



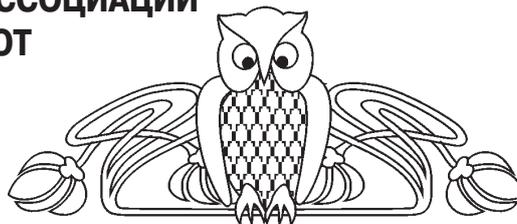
- microextraction combined with liquid chromatography with fluorescence detection // *J. Chromatogr. A*. 2004. Vol. 1025, № 2. P. 163–168.
7. Corneli S., Maragos C. M. Capillary electrophoresis with laser induced fluorescence: method for ochratoxin A // *J. Agr. and Food Chem.* 1998. Vol. 46, № 8. P. 3162–3165.
8. Рикунова Е. Н., Гугучкина Т. И. Определение содержания охратоксина А в виноградных винах // *Изв. вузов. Пищевая технология*. 2005. № 1. С. 107–108
9. Горячева И. Ю., Русанова Т. Ю., Бурмистрова Н. А. Иммунохимические методы определения микотоксинов // *Журн. аналит. химии*. 2009. Т. 64, № 8. С. 788–806.

УДК 544.169

КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ КОНСТАНТ ДИССОЦИАЦИИ НЕКОТОРЫХ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

М. В. Пожаров, Т. В. Захарова

Саратовский государственный университет
E-mail: pozharovmv@info.sgu.ru



Изучена геометрия и электронное строение молекул гидроксibenзойных, в частности замещенных салициловых кислот, различными квантово-химическими методами. Найдена корреляция между энергией депротонирования и константой диссоциации карбоксильной группы для исследованных соединений. **Ключевые слова:** ab initio расчеты, методы DFT, замещенные салициловые кислоты.

Correlation Analysis of the Dissociation Constants Some Hydroxybenzoate

M. V. Pozharov, T. V. Zacharova

Geometry and electronic structure of several hydroxybenzoic acids including substituted salicylic acids was studied by several quantum chemical algorithms. A correlation between deprotonation energy and carboxylic group dissociation constant was found.

Key words: ab initio calculations, DFT, substituted salicylic acids.

Введение

Гидроксibenзойные кислоты, в частности салициловая (2-гидроксibenзойная) кислота и ее замещенные, широко используются в науке и технике. Так, салициловая кислота является прекрасной моделью для изучения механизма внутри- и межмолекулярных водородных связей [1–3]. Гидроксibenзойные кислоты, адсорбированные на поверхности наночастиц серебра, могут использоваться для поверхностно-усиленного комбинационного рассеяния [4]. Наиболее широко данные соединения применяются в медицине в качестве антибактериальных и антимикробных агентов [5–8].

Одним из важнейших параметров, определяющих биологическую активность соединений, является pK_a , где K_a – константа равновесия реакции депротонирования [9]. Величина pK_a

играет очень важную роль в определении таких качеств потенциального лекарственного средства, как адсорбция, распределение, метаболизм и выделение. В большинстве лекарственных препаратов содержится, по крайней мере, одна группа, способная обратимо присоединять или отщеплять протон. Согласно уравнению Хендерсона–Хассельбаха, логарифм отношения концентрации непротонированной формы вещества к концентрации протонированной формы равен разности величин pH и pK_a . Соотношение протонированной и депротонированной форм лекарственного средства является ключевым фактором, определяющим его связывающие и транспортные свойства.

pK_a связана с величиной свободной энергии Гиббса (ΔG_{aq}) для реакции протонирования соотношением:

$$pK_a = \Delta G_{aq} / (RT \ln 10) = \Delta G_{aq} / (2.303RT), \quad (1)$$

где R – универсальная газовая постоянная, T – абсолютная температура.

В связи с этим для получения достоверного прогноза величины pK_a необходимо очень точно рассчитать величину ΔG_{aq} , поскольку ошибка в 5,69 кДж/моль при расчете ΔG_{aq} равносильна ошибке на порядок при расчете pK_a при комнатной температуре [9].

