

МОДЕЛИРОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГИБРИДНЫХ СТРУКТУР НА ОСНОВЕ ФУЛЛЕРЕНОВ

В работе рассмотрены различные подходы к изучению физико-химических свойств гибридных наноструктур на основе фуллерена C₆₀: метод спектродлюминесценции и квантово-химическое моделирование. Установлена зависимость стабильности гибридных структур при термической и ультразвуковой обработке.

Different approaches was described for the study of the physicochemical properties of hybrid nanostructures based on C₆₀ fullerene. Stability of hybrid structures depends of thermal and ultrasonic effects was observed.

Введение

Долгие годы считалось, что углерод может образовывать две кристаллические структуры – алмаз и графит. Алмаз имеет пространственную структуру, в которой атомы углерода, образующие между собой сильные химические связи, ориентированы относительно друг друга не в плоскости, а в пространстве. Структура графита слоистая, т.е. каждый атом образует сильные химические связи с другими атомами, расположенными в одной с ним плоскости, в то время как химические связи с ближайшими атомами соседнего слоя относительно слабы. Поэтому разделить соседние слои значительно легче, чем разорвать каждый из слоев. Склонность углерода к образованию поверхностных структур еще в большей степени проявилась в новой форме углерода – фуллеренах, предсказанных в 70-х гг. XX в. [1, 2] и полученных во второй половине 80-х гг. [3]. Эти замкнутые поверхностные структуры углерода проявляют специфичные физико-химические свойства, которые уже нашли применение в различных технологических областях [4, 5, 6].

С начала 90-х гг., т.е. с момента получения фуллерена в граммовых количествах, они стали изучаться многими науками – такими как астрономия и органическая химия, физика твердого тела и медицинская биология, неорганическая химия и геология. Открылись уникальные возможности химической модификации фуллеренов: присоединение функциональных групп по двойным связям (экзопроизводные), внедрение атомов и целых кластеров внутрь углеродной сферы (эндопроизводные), а также образование новых соединений заменой одного атома углерода на атом другого химического элемента (гетерофуллерены).

В данной работе использовались два подхода к изучению физико-химических свойств – спектродлюминесцентный анализ и квантово-химическое моделирование. Преимущество люминесцентных методов исследований заключается в высокой чувствительности, а также удобном временном диапазоне: испускание флуоресценции происходит через $\sim 10^{-8}$ с после поглощения света. За этот промежуток времени может произойти множество различных молекулярных процессов, способных повлиять на спектральные характеристики флуоресцирующего соединения [7, 8]. Вторым методом исследований являлось *ab initio* моделирование с помощью квантово-химического пакета Firefly [9] (прежнее название PC GAMESS). Данный метод позволяет теоретически оценивать физико-химические свойства веществ, в том числе те, которые невозможно, крайне трудно или слишком дорого исследовать экспериментально [10, 11]. Подход квантово-химического моделирования основан на численном решении уравнений Шредингера, Рутаана, позволяющих судить о строении молекулярных систем,

а также об изменениях, происходящих в этих системах в результате химических преобразований или внешних воздействий [12].

Уровни энергии в молекулах

Из квантовой механики известно, что для описания молекулы необходимо решить соответствующее уравнение Шредингера, т.е. найти собственные значения E_i и собственные функции Ψ_i оператора Гамильтона:

$$H\Psi = E\Psi,$$

где H – сумма операторов кинетической энергии движения электронов T_e , кинетической энергии движения ядер T_n и потенциальной энергии взаимодействия между электронами, ядрами, а также между электронами и ядрами U :

$$H = T_e + T_n + U.$$

Этот гамильтониан зависит как от координат ядер X , так и от координат электронов x :

$$H(x, X)\Psi(x, X) = E\Psi(x, X).$$

Уравнение Шредингера не учитывает спины электронов и справедливо для частиц, скорости которых много меньше скорости света. Обычно полагают, что движение электронов зависит от координат ядер, но не зависит их от скоростей. В молекулах это имеет место, поскольку масса электронов много меньше массы ядер. Такое приближение называется адиабатическим, или приближением Борна – Оппенгеймера. В этом приближении собственная функция молекулы может быть представлена как произведение электронной $\Psi_e(x, X)$ и ядерной $\Psi_n(x, X)$ волновых функций:

