

УДК 541.64:547+615.273.53

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МОДЕЛИ КАРБОКСИМЕТИЛХИТОЗАНА: ЭЛЕКТРОННЫЕ СВОЙСТВА И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ

И.Н. Нургалиев, О.Б. Кличева, С.Ш. Рашидова

Научно-исследовательский Центр химии и физики полимеров при Национальном Университете Узбекистана, г. Ташкент

На основе компьютерного моделирования изучено пространственное и электронное строение карбоксиметилхитозана. Все три производных карбоксиметилхитозана характеризуются собственными геометрическими параметрами, дипольными моментами, энергиями ВЗМО и НСМО, эффективными зарядами на атомах и теплотами образования. В ходе расчетов показано, что при агрегации цепочек карбоксиметилхитозана происходят как внутри- так и межмолекулярные взаимодействия с образованием водородных связей. Кластеры таких агрегатов имеют хаотичную топологию, но более компактную по сравнению с хитозаном.

Ключевые слова: хитозан, карбоксиметилхитозан, молекулярные модели, реакционная способность.

В связи с интенсивным развитием химии высокомолекулярных соединений неослабевающий научный и практический интерес продолжают вызывать полисахариды, построенные из элементарных звеньев моносахаридов, соединенных между собой гликозидными (ацетальными) связями. Этот класс биополимеров относится к числу наиболее распространенных в природе органических соединений. Однако вопросы возможности расширения практического применения биологически активных полимеров – хитозана (ХЗ) и его водорастворимых производных, в частности карбоксиметилхитозана (КМХз), требуют проведения углубленного исследования в рамках химии ВМС. Последнее невозможно без развития фундаментальных представлений о взаимосвязи строения полимеров, свойств их растворов и применения в сельском хозяйстве.

Плохая растворимость биополимеров в воде ограничивает область их применения. В настоящее время получены новые карбоксиметилэфирные эфиры с различными боковыми замещающими группами. Растворимость карбоксиметилхитозана в воде, а также сохранение биологической активности, характерной для исходных соединений, расширяет область их применения [1].

Ковалентное модифицирование ХЗ остатками карбоновых кислот придает молекуле карбоксиметилхитозана амфолитный характер, обес-

печивает растворимость его в широком интервале рН, повышает адгезионные свойства к различным поверхностям, что позволяет использовать карбоксиметилхитозан для создания биodeградируемых носителей фармацевтических препаратов (антибиотиков, противовирусных, противоопухолевых и антиаллергенных препаратов) в виде пленок (мембран). Применение таких пленок создает условия для выделения лекарственных средств, обеспечивая эффект пролонгирования их действия [2]. Водорастворимые карбоксиметиловые эфиры полисахаридов обладают способностью к волокну- и пленкообразованию, к ионному обмену и комплексообразованию. КМХз проявляет высокую физиологическую активность и является нетоксичным препаратом.

Карбоксиметилхитозан представляет собой О-карбоксиметил-(1,4-2-амино-2 дезокси)- β-D- глюкан, амфифильное производное, с заряженными гидрофильно-карбоксиметильными группами. Данное производное хитозана представляет особый интерес в применении его в сельском хозяйстве и медицине. Замещение функциональных групп в молекуле хитозана возможно по трём активным центрам, в связи с этим в результате реакции возможно получение трех производных карбоксиметилхитозана: О-карбоксиметилхитозан, N,О-карбоксиметилхитозан и N-карбоксиметилхитозан.

Изучение электронных свойств и исследование реакционной способности трех продуктов реакции карбоксиметилирования хитозана является важной частью в установлении перспективы их применения в различных сферах [3]. Химическая и биологическая активность хитозана и его производных зависит от наличия различных химических групп и пространственной молекулярной и электронной структуры соединения. Очевидно, что исследование электронной структуры этих полимеров является весьма важным звеном в исследованиях «структура–биологическая активность».

Донорно-акцепторные свойства и потенциал возбуждения молекулы принято характеризовать с помощью величин энергий высшей занятой электроном молекулярной орбитали (Energy of highest occupied molecular orbital, E_{HOMO}) и низшей незанятой электроном молекулярной орбитали (Energy of lowest unoccupied molecular orbital, E_{LUMO}). При возбуждении молекулы один или несколько ее электронов переходят с HOMO-орбитали на LUMO-орбиталь. Соответственно энергия возбуждения молекулы, затрачиваемая на этот переход, равна

$$\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}} .$$

Многие биохимические реакции сопровождаются переносом электрона между взаимодействующими молекулами. Поэтому при теоретическом анализе таких реакций важно оценить донорно-акцепторные свойства биомолекул, например КМХз. В данной работе проведено изучение структуры трех производных КМХз, а также их натриевых солей на основе квантово-химического моделирования в программе

HyperChem 8.0, в которой имеется ряд важных особенностей, существенно расширяющих возможности моделирования методами молекулярной механики и молекулярной динамики, в частности возможность «смешанных вычислений».

