

УДК 544:544.14

**КОМПЛЕКСЫ α -, β - И γ -ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ С НИТРОФЕНОЛАМИ.
ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТРОЕНИЯ И ЭНЕРГЕТИКИ****С.С. Киселев, Ю.А. Борисов***Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия*
E-mail: sergkis@gmail.com*Статья поступила 29 декабря 2015 г.*

Впервые проведены детальные квантово-механические расчеты взаимодействия циклодекстринов (α -, β - и γ -CD) с 4-нитрофенолом (I), 4-нитро-2,6-диметилфенолом (II), 4-нитро-3,5-диметилфенолом (III) и их анионами (IV—VI) с образованием комплексов внедрения. Расчеты соединений выполнены в рамках теории функционала энергии от электронной плотности (DFT) гибридным методом Бекке—Ли—Янг—Парра (B3LYP) в базисах LanL2DZ. Для комплексов α -CD+III и α -CD+VI показано, что молекула нитрофенола III и нитрофенолят-анион VI не входят в тор α -CD, что согласуется с экспериментальными значениями констант равновесия. Установлено, что вычисленные константы равновесия образования комплексов гость—хозяин с фенолят-анионами имеют много большие значения, чем с нейтральными молекулами. Наиболее устойчивых комплексов CD с нитрофенолами и их анионами следует ожидать для γ -CD. Комплексы β -CD, когда гость входит в полость хозяина, образуются только с соединениями I, V и VI.

DOI: 10.15372/JSC20160501

Ключевые слова: циклодекстрины, нитрофенолы, комплексы внедрения, DFT.**ВВЕДЕНИЕ**

В последние годы изучение строения и энергетике комплексов типа гость—хозяин представляется очень важным в различных областях физики, химии, биологии и медицины. Комплексы циклодекстринов (CD) с органическими молекулами представляют собой одни из наиболее интенсивно изучаемых объектов химии соединений включения. Это обусловлено возникновением совершенно новых свойств этих комплексов по сравнению с молекулами гостя. Появляются, например, хромофорные свойства. Открыты эффекты увеличения растворимости в водных растворах органических молекул в составе комплексов с CD. Усиливается фармакологическая активность биологически активных соединений, увеличивается время терапевтического действия препаратов. Повышается стабильность органических молекул в физиологических растворах при хранении.

Комплексы CD в твердом состоянии обычно делят на три обширные категории. Клеточные, когда молекула-гость достаточно мала для полного включения в полость CD. Канальные, когда гость не помещается в одной полости CD и требуется несколько молекул CD. И, наконец, слоистые комплексы, имеющие достаточно сложную структуру. Мы здесь рассмотрим только клеточные комплексы.

Изучению природы связи в комплексах CD не уделяется должного внимания. Имеются лишь указания на особо важные факторы образования комплексов, в которых гость встраивается в полость CD. К этим факторам относятся следующие [1]: стерическое соответствие, т.е. тол-

щина молекулы гостя не должна превышать диаметр полости CD; взаимодействия типа Ван-дер-Ваальса; диполь-дипольные взаимодействия; взаимодействия с переносом заряда и водородные связи.

В основном возможный размер гостя увеличивается по мере увеличения полости хозяина CD, т.е. при переходе от α - к β - и γ -CD. Однако структура хозяина CD обладает некоторой гибкостью, поэтому соответствие по размеру гостя и хозяина не является строгим критерием.

Согласно Коннорсу [2], свободная энергия комплексообразования может быть представлена следующим выражением:

$$\Delta G_{\text{comp}}^* = \Delta G_{\text{intrasolute}} + \Delta G_{\text{solvation}} + \Delta G_{\text{gen med.}} \quad (1)$$

В этом выражении $\Delta G_{\text{intrasolute}}$ включает водородные связи, диполь-дипольные взаимодействия и силы Ван-дер-Ваальса; $\Delta G_{\text{solvation}}$ представляет собой разность между свободной энергией сольватации комплекса и суммы свободных энергий сольватации индивидуальных гостя и хозяина. Последний член связан с гидрофобными взаимодействиями и имеет сложную природу. Из трех вкладов доминирующим является первый член в выражении (1), и на его роли мы остановимся в данном сообщении.

