

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра общей и неорганической химии

Квантово-химическое изучение метоксибензоатов РЗЭ

АВТОРЕФЕРАТ ВЫПУСКНОЙ КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ
МАГИСТРА

Студентки II курса 251 группы
направления 04.04.01 «Химия»

Института химии

Косолаповой Маргариты Юрьевны

Научный руководитель

Кандидат хим.наук, доцент



дата, подпись

Т.В. Захарова

Заведующий кафедрой

член-корр. РАЕН

доктор хим. наук, профессор



дата, подпись

С.П. Муштакова

Саратов 2016 год

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. На кафедре общей и неорганической химии Саратовского государственного университета на протяжении более 60 лет проводятся работы по физико-химическому изучению комплексов лантаноидов (Ln) с органическими лигандами. Исследованные соединения обладают целым рядом практически значимых свойств, в том числе: увеличение прочности сплавов, улучшение триботехнических характеристик смазочных материалов, проявление антимицробной и противоопухолевой активности. Не менее важным является использование соединений лантаноидов в качестве добавок к жидкому топливу. В частности, сотрудниками кафедры получены патенты на использование 2-сульфобензоата Eг и гидрокарбоната La в качестве присадок к дизельному топливу марки «Л» [1]. Также известно, что в качестве противодымных присадок предложены соединения лантаноидов в виде карбониллов, солей алифатических и циклоалифатических кислот в смеси с кислородсодержащими соединениями типа альдегидов, кетонов, спиртов и простых эфиров. Биологические свойства комплексов лантаноидов изучены менее тщательно. Тем не менее, было установлено, что некоторые ионы редкоземельных элементов могут вступать в различные физико-химические процессы в живых организмах [2]. В частности, некоторые смешаннолигандные комплексы лантаноидов с метилбензойной кислотой и фенантролином могут использоваться в качестве противовоспалительных средств и антибактериальных препаратов [3]. Также ранее на кафедре было установлено, что 2-, 3-метокси- и 3,4-диметоксибензоаты оказывают коагулирующее воздействие при введении в сыворотку крови [4].

Таким образом, теоретические методы расчета могут успешно использоваться для получения предварительной оценки возможных свойств соединений лантаноидов и обоснования дальнейших работ по синтезу и физико-химическому исследованию подобных соединений.

Целью данной работы является нахождение корреляций между рассчитанными параметрами молекул 2-, 3-метокси- и 3,4-диметоксибензоатов лантаноидов и их физико-химическими характеристиками, определенными экспериментально. Для достижения цели поставлены **следующие задачи**:

1. установить с помощью программы PASS биологически активные свойства метоксибензоатов РЗЭ.
2. оптимизировать геометрию комплексов лантаноидов с 2-, 3-метокси- и 3,4-диметоксибензойной кислотами.
3. установить возможные корреляционные зависимости между рассчитанными параметрами комплексов и их физико-химическими характеристиками, определенными экспериментально.
4. проверить, подходит ли выбранная полуэмпирическая модель для прогнозирования антисвертывающих свойств комплексов лантаноидов.

Описание структуры работы. Выпускная квалификационная работа состоит из введения, двух глав (обзор литературы и экспериментальная часть), заключения, инструктажа по охране труда и технике безопасности и списка использованных источников. Общий объем работы составляет 65 страниц, включая 20 рисунков и 15 таблиц. Всего проанализировано 83 литературных источника.

Научная значимость работы:

- § установлены хорошие корреляционные зависимости между рассчитанными параметрами комплексов (энергия связи $L_n - O$, энергии граничных орбиталей, потенциал ионизации) и их экспериментальными характеристиками (термическая устойчивость, термостабилизирующее действие, коагуляционная активность);
- § показана применимость выбранной полуэмпирической модели для расчета комплексных соединений лантаноидов с метоксибензойными кислотами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** кратко описана актуальность темы исследования, раскрыта научная новизна работы, ее научно-практическая значимость, а также определены основные цели и задачи.

