

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

УДК 544.01, 615.032

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЛАСТЕРОВ МЕДИ С ДИОКСИДИНОМ

**Александр Юрьевич Ермилов¹, Андрей Владимирович Соловьев¹,
Юрий Николаевич Морозов^{1,2}, Татьяна Игоревна Шабатина^{1,2}**

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
химический факультет

² МГТУ им. Н.Э. Баумана, факультет фундаментальных наук

Автор, ответственный за переписку: Андрей Владимирович Соловьев,
fa.andrey@mail.ru

Аннотация. Методом функционала плотности в параметризации B3LYP5 рассчитаны структуры малых кластеров меди (Cu_2 , Cu_3 , Cu_{13}) и их комплексов, включая комплекс, содержащий атом меди с диоксидином (Dx). Оценены тенденции изменений в геометрическом строении и энергии взаимодействия металлический кластер – лиганд диоксида в зависимости от размера металлического кластера. Энергия диссоциации комплексов увеличивается с ростом размера кластера металла, но максимальное значение (55,1 ккал/моль) реализуется для комплекса $\text{Cu}_3\text{-Dx}$. Для всех комплексов имеет место координация атома металла к одному или двум атомам кислорода молекулы диоксида.

Ключевые слова: Моделирование методом функционала плотности, гибридные наноформы, антибактериальный препарат диоксидин, нанокластеры меди

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2024-65-4-277-283

Благодарности. Работа была инициирована и проводилась при участии профессора кафедры физической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова Александра Владимировича Немухина, безвременно ушедшего из жизни в июле 2023. Авторы бесконечно благодарны ему за ценные советы, помощь и поддержку.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке программы развития МГУ.

Для цитирования: Ермилов А.Ю., Соловьев А.В., Морозов Ю.Н., Шабатина Т.И. Взаимодействие кластеров меди с диоксидином // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2024. Т. 65. № 4. С. 277–283.

ORIGINAL ARTICLE

INTERACTION OF COPPER CLUSTERS WITH DIOXIDINE

**Alexander Yu. Ermilov¹, Andrey V. Soloviev¹, Yurii N. Morosov^{1,2},
Tatyana I. Shabatina^{1,2}**

¹ Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry

² Bauman Moscow State Technical University, Faculty of Fundamental Sciences

Author responsible for correspondence: Andrey V. Soloviev, fa.andrey@mail.ru

Abstract. DFT-modelling with B3LYP5 parametrization was performed for small copper clusters (Cu_2 , Cu_3 , Cu_{13}) and their complexes with antibacterial drug dioxidine (2,3-bis-(hydroxymethyl)quinoxaline 1,4-di-N-oxide, Dx). The tendencies of changing of geometry configurations and interaction energies depending on metal

cluster size are identified. Dissociation energy increases with the cluster size. The dissociation energy of the most stable “Cu₃-Dx” complex is 55.1 kcal/mol. Metal atoms form coordination bonds with either one or two oxygen atoms of in all complexes.

Keywords: DFT modelling, hybrid nanoforms, antibacterial medication dioxidine, silver nanoparticles

Acknowledgements. The work was initiated and carried out with the participation of Alexander Vladimirovich Nemukhin, Professor of the Department of Physical Chemistry of the Chemical Faculty of Lomonosov Moscow State University, who died prematurely in July 2023. The authors are eternally grateful to him for his valuable advice, help and support.

Financial support. The work was supported by the MSU Development Program.

For Citation: Ermilov A.Yu., Soloviev A.V., Morozov Yu.N., Shabatina T.I. Interaction of copper clusters with dioxidine // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. 2024. T. 65. № 4. S. 277–283.

Расширение круга используемых антибиотиков в клинике – существенный элемент в решении проблемы антибиотикорезистентности патогенов [1, 2]. Модификация уже существовавших в практике препаратов в целях повышения их биомедицинских свойств призвана ввести эти препараты в оборот за счет повышения биоактивности, снижения побочных эффектов и оптимизации формы введения [3–5]. Один из таких многообещающих подходов – создание гибридных систем на основе антибактериального препарата с наночастицами металлов, обладающих антибактериальным действием [6, 7]. К таким металлам относится медь, обладающая рядом отличительных особенностей: высокой цитотоксичностью по отношению к широкому спектру бактерий, грибов и простейших, а также стабильностью систем на ее основе, что обеспечивает длительность воздействия [8, 9]; кроме того, использование меди не развивает резистентность к этому металлу у бактерий [10], что особенно важно при создании новых гибридных систем с антибактериальным эффектом. Объединение действия антибактериального препарата и металла с их одновременным воздействием на бактериальную клетку, позволяет добиться синергического эффекта, проявляющегося в существенном увеличении антибактериальной активности [11–14]. Одним из механизмов такого действия является образование комплексов антибактериального препарата с наночастицами или кластерами металлов стабильных в физиологических средах. Применение инструментов современной квантовой химии позволяет теоретически предсказать наличие стабильных комплексов для

