21° для моноклинного бромида (ACh-Br), а также координаты атомов и значения длин связей, валентных и торсионных углов. Анализ электронной структуры показывает, что ACh-Hal является диэлектриком с шириной запрещенной зоны 4,734 и 4,405 эВ, а эффективные заряды атомов углерода сильно анизотропны. Расчетные колебательные спектры хорошо согласуются с экспериментальными данными во всем интервале частот. Зависимость от массы аниона наиболее заметна в области решеточных колебаний.
Применение первопринципной схемы DFT+D3 позволяет получать для сложных органических биологически активных систем надежные данные об их основных свойствах.

Ключевые слова. Ацетилхолин, теория функционала плотности, дисперсионные поправки, кристаллическая и электронная структура, колебательные моды

Для цитирования: Гордиенко К. А., Гордиенко А. Б., Журавлев Ю. Н. Теоретическое исследование структурных, электронных и колебательных свойств хлорида и бромида ацетилхолина // Техника и технология пищевых производств. 2022. Т. 52. № 4. С. 718–728. https://doi.org/10.21603/2074-9414-2022-4-2395

https://doi.org/10.21603/2074-9414-2022-4-2395
https://elibrary.ru/CANTRV

Original article
Available online at https://fptt.ru/en

A Theoretical Study of Structural, Electronic, and Vibration Properties of Acetylcholine Chloride and Bromide

Kirill A. Gordienko, Aleksei B. Gordienko, Yurii N. Zhuravlev*

Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

Received: 24.10.2022
Revised: 14.11.2022
Accepted: 06.12.2022

**Yurii N. Zhuravlev: zhur@kemsu.ru, https://orcid.org/0000-0002-5087-9418*

© K.A. Gordienko, A.B. Gordienko, Yu.N. Zhuravlev, 2022

Abstract.
The ever-growing capabilities of computing systems and algorithms make the first-principle methods extremely important in such research fields as biologically active compounds and complex biological systems. They also facilitate the target search and prediction of new forms. The purpose of the study was to define the structural parameters and basic electronic and vibration characteristics of crystal acetylcholine halides (ACh-Hal).
The study featured acetylcholine chloride and bromide (ACh-Hal). The theoretical analysis was based on the density functional theory (DFT) with gradient Perdew-Burke-Ernzerhof exchange-correlation functional (PBE) and a semi-empirical scheme for dispersion-accounting density functional (DFT+D3).
The calculations made it possible to define the optimized parameters of the crystal lattice: a = 9.765 Å, b = 15.217 Å, c = 6.274 Å for orthorhombic acetylcholine chloride (ACh-Cl); a = 10.883 Å, b = 13.304 Å, c = 7.077 Å, β = 109.21° for monoclinic bromide (ACh-Br). The calculations also revealed atomic coordinates, bond lengths, valence, and torsion angles. As for the electronic structure, ACh-Hal proved to be dielectrics with a band gap of 4.734 and 4.405 eV. The effective charges of carbon atoms were highly anisotropic. The calculated vibration spectra confirmed the experimental data in the entire interval, while the dependence on the mass of the anion was especially prominent in the region of lattice vibrations.
The first-principle DFT+D3 scheme made it possible to obtain reliable data on the basic properties of complex organic and biologically active systems.

Keywords. Acetylcholine, density functional theory, dispersion corrections, crystal and electronic structure, vibrational modes

For citation: Gordienko KA, Gordienko AB, Zhuravlev YuN. A Theoretical Study of Structural, Electronic, and Vibration Properties of Acetylcholine Chloride and Bromide. Food Processing: Techniques and Technology. 2022;52(4):718–728. (In Russ.). https://doi.org/10.21603/2074-9414-2022-4-2395

Введение

Ацетилхолин (ACh), $CH_3COO(CH_2)_2N(CH_3)_3$ – органическое соединение, четвертичное аммониевое основание, которое является биологически активным веществом, широко распространенным в природе. ACh открыт как первый нейромедиатор в экспериментах О. Лёви по замедлению сердечных сокращений, стимулированных электрическим импульсом [1]. ACh является важным компонентом центральной и периферической нервных систем, участвующим в передаче нервных импульсов посредством взаимодействия с холинергическими рецепторами [2, 3]. ACh образуется в организме человека в результате ацетилирования холина в присутствии фермента холинацетилтрансферазы и расщепляется ферментом ацетилхолинэстеразы. Действие ингибиторов ацетилхолинэстеразы вызывает накопление избыточного количества негидролизованного ACh, что приводит сначала к ускорению передачи нервных импульсов (возбуждению), а затем к их блокированию (параличу). Круг физиологического действия ACh является широким, включая влияние на сердечные ритмы и процессы обучения и формирования памяти [4–8]. В ряде работ это связывают с увеличением выхода оксида азота и окислительным стрессом, т. е. процессами радикального характера [9, 10]. Для объяснения особенностей функционирования ACh в аэробных условиях и его взаимодействия с клеточными мембранами в исследовании D. A. Krugovov и др. изучался характер взаимодействия данного соединения с липопероксидами и пероксидом водорода, а также

его влияние на окисление липидов [11]. Другие вопросы, связанные с исследованием свойств ACh и его применением в различных областях биохимии, физиологии и медицины, рассматриваются в работах [12–18].

В твердой фазе ACh представляет собой бесцветные кристаллы, которые хорошо растворяются в воде и спирте, а также не имеют поверхностной активности. К ранним работам по определению кристаллической структуры галогенидов ACh относится исследование H. Sörum [2]. В нем методами рентгеновского структурного анализа для ACh-Br получены параметры молекулярной и кристаллических структур (пространственная группа симметрии – $P2_1$), включая постоянные решетки, координаты атомов для четырех формульных единиц (Z = 4), длины связей и валентных углов, а также карты распределения электронной плотности в различных кристаллографических плоскостях. Также показано, что ацетилхолин ион может существовать в виде двух различных структурных форм (протяженной и кольцевой), присутствие которых важно с точки зрения действия ACh в процессах передачи нервных импульсов [2].

Результаты дополнительных рентгеноструктурных исследований ACh-Br приведены в работе T. Svinning и H. Sörum [19]. В ней показано, что эти кристаллы являются моноклинными (пространственная группа $P2_1/n$) и содержат четыре молекулы в элементарной ячейке (Z = 4). К ранним работам по определению структуры ACh-Cl следует отнести исследование K. W. Allen, в котором определена принадлежность кристаллов к орторомбической системе (пространственная группа $P2_12_12_1$), а также параметры решетки [20]. Более детальный анализ структуры выполнен в работе J. K. Herdklotz и R. L. Sass с использованием методов трехмерной дифрактометрии [21]. В данной работе получены близкие к результатам [20] значения решеточных констант и координаты атомов в элементарной ячейке, а также показано, что в кристаллической фазе для ACh-Cl характерна левосторонняя транс-конформация, а молекулярная геометрия в целом отличается от ACh-Br.

