

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

УДК 541.1 + 544.18

**МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРУКТУРЫ КОМПЛЕКСОВ КЛАСТЕРОВ
СЕРЕБРА С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ ДИОКСИДИНОМ**

Андрей Владимирович Соловьев¹, Александр Юрьевич Ермилов¹, 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: Татьяна Игоревна Шабатина, tatyanaashabatina@yandex.ru

Аннотация: Методом функционала электронной плотности в варианте DFT/B3LYP5 рассчитаны структуры малых кластеров серебра (Ag_n , $n = 1-3, 13$) и их комплексов с молекулами антибактериального препарата 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин- N,N' -диоксида – диоксидина (Dx). Рассмотрены особенности геометрического строения и энергии взаимодействия «металлический кластер – лиганд диоксидина» в зависимости от размера (нуклеарности) металлического кластера. Для небольших кластеров ($n = 1-3$) выявлена тенденция координации металла только к одному из кислородных атомов молекулы лиганда. Наиболее стабильными оказываются комплексы тримеров серебра $Dx-Ag_3$ и икосаэдрического кластера серебра $Dx-Ag_{13}$, которые координируются сразу по двум кислородным атомам гидроксильных групп молекулы диоксидина. Показано отличие полученных оптимизированных структур комплексов «серебро – диоксидин» от ранее изученных комплексов серебра с гидроксильными лигандами, для которых при взаимодействии происходит вытеснение атома водорода гидроксильной группы лиганда.

Ключевые слова: Метод функционала электронной плотности, кластеры серебра, молекулярные комплексы с антибактериальным препаратом диоксидином

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2024-65-1-31-38

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова, тема № АААА-А21-121011590090-7.

Для цитирования: Соловьев А.В., Ермилов А.Ю., Морозов Ю.Н., Шабатина Т.И. Моделирование структуры комплексов кластеров серебра с антибактериальным препаратом диоксидином // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2024. Т. 65. № 1. С. 31–38.

ORIGINAL ARTICLE

MODELLING OF SILVER CLUSTER COMPLEXES WITH
ANTIBACTERIAL MEDICATION DIOXIDINEAndrey V. Soloviev¹, Alexander Yu. Ermilov¹, Yurii N. Morosov^{1,2},
Tatyana I. Shabatina^{1,2}¹ Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry² Bauman Moscow State Technical University, Faculty of Fundamental Sciences**Corresponding author:** Tatyana I. Shabatina, tatyanaashabatina@yandex.ru,
tsh@kinet.chem.msu.ru

Abstract. By the method of the electron density functional in the variant DFT/B3LYP5 the structures of small silver clusters (Ag_n , $n = 1-3, 13$) and their molecular complexes with antibacterial medication dioxidine (Dx) were calculated. The features in the geometric structure and energy of the interaction “metal cluster – dioxidine ligand” depending on the size (nuclearity) of the metal cluster are considered. For small clusters ($n = 1-3$), the tendency of metal coordination to only one of the oxygen atoms of the ligand molecule was revealed. The most stable are the complexes of silver trimers $Dx-Ag_3$ and the icosahedral cluster of silver $Dx-Ag_{13}$. These complexes are coordinated by two oxygen atoms of the hydroxyl groups of the dioxidine molecule at once. The difference between the obtained optimized structures of the silver-dioxidine complexes and the previously studied silver complexes with hydroxide ligands, for which the hydrogen atom of the hydroxyl group of the ligand is displaced during interaction, is shown.

Keywords: Electron density functional method, silver clusters, molecular complexes with the antibacterial drug dioxidine

Financial Support: The work was carried out within the framework of the state assignment of the Lomonosov Moscow State University, topic № ААААА 21-121011590090-7.

For citation: Soloviev A.V., Ermilov A.Yu., Morosov Yu. N., Shabatina T. I. Modelling of silver cluster complexes with antibacterial medication dioxidine // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. 2024. T. 65. № 1. S. 31–38.

