

На правах рукописи

СОЛОВЬЕВ Виталий Петрович

**ТЕРМОДИНАМИКА СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ
КРАУН-ЭФИРОВ И ИХ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ И АЦИКЛИЧЕСКИХ
АНАЛОГОВ**

02.00.04 - физическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук

Москва - 2007

Работа выполнена в Институте физической химии и электрохимии
им. А. Н. Фрумкина Российской академии наук

Научный консультант: академик, профессор
Цивадзе Аслан Юсупович
Институт физической химии и электрохимии РАН

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук, профессор
Ролдугин Вячеслав Иванович
Институт физической химии и электрохимии РАН

доктор химических наук, профессор
Попов Константин Иванович
Московский государственный университет
пищевых производств

доктор химических наук, профессор
Багатурьянц Александр Александрович
Центр фотохимии РАН

Ведущая организация: Институт общей и неорганической химии
им. Н. С. Курнакова Российской академии наук

Защита диссертации состоится «__» _____ 2007 г. в «__» часов на
заседании диссертационного совета Д 002.259.02 в Институте физической химии
и электрохимии РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 31,
конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке химической литературы РАН
(119991, Москва, Ленинский проспект, 31).

Автореферат разослан «__» _____ 2007 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат химических наук

Н. П. Платонова

Актуальность темы исследования обусловлена развитием супрамолекулярной химии и применением ее технологий, важная ветвь которой – химия ионофоров. Несмотря на очень большой объем накопленных экспериментальных данных, касающихся оценок констант устойчивости комплексов макроциклических лигандов с протоном, катионами металлов и аммония в растворах, в этой области остаются актуальными следующие вопросы:

- оценка и прогнозирование констант устойчивости и энтальпий образования комплексов краун-эфиров, криптандов и подандов в зависимости от строения лиганда, при замене растворителя и при переходе от одного катиона к другому, что необходимо для конструирования ионофоров, обладающих заданной селективностью комплексообразования и определенной устойчивостью их комплексов для практических целей разделения и концентрирования химических форм и создания аналитических устройств;
- количественная мера селективности комплексообразования, когда в растворе образуются комплексы разнообразной стехиометрии с участием нескольких субстратов и рецепторов;
- не исследована устойчивость комплексов фосфорилсодержащих триподандов, ациклических аналогов криптандов, которые могут быть высокоселективными к жестким катионам металлов; слабо изучено влияние заместителей при азотных атомах аза-краун-эфиров на устойчивость их комплексов; практически отсутствуют оценки энтальпий образования комплексов фосфорилсодержащих макроциклов, оценки полезны для развития методов молекулярной механики;

Цель работы. Анализ и прогнозирование термодинамических величин ($\log K$, ΔG , ΔH и ΔS) и селективности комплексообразования краун-эфиров и их макроциклических и ациклических аналогов с катионами щелочных и щелочноземельных металлов и аммония в зависимости от строения лиганда, взаимодействующего с ним катиона и используемого растворителя.

Методы исследования. Калориметрия, потенциометрия, ИК и ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия, математическое моделирование и методы химической информатики.

Поставленная цель достигнута путем решения следующих задач:

— разработка экспертной системы по оценке и прогнозу термодинамических характеристик устойчивости супрамолекулярных комплексов в зависимости от строения лиганда, которая была бы основой информационной системы по созданию новых соединений с требуемыми комплексообразующими и/или экстракционными свойствами;

— используя информационную систему, построение прогностических моделей структура - свойство для расчета устойчивости супрамолекулярных комплексов и характеристик экстракционных равновесий; применение моделей для компьютерного скрининга создаваемых комбинаторных библиотек виртуальных соединений, что позволило бы предложить новые лиганды;

— систематическое экспериментальное исследование термодинамики комплексообразования краун-эфиров, аза-краун-эфиров, оксо-аза-краун-эфиров, фосфорилсодержащих макроциклических полиэфиров и подандов с катионами щелочных и щелочноземельных металлов и аммония в водных и органических

средах методом титрационной калориметрии с привлечением потенциометрии, ИК и ЯМР спектроскопии; анализ влияния взаимодействующих химических форм: молекул лиганда и растворителя, катиона и аниона соли на устойчивость и энтальпию образования супрамолекулярных комплексов.

— разработка подхода по количественному описанию влияния среды (растворителя) на устойчивость и энтальпию образования комплексов макроциклических лигандов с катионами металлов и аммония;

— разработка метода количественной оценки селективности комплексообразования для систем, содержащих конкурирующие равновесия и комплексы различной стехиометрии;

— развитие известных методов математического моделирования равновесий в растворах по оценке констант устойчивости по данным физико-химических методов и разработка методов обработки экспериментальных калориметрических данных;

— создание базы данных по константам устойчивости и энтальпиям образования комплексов циклических полиэфиров с катионами щелочных и щелочноземельных металлов в растворах, как компонента информационной системы по конструированию новых ионофоров; разработка под современные операционные системы Windows компьютерных средств и программ, реализующих информационную систему.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Применение к QSPR моделированию комплексообразующих и экстракционных свойств метода субструктурных молекулярных фрагментов, основанного на представлении молекулярного графа суперпозицией топологических фрагментов и на вычислении их вкладов в заданное свойство с использованием в качестве дескрипторов двух различных классов фрагментов последовательностей – всех или кратчайших путей и атомов с окружением с построением как линейных, так и нелинейных прогностических регрессионных уравнений, где надежность прогноза обеспечивается построением ряда статистически устойчивых моделей, позволяет прогнозировать указанные свойства в зависимости от строения лиганда с достаточной для практических целей точностью. Подход может использоваться для конструирования веществ с заданными комплексообразующими и экстракционными свойствами.

2. Установленные однопараметрические зависимости, связывающие факторы среды с константами устойчивости и энтальпиями образования комплексов, являются простыми количественными подходами по описанию и прогнозированию влияния различных растворителей на комплексообразование краун-эфиров и их аналогов с катионами металлов и аммония.

3. Устойчивостью и энтальпией образования комплексов аза-краун-эфиров можно управлять в широких пределах заменой атомов водорода NH-групп макроцикла.

4. Циклические и ациклические аналоги краун-эфиров и криптанов – фосфорилсодержащие макроциклы и поданды могут конкурировать с краун-эфирами по устойчивости комплексов и разнообразию в стехиометрии образующихся комплексов, что обеспечивает селективное комплексообразование

для разделения катионов металлов.

5. Предложенный общий подход для расчета селективности комплексообразования в случаях, когда в растворе образуются комплексы различных лигандов и разнообразной стехиометрии, позволяет фиксировать концентрационные интервалы реагентов для практического разделения металлов.

6. Разработанные компьютерные средства для исследования термодинамики комплексообразования краун-эфиров и их аналогов, включая базу данных **THECOMAC**, программу **ChemEqui** по расчету термодинамических величин из экспериментальных данных, экспертную систему **TRAIL** по моделированию взаимосвязи между структурой соединений и их свойствами, комбинаторный модуль **CombiLib** по генерации виртуальных химических структур и химические редакторы **EdChemS** и **EdiSDF** составляют информационную систему по созданию новых ионофоров с требуемыми свойствами.

Научная новизна. На основе компьютерных средств создана информационная система по конструированию новых соединений с требуемыми комплексообразующими и/или экстракционными свойствами. Впервые метод субструктурных молекулярных фрагментов применен к моделированию комплексообразующих и экстракционных свойств органических молекул. Построены количественные математические модели структура - свойство для прогнозирования констант устойчивости комплексов краун-эфиров, подандов и других органических лигандов с катионами Na^+ , K^+ , Cs^+ и Sr^{2+} в воде и органических средах, коэффициента распределения тяжелых металлов (U, Hg, In и Pt) и коэффициента разделения Am^{3+} и Eu^{3+} при экстракции подандами, амидами и полиазагетероциклическими лигандами из воды в органические среды. Количественно оценен макроциклический эффект краун-эфиров, как функция топологии лиганда и типа катиона. Построены комбинаторные библиотеки виртуальных лигандов. Предложены новые аза-краун-эфиры для связывания стронция, поданды и амиды для экстракции урана.

Обнаружена взаимосвязь свободной энергии комплексообразования или константы устойчивости со свободной энергией переноса катиона из воды в данный растворитель, которая позволяет предсказывать изменения устойчивости супрамолекулярных комплексов при смене растворителя для широкого ряда макроциклических лигандов и катионов. Показано, что влияние растворителя на устойчивость комплексов может быть описано также параметрами, характеризующими электронодонорную способность молекул среды.

Впервые исследованы и проанализированы величины констант устойчивости, энтальпий и энтропий комплексообразования нескольких десятков известных и вновь синтезированных краун-эфиров, их оксо-, аза-производных, фосфорилсодержащих макроциклов и подандов с катионами щелочных и щелочноземельных металлов и аммония в воде и органических растворителях.

Впервые предложено уравнение для расчета селективности комплексообразования для систем, содержащих большое число конкурирующих равновесий и комплексов различной стехиометрии.

Практическая ценность. Построены прогностические математические модели по оценке комплексообразующих свойств краун-эфиров, подандов и

экстракционных свойств фосфорилсодержащих подандов, моноамидов и полиазагетероциклических лигандов, которые найдут применение для практического конструирования ионофоров с заданными характеристиками. Сконструировано несколько лигандов, которые могут эффективно экстрагировать UO_2^{2+} и связывать Sr^{2+} .

Найдены взаимосвязи констант устойчивости комплексов и энтальпий комплексообразования с параметрами растворителей, позволяющие выполнять пересчет устойчивости и энтальпии комплексов при переходе от одной среды к другой (наиболее цитируемая работа по теме диссертации: *J. Org. Chem.* - 1996. - V.61, No. 16. - P. 5221-5226).

Обнаружены отдельные взаимосвязи между константами устойчивости комплексов разных катионов, позволяющие выполнять оценки устойчивости комплексов при смене катиона.

Измеренные величины констант устойчивости, энтальпий и энтропий комплексообразования и признанные рекомендуемыми справочными данными (Arnaud-Neu F., Delgado R., Chaves S. *Pure Appl. Chem.* - 2003. - V.75, N 1. - p. 71-102), найдут применение в практике очистки, извлечения и разделения веществ, в параметризации методов молекулярной механики и динамики.

Под современные операционные системы Windows разработаны компьютерные средства и программы: **ChemEqui** (13000 строк исходного кода) по моделированию равновесий в растворах и оценке констант устойчивости и сопутствующих величин из экспериментальных данных методов калориметрии, потенциометрии, кондуктометрии, ИК, УФ и ЯМР спектроскопии; база данных **THECOMAC** по термодинамике комплексообразования краун-эфиров с катионами щелочных и щелочноземельных металлов в растворах (на основе информационного содержания первой версии базы в "Итогах науки и техники" издана книга-справочник "Термодинамика комплексообразования солей щелочных и щелочноземельных металлов с циклическими полиэфирами", 374 стр.); экспертная система **TRAIL** (30300 строк исходного кода) по QSPR моделированию физических и химических свойств органических молекул с использованием субструктурных молекулярных фрагментов; редактор структурных формул **EdChemS** (10600 строк исходного кода) и редактор файлов структура - данные (SDF) **EdiSDF** (16000 строк исходного кода) с модулем подструктурного поиска. Редакторы являются составной частью базы данных IUPAC SC DB (<http://www.acadsoft.co.uk/>) по константам устойчивости комплексов металлов в растворах.

На основе программы **ChemEqui** по расчету термодинамических величин из экспериментальных данных, базы данных **THECOMAC**, экспертной системы **TRAIL** для поиска взаимосвязи между структурой соединений и их свойствами, комбинаторного модуля **CombiLib** по генерации химических структур и химических редакторов **EdChemS** и **EdiSDF** создана информационная система по конструированию новых соединений с требуемыми комплексообразующими и/или экстракционными свойствами. Компоненты системы вошли в информационную систему ISIDA (<http://infochim.u-strasbg.fr/recherche/isida/index.php>) по конструированию новых веществ. Разработан ряд

калориметрических методик по оценке равновесных констант и энтальпий образования слабых супрамолекулярных комплексов "хозяин-гость" и комплексов с водородной связью.

Вклад автора. Все включенные в диссертацию результаты получены, проанализированы и обобщены лично автором или при его непосредственном участии, им сформулирована цель исследования, поставлены задачи, выбраны методы их решения и сформулированы выводы.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на симпозиумах и конференциях, в частности: ULP Meeting Chemoinformatics in Europe (Obernai, France, 29 May to 1 June 2006); Междунар. конф. Физико-химические основы новейших технологий XXI века (Москва, 30 мая – 4 июня 2005); 15th Europ. Symp. on Structure-Activity Relationships and Molecular Modelling (Turkey, Istanbul, September 5-10, 2004); Chimimétrie 2003 (France, Paris, CNAM, 3-4 Décembre 2003); Междунар. конф. НТИ-2002 "Информац. общество, интеллект. обработка информации, информац. технологии" (Москва, 16-18 окт. 2002 г.); Meeting of Amer. Chem. Soc. (USA, San Francisco, May 2001); а также на семинарах: академика А. Ю. Цивадзе (Институт физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина РАН, 2005, 2006); академика М. В. Алфимова (Центр фотохимии РАН, февраль 2004); Prof. J.-M. Lehn (Laboratoire de Chimie Supramoléculaire, Louis Pasteur Université, Strasbourg, FRANCE, March-June 1998); Prof. G. Wipff (Laboratoire de la Modélisation et de Simulations Moléculaires, Université Louis Pasteur, Strasbourg, FRANCE, 1998 - 2002); Profs. L. and G. Pettit (Academic Software, UK, December 2000); Prof. A. Varnek (Laboratoire d'Infochimie, Université Louis Pasteur, Strasbourg, FRANCE, 2002 - 2007).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 109 работ, в том числе 63 статьи, 1 книга, 1 изобретение, тезисы 44 докладов.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 350 страницах машинописного текста, включая 52 таблицы, 68 рисунков, 35 страниц списка литературы. Состоит из введения, анализа состояния исследований в предметной области, 9 глав собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, включающего 496 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Во введении обоснована актуальность темы исследования и сформулирована цель работы, определены задачи, которые необходимо решить для достижения поставленной цели, показана научная новизна и практическое значение полученных результатов.

1. СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ТЕРМОДИНАМИКИ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ КРАУН-ЭФИРОВ И ИХ АНАЛОГОВ.

Проведен анализ литературных данных в области изучения термодинамики супрамолекулярных комплексов макроциклических лигандов и их ациклических аналогов. На основе рассмотренного материала сформулирована цель,

определены задачи и представлена логическая структура диссертационной работы.

2. КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ КРАУН-ЭФИРОВ СО ЩЕЛОЧНЫМИ КАТИОНАМИ: ИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА И QSPR МОДЕЛИРОВАНИЕ КОНСТАНТ УСТОЙЧИВОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СУБСТРУКТУРНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ФРАГМЕНТОВ.

2.1. Информационная система ISIDA¹.

Для моделирования и прогнозирования комплексообразующих и экстракционных свойств органических лигандов совместно с проф. А. А. Варнеком (Лаборатория химической информатики, Университет Луиса Пастера, Страсбург, Франция) разработана информационная система ISIDA (In Silico Desing and Data Analysis). ISIDA представляет собой ансамбль программно-информационных средств, включая экспертную систему для построения количественных моделей "структура – свойство", комбинаторный модуль по созданию библиотек виртуальных соединений и редакторы химических структурных формул и данных. Экспертная система строит регрессионные модели взаимосвязи между структурой соединений и их свойствами, используя информацию, собранную в базе данных. Модели применяются для прогнозирования свойств соединений из виртуальных библиотек, генерируемых с помощью комбинаторного модуля. Соединения с предсказанными оптимальными свойствами могут быть синтезированы и исследованы экспериментально, в свою очередь, обеспечивая базу данных и экспертную систему новой информацией.

2.2. Метод субструктурных молекулярных фрагментов. Компьютерные программы TRAIL, CombiLib, EdChemS и EdiSDF информационной системы.

В качестве платформы экспертной системы используется метод субструктурных молекулярных фрагментов (СМФ). Метод основан на представлении молекулярного графа суперпозицией фрагментов и на вычислении их вкладов в заданное свойство. Определены два класса фрагментов: "последовательности" (I) и "атомы с окружением" (II). Для каждого класса установлены три подтипа: АВ, А и В. Для фрагментов I они представляют все или кратчайшие топологические пути между каждой парой атомов в молекуле - последовательности атомов, соединенные химическими связями, где во внимание принимаются только типы атомов (А) или только типы связей (В) или и те и другие учитываются вместе (АВ). Для каждого подтипа путей определено минимальное (n_{min}) и максимальное (n_{max}) число составляющих цепочку атомов. Для фрагментов I(АВ, $n_{min} - n_{max}$), I(А, $n_{min} - n_{max}$) и I(В, $n_{min} - n_{max}$) учитываются все промежуточные пути, включающие n атомов ($n_{min} \leq n \leq n_{max}$), см. рис. 2.1. В алгоритме заложены граничные величины $n_{min} \geq 2$ и $n_{max} \leq 15$. В молекулярном

¹ Исследования по разработке информационной системы ISIDA и моделирование структура – свойство выполнены совместно с Prof. A. Varnek (Laboratoire d'Infochimie, Université Louis Pasteur, Strasbourg, FRANCE; <http://infochim.u-strasbg.fr/recherche/isida/index.php>).

графе можно пометить реакционные центры или центры координации. В этом случае используются выборочные пути, каждый из которых включает хотя бы один помеченный атом. “Атом с окружением” представляет собой фрагмент, включающий выбранный атом и его ближайшие соседние атомы и связи $\Pi(\mathbf{AB})$, только атомы $\Pi(\mathbf{A})$ или только связи $\Pi(\mathbf{B})$. Гибридизация атомов может учитываться для обоих классов фрагментов. В методе заложена фрагментация по Бенсону: некоторые химические группы (C=O, C=S, C≡N, NO₂, N=O, S=O, SO₂, P=O) рассматриваются как увеличенные атомы. Водородные атомы могут быть учтены или опущены в вычислениях. В методе определены 19 типов химических связей, включая 7 типов обычных химических связей (простая, двойная, тройная в цикле и цепи и ароматическая), 3 типа координационных связей и 9 типов динамических связей для описания химических реакций. В последнем случае используется *конденсированный граф реакции*, вершины которого представляют атомы реагентов и продуктов реакции, а ребра – обычные химические связи и динамические, изменяющиеся в процессе реакции. Количественно моделируемое свойство Y рассчитывается по вкладам фрагментов, используя линейные относительно искомым коэффициентов регрессионные уравнения:

$$Y = a_0 + \sum_i a_i X_i + \Gamma, \quad (2.1)$$

$$Y = a_0 + \sum_i a_i X_i + \sum_i b_i (2X_i^2 - 1) + \Gamma, \quad (2.2)$$

$$Y = a_0 + \sum_i a_i X_i + \sum_{i,k} b_{ik} X_i X_k + \Gamma, \quad (2.3)$$

где a_i и b_i (b_{ik}) - вклады фрагментов, X_i - число фрагментов i -го типа, a_0 – свободный член, который может быть исключен. Дополнительный член $\Gamma = \sum_m a_m X_m$ может использоваться, чтобы описать любую специфичную особенность соединения, используя “внешние” дескрипторы X_m (например, топологические, электронные и др.); по умолчанию $\Gamma = 0$. Используя метод сингулярного разложения, вычисляются вклады a_i и b_i (b_{ik}) для набора n веществ обучающей выборки с известными величинами свойства Y_{exp} , минимизируя сумму $\sum (Y_{exp} - Y_{calc})^2$, где свойство Y_{calc} рассчитывается по соответствующему уравнению (2.1), (2.2) или (2.3). Уравнение (2.1) представляет собой расчет Y по аддитивным вкладам фрагментов, а уравнения (2.2) и (2.3) – по аддитивно-мультипликативным вкладам. При этом в уравнении (2.2) вклад каждого фрагмента представлен первыми тремя слагаемыми ряда Чебышева с учетом мультипликативного вклада от каждого фрагмента, а в уравнении (2.3) добавлен

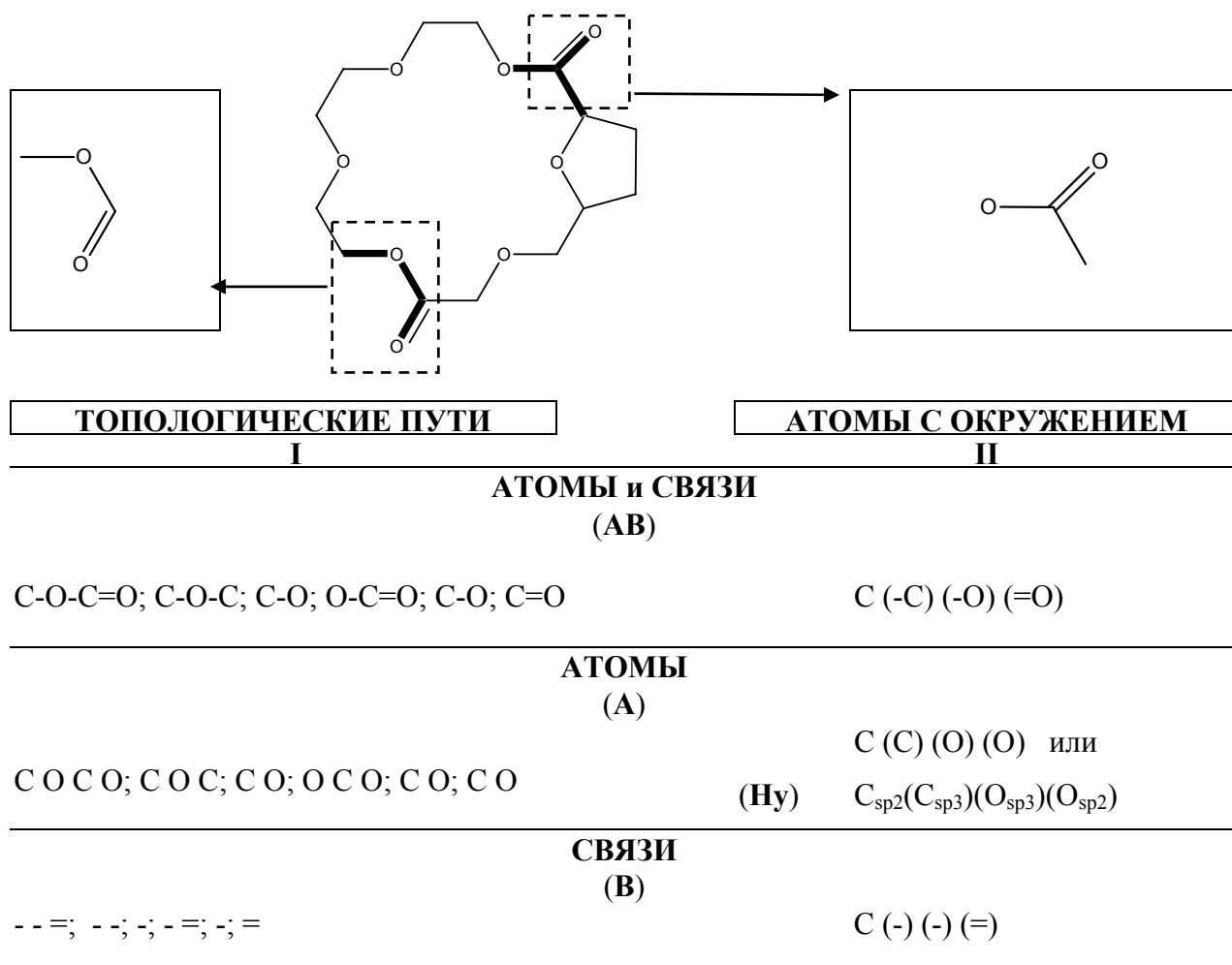


Рис. 2.1. Различные типы субструктурных молекулярных фрагментов: кратчайшие топологические пути (I) и атомы с окружением (II). Оба типа фрагментов могут включать атомы и связи (AB), только атомы (A) или только связи (B). Сверху вниз: последовательности (I) соответствуют наборам фрагментов I(AB, 2-4), I(A, 2-4) и I(B, 2-4), включая кратчайшие пути между каждой парой атомов. Атомы с окружением II(Hy) соответствуют атомному окружению II(A) с учетом гибридизации атомов.