Исследованиям колебательных свойств молекулярного и кристаллического ACh, а также его галогенидов посвящены работы [22–24]. P. Derreumaux и др. получили рамановские спектры и методом силового поля вычислили частоты нормальных колебаний кристаллических хлорида, бромида и иодида ACh, а также выполнили их соотнесение с экспериментально наблюдаемыми [22]. Молекулярные ACh-Hal рассматривались в работе M. Karakaya и F. Ucun в рамках теории функционала плотности с обменно-корреляционным функционалом B3LYP и гауссовым базисом 6-311G(d). В данной работе ученые вычислили оптимизированные геометрии, инфракрасный и рамановский спектры и химические сдвиги, а также показали, что рассмотренные соединения в основном состоянии могут существовать одновременно в трех конформациях [23]. В работе A. Pawlukojc и L. Hetmanczyk с использованием экспериментальных (инфракрасная спектроскопия и неупругое рассеяние нейтронов) и теоретических методов (теория функционала плотности) исследованы колебательные спектры ACh-Cl, в том числе с учетом их температурной зависимости, и определены частоты нормальных мод и энергия активации триметиламиновой группы. Также было показано, что в ACh-Cl в интервале температур 9–300 °K фазовый переход не наблюдается [24]

Целью исследования являлось определение структурных параметров и основных электронных и колебательных характеристик кристаллических галогенидов ацетилхолина.

Объекты и методы исследования

В качестве объектов исследования выбраны кристаллические галогениды ACh-Cl и ACh-Br, которые в теоретическом отношении менее исследованы, чем ACh. Поэтому они представляют интерес для применения современных первопринципых методов исследования.

Для исследования структурных и колебательных свойств ACh-Cl использовалась методическая схема, которая применялась ранее в работе Yu. Zhuravlev и др. для галогенидов холина [25]. Расчеты электронной структуры выполнялись в рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием обобщенного градиентного приближения (GGA) в форме PBE, выбор которой имеет ряд преимуществ перед другими функционалами [26–29]. PBE-функционал является первопринципным как по способу построения, так и в отношении подгоночных параметров, которые определялись в исследовании J. P. Perdew и др. при условии выполнения точных соотношений и требований многочастичной квантовой теории [28]. Кроме того, PBE-приближение является экономичным для численных расчетов, особенно в случае сложных многоатомных систем, т. к. в данном случае требуются вычисления только электронной плотности и ее градиента. Более популярные гибридные функционалы, например, B3LYP, включают долю точного обмена, что позволяет улучшить описание характеристик, связанных с электронными возбуждениями [30]. В то же время подгоночные параметры таких функционалов определяются исключительно из требования хорошего согласия расчетных и экспериментальных данных для выбранной группы тестовых соединений, что для других соединений в некоторых случаях может приводить к некорректным результатам и необходимости изменения параметризации. В

вычислительном отношении гибридные функционалы являются более затратными, а их использование в случае сложных систем должно определяться целями соответствующих расчетов. Для корректного описания физических и химических свойств молекулярных кристаллов органических соединений со слоистой структурой и водородными связями, что является характерным и для ACh-Hal, критически важным является учет дальнодействующих дисперсионных взаимодействий Лондона, имеющих нековалентный характер. В рамках стандартной DFT отмеченные эффекты не учитываются, что обусловлено приближенным характером обменно-корреляционных функционалов, который выражается в неверной асимптотике потенциалов взаимодействия на больших расстояниях (R), отличной от ~ R^{-6}. Методы решения указанной проблемы можно, хотя и с некоторой долей условности, разделить на первопринципные и полуэмпирические. В первом случае целью является расширение DFT на основе построения новых, в том числе нелокальных, функционалов. Например, vdW-DF [31–33]. Такие методы могут приводить к хорошим результатам, но не всегда являются стабильными в вычислительном отношении [34]. В расчетах настоящей работы дисперсионные взаимодействия учитывались с использованием полуэмпирического метода DFT+D3 [34, 35]. В этом случае полная энергия системы имеет вид:

$$E_{DFT-D3} = E_{DFT} - E_{disp} \quad (1)$$

где дисперсионная поправка включает энергии двух- и трехчастичных взаимодействий

$$E_{disp} = E^{(2)} + E^{(3)} \quad (2)$$

из которых наиболее важным является вклад парных взаимодействий $E^{(2)}$

$$E^{(2)} = \sum_{AB}\sum_{n=6,8} s_n \frac{C_n^{AB}}{r_{AB}^n} f_{d,n}\left(r_{AB}\right) \quad (3)$$

где сумма вычисляется по всем парам атомов AB системы; C_n^{AB} – изотропные дисперсионные коэффициенты порядка n, которые вычисляются на основе первопринципных расчетов для атомов; s_n – масштабирующие факторы, которые подгоняются только для $n > 6$, а ограничение суммирования в (3) значениями $n = 6$ и 8 обусловлено требованиями стабильности метода. Демпфирующие функции $f_{d,n}$ позволяют избежать особенностей в выражении (3) при малых межатомных расстояниях r_{AB}, а также двойного учета эффектов электронных корреляций для промежуточных значений r_{AB} и определяют пространственную протяженность действия дисперсионных поправок. Характерные формы демпфирующих функций имеют вид:

$$f_{d,n} = \frac{1}{1+6\left(r_{AB}/(s_{r,n}R_0^{AB})\right)^{-\alpha_n}} \quad (4)$$

где R_0^{AB} – радиус обрезания для пары атомов AB; a_n – подгоночные коэффициенты, имеющие обычно значения в интервале от 12 до 14 [34, 35]:

Форма дисперсионной поправки $E^{(2)}$ (3) не является уникальной. В работе S. Grimme и др. рассматривается выражение (D3(BJ)) [34]:

$$f_{d,n} = \frac{1}{1+e^{-\gamma\left(r_{AB}/s_{r,n}R_0^{AB}-1\right)}} \quad (5)$$

которое в пределе $r_{AB} \to 0$ становится постоянным, а $f\left(R_0^{AB}\right) = a_1 R_0^{AB} + a_2$, где a_1 и a_2 – подгоночные параметры.