Получение новых антибактериальных препаратов и модификация уже существующих является необходимостью в современном мире ввиду растущей проблемы резистентности штаммов патогенных организмов к существующим препаратам [1]. Гибридные системы на основе антибактериальных лекарственных препаратов с наночастицами металлов позволяют добиться большей биологической активности за счет синергического действия ее компонентов [2–3], что было продемонстрировано на примере системы диоксидин – серебро [4]. Один из механизмов синергического действия гибридных систем антибактериальное вещество – металл заключается в образовании устойчивых комплексов лекарственной молекулы с кластерами металла, способных

достичь пораженной ткани и оказать действие на микроорганизмы, одновременно используя индивидуальные механизмы антибактериального воздействия как металла, так и лекарственной молекулы, а в некоторых случаях возможно совместное антибактериальное действие компонентов в виде их комплексов [5, 6]. Практический интерес к таким исследованиям стимулирует необходимость теоретических разработок с привлечением современных квантово-химических методов расчета комплексов [7–12]. Настоящая работа посвящена неэмпирическим расчетам систем малых кластеров серебра (Ag , Ag_2 , Ag_3 , Ag_{13}) и их комплексов с антибактериальным препаратом 2,3-бис-(гидрокси-метил)хиноксалин-N,N'-диоксидом – диоксидином (Dx).

Методика расчета

Для расчета геометрического строения был выбран метод функционала плотности в параметризации B3LYP5, хорошо зарекомендовавший себя при моделировании систем холестерин – серебро [7]. На всех атомах (Ag, C, O, H) выбран атомный базис def2-svp [13]. Для описания атомов серебра использовано приближение «штутгартского» псевдопотенциала, введенного в варианте ECP28MDF [13]. Все расчеты выполнены с помощью программы GAMESS-US [14].

Результаты расчетов

Кластеры серебра Ag_n ($n = 2, 3, 13$)

Молекула Ag_2 . Димер серебра (Ag_2), согласно экспериментальным данным [15], имеет энергию диссоциации (D_0), равную $38,4 \pm 2,5$ ккал/моль. Проведенный в работе расчет позволил получить оценку $35,0$ ккал/моль, что вполне приемлемо. Воспроизведение частоты колебания ω_e и длины связи так же вполне разумно: $175,1$ cm^{-1} и $2,600$ Å против значений $192,4$ cm^{-1} и $2,531$ Å в эксперименте.

Молекула Ag_3 . Тример серебра искажен по Яну–Теллеру в основном состоянии, и частоты колебаний оценены как ~ 180 и 67 cm^{-1} для валентной симметричной и деформационной частот соответственно. Проведенный в работе расчет позволил получить значения частот $169,5$ и $49,4$ cm^{-1} соответственно, что согласуется с экспериментом [16]. Тример серебра имеет вид равнобедренного треугольника с валентным углом $67,7^\circ$. Энергия связи молекулы в пересчете на атом составляет $16,7$ ккал/моль.

Молекула Ag_{13} . Система Ag_{13} представляет собой первый объемный кластер серебра, обладающий повышенной устойчивостью и имеющий структуру правильного икосаэдра с дополнительным атомом в центре. Важно, что в данной конфигурации столь высокой симметрии 5 неспаренных электронов формируют наполовину заполненную оболочку, что можно считать причиной повышенной устойчивости кластера. Согласно расчетным оценкам, расстояние Ag–Ag между центральным и поверхностным атомами составляет $2,846$ Å, между образующими грань икосаэдра атомами – $2,990$ Å. Расчет гессiana подтверждает отсутствие мнимых частот и устойчивость икосаэдрической конфигурации кластера. Система Ag_{13} стабильна: согласно расчетам, энергия связи на атом до-

стигает $27,4$ ккал/моль, что превышает значения для димера и тримера серебра.

Молекула диоксида. Равновесная структура молекулы лиганда (диоксидин) приведена на рис. 1.

В молекуле лиганда диоксида имеются две гидроксидные группы, причем оптимизированная молекулярная структура диоксида дополнительно стабилизирована двумя внутримолекулярными водородными связями длиной $1,91$ Å. Обе гидроксидные OH-группы могут быть задействованы при образовании комплекса с металлическим кластером. В ряде случаев многоатомный металлический кластер может также координироваться по атомам кислорода нитроксидных NO-групп.