$$H(x, X)\Psi_e(x, X) = E\Psi_e(x, X).$$

Электронная собственная функция $\Psi_e(x, X)$ определяется из электронного уравнения Шредингера, описывающего движение электронов при фиксированной конфигурации ядер:

$$H_e(x, X)\Psi_e(x, X) = E_e\Psi_e(x, X).$$

Собственная функция системы частиц, обладающих спинами, должна зависеть как от пространственных координат, так и от спиновых переменных. При слабой спин-орбитальной связи полная электронная волновая функция может быть представлена как произведение:

$$\Psi_e = \Psi_c \Psi_s,$$

где Ψ_c – координатная волновая функция, а Ψ_s – спиновая волновая функция.

Как известно, спин электрона $s = \frac{1}{2}$. Частицы с полуцелым спином подчиняются так называемому принципу исключения Паули, согласно которому полная электронная волновая функция должна быть антисимметричной в отношении перестановки любой электронной пары.

Электронная волновая функция Ψ_e описывает электронное облако в молекуле: электронная плотность в любой точке пространства пропорциональна $|\Psi_e|^2$. Для каждого электрона можно указать граничную поверхность, которая содержит большую часть электронного облака. Эта поверхность является изображением электронной орбитали. Сложные молекулы обладают большим числом орбиталей, которые описываются волновыми функциями Ψ_e . Принцип исключения Паули означает, что лишь два и только два электрона могут занимать одну молекулярную орбиталь, и эти два электрона должны иметь противоположные спиновые функции.

Чтобы рассчитать электронный спектр молекулы, необходимо решить электронное уравнение Шредингера, т.е. найти электронные собственные функции $\Psi_e(x, X)$ и собственные

значения $E_e(X)$ оператора энергии. Набор собственных значений оператора энергии соответствует последовательности возможных уровней энергии в молекуле.

Расчет волновых функций и собственных значений электронной энергии многоатомных молекул достаточно сложен и возможен далеко не всегда. Наиболее успешные результаты расчетов получены для простейших двухатомных молекул.

Гибридные структуры на основе фуллеренов и их применение в медицине

Актуальной проблемой развития современных нанотехнологий является создание новых материалов для медицины, основанных на гибридных наноструктурах. Значительное место среди современных наноматериалов занимают наноуглеродные структуры, в том числе фуллерены. Активно развиваются работы по созданию водорастворимых производных фуллеренов, которые обладают высокой биосовместимостью и проявляют широкий спектр биологической активности.

Фуллерены благодаря своей уникальной пространственной и электронной структуре проявляют ряд замечательных свойств, позволяющих создавать на их основе гибридные наноуглеродные структуры для использования в качестве компонентов композитных материалов, элементов в устройствах запасаения и преобразования энергии, в качестве разнообразных биологически активных структур для лечения и диагностики широкого спектра социально значимых заболеваний (ВИЧ, цитомегаловирусная и другие вирусные инфекции, болезнь Альцгеймера) и др. [5]. Ежегодно в мировой научной литературе публикуется несколько тысяч научных статей по данной тематике.

Изначально углеродный сфероид фуллерена чрезвычайно гидрофобен и практически нерастворим в воде или в других полярных растворителях, что затрудняет их модификацию и практическое использование. ЭМФ-Эндометаллофуллерены (фуллерены с ионом металла внутри сфероида) до последнего времени получались только в миллиграммовых количествах, что также ограничивало их практические приложения.

Существуют методы модификации фуллеренов, в результате которой фуллереновая структура приобретает возможность растворения в растворителях различной полярности. Кроме того, к фуллерену возможно присоединение люминесцирующего хромофора, что позволяет осуществлять контроль за ходом реакции, анализировать структуру нанокompозита или распределение фуллеренов в организме методами ЭПР и люминесценции. Перспективным методом диагностики в онкологии и кардиологии может быть ЯМР-томография с использованием растворимых производных ЭМФ на основе ионов Gd^{+3} , что исключает контакт иона металла с организмом, позволяет снизить вводимую дозу препарата, а в результате создать низкотоксичные препараты для медицинской ЯМР-томографии [6].