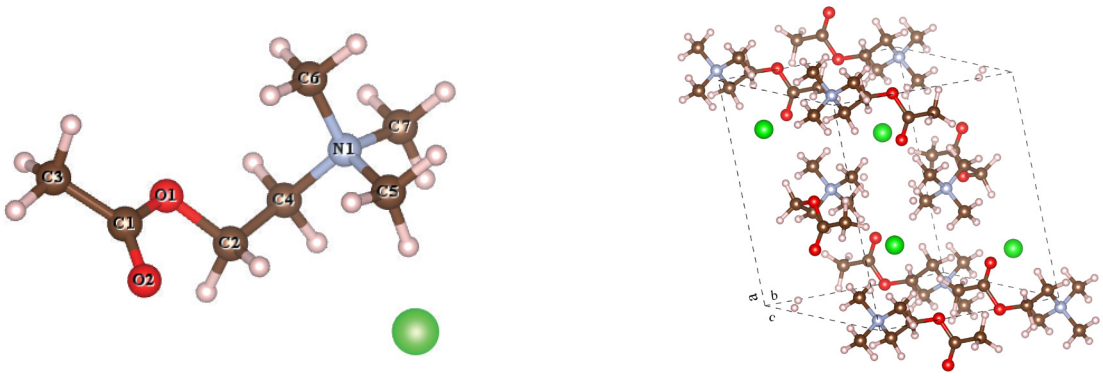
Расчеты выполнены с использованием пакета CRYSTAL17, включая процедуры OPTGEOM и FRECALC для оптимизации геометрии кристаллов и расчета частот колебаний в центре зоны Бриллюэна (k = 0) [36]. Для атомов водорода, углерода и азота использован полноэлектронный базис гауссовых функций, для кислорода, брома и фтора – псевдопотенциальный базис HAYWLC-31G [37, 38]. Интегрирование по зоне Бриллюэна выполнялось на сетке Монхорста-Пака размерности 2×2×2, содержащей 8 неэквивалентных k-точек [39].

Для орторомбического ACh-Cl ($P2_12_12_1$) начальные значения параметров решетки (a = 9,890 Å, b = 5,324 Å, c = 6,302 Å, Z = 4) и координат атомов взяты из [24, 40], для моноклинного ACh-Br ($P2_1$) из [19] (a = 10,966, b = 13,729, c = 7,159, β = 108,18°), для которых на рисунке 1 показаны структура молекулярного комплекса ACh-Hal и пространственное расположение в кристалле.

Результаты и их обсуждение

Значения постоянных решетки ACh-Hal, вычисленные в настоящих расчетах и полученные в других работах, приведены в таблице 1.

Согласие расчетных и экспериментальных данных хорошее. Однако для хлорида наблюдаются наибольшие отличия от данных работы [21], которая из всех приведенных в таблице 1 является наиболее ранней. Это также характерно и для бромида ацетилхолина. Расчетные значения параметров решетки являются несколько заниженными по отношению к экспериментальным, что является характерным для теории функционала плотности. Среднее отклонение составляет (ACh-Cl/ACh-Br, %) a – 1,98/1,49, b – 0,95/2,88, c – 0,73/1,29, что попадает в интервал погрешности метода PBE+D3. Для молекулярных кристаллов вклад в отмеченную погрешность могут вносить термические эффекты, которые в расчетах не учитываются (T = 0 °K). В кристалле ACh-Hal атомы галогенов окружены



a b

Рисунок 1. Молекулярный комплекс ACh+Hal (зеленый) (a) и фрагмент кристаллической структуры ACh-Hal (b)

Figure 1. ACh+Hal molecular complex (green) (a) and an ACh-Hal crystal structure fragment (b)

Таблица 1. Параметры решетки ACh-Hal

Table 1. ACh-Hal: lattice parameters

	a, Å	*b*, Å	*c*, Å	*β*, °	Список литературы
ACh-Cl ($P2_12_12_1$)					
Настоящие расчеты	9,765	15,217	6,274	90,00	–
Экспериментальные	9,890	15,324	6,302	90,00	[24, 40]
Экспериментальные	9,930	15,260	6,280	90,00	[41]
Экспериментальные	10,070	15,511	6,380	90,00	[21]
ACh-Br ($P2_1$)					
Настоящие расчеты	10,883	13,304	7,077	109,21	–
Экспериментальные	11,100	13,670	7,180	110,00	[18]
Экспериментальные	10,996	13,729	7,159	108,18	[19]

четырьмя молекулами ацетилхолина, расположенными на расстояниях C5-HCl··· – 2,61728(0) Å, C6-Hl···Cl – 2,54865(0) Å, C3-Hl···Cl – 2,65840(0) Å, C7-Hl···Cl – 3,00432(0) Å в ACh-Cl, а в ACh-Br – C5-Hl···Br – 2,75430 Å, C6-Hl···Br – 2,79043(0) Å, C3-Hl···Br – 3,24600(0) Å, C7-Hl···Br – 2,82295(0) Å.

Характерные длины связей, валентных и торсионных углов представлены в таблице 2 вместе с имеющимися экспериментальными данными. В таблице 2 видно, что, в отличие от валентных и торсионных углов, отклонение значений длин связей от эксперимента является наиболее однородным и составляет порядка 0,01 Å (0,7 %).

Основные характеристики электронной структуры для полученной геометрии для ACh-Cl/ACh-Br составляют: полная энергия – –1984,141/–1977,904 a.u. (1 a.u. = 27,212 eV), дисперсионная поправка (E_{disp}) – 0,249/0,255 a.u., ширина запрещенной зоны – 4,734 (прямая)/4,405 (непрямая) eV. Таким образом, ACh-Hal является диэлектриком с достаточно близкими электронными параметрами. Зонная структура исследуемых соединений имеет вид, характерный для молекулярных кристаллов, и представляет собой последовательность относительно узких зон одноэлектронных энергий с малой дисперсией. В силу большого подобия по химическому составу и кристаллической структуре с галогенидами холина, электронное строение которых подробно анализируется в работе Yu. Zhuravlev, на зонной структуре ACh-Hal, которая по указанной причине не приводится, также хорошо выделяются группы зон [25]. В них доминирующими являются вклады состояний функциональных групп CH_2, CH_3 и OH, а также *s*- и *p*-состояний атомов галогенов.