перекрестный член $X_i X_k$ ($i \neq k$) для учета этого вклада от разных фрагментов. Вклады фрагментов, как подогнанные коэффициенты уравнений (2.1) - (2.3) на стадии обучения, затем используются для предсказания свойства Y новых веществ и/или соединений тестируемой (контрольной) выборки и/или виртуальных веществ, построенных или взятых из комбинаторных библиотек. Используется *трехступенчатая* процедура отбора переменных для уравнений (2.1) – (2.3). На первой *фильтрующей стадии* исключаются переменные, которые либо имеют низкий коэффициент корреляции со свойством, либо высокий коэффициент корреляции с другой, уже выбранной для уравнения переменной. Для обучающего набора молекул могут быть исключены редкие фрагменты: фрагмент включается в начальный набор дескрипторов, если он встречается в заданном числе молекул. Если несколько фрагментных дескрипторов являются *сцепленными*, т. е. встречаются в молекулах обучающей выборки в одном и том же соотношении, то такая группа фрагментов образует новую переменную.

Предварительный выбор переменных проводится по алгоритмам отбора по одной, две или три переменных X_i , X_j и X_k , обеспечивающих максимальный коэффициент корреляции $R_{y,i}$, $R_{y,ij}$ или $R_{y,ijk}$ с остаточным свойством $Y_{exp} - Y_{calc}$. Отбирается от $0.1n$ до $0.9n$ переменных, где n – число молекул в обучающей выборке. *Финальное пошаговое сокращение* переменных выполняется согласно t -тесту. На каждом шаге исключается переменная с наименьшей величиной $t = a_i/\Delta a_i$ ($b_i/\Delta b_i$), которая ниже табличной величины t_0 критерия Стьюдента для $(n-k)$ числа степеней свободы на данном уровне значимости, где Δa_i (Δb_i) – стандартное отклонение, k - число рассчитываемых параметров. Процедура повторяется до тех пор, пока не достигнуто условие $t \geq t_0$ для каждой оставшейся переменной или заданное пользователем число переменных. На стадии обучения строится до 1276 моделей структура - свойство, используя уравнения (2.1) - (2.3) и 319 типов фрагментных дескрипторов. Наилучшие модели выбираются на основе прогностических критериев процедур скользящего контроля. В использовании метода **СМФ** реализовано построение *консенсус модели*. Отбирается M наилучших моделей, для которых коэффициент корреляции скользящего контроля Q^2 выше некоторой пороговой величины $Q^2 \geq Q^2_{lim}$, где значение $Q^2_{lim} \geq 0.6$ задается пользователем. Затем прогнозируемое свойство вычисляется для каждого тестируемого и/или сконструированного соединения, как среднее арифметическое величин, рассчитанных по M моделям, исключая резко выделяющиеся спрогнозированные величины.

Метод **СМФ** для QSPR моделирования реализован в компьютерной программе **TRAIL**. Размер исполняемого файла trail.exe - около 2.3 мегабайт. **TRAIL** использует две разработанные вспомогательные программы: **MolFrag** (6500 строк исходного кода) для вывода детальной информации о фрагментах модели и **VSS** (Variable Selection Suite, 12000 строк исходного кода), где реализовано несколько алгоритмов предварительного отбора переменных. Модуль **CombiLib** разработан для генерации комбинаторных библиотек виртуальных соединений, используя структуры Маркуша. Редактор **EdChemS** служит для работы с 2D структурными формулами соединений, используя формат MDL MOL. Помимо информационной системы ISIDA, он также используется для визуализации лигандов, процедур структурного поиска в базах данных IUPAC Stability Constants Database и **THECOMAC** (см. главу 10). Редактор **EdiSDF** позволяет подготовить файл в формате MDL SDF, содержащий структурные формулы веществ и соответствующие качественные и количественные данные для моделирования.

2.3. Комплексообразование краун-эфиров со щелочными катионами: QSPR моделирование констант устойчивости и количественная оценка макроциклического эффекта.

Выполнено моделирование и прогнозирование констант устойчивости комплексов краун-эфиров с катионами Na^+ , K^+ и Cs^+ в MeOH методом **СМФ**. Для этого в рамках метода реализован подход по оценке макроциклического эффекта для 69 (Na^+), 123 (K^+) и 31 (Cs^+) краун-эфиров с размером макроцикла от 12 до 36

атомов.

2.3.1. Подготовка данных для моделирования.

Для построения регрессионных моделей, связывающих константы устойчивости $\log K$ с вкладами фрагментов, использовались экспериментальные величины $\log K$ для 60 (Na^+), 113 (K^+) и 27 (Cs^+) комплексов (M^+)L ($\text{M} = \text{Na}, \text{K}, \text{Cs}$) краун-эфиров в метаноле при 298 К, критически отобранные из базы данных THECOMAS (см. раздел 10). Эти данные включают "регулярные" краун-эфиры с различным размером макроцикла $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-)_n$ ($n = 4-12$), их бензо, дибензо, циклогексил, дициклогексил, нейтральные лариатные производные и несколько "нерегулярных" краун-эфиров (рис. 2.2). В обучающих наборах данных значения $\log K$ варьируются от 1.32 до 4.36 (Na^+), от 1.30 до 6.07 (K^+) и от 0.80 до 5.01 (Cs^+). Тестирование моделей выполнено с использованием 9 (Na^+), 10 (K^+) и 5 (Cs^+) комплексов (M^+)L краун-эфиров, для которых величины $\log K$ варьировались от 1.35 до 4.17 (Na^+), от 1.36 до 5.89 (K^+) и от 1.73 до 4.58 (Cs^+).

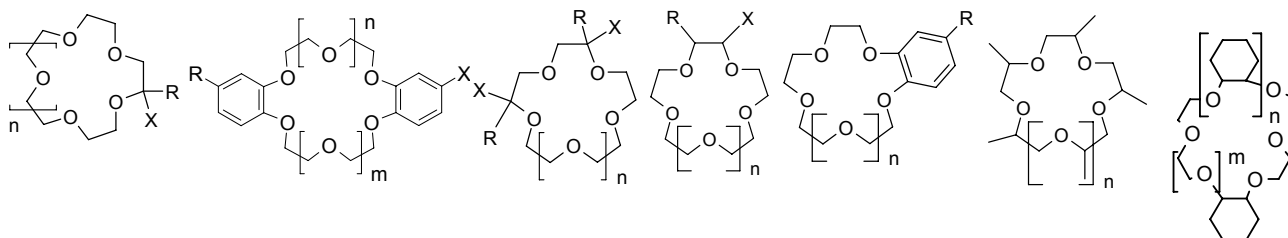


Рис. 2.2. Формулы основных групп краун-эфиров, используемых для моделирования констант устойчивости комплексов (M^+)L методом **СМФ**.

2.3.2. Результаты моделирования устойчивости комплексов (M^+)L катионов Na^+ , K^+ и Cs^+ с краун-эфирами.

Комплексы краун-эфиров обладают повышенной устойчивостью относительно их ациклических аналогов, которую характеризуют как *макроциклический эффект* (*ME*) и определяют как разность ($\delta \log K$) между константами устойчивости комплексов краун-эфира ($\log K_{CE}$) и его ациклического аналога ($\log K_{acycl}$). Для учета *ME* в уравнения (2.1) - (2.3) метода **СМФ** использовано дополнительное слагаемое $\Gamma = a_{cycl} X_{cycl}$, где X_{cycl} - дескриптор цикличности, являющийся целым числом, a_{cycl} - его вклад в величину $\log K$. Значения параметров a_{cycl} и X_{cycl} оптимизировали в два этапа. Сначала более простые расчеты выполнены на наборе данных, содержащем незамещенные регулярные краун-эфиры $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-)_m$, $m = 4-12$. Полученные числа X_{cycl} использовались в оптимизации X_{cycl} и a_{cycl} для нерегулярных 14-краун-4, 18-краун-5, 19-краун-6, 20-краун-6, 21-краун-6, 25-краун-8 и их производных на всей обучающей выборке.

На стадии обучения для каждого катиона было отобрано по три лучших модели (табл. 2.1). Модели построены на основе линейного уравнения (2.1) и имеют коэффициенты корреляции $R^2 > 0.9$ (Na^+ , K^+) и 0.95 (Cs^+). Выбор переменных (молекулярных фрагментов) выполнен согласно *t*-тесту (см. раздел 2.2). Модели имеют высокие значения коэффициента корреляции скользящего контроля Q^2 от 0.82 до 0.90. Стандартные отклонения моделей (*s* от 0.21 до 0.32) -

величины такого же порядка, как типичные расхождения в результатах различных экспериментальных методов по измерению $\log K$. Средние арифметические величины лучших моделей (консенсус модели, см. раздел 2.2) обеспечивают еще большее согласие расчетов с экспериментом: $R^2 = 0.936 - 0.976$ и $s = 0.17 - 0.25$ для линейной корреляции между расчетными, арифметическими средними трех лучших моделей, и экспериментальными величинами $\log K$ (рис. 2.3).

Для комплексов $(\text{Na}^+)\text{L}$ модели получены с использованием фрагментов **II(Нy)**, **II(AB)**, представляющих собой атомы с окружением, и **I(AB, 4-5)**, являющихся кратчайшими путями из атомов и связей длиной от 4 до 5 атомов (табл. 2.1). Для комплексов $(\text{K}^+)\text{L}$ в полученных уравнениях в качестве дескрипторов используется подсчет количеств различных атомов с окружением с учетом их гибридизационного состояния **II(Нy)**, а также - кратчайших путей из атомов и связей **I(AB, 3-5)** и **I(AB, 4-5)** соответственно длиной от 3 до 5 и от 4 до 5 атомов (табл. 2.1). В случае комплексов $(\text{Cs}^+)\text{L}$ в качестве независимых переменных использован подсчет количеств длинных фрагментов **I(AB, 5-5)** или **I(A, 5-6)** и более коротких фрагментов **I(AB, 2-4)**. Вклады фрагментов (рис. 2.4), являющиеся коэффициентами соответствующих уравнений, позволяют не только рассчитать величину $\log K$ какого-либо краун-эфира, но оценить и комплексообразующую эффективность химических групп и частей молекул.

Таблица 2.1.

Моделирование констант устойчивости ($\log K$) комплексов $(\text{M}^+)\text{L}$ ($\text{M} = \text{Na}, \text{K}$ и Cs) краун-эфиров (L) в MeOH при 298 К методом **СМФ**. Статистические характеристики лучших моделей, используя различные типы фрагментов ^a.

№ тип фрагментов	статистические характеристики моделей						
	k	R^2	F	s	Q^2	s_{PRESS}	$R_H, \%$
Комплексы $(\text{Na}^+)\text{L}$							
1 II(Нy)	12	0.941	69.4	0.21	0.884	0.29	5.97
2 I(AB, 4-5)	14	0.938	53.2	0.22	0.873	0.33	6.13
3 II(AB)	11	0.923	59.1	0.24	0.854	0.33	6.79
Комплексы $(\text{K}^+)\text{L}$							
4 I(AB, 3-5)	19	0.934	73.5	0.28	0.886	0.38	7.24
5 I(AB, 4-5)	19	0.934	73.9	0.28	0.901	0.35	7.23
6 II(Нy)	14	0.912	78.8	0.32	0.815	0.46	8.35
Комплексы $(\text{Cs}^+)\text{L}$							
7 I(AB, 5-5)	9	0.969	69.8	0.23	0.874	0.43	5.27
8 I(A, 5-6)	8	0.963	70.3	0.24	0.889	0.41	5.74
9 I(AB, 2-4)	9	0.958	51.3	0.26	0.889	0.44	6.11

^a Модели получены на основе уравнения (2.1) и фрагментов, отобранных с помощью t -теста. Статистические характеристики моделей: k - число оцененных параметров (a_0, a_i и a_{cycl}), коэффициент корреляции (R), критерий Фишера (F), стандартное отклонение (s), коэффициент корреляции (Q) и стандартное отклонение (s_{PRESS}) скользящего контроля, фактор Гамильтона (R_H). Число соединений в обучающей выборке: 60 (Na^+), 113 (K^+) и 27 (Cs^+).

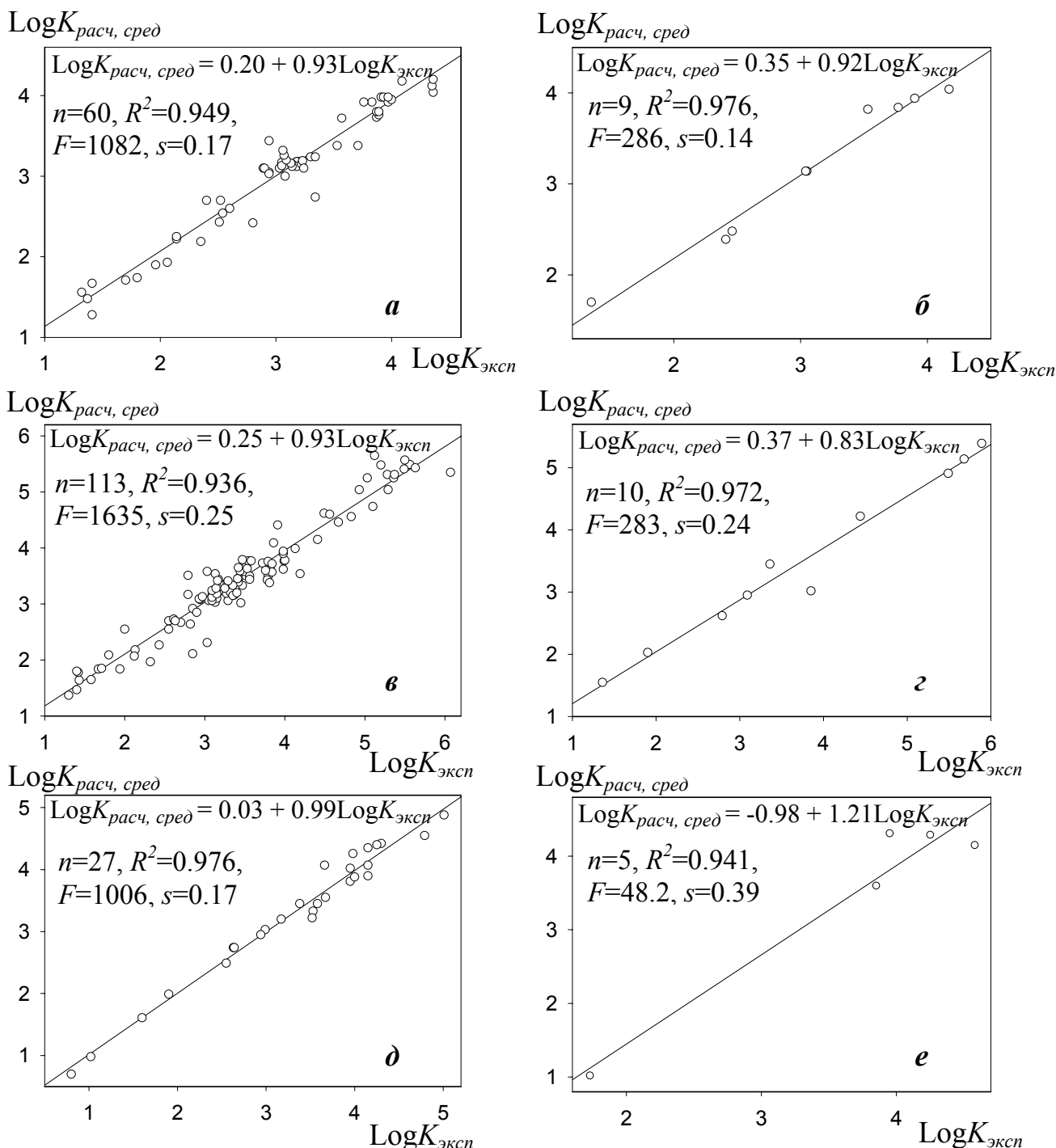


Рис. 2.3. Моделирование констант устойчивости $\log K$ комплексов $(M^+)L$ краун-эфиров (L) с Na^+ (а, б), K^+ (в, г) и Cs^+ (д, е) в MeOH при 298 К методом СМФ. Линейная корреляция между расчетными (арифметическими средними трех лучших моделей, табл. 2.1) и экспериментальными величинами $\log K$ для обучающих наборов данных (слева) и тестируемых наборов данных (справа).

Лиганды для тестирования моделей выбраны случайным образом из исходных данных, соответствующих краун-эфирам с различными заместителями и размером полости макроцикла. Эти соединения не использовались при построении моделей. Для комплексов $(\text{Na}^+)L$ прогностические расчеты выполнены для 9 краун-эфиров с алкильными, бензильными и полиэфирными заместителями и различным размером макроцикла от 12 до 27 атомов в кольце.

Набор тестируемых данных для комплексов $(K^+)L$ содержал 10 краун-эфиров с алкильными, фенильными, карбонильными и полиэфирными заместителями и размером полости от 12 до 30 атомов. Прогноз констант устойчивости комплексов $(Cs^+)L$ проведен на 5 тестируемых лигандах – производных 16-краун-5, 18-краун-6, 24-краун-8 и 30-краун-10. В случае Na^+ и K^+ 4 лиганда: 18-краун-5, метил-15-краун-5, метил-18-краун-6 и диметил-18-краун-6 впервые экспериментально изучены в настоящей работе, чтобы проверить, что метод **СМФ** воспроизводит заметные изменения величин $\log K$, которые соответствуют незначительным изменениям строения краун-эфиров. Сравнение спрогнозированных и экспериментальных величин показывает, что все модели хорошо воспроизводят экспериментальные данные: $R^2 = 0.966 - 0.969$ и $s = 0.15 - 0.16$ (Na^+), $R^2 = 0.954 - 0.975$ и $s = 0.21 - 0.30$ (K^+), $R^2 = 0.896 - 0.971$ и $s = 0.29 - 0.52$ (Cs^+) для корреляции $\log K_{расч.} = a + b \log K_{эксп.}$ между экспериментальными и расчетными величинами $\log K$ тестируемого набора данных. Характеристики линейной корреляции между расчетными, средними арифметическими трех лучших моделей, и экспериментальными величинами $\log K$ демонстрируют хорошую прогностическую способность моделей для данного класса лигандов

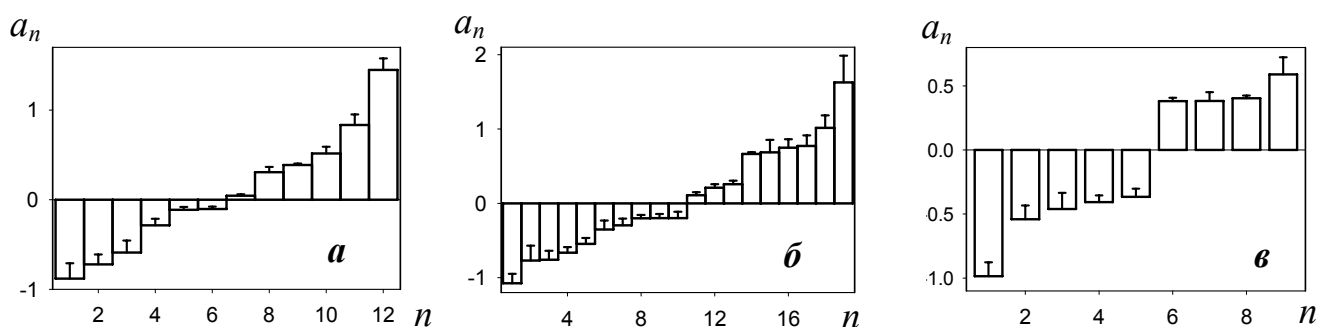


Рис. 2.4. Моделирование констант устойчивости комплексов $(M^+)L$ краун-эфиров (L) с Na^+ (**а**), K^+ (**б**) и Cs^+ (**в**) в MeOH при 298 К методом **СМФ**. Вклады фрагментов (a_n) в константу устойчивости $\log K$ для линейных (2.1) моделей на основе фрагментов: **II(Нy)** (**а**), **I(AB, 3-5)** (**б**) и **I(AB, 5-5)** (**в**). Номера (n) соответствуют следующим фрагментам: **а**) $N(C'C)$ (1); $C(C'C'C'B)$ (2); $C(C_B)$ (3); $C(O)$ (4); $C_B(C_B'C_B)$ (5); $C(C)$ (6); $O(C'C)$ (7); $O(C'C_B)$ (8); a_{cycl} (9); $C_B(C'C_B'C_B)$ (10); $C(C'C'C'O)$ (11); a_0 (12); **б**) $C-C-O-C-C$ (1); $C-O-C-C-O$ (2); $O-C-C=O$, $C-O-C-C=O$ (3); $C-C-O-C^*C$, $C-C-O-C^*C^*C$ (4); $O-C-C-C-O$ (5); $Br-C-C$, 2 $Br-C-C-C$, $Br-C-C-O$, $Br-C-C-C-O$, $Br-C-C-O-C$ (6); $C-C=O$ (7); $C-C-C-C$ (8); $C-C-C^*C$ (9); $C-C-O$ (10); $C-C-C-O-C$ (11); $C-C-C$ (12); $C-C^*C$ (13); a_{cycl} (14); $O-C-C-C=O$, $1/2 O=C-C-C=O$ (15); $C^*C^*C^*C-O$ (16); $C-C-O-C$ (17); a_0 (18); $O-C-C-O$ (19); **в**) $C-O-C-C=O$ (1); $C-C-C-C=O$ (2); $C-C^*C-O-C$; $C-C^*C^*C-C$; 3 $C-C-C^*C-O$ (3); $C-C-O-C-C$ (4); $C-C-O-C^*C$ (5); $C-O-C-C-O$ (6); $C-C-C-C-O$ (7); a_{cycl} (8); $C-O-C^*C-O$; $C^*C^*C^*C-O$; 2 $C-O-C^*C^*C$ (9). Обозначения фрагментов: $N(C'C)$ - атом N_{sp3} связан с двумя атомами C_{sp3} и атомом водорода по умолчанию; $C_B(C_B'C_B)$ – ароматический атом углерода в бензольном кольце; $O(C'C)$ – эфирный атом кислорода O_{sp3} связан с двумя атомами C_{sp3} ; $C-C$, $C=O$ и C^*C – кратчайшие пути с одинарной, двойной и ароматической связью соответственно. 'т'-образные линии - стандартные отклонения Δa_n .