Свойства органических кислот в газовой фазе весьма значительно отличаются от их поведения в водном растворе. В результате расчеты, произведенные в газовой фазе, не могут быть использованы для достоверного и точного предсказания констант диссоциации этих кислот в воде. Использование современ-



ных сольватационных моделей, в частности модели COSMO [10], в сочетании с теорией функционала плотности или теории возмущений Мёллера–Плессета позволяет достаточно точно предсказывать константы диссоциации различных соединений, в том числе ароматических кислот [9]. Однако основным недостатком таких расчетов является их ресурсоемкость и большие временные затраты.

В то же время имеются сведения о хорошей корреляции между рассчитанными для газовой фазы теоретическими дескрипторами молекул и экспериментально определенными константами кислотности. В литературе описаны корреляционные зависимости, определенные для уксусной кислоты и ее замещенных [11], алкилзамещенных спиртов [12], *p*-замещенных фенолов [13]. Имеются данные об изучении кислотности гидроксильной группы в цеолитах [14]. Хорошая корреляция между значениями pK_a для большого ряда органических кислот и рассчитанными значениями энергии депротонирования этих кислот позволила оценить кислотность гидрофуллеренов [15]. Достаточно достоверные корреляции между теоретическими дескрипторами и константами кислотно-основного равновесия были получены для таких классов органических соединений, как амины [16, 17], спирты и тиолы [18] и галогенуксусные кислоты [19].

Поскольку для нахождения корреляционной зависимости допустима более высокая погрешность при расчете энергетических характеристик молекулы, то вместо ΔG_r^0 в соотношении (1) можно использовать энтальпию реакции депротонирования (ΔH_r^0), и представить pK_a как линейную функцию от величины ΔH [20,21]:

$$pK_a(f) = a_f \cdot \Delta H_r^0 + b_f, \quad (2),$$

где f обозначает класс ионизируемых соединений, таких как, например, карбоновые кислоты.

Для кислоты HA реакцию депротонирования можно условно записать в виде $HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$, соответственно ΔH_r^0 для такого процесса находится как разность энергий ($E(A^-) + E(H^+) - E(HA)$), рассчитанных теоретически. Эмпирические параметры a_f и b_f определяются по методу наименьших квадратов для класса соединений f и учитывают систематическую ошибку выбранного метода квантово-химических расчетов (а также сольватационной модели, если таковая используется) и энтропийных эффектов. Нахождение

значений данных параметров позволяет быстро и точно оценить величину pK_a для вещества, относящегося к классу f на основании относительно простых и малозатратных расчетов энергии.

В связи с этим целью данной работы является установление взаимосвязей между полученными экспериментально значениями величин pK_a и рассчитанными значениями энтальпии депротонирования карбоксильной группы в вышеуказанных кислотах.

Экспериментальная часть

Электронная структура и геометрия молекул кислот рассчитаны полуэмпирическими методами AM1 [22] и RM1 [23] и неэмпирическими методами UHF/3-21G(d,p) [24, 25] и 6-31G(d,p) [26–28], в том числе с учетом теории возмущений Мёллера–Плессета 2-го порядка (MP2), и при помощи DFT-потенциалов OLYP [29,30] и V3PW91 [30, 31], с использованием комплекса Firefly v. 8.0 [32], программный код которого частично основан на программном коде Gamess (US) [33]. Графические формулы объектов исследования представлены на рис. 1.

Результаты и их обсуждение

Для оценки точности использованных методов рассчитанные параметры геометрии молекулы салициловой кислоты были сопоставлены с результатами ее кристаллографического исследования [1] (табл. 1).

Как видно из табл. 1, в целом использованные методы достаточно хорошо описывают геометрические характеристики «остова». В то же время существуют некоторые различия между рассчитанными и экспериментальными значениями длин связей (в частности, $C_6 - C_1$ внутримолекулярной водородной связи $O_1 \cdots H_5$), которые варьируются в зависимости от метода.

