

УДК 547.92

**В. А. Минаева, О. П. Черкасова, А. В. Хмара,  
Г. В. Барышников, Б. Ф. Минаев**

**СПЕКТРАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕРАГЕРЦОВОГО ПОГЛОЩЕНИЯ  
И КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЯНИЯ КОРТИКОСТЕРОНА,  
ДЕЗОКСИКОРТИКОСТЕРОНА, АЦЕТАТА ДЕЗОКСИКОРТИКОСТЕРОНА  
И АЦЕТАТА КОРТИКОСТЕРОНА**

*Методом функционала плотности B3LYP в базе 6-31G(d) проведены расчеты равновесных молекулярных геометрий, колебательных частот, интенсивностей полос терагерцового поглощения и активностей линий нерезонансного комбинационного рассеяния кортикостероидных гормонов кортикостерона, дезоксикортикостерона, дезоксикортикостерон ацетата и кортикостерон ацетата, проявляющих минералокортикоидное действие. Рассчитанные значения активностей нормальных колебаний преобразованы в интенсивности. На основе квантово-химических расчетов частот и форм нормальных колебаний этих молекул проведено отнесение полос терагерцового поглощения и линий комбинационного рассеяния в экспериментальных спектрах. Сравнение рассчитанных спектров с экспериментальными данными позволяет провести надежное отнесение всех наблюдаемых полос терагерцового поглощения и линий в спектрах комбинационного рассеяния. Результаты квантово-химических расчетов хорошо согласуются с экспериментальными данными. Отклонения могут быть связаны с межмолекулярным взаимодействием и специфическими эффектами кристаллической упаковки. Дано объяснение соответствующим частотным сдвигам при изменении морфологии молекулы.*

*Теоретическими расчетами и экспериментальными исследованиями показано, что низкочастотные экспериментальные спектры комбинационного рассеяния дают больше информации при самых низких частотах (14–40 см<sup>-1</sup>) по сравнению со спектрами терагерцового поглощения в этой области частот. Спектры терагерцового поглощения более чувствительны к изменению молекулярной структуры при введении различных функциональных групп.*

**Ключевые слова:** *кортикостероидные гормоны, теория функционала плотности, приближение B3LYP/6-31G(d), нормальное колебание, спектр терагерцового поглощения, спектр комбинационного рассеяния.*

## **Введение**

Терагерцовая область, лежащая в электромагнитном спектре между микроволновой и инфракрасной областью в пределах 0.3–20 ТГц, что соответствует длинам волн от 900 до 15 микрон, до недавнего времени была мало востребована, что было связано с отсутствием хороших источников излучения в этой области спектра. Благодаря развитию методов генерации терагерцового излучения на базе мощных пикосекундных лазеров, твердотельных квантовых каскадных терагерцовых лазеров, источников, основанных на электронных пучках, в последние двадцать пять лет резко возрос интерес к исследованиям в терагерцовой области [1]. Однако до последнего времени отсутствовали оптимальные по параметрам терагерцовые спектроскопические системы, которые бы удовлетворяли задачам широкого практического применения терагерцовой спектроскопии. После изобретения терагерцовых спектрометров временного разрешения (Terahertz time-domain spectroscopy, THz-TDS) наблюдается прорыв в широком применении уникальных свойств ТГц излучения. В этих устройствах короткие импульсы терагерцового излучения генерируются с помощью фемтосекундных лазеров, проходят через исследуемый объект (или отражаются от него), а затем регистрируются в режиме реального времени.

По сравнению с традиционными методами детектирования, такими как инфракрасная (ИК) спектроскопия, рентгеновские методы и другие способы радиационного зондирования, терагерцовая спектроскопия имеет ряд преимуществ, связанных с особенностями терагерцового излучения, а именно способностью проникать через многие непроводящие объекты, мутные среды и мелкодисперсные материалы; в отличие от рентгеновской радиации, это неионизирующее излучение и поэтому можно детектировать образцы без разрушения. Важным преимуществом является также разрешение по времени в методе THz-TDS. В диапазон терагерцовых частот попадают резонансные частоты возбуждения многих практически важных объектов: биологических молекул (ДНК, белков, аминокислот), медицинских препаратов, взрывчатых веществ, сверхпроводников и других материалов [2–5]. ТГц спектры дают больше информации о коллективных колебательных модах и более чувствительны к изменениям молекулярной структуры, окружающим элементам и межмолекулярным взаимодействиям по сравнению с ИК спектрами. Таким образом, по спектру прошедшего или отраженного импульсного излучения можно судить о составе и особенностях строения объекта, исследовать динамику протекания физических, химических и биологических процессов.

В ряде работ [5–9] исследованы колебательные спектры ТГц поглощения и комбинационного рассеяния (КР) кортикостероидных гормонов кортизола, кортизона и его ацетата, относящихся по механизмам своего действия к глюкокортикоидным гормонам. В данной работе исследованы спектральные особенности

кортикостероидных гормонов кортикостерона (КС), дезоксикортикостерона (ДКС), дезоксикортикостерон ацетата (ДКСА) и кортикостерон ацетата (КСА) (рис. 1), оказывающих влияние на водно-солевой обмен, то есть имеющих и минералокортикоидное действие.