В работе [3] изучались комплексы α -CD и *p*-нитрофенола с использованием метода DFT (базис 3-21g, 3-21+g**) и кристаллографии, строение оптимизированных структур комплексов сравнивается с экспериментальными результатами. В обзоре [4] обсуждаются методы теоретического исследования строения и физико-химических свойств CD и их комплексов начиная с 1998 по 2003 г. Как правило, расчеты комплексов внедрения органических молекул с CD основываются либо на методах молекулярной механики, либо на полуэмпирических методах квантовой химии. Иногда после проведения этих расчетов для полученной геометрии комплекса проводится единственный расчет более высокого уровня, например, методом Хартри—Фока или DFT. Например, в работе [5] изучались комплексы включения β -CD с бисфенолом А, бифенолом и изопропилфенолом методом ЯМР, экспериментальные результаты сравнивались с расчетными, полученными методами AM1 (оптимизация геометрии) и DFT (SP, энергия в одной точке). В работе [6] методом AM1 изучались комплексы α -CD и β -CD с бензойной кислотой и фенолом. Показано, что из двух возможных ориентаций гостя в α -CD более выгодна структура head-first, а для β -CD, наоборот, выгоднее структура tail-first. В работе [7] проведены детальные расчеты комплексов внедрения оптических изомеров гистидина в γ -CD методом DFT и показано, что L-изомер более прочно связывается с CD.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Расчеты соединений и их комплексов были выполнены в рамках теории функционала энергии от электронной плотности (DFT) [8]. Применен гибридный метод Бекке—Ли—Янг—Парра (B3LYP) в базисах LanL2DZ [9, 10]. Все расчеты с полной оптимизацией геометрии молекул и расчетом частот нормальных колебаний проводились по программе GAUSSIAN-09 [11] под операционной системой LINUX.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе впервые проведены детальные квантово-механические расчеты взаимодействия 4-нитрофенола (I), 4-нитро-2,6-диметилфенола (II), 4-нитро-3,5-диметилфенола (III) и их анионов (IV—VI) с α -, β - и γ -CD с образованием комплексов внедрения. В табл. 1 приведены результаты расчетов полных энергий изученных соединений и комплексов внедрения. Здесь E_t — это полная энергия молекулярной системы.

$$E_{zpc} = E_t + ZPC;$$

$$E_H = E_t + ZPC + E_{\text{vib}} + E_{\text{rot}} + E_{\text{trans}},$$

$$E_G = E_H - TS,$$

где ZPC — энергия нулевых (0 K) колебаний; E_{vib} — энергия колебательного движения; E_{rot} —

Т а б л и ц а 1

Результаты расчетов энергий и энтропий α -, β - и γ -CD, нитрофенолов и их анионов I—VI и комплексов типа гость—хозяин

Система	E_t , ат. ед.	E_{zpc} , ат. ед.	E_G^* , ат. ед.	S , ккал/моль·град.
α -CD	-3664,0253	-3662,9909	-3663,0906	350,4
4-Нитрофенол (I)	-511,8999	-511,7933	-511,8265	88,6
4-Нитро-2,6-диметилфенол (II)	-590,5263	-590,3639	-590,4012	104,5
4-Нитро-3,5-диметилфенол (III)	-590,5169	-590,3543	-590,3909	102,6
4-Нитрофенолят-анион (IV)	-511,3780	-511,2842	-511,3171	87,2
4-Нитро-2,6-диметилфенолят-анион (V)	-590,0034	-589,8539	-589,8910	103,3
4-Нитро-3,5-диметилфенолятанион (VI)	-589,9878	-589,8377	-589,8741	100,7
α -CD+I	-4175,9439	-4174,7994	-4174,9094	390,5
α -CD+II	-4254,5646	-4253,3644	-4253,4780	405,4
α -CD+III	-4254,5647	-4253,3650	-4253,4793	407,1
α -CD+IV	-4175,4514	-4174,3175	-4174,4213	374,0
α -CD+V	-4254,0584	-4252,8696	-4252,9794	395,1
α -CD+VI	-4254,0786	-4252,8910	-4253,0045	402,3
β -CD	-4274,8313	-4273,6189	-4273,7282	388,8
β -CD+I	-4786,7709	-4785,4485	-4785,5666	424,6
β -CD+II	-4865,3937	-4864,0157	-4864,1377	440,0
β -CD+III	-4865,3661	-4863,9891	-4864,1152	450,5
β -CD+IV	-4786,2691	-4784,9603	-4785,0796	427,2
β -CD+V	-4864,8963	-4863,5318	-4863,6519	436,0
β -CD+VI	-4864,8875	-4863,5216	-4863,6399	429,7
γ -CD	-4885,4789	-4884,0961	-4884,2206	447,8
γ -CD+I	-5397,4330	-5395,9389	-5396,0742	486,8
γ -CD+II	-5476,0579	-5474,5084	-5474,6479	503,0
γ -CD+III	-5476,0497	-5474,4998	-5474,6373	498,4
γ -CD+IV	-5396,9433	-5395,4631	-5395,5987	486,9
γ -CD+V	-5475,5639	-5474,0282	-5474,1655	497,9
γ -CD+VI	-5475,5688	-5474,0313	-5474,1673	493,0

* Расчет E_G выполнен при 298,15 К.