Рассчитанные значения разницы между энергиями протонированной и депротонированной формы кислот (с учетом эмпирически определенного значения энергии протона в газовой фазе) сопоставлены с экспериментальными данными о константах диссоциации. Результаты сопоставления представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, между значениями энергии депротонирования исследуемых кислот, полученных полуэмпирическими методами (AM1, RM1), и экспериментально определенными значениями pK_a наблюдается слабая

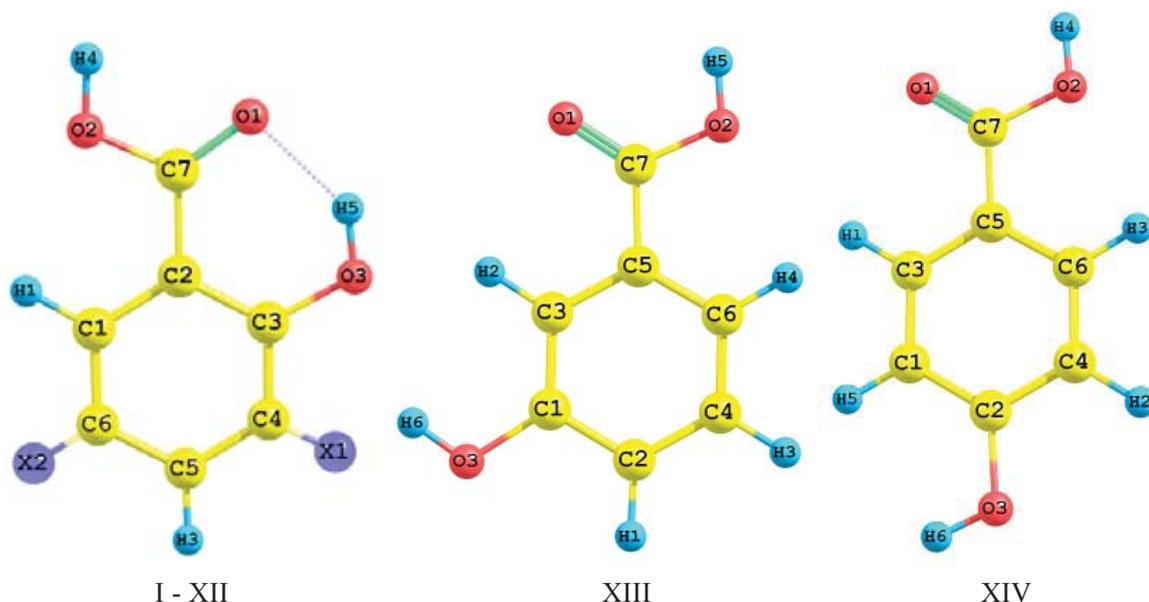


Рис. 1. Строение молекул исследуемых кислот (I-XIII – 2-гидроксибензойная (салициловая) и ее производные (I – $X_1 = -NO_2$, $X_2 = -NO_2$; II – $X_1 = -Cl$, $X_2 = -NO_2$; III – $X_1 = -NO_2$, $X_2 = -H$; IV – $X_1 = -H$, $X_2 = -NO_2$; V – $X_1 = -Cl$, $X_2 = -Cl$; VI – $X_1 = -NH_2$, $X_2 = -SO_3H$; VII – $X_1 = -Cl$, $X_2 = -H$; VIII – $X_1 = -H$, $X_2 = -Cl$; IX – $X_1 = -H$, $X_2 = -SO_3H$; X – $X_1 = -H$, $X_2 = -H$; XI – $X_1 = -H$, $X_2 = -NH_2$; XII – $X_1 = -H$, $X_2 = -CH_3$; XIII – 3-гидроксибензойная; XIV – 4-гидроксибензойная)

Таблица 1

Параметры геометрии молекулы салициловой кислоты, рассчитанные различными методами, и их сравнение с экспериментальными данными (длина связей, Å; углы, °)

Параметр	AM1	RM1	3-21G(d,p)	3-21G(d,p)/OLYP	3-21G(d,p)/B3PW91	3-21G(d,p)/MP2	Эксп., [1]
C – C (кольцо)	1,39 ± 0,02	1,40 ± 0,02	1,40 ± 0,01	1,41 ± 0,01	1,40 ± 0,02	1,41 ± 0,02	1,42 ± 0,02
C ₂ – C ₇	1,46	1,45	1,46	1,46	1,45	1,47	1,47
C ₇ – O ₂	1,36	1,34	1,35	1,38	1,37	1,39	1,31
C ₇ = O ₁	1,24	1,24	1,22	1,26	1,25	1,25	1,24
O ₂ – H ₄	0,94	0,99	0,99	1,00	0,99	0,96	0,99
C ₃ – O ₃	1,36	1,34	1,36	1,38	1,36	1,39	1,37
O ₃ – H ₃	0,95	0,97	0,97	0,97	0,97	0,96	0,96
O ₁ ...H ₅	2,03	1,73	1,83	1,63	1,68	1,82	1,77