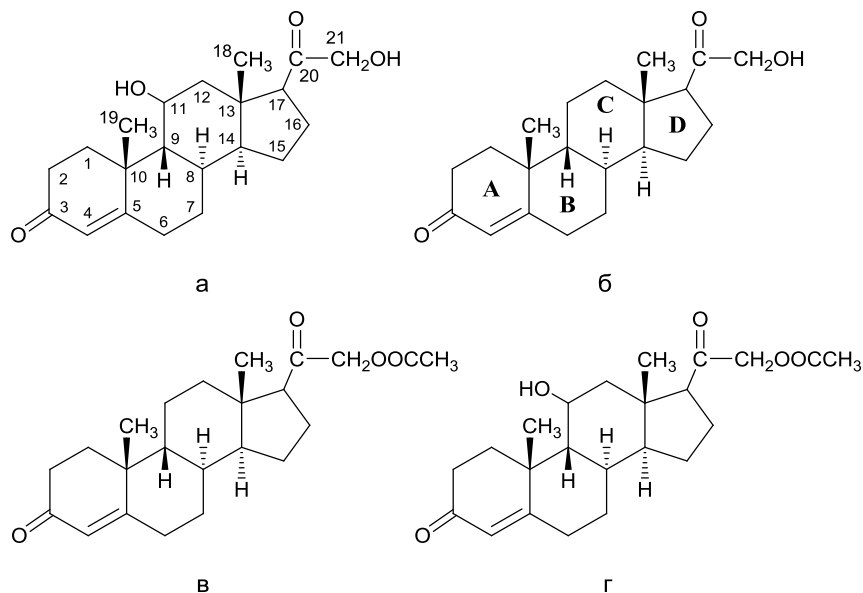


Рис. 1. Структуры молекул кортикостерона (а), дезоксикортикостерона (б), дезоксикортикостерон ацетата (в) и кортикостерон ацетата (г). На примерах (а) и (б) дана нумерация атомов углерода и обозначение колец, соответственно

В организме человека минералокортикоидные гормоны синтезируются в надпочечниках из общего предшественника прогестерона. В эндоплазматическом ретикулуме клеток клубочковой зоны коры надпочечников человека из прогестерона под действием фермента P450c21 (СYP21, цитохром P450 21-гидроксилаза) происходит образование 11-дезоксикортикостерона, обладающего слабым минералокортикоидным действием, который затем транспортируется в митохондрии, либо секретируется в кровь. В митохондриях клеток коры надпочечников под действием фермента P450c11 (11 $\beta$ -гидроксилирование) из него образуется кортикостерон, имеющий более выраженную глюкокортикоидную активность, который, в свою очередь под действием фермента альдостерон-синтазы превращается в основной минералокортикоидный гормон человека – альдостерон [10]. По современным представлениям только альдостерон можно отнести к чисто минералокортикоидному гормону. КС у крыс – основной глюкокортикоидный гормон, у человека он также проявляет в большей степени глюкокортикоидное действие. ДКС, благодаря своей структуре, проявляет и минералокортикоидное и глюкокортикоидное действие. Считают, что жесткость кольца А связана с проявлением преимущественно глюкокортикоидных свойств, а жесткость кольца С – минералокортикоидных [11, 12]. Незначительные отличия в структуре гормонов вносят существенный вклад в изменение конформации молекул [13, 14], их физико-химические характеристики [15] и биологические свойства [16]. Так как биологическое действие исследуемых гормонов осуществляется через взаимодействие со специфическими рецепторами [17], то особенности их строения и конформационная подвижность молекул оказывают влияние и на проявление биологических свойств [12, 18]. КС и ДКС особенно интересны тем, что при их сравнении наиболее ярко проявляется влияние гидроксигруппы в 11-м положении стероидного кольца – резко

изменяется биологическая активность. У глюкокортикоидных гормонов кортизола и кортизона такого отличия в биологической активности не наблюдается; при замене гидроксигруппы в 11-м положении стероидного кольца на кетогруппу наблюдается только глюкокортикоидная активность, хотя она составляет лишь 70% активности кортизола [19, 20].

Исследуемые в данной работе гормоны хорошо изучены физико-химическими методами анализа, известны их спектры ультрафиолетового поглощения, поглощения в ИК диапазоне частот [21], спектры комбинационного рассеяния света. Однако нет полного описания спектров поглощения и комбинационного рассеяния в терагерцовой области, соотнесения наблюдаемых частот колебаний с электронным строением гормонов.

**Целью данной работы** было провести полное отнесение полос в спектрах терагерцового (ТГц) поглощения и комбинационного рассеяния (КР) кортикостероидных гормонов кортикостерона, дезоксикортикостерона, ацетата дезоксикортикостерона и ацетата кортикостерона на основе результатов квантово-химических расчетов и сравнения их с экспериментальными данными. Важным заданием, выполненным в данной работе, является сопоставление информативности спектров исследуемых минералокортикоидных гормонов в области очень низких частот.

### Материалы и методы

Синтетические стероидные гормоны кортикостерон (4-прегнен-11 $\beta$ ,21-диол-3,20-дион), дезоксикортикостерон (4-прегнен-21-ол-3,20-дион), дезоксикортикостерон ацетат (4-прегнен-21-ол-3,20-дион 21-ацетат), кортикостерон ацетат (4-прегнен-11 $\beta$ ,21-диол-3,20-дион 21-ацетат) были получены из фирмы Koch-Light Laboratories Ltd и использовались в работе без дополнительной очистки. Из сухих препаратов готовили таблетки диаметром 5 мм и толщиной 200–300 мкм. Спектры ТГц поглощения и показателя преломления записывали в диапазоне 7–100 см<sup>-1</sup> на ТГц импульсном спектрометре, подробно описанном в работе [22]. Спектры КР записывали на приборе T64000 Horiba Jobin Yvon (Франция) в диапазоне 14–3200 см<sup>-1</sup>, используя в качестве источника возбуждения аргоновый лазер, излучающий на длине волны 514.5 нм. Все исследования проводили при комнатной температуре (297 К).

Структуры молекул исследуемых гормонов оптимизировали в рамках теории функционала плотности [23, 24] методом B3LYP в базисе 6-31G(d) с использованием программного пакета Gaussian 03 [25]. На основе этого метода рассчитывались также частоты нормальных колебаний (НК). Все частоты НК были действительными, что указывает на нахождение истинного минимума на гиперповерхности полной энергии молекул. Рассчитанные частоты НК сравнивались с экспериментальными частотами без использования масштабирующего множителя.