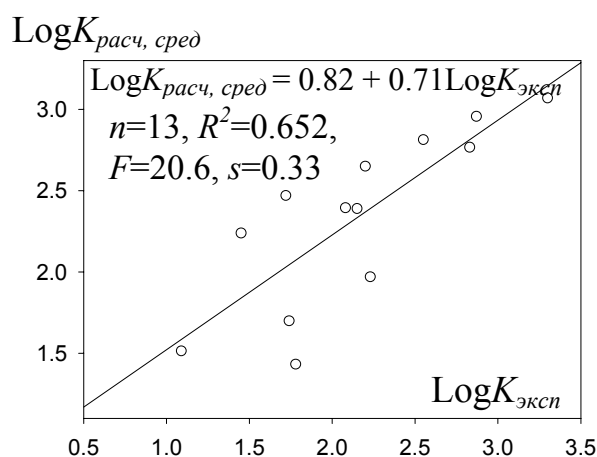


Рис. 2.5. Линейная корреляция между расчетными, средними арифметическими трех лучших моделей, и экспериментальными величинами $\log K$ для комплексов $(\text{K}^+)\text{L}$ внешнего тестируемого набора ациклических глимов и этиленгликолей (L).

(рис. 2.3). Т. е. способ повысить надежность прогнозов расчетом средних предсказанных величин для серии моделей (консенсус модель, см. раздел 2.2) оказывается оправданным, позволяя сгладить отдельные неточности моделей и оценить стандартные отклонения величин $\log K_{\text{расч}}$. Могут ли вклады фрагментов, определенные на массиве макроциклических ионофоров, использованы для оценки термодинамических параметров комплексов, образованных их ациклическими аналогами? Величины $\log K$ для этих соединений могут быть рассчитаны, используя полученные модели и полагая $a_{\text{cycl}} = 0$, чтобы исключить вклад макроциклического эффекта (см. выше). Такие прогностические расчеты выполнены на *внешнем тестируемом* наборе 13 ациклических глимов и этиленгликолей, для которых экспериментальные величины $\log K$ комплексов $(\text{K}^+)\text{L}$ в MeOH при 298 K извлечены из базы данных IUPAC SC DB. Предсказанные константы устойчивости хорошо коррелируют с соответствующими экспериментальными значениями (рис. 2.5).

2.3.3. Вклад макроциклического эффекта в комплексообразование катионов металлов с краун-эфирами.

В моделях вклад ME в $\log K$ учтен слагаемым $\Gamma = a_{\text{cycl}}X_{\text{cycl}}$. Расчеты показали, что параметра a_{cycl} является функцией катиона M^+ , но не краун-эфира. Три лучшие модели дали следующие средние оценки a_{cycl} : 0.389 ± 0.004 (Na^+), 0.678 ± 0.004 (K^+) и 0.345 ± 0.010 (Cs^+). Дескриптор цикличности X_{cycl} характеризует *средний ME* ($\delta \log K = a_{\text{cycl}}X_{\text{cycl}}$) для семейства краун-эфиров, которые имеют одинаковый макроциклический остов. ME достигает максимальных значений в случае остова 18K6 для Na^+ и K^+ и остовов 18K6 и 21K7 для Cs^+ (табл. 2.2). Краун-эфиры с остовом 18K5 проявляют заметный макроциклический эффект при комплексообразовании с Na^+ и K^+ , с остовами 33K11 и 36K12 – при комплексообразовании с K^+ , в то время как макроциклы с остовами 12K4, 14K4 и 20K6 имеют незначительный макроциклический эффект. Низкий ME для 18K5 и его отсутствие для молекул с остовом 20K6, полость макроцикла которых лишь незначительно отличается от лучшего в этом ряду лиганда 18K6, свидетельствует о том, что не только размер макроцикла, но и регулярность составляющих цикл

конструктивных фрагментов $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ представляет очень важную характеристику эффективного связывания катиона металла краун-эфирами. В зависимости от заместителей относительный вклад ME в $\log K$ (ΔG) составляет десятки процентов. ME краун-эфиров позволяет оценить устойчивость комплексов соответствующих ациклических ионофоров, и наоборот.

Таблица 2. 2.

Комплексы $(M^+)L$ краун-эфиров (L) с Na^+ , K^+ и Cs^+ (M^+) в MeOH при 298 K: вклад макроциклического эффекта (ME) в константу устойчивости ($\delta \log K$) для краун-эфиров в зависимости от их макроциклического остова. ^a

№	Макроциклический остов ^b	$\delta \log K$		
		Na^+	K^+	Cs^+
1	12K4	≤ 0.3 ^c	≤ 0.3 ^c	≤ 0.3 ^c
2	14K4	-	≤ 0.3 ^c	-
3	15K5	1.56 (0.02)	1.36 (0.01)	1.38 (0.02)
4	18K5	0.78 (0.01)	0.68 (0.01)	-
5	18K6	2.33 (0.05)	3.39 (0.02)	2.07 (0.03)
6	20K6	≤ 0.3 ^c	≤ 0.3 ^c	≤ 0.3 ^c
7	21K7	0.78 (0.01)	2.03 (0.02)	2.07 (0.03)
8	24K8	0.39 (0.01)	1.36 (0.01)	1.04 (0.02)
9	27K9	0.39 (0.01)	1.36 (0.01)	0.69 (0.01)
10	30K10	0.39 (0.01)	1.36 (0.01)	0.69 (0.01)
11	33K11	≤ 0.3 ^c	0.68 (0.01)	-
12	36K12	≤ 0.3 ^c	0.68 (0.01)	≤ 0.3 ^c

^a Средние величины $\delta \log K = a_{cycl} X_{cycl}$ определены по трем наилучшим моделям. В скобках даны стандартные отклонения. ^b Включая все изученные производные для данного макроциклического остова. ^c Возможный макроциклический эффект $\delta \log K$ меньше, чем стандартное отклонение для наилучших моделей ($s \approx 0.30$ для Na^+ , K^+ и Cs^+).

3. МОДЕЛИРОВАНИЕ «СТРУКТУРА - СВОЙСТВО» ТЕРМОДИНАМИКИ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ И ЭКСТРАКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ISIDA И СУБСТРУКТУРНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ФРАГМЕНТОВ.

Информационная система ISIDA и метод **СМФ** (см. раздел 2) применены к QSPR моделированию: констант устойчивости комплексов Sr^{2+} с краун-эфирами, аза-краун-эфирами и другими органическими лигандами в воде, констант устойчивости комплексов K^+ с фосфорилсодержащими подандами в смешанном растворителе ТГФ: CHCl_3 , коэффициента распределения ($\log D$) UO_2^{2+} при экстракции фосфорилсодержащими подандами из воды в 1,2-дихлорэтан. Метод **СМФ** применен к моделированию ряда других процессов и характеристик, демонстрируя универсальность метода.

3.1. Моделирование констант устойчивости комплексов органических лигандов со стронцием (II)².

Экспериментальные константы устойчивости $\text{Log}K$ для 130 комплексов $(\text{Sr}^{2+})\text{L}$ с разнообразными органическими лигандами в воде при температуре 298 К и ионной силе 0.1 М были критически отобраны из базы данных IUPAC SC DB. Наряду с ациклическими лигандами включены краун-эфиры и аза-краун-эфиры с размером макроцикла от 12 до 18 и 27 атомов с нейтральными и кислыми лариатными группами (рис. 3.1). Величины $\log K$ варьируются от 1.26 до 14.83. Предсказательная способность моделей "структура лиганда – комплексообразующая способность" проверялась на трех различных парах обучающих и тестируемых выборок. Каждая тестируемая выборка содержала 15 лигандов и полностью отличалась одна от другой. Остальные 115 лигандов исходного массива составляли соответствующие обучающие наборы данных.

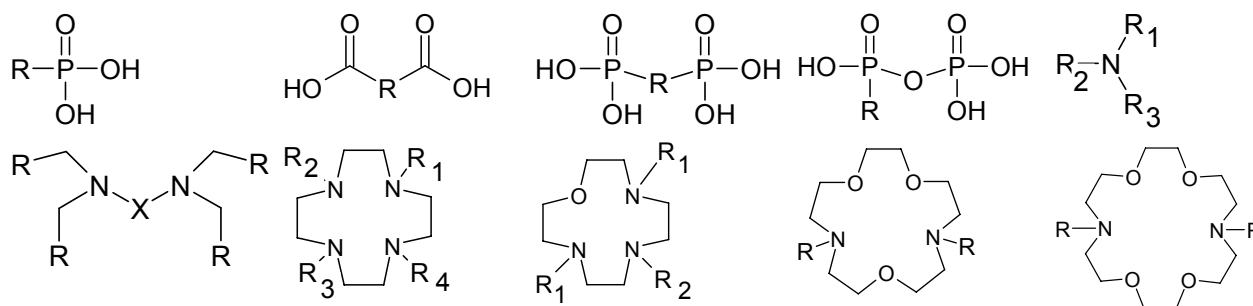


Рис. 3.1. Формулы основных классов и групп органических лигандов, используемых для моделирования констант устойчивости комплексов $(\text{Sr}^{2+})\text{L}$ методом **СМФ**.

Таблица 3.1.

Моделирование констант устойчивости ($\log K$) комплексов состава $(\text{Sr}^{2+})\text{L}$ органических лигандов (L) с катионом стронция Sr^{2+} в воде при температуре 298 К и ионной силе 0.1 М методом **СМФ**. Статистические характеристики лучших моделей для первого обучающего набора данных, используя различные типы фрагментов^a.

№	тип фрагментов	статистические характеристики моделей						
		k	R^2	F	s	Q^2	s_{PRESS}	$R_H, \%$
1	I(AB, 3-5)	31	0.928	36.1	0.89	0.851	1.38	14.03
2	I(AB, 2-5)	40	0.936	28.2	0.89	0.781	1.81	13.20
3	I(AB, 4-5) ^b	23	0.909	41.5	0.95	0.849	1.31	15.64
4	I(A, 3-6)	27	0.904	31.9	1.00	0.759	1.66	16.19
5	I(A, 2-6)	22	0.908	43.7	0.96	0.861	1.22	15.85

^a Атомы водорода не брались в рассмотрение. Использовалось регрессионное уравнение типа (2.1), отбор переменных по t -критерию, см. раздел 2. Число соединений в обучающей выборке 115. Обозначения статистических параметров см. в табл. 2.1. ^b Расчеты выполнены для 114 соединений в обучающей выборке.

² Моделирование выполнено совместно с Н. В. Киреевой.

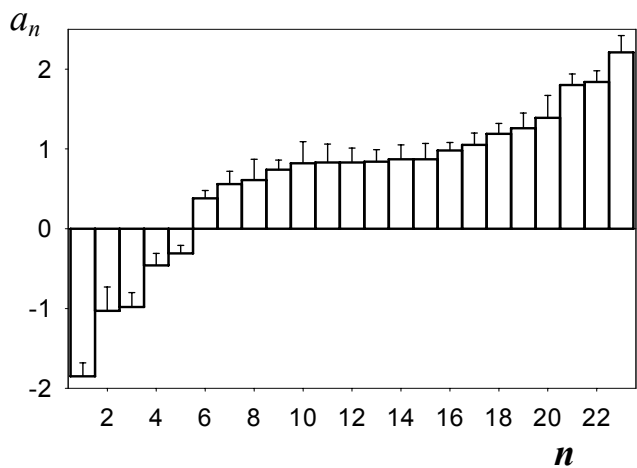


Рис. 3.2. Моделирование устойчивости ($\log K$) комплексов (Sr^{2+})L органических лигандов (L) с катионом стронция Sr^{2+} в воде методом **СМФ**, используя полный набор данных. Вклады фрагментов (a_n) в константу устойчивости $\log K$ для модели **I(AB, 4-5)** / ур. (2.1). Номера (n) соответствуют следующим фрагментам: (1) C.C.N.C, (2) C-O- P=O, (3) C-C-N-C, (4) C-C-C-N-C, (5) C-C-C=O, (6) C.N-C-C-O, (7) O-C-C=O^b, (8) O=P-O-P=O^b, (9)

C.C-C=O^b, (10) C-C-C-C-C, (11) N-C-C-C-O, (12) C-C-N-C-C, (13) C-N-C-C-N, (14) O=P-C-P=O^b, (15) P-C-N-C-C, (16) C.N-C-C=O, (17) C-N-C-C-O, (18) C.N-C-P=O^b, (19) C*C-C-C-N^b, (20) P-C-N-C-P, (21) C.N.C.C.N, (22) N.C.C.O^b, (23) a_0^a , где ^a - свободный член, ^b - группа линейно зависимых фрагментов, указан только главный фрагмент. См. рис. 2.4 об обозначениях фрагментов, здесь C.N – одинарная связь в цикле.

На стадии обучения выбрано по 5 моделей на основе уравнения (2.1) (см. раздел 2) с использованием различных типов фрагментов в качестве независимых переменных (табл. 3.1, рис. 3.2). Для всех трех обучающих наборов данных модели характеризуются высокими коэффициентами корреляции ($R^2 = 0.904 - 0.940$), коэффициентами корреляции скользящего контроля ($Q^2 = 0.759 - 0.873$) и невысокими стандартными отклонениями ($s = 0.83 - 1.00$ в единицах $\log K$), сходными с типичными расхождениями в экспериментальных оценках $\log K$ различными методами. В трех из этих моделей **I(AB, 3-5)** / ур. (2.1), **I(AB, 2-5)** / ур. (2.1) и **I(AB, 4-5)** / ур. (2.1) в качестве дескрипторов используются кратчайшие пути из атомов и связей длиной от двух до пяти атомов, четвертая **I(A, 3-6)** / ур. (2.1) и пятая **I(A, 2-6)** / ур. (2.1) модели построены на кратчайших цепочках без указания типов химических связей. Отбор фрагментов в качестве независимых переменных выполнен согласно t -тесту (см. раздел 2).

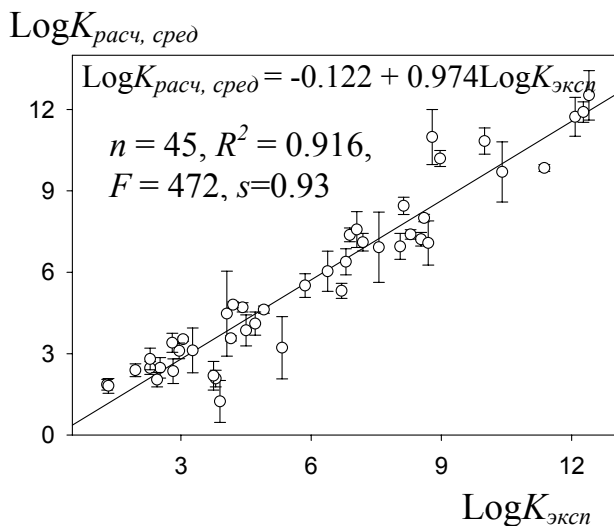
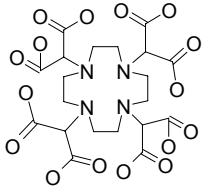
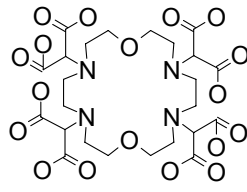
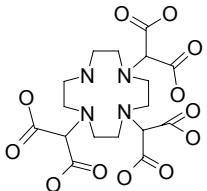
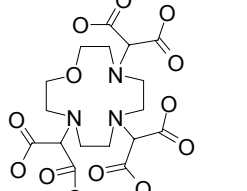


Рис. 3.3. Моделирование констант устойчивости ($\log K$) комплексов органических лигандов с катионом стронция Sr^{2+} в воде при температуре 298 К и ионной силе 0.1 М методом **СМФ**. Линейная корреляция между расчетными (согласно консенсус модели) и экспериментальными величинами $\log K$ для соединений трех тестируемых наборов данных.

Таблица 3.2.

Сконструированные гипотетические лиганды с высокой комплексообразующей способностью к катиону Sr^{2+} в воде при температуре 298 К и ионной силе 0.1 М.

№	лиганд	logK		№	лиганд	logK	
		среднее I ^a	среднее II ^b			среднее I ^a	среднее II ^b
1		19.44 (±1.62)	25.1 (±5.6; 198)	3		18.98 (±1.85)	19.0 (±2.0; 127)
2		14.64 (±1.23)	16.2 (±2.0; 195)	4		15.08 (±1.34)	16.8 (±1.7; 152)

^a Пять лучших моделей всего набора экспериментальных данных использовались для прогностических расчетов. ^b Величина logK рассчитана согласно консенсус модели ($Q^2 \geq 0.8$, 234 индивидуальных модели), используя полный набор данных. Стандартное отклонение дано в скобках, после него курсивом представлено число отобранных индивидуальных моделей, по которым найдено среднее арифметическое значение.

Прогностические расчеты показали, что все 5 моделей хорошо воспроизводят экспериментальные значения logK тестируемых выборок: $R = 0.804 - 0.946$ и $s = 0.70 - 1.38$ для корреляции $\log K_{\text{расч.}} = a + b \log K_{\text{эксп.}}$. Консенсус модели (см. раздел 2) также использовались для прогнозирования. По пороговому значению $Q^2 \geq 0.8$ было отобрано 204, 237 и 190 линейных моделей вида (2.1) соответственно для трех обучающих наборов данных. Эти расчеты показали, что статистические характеристики ($R = 0.924, 0.891$ и 0.950 ; $s = 0.84, 1.18$ и 0.77) корреляции между экспериментальными и предсказанными значениями logK вполне сопоставимы с характеристиками ($R^2 = 0.909 - 0.927$, $s = 0.76 - 0.90$) для средних спрогнозированных величин по пяти лучшим моделям. Т. е. консенсус модели приводят к надежным оценкам прогнозируемых величин logK (рис. 3.3).

Модели использованы для компьютерного дизайна лигандов с высокими комплексообразующими свойствами. Виртуальная комбинаторная библиотека лигандов приготовлена на основе аза-производных 12-краун-4 и 18-краун-6 с высокими исходными величинами logK для комплексов $(\text{Sr}^{2+})\text{L}$, присоединяя лариатные заместители на основе фрагментов O-C-C=O, N-C-C-N, N-C-C=O и N-C-C-O с наибольшими вкладами в logK согласно моделям. В комбинаторную библиотеку включали только те классы соединений, которые содержатся в обучающей выборке, чтобы учесть пределы применимости моделей. Выполнен прогноз величин logK комплексов лигандов библиотеки, выбраны перспективные лиганды с очень высокими значениями logK (табл. 3.2).

3.2. Комплексообразование фосфорилсодержащих подандов.

В качестве ациклических аналогов макроциклических полиэфиров изучены фосфорилсодержащие моно-, ди- и триподанды (рис. 3.4). Они содержат две (в моно- и диподандах) или три (в триподандах) P=O группы, связанные углеводородными цепочками $(-\text{CH}_2-)_k$, $k = 1-5$, или полиэфирными цепочками $(-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-)_m$, $m = 1-6$, или полиэфирными цепочками со встроенными ароматическими кольцами или фрагментами P=O. Из базы данных **THECOMAC** (раздел 10) был критически отобран набор 76-ти констант устойчивости $\log K$ комплексов $(\text{K}^+)\text{L}$ подандов и некоторых фосфиноксидов с катионом K^+ в смешанном растворителе ТГФ:СНCl₃ (4:1 об.) при 298 К. Для построения моделей и их тестирования использовались данные для 71 и 5 соединений, соответственно. Значения $\log K$ в обучающей выборке варьировались от 1.3 до 5.8, в тестовой - от 1.5 до 5.3.

На обучающей стадии с помощью программы **TRAIL** было выбрано 3 линейных модели, соответствующие высоким коэффициентам корреляции и коэффициентам корреляции скользящего контроля ($R^2 = 0.906 - 0.967$, $Q^2 = 0.883 - 0.951$, табл. 3.3) и стандартным отклонениям $s = 0.26 - 0.41$ (в единицах $\log K$), сходным с типичными ошибками эксперимента. В двух из этих моделей **I(AB, 2-3)** / ур. (2.1) и **I(AB, 2-4)** / ур. (2.1) в качестве дескрипторов используются последовательности из атомов и связей, третья **II(AB)** / ур. (2.1) построена на атомах с окружением. Вклады фрагментов дают полезную информацию о

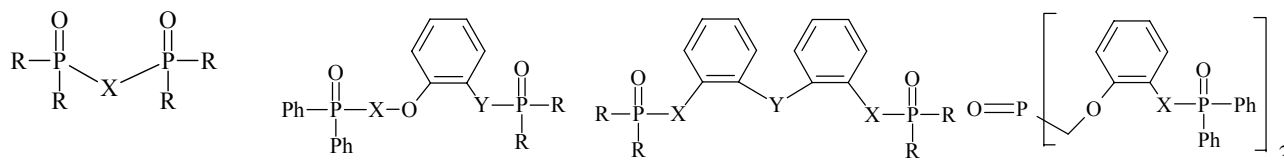


Рис. 3.4. Основные группы нейтральных фосфорилсодержащих подандов, изученные методом СМФ.

Таблица 3.3.

Моделирование констант устойчивости ($\log K$) комплексов фосфорилсодержащих подандов с катионом K^+ в ТГФ:СНCl₃ (4:1 об.) при 298 К методом СМФ. Статистические характеристики лучших моделей, используя различные типы фрагментов^а.