Таблица 2

Корреляция между энергиями депротонирования (ΔH_r^0) кислот, рассчитанными различными методами (в кДж/моль), и экспериментально определенными значениями pK_a

Кислота	pK_a (эксп.)	ΔH_r^0 (RM1)	ΔH_r^0 (AM1)	ΔH_r^0 (3-21G(d,p))	ΔH_r^0 (3-21G(d,p)/olyp)	ΔH_r^0 (3-21G(d,p)/mp2)	ΔH_r^0 (3-21G(d,p)/b3pw91)	ΔH_r^0 (6-311G(d,p))
I	0,13 [34]	1033	1082	1311	1294	1349	1288	1019
II	1,33 [34]	1057	1094	1350	1323	1375	1319	1055
III	1,78 [34]	1059	1110	1383	1356	1402	1347	1084
IV	1,98 [34]	1107	1130	1421	1351	1407	1347	1084
V	2,05 [34]	1092	1130	1402	1365	1406	1361	1101
VI	2,14 [35]	1176	1129	1420	1449	1458	1439	1102



Кислота	pKa (эксп.)	ΔH_r^0 (RM1)	ΔH_r^0 (AM1)	ΔH_r^0 (3-21G (d,p))	ΔH_r^0 (3-21G (d,p)/olyp)	ΔH_r^0 (3-21G (d,p)/mp2)	ΔH_r^0 (3-21G (d,p)/b3pw91)	ΔH_r^0 (6-311G (d,p))
VII	2,36 [34]	1114	1156	1430	1390	1432	1386	1125
VIII	2,56 [34]	1117	1156	1436	1395	1439	1391	1131
IX	2,85 [35]	1125	1156	1344	1352	1380	1345	1039
X	2,98 [36]	1185	1180	1473	1422	1473	1419	1163
XI	3,00 [37]	1172	1153	1448	1402	1455	1404	1130
XII	3,23 [34]	1186	1180	1472	1425	1473	1422	1165
XIII	4,08 [36]	1262	1204	1515	1496	1529	1491	1196
XIV	4,57 [36]	1252	1195	1528	1509	1539	1504	1210

корреляция ($R^2 = 0,62-0,64$). Для ряда кислот, содержащих сильные электроакцепторные группы (например, для 3-нитросалициловой и 3-амино-5-сульфосалициловой кислот), наблюдаются существенные расхождения рассчитанных энергий с экспериментальными значениями. Это может быть обусловлено недостаточным учетом влияния таких функциональных групп на распределение электронной плотности в молекуле, что приводит к ухудшению корреляции.

В случае использования неэмпирического базиса 3-21G(d,p) корреляция улучшается ($R^2 = 0,67$), при этом наилучший результат наблю-

дается при использовании DFP-функционалов OLYP ($R^2 = 0,89$) и B3PW91 ($R^2 = 0,88$), что согласуется с литературными данными [9], в то время как учет теории возмущений Меллера–Плессета 2-го порядка не приводит к столь значительным результатам ($R^2 = 0,79$). При этом увеличение базисного набора снижает показатель корреляции ($R^2 = 0,62$).

Согласно полученным результатам, для кислот, содержащих сульфогруппу, линейная зависимость рН от энергии депротонирования не наблюдается. Если исключить эти кислоты из корреляционной зависимости, показатели корреляции значительно улучшаются (рис. 2).