Рассчитанные методом функционала плотности значения активностей нормальных колебаний (НК) в спектрах КР ( $S_i$ ) не идентичны интенсивностям комбинационного рассеяния, наблюдаемым экспериментально. Активность колебания при комбинационном рассеянии света, как известно, рассчитывается через производную от поляризуемости электронной оболочки по нормальной координате. Напомним, что в использованной нами теории функционала плотности все параметры электронных оболочек молекул рассчитываются из первых принципов вместе с минимизацией полной энергии в рамках данного B3LYP функционала. Для преобразования активности КР в соответствующую интенсивность для  $i$ -той нормальной моды ( $I_i$ ) нами использована формула пересчета, применяемая в работе [26]:

$$I_i = \frac{f(v_0 - v_i)^4 S_i}{v_i \left[ 1 - \exp\left(-\frac{hc_0 v_i}{kT}\right) \right]}, \quad (1)$$

где  $v_0$  – рабочая частота лазера ( $19436.4 \text{ см}^{-1}$ ),  $v_i$  – частота  $i$ -той нормальной моды ( $\text{см}^{-1}$ ),  $c_0$  – скорость света в вакууме ( $2.9979 \cdot 10^{10} \text{ см/с}$ ),  $h$  – постоянная Планка ( $6.6261 \cdot 10^{-27} \text{ эрг}\cdot\text{с}$ ),  $k$  – постоянная Больцмана ( $1.3806 \cdot 10^{-16} \text{ эрг/К}$ ),  $f$  – произвольно выбранный фактор пересчета интенсивности всех пиков.

Рассчитанные значения  $I_i$  были нормированы к единице для сравнения с соответствующими экспериментальными спектрами.

Рассчитанные спектры исследуемых гормонов построены с помощью программы SWizard [27] (полуширина линии  $10 \text{ см}^{-1}$ , функция распределения Лоренца). Детальное отнесение линий в экспериментальных спектрах проведено на основе анимации НК с помощью программы GaussView 5.0. Нумерация всех НК дана в соответствии с возрастанием частот колебаний.

### Результаты и обсуждение

*Спектры ТГц поглощения.* Экспериментальные спектры поглощения исследуемых гормонов в области  $10\text{--}100 \text{ см}^{-1}$  приведены на рис. 2, теоретически рассчитанные – на рис. 3. Рассчитанные формы колебаний, их частоты и интенсивности НК представлены в табл. 1.

Теоретические спектры рассчитаны нами для изолированных молекул гормонов, а экспериментальные спектры получены для молекул, организованных в кристаллическую форму, где наблюдаются межмолекулярные взаимодействия и специфическое влияние кристаллической решетки. Низкочастотные молекулярные колебания в терагерцовом диапазоне очень чувствительны к таким воздействиям, в результате чего в спектрах могут появляться дополнительные полосы или, наоборот, некоторые полосы исчезают, что приводит к усложнению интерпретации экспериментальных спектров с помощью теоретических расчетов. Так, из рис. 3 и табл. 1 видно, что в теоретически рассчитанных спектрах вблизи  $30 \text{ см}^{-1}$  имеется интенсивная полоса поглощения, которая принадлежит качанию скелета молекулы со сгибанием и разгибанием, которое в спектроскопии называют английским термином «butterfly» (табл. 1, колебание  $v_1$ ; рис. 4 а), и качанию скелета без изгиба (колебание  $v_2$ , табл. 1). Однако в экспериментальных спектрах всех исследованных нами гормонов в области  $0.2\text{--}1.2 \text{ ТГц}$  ( $7\text{--}40 \text{ см}^{-1}$ ) полосы поглощения отсутствуют, что можно пояснить приведенными выше рассуждениями. В спектрах ДКА и КСА форма этой полосы изменяется (рис. 3, кривая 3 и 4 соответственно), поскольку вблизи  $30 \text{ см}^{-1}$  появляется новое колебание, принадлежащее качанию фрагмента при атоме углерода  $\text{C}^{17}$  (табл. 1). Модификация структуры молекулы, которая заключается в отсутствии группы ОН при атоме углерода  $\text{C}^{11}$  в молекуле ДКС и замене группы ОН на ацетатную группу в 21-ом положении стеранового кольца в молекулах КСА и ДКСА, приводит к сдвигу первой полосы поглощения в теоретически рассчитанном спектре на  $2\text{--}4 \text{ см}^{-1}$ .

Колебания  $v_3$  и  $v_4$  в теоретически рассчитанных спектрах поглощения КС, а также ДКС, смешиваются и образуют по одной полосе с  $v_{\text{макс.}} = 60 \text{ см}^{-1}$  и плечом слева в КС и  $v_{\text{макс.}} = 51 \text{ см}^{-1}$  с плечом справа в ДКС. В экспериментальных спектрах колебания  $v_3$  и  $v_4$  образуют отдельные полосы поглощения с максимумами при  $54$  и  $66 \text{ см}^{-1}$  в КС и  $47$  и  $68 \text{ см}^{-1}$  – в ДКС (рис. 2, 3, кривые 1, 2; табл. 1). В ДКСА и КСА эти два колебания вырождаются в одно колебание  $v_4$ , которое образует в теоретически

рассчитанном спектре сильную полосу поглощения с максимумом при  $55 \text{ см}^{-1}$  в ДКСА (рис. 3, кривая 3; табл. 1) и  $59 \text{ см}^{-1}$  – в КСА (рис. 3, кривая 4; табл. 1). Поглощение, обусловленное качанием скелета и кручением фрагмента при атоме углерода  $\text{C}^{17}$  (колебание  $\nu_5$ ), слабее, поэтому полоса поглощения  $\nu_5$  перекрывается полосой  $\nu_4$ . Следует отметить, что в спектрах КС и ДКС полоса поглощения  $\nu_5$  имеет приблизительно на  $20 \text{ см}^{-1}$  большую частоту (табл. 1) и образует самостоятельную полосу вблизи  $80 \text{ см}^{-1}$  (рис. 3, кривые 1, 2). В экспериментальных спектрах поглощения наблюдается аналогичная тенденция.