В **первой главе** рассмотрены примеры использования методов квантовой химии для прогнозирования и оценки практически полезных свойств комплексов РЗЭ с органическими лигандами, включая термическую устойчивость комплексов и их растворимость в воде; жидкокристаллические и люминесцентные свойства комплексов, а также приведена методика скрининга биологической активности с использованием программы PASS и описаны основные физико-химические свойства метоксибензоатов РЗЭ.

Показано, что квантово-химические расчеты позволяют прогнозировать структуру различных соединений, проявляющих фотофизические свойства и биологическую активность, которые могут быть использованы в качестве сенсibiliзирующих агентов, и осуществлять с высокой точностью скрининг достаточно крупных молекул «антенных лигандов» для светоизлучающих веществ на основании расчетов их геометрии в основном (невозбужденном) и возбужденном состояниях. [5-7]

Отмечено, что полуэмпирический метод SPARKLE/PM7 гораздо более точно позволяет описывать геометрию комплексов лантаноидов по сравнению с другими полуэмпирическими методами, при этом точность расчетов сопоставима с неэмпирическими [6]. В статье [8] была рассмотрена геометрия 224 высококачественных кристаллографических структур для целого ряда соединения лантаноидов от La (III) до Lu (III). Среднее значение погрешности в определении расстояний между ионом металла и координированных с ним атомов лигандов для метода SPARKLE/PM7 составило 0,063 Å для всех лантаноидов, при этом минимальная погрешность (0,052 Å) наблюдалась для соединений Tb (III), а максимальная (0,088 Å) – для соединений Ce (III). Для учета влияния растворителя использована модель COSMO [9], реализованная в программном комплексе MOPAC2012

[10]. Модель COSMO заключается в том, что комплексные частицы как бы окружают молекулы растворителя. Метод COSMO является более точным для растворителей с высокой диэлектрической проницаемостью, чем другие сольватационные модели, потому что растворитель с бесконечной диэлектрической проницаемостью ведет себя как идеальный проводник.

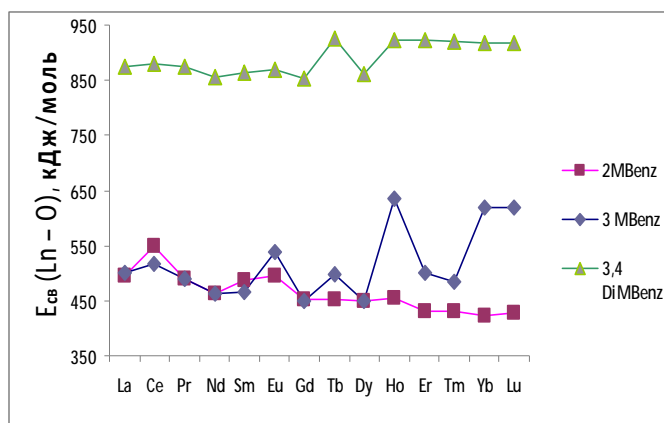
Таким образом, по результатам анализа литературы был выбран метод для расчета комплексов и обоснована актуальность расчета выбранных объектов исследования – метоксибензоатов лантаноидов.

Во **второй главе** приводятся результаты статистического анализа метоксибензойных кислот в программе PASS [11], оптимизации геометрии и расчета энергетических параметров комплексов лантаноидов с метоксибензойными кислотами и нахождения взаимосвязей между рассчитанными параметрами и экспериментально определенными характеристиками комплексов.