Строение комплексов кластеров серебра с диоксидином

Комплекс Ag–Dx. Комплекс атома серебра с молекулой диоксида имеет структуру, в которой металл координирован с неподеленной электронной парой атома кислорода (рис. 2). Для комплекса **A**) расстояние Ag–O достигает $2,5$ Å, что значительно выше, чем типичная длина связи Ag–O (~ 2 Å), когда атом серебра замещает водород в спиртовой группе диоксида. Валентный угол C–O–Ag составляет $\sim 130^\circ$. Энергия диссоциации комплекса структуры **A** составляет $4,7$ ккал/моль. При этом наблюдается вызванное образованием комплекса искажение структуры молекулы диоксида: длины внутримолекулярных водородных связей изменяются на величину до $0,15$ Å. Для комплекса Ag–Dx взаимодействие атома Ag и молекулы диоксида слабо выражено, длина связи Ag–O составляет $\sim 2,85$ Å, угол C–O–Ag равен $\sim 170^\circ$, а значение энергии диссоциации равно $1,4$ ккал/моль. Фрагмент молекулы диоксида практически не искажен в комплексе структуры **B**.

Комплекс Ag_2 –Dx. Для комплексов диоксида с димером серебра атомы металла координированы по атомам кислорода гидроксильной и нитроксидной группе (рис. 3). В обоих случаях и для структуры комплекса **A**, и для структуры комплекса **B** димера серебра с молекулой диоксида, концевой атом кластера металла координируется лишь к одному из кислородных атомов, и расстояние «Ag–O» заметно короче ($2,369$ и $2,315$ Å для комплексов **A** и **B** соответственно), чем в комплексах атома серебра с молекулой диоксида Ag–Dx. Длины связей Ag–Ag ($2,594$ и $2,605$ Å) практически совпадают с аналогич-