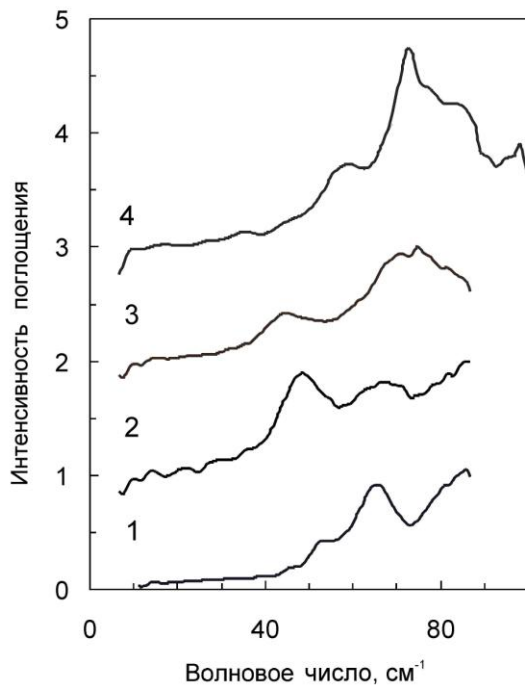


Рис. 2. Экспериментальные спектры поглощения кортикостерона (1), дезоксикортикостерона (2), дезоксикортикостерон ацетата (3) и кортикостерон ацетата (4)

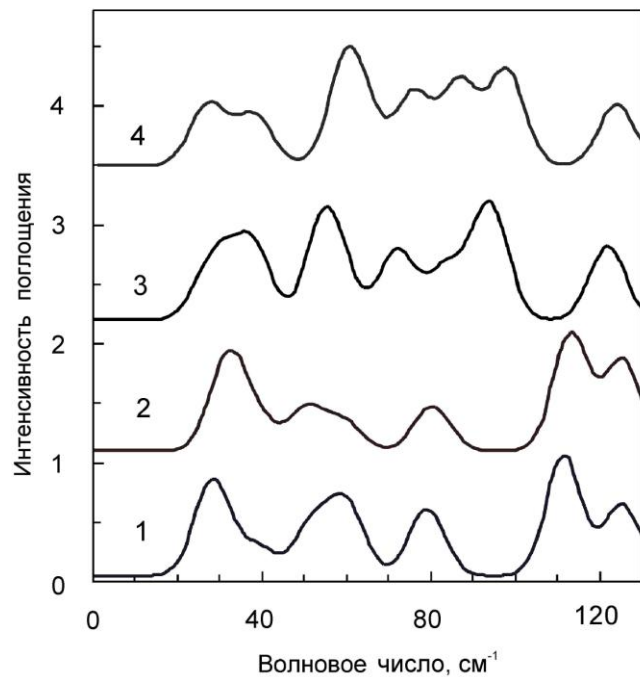


Рис. 3. Теоретические спектры поглощения кортикостерона (1), дезоксикортикостерона (2), дезоксикортикостерон ацетата (3) и кортикостерон ацетата (4)

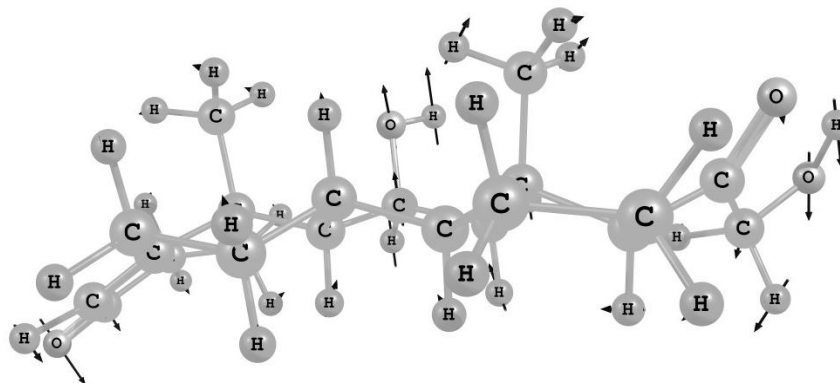


Рис. 4. Форма нормального колебания  $\nu_1$  молекулы кортикостерона

Таблиця 1

Експериментальні та теоретично розраховані методом функціонала щільності B3LYP в базисі 6-31G(d) частоти, інтенсивності та форми колибаний в спектрах кортикостерона, дезоксикортикостерона, дезоксикортикостерон ацетата та кортикостерон ацетата в терагерцової області. (Експериментальні частоти виділені жирним шрифтом)