Методом модификации фуллеренов [6] путем присоединения двух различных аддендов: аминокислоты, придающей фуллереновому ядру растворимость, и соединения, обладающего биологической активностью (например, фотосенсибилизирующими или антиоксидантными свойствами [6]) был осуществлен синтез фуллеренил-эозин-пролина (далее – C_{60} -eosine-Pro) и аналогичной гибридной структуры на основе эндометаллофуллерена $Gd@C_{82}$ (далее – $Gd@C_{82}$ -eosine-Pro) – см. рис. 1.

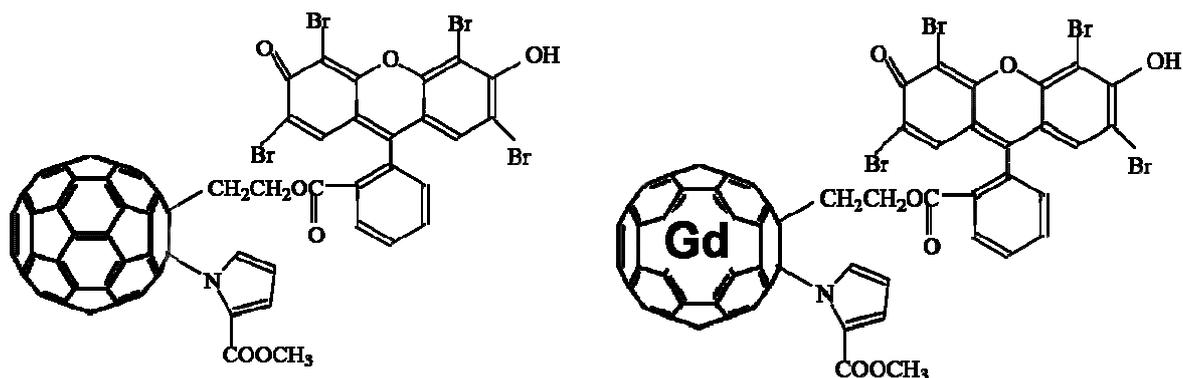


Рис. 1. Химическая формула C_{60} -eosine-Pro и $Gd@C_{82}$ -eosine-Pro.

Эозин эффективно возбуждается в синглетное и триплетное состояние, затем возбужденное состояние может переноситься на фуллерен или приводить к переносу электрона с эозина на фуллерен [13, 14]. С помощью такой гибридной структуры возможна эффективная генерация синглетного кислорода или супероксид-радикала при возбуждении красителя в зеленой области спектра на длине волны 533 нм.

В гибридных структурах C_{60} -eosine-Pro и $Gd@C_{82}$ -eosine-Pro фуллереновое ядро и молекула эозина соединены короткой углеводородной цепочкой с эфирной связью (в развернутом виде – около 7,5 Å). Данная эфирная связь может быть относительно нестабильной и разрываться в результате гидролиза при повышении температуры, изменении pH, обработке ультразвуком или действия специфических ферментов, присутствующих в организме. Все эти факторы способны приводить к разрыву данной связи при подготовке соединения для введения в организм или сразу после его введения. Разрыв связи вызовет появление отдельных соединений – фуллерена и эозина, биологическая активность которых может коренным образом отличаться от биологической активности гибридной структуры *in vitro*. Таким образом, стабильность данной химической связи может иметь ключевое значение для правильной интерпретации экспериментальных данных по биологической активности C_{60} -eosin-Pro и $Gd@C_{82}$ -eosine-Pro.

Принципиальная возможность провести исследование прочности данной связи появилась при изучении флуоресцентных свойств гибридных структур C_{60} -eosine-Pro и $Gd@C_{82}$ -eosine-Pro. Оказалось, что в структуре C_{60} -eosine-Pro эозиновый фрагмент обладает флуоресценцией, по интенсивности и положению спектра подобной флуоресценции свободного эозина. В то же время в структуре $Gd@C_{82}$ -eosine-Pro интенсивность флуоресценции эозинового фрагмента примерно в 1000 раз меньше, чем у свободного эозина (см. рис. 2). По-видимому, это обусловлено эффективным тушением флуоресценции эозина парамагнитным ионом Gd^{3+} , находящимся внутри сфероида фуллерена. Эффект тушения люминесценции эозинового фрагмента должен исчезать при разрыве эфирной связи, соединяющей его с $Gd@C_{82}$, при этом интенсивность флуоресценции будет соответствовать неприсоединенному эозину, и тогда амплитуда спектра флуоресценции может служить мерой доли молекул, в которой произошел разрыв связи.