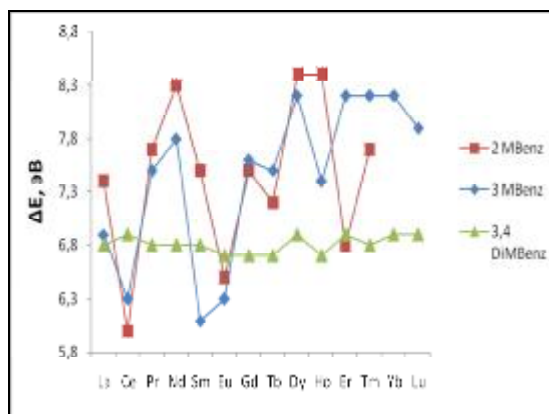
По результатам анализа в программе PASS показана схожая для всех метоксибензойных кислот вероятность проявления биологической активности как ингибитора хлордеконредуктазы (для 2-метоксибензойной кислоты – 94%, 3-метоксибензойной кислоты – 96%, 3,4-диметоксибензойной кислоты – 95%), фермента, отвечающего за восстановление хлордеконового спирта до хлордекона – сильного канцерогена, вызывающего рак печени.

Показана хорошая сходимость результатов расчета с кристаллографическими данными для комплекса диспрозия с 2-метоксибензойной кислотой состава $Dy_2(C_8H_7O_3)_6(H_2O)_4$ [12]. Погрешность не превышает 10%, при этом наибольшая погрешность наблюдается для связи Dy – O (карбоксовой группы) – 10,0%.

Графическое отображение динамики изменения энергии связи и потенциала ионизации для исследованных комплексов с увеличением заряда ядра атома лантаноида представлено на Рис. 1.



а



б

Рисунок 1 – Изменение энергии связи Ln - O (а) и ΔE (б) с увеличением порядкового номера элемента

Как видно из рисунка 1(а), с увеличением порядкового номера атома Ln величина энергии связи исследованных комплексов изменяется немонотонно, что характерно для соединений лантаноидов. Устойчивость комплексов должна увеличиваться при смещении метокси-группы из положения 2 в положение 3, а добавление дополнительной метоксигруппы в положение 4 ароматического кольца приводит к дополнительному увеличению устойчивости соединений. Наиболее устойчивым из исследованных соединений является 3,4-диметоксибензоат Tb (926 кДж/моль), а наименее – 2-диметоксибензоат Yb (423 кДж/моль).

Согласно зависимости, приведенной на рисунке 8(б), характер изменения химической активности различен для моно- и дизамещенных метоксибензоатов. Для 2- и 3-метоксибензоатов свойства изменяются более резко, при этом комплексы Ce и Eu более поляризуемы, а остальные лантаноиды образуют более стабильные комплексы. Для 3,4-диметоксибензоатов наблюдается более плавное изменение свойств, при этом наибольшую активность будут проявлять соединения Tb и Ho.

При сравнении результатов расчета с данными о термической устойчивости комплексов лантаноидов установлено, что выбранный метод расчета позволяет оценить термическую устойчивость только для комплексов лантаноидов с одним видом лигандов, содержащим группу –

ОСН₃, при этом корреляция наблюдается преимущественно для комплексов лантаноидов иттриевой подгруппы.

Результаты расчетов были сопоставлены с ранее полученными результатами исследования влияния растворов 2-, 3-метокси- и 3,4-диметоксибензоатов неодима на процессы свертывания цитратной плазмы (Таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение расчетных параметров метоксибензоатов неодима с результатами электрокоагулограмм [13]

Соединение	Nd(2MBenz) ₃	Nd(3MBenz) ₃	Nd(3,4DiMBenz) ₃
E _{св} (Ln – O), кДж/моль	1180	1040	730
E(ВЗМО), эВ	-9,3	-9,1	-9,1
E(НВМО), эВ	-1,0	-1,4	-1,8
T ₁ , с [13]	149,5	143,6	133,5
V _α , с ⁻¹ [13]	1,47	1,60	2,30
T, с [13]	186	152	145
T _p , с [13]	453,3	397,5	385,5

Как видно из Таблицы 1, 3,4-метоксибензоат неодима является наименее устойчивым (730 кДж/моль), а 2-метоксибензоат – наиболее устойчивым (1180 кДж/моль) среди исследованных соединений. Донорная активность комплексов примерно одинакова, при этом 2-метоксибензоат является худшим донором (-9,3 эВ) по сравнению с другими комплексами (-9,1 эВ). Акцепторные свойства исследованных соединений убывают в ряду 3,4-диметоксибензоат (-1,8 эВ) - 3-метоксибензоат (-1,4 эВ) – 2-метоксибензоат (-1,0 эВ).