Колібанье	Кортикостерон				Дезоксикортикостерон				Ацетат дезоксикортикостерона				Ацетат кортикостерона			
	Мода	$\nu$ , см <sup>-1</sup>	$I_{\text{ТГЦ}}$ , КМ/МОЛЬ	$I_{\text{отн. КР}}$	Мода	$\nu$ , см <sup>-1</sup>	$I_{\text{ТГЦ}}$ , КМ/МОЛЬ	$I_{\text{отн. КР}}$	Мода	$\nu$ , см <sup>-1</sup>	$I_{\text{ТГЦ}}$ , КМ/МОЛЬ	$I_{\text{отн. КР}}$	Мода	$\nu$ , см <sup>-1</sup>	$I_{\text{ТГЦ}}$ , КМ/МОЛЬ	$I_{\text{отн. КР}}$
Качание фрагмента при C <sup>17</sup>									$\nu_1$	26 <b>(24 КР)</b>	0.43	1.00	$\nu_2$	31 <b>(36 КР)</b>	0.23	0.50
Качание всего скелета со сгибанием и разгибанием (butterfly)	$\nu_1$	28 <b>(30 КР)</b>	2.58	1.00	$\nu_1$	32 <b>(21 КР)</b>	2.87	1.00	$\nu_2$	30 <b>(24 КР)</b>	1.63	0.97	$\nu_1$	26 <b>(29 КР)</b>	1.77	1.00
Качание скелета	$\nu_2$	39	0.77	0.10	$\nu_2$	39 <b>(40 КР)</b>	0.88	0.24	$\nu_3$	38 <b>(41 КР)</b>	2.2	0.34	$\nu_3$	37 <b>(38 КР, 37 ТГЦ)</b>	1.46	0.13
Качание скелета, сильнее кольцо А и фрагмент при C <sup>17</sup>	$\nu_3$	52 <b>(53 КР, 54 ТГЦ)</b>	1.38	0.24	$\nu_3$	51 <b>(54 КР, 47 ТГЦ)</b>	1.30	0.15	$\nu_4$	55 <b>(54 КР, 61 ТГЦ)</b>	2.99	0.37	$\nu_4$	59 <b>(61 КР, 60 ТГЦ)</b>	2.93	0.28
	$\nu_4$	60 <b>(62 КР, 66 ТГЦ)</b>	1.92	0.14	$\nu_4$	59 <b>(54 КР, 68 ТГЦ)</b>	0.88	0.10								
Качание скелета, кручение фрагмента при C <sup>17</sup>	$\nu_5$	79 <b>(93 КР, 86 ТГЦ)</b>	1.80	0.18	$\nu_5$	80 <b>(71 КР, 80 ТГЦ)</b>	1.37	0.19	$\nu_5$	60 <b>(71 ТГЦ)</b>	0.62	0.04	$\nu_5$	63 <b>(60 ТГЦ)</b>	1.10	0.07
$\tau$ (C <sup>23</sup> H <sub>3</sub> )									$\nu_6$	72 <b>(75 КР, 75 ТГЦ)</b>	2.05	0.07	$\nu_6$	75 <b>(73 ТГЦ)</b>	2.20	0.07
Качание фрагмента при C <sup>17</sup> , $\tau$ (C <sup>23</sup> H <sub>3</sub> )									$\nu_7$	84 <b>(82 ТГЦ)</b>	1.54	0.08	$\nu_7$	86 <b>(84 КР, 86 ТГЦ)</b>	2.52	0.06
$\tau$ (C <sup>23</sup> H <sub>3</sub> )									$\nu_8$	94	3.35	0.02	$\nu_9$	98	0.35	0.03
Кручение фрагмента при C <sup>17</sup> $\gamma$ (C <sup>21</sup> H <sub>2</sub> ) [в КСА и ДКСА нет $\gamma$ (C <sup>21</sup> H <sub>2</sub> ) но есть $\tau$ (C <sup>23</sup> H <sub>3</sub> )]	$\nu_6$	112	3.21	0.02	$\nu_6$	113	3.66	0.03	$\nu_9$	98	0.10	0.07	$\nu_8$	97 <b>(98 ТГЦ)</b>	2.52	0.03
Качание скелета, $\gamma$ (C <sup>21</sup> H <sub>2</sub> ) [в КСА и ДКСА нет $\gamma$ (C <sup>21</sup> H <sub>2</sub> )]	$\nu_7$	125 <b>(120 КР)</b>	1.90	0.04	$\nu_7$	126	2.83	0.04	$\nu_{10}$	122 <b>(113 КР)</b>	2.17	0.05	$\nu_{10}$	123 <b>(119 КР)</b>	1.84	0.03

Примечания:  $I_{\text{ТГЦ}}$  – інтенсивність терагерцового поглинання;  $I_{\text{отн. КР}}$  – відносна інтенсивність ліній КР;  $\gamma$  – маятникове колибанье;  $\tau$  – крутильне колибанье.

Замена группы ОН на ацетатную группу в 21-ом положении стеранового кольца приводит к появлению в спектрах ДКСА ацетата и КСА ацетата поглощения в области 72–98  $\text{см}^{-1}$ , принадлежащего кручению метильных групп ацетатных фрагментов (табл. 1, рис. 3, кривые 3, 4). В экспериментальных спектрах это наблюдается в виде сложной полосы с несколькими плечами (рис. 2, кривые 3, 4). Кручение метильной группы  $\text{C}^{23}\text{H}_3$  ацетатного фрагмента приводит также к уменьшению на 15  $\text{см}^{-1}$  частоты колебания  $\nu_9$  в спектре поглощения ДКСА и  $\nu_8$  – КСА (рис. 5) по сравнению с колебаниями  $\nu_6$  КС и ДКС (табл. 1, рис. 3).

Вычисления, проведенные нами, показывают, что отсутствие колебания метильной группы ацетатного фрагмента не приводит к сдвигу частоты следующего колебания  $\nu_{10}$  по сравнению с КС и ДКС (рис. 3; табл. 1, колебание  $\nu_7$ ), однако эта область частот не была экспериментально исследована.

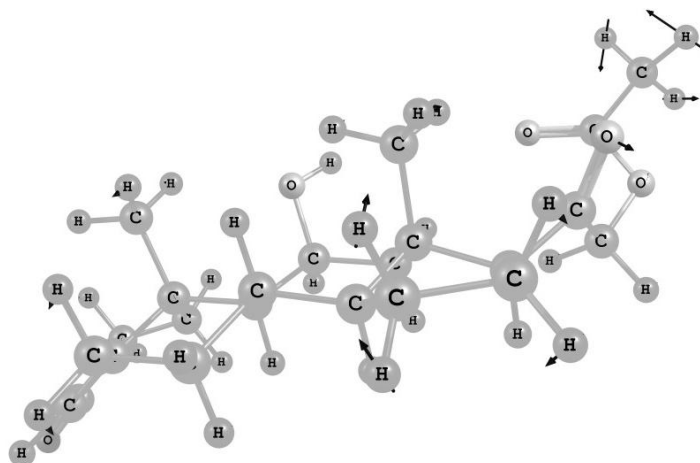


Рис. 5. Форма нормального колебания  $\nu_8$  молекулы кортикостерон ацетата

*Спектры комбинационного рассеяния.* Экспериментальные спектры КР исследуемых гормонов в области частот 14–130  $\text{см}^{-1}$  приведены на рис. 6, теоретически рассчитанные – на рис. 7. В табл. 1 представлены формы колебаний, рассчитанные частоты и относительные интенсивности разрешенных в спектрах КР колебательных мод исследуемых гормонов и дано их отнесение в экспериментальном спектре КР.