энергия вращательного движения; E_{trans} — энергия поступательного движения; S — энтропия; T — температура по шкале Кельвина.

На основании полученных в табл. 1 значений энергий и энтропий можно рассчитать изменения энергий и энтропий при комплексообразовании. Эти данные приведены в табл. 2.

В работе [12] экспериментально установлены константы равновесия образования комплексов гость—хозяин для α -CD и нитрофенолов I—VI. Для комплексов α -CD+III и α -CD+VI экспериментальные данные указывают на нулевое значение константы равновесия. Наши расчеты комплексов α -CD+III и α -CD+VI показывают, что молекула нитрофенола III и нитрофенолят-анион VI не входит в тор α -CD и образует связи с внешними гидроксильными группами. Константа равновесия связана со свободной энергией Гиббса следующим соотношением: $\Delta G = -RT \ln K$. На основе полученных в наших расчетах данных о свободной энергии Гиббса комплексов и экспериментальных значений констант равновесия [12] можно установить линейное

Т а б л и ц а 2

Результаты расчетов изменения энергий и энтропий при образовании комплексов гость—хозяин

Система	ΔE_t , ккал/моль	$\Delta E_{зрс}$, ккал/моль	ΔE_G , ккал/моль	ΔS , ккал/моль	Координация гостя в хозяине
α -CD+I	-11,72	-9,50	+4,83	-48,6	Внутри тора
α -CD+II	-8,13	-6,01	+8,68	-49,5	»
α -CD+III	-15,87	-12,46	+1,38	-45,6	Снаружи тора
α -CD+IV	-30,18	-26,56	-8,51	-63,6	Внутри тора
α -CD+V	-18,61	-15,54	+1,35	-58,6	»
α -CD+VI	-41,11	-39,13	-24,99	-48,8	Снаружи тора
β -CD+I	-24,85	-22,67	-7,42	-52,8	Внутри тора
β -CD+II	-22,63	-20,68	-5,24	-53,2	Снаружи тора
β -CD+III	-11,19	-10,02	+2,47	-40,8	»
β -CD+IV	-37,47	-35,88	-21,50	-48,8	»
β -CD+V	-38,65	-37,02	-20,55	-56,1	Внутри тора
β -CD+VI	-42,93	-40,78	-23,62	-59,8	»
γ -CD+I	-33,95	-31,05	-17,02	-49,6	»
γ -CD+II	-33,02	-30,37	-16,41	-49,2	»
γ -CD+III	-33,79	-31,06	-16,21	-51,9	»
γ -CD+IV	-54,19	-51,91	-38,28	-48,1	»
γ -CD+V	-51,18	-49,04	-33,87	-53,2	»
γ -CD+VI	-64,11	-61,16	-45,63	-55,5	»

соотношение. При определении параметров регрессии мы должны исключить из рассмотрения комплексы с нитрофенолами III и VI, для которых получены нулевые значения экспериментальных констант. Полученное линейное уравнение имеет следующие параметры: $\lg K_{11} = 2,75 - 0,088\Delta E_G$; $R = 0,91$; $F(1,2) = 9,51$; $P = 0,09$, где $K_{11} = [LS]/[L][S]$, см. [2, 12], R — коэффициент корреляции; F — критерий Фишера; P — доверительная вероятность. Рассчитанные по этому уравнению константы равновесия приведены в табл. 3.