В табл. 1 приведены рассчитанные данные значений разницы энергии высших занятых $E_{ВЗМО}$, низших свободных $E_{НСМО}$ молекулярных орбиталей, рассчитанных методом CNDO для трех структур КМХз и Na-КМХз. Как видно из табл. 1, использование полуэмпирического квантово-химического метода дает приблизительно одинаковые значения $E_{ВЗМО}$ для всех трех структур, численные данные которых можно сравнить с квантово-химическим индексом реакционной способности, в результате показано, что наиболее реакционно способным является N,O-КМХз.

Таблица 1

Результаты квантово-химических расчетов молекулярных моделей КМХз и Na-КМХз

Структура (Na-соль)	Энергия	$\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$, (eV)	Структура	Энергия	$\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$, (eV)
O-	-8642.4696	4.1066	O-	-8682.6727	2.8782
N-, O-	-10491.466	1.1481	N-, O-	-10557.6620	1.927
N-	-8711.9273	2.6992	N-	-8788.5722	2.6992

Анализируя пиктограммы ВЗМО структур, можно увидеть, что они содержат неподеленные пары электронов на атомах азота аминогруппы и кислорода карбоксильной группы, данная структура ВЗМО способствует образованию водородных связей как внутри, так и межмолекулярных.

Далее было проведено исследование КМХз как сополимера и изучены его электронные характеристики. Были построены 4, 5 и 10-ти блочные структуры собранные из блоков показанных на рис. 1.

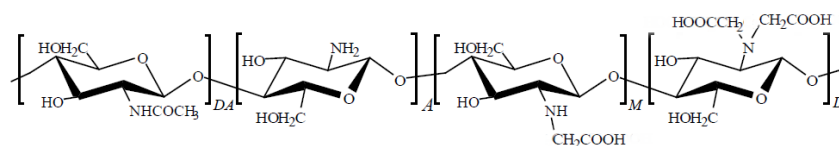


Рис. 1. Строение сополимера КМХз

На примере полученных моделей показано, что все исследуемые структуры КМХз имеют отрицательные значения энергии связи, что говорит о их химической устойчивости. Полуэмпирическими методами с полной оптимизацией геометрии изучено пространственное и

электронное строение карбоксиметилхитозана. Все три производных характеризуются собственными геометрическими параметрами, дипольными моментами, энергиями ВЗМО и НСМО, эффективными зарядами на атомах, теплотами образования.

Результаты расчетов показали, что для меньшей длины сополимера наблюдается меньшее значение ΔE , что подтверждает анализ литературных данных о реакционной и биологической активности олигомеров карбоксиметилхитозана и его наночастиц (табл. 2). Было выполнено молекулярно-динамическое моделирование агрегации молекулярных моделей КМХз. Исследовались модели макромолекул хитина, хитозана с количеством мономерных звеньев 4, 5 и 10. Расчет проводили в программе Nuclech 8.0 в вакууме, в периодической ячейке методом молекулярной механики.

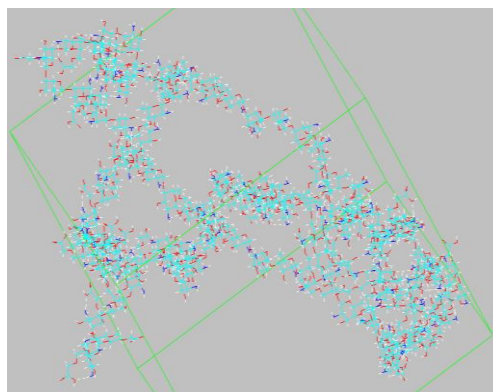
Таблица 2

Результаты квантово-химических расчетов молекулярных моделей сополимера КМХз

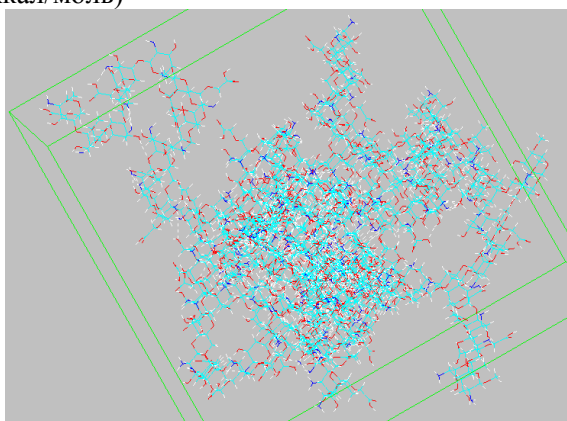
Сополимер	$\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$, (eV)
4-блочный	6.1034
5-блочный	7.8687
10-блочный	9.293