В теоретически рассчитанных спектрах КР всех четырех исследованных гормонов можно выделить сильную линию вблизи 30  $\text{см}^{-1}$ . В КС и ДКС она принадлежит качаниям скелета молекулы (колебание  $\nu_1$  и  $\nu_2$ ). В КСА и ДКСА самая низкочастотная линия в спектрах КР образована смешиванием трех колебаний:  $\nu_1$ ,  $\nu_2$  и  $\nu_3$  (табл. 1). В экспериментальных спектрах КР, в отличие от экспериментальных спектров

ТГц поглощения, самые низкочастотные линии достаточно хорошо наблюдаются (рис. 6) и, в зависимости от соотношения интенсивностей КР, образуют либо одну (кривые 1 и 4) либо две самостоятельные линии (рис. 6, кривые 2 и 3). Модификация молекул гормонов дает в экспериментальных спектрах большее смещение для самой низкочастотной линии, по сравнению с расчетными данными (табл. 1).

Уширенная слабая линия в области 45–70  $\text{см}^{-1}$  в теоретически рассчитанных спектрах комбинационного рассеяния КС и ДКС соответствует качанию скелета молекулы и фрагмента при атоме углерода  $\text{C}^{17}$  (колебания  $\nu_3$  и  $\nu_4$ , табл. 1; рис. 7, кривые 1, 2). Колебание  $\nu_5$ , соответствующее качанию скелета и кручению фрагмента при атоме углерода  $\text{C}^{17}$ , образует также слабую линию вблизи 80  $\text{см}^{-1}$ . В экспериментальном спектре комбинационного рассеяния КС уширенную линию в области 45–80  $\text{см}^{-1}$  с плечом слева мы соотносим с колебаниями  $\nu_3$  и  $\nu_4$ ,



рассмотренными выше, а линию  $93\text{ см}^{-1}$  – с колебанием  $\nu_5$ . В экспериментальном КР спектре ДКС (рис. 6, кривая 2) линия  $54\text{ см}^{-1}$ , по нашему мнению, принадлежит колебаниям  $\nu_3$  и  $\nu_4$ , а линия  $71\text{ см}^{-1}$  – колебанию  $\nu_5$  (табл. 1). По сравнению с теоретическими расчетами наблюдается сдвиг линии  $\nu_5$  в ДКС на  $9\text{ см}^{-1}$  в сторону меньших частот, а в КС – на  $14\text{ см}^{-1}$  в сторону больших частот, что может быть обусловлено межмолекулярным взаимодействием и специфическим влиянием кристаллической решетки.

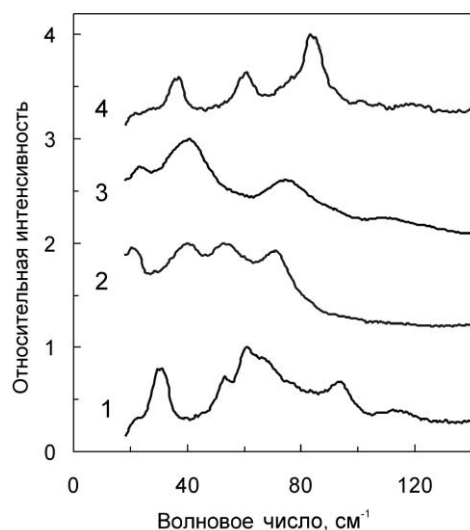


Рис. 6. Экспериментальные спектры КР кортикостерона (1), дезоксикортикостерона (2), дезоксикортикостерон ацетата (3) и кортикостерон ацетата (4)

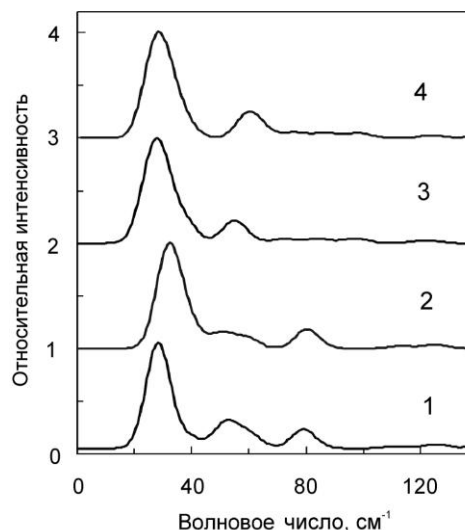


Рис. 7. Теоретические спектры КР кортикостерона (1), дезоксикортикостерона (2), дезоксикортикостерон ацетата (3) и кортикостерон ацетата (4)

В теоретически рассчитанных КР спектрах ДКСА и КСА (рис. 7, кривые 3, 4) вырожденное колебание  $\nu_4$  образует линию с частотами  $55$  и  $59\text{ см}^{-1}$  соответственно ( $\nu_{\text{экс.}} = 54\text{ см}^{-1}$  (плечо справа) и  $61\text{ см}^{-1}$ ). Колебание  $\nu_5$  претерпевает сдвиг в сторону меньших частот приблизительно на  $20\text{ см}^{-1}$  по сравнению с ДКС и КС, но соответствующие им линии в теоретически рассчитанных и экспериментальных КР спектрах ДКСА и КСА (рис. 7 и 6, кривые 3, 4) не представлены из-за низкой интенсивности (табл. 1).

Расчеты, проведенные нами, показывают, что в отличие от ТГц поглощения, комбинационное рассеяние проявляет слабую чувствительность к качанию и кручению метильной группы ацетатного фрагмента, маятниковому колебанию  $\text{CH}_2$ -группы и кручению всего фрагмента при атоме углерода  $\text{C}^{17}$  (табл. 1). Поэтому в теоретически рассчитанных КР спектрах ДКСА, КСА, а также КС и ДКС (рис. 7) имеются лишь очень слабые линии, принадлежащие колебательным модам  $\nu_6$ – $\nu_{10}$  ДКСА и КСА (кривые 3 и 4 соответственно) и модам  $\nu_6$ ,  $\nu_7$  КС и ДКС (соответственно кривые 1 и 2). В экспериментальных спектрах КР слабые линии налагаются и образуют хорошо наблюдаемые уширенные линии  $120\text{ см}^{-1}$  – в КС,  $75$  и  $113\text{ см}^{-1}$  – в ДКСА,  $84$  и  $119\text{ см}^{-1}$  – в КСА.