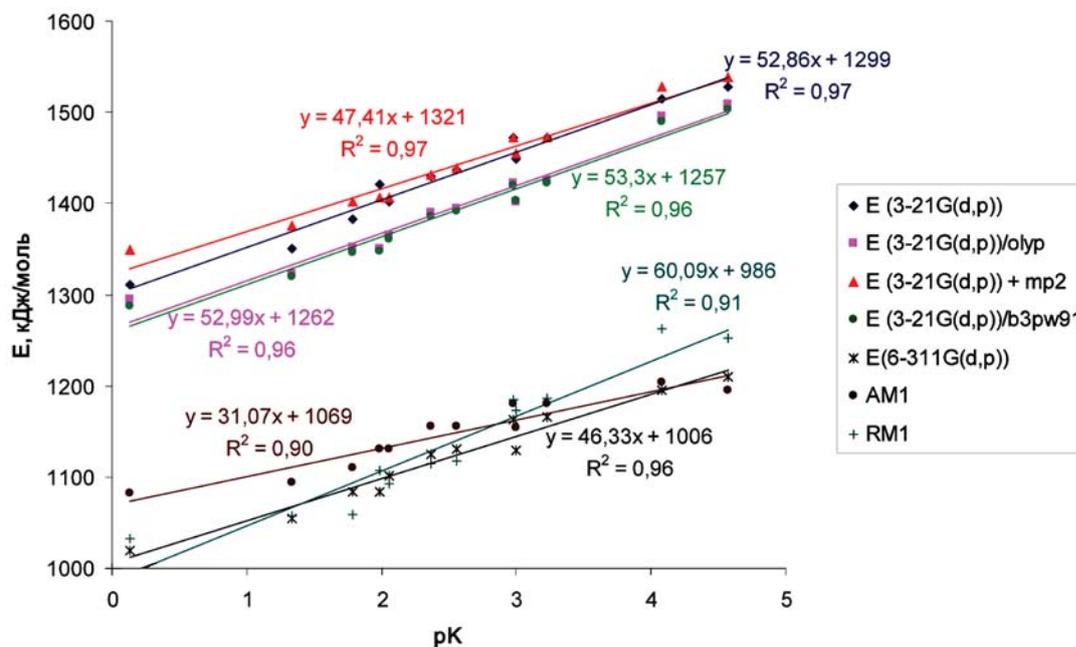


Рис. 2. Корреляция между энергиями депротонирования кислот (за исключением кислот, содержащих сульфогруппу), рассчитанными различными методами в газовой фазе, и экспериментально определенными значениями pK_a



Заключение

Используя полуэмпирические и неэмпирические методы, рассчитаны параметры геометрии и электронной структуры гидроксibenзойных кислот, в частности 2-гидроксibenзойной кислоты и некоторых ее замещенных. Показано, что использование неэмпирического метода 3-21G(d,p) позволяет получить высокую корреляцию ($R^2 = 0,97$) между экспериментальными значениями констант диссоциации исследуемых кислот и рассчитанными значениями энергий их депротонирования при относительно низких временных затратах. Использование сольватационной модели РСМ, применение DFT-методов расчета, учет корреляционно-обменного потенциала (MP2), а также увеличение базисного набора не приводят к существенному увеличению качества корреляционной зависимости. Полученные корреляционные уравнения могут быть использованы для априорной оценки рН различных замещенных гидроксibenзойных кислот.

Авторы статьи выражают благодарность С. П. Муштаковой, Н. А. Бурмистровой, А. В. Маркину за ценные советы и замечания.