Ряд общих выводов о характере химической связи можно сделать на основе анализа эффективных динамических зарядов Борна ($Z^*_{A,ij}$, $\langle Z^*_A \rangle = \frac{1}{3}\sum_i Z^*_{A,ii}$), отражающих отклик системы на внешнее электрическое поле и смещения атомов. В качестве примера в таблице 3 приведены заряды для атомов галогенов, азота и неэквивалентных атомов кислорода. Как видно, эффективные заряды атомов галогенов в ACh-Hal очень близки к их номинальным значениям (–1) и

Таблица 2. Длины связей, валентные и торсионные углы ACh-Hal

Table 2. ACh-Hal: bond lengths, valence and torsion angles

	Настоящие расчеты		Расчетные [24]	Экспериментальные [40]
	Cl	Br		
Длины связей, Å				
C3-C1	1,500	1,499	1,502	1,498
C1-O2	1,229	1,227	1,227	1,206
C1-O1	1,364	1,368	1,370	1,351
O1-C2	1,450	1,449	1,466	1,443
C2-C4	1,511	1,521	1,514	1,509
C4-N1	1,523	1,518	1,537	1,511
N1-C5	1,505	1,505	1,517	1,499
N1-C6	1,511	1,508	1,523	1,505
N1-C7	1,502	1,504	1,515	1,496
Валентные углы, °				
C3-C1-O2	125,31	125,78	125,40	125,19
C3-C1-O1	112,08	111,49	112,02	111,91
O2-C1-O1	122,59	122,62	122,58	122,91
C1-O1-C2	114,15	115,01	114,20	114,11
O1-C2-C4	111,18	111,81	110,84	110,50
C2-C4-N1	95,39	116,25	117,01	116,64
C4-N1-C5	111,75	112,06	111,85	111,58
C4-N1-C6	106,30	106,74	106,21	106,46
C4-N1-C7	111,78	110,90	111,95	111,99
C5-N1-C6	109,32	109,58	109,22	109,14
C5-N1-C7	109,06	108,86	108,97	109,52
C6-N1-C7	108,51	108,56	108,54	108,02
Торсионные углы, °				
C3-C1-O1-C2	–173,77	170,60	–173,80	–173,60
C1-O1-C2-C4	–164,67	72,96	–169,60	–170,00
O1-C2-C4-N1	83,36	75,26	84,10	84,70
C2-C4-N1-C5	–71,18	–66,29	–70,90	–70,20
C2-C4-N1-C6	169,60	175,25	170,00	170,80
C2-C4-N1-C7	51,37	56,52	51,70	53,00

практически изотропны, несмотря на разные типы кристаллической решетки. Сравнительно малые значения недиагональных компонентов указывают на слабое взаимодействие с атомным окружением более высокого порядка, чем ближайшие соседи. Эффективные заряды атомов азота, которые находятся в тетраэдрическом окружении из трех метильных и одной метиленовой групп, практически изотропны и имеют сравнительно малые значения, близкие к изотропной части, т. е –0,41*e* (ACh-Cl) и –0,43*e* (ACh-Br). Для атомов кислорода заряды сильно отличаются от уже рассмотренных. Для этих зарядов характерна сильная анизотропия и только одна из диагональных компонентов тензора приближается к номинальному значению (–2), хотя значения изотропных зарядов практически одинаковы. В отличие от атомов галогенов и азота недиагональные компоненты тензоров имеют большие значения, что указывает на иной характер взаимодействия атомов кислорода с кристаллическим окружением. Для зарядов атомов углерода (далее выделено жирным) наблюдается большой разброс значений зарядов, которые в ACh-Br равны –0,28*e* (CH_3—COO), 0,08*e*, 0,09*e* и 0,11*e* (CH_3—N), 0,43e (CH_2—N) и 1,45e (CH_3—C—O), что аналогично и для ACh-Cl. При этом заряды сильно анизотропны с большими значениями недиагональных компонентов.

Колебательный спектр, вычисленный для центра зоны Бриллюэна ($q = 0$), имеет сложную структуру и содержит 324 колебательных мод (108 атомов в элементарной ячейке, $Z = 4$), которые являются невырожденными в силу низкой симметрии рассматриваемых кристаллов. По симметрии колебательные моды в ACh-Cl распределяются как $\Gamma = 81A+81B_1+81B_2+81B_3$, из которых 3 моды (B1, B2 и B3) относятся к акустическим, а из остальных оптических в ИК-спектре активными являются только 243 A-моды, в ACh-Br $\Gamma = 81A_g+81B_g+81A_u+81B_u$,

Таблица 3. Эффективные заряды ACh-Hal (в ед. |e|)

Table 3. ACh-Hal: effective charges in |e| units

	ACh-Cl	ACh-Br
Z^*_{Hal}	$\begin{pmatrix} -1{,}26 & 0{,}08 & -0{,}02 \\ 0{,}11 & -1{,}22 & -0{,}05 \\ 0{,}05 & 0{,}00 & -1{,}31 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} -1{,}26 & 0{,}08 & -0{,}02 \\ 0{,}11 & -1{,}22 & -0{,}05 \\ 0{,}05 & 0{,}00 & -1{,}31 \end{pmatrix}$
$\langle Z^*_{Hal} \rangle$	–1,26	–1,27
Z^*_{N}	$\begin{pmatrix} -0{,}39 & -0{,}04 & -0{,}03 \\ 0{,}10 & -0{,}41 & 0{,}01 \\ 0{,}03 & 0{,}04 & -0{,}41 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} -0{,}44 & -0{,}06 & -0{,}04 \\ -0{,}05 & -0{,}47 & -0{,}01 \\ -0{,}05 & -0{,}03 & -0{,}39 \end{pmatrix}$
$\langle Z^*_{N} \rangle$	–0,41	–0,43
Z^*_{O1}	$\begin{pmatrix} -0{,}91 & 0{,}45 & 0{,}09 \\ 0{,}52 & -1{,}88 & 0{,}32 \\ 0{,}10 & 0{,}03 & -0{,}51 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} -1{,}46 & 0{,}21 & 0{,}51 \\ 0{,}38 & -0{,}61 & -0{,}36 \\ 0{,}53 & -0{,}27 & -1{,}22 \end{pmatrix}$
$\langle Z^*_{O1} \rangle$	–1,00	–1,09
Z^*_{O2}	$\begin{pmatrix} -1{,}41 & -0{,}01 & 0{,}49 \\ 0{,}40 & -0{,}84 & -0{,}07 \\ 0{,}25 & 0{,}13 & -0{,}77 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} -1{,}39 & 0{,}13 & -0{,}47 \\ 0{,}26 & -0{,}52 & 0{,}05 \\ -0{,}07 & -0{,}02 & -1{,}04 \end{pmatrix}$
$\langle Z^*_{O2} \rangle$	–1,00	–0,98

2 акустических (A_u и $2B_u$) и 162 ИК-активные A_u- и B_u-моды соответственно.