## Выводы

Экспериментальные спектры терагерцового поглощения и комбинационного рассеяния кортикостероидных гормонов кортикостерона, дезоксикортикостерона,

ацетата дезоксикортикостерона и ацетата кортикостерона интерпретированы на основе расчета спектров методом теории функционала плотности. Рассчитанные частоты скелетных колебаний молекул и деформационных колебаний функциональных групп хорошо согласуются с экспериментальными. Отмеченные нами отклонения могут быть связаны с межмолекулярными взаимодействиями и эффектами кристаллической упаковки. Дано объяснение соответствующим частотным сдвигам при изменении морфологии молекулы.

Теоретическими расчетами и экспериментальными исследованиями показано, что низкочастотные экспериментальные спектры комбинационного рассеяния дают больше информации при самых низких частотах ( $14\text{--}40\text{ см}^{-1}$ ) по сравнению со спектрами терагерцового поглощения в этой области частот, в то время как спектры терагерцового поглощения более чувствительны к изменению молекулярной структуры при введении различных функциональных групп.

Проведенные исследования показали, что детальную интерпретацию спектров можно провести только путем сопоставления результатов теоретических и экспериментальных исследований.

#### Список используемой литературы

1. Кулипанов Г. Н. Генерация и использование терагерцового излучения: история и перспективы / Г. Н. Кулипанов // Вестн. НГУ. Серия Физика. – 2010. – Т. 5, В. 4. – С. 24–25.
2. Черкасова О. П. Терагерцовая спектроскопия биологических молекул / О. П. Черкасова, М. М. Назаров, А. П. Шкуринов, В. И. Федоров // Изв. вузов. Радиофизика. – 2009. – Т. LI, № 7–8. – С. 576–582.
3. Shihua Ma. The THz fingerprint spectra of the active ingredients of a TCM – Herba Ephedrae / M. Shihua, L. Guifeng, S. Xiyu, Z. Peng, J. Te, W. Wenfeng // Proc. of SPIE. – 2009. – Vol. 7277. – P. 727711 (1–10).
4. Guifeng Liu. Qualitative and quantitative study of isomeric compounds of aminophenol by THz-TDC / L. Guifeng, M. Shihua, M. Xiaojing, G. Min, W. Wenfeng, Z. Zhiyong // Proc. of SPIE. – 2008. – Vol. 6840. – P. 68400D (1–9).
5. Shihua Ma. THz spectra of cortisone and related medicine / Ma Shihua, Ge Min, Liu Guifeng, Song Xiyu, Zhang Peng, Wang Wenfeng // Proc. of SPIE. – 2009. – Vol. 7385. – P. 738520 (1–6).
6. Смирнова И. Структурно-чувствительные изменения в спектрах терагерцового поглощения ряда кортикостероидных гормонов / И. Смирнова, Е. Федуллова, М. Назаров, О. Черкасова // Вестн. НГУ. Серия Физика. – 2010. – Т. 5, №4. – С. 162–167.
7. Cherkasova O. Vibrational spectra of corticosteroid hormones in THz range / O. Cherkasova, M. Nazarov, D. Sapozhnikov, A. Mankova, E. Fedulova, V. Volodin, V. Minaeva, B. Minaev, G. Baryshnikov // Proceeding of SPIE. – 2010. – Vol. 7376. – P. 73760P-1–73760P-5.
8. Cherkasova O. P. Low-frequency vibrational spectra of corticosteroids / O. P. Cherkasova, M. M. Nazarov, D. A. Sapozhnikov, A. P. Shkurinov, V. A. Volodin, V. A. Minaeva, B. F. Minaev, G. V. Baryshnikov // ICONO-LAT-2010. International Conference on Coherent and Non-Linear Optics, Kazan, Russia, August 23-27, 2010.: theses of report – Kazan, 2010. – электрон.опт.диск, ITuH5.
9. Черкасова О. Температурная динамика низкочастотных спектров комбинационного рассеяния света прогестерона,  $17\alpha$ -гидроксипрогестерона и кортизона / О. Черкасова, В. Володин, В. Минаева, Б. Минаев, Г. Барышников // Вестник НГУ. Сер. Физика. – 2010. – Т. 5, В. 4. – С. 176–180.
10. Novikova L. A. From structure and functions of steroidogenic enzymes to new technologies of gene engineering / L. A. Novikova, Y. V. Faletrov, I. E. Kovaleva, S. Mauersberger, V. N. Luzikov, V. M. Shkumatov // Biochem. (Mosc.). – 2009. – Vol. 74, N 13. – P. 1482–1504.
11. Vinson G. P. The mislabelling of deoxycorticosterone: making sense of corticosteroid structure and function / G. P. Vinson // J. Endocrinol. – 2011. – Vol. 211. – P. 3–16
12. Brookes J. C. System among the corticosteroids: specificity and molecular dynamics / J. C. Brookes, M. D. Galigniana, A. H. Harker, A. M. Stoneham, G. P. Vinson // J. R. Soc. Interface. – 2012, N 9. – P. 43–53.
13. Duax W. L. Atlas of steroid structure / W. L. Duax, D. A. Norton. – N. Y: Plenum press, 1975. – Vol. 1. – 473 p.
14. Dey R. Structure of de-oxy corticosterone (4-pregnen-21-ol-3,20-dione) / R. Dey, S. Roychowdhury, P. Roychowdhury, L. Righi // J. Chem. Crystallogr. – 1999. – Vol. 29, N 12. – P. 1271–1275.
15. Физер Л. Стероиды / Л. Физер, М. Физер. – М.: Мир, 1964. – 620 с.
16. Hukka T. H. Modeling the interaction between two- and four-ring progestin models and a silicone-based polymer model: a density functional theory study / T. H. Hukka, T. T. Pakkanen // J. Chem. Inf. Model. – 2007. – Vol. 47, N 2. – P. 535–546.