Исследование стабильности эфирной связи эндометаллофуллерена $Gd@C_{82}$ -eosine-Pro происходило в зависимости от разных типов воздействия:

1. Воздействие температуры. Проводилось в буферном растворе Tris-HCl при концентрации $2 \cdot 10^{-6}$ М в 0,1 М буфере и при различных pH – 4, 7, 10. К кюветному отделению был подсоединен водяной термостат, что позволяло производить нагревание кюветы с образцом внутри флуориметра.

2. Воздействие ультразвука. Обработка раствора Gd@C₈₂-eosine-Pro (концентрация $2 \cdot 10^{-6}$ М в 0,1 М буфере Tris-HCl pH=7,4) в ультразвуковой ванне УЗВ-3/200-ТН, мощность – 100 Вт и частота – 44 кГц.

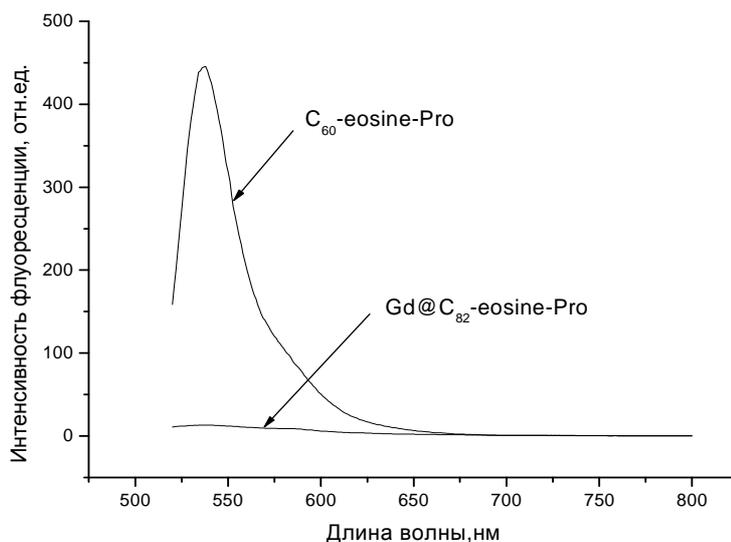


Рис. 2. Интенсивность флуоресценции C₆₀-eosine-Pro и Gd@C₈₂-eosine-Pro.

Исследование стабильности эфирной связи в зависимости от температуры и pH показали незначительное увеличение интенсивности флуоресценции во времени (рис. 3). В данном буфере эффект зависит от pH раствора незначительно. Из этого можно заключить, что температура и pH практически не оказывают влияния на флуоресценцию образца.

Отличия значений интенсивности могут быть связаны с попаданием примесей в кювету. Возможно, увеличение интенсивности флуоресценции происходит из-за испарения образца в кювете. Эксперименты проводились с герметичным закрыванием кюветы, но вода конденсировалась на крышке и стенках, при этом концентрация фуллерена в растворе возрастала.

Небольшое увеличение интенсивности или его отсутствие указывает на достаточно прочную связь между эндометаллофуллереновым ядром и эозином, устойчивую к воздействию температуры при кислотных, нейтральных и щелочных pH.