Были найдены высокие значения коэффициентов корреляции для зависимостей между временем начала свертывания, энергией связи Ln-O и энергией НВМО. При этом установлено, что чем меньше прочность комплекса, тем хуже он связывается с фактором свертываемости, и тем больше коагуляционное действие он оказывает. Это можно объяснить разрушением комплекса под действием внешних факторов в плазме крови и выделением свободных метоксибензоат-анионов, которые способствуют

коагуляции крови за счет восстановления активности соответствующих белков - факторов [14].

Также найдена хорошая корреляция между продолжительностью свертывания и энергией ВЗМО, что можно объяснить тем, что с увеличением донорно-акцепторной активности исследуемых веществ наблюдается ускорение процесса коагуляции за счет того, что центральный атом более активно реагирует с веществами с неподеленной электронной парой, присутствующими в крови, высвобождая при этом метоксибензоат-анионы.

Для проверки прогностической способности полуэмпирического метода был также проведен расчет комплексов неодима с пиколиновой (pic), никотиновой (nic) и изоникотиновой (ison) кислотами (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнение расчетных параметров метоксибензоатов неодима с комплексами неодима с гетероциклическими кислотами

Соединение	Nd(2MBenz) ₃	Nd(3MBenz) ₃	Nd(3,4DiMBenz) ₃	Nd(pic) ₃	Nd(nic) ₃	Nd(ison) ₃
ΔH_f , кДж/моль	-462	-469	-1541	264	133	-79
$E_{св}$ (Nd – O), кДж/моль	1180	1040	730	231	345	559
E(ВЗМО), эВ	-9,30	-9,10	-9,10	-10,3	-10,5	-10,1
E(НВМО), эВ	-0,96	-1,35	-1,79	-2,20	-1,60	-2,20
T_1 , с	149,5	143,6	133,5	117,2	121,8	130,4
T , с	186,0	152,0	145,0	369,1	406,5	331,7

Как видно из Таблицы 2, комплексы неодима с гетероциклическими кислотами менее устойчивы, чем метоксибензоаты, причем наименее устойчивым является пиколинат неодима (энергия связи 231 кДж/моль). В то же время по донорно-акцепторной активности данные комплексы сопоставимы с исследованными метоксибензоатами. При добавлении данных комплексов в сыворотку крови свертывание должно начинаться раньше, чем в случае метоксибензоатов (параметр T_1), однако продолжительность свертывания будет в 2,5 – 3 раза выше, что соответствует литературным данным.

Таким образом, полученные результаты расчета показывают, что выбранная полуэмпирическая модель позволяет прогнозировать

антисвертывающие свойства комплексов как гетероциклических, так и карбоциклических ароматических монокислот, не содержащих оксогруппу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено с помощью программы PASS, что исследованные кислоты могут выступать в качестве ингибитора хлордеконредуктазы, фермента, отвечающего за восстановление хлордеконового спирта до хлордекона – сильного канцерогена, вызывающего рак печени.
2. Показано, что устойчивость комплексов уменьшается в ряду 2-метоксибензоаты - 3- метоксибензоаты -3,4- диметоксибензоаты, при этом наиболее устойчивым из исследованных соединений является 2-метоксибензоат Но, а наименее – 3;4-диметоксибензоат Gd.
3. Установлены корреляционные зависимости между рассчитанными параметрами энергии связи $L_n - O$ и экспериментальными температурами разложения исследованных метоксибензоатов лантаноидов.
4. Показано, что выбранный метод расчета позволяет оценить термическую устойчивость только для комплексов лантаноидов с одним типом лиганда, при этом корреляция наблюдается преимущественно для комплексов лантаноидов иттриевой подгруппы.
5. Показано, что метоксибензоаты неодима, в отличие от большинства комплексов лантаноидов, ускоряют начало свертывания цитратной плазмы, что может служить косвенным указанием на ингибирующее влияние данных солей на фибринолиз.
6. Установлено, что выбранная полуэмпирическая модель позволяет прогнозировать антисвертывающие свойства комплексов как гетероциклических, так и карбоциклических ароматических монокислот, не содержащих оксогруппу.