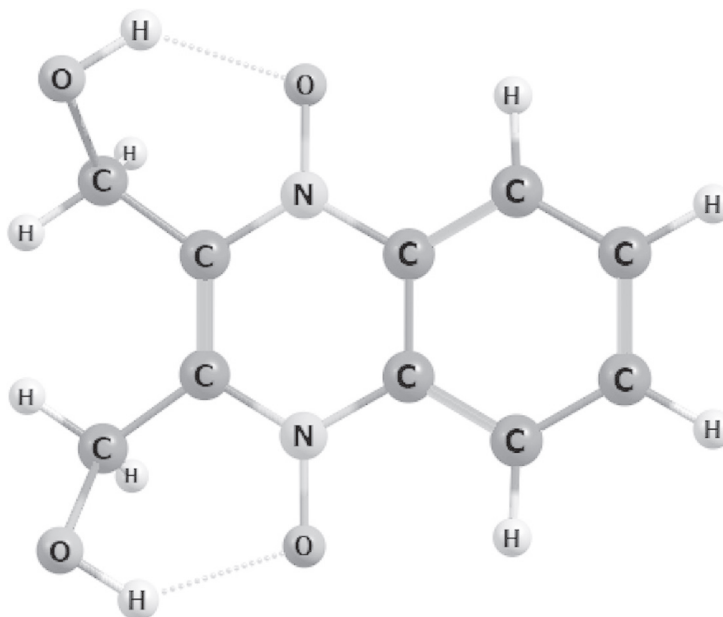


Рис. 1. Структура молекулы диоксидина

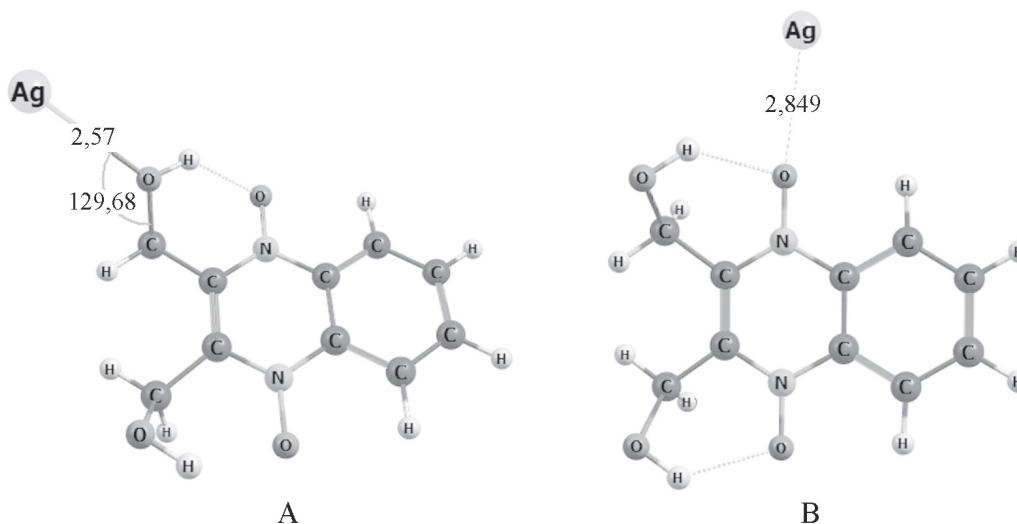


Рис. 2. Строение комплексов Ag–Dx структуры А и В

ным расстоянием в индивидуальном димере серебра (2,600 Å). Значения энергии диссоциации комплексов составляют 10,6 и 9,6 ккал/моль для комплексов структуры А и В соответственно, что намного выше, чем в системе с одним атомом серебра. Следует также отметить нарушение одной из внутримолекулярных водородных связей диоксидина для образования комплекса с димером серебра Ag_2 .

Комплекс Ag_3 –Dx. Строение комплексов диоксидина с кластером Ag_3 приведено на рис. 4. Наиболее стабильные структуры в случае фор-

мирования связей серебра как с гидроксильной группой, так и с нитроксидной, возникают при образовании двух связей Ag–O с двумя атомами Ag тримера Ag_3 . При сравнении аналогичных связей с комплексами Ag_2 –Dx длины связи Ag–O оказываются короче и составляют 2,256 и 2,254 Å для комплексов А и В соответственно. Положение атомов металла в комплексах тримеров серебра относительно молекулы диоксидина подобно положению димеров металла в структуре комплексов А и В, что выражается в сходстве углов Ag–O–C. Энергия диссоциа-