На рисунке 2 показаны экспериментальный спектр ACh-Cl и расчетные инфракрасные спектры (ИК) ACh-Hal, представленные как суперпозиция гауссовых пиков шириной 2,0 см$^{-1}$ [24]. В эксперименте высокочастотные колебания наблюдаются в интервале частот от 2944,0 до 3099,0 см$^{-1}$ с наиболее интенсивными пиками при 2982,0, 3000,0, 3010,0 и 3020,0 см$^{-1}$. На расчетных спектрах соответствующие области занимают интервал от 2968 до 3145 см$^{-1}$, где можно наблюдать хорошо выраженные пики и особенности на частотах 2977,0, 2990,0 (плечо), 3000,0, 3017,0, 3063,0 (плечо), 3070,0, 3088,6, 3101,5, 3119,5 и 3140,0 см$^{-1}$ (слабая особенность) в Ach-Cl, в ACH-Br – 2967,0, 2990,0 (узкое плато), 3005,0, 3053,0, 3061,0, 3069,0, 3096,0, 3105,0, 3117,0 и 3156,0 см$^{-1}$, расположенные в интервале частот от 2965,0 до 3160,0 см$^{-1}$. В указанных интервалах присутствуют 48 (ACh-Cl) и 32 (ACh-Br) колебательных мод, имеющих форму симметричных и антисимметричных растяжений групп CH_3 и CH_2, частоты которых кластеризуются в окрестности соответствующих пиков и образуют почти вырожденные группы с очень малыми расщеплениями частот порядка 0,5–1,0 см$^{-1}$. Это соответствует их изолированному внутримолекулярному характеру и слабому взаимному влиянию в кристалле. Наилучшее согласие расчетных частот с экспериментальными особенностями наблюдается в области 2970,0–3025,0 см$^{-1}$, а более высокие частоты попадают в область бесструктурного поглощения, что характерно также для других теоретических результатов [24].

Наиболее выраженные особенности в интервале 1700,0–1800,0 см$^{-1}$ экспериментального спектра наблюдаются на частотах 1748 и 1740 см$^{-1}$, с которыми хорошо согласуются расчетные пики 1735,0 см$^{-1}$ (1736,31(B_3), 1735,21(B_2) и 1731,61(B_1)) в ACh-Cl и 1746,0 см$^{-1}$ (1746,93(A_u) и 1744,96(B_u)) в ACh-Br. Движение атомов для указанных мод имеют форму растяжения связей C1—O2.

Область спектра внутренних колебаний от 1600,0 до 600,0 см$^{-1}$ имеет достаточно сложную структуру и содержит большое число колебательных мод, частоты которых сгруппированы в окрестности соответствующих пиков расчетного ИК-спектра, а движение молекулярных единиц имеет практически подобный характер. Это позволяет ограничиться более детальным описанием мод, близких к «пиковым». Тогда для ACh-Cl: 1499,0 см$^{-1}$ асимметричные изгибные CH_3, ножничные CH_2; 1487,3 см$^{-1}$ асимметричные изгибные CH_3, ножничные CH_2; 1461,5 см$^{-1}$ асимметричные изгибные CH_3; 1451,0 см$^{-1}$ асимметричные изгибные CH_3, маятниковые CH_2; 1437,0 см$^{-1}$ асимметричные изгибные CH_3, маятниковые CH_2; 1411,0 см$^{-1}$ симметричные изгибные CH_3, маятниковые CH_2; 1397,0 см$^{-1}$ симметрич-