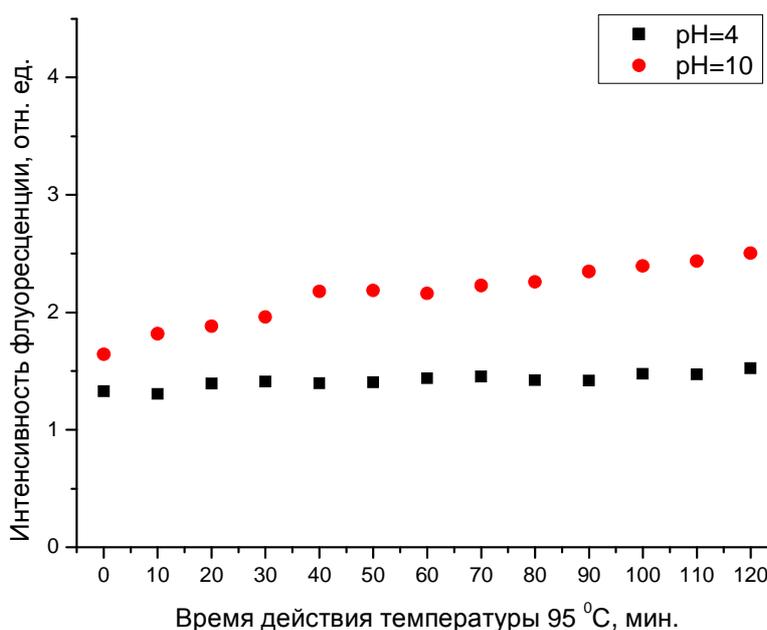


Рис. 3. Интенсивность флуоресценции Gd@C₈₂-eosine-Pro, Tris-HCl, T=95°C.

Исследование стабильности эфирной связи при воздействии ультразвуком показало незначительное увеличение интенсивности флуоресценции (рис. 4). Следовательно, эфирная связь при проведении ультразвуковой стерилизации достаточно устойчива.

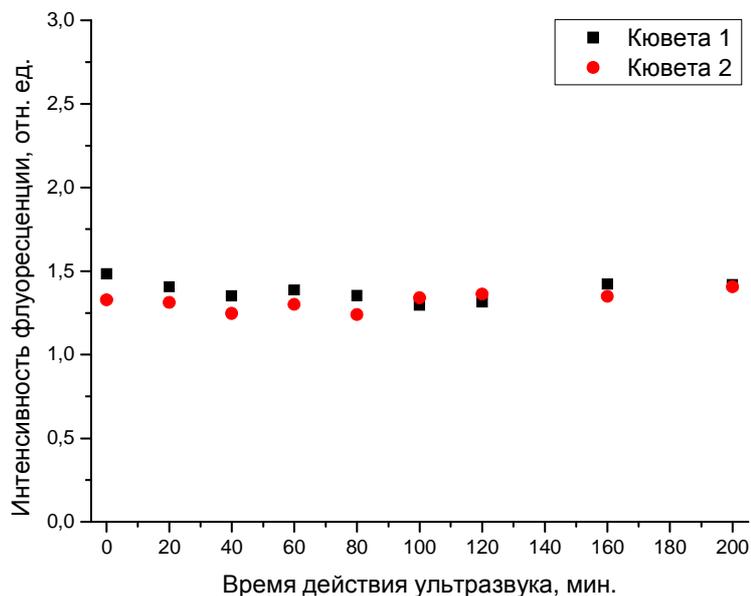


Рис. 4. Интенсивность флуоресценции Gd@C₈₂-eosine-Pro, Tris-HCl при обработке ультразвуком.

Квантово-химические расчеты гибридных структур на основе фуллеренов

В зависимости от степени аппроксимации параметров в приближенном решении уравнения Шредингера для многоцентровых, многоэлектронных систем квантово-химические методы подразделяются на эмпирические – все параметры взяты из экспериментальных и спектроскопических данных, полуэмпирические – часть параметров зануляется, часть параметров заменяется числовыми величинами из эксперимента, а часть оставшихся интегралов вычисляется, неэмпирические – все интегралы, возникающие при решении алгебраических уравнений Рутаана после нулевого дифференциального приближения, численно рассчитываются [8].

Расчет электронных характеристик молекул и комплексов столкновений может быть проведен, например, различными методами молекулярной механики или динамики, полуэмпирическими или неэмпирическими методами *ab initio*.

Полуэмпирические методы квантовой химии в зависимости от применения нулевого дифференциального перекрытия и аппроксимации остовных, кулоновских и обменных интегралов, входящих в матричные элементы оператора Фока, имеют разные модификации. Каждый из методов позволяет в результате расчета получить набор тех или иных электронных или спектральных характеристик, значения которых хорошо совпадают с экспериментом [12, 15].