Список используемых источников:

1. Захарова, Т.В., Пожаров, М.В., Цыпцына, А.В., Гайдарь, С.П., Гайдай, С.П., Истомина, С.В., Крюков, Н.П. Патент на изобретение № 2472844 «Антидымная присадка» / Дата регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации: 20 января 2013 г.
- 2/ Fan, Y. H., He, X. T., Bi, C. F. Synthesis, characterization, and antibacterial activity of new rare-earth ion complexes with unsymmetrical Schiff base ligand/ Y. H. Fan, X. T. He, C. F. Bi // Russ. J. Coord. Chem. 2007. V.33 P.535-538.
3. Synthesis, thermodynamic properties and antibacterial activities of lanthanide complexes with 3,5-dimethoxybenzoic acid and 1,10-phenanthroline/ J.R. Zheng et.al. // Thermochimica Acta. 2013. V. 572. P. 101–106
4. Лантаноиды три-метоксибензоаты. проявляющие микостатическую активность цит. По РЖ химии./ Г.Н. Макушова и др. // Реферат №23В26.1987.
5. Stratmann, R.E., Scuseria, G.E., Frisch, M.J. An Efficient Implementation of Time-Dependent Density-Functional Theory for the Calculation of Excitation Energies of Large Molecules / R.E. Stratmann, G.E. Scuseria, M.J. Frisch // Journal of Chemical Physics. 1998. V.109. P. 8218–8224
6. Gorelsky, S.I., Lever, A.B.P. Electronic Structure and Spectra of Ruthenium Diimine Complexes by Density Functional Theory and INDO/S: Comparison of the Two Methods/ S.I. Gorelsky, A.B.P. Lever // Journal of Organometallic Chemistry. 2001. V. 635. P. 187–196.
7. Dutra, J. D. L., Freire, R. O. Theoretical Tools for the Calculation of the Photoluminescent Properties of Europium Systems – A Case Study / J. D. L. Dutra, R. O. Freire // Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. 2013. V. 256. P. 29–36
8. Stewart Sparkle/PM7 Lanthanide Parameters for the Modeling of Complexes and Materials / L. Dutra et.al. // J Chem Theory Comput. 2013;V. 9.p. 3333–3341.

9. Klamt A. Scharmann G. COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient / A. Klamt G. Scharmann // J. Chem. Soc.. Perkin Transactions 2. 1993. Issue 5. P. 799-805.
10. Stewart, J. J. P. Stewart Computational Chemistry MOPAC2012 version 12.301M URL: HTTP:// J. J. P. Stewart //OpenMOPAC.net (дата обращения: 20.02.14). Яз. Англ.
11. PASS <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/predict.php>
12. Crystal and Supramolecular Structures of Dysprosium(III) 2-Methoxybenzoate Tetrahydrate/ A. B. Siqueira et.al. // Analytical sciences. 2008. Vol. 24. p 271-272
13. Макушова, Г.Н. Синтез и физико-химическое исследование соединений редкоземельных элементов с метоксибензойными кислотами/ Г.Н. Макушова // Дис. канд. хим. наук. Саратов. 1981.
- 14/ Lin, P.H., Laibelman ,A.M., Sinha ,U. Reversible Acylation of Factor Xa as a Potential Therapy of Hemophilia/ P.H. Lin, A.M. Laibelman, U. Sinha //Thrombosis Research. 1997. Vol.88, P. 365-372