пары антибактериальный препарат – металл. В целях демонстрации этого подхода к созданию современных лекарственных гибридных систем в настоящей работе проведены неэмпирические расчеты системы малых кластеров меди (Cu, Cu₂, Cu₃, Cu₁₃) и их комплексов с антибактериальным препаратом диоксидин (Dx).

Методика расчета

Для расчета геометрического строения был выбран метод функционала плотности в параметризации B3LYP5, хорошо зарекомендовавший себя при моделировании систем холестерина – серебро [15]. Как на легких атомах (C, O, H), так и на атоме меди выбран атомный базис def2-svp [16]. Все расчеты выполнены с помощью программы GAMESS-US [17]. Приближение эффективного основного потенциала не использовалось. Начальные геометрические структуры комплексов меди для наиболее наглядного сравнения были взяты аналогично комплексам серебра [18].

Результаты расчетов

Кластеры Cu_n (n = 2, 3, 13)

Молекула Cu₂. Димер меди (Cu₂), согласно экспериментальным данным [19], имеет равновесное межъядерное расстояние 2,212 Å и частоту колебаний 265 см⁻¹; расчеты по описанной выше методике дают значения 2,232 Å и 274 см⁻¹ соответственно. Согласие экспериментальных и расчетных данных оказывается весьма хорошим, что указывает на вполне приемлемую точность выбранной методики.

Молекула Cu₃. Тример меди Cu₃, как и следовало ожидать, в основном состоянии искажен

по Яну – Теллеру и представляет собой равнобедренный треугольник. Согласно расчету, длина связей составляет 2,296 Å, а валентный угол – 67,0 град. Наиболее высокая частота колебаний оценена как 257 см⁻¹ и хорошо согласуется с экспериментальным (NIST) значением (269 см⁻¹). Согласие экспериментальных и расчетных данных оказывается вполне приемлемым.

Молекула Cu₁₃. Молекула Cu₁₃, согласно расчетам, представляет собой правильный икосаэдр с длиной связей Cu–Cu, равной 2,564 Å по поверхности икосаэдра, и расстоянием 2,439 Å от периферийных атомов Cu до центра. Спиновая мультиплетность, как и в аналогичном кластере серебра составляет 6, так что 5 электронов заселяют пятикратновырожденную орбиталь, образуя устойчивую полузаполненную оболочку. Расчет матрицы Гессе показал ее положительную определенность, что подтверждает устойчивость высокосимметричной конфигурации атомов меди в этом кластере.

Молекула диоксида. Равновесная структура молекулы лиганда (диоксидин) представлена на рис. 1. В молекуле диоксида имеются две гидроксильные группы, при этом структура дополнительно стабилизирована двумя внутримолекулярными водородными связями (1,91 Å). Обе OH-группы могут быть задействованы при образовании комплекса с металлическим кластером. В ряде случаев многоатомный кластер может ис-

пользовать для координации атомы кислорода NO-групп.

Строение комплексов кластеров меди с диоксидином

Комплекс Cu–Dx. Комплекс единственного атома меди с молекулой имеет структуру, в которой металл координирован к неподеленным электронным парам атомов кислорода обеих OH-групп лиганда (рис. 2). Расстояния Cu–O составляют 1,918 и 1,991 Å, угол O–Cu–O равен 134,8 град. Фрагмент диоксида практически не изменяет своей структуры при образовании комплекса с металлом. Однако в результате комплексообразования у диоксидинового лиганда отсутствует одна внутримолекулярная водородная связь. Энергия диссоциации комплекса достигает 22,9 ккал/моль, что намного выше, чем у аналогичного комплекса с атомом серебра (4,7 ккал/моль) [18].