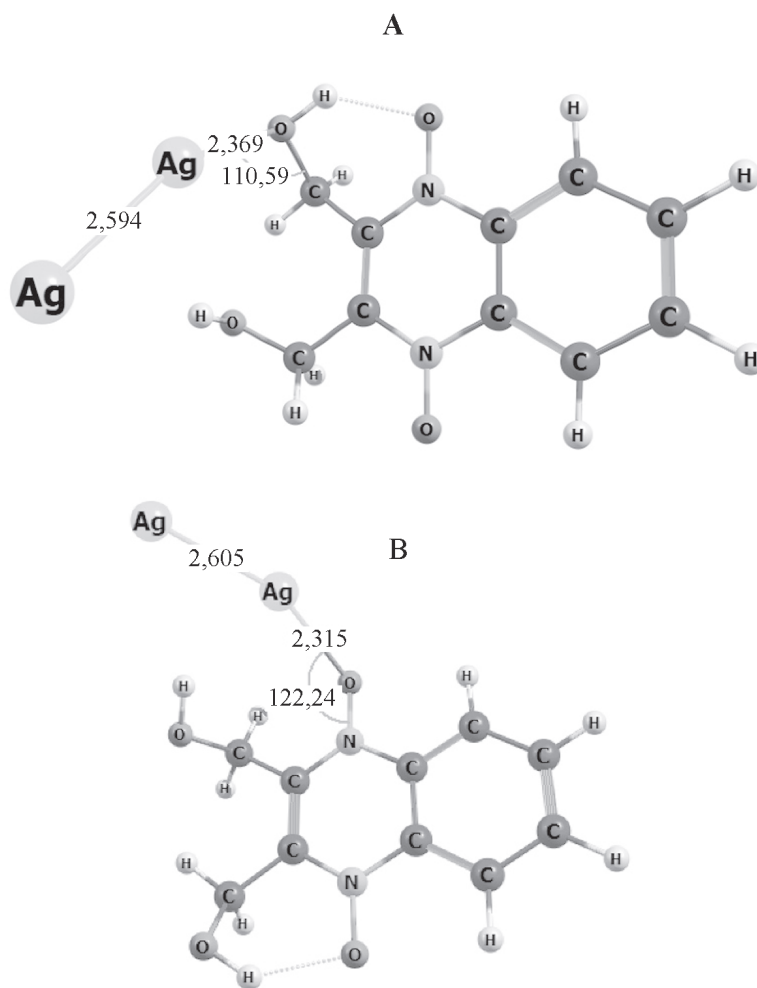


Рис. 3. Структура комплекса $\text{Ag}_2\text{-Dx}$ структуры **A** и **B**

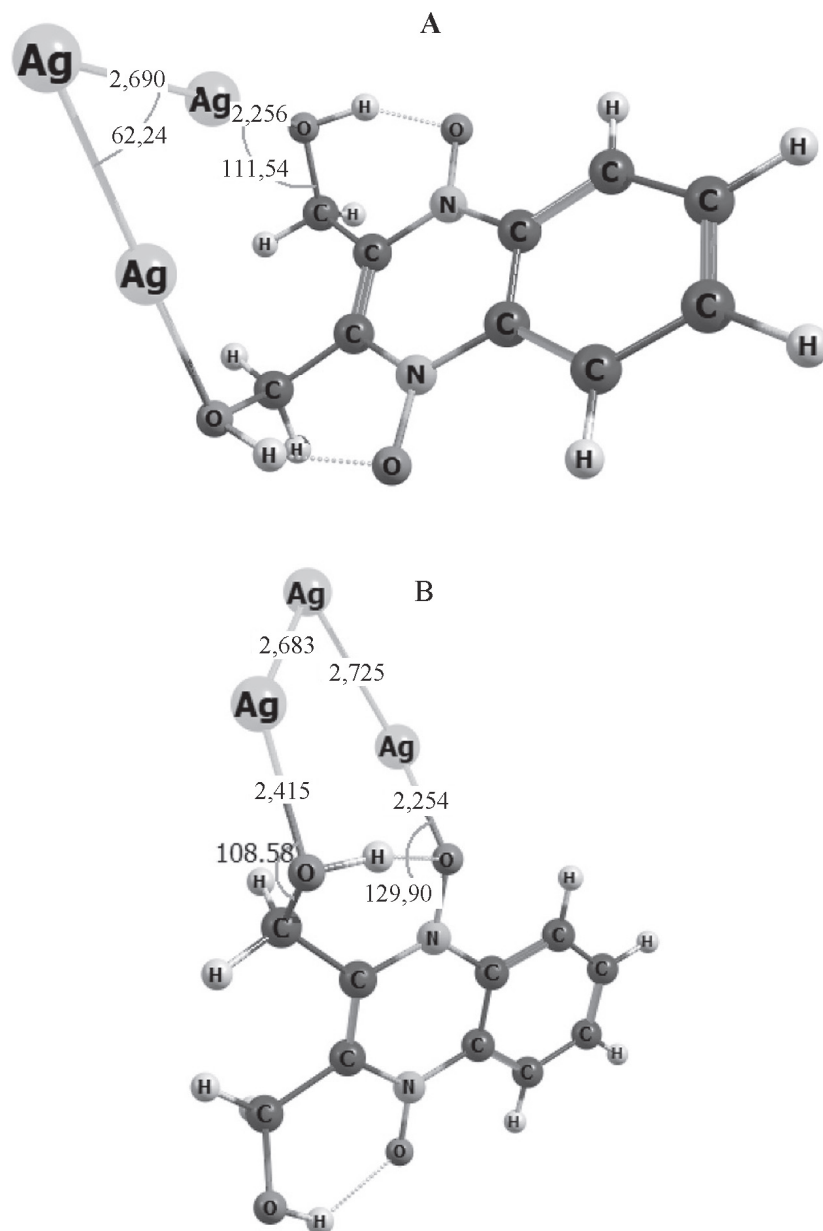
ции комплексов достигает 25,7 и 15,0 ккал/моль для случаев **A** и **B** соответственно. В отличие от комплексов диоксидина с димером серебра Ag_2 в комплексах диоксидина с тримером серебра Ag_3 обе внутримолекулярные водородные связи оптимизированной структуры молекулы диоксидина сохраняются, причем становятся короче, чем для индивидуальной молекулы лиганда.