Проводили молекулярно-динамический расчет энергии исследуемых макромолекул, агрегированных в частицу, находящуюся в периодической ячейке. Были получены модели наночастиц КМХз различной длины. В соответствии с возможностями программы брали периодическую ячейку, которая описывала ограниченное трехмерное пространство на множество кубических ячеек, помещали в нее пять полимерных цепочек одной длины. Каждая цепочка передвигалась в ячейку клетку случайным образом вследствие начала оптимизации геометрии. Движение и оптимизация геометрии моделей цепочек КМХз продолжались до тех пор, пока оптимизация не пройдет до конца. Таким образом, выращивается модель агрегата. Последующее изменение рассматриваемой модели может быть связано с введением вероятности того, что цепочки образуют как внутри- так и межмолекулярные водородные связи.

Показано, что форма и размер частиц зависят от длины макромолекул, однако агрегаты имеют более компактное строение по сравнению с агрегатами хитозана. Цепи малой длины образуют более компактную частицу в виде сферы, нежели макромолекулы большей длины, с образованием множества внутри- и межмолекулярных водородных связей (рис. 2, 3).



Р и с . 2. Образование наноагрегата КМХЗ как сополимера (3177 атомов, $E=29548,9267$ ккал/моль)



Р и с . 3. Образование наноагрегата КМХЗ как сополимера (5295 атомов, $E=20689,1605$ ккал/моль)

В ходе расчетов показано, что при агрегации цепочек происходят как внутри-, так и межмолекулярные взаимодействия с образованием водородных связей. Кластеры таких агрегатов имеют хаотичную топологию, но более компактную по сравнению с хитозаном.

Как показано в [4], на основе вибронной лабильности реакции деацетилирования можно предположить, что имеет место усиление биологической активности хитозановых препаратов под действием низкосимметричных возмущений пиранозного кольца на его аминную группу. Низкосимметричное возмущение усиливается для аминных и карбоксиметильных центров с малой энергией возбуждения, поэтому как аминная, так и карбоксиметильные группы производных при взаимодействии с липидной или белковой структурой живого объекта перестраивает электронную структуру таким образом, что приводит к сужению энергетической щели между ВЗМО и НСМО системы.

Список литературы

1. Рашидова С.Ш., Милушева Р.Ю. Хитин и хитозан *Bombux mori* Синтез, свойства и применение. Ташкент: Фан АН РУз, 2009.
2. Плиско Е.А., Нудьга Л.А., Данилов С.Н. // Успехи химии. 1977, № 45. С. 1470
3. Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение: сб. М.: Химия, 2002. С. 115-116.
4. Аскарлов Б., Оксенгендлер Б.Л., Тураева Н.Н., Рашидова С.Ш. // Журн. структур. химии. 2011. Т. 52, № 4. С. 798 – 801.

**MOLECULAR MODELS OF CARBOXYMETHYL CHITOSAN:
ELECTRONIC PROPERTIES AND REACTIVITY**

I.N. Nurgaliyev, O.B. Kricheva, S.Sh. Rashidova

Polymer chemistry and physics research Center at the National University
on Uzbekistan, Tashkent

Based on computer simulations studied the spatial and electronic structure of carboxymethyl chitosan. All three derivatives of carboxymethyl chitosan characterized by its own geometric parameters, dipole moments, energy HOMO and LUMO, effective charges on the atoms and the heat of formation. Results based on the computer simulation showed that the aggregation of chains carboxymethyl chitosan occur both intra- and intermolecular interactions to form hydrogen bonds. Clusters of these aggregates have a chaotic topology, but more compact compared with chitosan.

Keywords: *chitosan, carboxymethyl chitosan, molecular chapels, reactivity.*

Об авторах:

НУРГАЛИЕВ Ильнар Накипович – кандидат физико-математических наук, заведующий лабораторией, Научно-исследовательский Центр химии и физики полимеров при Национальном Университете Узбекистана, Ташкент, e-mail: carbon@uzsci.net

КЛИЧЕВА Оля Бахтияровна – младший научный сотрудник, Научно-исследовательский Центр химии и физики полимеров при Национальном Университете Узбекистана, Ташкент, e-mail: carbon@uzsci.net

РАШИДОВА Сайёра Шарафовна – доктор химических наук, профессор, академик, директор, Научно-исследовательский Центр химии и физики полимеров при Национальном Университете Узбекистана, Ташкент, e-mail: carbon@uzsci.net