№ тип фрагментов	статистические характеристики моделей						
	k	R^2	F	s	Q^2	s_{PRESS}	$R_H, \%$
1 I(AB, 2-4)	14	0.967	129.4	0.26	0.951	0.31	6.44
2 II(AB)^б	6	0.912	132.7	0.40	0.891	0.43	10.55
3 I(AB, 2-3)	7	0.906	103.3	0.41	0.883	0.46	10.88

^а Модели с использованием уравнения (2.1) получены на основе фрагментов, отобранных с помощью t -теста. Атомы водорода не брались в рассмотрение. Число соединений в обучающей выборке 71. Обозначения статистических параметров см. в табл. 2.1. ^б Расчеты выполнены для 70 соединений в обучающей выборке.

комплексообразующей эффективности отдельных химических групп. Так, полный вклад в $\log K$ от группы C-C-P=O модели I(AB, 2-4) / ур. (2.1) рассчитывается, используя вклады цепочек C-C-P=O, C-C-P, C-P=O, P=O, C-P и C-C. Такие расчеты приводят к разумным оценкам 0.84, 0.54 и 0.38 для C-C-P=O, O-C-C-O и O-C*C-O групп соответственно.

Модели, полученные на стадии обучения, были применены для оценки констант устойчивости комплексов пяти подандов тестируемой выборки. Спрогнозированные величины хорошо согласуются с экспериментальными данными (рис. 3.5).

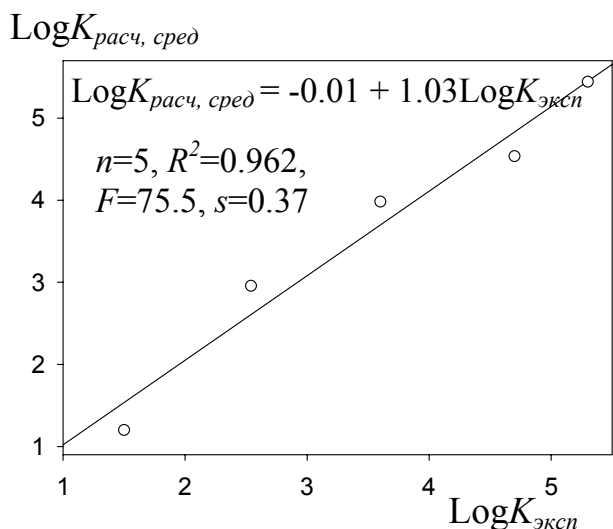


Рис. 3.5. Моделирование устойчивости ($\log K$) комплексов фосфорилсодержащих подандов с катионом K^+ в ТГФ:CHCl₃ (4:1 об.) при 298 К методом СМФ. Линейная корреляция между расчетными (арифметическими средними трех лучших моделей) и экспериментальными величинами $\log K$ для тестируемой выборки.

3.3. Экстракция урана нейтральными фосфорилсодержащими подандами: QSPR моделирование, конструирование новых экстрагентов и их экспериментальное тестирование.

Задача конструирования новых экстрагентов методами химической информатики включала QSPR моделирование межфазного коэффициента распределения $\log D$, генерацию и скрининг виртуальной комбинаторной библиотеки, синтез нескольких сконструированных соединений и экспериментальное тестирование их экстракционной способности. Исходные данные для моделирования (рис. 3.4) содержали структурные формулы 32 фосфорилсодержащих подандов и соответствующие величины коэффициента распределения $\log D$ катиона уранила, экстрагируемого в равновесных условиях из 2 М водного раствора HNO₃ в 1,2-дихлорэтан подандами (0.01 М) при 291 ± 2 К. Экспериментальные значения $\log D$ варьируются от -0.87 до 1.98.

Для построения консенсус модели (см. раздел 2.2) использовалось 273 уравнения вида (2.1) с пороговым значением $Q^2 \geq 0.6$. Предварительный выбор переменных проводился по алгоритму отбора по две переменных X_i и X_j , обеспечивающих максимальный коэффициент корреляции $R_{y,ij}$ с остаточным свойством $Y_{exp} - Y_{calc}$ (раздел 2.2). Заключительное сокращение числа переменных выполнено согласно t -тесту. Консенсус модель характеризуется высоким коэффициентом корреляции ($R = 0.970$), критерием Фишера ($F = 961.2$) и низким стандартным отклонением ($s = 0.12$).

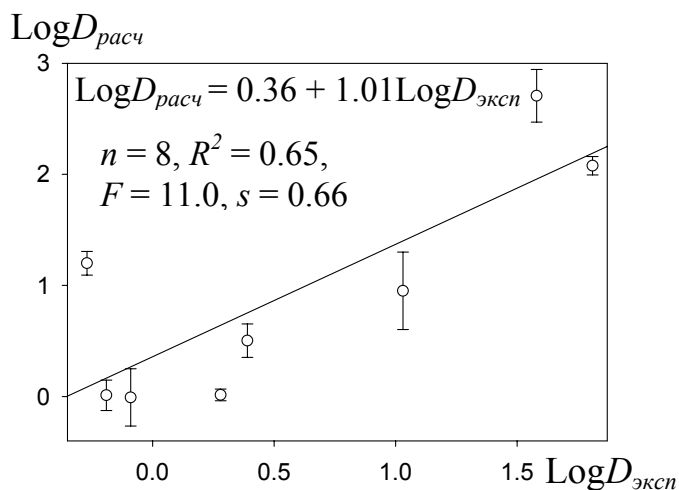


Рис. 3.6. Экстракция катиона UO_2^{2+} из воды в 1,2-дихлорэтан подандами. Линейная корреляция между экспериментальными и спрогнозированными величинами коэффициента распределения $\log D$ для 8 сконструированных подандов, затем синтезированных и экспериментально изученных на экстракционную способность.

Задачей моделирования является не столько объяснение имеющихся данных, сколько практическое применение его результатов для целей конструирования новых веществ. С использованием системы ISIDA такое конструирование на основе построенных QSPR моделей включает несколько стадий: (1) выбор оптимального молекулярного остова и оптимальных заместителей, которые могли бы обеспечить требуемую величину моделируемого свойства, (2) их использование для генерации комбинаторной библиотеки виртуальных соединений, (3) оценка свойств виртуальных молекул, используя QSPR модели, (4) отбор соединений с требуемыми характеристиками и (5) экспериментальная их проверка. Комбинаторная библиотека была сгенерирована с помощью модуля **CombiLib** (см. раздел 2.2). Использовалась структура Маркуша $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{P}=\text{O}$, для которой заместители R_1 , R_2 и R_3 подготовлены на основе фрагментов нескольких лучших индивидуальных моделей, выбирая фрагменты с высокими положительными вкладами в величину $\log D$ и конструируя из них заместители. Из 2024 сконструированных подандов были выбраны 8 молекул так, что диапазон изменения прогнозируемых величин $\log D$ не уступал таковому для исходных данных. Эти молекулы затем были синтезированы, и их экстракционные свойства измерены в тех же условия, что и для исходного набора 32 подандов. Такое конструирование позволило получить хорошее согласие прогноза с экспериментом для 6 из 8 синтезированных подандов (рис. 3.6).

3.4. Некоторые другие результаты применения информационной системы ISIDA и метода субструктурных молекулярных фрагментов в моделировании свойств веществ и их конструировании.

Для тестирования метода **СМФ** выполнены успешные расчеты по оценке семи физических свойств (температура кипения, мольный объем и рефракция, теплота испарения, критические температура и давление, коэффициент поверхностного натяжения) 74 алканов $\text{C}_2\text{-C}_9$ и коэффициента распределения между октанолом и водой для 1831 органической молекулы. Выполнено моделирование коэффициентов распределения $\log D$ для Hg, Pt и In, экстрагируемых фосфорилсодержащими подандами из солянокислых водных растворов в 1,2-дихлорэтан, и $\log D$ - для катиона UO_2^{2+} , экстрагируемого

моноамидами из воды в толуол. Два QSPR подхода, реализованные в CODESSA-PRO и TRAIL, дали хорошие и сопоставимые результаты прогноза свободной энергии ΔG образования комплексов "хозяин - гость" β -циклодекстрина с органическими молекулами в воде при 298 К; в первом подходе использованы самые разные дескрипторы, за исключением СМФ, во втором – только СМФ. Метод СМФ и система ISIDA применены к компьютерному конструированию новых веществ, потенциально обладающих высокой активностью против СПИДа, - производных тетрагидроимидазобензодиазепинона и 1-[(2-гидроксиэтокси)метил]-6-(фенилтио)тимина. На основе сгенерированных сфокусированных виртуальных комбинаторных библиотеки предложено 27 соединений, потенциально обладающих высокой активностью против СПИДа. Эффективность СМФ как дескрипторов продемонстрирована в QSPR моделировании растворимости 1643 органических веществ в воде и термодинамических параметров ΔG и ΔH 365 водородных комплексов органических оснований с фенолами в CCl_4 . Выполнено QSAR моделирование коэффициентов распределения кровь/воздух и ткань (жир, мозг, печень, мускулы, почки) человека или крысы/воздух органических соединений с использованием программы CODESSA-PRO и системы ISIDA. Сопоставлены линейные и нелинейные QSPR методы количественного моделирования структура – свойство констант устойчивости $\log K_1$ и $\log \beta_2$ соответственно комплексов состава 1:1 и 1:2 (M:L) катионов металлов Ag^+ и Eu^{3+} с органическими лигандами в воде при 298 К и ионной силе 0.1 М. Среднее арифметическое нескольких моделей (консенсус модель) метода СМФ обеспечивает столь же хороший прогноз, как и наиболее эффективные нелинейные методы, такие как метод опорных векторов и ассоциированные нейронные сети. Исходные данные скорости проникновения веществ через кожу человека для 143 органических молекул позволили, используя систему ISIDA и фрагментные дескрипторы, построить линейную регрессионную QSAR модель. Исследован коэффициент распределения кровь/мозг ($\text{Log}BB$) 113 лекарственных молекул, используя систему ISIDA; разработаны QSPR модели, связывающие коэффициент распределения $\text{Log}BB$ с количествами различных молекулярных фрагментов в молекуле. На основе метода СМФ предложено несколько гипотетических экстрагентов, обладающих высокими значениями коэффициента разделения $\log SF$ катионов Am^{3+} и Eu^{3+} при экстракции Am^{3+} и Eu^{3+} из азотнокислых водных растворов в 1,1,2,2-тетрахлорэтан.

4. ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИТЕЛЯ НА УСТОЙЧИВОСТЬ И ЭНТАЛЬПИЮ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ КРАУН-ЭФИРОВ С КАТИОНАМИ МЕТАЛЛОВ.

Исследование влияния растворителя на комплексообразование краун-эфиров предпринято, чтобы достичь практически полезных предсказаний устойчивости комплексов в различных средах на основе известных надежных экспериментальных данных о свойствах растворителей. Систематическое изучение термодинамики комплексообразования солей калия с 18-краун-6 в различных индивидуальных растворителях и их смесях позволило обнаружить

дескрипторы среды, взаимосвязанные с устойчивостью и энтальпией образования комплексов. Затем показано, что найденные закономерности справедливы для других макроциклических лигандов и катионов.

4.1. Влияние растворителя на термодинамические величины комплексообразования катиона K^+ с 18-краун-6³.

Изучение комплексообразования солей калия с **18К6** в различных растворителях показало, что константа устойчивости комплекса $(K^+)18K6$ увеличивается на четыре порядка при переходе от воды к чистому метанолу или пропиленкарбонату (табл. 4.1). Было протестировано 27 свойств и эмпирических параметров растворителей на предмет их влияния на устойчивость ($\log K$ или ΔG) и энтальпию образования (ΔH) комплекса $(K^+)18K6$. В частности, таковыми характеристиками растворителей были параметры протонодонорности α^* и -акцепторности β^* Абрахама, акцепторный свободно-энергетический S_a фактор водородной связи [25], свободная энергия ΔG_t^0 и энтальпия ΔH_t^0 переноса катиона металла из воды в заданный растворитель, индекс полярности π^* и изотермическая сжимаемость K_T . Результаты корреляционного анализа зависимостей между термодинамической величиной комплексообразования K^+ с **18К6** и характеристикой растворителя показало, что вполне удовлетворительное описание влияния растворителя на устойчивость комплексов $(M^+)18K6$ достигается с помощью единственного параметра ΔG_t^0 , β^* , ΔH_t^0 , S_a или K_T (коэффициенты корреляции $R > 0.9$, табл. 4.2). Главным образом, это свойства, характеризующие электронодонорную способность молекул среды. Наилучшая линейная корреляция ($R = 0.960$) получена между $\log K$ ($-\Delta G$) и стандартной энергией Гиббса ΔG_t^0 переноса катиона из воды в данный растворитель (табл. 4.2). Энтальпия ΔH в зависимости от растворителя демонстрирует гораздо больший диапазон изменений, чем ΔG , например, от -12 кДж/моль в MeCN до -68 кДж/моль в *i*-PrOH (табл. 4.1). Кроме того, в отличие от ΔG и $\log K$, энтальпия заметно не коррелирует ни с одним из рассматриваемых свойств растворителей, за исключением индекса полярности π^* . Корреляционная связь ΔH с индексом полярности описывается уравнением $-\Delta H = 101.7 - 72.7 \pi^*$; $R=0.996$; $F=584.9$; $SD=1.6$; $N=7$. Характеристики растворителей, такие как параметр электрофильности Димрота-Райхардта E_T и диэлектрическая проницаемость ϵ , описывающие полярность, не коррелируют ($R < 0.4$) с величинами ΔG , $\log K$ и ΔH , т.е. являются чрезвычайно плохими дескрипторами для описания влияния среды на устойчивость и энтальпию образования комплексов. В целом, устойчивость комплексов в различных растворителях определяется высокой энергией взаимодействия катион – лиганд: стабилизирующий вклад энтальпии ΔH в свободную энергию комплексообразования в два раза выше, чем дестабилизирующее влияние энтропийного вклада $T\Delta S$ (см. табл. 4.1).

³ Калориметрические измерения по оценке величин $\log K$ и ΔH комплексообразования 18-краун-6 с K^+ в различных средах выполнены совместно с н.с. Страховой Н. Н.

Таблица 4.1.

Термодинамические характеристики комплексообразования тиоцианата калия KSCN с 18-краун-6 (**18К6**) в различных растворителях при 298 К ^{a)}.

№	Соль	Растворитель	LogK ^{b)}	-ΔG	-ΔH	TΔS
1	KSCN	H ₂ O	1.98	11.3	24.7	-13.4
	KCl	H ₂ O	1.98 ^c	11.3 ^{k,d}		
2	KSCN	MeOH	>5.7		54.7 ^e	
	K ⁺	MeOH	6.07 ^m	34.6 ^m	56.8 ^m	-22.2 ^m
3	KSCN	i-PrOH	4.92	28.1	68.1	-40.0
4	KSCN	MeCN	5.52 ^f	31.5 ^g	15.9	15.6 ^g
5	KSCN	Me ₂ CO	>5.7		50.2	
	KClO ₄	Me ₂ CO	5.89 ^o	33.6 ^o	50.9 ^o	-17.4 ^o
6	KClO ₄	ПК	6.24 ^p	35.6 ^p		
7	KSCN	DMФА	4.19	23.9 ^h	36.8 ⁱ	-12.9 ^g
8	KSCN	ГМФТА	3.24	18.5	37.4	-18.9
	KSCN	ГМФТА (M ⁺) ₂ L ^l	4.90	27.9	40.7	-12.8
9	KSCN	DMCO	3.35 ^f	19.1 ^g	27.6 ⁱ	-8.5 ^j
10	KClO ₄	MeCN	>5.7		11.7	

^{a)} Термодинамические величины даны для равновесной реакции $M^+ + L = (M^+)L$, где M^+ - катион и L - лиганд. ΔG , ΔH и $T\Delta S$ даны в кДж/моль. Сокращения: DMФА - N,N-диметилформамид, ГМФТА - гексаметилфосфортриамид, DMCO - диметилсульфоксид, ПК - пропилен карбонат. ^{b)} Термодинамические величины являются средними, полученными из 2-3 титрований. Погрешности даны как стандартные отклонения и, если специально не отмечено, составляют: 0.05 для $\log K$, 0.3 для ΔG , 0.2 для ΔH , 0.4 для $T\Delta S$; в отмеченных случаях: ^{e)} 0.02, ^{d)} 0.1, ^{e)} 1.0, ^{f)} 0.15, ^{g)} 0.8, ^{h)} 0.6, ⁱ⁾ 0.5, ^{j)} 0.9. ^{k)} Потенциометрическое титрование. ^{l)} Величины $\log \beta$, ΔG , ΔH и $T\Delta S$ даны для равновесия $2M^+ + L = (M^+)_2L$. ^{m)} Лит. данные Buschmann H. J. *Thermochim. Acta*, **1986**, 102, 179-184. ^{o)} Buschmann H. J., Cleve E., Schollmeyer E. J. *Solut. Chem.*, **1994**, 23, 569-577. ^{p)} Takeda Y., Yano H., Ishbashi M., Iozumi H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, 53, 72-76.

Таблица 4.2.

Влияние растворителя на константу устойчивости комплекса $(M^+)L$. Характеристики корреляционной зависимости $\log K = A + BX$ логарифма константы устойчивости $\log K$ от свойства растворителя X для комплексообразования KNCS с **18К6** ^{a)}.

№	X	R	F	s	n	A	B	№№ в Табл. 4.1
1	ΔG_t^o	0.960	58.3	0.40	7	5.13	0.115	2,4-9
2	β^*	0.941	31.1	0.48	6	8.2	-5.5	2,4,5,7-9
3	ΔH_t^o	0.943	23.9	0.48	5	9.2	0.150	2,4,6,7,9
4	K _T	0.913	30.0	0.64	8	0.8	0.41	1-5,7-9
5	C _a	0.904	26.7	0.56	8	7.9	-1.27	2-9

^{a)} LogK – константа устойчивости для равновесной реакции $M^+ + L = (M^+)L$, где катион M^+ - K⁺, лиганд L – **18К6**. Обозначения свойств растворителей X приведены в тексте. R - коэффициент корреляции; F - критерий Фишера; s - стандартное отклонение; n - число точек корреляционного уравнения.

Таблица 4.3.

Влияние растворителя на устойчивость комплексов. Корреляционные зависимости логарифма константы устойчивости комплексов $(M^+)L$ от свободной энергии переноса катиона ($\log K = A + B \Delta G_t^\circ$) для комплексообразования краун-эфиров и криптанда **222** с катионами металлов ^{a)}.

№	Лиганд	Катион	Выборка растворителей	<i>R</i>	<i>F</i>	<i>s</i>	<i>n</i>	<i>A</i>	<i>B</i>
1	18К6	Na ⁺	MeOH, MeCN, ПК, ДМФА, ДМСО	0.964	39.5	0.53	5	3.31	0.122
2	18К6 ^{b)}	K ⁺	MeOH, MeCN, Me ₂ CO, ПК, ДМФА, ГМФТА, ДМСО	0.960	58.3	0.40	7	5.13	0.115
3	Б18К6	Na ⁺	MeOH, MeCN, ПК, ДМФА	0.988	81.4	0.24	4	3.55	0.106
4	Б18К6	K ⁺	MeOH, MeCN, ПК, ДМФА, ДМСО	0.984	91.5	0.26	5	4.57	0.117
5	ДБ18К6	Na ⁺	MeOH, MeCN, ПК, ДМФА, ДМСО	0.998	786.2	0.11	5	3.45	0.112
6	ДБ18К6	K ⁺	MeOH, MeCN, ПК, ДМФА, ДМСО	0.980	72.7	0.30	5	4.06	0.119
7	ДБ21К7	K ⁺	MeOH, Me ₂ CO, ПК, MeCN, ДМФА	0.947	26.2	0.32	5	3.60	0.104
8	ДБ24К8	K ⁺	MeOH, Me ₂ CO, ПК, MeCN, ДМФА	0.949	27.3	0.31	5	2.98	0.103
9	ДБ30К10	K ⁺	MeOH, ДМСО, ПК, MeCN, ДМФА	0.941	23.3	0.49	5	3.53	0.111
10	222	Li ⁺	MeOH, MeCN, MeNO ₂ , ПК	0.999	793.5	0.22	4	1.86	0.203
11	222	Na ⁺	MeOH, EtOH, MeCN, ПК, ДМФА, ДМСО, MeNO ₂	0.937	35.7	1.06	7	7.4	0.182
12	222	K ⁺	MeOH, EtOH, MeCN, ПК, ДМФА, ДМСО, MeNO ₂	0.914	25.3	0.86	7	9.44	0.143
13	222	Ag ⁺	MeOH, EtOH, MeCN, ПК, ДМФА, ДМСО, MeNO ₂	0.941	38.6	1.41	7	12.7	0.162

^{a)} ΔG_t° - стандартная свободная энергия переноса катиона металла из воды в данный растворитель; *R* - коэффициент корреляции; *F* - критерий Фишера; *s* - стандартное отклонение; *n* - число точек (растворителей).

^{b)} Использованы величины $\log K$ из таблицы 4.1.

4.2. Влияние растворителя на устойчивость супрамолекулярных комплексов катионов металлов.

Характеристики растворителей, коррелирующие с $\log K$ и ΔH взаимодействия K^+ с **18К6**, были использованы для анализа влияния среды на комплексообразование других катионов и макроциклических лигандов, термодинамические данные для которых были собраны из литературы. Хотя количество надежных данных ограничено, обнаруженные взаимосвязи (табл. 4.3) показывают, что свободная энергия переноса катиона ΔG^0 , а также другие дескрипторы, описывающие электронодонорные свойства среды, позволяют предсказать влияние растворителя на величины $\log K$ ($-\Delta G$) и ΔH комплексообразования краун-эфиров и криптанов со щелочными катионами.

5. КОМПЛЕКСЫ КРАУН-ЭФИРОВ С АММОНИЙНЫМИ КАТИОНАМИ: МЕХАНИЗМ СВЯЗЫВАНИЯ И ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИТЕЛЯ.

Изучение закономерностей в термодинамике комплексообразования аммонийных катионов включало исследование устойчивости и энтальпии образования аммонийных супрамолекулярных комплексов в зависимости от среды, строения лиганда и аммонийного катиона.

5.1. Зависимость устойчивости аммонийных комплексов от строения аммонийного катиона.

Устойчивость комплексов аммонийных катионов $\log K$ ($-\Delta G$) пропорционально снижается с уменьшением количества атомов водорода в аммонийном катионе $R_xNH_y^+$ ($x+y=4$) (рис. 5.1). Отсутствие водородных связей, как в случае катионов NMe_4^+ и NEt_4^+ , ведет к отсутствию обнаруживаемых комплексов.

5.2. Влияние строения лиганда на устойчивость комплексов бензиламмония.