17. Puzianowska-Kuznicka M. Small-Molecule Hormones: Molecular Mechanisms of Action / M. Puzianowska-Kuznicka, E. Pawlik-Pachucka, M. Owczarz, M. Budzinska, J. Polosak // Int. J. Endocrinol. – 2013. – Vol. , Article ID 601246, 21 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/601246>.
18. Dey R. Homology Modelling of the Ligand Binding Domain of Mineralocorticoid Receptor: Close Structural Kinship with Glucocorticoid Receptor Ligand Binding Domain and their Similar Binding Mode with DOC (de-oxy corticosterone) / R. Dey, P. Roychowdhury // J. Biomol. Struct. Dyn. – 2002. – Vol. 20, N 1. – P. 21–29.
19. Досон П. Справочник биохимика / П. Досон, Д. Эллиот, У. Эллиот, К. Джонс. – М.: Мир, 1991. – 543 с.
20. Rousseau G. G. Structure-activity relationship for glucocorticoids-I: Determination of receptor binding and biological activity / G. G. Rousseau, J. P. Schmit // Journal of Steroid Biochemistry. – 1977. – Vol. 8, N9. – P. 911–919.
21. <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/> (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, date of access). 20)
22. Smirnova I. N. Lowest-lying vibrational signatures in corticosteroids studied by terahertz time-domain and Raman spectroscopies / I. N. Smirnova, D. A. Sapozhnikov, A. V. Kargovsky, V. A. Volodin, O. P. Cherkasova, R. Bocquet, A. P. Shkurinov // Vib. Spectrosc. – 2012. – Vol. 62. – P. 238–247.
23. Becke A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / A. D. Becke // J. Chem. Phys. – 1993. – Vol. 98. – P. 5648–5652.
24. Becke A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior / A. D. Becke // Phys. Rev. A. – 1988. – Vol. 38, N 6. – P. 3098–3100.
25. Frisch M.J., et. al. *Gaussian 03*, revision C.02, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004.
26. Polavarapu P. L. Ab initio vibrational Raman and Raman optical activity spectra / P. L. Polavarapu // J. Phys. Chem. – 1990. – Vol. 94, N 21. – P. 8106–8112.
27. Gorelsky S.I. SWizard program. [http://www.sg\\_chem.net/](http://www.sg_chem.net/). University of Ottawa, Canada, 2010.

Одержано редакцією 25.02.2014

Прийнято до публікації 06.03.2014

**Анотація.** Мінаєва В. О., Черкасова О. П., Хмара А. В., Баришніков Г. В., Мінаєв Б. П. Спектральні особливості терагерцового поглинання і комбінаційного розсіяння кортикостерону, дезоксикортикостерону, ацетату дезоксикортикостерону та ацетату кортикостерону *Методом функціоналу густини B3LYP у базисі 6-31G(d)* проведені розрахунки рівноважних молекулярних геометрій, коливальних частот, інтенсивностей смуг терагерцового поглинання та активностей ліній нерезонансного комбінаційного розсіяння кортикостероїдних гормонів кортикостерону, дезоксикортикостерону, ацетату дезоксикортикостерону та ацетату кортикостерону, які виявляють кортикостероїдну дію. Розраховані значення активностей нормальних коливань перетворені на відповідні значення інтенсивності. На основі квантово-хімічних розрахунків частот і форм нормальних коливань цих молекул проведено віднесення смуг терагерцового поглинання і ліній комбінаційного розсіяння в експериментальних спектрах. Порівняння розрахованих спектрів з експериментальними даними дозволяє виконати надійне віднесення всіх спостережуваних смуг терагерцового поглинання і ліній у спектрах комбінаційного розсіяння. Результати квантово-хімічних розрахунків добре узгоджуються з експериментальними даними. Відхилення можуть бути пов'язані з міжмолекулярними взаємодіями та специфічними ефектами кристалічної упаковки. Надано пояснення відповідним частотним зсувам при зміні морфології молекул. Теоретичними розрахунками і експериментальними дослідженнями показано, що низьочастотні експериментальні спектри комбінаційного розсіяння дають більше інформації при найнижчих частотах (14–40 см<sup>-1</sup>) порівняно зі спектрами терагерцового поглинання в цій області частот. Спектри терагерцового поглинання є більш чутливими до зміни молекулярної структури шляхом введення різних функціональних груп.

**Ключові слова:** кортикостероїдні гормони, теорія функціоналу густини, наближення B3LYP/6-31G(d), нормальне коливання, спектр терагерцового поглинання, спектр комбінаційного розсіяння.

**Summary.** Minaeva V. A., Cherkasova O. P., Hmara A. V., Baryshnikov G. V., Minaev. B. F. **Spectral features of the terahertz absorption and Raman scattering of corticosterone, desoxicorticosterone, acetate desoxicorticosterone and acetate corticosterone.** *Calculations of the equilibrium molecular structures, vibrational frequencies and intensity of the terahertz absorption and nonresonance Raman scattering of the corticosteroid hormones corticosterone, desoxicorticosterone, acetate desoxicorticosterone and acetate corticosterone are performed by the density functional method B3LYP in the bases 6-31G(d). All these hormones show the mineralcorticoide activity. The calculated values of vibration activity are transformed into intensity. On the ground of quantum-chemical method calculations of the frequency and form of normal vibrations of these molecules an assignment of the terahertz absorption bands and of the Raman scattering lines in the experimental spectra is presented. Comparison of the calculated and experimental data affords the reliable assignment of all terahertz absorption bands and nonresonance Raman scattering lines. Results of calculations are in a good agreement with the experimental data. Some deviations could be connected with the influence of intermolecular interaction and specific effects of the crystal packing. Explanation of the corresponding frequency shifts upon the molecular morphology changes is presented. By the theoretical calculations and experimental studies it is shown that the low-frequency Raman spectra provide more information at the most low frequencies (14–40  $\text{cm}^{-1}$ ) in comparison with the terahertz absorption spectra in this region. The THz absorption spectra are more sensitive to the molecular structure changes through the introduction of various functional groups.*

**Keywords:** corticosteroids hormones, the density functional theory, the B3LYP/6-31G(d) approach, normal vibration, terahertz absorption spectra, Raman scattering spectra.