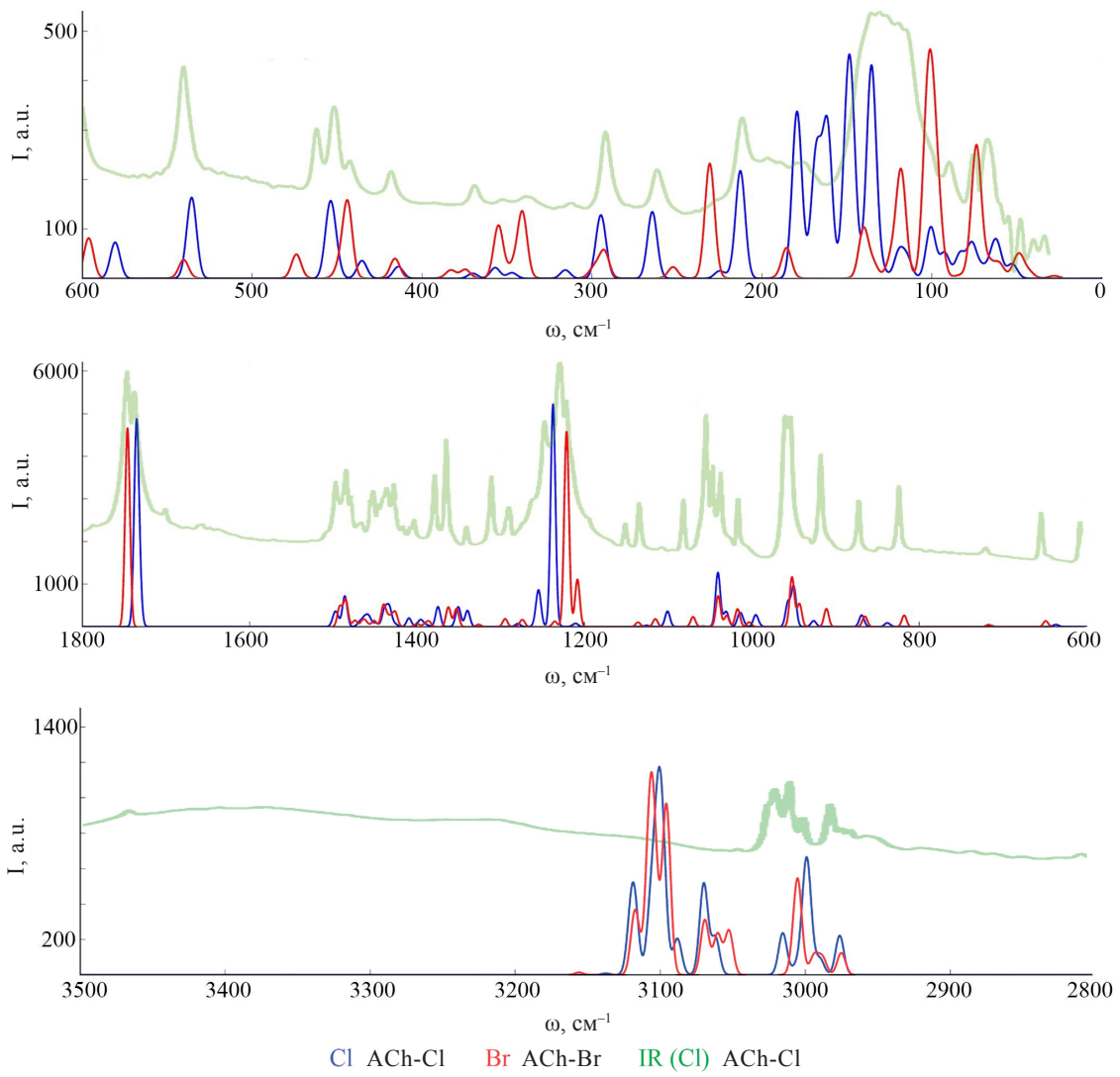


Рисунок 2. Инфракрасные спектры ACh-Hal: синий – ACh-Cl, красный – ACh-Br, зеленый – экспериментальный ИК-спектр ACh-Cl [24]

Figure 2. Infrared spectra of ACh-Hal: blue – ACh-Cl, red – ACh-Br, green – experimental IR spec trum of ACh-Cl [24]

ные изгибные, маятниковые с растяжением CH_2; 1376,0 см$^{-1}$ маятниковые с растяжением CH_2; 1351,0 см$^{-1}$ симметричные изгибные CH_3, крутильные CH_2; 1340,0 см$^{-1}$ симметричные изгибные CH_3, маятниковые CH_2; 1280,6 см$^{-1}$ маятниковые CH_3, крутильные CH_2; 1256,0 см$^{-1}$ маятниковые CH_3; 1293,3 см$^{-1}$ растяжения связи C1—O1; 1211,0 см$^{-1}$ маятниковые CH_3, крутильные CH_2; 1128,3 см$^{-1}$ маятниковые CH_3, крутильные CH_2; 1102,5 см$^{-1}$ маятниковые CH_3, растяжения C2—O2; 1041,80 см$^{-1}$ маятниковые CH_3, растяжения C2—O1; 1031,40 см$^{-1}$ маятниковые CH_3; 1014,50 см$^{-1}$ маятниковые CH_3, крутильные CH_2; 996,60 см$^{-1}$ маятниковые CH_3; 956,0 см$^{-1}$ маятниковые CH_3, крутильные CH_2; 951,40 см$^{-1}$ маятниковые CH_3, асимметричные растяжения O2—C1—O1; 870,0 см$^{-1}$ симметричные растяжения C—N; 840,3 см$^{-1}$ вращательные (торсионные) CH_2; 716,0 см$^{-1}$ симметричные растяжения C—N, вращательные (торсионные) CH_2.

Для ACh-Br: 1493,5 см$^{-1}$ асимметричные изгибные CH_3, ножничные CH_2; 1485,0 см$^{-1}$ асимметричные изгибные CH_3, ножничные CH_2; 1474,0 см$^{-1}$ асимметричные изгибные CH_3, ножничные CH_2; 1463,6 см$^{-1}$ асимметричные изгибные CH_3; 1452,0 см$^{-1}$ асимметричные изгибные CH_3, ножничные CH_2; 1440,80 см$^{-1}$асимметричные изгибные CH_3, ножничные CH_2; 1425,4 см$^{-1}$ симметричные изгибные CH_3, ножничные CH_2; 1400,50 см$^{-1}$ симметричные изгибные CH_3, маятниковые CH_2; 1386,0 см$^{-1}$ симметричные изгибные CH_3, маятниковые CH_2; 1363,5 см$^{-1}$ симметричные изгибные CH_3, маятниковые CH_2; 1353,0 см$^{-1}$ асимметричные изгибные,

маятниковые CH_2; 1326,0 см$^{-1}$ вращательные CH_2; 1295,0 см$^{-1}$ растяжения C—N, вращательные CH_2; 1274,5 см$^{-1}$ асимметричные изгибные CH_3, симметричные растяжения CH_2; 1236,5 см$^{-1}$ симметричные изгибные CH_3, маятниковые CH_2; 1222,0 см$^{-1}$ асимметричные изгибные, вращательные CH_2; 1208,0 см$^{-1}$ вращательные CH_2; 1137,0 см$^{-1}$ маятниковые CH_3, маятниковые CH_2; 1115,5 см$^{-1}$ маятниковые CH_3, вращательные CH_2; 1070,0 см$^{-1}$ маятниковые CH_3, растяжения C2—O1; 1040,0 см$^{-1}$ маятниковые CH_3, растяжения C2—O1; 1031,0 см$^{-1}$ маятниковые CH_3; 1017,0 см$^{-1}$ маятниковые CH_3, растяжения C4—N; 952,0 см$^{-1}$ маятниковые CH_3, вращательные CH_2; 943,0 см$^{-1}$ асимметричные растяжения C6—N—C5; 912,0 см$^{-1}$ вращательные CH_2; 865,5 см$^{-1}$ маятниковые CH_3, асимметричные растяжения всех связей C—N; 818,0 см$^{-1}$ растяжения C1—O1, вращательные CH_2; 718,0 см$^{-1}$ симметричные растяжения C—N, вращательные CH_2; 650,0 см$^{-1}$ ножничные O1—C1—O2.

В указанной области наблюдается хорошее согласие приведенных значений с экспериментальными. Расчетные спектры хлорида и бромида практически совпадают, за исключением частот в области 1200,0 см$^{-1}$, где спектр ACh-Br сдвинут в сторону меньших частот. Хорошее совпадение с экспериментальным пиком при 723,0 см$^{-1}$ следует считать случайным, т. к. эта особенность относится к комбинированному колебанию, обусловленному нелинейным характером взаимодействий, и по этой причине не может быть получена в расчетах на основе гармонического приближения [24].