Комплекс Cu₂–Dx. Для комплекса димера меди с диоксидином найдены две равновесные структуры, изображенные на рис. 3 (А, Б). В первом изомере кластер Cu₂ координируется к неподеленной электронной паре лишь одного атома кислорода OH-группы. Длина связи Cu–O составляет 2,044 Å. Длина связи Cu–Cu составляет 2,256 Å, что несколько выше, чем в свободной молекуле Cu₂ (2,232 Å). Энергия диссоциации комплекса составляет 23,5 ккал/моль, что немного выше, чем в комплексе с одним атомом меди Cu–Dx (22,9 ккал/моль). Во втором изомере комплекса

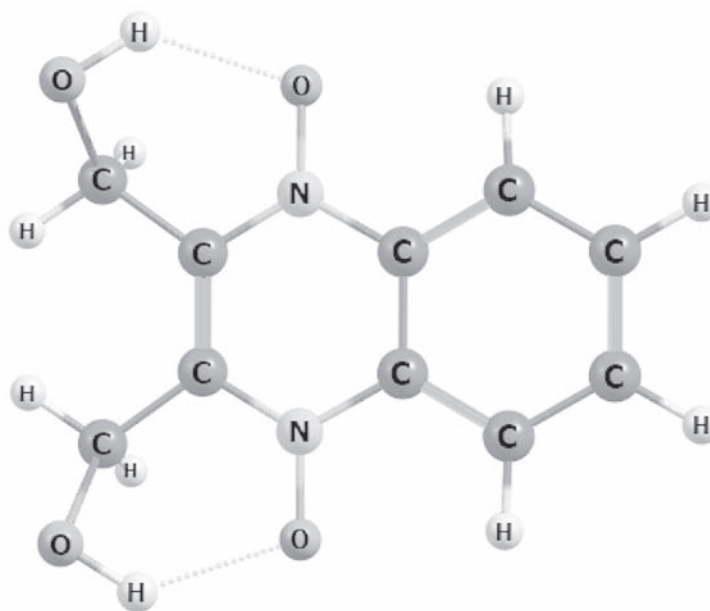


Рис. 1. Структура молекулы диоксида

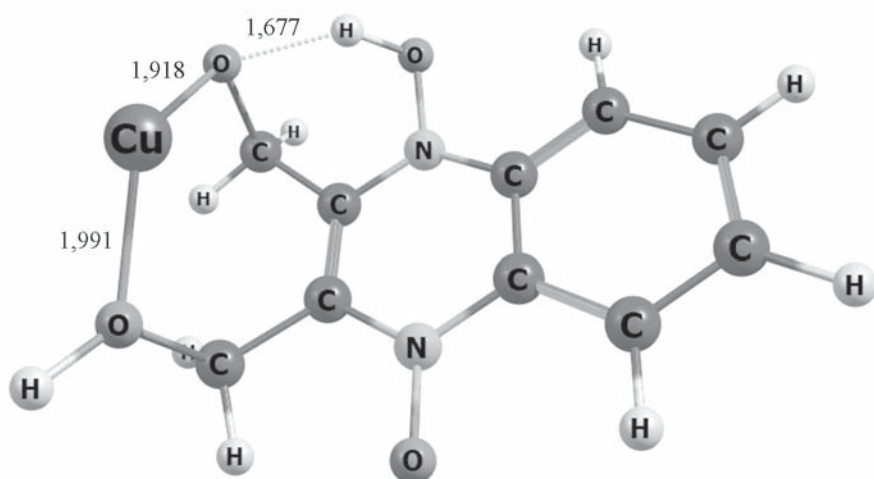
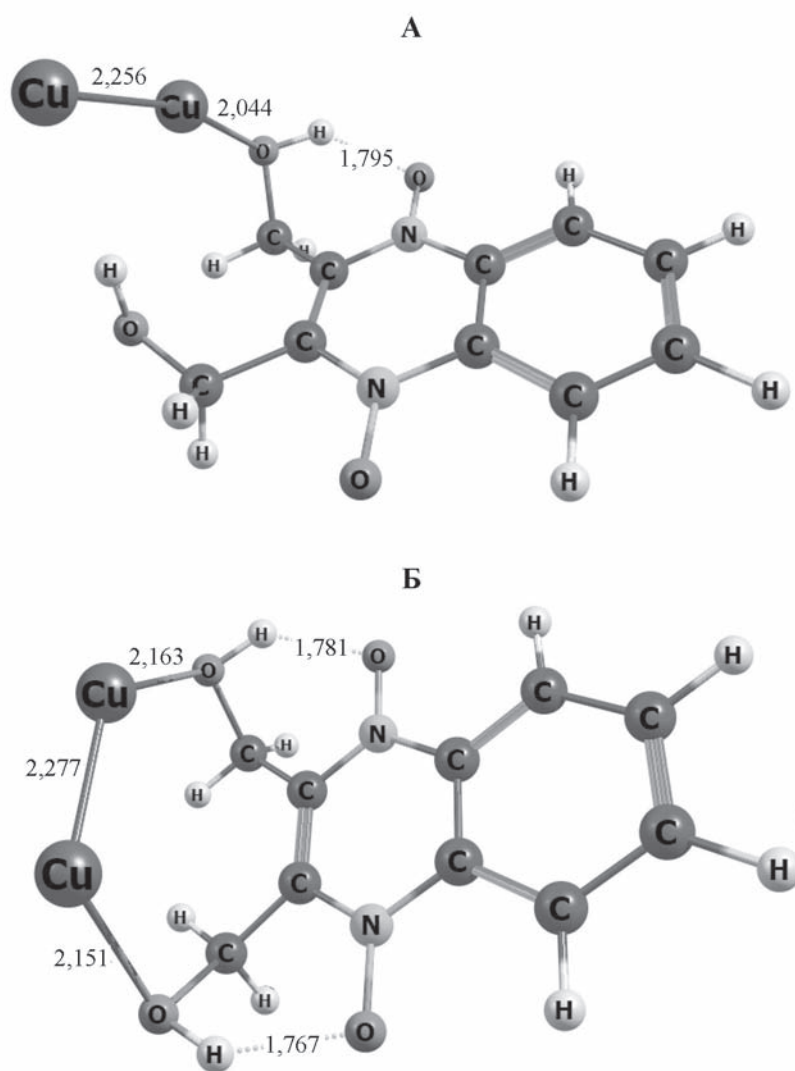