Сравнивая константы равновесия образования комплексов гость—хозяин для α -CD и γ -CD, можно заметить, что фенолят-анионы имеют много большие значения K_{11} , чем нейтральные

Т а б л и ц а 3

Вычисленные значения логарифмов констант равновесия образования комплексов гость—хозяин. В скобках приведены экспериментальные значения [2, 12]

Система	ΔE_G , ккал/моль	$\lg K_{11}$	Координация гостя в хозяине	Система	ΔE_G , ккал/моль	$\lg K_{11}$	Координация гостя в хозяине
α -CD+I	+4,83	2,32 (2,28)	Внутри тора	β -CD+IV	-21,50		Снаружи тора
α -CD+II	+8,68	1,98 (1,78)	»	β -CD+V	-20,55	4,64	Внутри тора
α -CD+III	+1,38	(0)	Снаружи тора	β -CD+VI	-23,62	4,83	»
α -CD+IV	-8,51	3,49 (3,33)	Внутри тора	γ -CD+I	-17,02	4,24	»
α -CD+V	+1,35	2,63 (3,07)	»	γ -CD+II	-16,41	4,19	»
α -CD+VI	-24,99	(0)	Снаружи тора	γ -CD+III	-16,21	4,18	»
β -CD+I	-7,42	3,40	Внутри тора	γ -CD+IV	-38,28	6,11	»
β -CD+II	-5,24		Снаружи тора	γ -CD+V	-33,87	5,73	»
β -CD+III	+2,47		»	γ -CD+VI	-45,63	6,75	»

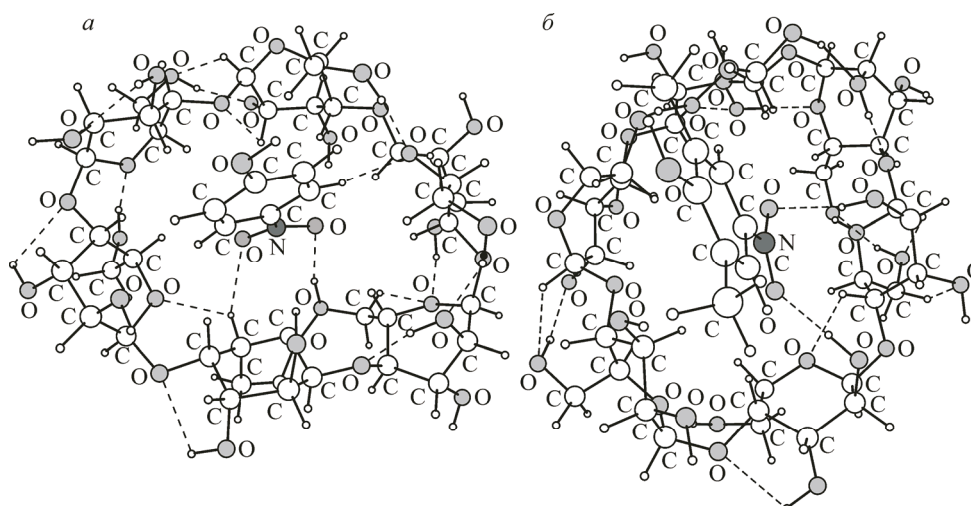


Рис. 1. Структура комплекса внедрения α -CD+I (а) и α -CD+II (б)

молекулы. Особенно это видно для комплексов γ -CD. Из полученных результатов следует, что наиболее устойчивые комплексы с нитрофенолами следует ожидать для γ -CD. Комплексы β -CD с нитрофенолами и их фенолят-анионами, когда гость входит в полость хозяина, представлены в наименьшей мере и образуются только с соединениями I, V и VI. Это весьма удивительно, поскольку для β -CD радиус тора находится, как указывалось выше, в промежуточном положении по сравнению с остальными CD. Мы выполнили дополнительные расчеты комплектов, в которых гость не входит в хозяина и подтвердили этот факт. Видимо, здесь играют роль эффекты электронного характера, которые пока трудно идентифицировать.

На рис. 1 показана структура комплексов внедрения α -CD+I и α -CD+II; на рис. 2 показана структура α -CD+IV и α -CD+V. Для указанных структур, а также и всех других рассмотренных комплексов характерно, что гость входит в полость хозяина со стороны нитрогруппы. На рис. 3 приведен вычисленный колебательный и вращательно-колебательный спектр комплекса внедрения α -CD+I.