В интервале частот от 600 см$^{-1}$ и ниже располагаются колебания, имеющие смешанный тип. Моды с частотами до 170,0 см$^{-1}$ сохраняют молекулярный характер. В ACh-Cl: 581,0 см$^{-1}$ маятниковые O1—C2—O2; 536,0 см$^{-1}$ асимметричные изгибные N—$(CH_3)_3$, ножничные O1—C2—O2; 454,0 см$^{-1}$ асимметричные изгибные N—$(CH_3)_3$; 435,2 см$^{-1}$ асимметричные изгибные N—$(CH_3)_3$; 414,5 см$^{-1}$ асимметричные изгибные N—$(CH_3)_3$, вращательные CH_3; 370,0 см$^{-1}$ асимметричные изгибные N—$(CH_3)_3$, вращательные CH_3; 357,0 см$^{-1}$ вращательные (торсионные) CH_3; 348,0 см$^{-1}$ вращательные (торсионные) CH_3; 316,5 см$^{-1}$ вращательные (торсионные) CH_3; 295,0 см$^{-1}$ вращательные (торсионные) CH_3; 264,0 см$^{-1}$ вращательные (торсионные) CH_3, CH_2—C4; 224,7 см$^{-1}$ вращательные (торсионные) CH_3, ножничные C1—O1—C2; 212,5 см$^{-1}$ вращательные (торсионные) CH_3; 179,5 см$^{-1}$ вращательные CH_3, торсионные C1—C3.

В ACh-Br: 596,5 см$^{-1}$ маятниковые O1—C2—O2; 541,0 см$^{-1}$ асимметричные изгибные N—$(CH_3)_3$; 475,5 см$^{-1}$ асимметричные изгибные N—$(CH_3)_3$; 445,4 см$^{-1}$ асимметричные изгибные N—$(CH_3)_3$; 416,0 см$^{-1}$ асимметричные изгибные N—$(CH_3)_3$; 384,0 см$^{-1}$ вращательные CH_3, асимметричные изгибные N—$(CH_3)_3$; 375,0 см$^{-1}$ вращательные (торсионные) CH_3; 355,0 см$^{-1}$ вращательные (торсионные) CH_3; 341,0 см$^{-1}$ ножничные C1—O1—C2; 294,0 см$^{-1}$ вращательные (торсионные) CH_3; 253,0 см$^{-1}$ вращательные (торсионные) CH_3; 231,4 см$^{-1}$ вращательные (торсионные) CH_3; 186,0 см$^{-1}$ торсионные C4—N.

Низкочастотная область от 170 см$^{-1}$ до нуля относится к решеточным колебаниям, расчетные частоты которых в случае ACH-Cl (рис. 2) хорошо коррелируют с особенностями экспериментального спектра. Сдвиг решеточного спектра ACh-Br в красную область более значительный, чем для внутримолекулярных колебаний, т. к. эффект влияния массы аниона в этом случае является максимальным.

Выводы

В результате выполненных первопринципных расчетов (DFT+D3) для орторомбического хлорида и моноклинного бромида ацетилхолина были определены уточненные параметры кристаллической структуры, включая постоянные решетки, координаты атомов, длины связей и значения валентных и торсионных углов. Приведены данные по электронной структуре и выполнен анализ колебательных спектров. Показано, что теоретические и экспериментальные результаты находятся в хорошем согласии. Таким образом, применение первопринципной схемы DFT+D3 позволяет получать для сложных органических биологически активных систем надежные данные об их основных свойствах.

Критерии авторства

Ю. Н. Журавлев – руководство работой и анализ результатов (40 %). А. Б. Гордиенко – планирование расчетов, выбор методов и определение параметров вычислений (20 %). К. А. Гордиенко – выполнение расчетов, обработка и анализ результатов (40 %).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution

Yu.N. Zhuravlev supervised the research and analyzed the results (40%). A.B. Gordienko designed the calculation plan, selected the methods, and determined the calculation parameters (20%). K.A. Gordienko performed the calculations, processed the data, and analyzed the results (40%).

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

References/Список литературы

1. Loewi O. Quantitative and qualitative studies on the sympathetic substance. Pflügers Archiv – European Journal of Physiology. 1936;237:504–517. (In Ger.).

2. Sörum H. The crystal and molecular structure of acetyl choline bromide. Acta Chemica Scandinavica. 1959;13:345–359. https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.13-0345

3. Koolman J, Rohm K-H. Thieme G. Pocket atlas of biochemistry. New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1997. 427 p. (In Ger.).

4. Deakyne CA, Meot-Ner M. Ionic hydrogen bonds in bioenergetics. 4. Interaction energies of acetylcholine with aromatic and polar molecules. Journal of the American Chemical Society. 1999;121(7):1546–1557. https://doi.org/10.1021/ja982549s

5. Maltsev VA, Lakatta EG. A novel quantitative explanation for the autonomic modulation of cardiac pacemaker cell automaticity via a dynamic system of sarcolemmal and intracellular proteins. American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology. 2010;298(6):H2010–H2023. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00783.2009

6. Van Borren MMGJ, Verkerk AO, Wilders R, Hajji N, Zegers JG, Bourier J, *et al.* Effects of muscarinic receptor stimulation on Ca^{2+} transient, cAMP production and pacemaker frequency of rabbit sinoatrial node cells. Basic Research in Cardiology. 2010;105(1):73–87. https://doi.org/10.1007/s00395-009-0048-9

7. Verkerk AO, Remme CA. Zebrafish: A novel research tool for cardiac (patho)electrophysiology and ion channel disorders. Frontiers in Physiology. 2012;3. https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00255

8. Tarasova OL, Ivanov VI, Luzgarev SV, Lavryashina MB, Anan'ev VA. Choline intake effects on psychophysiological indicators of students in the pre-exam period. Foods and Raw Materials. 2021;9(2):397–405. https://doi.org/10.21603/2308-4057-2021-2-397-405

9. Xu Z, Tong C, Eisenach JC. Acetylcholine stimulates the release of nitric oxide from rat spinal cord. Anesthesiology. 1996;85(1):107–111. https://doi.org/10.1097/00000542-199607000-00015

10. Du F, Huang W, Shi Y, Wang Z, Cheng J. Real-time monitoring of NO release from single cells using carbon fiber microdisk electrodes modified with single-walled carbon nanotubes. Biosensors and Bioelectronics. 2008;24(3):415–421. https://doi.org/10.1016/j.bios.2008.04.020

11. Krugovov DA, Mengele EA, Kasaikina OT. Acetylcholine as a catalyst of hydroperoxide decomposition to free radicals. Russian Chemical Bulletin. 2014;63(8):1837–1842. https://doi.org/10.1007/s11172-014-0673-9