Рис. 2. Строение комплекса Cu-Dx

Рис. 3. Строение комплексов Cu₂-Dx

(рис. 3, Б) димер меди координируется к диоксидину сразу обоими атомами металла, образуя почти симметричную структуру. В этом комплексе расстояния Cu–O составляют 2,163 и 2,151 Å; длина связи Cu–Cu 2,277 Å. Энергия диссоциации этого комплекса (24,0 ккал/моль) лишь слегка выше, чем для первого изомера. Оба приведенных комплекса $\text{Cu}_2\text{--Dx}$ стабильнее, чем соответствующие комплексы $\text{Ag}_2\text{--Dx}$ (9,6 и 10,6 ккал/моль).

Комплекс $\text{Cu}_3\text{--Dx}$. Кластер Cu_3 , согласно расчетам, может координироваться к атомам кислорода ОН-групп молекулы диоксида. Строение двух изомеров комплекса изображе-

но на рис. 4, А, Б). В первом варианте тример меди координируется только одним атомом, и связь Cu–O составляет 2,004 Å. Расстояния Cu–Cu практически одинаковы (2,336 и 2,348 Å), что несколько выше, чем в свободном кластере Cu_3 . Валентный угол 61,6 град., напротив, несколько меньше, чем в изолированном тримере (67 град.). Энергия диссоциации комплекса достигает 28,7 ккал/моль. Во втором изомере комплекса (рис. 4, Б) тример меди координируется стороной треугольника с образованием двух связей Cu–O (1,98–1,99 Å). Структура этого изомера практически симметрична, причем сохраняются обе внутримолекулярные