Список литературы

1. Kwon Y. Theoretical study on salicylic acid and its analogues: intramolecular hydrogen bonding // J. of Molec. Structure (Theochem). 2000. Vol. 532. P. 227–237.
2. Boczar M., Boda L., Wojcik M. J. Theoretical modeling of infrared spectra of hydrogen-bonded crystals of salicylic acid // Spectrochim. Acta A. 2006. Vol. 64. P. 757–760.
3. Karabacak M., Kose E., Kurt M. FT-Raman, FT-IR spectra and DFT calculations on monomeric and dimeric structures of 5-fluoro- and 5-chloro-salicylic acid // J. Raman Spectrosc. 2010. Vol. 41 P. 1085–1097.
4. Castro J. L., Arenas J. F., López Ramírez M. R., Peláez D., Otero. J. C. Surface-enhanced Raman scattering of hydroxybenzoic acids adsorbed on silver nanoparticles // J. Colloid and Interface Science. 2009. Vol. 332, iss. 1. P. 130–135.
5. Khan I. M., Ahmad A., Ullah M. F. Synthesis, spectroscopic investigations, antimicrobial and DNA binding studies of a new charge transfer complex of o-phenylenediamine with 3,5-dinitrosalicylic acid // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. 2013. Vol. 102. P. 82–87.
6. Kantouch A., El Sayed A. A., Salama M., El Kheir A. A., Mowafi S. Salicylic acid and some of its derivatives as antibacterial agents for viscose fabric // Intern. J. of Biological Macromolecules. 2013. Vol. 62. P. 603–607.
7. Wen P., Chen J., Wan S., Kong W., Zhang P., Wang W., Zhan J., Pan Q., Huang W. Salicylic acid activates phenylalanine ammonia-lyase in grape berry in response to high temperature stress // Plant Growth Regul. 2008. Vol. 55, iss. 1. P. 1–10.
8. Singh Y. P., Das R., Singh R. A. Numerical simulation of the internal vibrations of COOH group in amino-salicylic acids // Afr. J. Biochem. 2007. Vol. 1 (2). P. 19–23.
9. Zhang S., Baker J., Pulay P. A Reliable and Efficient First Principles-Based Method for Predicting pKa Values. 1. Methodology // J. Phys. Chem. A 2010. Vol. 114. P. 425–431.
10. Klamt A., Schüürmann G. COSMO : a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient // J. Chem. Soc., Perkin Transactions 2. 1993. Iss. 5. P. 799–805.
11. De Proft F., Amira S., Choho K., Geerlings P. Quantum-chemical Study of the Acidity of Substituted Acetic Acids with Density Functional Theory based Descriptors // J. Phys. Chem. 1994. Vol. 98 (20). P. 5227–5233.
12. De Proft F., Langenaeker W., Geerlings P. Acidity of Alkyl Substituted Alcohols: Are Alkyl Groups Electron-Donating or Electron-Withdrawing? // Tetrahedron. 1995. Vol. 51. P. 4021–4032.
13. Mendez F., Romero M. L., De Proft F., Geerlings P. p-Phenolic Nucleophiles Basicity and the Elimination-Substitution Ratio in Phenylethylbromide : A HSAB Theoretical Study // J. Org. Chem. 1998. Vol. 63 (17). P. 5774–5778.
14. Tielens F., Langenaeker W., Geerlings P. Ab initio study of the bridging hydroxyl acidity and stability in the 12-membered ring of zeolites // Theochem. 2000. Vol. 496. P. 153–162.
15. Choho K., Van Lier G., Van de Woude G., Geerlings P. Acidity of hydrofullerenes : a quantum chemical study // J. Chem. Soc. Perkin Transactions 2. 1996. Iss. 8. P. 1723–1732.
16. Yang W., Mortier W. J. The use of global and local molecular parameters for the analysis of the gas-phase basicity of amines // J. Am. Chem. Soc. 1986. Vol. 108. P. 5708–5711.
17. Contreras R., Fuentealba P., Galvan M., Perez P. A direct evaluation of regional Fukui functions in molecules // Chem. Phys. Lett. 1999. Vol. 304. P. 405–413.
18. Perez P., Simon-Manso Y., Aizman A., Fuentealba P., Contreras R. Empirical Energy–Density Relationships for the Analysis of Substituent Effects in Chemical Reactivity // J. Amer. Chem. Soc. 2000. Vol. 122. P. 4756–4762.
19. Perez P., Toro-Labbe A., Contreras R. Global and Local Analysis of the Gas-Phase Acidity of Haloacetic Acids // J. Phys. Chem. A. 2000. Vol. 104. P. 5882–5887.
20. Klamt A., Eckert F., Diedenhofen M., Beck M. First Principles Calculations of Aqueous pKa Values for Organic and Inorganic Acids Using COSMO-RS Reveal an Inconsistency in the Slope of the pKa Scale // J. Phys. Chem. A. 2003. Vol. 107. P. 9380–9386.
21. Adam K. R. New Density Functional and Atoms in Molecules Method of Computing Relative pKa Values in Solution // J. Phys. Chem. A. 2002. Vol. 106. P. 11963–11972.
22. Dewar M., Zoebisch E., Healy E., Stewart J. Development and use of quantum mechanical molecular