12. Sletten DM, Nickander KK, Low PA. Stability of acetylcholine chloride solution in autonomic testing. Journal of the Neurological Sciences. 2005;234(1–2):1–3. https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.02.007

13. de Almeida Neves PAA, Silva EN, Beirao PSL. Microcalorimetric study of acetylcholine and acetylthiocholine hydrolysis by acetylcholinesterase. Advances in Enzyme Research. 2017;5(1). https://doi.org/10.4236/aer.2017.51001

14. Drudi FM, Lima C, Freitas L, Yogi M, Nascimento H, Belfort R. Acetylcholine chloride 1% usage for intraoperative cataract surgery miosis. Revista Brasileira de Oftalmologia. 2017;76(5):247–249. https://doi.org/10.5935/0034-7280.20170051

15. Chapple-McGruder T, Leider JP, Beck AJ, Castrucci BC, Harper E, Sellers K, *et al.* Examining state health agency epidemiologists and their training needs. Annals of Epidemiology. 2017;27(2):83–88. https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2016.11.007

16. Fedotova MV, Kruchinin SE, Chuev GN. Hydration features of the neurotransmitter acetylcholine. Journal of Molecular Liquids. 2020;304. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.112757

17. Chen Q, Yang L-P, Li D-H, Zhai J, Jiang W, Xie X. Potentiometric determination of the neurotransmitter acetylcholine with ion-selective electrodes containing oxatub[4]arenes as the ionophore. Sensors and Actuators B: Chemical. 2021;326. https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.128836

18. Bodur OC, Hasanoğlu Özkan E, Çolak Ö, Arslan H, Sarı N, Dişli A, *et al.* Preparation of acetylcholine biosensor for the diagnosis of Alzheimer's disease. Journal of Molecular Structure. 2021;1223. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129168

19. Svinning T, Sörum H. A reinvestigation of the crystal structure of acetylcholine bromide. Acta Crystallographica Section B – Structural Science, Crystal Engineering and Materials. 1975;B31:1581–1586. https://doi.org/10.1107/S0567740875005729

20. Allen KW. Crystal data of acetylcholine chloride. Acta Crystallographica. 1962;15. https://doi.org/10.1107/S0365110X62002741

21. Herdklotz JK, Sass RL. The crystal structure of acetylcholine chloride: A new conformation for acetylcholine. Biochemical and Biophysical Research Communications. 1970;40(3):583–588. https://doi.org/10.1016/0006-291x(70)90942-3

22. Derreumaux P, Wilson KJ, Vergoten G, Peticolas WL. Conformational studies of neuroactive ligands. 1. Force field and vibrational spectra of crystalline acetylcholine. Journal of Physical Chemistry. 1989;93(4):1338–1350. https://doi.org/10.1021/j100341a033

23. Karakaya M, Ucun F. Spectral analysis of acetylcholine halides by density functional calculations. Journal of Structural Chemistry. 2013;54(2):321–331. https://doi.org/10.1134/S0022476613020078

24. Pawlukojc A, Hetmanczyk L. INS, DFT and temperature dependent IR studies on dynamical properties of acetylcholine chloride. Vibrational Spectroscopy. 2016;82:37–43. https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2015.11.008

25. Zhuravlev Yu, Gordienko K, Dyagilev D, Luzgarev S, Ivanova S, Prosekov A. Structural, electronic, and vibrational properties of choline halides. Materials Chemistry and Physics. 2020;246. https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2020.122787

26. Hohenberg P, Kohn W. Inhomogeneous electron gas. Physical Review. 1964;136(3B):B864–B871. https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864

27. Kohn W, Sham LJ. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. Physical Review. 1965;140(4A):A1133–A1138. https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133

28. Perdew JP, Burke K, Ernzerhof M. Generalized gradient approximation made simple. Physical Review Letters. 1997;77(18):3865–3868. https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.3865

29. Solomon EI, Scott RA, King R. Computational inorganic and bioinorganic chemistry. Chichester: John Wiley & Sons; 2009. 294 pp.

30. Stephens PJ, Devlin FJ, Chabalowski CF, Frisch MJ. Ab Initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. Journal of Physical Chemistry. 1994;98(45):11623–11627. https://doi.org/10.1021/j100096a001

31. Andersson Y, Andersson DC, Lundqvist BI. Van der Waals interactions in density-functional theory. Physical Review Letters. 1996;76(1):102–105. https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.76.102

32. Langreth DC, Dion M, Rydberg H, Schroder E, Hyldgaard P, Lundqvist BI. Van der Waals density functional theory with applications. International Journal of Quantum Chemistry. 2005;101(5):599–610. https://doi.org/10.1002/qua.20315

33. Sato T, Tsuneda T, Hirao K. Van der Waals interactions studied by density functional theory. Molecular Physics. 2005;103(6–8):1151–1164. https://doi.org/10.1080/00268970412331333474

34. Grimme S, Antony J, Ehrlich S, Krieg H. A consistent and accurate *ab initio* parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. Journal of Chemical Physics. 2010;132(15). https://doi.org/10.1063/1.3382344

35. Grimme S, Ehrlich S, Goerigk L. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. Journal of Computational Chemistry. 2011;32(7):1456–1465. https://doi.org/10.1002/jcc.21759

36. Dovesi R, Saunders VR, Roetti C, Orlando R, Zicovich-Wilson CM, Pascale F, *et al.* CRYSTAL17 User's Manual. Torino: Universita di Torino; 2017.

37. Wadt WR, Hay PJ. *Ab initio* effective core potentials for molecular calculations. Potentials for main group elements Na to Bi. The Journal of Chemical Physics. 1985;82(1):284–298. https://doi.org/10.1063/1.448800

38. Hay PJ, Wadt WR. *Ab initio* effective core potentials for molecular calculations. Potentials for transition metal atoms Sc to Hg. The Journal of Chemical Physics. 1985;82(1):270–283. https://doi.org/10.1063/1.448799

39. Monkhorst HJ, Pack JD. Special points for Brillouin-zone integrations. Physical Review B. 1976;13(12):5188–5192. https://doi.org/10.1103/PhysRevB.13.5188

40. Frydenvang K, Jensen B. Conformational analysis of acetylcholine and related esters. Acta Crystallographica Section B: Structural Science. 1996;52(1):184–193. https://doi.org/10.1107/S0108768195007567

41. Al-Badr AA, El-Obeid HA. Acetylcholine chloride: Physical profile. Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology. 2004;31:1–19. https://doi.org/10.1016/S0099-5428(04)31001-4