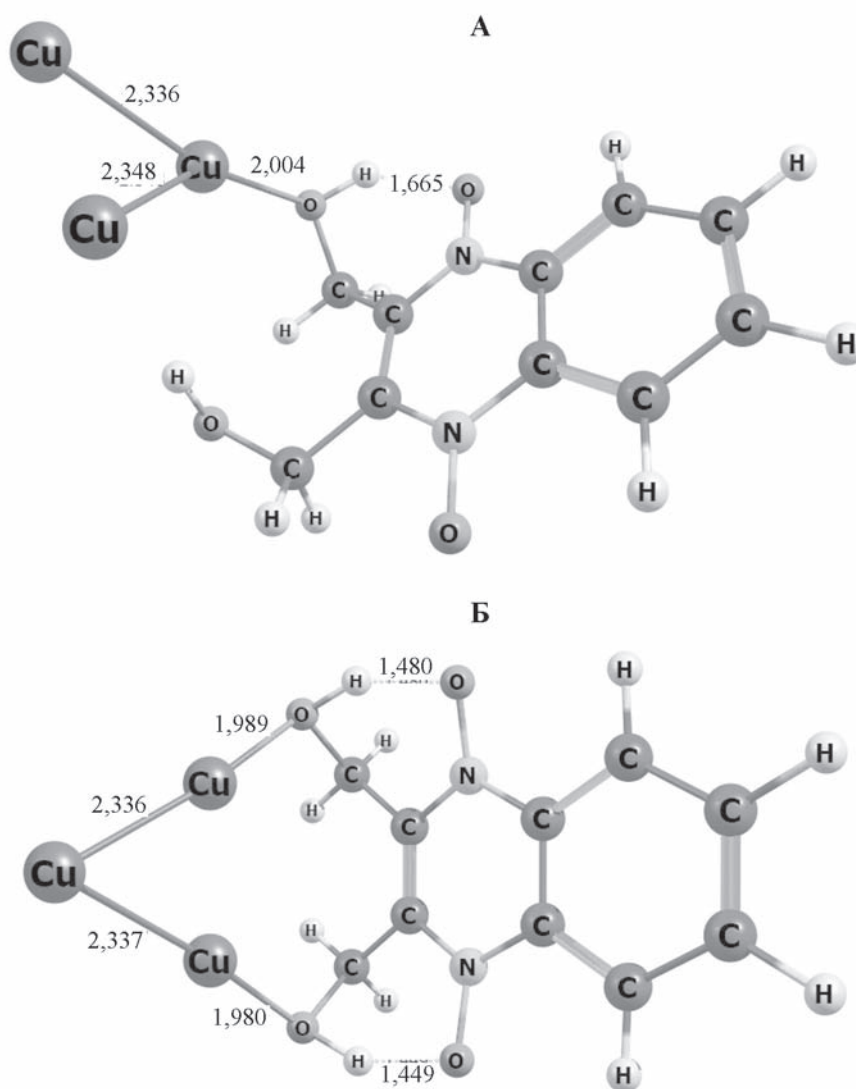
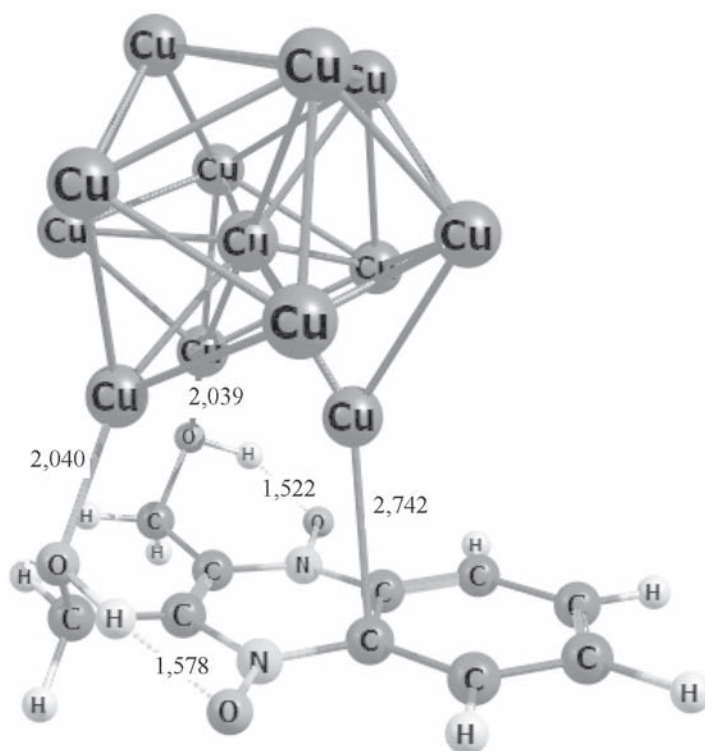


Рис. 4. Строение комплексов $\text{Cu}_3\text{--Dx}$

Рис. 5. Строение комплекса $\text{Cu}_{13}\text{-Dx}$

водородные связи исходного диоксида. Этот комплекс оказывается наиболее устойчивым с энергией диссоциации 55,1 ккал/моль. Соответствующие энергии для кластеров $\text{Ag}_3\text{-Dx}$ составляют 15,0 и 25,7 ккал/моль.