Комплекс $\text{Ag}_{13}\text{-Dx}$. Структура комплекса $\text{Ag}_{13}\text{-Dx}$ приведена на рис. 5. Икосаэдр Ag_{13} мало искажен по сравнению с изолированным кластером серебра и координирован сразу по двум атомам кислорода гидроксидных групп. Длина связи Ag-O составляет 2,434 Å, а расстояние комплексов Ag-Ag , связанных с лигандом, достигает 3,1 Å. Энергия диссоциации комплекса составляет 19,5 ккал/моль. Таким образом, координация более жесткой структуры икосаэдрического кластера Ag_{13} к молекуле диоксидина становится менее выгодной, чем координация

тримера серебра Ag_3 . Вероятно, по этой же причине не было обнаружено стабильного комплекса $\text{Ag}_{13}\text{-Dx}$ с координацией молекулы лиганда по атомам кислорода нитроксидных N-O -групп.

Обсуждение результатов

Результаты расчетов убедительно показывают тенденцию координации небольших ($n = 1-2$) кластеров металла к одному из кислородных атомов молекулы диоксидинового лиганда. Для больших кластеров металла, начиная с $n = 3$, появляется тенденция к координации атомов металла по двум кислородным атомам гидроксильных групп молекулы диоксидина. Эту же тенденцию подтверждают расчеты системы с икосаэдрическим кластером Ag_{13} , где кластер металла координируется сразу по двум атомам кислорода молекулы диоксидина. Комплекс $\text{Ag}_3\text{-Dx}$ оказывается наиболее прочным с энергией диссоциации 25,7 ккал/моль, энергия дис-

Рис. 4. Строение комплексов $\text{Ag}_3\text{-Dx}$ структуры А и В

социации комплекса $\text{Ag}_{13}\text{-Dx}$ ниже и составляет 19,5 ккал/моль. Следует отметить, что в кластерах большого размера нельзя исключать возможность дополнительной координации атомов металла по атомам кислорода нитроксидных NO-групп молекулы диоксидина. Тенденции в строении комплексов сильно отличаются от исследованных нами ранее систем, в которых атом металла замещает атом водорода в гидроксильной группе [7].

Заключение

Методом функционала электронной плотности в варианте B3LYP5 рассчитаны струк-

туры малых кластеров серебра (Ag_n , $n = 1\text{--}3, 13$) и их комплексов с молекулами антибактериального препарата диоксидина (Dx). Установлено, что наиболее стабильными оказываются комплексы тримеров серебра Dx-Ag_3 и икосаэдрического кластера серебра Dx-Ag_{13} с энергией диссоциации 25,7 и 19,5 ккал/моль соответственно. Эти комплексы координируются сразу по двум кислородным атомам гидроксильных групп молекулы диоксидина. Показано различие полученных оптимизированных структур комплексов «серебро-диоксидин» с ранее изученными комплексами