В спектрах этого комплекса, а также и всех других рассмотренных комплексов имеются хорошо различимые полосы небольшой интенсивности в области $1610\text{--}1670\text{ см}^{-1}$, характерные

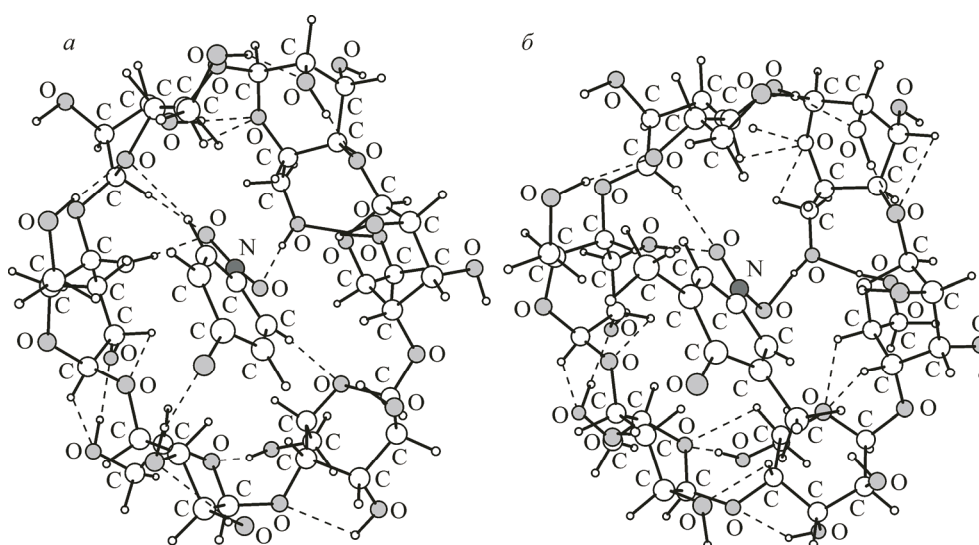


Рис. 2. Структура отрицательно заряженного комплекса внедрения α -CD+IV (а) и α -CD+V (б)

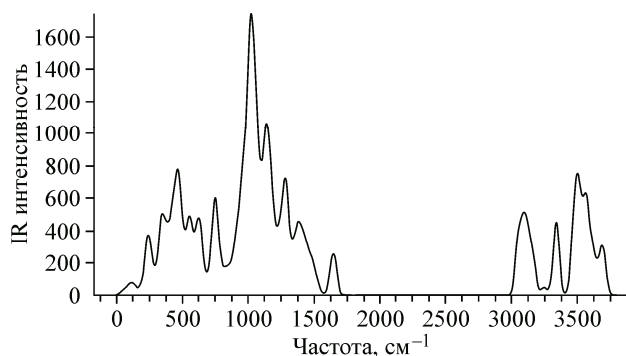


Рис. 3. Вычисленный колебательный и вращательно-колебательный спектр комплекса внедрения α -CD+I

для колебаний бензольного кольца, которые можно использовать для идентификации нитрофенольных комплексов внедрения CD.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в данной работе показано, что для α -CD и γ -CD более выгодно образование комплексов внедрения с нитрофенолят-анионами по сравнению с нейтральными молекулами. В то же время наиболее устойчивые комплексы со всеми изученными нитрофенолами следует ожидать для γ -CD.

Выражаем благодарность проф. В.А. Даванкову (ИНЭОС РАН) за стимулирование данной работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Студ Дж.В., Этвуд Дж.Л. Супрамолекулярная химия. – Т. 1. – М.: ИКЦ "Академкнига", 2007.
2. Kenneth A. Connors. // Chem. Rev. – 1997. – **97**, N 5. – P. 1325.
3. Oshima Masato, Isozaki Yoko. // Academic reports Fac. Eng. Tokyo Polytech. Univ. – 2008. – **31**, N 1. – P. 83.
4. Castro E.A., Barbic D.J. // Trends in Physical Chemistry. – 2003. – N 9. – P. 119.
5. Chelli S., Majdoub M., Jouini M., Aeiyaeh S., Maurel F., Chane-Ching K., Lacaze P.-C. // J. Phys. Organic Chem. – 2007. – **20**, N 1. – P. 30.
6. Huang M.J., Watts J.D., Bodor N. // Internat. J. Quantum Chem. – 1997. – **64**, N 6. – P. 711.
7. Борисов Ю.А., Киселев С.С. // Докл. АН. – 2015. – **463**, № 4. – С. 430.
8. Parr R.G., Yang Y. Density-functional theory of atoms and molecules. – Oxford: Oxford Univ. Press, 1994.
9. Becke A.D. // Phys. Rev. – 1988. – **B38**. – P. 3098.
10. Lee C., Yang W., Parr R.G. // Phys. Rev. – 1988. – **B37**. – P. 785.
11. Gaussian 09. <http://www.gaussian.com>
12. Bergeron R.J., Channing M.A., Gibeily G.J., Pillor D.M. // J. Am. Chem. Soc. – 1977. – **99**, N 15. – P. 5146.