Константы устойчивости комплексов $(BzNH_3^+)L$ с краун-эфирами, (ди)аза-краун-эфирами и оксо-аза-краун-эфирами (рис. 5.2) ниже констант устойчивости катионов Na^+ и K^+ (см. раздел 6) с соответствующими макроциклами в MeOH. Обнаружены корреляционные связи между константой устойчивости $(BzNH_3^+)L$ и константами устойчивости комплексов $(M^+)L$ катионов Na^+ и K^+ :

$$\log K_{BzNH_3^+} = 1.40 \log K_{Na^+} - 1.77; R=0.988; F=285; s=0.20; n=9;$$

$$\log K_{BzNH_3^+} = 0.73 \log K_{K^+} - 0.23; R=0.972; F=138; s=0.33; n=10.$$

Уравнения могут служить для оценки констант устойчивости комплексов $(BzNH_3^+)L$ с макроциклическими лигандами, если известны аналогичные данные для катионов Na^+ и K^+ , и наоборот. Как и для комплексов K^+ , метилирование азота приводит к усилению комплексообразования: константа устойчивости возрастает приблизительно на 3 порядка. Это можно объяснить экваториальным (относительно макроцикла) расположением неподеленных пар в N-метильных производных. Таким образом, выбор кислорода или азота в качестве центра координации в супрамолекулярном комплексе не может быть осуществлен без учета ориентации неподеленных пар. Карбонильные группы в макроцикле сильно понижают устойчивость комплексов, как и в случае катионов металлов (лиганды **1,7ДАДО15К5**, **1,4ДАДО15К5**, **1,7ДАДО18К6** и **1,4ДАДО18К6**).

$-\Delta G$, кДж/моль

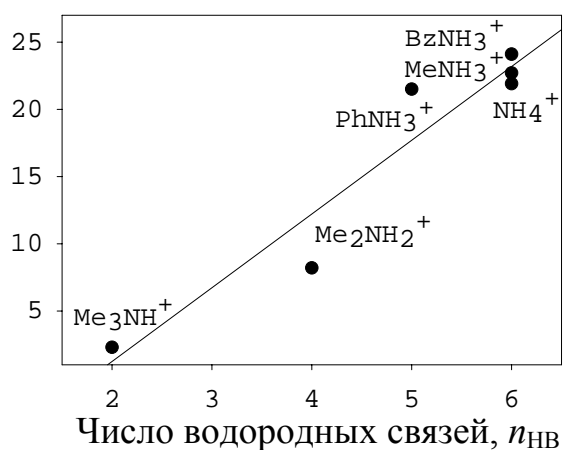


Рис. 5.1. Измеренная свободная энергия комплексообразования ΔG аммонийных катионов с 18-краун-6 в MeOH при 298 К как функция числа (n_{HB}) формирующих комплекс (M^+)L водородных связей (оценка n_{HB} выполнена по данным расчетов методом молекулярной механики, программа CHARMM [45]):

$$-\Delta G = -9.7 + 5.5 \cdot n_{HB},$$

$$N=6, R=0.958, s=2.9, F=44.9$$

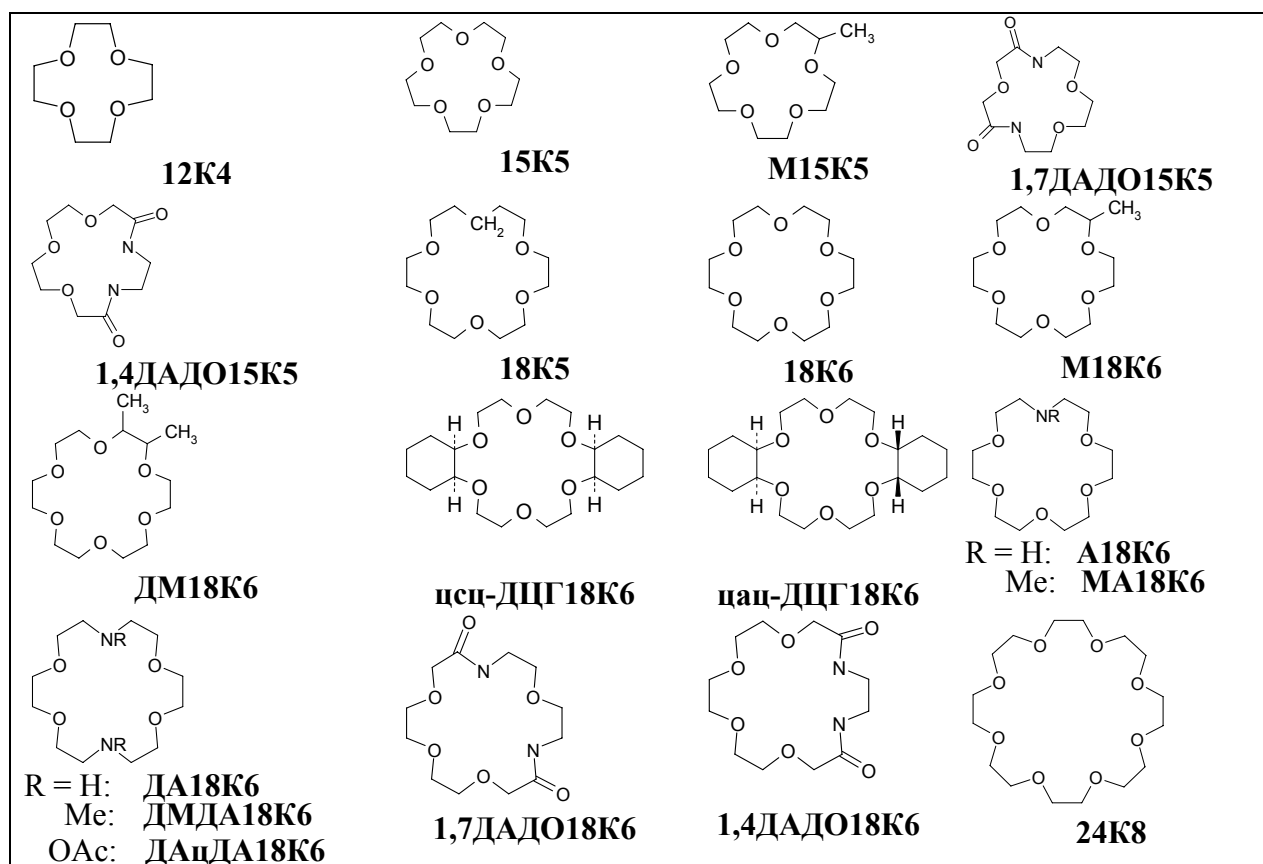


Рис. 5.2. Формулы и обозначения лигандов, комплексообразование которых изучено с бензиламмоний хлоридом и фениламмоний хлоридом.

5.3. Влияние растворителя на устойчивость и энтальпию образования комплексов бензиламмония и фениламмония ⁴.

Для исследования влияния среды на комплексообразование аммонийных катионов изучена термодинамика комплексообразования бензиламмоний хлорида и фениламмоний хлорида с **18К6** соответственно в 11 и 8 растворителях методом калориметрического титрования (табл. **5.1** и **5.2**). Для анализа влияния растворителя на устойчивость и энтальпию образования аммонийных супрамолекулярных комплексов протестировано 25 свойств и эмпирических параметров растворителей.

В полном согласии с результатами изучения комплексообразования катионов щелочных металлов для обоих аммонийных комплексов (VzNH_3^+)**18К6** и (PhNH_3^+)**18К6** найдены взаимосвязи константы устойчивости $\log K$ и свободной энергии ΔG с параметрами, характеризующими электронодонорную способность растворителя или его способность, как основания Льюиса. Таковыми параметрами являются параметр протоноакцепторности Абрахама β^* и акцепторный свободно-энергетический S_a фактор [25] водородной связи. Таким образом, растворитель наряду с лигандом заполняет координационную сферу катиона и также выступает в роли лиганда. Кроме того, из большого числа проверенных параметров растворителей с $\log K$ и ΔG заметно коррелируют индекс полярности π^* , изотермическая сжимаемость K_T и плотность d среды (табл. **5.3**). Последние характеризуют упорядоченность и плотность молекулярной структуры растворителя. Эти параметры отражают возможность деформации, разрушения межмолекулярных ассоциатов среды и ориентации ее молекул.

Анализ зависимостей между энтальпией комплексообразования ΔH и параметрами растворителей позволил обнаружить значительно меньшее число корреляционных взаимосвязей, чем для $\log K$ и ΔG . Как и в случае комплексов катионов металлов, наилучшая зависимость для ΔH получена с индексом полярности π^* растворителя ($R = 0.900$ и 0.957 соответственно для VzNH_3^+ и PhNH_3^+). Другим параметром, обеспечивающим $R > 0.9$ для VzNH_3^+ , является коэффициент поверхностного натяжения γ (табл. **5.4**).

Обнаружены взаимосвязи между устойчивостью $\log K_K^+$ (энтальпией ΔH_K^+) комплексов катиона калия (K^+)**18К6** и соответствующей устойчивостью (энтальпией) аммонийных комплексов в различных растворителях (табл. **5.3** и **5.4**). Характер и закономерности влияния растворителя на устойчивость и энтальпию образования супрамолекулярных комплексов оказались одинаковыми как для катионов металлов, так и для катионов аммония.

⁴ Калориметрические измерения по оценке величин $\log K$ и ΔH для аммонийных комплексов выполнены совместно с н.с. Казаченко В. П., потенциометрические – с к.х.н. с.н.с. Солотновым А. Ф.

Таблица 5.1.

Константы устойчивости и термодинамические параметры (кДж/моль) комплексообразования бензиламмоний хлорида BzNH_3Cl с 18-краун-6 в различных растворителях при 298 К. ^{a,b)}

№	Растворитель	$\log K$	$-\Delta G$	$-\Delta H$	$T\Delta S$
1	H ₂ O	1.44 ^c	8.2 ^d	6.5 ^e	1.7 ^f
2	MeOH	4.22	24.1	43.2	-19.1
	MeOH	4.37(0.17) ^g	24.9 ^g	47.7(0.9) ^g	-22.9(1.8) ^g
	MeOH	4.43 ^r	25.3 ^r	-	-
3	i-PrOH	4.14	23.6	50.0 ^g	-26.4 ^g
4	t-BuOH	2.79 ^h	15.9 ^f	52.8 ⁱ	-36.9 ⁱ
5	OctOH	3.25 ^h	18.6 ^f	43.0 ^j	-24.4 ^k
6	DMФА	2.50 ^d	14.3 ^g	36.0 ^l	-21.7 ⁱ
7	Py	2.34 ^d	13.4 ^g	22.0 ^m	-8.6 ^m
8	DMCO	1.34 ^c	7.6 ^d	31.3 ⁿ	-23.7 ⁿ
9	ГМФТА	o)	-	-	-
10	Me ₂ CO	o)	-	-	-
11	MeCN	p)	-	-	-

^{a)} $\log K$ и ΔH были определены методом калориметрического титрования. ^{b)} Термодинамические величины даны для равновесной реакции $\text{M}^+ + \text{L} = (\text{M}^+)\text{L}$, где катион M^+ - BzNH_3^+ и лиганд L - **18К6**. Погрешности даны как стандартные отклонения и, если специально не отмечено, составляют: 0.10 для $\log K$, 0.6 для ΔG , 1.5 для ΔH , 1.6 для $T\Delta S$; в отмеченных случаях: ^c 0.04; ^d 0.2; ^e 0.3; ^f 0.4; ^g 1.0; ^h 0.07; ⁱ 2.3; ^j 1.3; ^k 1.4; ^l 2.0; ^m 3.5; ⁿ 0.6; ^{o)} очень низкий тепловой эффект для оценки $\log K$ и ΔH ; ^{p)} растворимость соли низка для оценки $\log K$ и ΔH ; ^{q)} Buschmann H. J., Mutihac L. Revue Roum. Chim., 1994, V.39, N 5, P. 563-566; ^{r)} $\log K$ и ΔG определены потенциометрически.

Таблица 5.2.

Константы устойчивости и термодинамические параметры (кДж/моль) комплексообразования фениламмоний хлорида PhNH_3Cl с 18-краун-6 в различных растворителях при 298 К. ^{a,b)}

№	Растворитель	$\log K$	$-\Delta G$	$-\Delta H$	$T\Delta S$
1	H ₂ O	1.77 ^c	10.1 ^d	1.0 ^e	9.1 ^d
	H ₂ O	1.49 ^{f,o}	8.5 ^{e,o}	-	-
2	MeOH	3.76	21.5	40.2	-18.7
	MeOH	3.85(0.21) ^m	21.9 ^m	41.6(0.3) ^m	-19.7(0.8) ^m
	MeOH	3.80(0.03) ⁿ	21.7 ⁿ	39.9(0.6) ⁿ	-18.2 ⁿ
3	i-PrOH	3.50 ^f	20.5 ^e	42.0	-22.0 ^g
4	DMФА	2.03 ^c	11.6 ^d	19.7 ^h	-8.1 ⁱ
5	DMCO	1.53	8.7	4.5	4.2
6	Me ₂ CO	2.30	13.1	18.7 ^j	-5.6 ^j
7	ГМФТА	k)	-	-	-
8	MeCN	l)	-	-	-

^{a)} См. примечание к табл. 5.1. ^{b)} Термодинамические величины даны для равновесной реакции $\text{M}^+ + \text{L} = (\text{M}^+)\text{L}$, где катион M^+ - PhNH_3^+ и лиганд L - **18К6**. Погрешности даны как стандартные отклонения и, если специально не отмечено, составляют: 0.20 для $\log K$, 1.1 для ΔG , 1.5 для ΔH , 1.9 для $T\Delta S$; в отмеченных случаях: ^c 0.15; ^d 0.9; ^e 0.5; ^f 0.1; ^g 1.6; ^h 2.0; ⁱ 2.2; ^j 7.0; ^{k)} очень низкий тепловой эффект для оценки $\log K$ и ΔH ; ^{l)} растворимость соли низка для оценки $\log K$ и ΔH ; ^{m)} Buschmann H. J., Mutihac L. Revue Roum. Chim., 1994, V.39, N 5, P. 563-566; ⁿ⁾ Izatt R. M., Lamb J. D., Rossiter B. E., Izatt N. E., Christensen J. J., Haymore B. L. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, N 9, P. 386-387; ^{o)} $\log K$ и ΔG определены потенциометрически.

Таблица 5.3.

Влияние растворителя на константу устойчивости комплексов $(M^+)L$ бензиламмоний и фениламмоний хлоридов. Характеристики корреляционной зависимости $\log K = A + BX$ логарифма константы устойчивости ($\log K$) от свойства растворителя (X) для комплексообразования $VzNH_3Cl$ и $PhNH_3Cl$ с **18К6** в различных индивидуальных растворителях ^{а)}.

№	Свойство X	R	F	s	n	A	B	номера систем по табл. 5.1
Бензиламмоний хлорид								
1	$\text{Log}K_K^+$	0.903	13.2	0.70	5	-0.62	0.82	1-3,6,8
2	β^*	0.906	18.4	0.53	6	7.4	-7.8	2-4,6-8
3	C_a	0.895	16.0	0.56	6	6.9	-1.7	2-4,6-8
4	d	0.890	22.9	0.54	8	9.9	-8.0	1-8
5	K_T	0.888	22.3	0.54	8	0.22	0.32	1-8
5a	K_T	0.958	55.2	0.37	7	-0.06	0.38	1-3,5-8
6	DN	0.867	12.1	0.61	6	6.7	-0.16	1,2,5-8
Фениламмоний хлорид								
1	$\text{Log}K_K^+$	0.715	4.2	0.73	6	0.62	0.42	1-6 ^{б)}
2	π^*	0.906	18.4	0.44	6	5.3	-3.6	1-6 ^{б)}
3	C_a	0.871	9.4	0.55	5	5.6	-1.3	2-6 ^{б)}

^{а)} $\text{Log}K$ – константа устойчивости для равновесной реакции $M^+ + L = (M^+)L$, где катион M^+ – $VzNH_3^+$ или $PhNH_3^+$, лиганд L – **18К6**. Обозначения свойств растворителей X приведены в разделе 4. $\text{Log}K_K^+$ – константа устойчивости комплекса $(K^+)18C6$ в соответствующих растворителях (см. раздел 4); R – коэффициент корреляции; F – критерий Фишера; s – стандартное отклонение; n – число точек корреляционного уравнения. ^{б)} Номера систем по табл. 5.2.

Таблица 5.4.

Влияние растворителя на энтальпию образования комплекса $(M^+)L$ бензиламмоний и фениламмоний хлоридов. Характеристики корреляционной зависимости $-\Delta H = A + BX$ энтальпии комплексообразования (ΔH) от свойства растворителя (X) для комплексообразования $VzNH_3Cl$ и $PhNH_3Cl$ с **18К6** в различных индивидуальных растворителях ^{а)}.

№	Свойство X	R	F	SD	N	A	B	номера систем по табл. 5.1
Бензиламмоний хлорид								
1	ΔH_K^+	0.995	199.2	1.00	4	-19.2	0.44	2,3,6,8
2	γ	0.937	43.4	5.81	8	-64	8.4	1-8
3	π^*	0.900	21.3	7.81	7	-77	55	1-4,6-8
4	DN	0.877	13.3	7.60	6	-85	2.0	1,2,5-8
Фениламмоний хлорид								
1	ΔH_K^+	0.943	31.9	6.44	6	21	0.94	1-6 ^{б)}
2	π^*	0.957	43.1	5.62	6	-76	70	1-6 ^{б)}
3	C_a	0.847	7.6	9.75	5	-73	21	2-6 ^{б)}

^{а)} См. примечание к табл. 5.5. ΔH – энтальпия реакции $M^+ + L = (M^+)L$, где катион M^+ – $VzNH_3^+$ или $PhNH_3^+$, лиганд L – **18К6**. ΔH_K^+ – энтальпия образования комплекса $(K^+)18C6$ в соответствующих растворителях (см. раздел 4). ^{б)} Номера систем по табл. 5.2.

6. УПРАВЛЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТЬЮ КОМПЛЕКСОВ АЗА-КРАУН-ЭФИРОВ ЗАМЕЩЕНИЕМ АТОМОВ ВОДОРОДА NH-ГРУПП МАКРОЦИКЛОВ.

Для понимания природы драматического изменения устойчивости комплексов аза-краун-эфиров в зависимости от заместителя при атоме азота макроцикла методом калориметрии в MeOH изучена термодинамика взаимодействия катионов Na^+ и K^+ с (ди)аза-краун-эфирами, в которых в макроцикле варьировалось положение азотных атомов и заместители при них. Большой интерес представляет комплексообразование аза-краун-эфиров, содержащих амидные фрагменты в макроцикле, поскольку природный ионофор – валиномицин с амидными группами в макроцикле обладает высокой K^+/Na^+ селективностью. Формулы и обозначения изученных аза-краун-эфиров приведены на рис. 6.1 и на рис. 5.2 раздела 5.

6.1. Влияние заместителя при атоме азота макроцикла на комплексообразование аза-краун-эфиров⁵.

Расчеты методом молекулярной механики показали⁶, что слабую связь **ДА18К6** с катионом металла можно объяснить аксиальной (относительно макроцикла) ориентацией неподеленных электронных пар при азотных атомах. Эту ориентацию электронных пар можно изменить на экваториальную, заменяя в **ДА18К6** атомы водорода N-H групп метильными или метиленовыми группами. Согласно расчетам, эта конформация необходима для оптимальной устойчивости комплекса. Экспериментальные результаты в полной мере подтверждают эту физическую модель (табл. 6.1). Так, метилирование **A18К6** ведет к существенному увеличению $-\Delta G$ и $-\Delta H$ комплексообразования с Na^+ и K^+ (ср. **A18К6** и **МА18К6** в табл. 6.1). Подобная закономерность замечена для всех других изученных диаза-краун-эфиров - производных **15К5** и **18К6** с метильными и бензильными заместителями при атомах азота и с различным взаимным положением атомов азота в макроцикле. А именно, для диметилдиаза-15-краун-5 величины $-\Delta G$ и $-\Delta H$ выше соответствующих значений для 15-краун-5 (**ДМДА15К5** > **15К5**), аналогично: **1,4ДМДА15К5** > **1,4ДА15К5**, **БзA18К6** > **A18К6**, **ДБзДА18К6** > **ДА18К6**, **1,7ДМДА18К6** > **1,7ДА18К6**, и **1,4ДМДА18К6** > **1,4ДА18К6** (табл. 6.1). В случае **БзДА18К6** величины ΔG и ΔH позволяют логично предполагать об экваториальной ориентации только одной электронной пары при атоме азота.

6.2. Термодинамика комплексообразования аза-краун-эфиров, содержащих амидные фрагменты в макроцикле.

Измерения величин устойчивости $\log K$ и энтальпии $-\Delta H$ проведены с 4-мя циклическими амидами **1,7ДАДО15К5**, **1,4ДАДО15К5**, **1,7ДАДО18К6** и **1,4ДАДО18К6** (см. рис. 5.2 раздела 5). Калориметрические измерения показали

⁵ Калориметрические измерения по оценке величин $\log K$ и ΔH для комплексообразования аза-краун-эфиров выполнены совместно с н.с. Казаченко В. П. и н.с. Страховой Н. Н., потенциометрические – с к.х.н. с.н.с. Солотновым А. Ф.

⁶ Расчеты методом ММ и ЯМР исследования выполнены немецкими учеными (руководитель Prof. Hans-Jorg Schneider; Organische Chemie der Universitat des Saarlandes, D-66041 Saarbrucken, Germany) в рамках совместного проекта.