Комплекс $\text{Cu}_{13}\text{-Dx}$. Структура комплекса $\text{Cu}_{13}\text{-Dx}$ приведена на рис. 5. Стоит отметить, что икосаэдр Cu_{13} заметно искажен по отношению к исходной структуре. Важно, что металлический кластер координируется сразу к двум атомам кислорода диоксида, причем обе связи C–O практически одинаковы (2,039 и 2,040 Å). Программа-визуализатор фиксирует еще и дополнительную связь одного из атомов кластера к одному из углеродных атомов, но поскольку длина связи велика (~2,74 Å), ее можно не рассматривать. Энергия диссоциации достига-

ет 34,3 ккал/моль (аналогичное значение для $\text{Ag}_{13}\text{-Dx}$ составляет 19,25 ккал/моль).

Обсуждение результатов

Расчеты, проведенные для комплексов кластеров меди с молекулой диоксида, убедительно показывают тенденции к увеличению энергии связи с ростом размера металлического кластера. Однако за счет дополнительной координации атомов меди комплекс $\text{Cu}_3\text{-Dx}$ оказывается самым устойчивым – для него энергия связывания достигает 55,1 ккал/моль. Наибольший кластер Cu_{13} в комплексе с диоксидом существенно искажен по сравнению с исходной икосаэдрической структурой. Весьма интересным было бы расчетное исследование комплексов с олигомерами диоксида, что будет сделано в дальнейшей работе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hughes D., Karlén A. // *Upsala J. Med. Sci.* 2014. N 119. P. 162.
- Khameneh B., Diab R., Ghazvini K., Fazly Bazzaz B. // *Microb. Pathogen.* 2016. N 95. P. 32.
- Lau E.T., Steadman K.J., Cichero J.A., Nissen L.M. // *Adv Drug Deliv Rev.* 2018. N 135. P. 75.
- D'Souza S. // *Adv. Pharm.* 2014.
- Osman N., Devnarain N., Omolo C.A., et al. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* 2022. N 14. P. 1758.
- Shabatina T., Vernaya O., Shumilkin A., Semenov A., Melnikov M. // *Materials (Basel)*. 2022. N 15 (10). P. 3602.
- Khurana C., Sharma P., Pandey O.P., Chudasama B. // *J. Mater. Sci. Technol.* 2016. Vol. 32. P. 524.
- Orta-Rivera A.M. et al. // *Inorganics*. 2023. N 11(6). P. 252.
- Cooksey D.A. // *Mol. Microbiol.* N 7. P. 1.
- Edis Z., Haj Bloukh S., Ashames A., Ibrahim M. // Springer International Publishing: Berlin/Heidelberg, Germany. 2019, P. 401–428.

11. Richardson L.A. // PLoS Biol. 2017. Vol. 15 (8): e2003775. P. 2.
12. Vernaya O.I., Shabatin V.P., Nuzhdina A.V., et al // Russ. Chem. Bull. 2017. Vol. 66. P. 2152.
13. Li P., et al. // Nanotechnology. 2005. N 16. P. 1912.
14. Smekalova, M., et al. // Vet. J. 2016. N 209. P. 174.
15. Ermilov A.Yu., Gromova Y.A., Shabatina T.I. // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Khimia. 2023. T. 64. N 1. P. 19.
16. EMSL Basis Set Library (<https://bse.pnl.gov/bse/portal>, <https://www.basissetexchange.org>).
17. Barca G.M.J. et al. GAMESS version 2022 R2 (<https://www.msg.chem.iastate.edu/index.html>).
18. Соловьев А.В., Ермилов А.Ю., Шабатина Т.И., Морозов Ю.Н. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2024. Т. 65. № 1. С. 31.
19. National Institute of Standards and Technology (2023). Copper dimer (Available at <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C12190704&Mask=20>).

Информация об авторах

Александр Юрьевич Ермилов – ст. науч. сотр. кафедры физической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, канд. хим. наук (sanchik-u@yandex.ru);

Андрей Владимирович Соловьев – аспирант химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (fa.andrey@mail.ru);

Юрий Николаевич Морозов – ст. науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, доцент кафедры химии факультета фундаментальных наук МГТУ им. Н.Э. Баумана, канд. хим. наук (yunmor@mail.ru);

Татьяна Игоревна Шабатина – зав. лабораторией химии низких температур, вед. науч. сотр. химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, профессор кафедры химии факультета фундаментальных наук МГТУ им. Н.Э. Баумана, докт. хим. наук (tatyanashabatina@yandex.ru).

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических стандартов

В данной работе отсутствуют исследования человека и животных.

Статья поступила в редакцию 01.03.2024

Одобрена после рецензирования 05.03.2024

Принята к публикации 01.04.2024