С помощью полуэмпирических методов был произведен расчет конформаций молекул гибридных структур. Из библиотеки стандартных примитивов была взята структура C₆₀ с симметрией T_h по Шёнфлису. Так как предполагались расчеты с несимметричными структурами, то после оптимизации геометрии было произведено понижение симметрии до C₁. В программе молекулярной визуализации Chemcraft была сконструирована группа C₂H₄ОН и присоединена к фуллерену, затем производилась оптимизация геометрии. После присоединения пятичленного гетероцикла NC₄ при расчетах был введен дополнительный параметр, учитывающий невозможность существования данной структуры в мультиплетном состоянии. После расчета геометрии

ионизированной молекулы произведено присоединение атомов водорода к гетероциклу, а после оптимизации структуры прикреплен остаток уксусной кислоты CH_3COO . Конструирование других гибридных соединений происходило аналогичным образом. Оптимизированные конформации C_{60} -maleimid-Pro и C_{60} -eosine-Pro представлены на рис. 5.

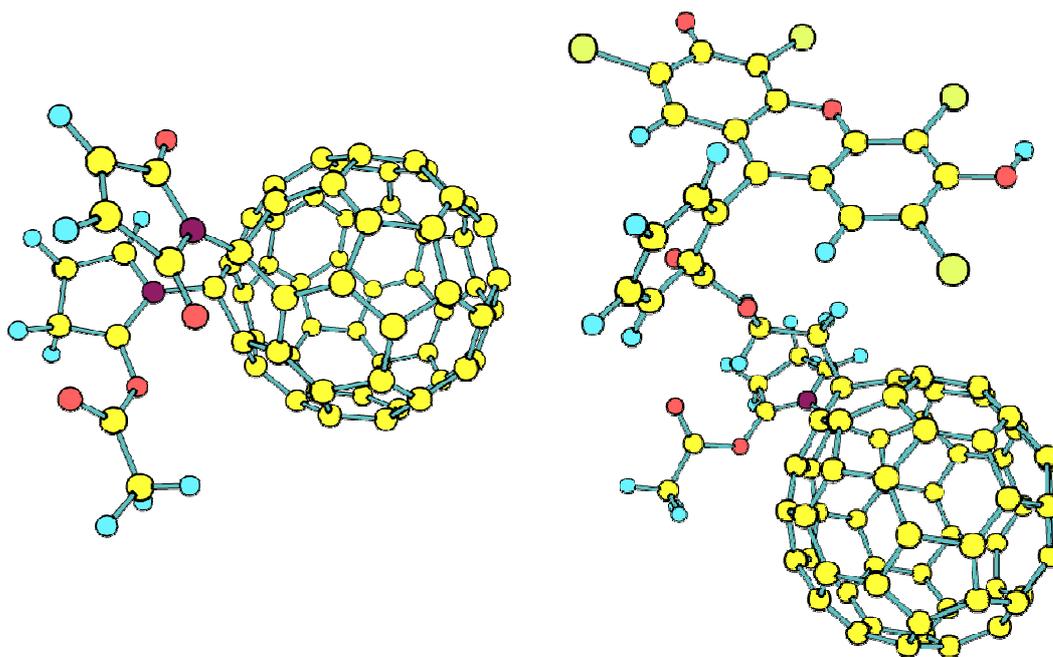


Рис. 5. Оптимизированная геометрия C_{60} -maleimid-Pro и C_{60} -eosine-Pro.

Также были рассчитаны дипольные моменты и полные энергии для различных полуэмпирических методов. Наибольшую точность и достоверность для данных структур продемонстрировал метод PM3, основанный на методе пренебрежения двухатомным дифференциальным перекрыванием (см. таблицу).