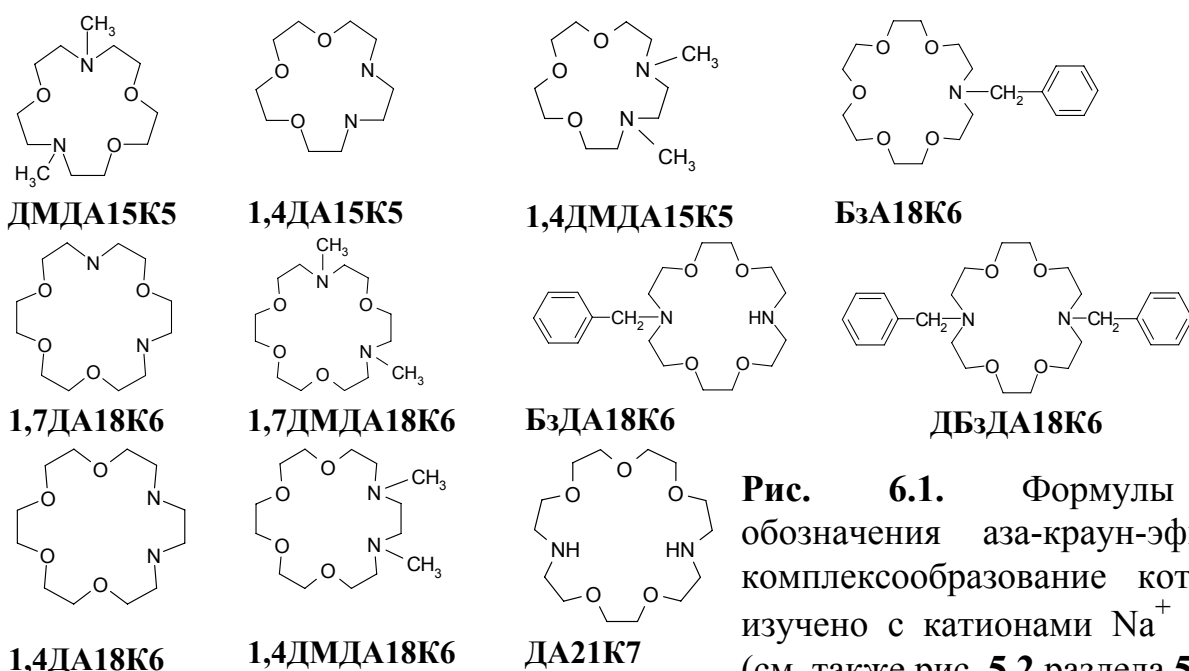


Рис. 6.1. Формулы и обозначения аза-краун-эфиров, комплексообразование которых изучено с катионами Na^+ и K^+ (см. также рис. 5.2 раздела 5).

низкие связывающие свойства амидных краун-эфиров (табл. 6.1). Так не зафиксировано взаимодействия **1,7ДАДО15К5** с K^+ и Na^+ , **1,4ДАДО18К6** с K^+ , а константы комплексообразования **1,4ДАДО15К5** и **1,7ДАДО18К6** с K^+ составляют соответственно ~ 1.5 и 2.1 в единицах $\log K$, а в случае Na^+ с **1,7ДАДО18К6** и **1,4ДАДО18К6** - лишь ~ 1 . Для всех этих лигандов, взаимодействие которых было зафиксировано с Na^+ и K^+ , комплексообразование является эндотермическим, т. е. происходит только за счет энтропии, что представляет собой редкое явление среди широкого класса лигандов. Азотные атомы амида имеют очень низкую электронодонорную способность (в единицах энтальпийного и свободно-энергетического факторов водородной связи), которая в 8-10 раз ниже, чем в аза-краун-эфирах или в алкил-аза-краун-эфирах. Таким образом, амидные краун-эфиры имеют фактически только три (**1,7ДАДО15К5** и **1,4ДАДО15К5**) или четыре, как в 12-краун-4, центра координации (**1,7ДАДО18К6** и **1,4ДАДО18К6**), которые в значительной степени могут участвовать в комплексообразовании с катионом металла.

6.3. Энтальпийно-энтропийный компенсационный эффект в комплексообразовании аза-краун-эфиров.

Новые калориметрические результаты для комплексов (ди)аза-краун-эфиров, которые не содержат ошибок, возникающих из-за температурных зависимостей при измерении равновесий по методу Вант-Гоффа, и полученные только в одном растворителе MeOH, дают удовлетворительные линейные изоравновесные корреляции $T\Delta S = A\Delta H + B$ как для комплексов $(M^+)L$, так и $(M^+)L_2$ ($M = \text{Na}$ и K ; для равновесия $M^+ + L = (M^+)L$: $T\Delta S = (0.66 \pm 0.16) \Delta H + (13 \pm 3)$, $R=0.891$, $F=76.7$, $s=4.9$, $n=22$; для равновесия $M^+ + 2L = (M^+)L_2$: $T\Delta S = (0.67 \pm 0.16) \Delta H + (28 \pm 5)$, $R=0.956$, $F=94.8$, $s=5.3$, $n=11$). Наблюдаемые величины наклона A , полученные

Таблица 6.1.

Термодинамические характеристики комплексообразования аза-краун-эфиров и их полиэфирных аналогов с K^+ в MeOH при 298 К ^{a,б)}.

№	Лиганд	Соль	M:L ^c	log β	$-\Delta G$	$-\Delta H$	$T\Delta S$
1	ДМДА15К5	KCl	1:1	3.66 (0.07)	20.9 (0.4)	20.9 (0.3)	0.0 (0.5)
			1:2	5.98 (0.20)	34.1 (1.1)	24.7 (0.7)	9.4 (1.3)
2	1,7ДАДО15К5	KCl		^e			
3	1,4ДА15К5	KCl		^e			
4	1,4ДМДА15К5	KCl	1:1	1.93 (0.02)	11.0 (0.1)	15.1 (0.4)	-4.1 (0.4)
5	1,4ДАДО15К5	KCl	1:1	~1.5	~8.6	-10	~19
			1:2	4.8 (0.8)	27.4 (4.5)	-6.5 (1.2)	33.8 (4.6)
6	18К6	KSCN	1:1	>5.7	>32.5	54.7 (1.0)	>-22.2
		KI	1:1	6.22 (0.04) ^d	35.5 (0.2) ^d		
7	A18К6	KNO ₃	1:1	3.78 (0.19)	21.6 (1.1)	22.0 (1.2)	-0.4 (1.6)
		KOH	1:1	3.67 (0.08)	20.9 (0.4)	20.7 (1.0)	0.2 (1.1)
8	МА18К6	KI	1:1	5.46 (0.07) ^d	31.2 (0.4) ^d		
9	БзA18К6	KNO ₃	1:1	4.83 (0.66)	27.6 (3.8)	44.5 (2.2)	-16.9 (4.4)
			1:2	7.78 (1.08)	44.4 (6.2)	64.2 (5.6)	-19.8 (8.4)
10	ДА18К6	KOH	1:1	2.25 (0.25)	12.8 (1.4)	3.2 (0.3)	9.6 (1.4)
		KI	1:1	1.76 (0.03) ^d	10.0 (0.2) ^d		
		KOH	1:1	1.97 (0.04) ^f	11.2 (0.2) ^f		
11	ДМДА18К6	KCl	1:1	4.51 (0.20)	25.7 (1.1)	33.6 (1.5)	-7.8 (1.9)
		KOH	1:1	4.35 (0.13)	24.8 (0.7)		
		KI	1:1	5.18 (0.06) ^d	29.6 (0.3) ^d		

№	Лиганд	Соль	M:L ^c	log β	$-\Delta G$	$-\Delta H$	$T\Delta S$
12	БзДА18К6	КСl	1:1	3.72 (0.05)	21.2 (0.3)	14.1 (0.1)	7.1 (0.3)
			1:2	6.16 (0.08)	35.2 (0.4)	26.0 (0.6)	9.2 (0.7)
13	ДБзДА18К6	КСl	1:1	3.39 (0.17)	19.3 (1.0)	21.7 (1.0)	-2.4 (1.4)
			1:2	6.40 (0.37)	36.5 (2.1)	22.7 (0.9)	13.8 (2.3)
14	ДАцДА18К6	Кl	1:1	2.12 (0.07) ^d	12.1 (0.4) ^d		
15	1,7ДА18К6	КСl	1:1	4.17 (0.42)	23.8 (2.4)	1.4 (0.1)	22.4 (2.4)
			1:2	5.97 (0.44)	34.1 (2.5)	6.1 (0.6)	28.0 (2.6)
16	1,7ДМДА18К6	КСl	1:1	4.92 (0.58)	28.1 (3.3)	28.5 (1.8)	-0.4 (3.8)
			1:2	8.60 (0.73)	49.1 (4.2)	44.6 (1.3)	4.5 (4.4)
17	1,7ДАДО18К6	КСl	1:1	2.1 (0.2)	12 (1)	-2.2 (0.5)	14 (1)
18	1,4ДА18К6	КСl	1:1	2.6 (0.4)	14.8 (2.3)	13 (6)	2 (6)
			1:2	5.5 (0.2)	31.4 (1.1)	11 (1)	20 (1)
19	1,4ДМДА18К6	КСl	1:1	4.71 (0.54)	26.9 (3.1)	19.8 (0.8)	7.1 (3.2)
			1:2	8.44 (0.54)	48.2 (3.1)	37.1 (0.2)	11.1 (3.1)
20	1,4ДАДО18К6	КСl		^e			
21	21К7	К ⁺	1:1	4.22 ^g	24.1 ^g	35.9 ^g	-11.8 ^g
22	ДА21К7	КNO ₃	1:1	1.60 (0.02)	9.1 (0.1)	13.8 (0.5)	-4.7 (0.5)

^{a)} Размерность концентрации для logK в моль/л. ΔG , ΔH и $T\Delta S$ в кДж\моль. Если специально не отмечено, величины logK и ΔH были определены методом калориметрического титрования. ^{b)} Погрешности (в скобках) даны как стандартные отклонения. ^{c)} Термодинамические величины даны для равновесных реакций: 1:1, $M^+ + L = (M^+)L$; 1:2, $M^+ + 2L = (M^+)L_2$, где M^+ - катион и L – лиганд. ^{d)} Данные потенциометрического титрования. ^{e)} Тепловой эффект комплексообразования не зафиксирован. ^{f)} Данные ЯМР титрования. ^{g)} для сравнения: Inoue Y., Liu Y., Tong L. H., Ouchi M., Nakushi T. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 - 1993. - P. 1947-1950.

для комплексов аза-краун-эфиров, указывают, что эти лиганды испытывают недостаток энтропии на $66 \pm 16\%$ и, тем самым, предорганизованы для взаимодействия с катионами металлов в такой же степени, как их полиэфирные аналоги – краун-эфиры (77% согласно Inoue, G. Gokel Cation Binding by Macrocycles. Complexation of Cationic Species by Crown Ethers.// N.-Y. and Basel: M. Dekker. – 1990).

7. ТЕРМОДИНАМИКА СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ КРАУН-ЭФИРОВ - ФОСФОРИЛСОДЕРЖАЩИХ ЦИКЛИЧЕСКИХ ПОЛИЭФИРОВ С СОЛЯМИ КАЛЬЦИЯ.

В литературе не обнаружено оценок энтальпий образования комплексов фосфорилсодержащих макроциклов с эндоциклическими P=O группами, которые полезны для развития методов прогнозирования устойчивости комплексов. Предстояло выяснить, в какой степени проявится при этом высокая электронодонорная способность кислорода P=O групп. С этой целью изучено комплексообразование фосфорилсодержащих макроциклов и их полиэфирных аналогов с $\text{Ca}(\text{NCS})_2$ и $\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2$ в CH_3CN методами калориметрии и ИК спектроскопии (рис. 7.1). На примере этих соединений также демонстрируется влияние аниона соли на комплексообразование.

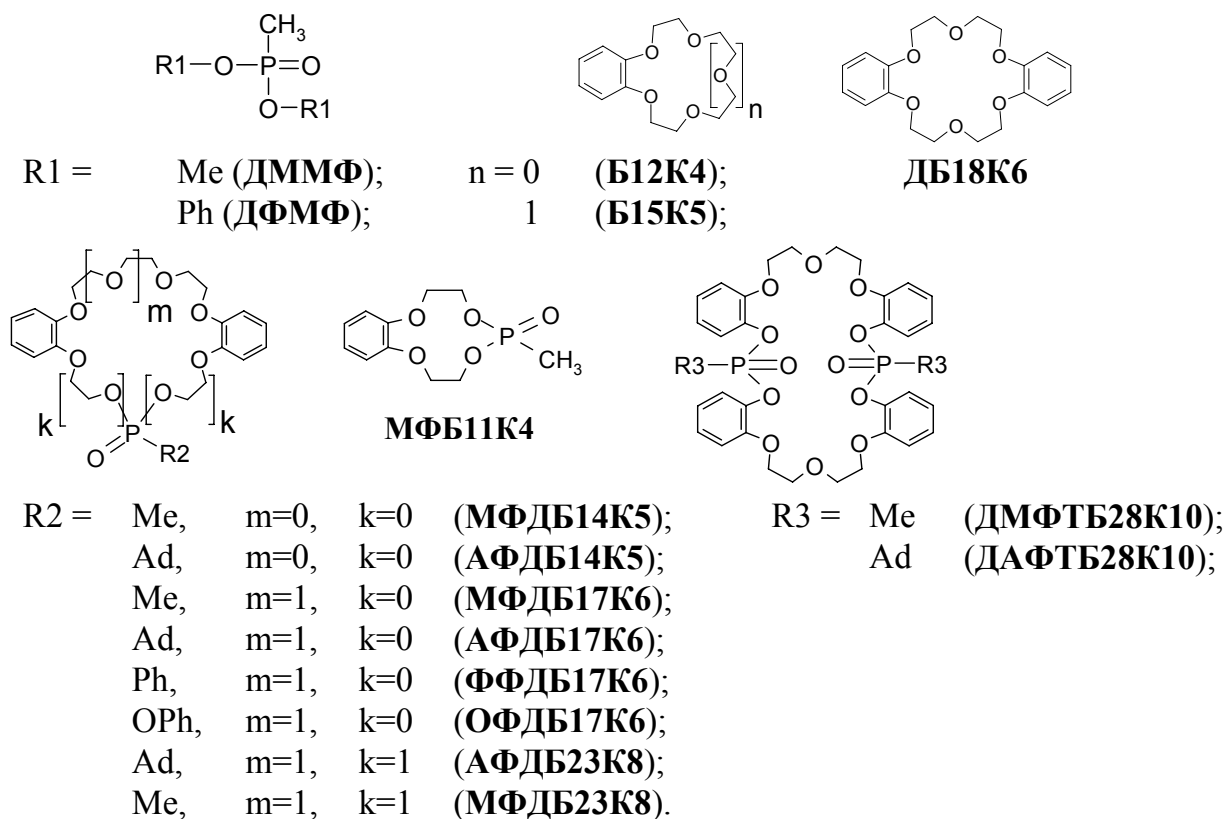


Рис. 7.1. Формулы и обозначения фосфонатов, фосфорилсодержащих макроциклов и бензо-краун-эфиров.

Таблица 7.1.

Логарифмы констант устойчивости комплексов, величины энергии Гиббса, энтальпий и энтропий реакций комплексообразования, состав и мольные экстинкции комплексов, образующихся при взаимодействии $\text{Ca}(\text{NCS})_2$ с фосфорилсодержащими макроциклическими и модельными лигандами в CH_3CN при 298 К. Измерения выполнены методами калориметрии (К) и ИК спектроскопии (ИК) ^{a, b}.

№	Лиганд	M:L	метод калориметрии				метод ИК			
			$\text{Log}\beta$	$-\Delta G$	$-\Delta H$	$T\Delta S$	ΔS	$\text{Log}\beta$	$-\Delta G$	ε
1	ДММФ	1:1	≈ 2.4	≈ 14	15.3^g	-2^g	-5^m	2.69^d	15.4^f	1220^p
		1:2	5.19^c	29.6^e	32.1^h	-2^h	-8^m	4.30^d	24.5^f	≈ 690
		1:4	≈ 7.5	≈ 43				6.04^d	34.5^f	≈ 3380
2	ДФМФ	1:1	2.29^c	13.1^e	8.5	4^l	15^h	1.92	11.0	725
		1:2	3.93	22.4	31.3^i	-9^i	-30^n	3.84	21.9	990^p
3	Б12К4	1:1	3.22	18.4	23.0^j	-5^j	-15.5^i	2.57^c	14.7^e	547
		1:2	4.78^c	27.3^e	25.5^h	2^h	6^m	4.46^d	25.5^f	540^p
4	Б15К5	1:1	4.18	23.8	26.0^h	-2^h	-7^m	3.91	22.3	227
5	ДБ18К6	1:1						4.2	24	725
6	МФБ11К4	1:2	5.2	29.7	35.0	-5		5.8	33	1607
		1:4	9.9	56.5	30.0	26		11.7	66.8	1744
7	МФДБ14К5	1:1	2.53^d	14.4^f	13.4^k	1^k	4^m	2.44^c	13.9^e	520^p
		1:2	4.8	27.4	22	5	18	4.79^c	27.3^e	670^p
8	АФДБ14К5	1:1	3.03	17.3	9.9^c	7^l	25^h	3.14	17.9	441
		1:2	5.14	29.3	25.2^h	4^h	14^m	5.96^c	34.0^e	665
9	МФДБ17К6	1:1	1.98	11.3	17.2	-6	-20	1.66^c	9.5^e	431
		1:2	4.59	26.2	34.6	-8	-28	3.87^d	22.1^f	574^p
10	АФДБ17К6	1:1	2.75	15.7	6.4	9	31	2.47^c	14.1^e	278
		1:2	4.50	25.7				4.84^c	27.6^e	834^p
11	ФФДБ17К6	1:1	2.1	12	6	6	20	2.1	12	≈ 850
		1:2	5.6	32	4	28	90	5.4	31	≈ 1240
12	ОФДБ17К6	1:1	2.28	13.0	7.7^c	5	18	2.74^c	15.6^e	213
		1:2	3.4	19	7	12	40	3.6	20	
13	АФДБ23К8	1:1	3.29^d	18.8^f	9.3	9^f	32^m	2.32^c	13.2^e	323^o
		1:2	≈ 5	≈ 28	16	12	40	4.24^c	24.2^e	≈ 1500

^a) Термодинамические величины даны для равновесных реакций: 1:1. $\text{Ca}^{2+} + \text{L} = (\text{Ca}^{2+})\text{L}$; 1:2. $\text{Ca}^{2+} + 2\text{L} = (\text{Ca}^{2+})\text{L}_2$; 1:4. $\text{Ca}^{2+} + 4\text{L} = (\text{Ca}^{2+})\text{L}_4$, где L - лиганд. Размерность концентраций в константах равновесий в моль/л, ΔG , ΔH и $T\Delta S$ в кДж/моль, ΔS в Дж/(моль·К). Метод ИК - величины $\text{log}\beta$ были определены методом ИК спектроскопии. ^b) Погрешности даны как стандартные отклонения и, если специально не отмечено, составляют: 0.2 для $\text{log}\beta$, 1.1 для ΔG , 1.0 для ΔH , 1.5 для $T\Delta S$, 5.0 для ΔS , 20 для ε ; в остальных случаях: ^c) 0.5, ^d) 0.8, ^e) 2.8, ^f) 4.6, ^g) 4, ^h) 3, ⁱ) 8, ^j) 2, ^k) 5, ^l) 1, ^m) 15, ⁿ) 27, ^o) 50, ^p) 150.

7.1. Термодинамические характеристики комплексообразования фосфорилсодержащих макроциклических лигандов⁷.

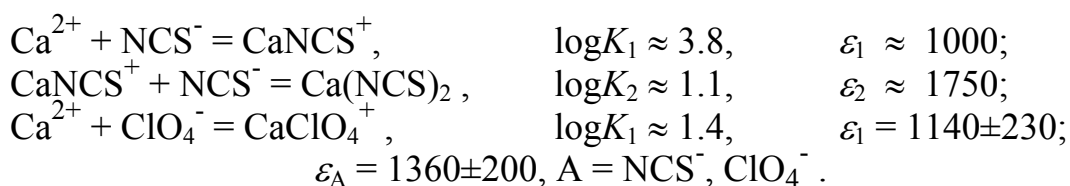
Полученные двумя независимыми методами калориметрии и ИК спектрофотометрии величины констант устойчивости комплексов фосфорилсодержащих лигандов с Ca^{2+} совпадают в пределах стандартных отклонений (табл. 7.1). Оценка констант комплексообразования фосфорилсодержащих макроциклов с $\text{Ca}(\text{NCS})_2$ и $\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2$ проводилась по оптической плотности полосы 1230 см^{-1} , а для лиганда ДФМФ с перхлоратом кальция - полосы 1250 см^{-1} , для кислородсодержащих бензо-краун-эфиров - по связанным полосам валентных колебаний $\nu_{\text{as}}(\text{Ph-O-C})$. Оценка интегральной интенсивности перекрывающихся полос проводилась аппроксимацией их контурами Гаусса или Лоренца. Фосфонаты и фосфорилсодержащие макроциклы кроме простых комплексов $(\text{Ca}^{2+})\text{L}$ образуют комплексы $(\text{Ca}^{2+})\text{L}_2$, а лиганды ДММФ, ДФМФ и МФБ11К4 - и более сложного состава: для ДММФ зафиксирован комплекс $(\text{Ca}^{2+})\text{L}_4$, а для физиологически активного МФБ11К4 - комплексы $(\text{Ca}^{2+})\text{L}_2$ и $(\text{Ca}^{2+})\text{L}_4$. Фосфорилсодержащие лиганды по комплексообразующей способности с Ca^{2+} в целом уступают бензо-краун-эфирам (табл. 7.1), а последние - соответствующим незамещенным краун-эфирам. Примечательно, что увеличение размера фосфорилсодержащего макроцикла, сопровождающееся увеличением числа потенциальных центров координации - эфирных групп $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, приводит к весоному уменьшению констант с $\text{Ca}(\text{NCS})_2$: соответственно 3.14, 2.47, 2.32 ($\log\beta_1$) и 5.96, 4.84, 4.24 ($\log\beta_2$) в ряду лигандов АФДБ14К5, АФДБ17К6 и АФДБ23К8, 2.44, 1.66 ($\log\beta_1$) и 4.79, 3.87 ($\log\beta_2$) для лигандов МФДБ14К5 и МФДБ17К6. Однако энтальпии $-\Delta H_1$ и $-\Delta H_2$ при этом либо не меняются в пределах стандартных отклонений (для лигандов с адамантильным заместителем при фосфоре), либо возрастают (для лигандов с метильным заместителем при фосфоре). Устойчивость комплексов фосфорилсодержащих макроциклов является функцией заместителя при Р=О группе. Так, для лигандов с одинаковым макроциклическим остовом константа устойчивости $\log K_{(\text{Ca}^{2+})\text{L}}$ пропорциональна логарифму коэффициента распределения октанол/вода $\log D_{\text{RH}}$ молекул RH заместителя R при Р=О группе. Эти факты и наличие комплексов Ca^{2+}L_n с $n>1$ свидетельствуют о проявлении высокой электронодонорной способности Р=О группы в том, что атом кислорода Р=О группы является основным координирующим центром, при этом эфирные атомы кислорода макроцикла в меньшей степени участвуют во взаимодействии с катионом кальция.

7.2. Роль противоиона в комплексообразовании фосфорилсодержащих макроциклических лигандов.

Замена NCS^- на ClO_4^- в соли кальция приводит к возрастанию констант комплексообразования с тенденцией к образованию комплексов состава $(\text{Ca}^{2+})\text{L}_2$.