- models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model // J. Amer. Chem. Soc. 1985. Vol. 107(13). P. 3902–3909.
23. Rocha G., Freire R., Simas A., Stewart J. RM1: A reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I // J. Comp. Chem. 2006. Vol. 27, iss. 10. P. 1101–1111.
24. Binkley J., Pople J., Hehre W. Self-consistent molecular orbital methods. 21. Small split-valence basis sets for first-row elements // J. Amer. Chem. Soc. 1980. Vol. 102. P. 939–947
25. Gordon M., Binkley J., Pople J., Pietro W., Hehre W. Self-consistent molecular-orbital methods. 22. Small split-valence basis sets for second-row elements // J. Amer. Chem. Soc. 1982. Vol. 104. P. 2797–2803
26. Ditchfield R., Hehre W., Pople J. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules // J. Chem. Phys. 1971. Vol. 54, iss. 2. P. 724–729.
27. Hehre W., Ditchfield R., Pople J. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian-Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules // J. Chem. Phys. 1972. Vol. 56, iss. 5. P. 2257–2262.
28. Francl M., Pietro W., Hehre W., Binkley J., Gordon M., DeFrees D., Pople J. Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements // J. Chem. Phys. 1982. Vol. 77. P. 3654–3666.
29. Handy N., Cohen A. Left-right correlation energy // J. Mol. Phys. 2001. Vol. 99. P. 403–412.
30. Lee C., Yang W., Parr R. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density // Phys. Rev. B. 1988. Vol. 37, iss. 2. P. 785–790.
31. Becke A. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98, iss. 7. P. 5648–5653.
32. Alex A. Granovsky, Firefly version 8.0. URL: <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html> (дата обращения: 20.02.14).
33. Schmidt M., Baldridge K., Boatz J., Elbert S., Gordon M., Jensen J., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K., Su S., Windus T., Dupuis M., Montgomery J. General atomic and molecular electronic structure system // J. Comput. Chem. 1993. Vol. 14. P. 1347–1363.
34. Mock W., Morsch L. Low barrier hydrogen bonds within salicylate mono-anions // Tetrahedron. 2001. Vol. 57. P. 2957–2964.
35. Баранова Т. А. Синтез и физико химическое исследование соединений редкоземельных элементов с ароматическими кислотами, содержащими amino и сульфогруппы : дис. ... канд. хим. наук. Саратов, 1989.
36. CRC Handbook of Chemistry and Physics / Lide D. R. (ed.). 88th ed. CRC Press; Taylor and Francis, 2007. 2640 p.
37. Allgayer H., Sonnenbichler J., Kruis W., Paumgartner G. Determination of the pK values of 5-aminosalicylic acid and N-acetylaminosalicylic acid and comparison of the pH dependent lipid-water partition coefficients of sulphasalazine and its metabolites // Arzneimittelforschung. 1985. Vol. 35(9). P. 1457–1459.

УДК 539.193/194:535/33.34

СТРУКТУРНО-ДИНАМИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ И СПЕКТРОСКОПИЧЕСКАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ ФЛАВОНОИДОВ

М. Д. Элькин¹, А. Н. Панкратов², А. Р. Гайсина³

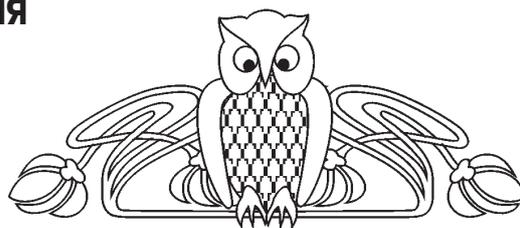
¹Саратовский государственный технический университет,
Энгельсский технологический институт (филиал)
E-mail: elkinmd@mail.ru

²Саратовский государственный университет
E-mail: PankratovAN@info.sgu.ru

³Астраханский государственный университет
E-mail: gaisinaalfiya@mail.ru

В рамках метода функционала плотности на основании модельных квантовохимических расчетов параметров адиабатического потенциала флавонола, хризина, апигенина и лютеолина предложена интерпретация колебательных спектров возможных конформеров соединений. Выявлены признаки их спектроскопической идентификации.

Ключевые слова: адиабатический потенциал, колебательные спектры, флавоноиды.



Structural Dynamic Models and Spectroscopic Identification of Flavonoids

M. D. Elkin, A. N. Pankratov, A. R. Gaisina

On the base of DFT quantum chemical computations of adiabatic potential parameters for flavonol, chrysin, apigenin, and luteolin, the interpretation of the possible conformers of the above com-