Энергии молекул и дипольные моменты

Структуры	Полная энергия, а.е.	Дипольный момент, Д
C_{60} - $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ -Pro	340.8034001	2.697196
C_{60} -maleimid-Pro	364.5094354	1.652824
C_{60} -eosine-Pro	526.2875200	7.579768

Таблица содержит расчетные энергии и дипольные моменты. Полная энергия выражена в атомных единицах Хартри ($1 \text{ а.е.} = 627,51 \text{ ккал/моль} = 2625,5 \text{ кДж/моль} = 27,212 \text{ эВ}$), дипольный момент – в Дебаях ($\text{Д} = 3,336 \cdot 10^{-30} \text{ Кл} \cdot \text{м}$)

Полученные данные подтверждают меньшую точность метода MNDO [9], так экспериментально подтверждено [6], что C_{60} - $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ -Pro и C_{60} -maleimid-Pro хорошо растворимы в воде и полярных растворителях, а наилучшую водорастворимость имеет структура на основе малеимида. Дипольный момент воды равен 1,83 Д; сравнивая его с полученными значениями можно судить о растворимости структуры в полярных и неполярных растворителях. Для соединения C_{60} -eosine-Pro из полученных данных следует плохая растворимость в воде. Это же

подтверждается визуальной кластеризацией водного раствора C₆₀-eosine-Pro при длительном хранении.

Подобная методика позволяет достоверно предсказывать физико-химические свойства нужных соединений, чтобы наиболее эффективно их синтезировать. Также, комбинируя квантовую химию с молекулярной динамикой, можно оценить воздействие структур на биологические объекты, например, мембраны клеток [16].

Работа частично была выполнена в Институте проблем химической физики РАН, г. Черноголовка, Московская область

-
1. Osawa, E. Superaromaticity // *Kogaku (Kyoto)*. – 1970. – Vol. 25. – P. 854-863.
 2. Бочвар, Д.А., Гальперн, Е.Г. О гипотетических системах: карбододекаэдре, s-икозаэдрe и карбо-s-икозаэдре // Доклады АН СССР. – 1973. – Т.209, № 3. – С. 610-612.
 3. Kroto, H.W. C₆₀: Buckminsterfullerene // *Nature*. – 1985. – Vol. 318. – P. 162-163.
 4. Сидоров, Л.Н. Фуллерены: Учебное пособие. – М.: Экзамен, 2005. – 688 с.
 5. Пиотровский, Л.Б. Фуллерены в дизайне лекарственных веществ // *Российские нанотехнологии*. – 2007. – Т. 2, № 7-8. – С. 6-18.
 6. Котельников, А.И. Гибридные наноструктуры на основе фуллеренов для применения в медицине // *Альманах клин. медицины*. – 2008. – Т. 17, № 2. – С. 340-343.
 7. Лакович, Дж. Основы флуоресцентной спектроскопии. – М.: Мир, 1986. – 496 с.
 8. Пермяков, Е.А. Метод собственной люминесценции белка. – М.: Наука, 2003. – 189 с.
 9. GAMESS User's Guide. – Amce: Iowa State University, Department of Chemistry, 2010. – 230 p.
 10. Немухин, А.В., Григоренко, Б.Л., Грановский, А.А. Молекулярное моделирование с программой PC GAMESS: от двухатомных молекул до ферментов // *Вестник Московского университета. Сер. 2 «Химия»*. – 2004. – Т. 45, № 2. – С. 75-102.
 11. Lu, D. The role of molecular modeling in bionanotechnology // *Physical Biology*. – 2006. – Vol. 3 – P. S40-S53.
 12. Кобзев, Г.И. Применение неэмпирических и полуэмпирических методов в квантово-химических расчетах: Учеб. пособие. – Оренбург: ГОУ ОГУ, 2004. – 150 с.
 13. Marcus, R.A. Electron transfers in chemistry and biology // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 1985. – Vol. 811. – P. 265-322.
 14. Котельников, А.И. Белки как природные наноструктуры. Роль квантовых и динамических факторов в дистанционном переносе электрона в белках // *Российский химический журнал*. – 2002. – Т. XLVI, № 3. – С. 42-49.
 15. Чернышев, В.А., Ларин, А.В. Моделирование наноструктур с помощью программных пакетов GULP и GAMESS. – Екатеринбург: УрГУ, 2007. – 42 с.
 16. Wong-Ekkabut, J. Computer simulation study of fullerene translocation through lipid membranes // *Nature Nanotechnology*. – 2008. – Vol. 3. – P. 363-368.