⁷ Калориметрические измерения по оценке величин $\log K$ и ΔH комплексообразования фосфорилсодержащих макроциклов выполнены совместно с м.н.с. Говорковой Л. В., ИК спектрофотометрические – с к.х.н. с.н.с. Солотновым А. Ф.

Влияние аниона обусловлено присутствием в растворе наряду с Ca^{2+} ассоциатов CaA^+ и CaA_2 ($\text{A} = \text{NCS}^-$, ClO_4^-). Для анализа конкретной схемы комплексообразования проведено изучение констант ассоциации Ca^{2+} с NCS^- и ClO_4^- в MeCN методом ИК спектрофотометрии:



Из этих данных следует, что роданид кальция существует в форме частиц CaNCS^+ , $\text{Ca}(\text{NCS})_2$ и Ca^{2+} с превалированием CaNCS^+ . Для перхлората кальция преобладающими формами являются Ca^{2+} в равновесии с CaClO_4^+ . Расчеты констант комплексообразования с учетом ассоциации солей кальция показали, что $\text{Ca}(\text{NCS})_2$ с **Б15К5** образует комплексные частицы как содержащие, так и не содержащие в своем составе анион, и располагающиеся по концентрационному вкладу в состав комплексов 1:1 в следующем порядке: $[\text{CaAL}^+] > [\text{CaA}_2\text{L}] > [\text{CaL}^{2+}]$, в случае $\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2$ - в порядке: $[\text{CaAL}^+] > [\text{CaL}^{2+}] > [\text{CaL}_2^{2+}]$, включающем комплексы $(\text{Ca}^{2+})\text{L}_2$. В случае комплексообразования фосфорилсодержащего лиганда **АФДБ17К6** с $\text{Ca}(\text{NCS})_2$ в равновесии обнаружены формы $[\text{CaAL}^+] \approx [\text{CaAL}_2^+] > [\text{CaL}_2^{2+}]$, а с $\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2$ расчеты позволили установить только $[\text{CaL}^{2+}] > [\text{CaL}_2^{2+}]$.

8. КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ФОСФОРИЛ СОДЕРЖАЩИХ МОНОДИ- И ТРИПОДАНДОВ С КАТИОНАМИ ЩЕЛОЧНЫХ И ЩЕЛОЧНОЗЕМЕЛЬНЫХ МЕТАЛЛОВ. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СЕЛЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ⁸.

Ациклические аналоги краун-эфиров – поданды являются более доступными соединениями в синтетическом плане, чем макроциклические лиганды. Поданды с фосфорилсодержащими группами представляют особый интерес вследствие высокого сродства P=O группы к связыванию жестких катионов металлов.

Представлены результаты изучения новых ионофоров – фосфорилсодержащих подандов, некоторые из которых проявили высокую селективность комплексообразования с катионом Li^+ . Впервые были исследованы константы устойчивости и энтальпии комплексообразования четырех триподандов ($\text{R}'\text{-O-C}_2\text{H}_4\text{-})_3\text{N}$ ($\text{R}' = \text{-CH}_2\text{-P(O)Ph}_2$ (**P1**), $\text{-C}_2\text{H}_4\text{-P(O)Ph}_2$ (**P2**), $\text{-o-C}_6\text{H}_4\text{-P(O)Ph}_2$ (**P3**) и $\text{-o-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-P(O)Ph}_2$ (**P4**)), диподанда ($\text{R}''\text{-O-C}_2\text{H}_4\text{-})_2\text{N-CH}_3$ ($\text{R}'' = \text{-o-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-P(O)Ph}_2$ (**P5**)), пяти моноподандов ($\text{R}''\text{-O-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_3\text{-R}''$ (**P6**); $\text{R-O-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_4\text{-R}$, $\text{R} = \text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-P(O)Ph}_2$ (**P7**), $\text{-o-C}_6\text{H}_4\text{-P(O)Bu}_2$ (**P8**), $\text{-o-C}_6\text{H}_4\text{-P(O)Ph}_2$ (**P9**), $\text{-o-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{P(O)Bu}_2$ (**P10**)) и трех соединений, моделирующих концевые группы подандов. Все они содержат фосфорильные группы с высокой

⁸ Калориметрические измерения по оценке величин $\log K$ и ΔH комплексообразования фосфорилсодержащих подандов выполнены совместно с м.н.с. Говорковой Л. В., н.с. Казаченко В. П. и н.с. Страховой Н. Н. Все поданды и ряд аза-краун-эфиров были синтезированы и идентифицированы к.х.н. В. Е. Баулиным.

электронодонорной способностью. Константы устойчивости комплексов $\log K$, величины свободной энергии Гиббса ΔG , энтальпии ΔH и энтропии ΔS комплексообразования подандов с тиоцианатами лития, натрия и калия были определены в ацетонитриле при 298 К с использованием техники калориметрического титрования. Триподанды, кроме простых комплексов состава $(M^+)L$, способны образовывать полиядерные комплексы $(M^+)_2L$ и $(M^+)_3L$ с Li^+ , что проявляется в меньшей степени с Na^+ (образование $(M^+)_2L$) и не обнаружено с K^+ (табл. 8.1). Некоторые моноподанды также образуют полиядерные комплексы $(M^+)_2L$ с Li^+ в растворах $MeCN$. Образование полиядерных комплексов $(M^+)_nL$ ($n=2, 3$) триподандами в растворе было подтверждено измерениями методом электрораспылительной масс-спектрометрии. Поданды **P4** и **P5** проявляют примечательную Li^+/Na^+ селективность.

Разнообразие комплексов, которое способны образовывать поданды, потребовало нетрадиционных способов расчета селективности комплексообразования, которую обычно оценивают по соотношению констант устойчивости для комплексов состава $(M^+)L$. Предложен новый подход для расчета селективности комплексообразования в случаях, когда в растворе образуются комплексы различных реагентов и разнообразной стехиометрии. В случае комплексообразования нескольких металлов с одним и тем же лигандом с образованием в растворе комплексов различной стехиометрии селективность комплексообразования металла M_k с лигандом можно оценить по формуле

$$\begin{aligned}
 \text{Sel}(M_k) &= \frac{\sum_{i=1}^l v_{ik} C_i^{(k)}}{\sum_{r=1}^t \sum_{i=1}^n v_{ir} C_i^{(r)}} = \\
 &= \frac{\sum_{i=1}^l v_{ik} \exp(\ln \beta_i^{(k)} + \sum_{j=1}^m v_{ij} \ln C_j)}{\sum_{r=1}^t \sum_{i=1}^n v_{ir} \exp(\ln \beta_i^{(r)} + \sum_{j=1}^m v_{ij} \ln C_j)}, \quad (8.1)
 \end{aligned}$$

где $C^{(k)}$ ($C^{(r)}$) - концентрация комплекса, в состав которого входит катион металла M_k (M_r), v_{ik} (v_{ir}) - стехиометрический коэффициент при металле M_k (M_r) в i -м (r -м) комплексе, l (n) - количество различных комплексов металла M_k (M_r) с лигандом, t - число различных катионов металлов M_r , участвующих в комплексообразовании с лигандом, C_j - концентрация j -го базисного компонента (реагента), v_{ij} - стехиометрический коэффициент при j -м базисном компоненте в i -ой реакции, $\beta_i^{(k)}$ ($\beta_i^{(r)}$) - полная (общая) константа образования i -го комплекса (в состав которого входит катион металла M_k (M_r)) из базисных компонентов C_j ($j = 1, 2, \dots, m$). Приведенная формула характеризует долю данного связанного в комплексы металла относительно всех связанных металлических катионов. Из формулы следует, что селективность $\text{Sel}(M_k)$ к металлу M_k тем выше, чем больше различных комплексов он образует с лигандом, чем выше константы образования этих комплексов и чем большее число ионов металла M_k связывает одна молекула лиганда (образует полиядерные комплексы). Последнее

Таблица 8.1.

Термодинамические характеристики комплексообразования фосфорилсодержащих триподандов с катионами Li^+ , Na^+ и K^+ в ацетонитриле при 298 К ^{a,б)}.

№	Лиганд	Соль	M:L ^{в)}	$\log\beta$	$-\Delta G$	$-\Delta H$	$T\Delta S$
1	P1	LiNCS	1:1	4.08 (0.20)	23.3 (1.1)	28.1 (2.0)	-4.8 (2.3)
2			NaNCS	1:1	3.73 (0.40)	21.3 (2.3)	22.3 (3.0)
3	P2	LiNCS	2:1	7.59 (0.20)	42.3 (1.1)	36.8 (2.0)	5.5 (2.3)
			1:1	4.16 (0.20)	23.7 (1.1)	32.8 (2.0)	-9.1 (2.3)
			2:1	6.04 (0.40)	34.5 (2.3)	68.4 (5.0)	-33.9 (5.5)
4	NaNCS	3:1	9.99 (0.50)	57.0 (2.9)	46.7 (3.0)	10.3 (4.1)	
		1:1	6.06 (0.30)	34.6 (1.7)	34.8 (1.0)	-0.2 (2.0)	
		1:2	11.23 (0.30)	64.1 (1.7)	34.3 (1.5)	29.8 (2.3)	
5	P3	LiNCS	1:1	4.30 (0.10)	24.5 (0.6)	10.7 (1.0)	13.9 (1.2)
			2:1	6.35 (0.50)	36.3 (2.9)	16.6 (2.0)	19.6 (3.5)
			3:1	8.22 (0.50)	46.9 (2.9)	19.3 (3.5)	27.6 (4.5)
6	NaNCS	1:1	4.32 (0.12)	24.7 (0.7)	20.7 (0.2)	4.0 (0.7)	
		2:1	5.85 (0.20)	33.4 (1.1)	60.1 (2.0)	-26.7 (2.3)	
7	KNCS	1:1	2.44 (0.10)	13.9 (0.6)	16.6 (1.0)	-2.7 (1.2)	
		1:2	4.49 (0.20)	25.6 (1.1)	13.1 (2.0)	12.5 (2.3)	
8	P4	LiNCS	1:1	3.48 (0.24)	19.8 (1.4)	20.2 (2.9)	-0.4 (3.2)
			2:1	4.56 (0.60)	26.1 (3.4)	40.7 (6.3)	-14.6 (7.2)
			3:1	7.60 (1.10)	43.2 (6.3)	27.1 (1.2)	16.1 (6.4)
9	NaNCS	1:1	3.00 (0.05)	17.1 (0.3)	19.6 (0.3)	-2.5 (0.4)	
		1:2	4.47 (0.30)	25.5 (1.7)	17.6 (0.8)	7.9 (1.9)	
10	KNCS	1:1	2.02 (0.20)	11.5 (1.1)	12.6 (0.7)	-1.1 (1.3)	
		1:2	5.01 (0.30)	28.6 (1.7)	4.3 (1.0)	24.3 (2.0)	

^{a)} Размерность концентраций для $\log\beta$ в моль/л; ΔG , ΔH и $T\Delta S$ даны в кДж/моль. ^{b)} Погрешности (в скобках) даны как стандартные отклонения. ^{в)} Термодинамические величины даны для равновесных реакций: 1:1, $\text{M}^+ + \text{L} = (\text{M}^+)\text{L}$; 1:2, $\text{M}^+ + 2\text{L} = (\text{M}^+)\text{L}_2$; 2:1, $2(\text{M}^+) + \text{L} = (\text{M}^+)_2\text{L}$; 3:1, $3\text{M}^+ + \text{L} = (\text{M}^+)_3\text{L}$; где M^+ - катион и L – лиганд.

обстоятельство обуславливает высокую селективность к Li^+ подандов **P4** и **P5**. Функция селективности $\text{Sel}(M_k)$ не является абсолютной, а зависит от общих концентраций реагентов, но изменяется в ограниченном диапазоне от 0 до 1 или от 0 до 100%. Следовательно, чем ближе величина $\text{Sel}(M_k)$ к 1, тем выше селективность к металлу M_k . Зависимость $\text{Sel}(M_k)$ от концентрации позволяет находить экстремумы селективности, оптимальную концентрацию лиганда для извлечения данного металла. Этот метод использован для анализа и сопоставления селективности комплексообразования краун-эфиров и подандов.

9. РАСЧЕТ КОНСТАНТ РАВНОВЕСИЙ И СОПУТСТВУЮЩИХ ВЕЛИЧИН НА ОСНОВЕ РАЗЛИЧНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ПО ИЗУЧЕНИЮ ХИМИЧЕСКИХ РАВНОВЕСИЙ В РАСТВОРАХ. РАЗВИТИЕ КАЛОРИМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДОВ.

В этом разделе изложены методы расчета констант равновесий и сопутствующих величин (энтальпий, электродных откликов, коэффициентов экстинкции, хим. сдвигов, коэффициентов электропроводности соответственно в методах калориметрии потенциометрии, УФ, ИК и ЯМР спектроскопии и кондуктометрии) из экспериментально измеренных физико-химических характеристик, взаимосвязанных с концентрациями химических форм в растворах.

Для расчета констант равновесий по экспериментальным данным физико-химических методов создан комплекс программ **ChemEqui** на базе использования нескольких известных алгоритмов и программ: программы EQ, симплекс-алгоритма и метода Монте-Карло.

Программа **ChemEqui** позволяет моделировать равновесия в растворах, используя такие экспериментальные методы, как калориметрия (смесительная, титрационная, разбавления и растворения), потенциометрия, спектрофотометрия (ИК, УФ, в видимой области), спектроскопия ЯМР, кондуктометрия. Одновременное использование любой комбинации методов также возможно, как и исполнение их в титрационных или смесительных методиках. Программы имеет унифицированный универсальный ввод исходных экспериментальных данных для любого метода и химической модели равновесий, позволяя использовать данные из готового файла внутреннего формата (за основу которого взят формат программы EQ), формата SUPERQUAD или вводить данные интерактивно. Использование нескольких оптимизационных алгоритмов в процессе расчетов обеспечивают надежность оценок констант и выбранной модели равновесий. Метод сингулярного разложения позволяет контролировать погрешность расчетов каждого искомого параметра. Преобразование переменных и их шкалирование позволяют оценивать величины самых разных размерностей и масштабов и преодолевать многие проблемы начального приближения. Несколько искусных подходов, таких как варьирование начальных концентраций и стехиометрических коэффициентов, позволяют не только корректировать экспериментальные данные, но и сделать экспертную оценку, касающуюся химической модели равновесий, учесть побочные процессы, коэффициенты активности. Анализируется математическая устойчивость построенных моделей

равновесий. Программа **ChemEqui** является 32-разрядным Windows-приложением с развитым графическим интерфейсом, работает на платформах WINDOWS и содержит около 13000 строк исходного кода. **ChemEqui** использована для оценки констант устойчивости супрамолекулярных комплексов методами калориметрии, потенциометрии, ИК и ЯМР спектроскопии. **ChemEqui** протестирована в расчетах констант равновесий и энтальпий образования известных комплексов, аналогичных изучаемым, совместно с разработанными калориметрическими и потенциометрическими методиками.

10. БАЗА ДАННЫХ THECOMAC - КОМПОНЕНТ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ПО КОНСТРУИРОВАНИЮ НОВЫХ ИОНОФОРОВ.

Разработанная база данных **THECOMAC** содержит термодинамические характеристики комплексообразования катионов щелочных и щелочноземельных металлов с циклическими полиэфирами в растворах и включает более 3500 записей. Информационное содержимое первой версии базы данных опубликовано в книге [33]. **THECOMAC** является компонентом информационной системы по созданию новых лигандов с требуемыми комплексообразующими и/или экстракционными свойствами (рис. 10.1). Информационная система (глава 2) включает стадии наполнения базы данных **THECOMAC** с использованием программы **ChemEqui** (глава 9) по расчету термодинамических величин из экспериментальных данных (1), процедуры поиска и формирования экспериментальных выборок (2) для экспертной системы **TRAIL**, которая находит взаимосвязи между структурой соединений и их свойствами и строит соответствующие математические модели, проверяемые на тестовых соединениях (3). Применяя прогностические модели, производится оценка свойств виртуальных лигандов (виртуальный скрининг) (4), построенных с помощью комбинаторного модуля **CombiLib** (5) с использованием тех фрагментов лигандов, которые были оценены оптимальными в модуле **TRAIL**. Выбранные новые соединения с лучшими свойствами (виртуальные "хиты") рекомендуются для экспериментальной проверки (6).

В качестве системы управления базой данных (СУБД) разработана компьютерная программы **THECOMAC** (**T**hermodynamics on **C**omplexation of **M**acrocycles) для хранения, пополнения и редактирования термодинамических данных по комплексообразованию циклических полиэфиров. Важнейшей частью этих исследований была оптимизация числа и типов информационных полей, т. е. содержимого каждой записи базы данных. Запись базы **THECOMAC** содержит 22 текстовых и цифровых поля и поле химической структуры. В частности, сюда вошли: структурная формула лиганда, формулы катиона металла и аниона, среда с указанием ее состава, запись равновесной реакции, константа устойчивости, энергия Гиббса, энтальпия, энтропия, экспериментальный метод, библиографическая ссылка на оригинальную работу. Исходный код СУБД **THECOMAC** содержит около 9000 строк. СУБД использует оригинальный структурный редактор **EdChemS** (см. также раздел 2) объемом более 10600 строк

исходного кода, как инструмент для приготовления структурных формул и их поиска в базе данных. СУБД позволяет проводить подструктурный поиск или

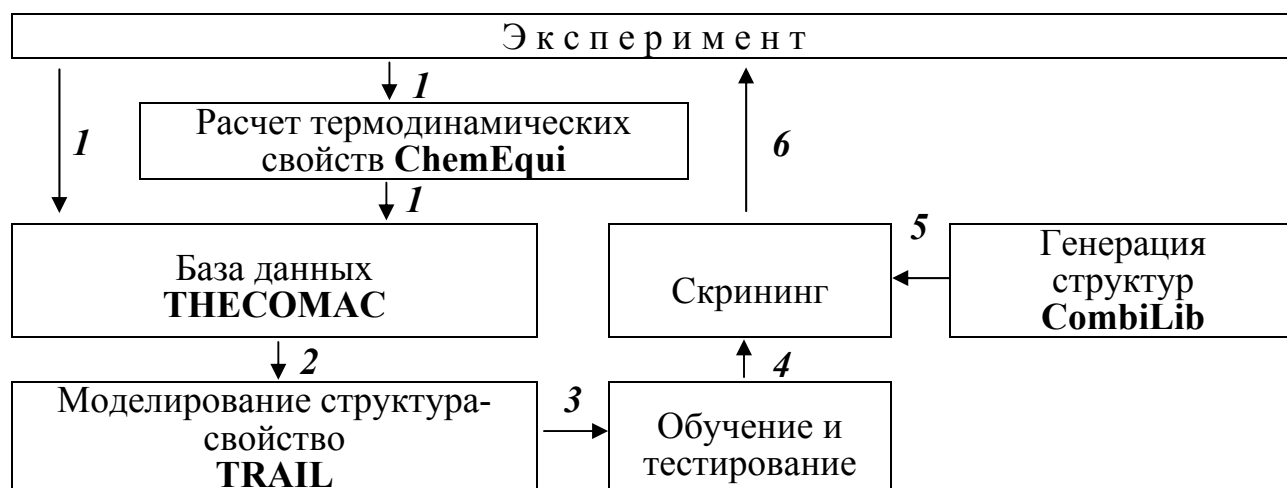


Рис. 10.1. Экспертная система для конструирования новых соединений с требуемыми свойствами.

точный поиск заданного соединения. Структурный поиск может быть скомбинирован с любыми текстовыми. Результат поиска можно сохранить в формате SDF, содержащем химические структуры и данные для использования в моделировании структура – свойство. Фактографические данные THECOMAC подготовлены по ≈ 270 оригинальным источникам. В базу данных включены макроциклические полиэферы только с кислородными координационными центрами: это атомы кислорода простых эфиров, карбонильные и карбоксильные группы. THECOMAC содержит термодинамические данные ($\log K$, ΔG , ΔH , ΔS) для 330 циклических полиэфиров.

ВЫВОДЫ.

1. Разработана информационная система по конструированию новых соединений, включающая базу данных, экспертную систему, комбинаторный модуль и химические редакторы. В основу экспертной системы для построения количественных моделей структура – свойство положен метод субструктурных молекулярных фрагментов. Впервые подход применен к моделированию комплексообразующих и экстракционных свойств веществ.

2. Построены прогностические регрессионные модели структура – свойство для расчета констант устойчивости комплексов краун-эфиров, аза-краун-эфиров, подандов, ациклических полиэфиров, глимов и других органических лигандов с Na^+ , K^+ , Cs^+ и Sr^{2+} в воде и органических средах, межфазного коэффициента распределения урана при экстракции подандами и амидами из воды в органические среды. Оценен макроциклический эффект комплексообразования краун-эфиров с катионами металлов. Модели применены для компьютерного скрининга создаваемых сфокусированных комбинаторных библиотек виртуальных лигандов, что позволило предложить новые аза-краун-эфиры для связывания стронция и фосфорилсодержащие поданды для экстракции урана. Ряд

других результатов по использованию информационной системы и метода субструктурных молекулярных фрагментов демонстрируют универсальность подхода для моделирования свойств веществ и для конструирования новых соединений.

3. Предложен количественный метод описания влияния растворителя на комплексообразование краун-эфиров и криптанов, основываясь на единственном параметре. Обнаруженная простая корреляция свободной энергии комплексообразования или логарифма константы устойчивости со свободной энергией переноса катиона из воды в данный растворитель позволяет предсказывать изменения устойчивости супрамолекулярных комплексов для широкого ряда растворителей, макроциклических лигандов и катионов. Влияние растворителя также может быть описано свойствами, характеризующими электронодонорную способность молекул среды. Наилучшая зависимость для энтальпии комплексообразования получена с индексом полярности π^* растворителя.

4. Сравнение констант устойчивости комплексов бензиламмония с константами устойчивости комплексов натрия и калия, выполненное для ряда макроциклов, позволило обнаружить корреляционные связи между ними. Приведенные уравнения могут служить для оценки констант устойчивости комплексов бензиламмония с макроциклическими лигандами. Аммонийные катионы образуют почти такие же прочные комплексы с аза- и диаза-краун-эфирами, как и с соответствующими кислородными краун-эфирами, если при атомах азота есть метильные или метиленовые заместители.

5. Устойчивостью и энтальпией образования комплексов аза-краун-эфиров можно управлять в очень широких пределах заменой заместителей при азотных атомах макроцикла. Замена атомов водорода NH-групп макроцикла метильными или метиленовыми группами приводит к резкому возрастанию комплексообразующей способности (ди)аза-краун-эфиров. Явление объяснено ориентацией свободных электронных пар при атомах азота. Аза-краун-эфиры, содержащие амидные фрагменты в макроцикле, обладают очень низкой комплексообразующей способностью вследствие очень низкой электронодонорной способности атома азота амидной группы и стерических препятствий для участия карбонильных групп во взаимодействии с катионом.