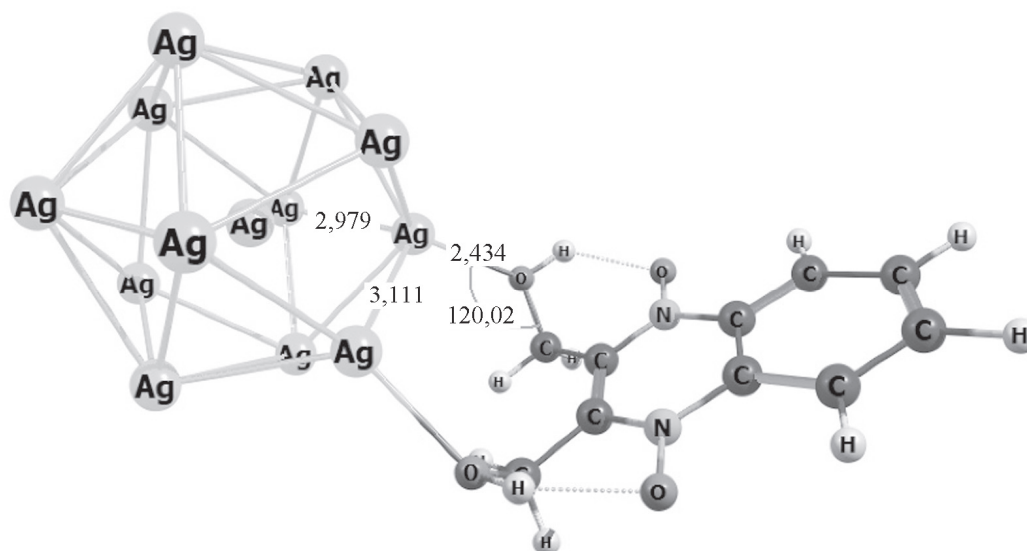


Рис. 5. Структура комплекса Ag₁₃-Dx

серебра с гидроксильными лигандами, для которых при взаимодействии происходит

вытеснение атома водорода гидроксильной группы лиганда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ipe D.S., Kumar P.T.S., Love R.M., Hamlet S.M. // *Front. Microbiol.* 2020. Vol. 11. P. 1074.
2. Ali M.R., Panikkanvalappil S.R., El-Sayed M.A. // *J. Am. Chem. Soc.* 2014. Vol. 136. P. 4464.
3. Zafar N., Uzair B., Mena F., Khan B.A., Niazi M.B.K., Alaryani F.S., Majrashi K.A., Sajjad S. // *Pharmaceutics.* 2022. Vol. 14. P. 1719.
4. Vernaya O.I., Shabatin V.P., Nuzhdina A.V., Shabatina T.I. // *Russ. Chem. Bull.* 2017. Vol. 66. P. 2152.
5. Khurana C., Sharma P., Pandey O.P., Chudasama B. // *J. Mater. Sci. Technol.* 2016. Vol. 32. P. 524.
6. Huh, A.J., Kwon, Y.J. // *J. Control. Release* 2011. Vol. 156. P. 128.
7. Ермилов А.Ю., Лукьянова Е.С., Громова Я.А., Шабатина Т.И. // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия.* 2018. Т. 59. № 5. С. 377.
8. Tshougreeff A.L., Darkhovskii M.B. // *Progress in Theoretical Chemistry and Physics.* 2006. Vol. 15. P. 451.
9. Janet J.P., Kulik H.J. // *Condensed Mat.-Materials Science.* 2017. Vol. 1702. P. 05771.
10. Compa P., Martin B. // *Advances in Inorganic Chemistry.* 2019. Vol. 78. P. 303.
11. Walaa H. El-Shwiniy, Manar A. Gamil, Sadeek A. Sadeek, Wael A. Zordok, Ahmed F. El-Faragy // *Applied Organometallic Chemistry.* 2020. Vol. 34, issue 8, e. 5696 (doi.org/ 10.1002/ aoc. 5696).
12. Eroshin A.V., Otlyotov A.A., Kuzmin I.A., Stuzhin P.A., Zhabanov Y.A. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23(2), 939 (https://doi.org/10.3390/ijms23020939).
13. EMSL Basis Set Library (https://bse.pnl.gov/bse/portal, https://www.basissetexchange.org).
14. Barca G.M.J. et al. GAMESS version 2022 R2, (https://www.msg.chem.iastate.edu/index.html).
15. Krasnov K.S., Filipenko N.V., Bobkova V.A., et al. // *Molekulyarnye postoyannye neorganicheskikh soedinenii: spravochnik (Molecular Constants of Inorganic Compounds: A Reference Book)*, Krasnov K.S., Ed., Leningrad, 1979.
16. Ellis A.M., Robles E.S.J., Miller T.A. // *Chem. Phys. Lett.* 1993. Vol. 201. P. 132.

Информация об авторах

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

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

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

Шабатина Татьяна Игоревна – 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, доктор хим. наук (tatyashabatina@yandex.ru).

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 05.06.2023;
одобрена после рецензирования 03.09.2023;
принята к публикации 02.10.2023.