6. На основе совместного использования методов калориметрии и ИК спектроскопии изучена термодинамика комплексообразования ряда фосфорилсодержащих макроциклических лигандов с роданидом и перхлоратом кальция в ацетонитриле с выявлением типов участвующих в комплексообразовании частиц, стехиометрии образующихся комплексов, констант устойчивости комплексов, энтальпий и энтропий реакций комплексообразования с выявлением центров координации лигандов. Высокая электронодонорная способность P=O группы макроциклов проявляется в том, что они образуют как простые, так и полилигандные комплексы, и что атом кислорода фосфорильной группы является основным координирующим центром. Обнаружено существенное влияние природы противоиона на состав образующихся комплексов в растворах.

7. Используя технику калориметрического титрования, впервые измерены константы устойчивости, энтальпии и энтропии комплексообразования фосфорилсодержащих триподандов с катионами лития, натрия и калия в ацетонитриле. Показано, что триподанды способны образовывать полиядерные комплексы с катионами лития, реже – с катионом натрия. Среди изученных лигандов обнаружены триподанд и диподанд, обладающие высокой Li^+/Na^+ селективностью.

8. Предложен общий подход по количественной оценке селективности комплексообразования для мультикомпонентных равновесий в растворах, что позволяет находить экстремумы селективности, в частности, оптимальную концентрацию лиганда для извлечения данного металла.

9. Под современные операционные системы Windows разработаны компьютерные средства и программы: **ChemEqui** по моделированию равновесий в растворах и оценке констант устойчивости из экспериментальных данных методами калориметрии, потенциометрии, кондуктометрии, ИК, УФ и ЯМР спектроскопии; база данных **THECOMAC** по термодинамике комплексообразования циклических полиэфиров с катионами щелочных и щелочноземельных металлов в растворах; экспертная система **TRAIL** по QSPR моделированию физических и химических свойств органических молекул с использованием субструктурных молекулярных фрагментов; комбинаторный модуль **CombiLib** по генерации химических структур; редактор структурных формул **EdChemS** и редактор файлов структура - данные **EdiSDF** с модулем подструктурного поиска. Экспертная система, редакторы и комбинаторный модуль входят в ансамбль средств информационной системы ISIDA (<http://infochim.u-strasbg.fr/recherche/isida/index.php>) по конструированию новых веществ. Редакторы являются составной частью базы данных IUPAC SC DB (<http://www.acadsoft.co.uk/>) по константам устойчивости комплексов металлов в растворах.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих научных статьях:

1. Раевский О. А., Ярков А. В., Зубарева В. Е., Соловьев В. П., Завельский В. О., Батыр Д. Г. Строение и некоторые физико - химические характеристики комплекса дибензо-18-краун-6 с хлоридом кальция.// Ж. общей химии. - 1984. - Т.54, № 12. - С.2760-2764.

2. Раевский О. А., Григорьев В. Ю., Соловьев В. П. Оценка электронодонорных и акцепторных функций ионизированных атомов и групп в биологически активных веществах на основе термодинамических данных.// Хим. - фарм. журнал. – 1984, № 5. - С.578-582.

3. Раевский О. А., Соловьев В. П., Говоркова Л. В. Изучение полиморфизма дибензо-24-краун-8 методами дифференциальной сканирующей калориметрии и ИК спектроскопии.// Ж. общей химии. - 1985. - Т.55, № 6. - С.1381-1384.

4. Соловьев В. П., Говоркова Л. В., Раевский О. А. Определение чистоты, температур и энтальпий плавления циклических полиэфиров.// Изв. АН СССР, Серия хим. – 1986, № 3. - С.691-692.

5. Завельский В. О., Казаченко В. П., Новиков В. П., Соловьев В. П., Раевский О. А. Изучение комплексообразования 15-краун-5 с хлоридом и нитратом кальция в воде методом спектроскопии ЯМР ^{43}Ca .// Коорд. химия. - 1986. - Т.12, № 8. - С.1060-1062.

6. Соловьев В. П., Раевский О. А., Зубарева В. Е. Определение стандартных

- энтальпий комплексобразования солей кальция с 18-краун-6 методом растворной калориметрии.// Изв. АН СССР, Сер. хим. – 1986, № 8. - С.1754-1756.
7. Мартынов И. В., Соловьев В. П., Говоркова Л. В., Юртанов А. И. Раевский О. А. Электронодонорные и акцепторные функции физиологически активных и модельных соединений. VII. Калориметрическое изучение взаимодействия этилового эфира хлорнитроуксусной кислоты с триметилфосфатом в четыреххлористом углероде при 298.15К.// Ж. общей химии. - 1986. - Т.56, № 11. - С.2516-2518.
8. Раевский О. А., Соловьев В. П., Говоркова Л. В., Внук Е. А. Калориметрическое изучение комплексобразования хлорида и нитрата кальция с 18-краун-6 в этаноле при 298К.// Изв. АН СССР, Сер. хим. – 1987, № 3. - С.594-596.
9. Соловьев В. П., Казаченко В. П., Завельский В. О., Говоркова Л. В., Раевский О. А. Изучение комплексобразования хлорида и нитрата кальция с 18-краун-6 в воде методами растворной калориметрии и ЯМР ^{43}Ca .// Коорд. химия. - 1987. - Т.13, № 7. - С.909-913.
10. Раевский О. А., Солотнов А. Ф., Соловьев В. П. Электронодонорные и акцепторные функции физиологически активных и модельных соединений. IX. Термодинамические параметры взаимодействия метилдиметил- и метилдифенилфосфоната с фенолом.// Ж. общей химии. 1987. - Т.57, № 6. - С.1240-1243.
11. Раевский О. А., Григорьев В. Ю., Соловьев В. П., Иванов А. Н., Соколов В. Б., Мартынов И. В. Электронодонорные и акцепторные функции физиологически активных и модельных соединений. X. Электронодонорные функции о-метилхлорформимино-о-этилметилфосфоната.// Ж. общей химии. 1987. - Т.57, № 9. - С.2073-2078.
12. Григорьев В. Ю., Соловьев В. П., Раевский О. А., Иванов А. Н., Соколов В. Б., Чапакова Л. А., Брель В. К., Мартынов И. В. Электронодонорные и акцепторные функции физиологически активных и модельных соединений. XII. Термодинамические параметры молекулярных комплексов некоторых фосфорилированных оксимов с фенолом и дифениламино.// Ж. общей химии. - 1988. - Т.58, № 4. - С.761-766.
13. Раевский О. А., Соловьев В. П., Григорьев В. Ю., Термодинамические характеристики водородной связи фенолов с органическими основаниями.// Деп. в ВИНТИ. М., 1988, № 1001-В88. - 83 С. РЖХим. - 1988. - 11Б3041 деп.
14. Раевский О. А., Григорьев В. Ю., Соловьев В. П., Мартынов И. В. Электроноакцепторные энтальпийные факторы фенолов.// Докл. АН СССР. - 1988. - Т.298, № 5. - С.1166-1169.
15. Раевский О. А., Григорьев В. Ю., Соловьев В. П., Мартынов И. В. Электроноакцепторные энтропийные факторы фенолов.// Докл. АН СССР. - 1988. - Т.299, № 6. - С.1433-1438.
16. Соловьев В. П., Внук Е. А., Раевский О. А. Калориметрическое изучение взаимодействия солей кальция с некоторыми бензо - краун - эфирами.// Изв. АН СССР, Серия хим. – 1988, № 4. - С.776-779.
17. Соловьев В. П., Внук Е. А., Раевский О. А. Калориметрическое изучение взаимодействия хлорида и нитрата кальция с 15-краун-5 и 12-краун-4.// Коорд. химия. - 1988. - Т.14, № 10. - С.1372-1376.
18. Соловьев В. П., Страхова Н. Н., Раевский О. А. Константы равновесий, энтальпии и энтропии комплексобразования роданидов лития, натрия, калия, аммония и кальция с бензо-12-краун-4 в ацетонитриле.// Изв. АН СССР, Серия хим. – 1988, № 10. - С.2400-2402.
19. Раевский О. А., Сапегин А. М., Лукоянов Н. В., Чистяков В. В., Ванькин Г. И., Соловьев В. П., Солотнов А. Ф., Ткачев В. В., Атовмян Л. О., Штепанек А. С., Кудря Т. Н., Пинчук А. М., Зубарева В. Е., Булгак И. И. Моделирование связи структура - активность. Макроциклические антиконвульсанты.// Хим. - фарм. ж. - 1988. - Т.22, № 10. - С.1230-1236.
20. Солотнов А. Ф., Соловьев В. П., Говоркова Л. В., Кудря Т. Н., Чайковская А. А., Раевский О. А. Комплексобразование фосфорсодержащих макроциклических соединений с солями кальция в ацетонитриле.// Коорд. химия. - 1989. - Т.15, № 3. - С.319-328.
21. Страхова Н. Н., Соловьев В. П., Раевский О. А. Сравнение комплексобразования бензо-15-краун-5 и бензо-12-краун-4 с роданидами металлов и аммония в ацетонитриле.// Коорд. химия. - 1989. - Т.15, № 4. - С.483-485.

22. Соловьев В. П., Страхова Н. Н., Раевский О. А., Зубарева В. Е., Булгак И. И. Термодинамика комплексообразования некоторых бензокраун - эфиров.// Докл. АН СССР. - 1989. - Т.304, № 6 - С.1374-1377.
23. Соловьев В. П., Говоркова Л. В., Раевский О. А., Баулин В. Е., Сяндюкова В. Х., Цветков Е. Н. Фосфорсодержащие поданды. Сообщение 4. Изучение комплексообразования с хлоридом кальция в спирте при 298 К методом растворной калориметрии.// Изв. АН СССР, Сер. хим. - 1989, № 4. - С.814-818.
24. Григорьев В. Ю., Соловьев В. П., Додонов М. В., Брель В. К., Мартынов И. В., Раевский О. А. Электронодонорные и акцепторные функции физиологически активных и модельных соединений. XV. Электроноакцепторная способность группы N-H дифторнитроацетанилидов.// Ж. общей химии. - 1989. - Т.59, № 4. - С.846-851.
25. Раевский О. А., Григорьев В. Ю., Соловьев В. П. Моделирование связи структура-активность. II. Оценка электронодонорных и акцепторных функций активных центров в молекулах физиологически активных веществ.// Хим. - фарм. ж. 1989, № 11. - С.1294-1300.
26. Страхова Н. Н., Соловьев В. П., Раевский О. А., Зубарева В. Е., Булгак И. И. Комплексообразование роданидов металлов и аммония с 2,3-бензо-(4-фенилацетил)-15-краун-5, 2,3-бензо-(4-дифенилацетил)-15-краун-5 и 2,3-бензо-(4-дифенилацетил)-12-краун-4 в ацетонитриле.// Коорд. химия. - 1990. - Т.16, № 12. - С.1612-1615.
27. Григорьев В. Ю., Соловьев В. П., Раевский О. А., Иванов А. Н., Соколов В. Б., Мартынов И. В. Электронодонорные и акцепторные функции физиологически активных и модельных соединений. XV. Использование мультипликативного правила факторов для оценки термодинамических характеристик водородной связи дифторнитроацетанилидов с фосфорилированными оксимами.// Ж. общей химии. - 1990. - Т.60, № 3. - С.527-530.
28. Раевский О. А., Сапегин А. М., Чистяков В. В., Соловьев В. П., Зефирова Н. С. Формирование моделей взаимосвязи структура - комплексообразующая способность.// Коорд. химия. - 1990. - Т.16, № 9. - С.1175-1184.
29. Киреев Д. Б., Соловьев В. П., Раевский О. А., Чепаклова Л. А., Брель В. К., Мартынов И. В. Изучение термодинамики образования водородной связи 2-фтор-2-хлор-2-нитроарилэтанола с гексаметилфосфортриамидом и ацетоном.// Изв. АН СССР. Серия хим. - 1991, № 1. - С.70-74.
30. Соловьев В. П., Говоркова Л. В., Раевский О. А., Баулин В. Е., Сяндюкова В. Х., Цветков Е. Н. Фосфорсодержащие поданды. Сообщение 6. Калориметрическое изучение комплексообразования 1,17-бис(дифенил-фосфинил)-3,6,9,12,15-пентаоксагептадекана с солями щелочных и щелочно-земельных металлов в ацетонитриле.// Изв. АН СССР. Серия хим. - 1991, № 3. - С.575-581.
31. Набиркина Е. П., Соловьев В. П., Раевский О. А., Белов Ю. П. Тройные смешаннолигандные комплексы меди(II) с альфа-аминоалкилфосфоновыми кислотами и аминокислотами.// Изв. АН СССР, Сер. хим. - 1991, № 3. - С.570-575.
32. Соловьев В. П., Киреев Д. Б., Раевский О. А., Чепаклова Л. А., Брель В. К., Мартынов И. В. Электронодонорные и акцепторные функции физиологически активных и модельных соединений. XVI. Электроноакцепторные функции 2-фтор-2-хлор-2-нитро-1-алкилэтанола.// Ж. общей химии. - 1991. - Т.61, № 1. - С.212-216.
33. Соловьев В. П., Внук Е. А., Страхова Н. Н., Раевский О. А. Термодинамика комплексообразования солей щелочных и щелочноземельных металлов с циклическими полиэфирами.// Итоги науки и техники. Серия химическая термодинамика и равновесия. Т.7.// М.: ВИНТИ. - 1991. - С.1-374.
34. Соловьев В. П., Говоркова Л. В. Самоассоциация нитрометана и диметилнитрамина в четыреххлористом углероде.// Коорд. химия. - 1992. - Т.18, № 8. - С.820-822.
35. Varnek A. A., Ten Elshof J. E., Glebov A. S., Solov'ev V. P., Baulin V. E., Tsvetkov E. N. Complexation of lithium and sodium cations with beta-phosphorylate ethers, modelling terminal groups of organophosphorus podands. An experimental and theoretical study.// J. Molec. Struct. - 1992. - V.271. - P.311-325.
36. Соловьев В. П., Говоркова Л. В., Раевский О. А., Зефирова Н. С. Термодинамика и селективность комплексообразования дибензо-24-краун-8 с солями щелочных и щелочноземельных металлов.// Докл. акад. наук. - 1992. -

Т.324, № 4. - С.830-834.

37. Соловьев В. П., Баулин В. Е., Страхова Н. Н., Говоркова Л. В. Термодинамика и селективность комплексообразования роданидов лития и натрия с фосфорсодержащими подандами и соединениями, моделирующими концевые группы этих подандов.// Известия АН. Сер. хим. – 1994, № 9. - С.1581-1586.

38. Баулин В. Е., Соловьев В. П., Страхова Н. Н., Казаченко В. П., Завельский В. О. Комплексообразование и анализ катионной селективности нейтрального фосфорил-содержащего триподанда трис[(о-дифенилфосфиноил-метил)-феноксиптил]амина к литию, натрию и калию в ацетонитриле. Литиевая селективность и полядерные комплексы.// Коорд. химия. - 1996. - Т.22, № 4. - С.253-259.

39. Алфимов М. В., Кочанова Н. Н., Колтунова Е. В., Соловьев В. П., Стуклова М. С. Информационная модель координационных соединений.// Коорд. химия. - 1995. - Т.21, № 9. - С.675-679.

40. Solov'ev V. P., Strakhova N. N., Raevsky O. A., Rudiger V. Schneider H.-J. Solvent effects on crown ether complexations.// J. Org. Chem. - 1996. - V.61, No. 16. - P.5221-5226.

41. Raevsky O. A., Solov'ev V. P., Solotnov A. F., Schneider H.-J. Rudiger V. Conformation of 18-crown-5 and its influence on complexation with alkali and ammonium cations: why 18-crown-5 binds more than 1000 times weaker than 18C6.// J. Org. Chem. - 1996. - V.61, No. 23. - P.8113-8116.

42. Миначева Л. Х., Илюхин А. Б., Сахарова В. Г., Баулин В. Е., Соловьев В. П. Кристаллическая и молекулярная структура комплекса нового фосфорилсодержащего триподанда трис[о-(дифенилфосфинилоксиметил) бензил]амина с роданидом лития.// Кристаллогр. - 1996. - Т.41, № 2. - С.269-282.

43. Solov'ev V. P., Baulin V. E., Strakhova N. N., Kazachenko V. P., Belsky V. K., Varnek A. A., Volkova T. A., Wipff G. Complexation of Phosphoryl-Containing Mono-, Bi- and Tri-Podands with Alkali Cations in Acetonitrile. Structure of the Complexes and Binding Selectivity.// J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. – 1998, No. 6. - P.1489-1498.

44. Solov'ev V. P., Strakhova N. N., Kazachenko V. P., Solotnov A. F., Baulin V. E., Raevsky O. A.; Rüdiger V., Eblinger F., Schneider H.-J. Steric and Stereoelectronic Effects in Aza-Crown-Ether Complexes.// Europ. J. Org. Chem. – 1998, No. 7. – P.1379-1389.

45. Rüdiger V., Schneider H.-J., Solov'ev V. P., Kazachenko V. P., Raevsky O. A. Crown-Ether - Ammonium Complexes: Binding Mechanisms and Solvent Effects.// Europ. J. Org. Chem. – 1999, No. 8. - P.1847-1856.

46. Solov'ev V. P., Varnek A. A., Wipff G. Modeling of Ion Complexation and Extraction Using Substructural Molecular Fragments.// J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 2000. - V.40, No. 3. - P.847-858.

47. Varnek A. A., Wipff G., Solov'ev V. P. Towards an Information System on Solvent Extraction.// J. Solvent Extr. Ion. Exch. – 2001. – V.19, No. 5. – P.791-837.

48. Varnek A. A., Wipff G., Solov'ev V. P., Solotnov A. F. Assessment of the Macrocyclic Effect for the Complexation of Crown-Ethers with Alkali Cations Using the Substructural Molecular Fragments Method.// J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 2002. – V.42, No. 4. – P.812-829.

49. Solov'ev V. P., Varnek A. Anti-HIV Activity of HEPT, TIBO, and Cyclic Urea Derivatives: Structure-Property Studies, Focused Combinatorial Library Generation, and Hits Selection Using Substructural Molecular Fragments Method.// J. Chem. Inf. Comput. Sci. - 2003. - V.43, N 5. - P. 1703-1719.

50. Соловьев В. П., Стуклова М. С., Колтунова Е. В., Кочанова Н. Н. О координационных числах комплексообразователей в комплексных соединениях.// Координац. химия. - 2003. - Т.29, № 9. - С.711-720.

51. Katritzky A. R., Fara D. C., Yang H., Karelson M., Suzuki T., Solov'ev V. P., Varnek A. Quantitative Structure-Property Relationship Modeling of β -Cyclodextrin Complexation Free Energies.// J. Chem. Inf. Comp. Sci. - 2004. - V.44, N 2. - P. 529-541.

52. Varnek A., Fourches D., Solov'ev V. P., Baulin V. E., Turanov A. N., Karandashev V. K., Fara D., K. A. R. "In Silico" Design of New Uranyl Extractants Based on Phosphoryl-Containing Podands: QSPR Studies, Generation and Screening of Virtual Combinatorial Library and Experimental Tests.// J. Chem. Inf. Comput. Sci. -

2004. - V.44, N 4. - P. 1365-1382.

53. Соловьев В. П., Варнек А. А. Использование молекулярных фрагментов для моделирования зависимости между структурой молекул и их комплексообразующими свойствами по отношению к катионам металлов.// Изв. Акад. наук. Сер. хим. - 2004, N 7. - P. 1380-1391.

54. Varnek A., Solov'ev V. P. "In Silico" Design of Potential Anti-HIV Actives Using Fragment Descriptors.// *Combinatorial Chem. High Throughput Screening* - 2005. - V.8, N 5. - P. 403-416.

55. Varnek A., Fourches D., Hoonakker F., Solov'ev V. P. Substructural Fragments: an Universal Language to Encode Reactions, Molecular and Supramolecular Structures.// *J. Computer-Aided Mol. Design* - 2005. - V.19, P. 693-703.

56. Katritzky A. R., Kuanar M., Fara D. C., Karelson M., Acree W. E. Jr., Solov'ev V. P., Varnek A. QSAR Modeling of Blood:Air and Tissue:Air Partition Coefficients Using Theoretical Descriptors.// *Bioorg. Med. Chem.* - 2005. - V.13, P. 6450-6463.

57. Tetko I. V., Solov'ev V. P., Antonov A. V., Yao X., Doucet J. P., Fan B., Hoonakker F., Fourches D., Jost P., Lachiche N., Varnek A. Benchmarking of Linear and Nonlinear Approaches for Quantitative Structure-Property Relationship Studies of Metal Complexation with Ionophores.// *J. Chem. Inf. Model.* - 2006. - V.46, N 2. - P. 808-819.

58. Katritzky A. R., Dobchev D. A., Fara D. C., Hur E., Tamm K., Kurunczi L., Karelson M., Varnek A., Solov'ev V. P. Skin Permeation Rate as a Function of Chemical Structure.// *J. Med. Chem.* - 2006. - V.49, N 11. - P. 3305-3314.

59. Katritzky A. R., Kuanar M., Slavov S., Dobchev D. A., Fara D. C., Karelson M., Acree W. E. Jr., Solov'ev V. P., Varnek A. Correlation of Blood - Brain Penetration Using Structural Descriptors.// *Bioorg. Med. Chem.* - 2006. - V.14, N 14. - P. 4888-4917.

60. Соловьев В. П., Киреева Н. В., Цивадзе А. Ю., Варнек А. А. Моделирование «структура - свойство» комплексообразования стронция с органическими лигандами в воде.// *Ж. структур. химии* - 2006. - Т. 47, N 2. - С. 303-317.

61. Varnek A., Fourches D., Sieffert N., Solov'ev V. P., Hill C., Lecomte M. QSPR Modeling of the Am^{III} / Eu^{III} Separation Factor: How Far Can We Predict? // *Solvent Extr. Ion. Exch.* - 2007. - V.25, No. 1. - P. 1-26.

62. Varnek A.; Kireeva N.; Tetko I. V.; Baskin I. I.; Solov'ev V. P., Exhaustive QSPR Studies of a Large Diverse Set of Ionic Liquids: How Accurately Can We Predict Melting Points? *J. Chem. Inf. Model.* - 2007. - V.47, No. 3. - P. 1111-1122.

63. Horvath D., Bonachera F., Solov'ev V., Gaudin C., Varnek A. Stochastic versus Stepwise Strategies for Quantitative Structure-Activity Relationship Generations - How Much Effort May the Mining for Successful QSAR Models Take? *J. Chem. Inf. Model.* - 2007. - V.47, No. 3. - P. 927-939.