

ВВЕДЕНИЕ

Химия фторорганических соединений получила бурное развитие начиная с середины 20 века, что связано с потребностями атомной промышленности в материалах, стойких к фторирующему действию UF_6 , который применяется при обогащении урана. В настоящее время известны фторпроизводные всех типов органических соединений [1]. Низшие фторуглероды парафинового ряда (общая формула C_nF_{2n+2}) – газы, начиная с C_5 – жидкости, высшие – твердые, воскообразные соединения, отличающиеся высокой химической инертностью и термостойкостью. Фторуглероды не реагируют в обычных условиях и при умеренном нагревании с концентрированными кислотами, сильными окислителями, металлами, щелочами; реакция с металлическим натрием и перекисью натрия начинается при $400^\circ C$.

Широкое применение в промышленности получили фторопласты, фторкаучуки, термостойкие, неокисляющиеся смазочные масла и гидравлические жидкости, хладагенты и пламягасящие вещества. Фторпроизводные находят применение и как растворители.

Введение атомов фтора в структуру карбоновых кислот приводит к значительному увеличению силы кислоты, введение атомов фтора в спирты приводит к тому, что атом водорода гидроксила становится более подвижным, фторированные спирты являются более сильными кислотами Бренстеда, чем незамещенные.

Монофторметанол – нестойкая жидкость с температурой кипения $t_{кип}$ $51^\circ C$ (метанол кипит при температуре $64,7^\circ C$), ди- и трифторметанола не получены. Фторзамещенные спирты (β -, γ -, но не α -) – устойчивые, легко перегоняющиеся жидкости. Кислотные свойства спиртов усиливаются по мере накопления атомов фтора.

Наиболее часто используемыми фторированными спиртами являются 2,2,2-трифторэтанол и 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол, или

Помощь с ВКР под ключ!
пишем-вкр-сами.рф

гексафторизопропанол, а также продукты получаемые теломеризацией тетрафторэтилена метанолом общей формулой $\text{H}(-\text{CF}_2\text{CF}_2-)_n\text{CH}_2\text{OH}$, которые используются для модификации полимерных материалов. Использование этих спиртов в качестве растворителей обусловлено хорошей растворяющей способностью и повышенной подвижностью гидроксильного водорода. Характерной особенностью гексафторизопропанола (ГФИП) как растворителя является уникальное сочетание высокой ионизирующей силы с низкой нуклеофильностью, повышенной склонностью к сольватации анионов и способностью служить мощным донором водородных связей. [2]

Из-за сильной склонности к образованию водородных связей фторированными спиртами они являются отличными растворителями для таких полимеров как полиамиды, полиакрилонитрилы, полиацетали, сложные полиэферы, поликетоны. В биохимии фторированные спирты в смеси с водой применяются для растворения пептидов и нуклеиновых кислот так как способствует стабилизации вторичной структуры белка и образованию спиральной конфигурации ДНК. Этим они сильно отличаются от неамидных спиртов, которые при больших концентрациях в воде вызывают денатурацию белка.

В биохимии трифторэтанол и гексафторизопропанол используются уже довольно давно, однако до сих пор нет однозначного представления о причинах стабилизации α -спиральных участков в пептидах. Одним из возможных объяснений данного явления может быть вытеснение молекул воды из объема белковой глобулы и стабилизация внутримолекулярных водородных связей. При этом предполагается, что молекулы фторированных спиртов как более гидрофобные по сравнению с этанолом соединения образуют кластеры в воде.

Одним из возможных методов исследования смешанных растворителей может быть компьютерный эксперимент, в частности метод молекулярной динамики, роль которого в физике полимеров высоко оценил де Жен.

Исследования, направленные на выявление особенностей поведения

биологических объектов в настоящее время является актуальным, так как применение ферментативных систем находит все более широкое применение в фармацевтической промышленности и биохимии.

Цель работы: ознакомиться с результатами квантово-химических расчетов фторорганических спиртов по литературным данным.

Задачи работы:

- оценить возможности кванто-химических методов расчета зарядов на атомах;
- оценить возможность использования квантово-химических методов для моделирования растворов.

Помощь с ВКР под ключ!
пишем-вкр-сами.рф

1. Объекты исследования

Объектом исследования в дипломной работе являются водные растворы 2,2,2-трифторэтанола (ТФЭ) и 1,1,1,3,3,3 гексафтор-2-пропанола (гексафторизопропанол, ГФИП). Интерес к данным соединениям обусловлен в первую очередь тем, что ТФЭ и ГФИП способствуют глобулизации белков в водных растворах, вторичная структура белка не разрушается, как в растворах этанола, а наоборот становится плотнее, и α -спиральные участки белковых молекул приобретают более устойчивую конформацию. Считается, что это происходит за счёт вытеснения молекул воды из белковой глобулы и упрочнения водородных связей внутри α -спиралей, однако введение в водный раствор мочевины, которая тоже связывает воду приводит к денатурации белка. Интерес к фторированным спиртам усиливается тем, что в последнее время интенсифицируются работы по использованию иммобилизованных ферментов, а сохранение близкой к нативной структуры фермента является одной из главных задач. Кроме того, ТФЭ и ГФИП являются прекрасными растворителями для многих органических соединений, что тоже расширяет круг используемых применений ферментативного катализа.

2,2,2-Трифторэтанол — органическое соединение с формулой $\text{CF}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$. Это бесцветная, смешиваемая с водой жидкость с запахом, напоминающим запах этанола. Основные физико-химические характеристики трифторэтанола и этанола приведены в таблице 1.

Таблица 1

Основные физико-химические свойства объектов исследования [3]

	2,2,2 трифторэтанол	Этанол
Формула	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$
Молекулярная масса	100	46,07
Температура кипения	74 °C (347K)	78,39°C (351,54K)
Температура плавления	−43,5 °C (229,7K)	−114,3 °C (159K)
Константа диссоциации кислоты pK	12.46	15.9
Плотность, г/см ³	1,3842	0,7893
Показатель преломления	1,2907	1,3611
Дипольный момент (в газе), D	2,05	1,69
Летальная доза (ЛД ₅₀ , в мг/кг)	240 (мыши)	

Видно, что температура кристаллизации у этанола ниже, а температура кипения выше, чем у трифтор-замещенного аналога. Электроноакцепторная трифторметильная группа делает трифторэтанол намного более кислым, чем этанол. Трифторэтанол образует устойчивые комплексы с рядом гетероциклических соединений (пиридин, тетрагидрофуран), как следствие сильных водородных связей. В промышленности трифторэтанол используется в качестве растворителя для нейлона, а также в некоторых производствах фармацевтических препаратов [2].

Вторым объектом исследования является 1,1,1.3.3.3 гексафтор -2-пропанол (ГФИП), это вторичный спирт с формулой $-(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$. Он

выглядит как бесцветная летучая жидкость с сильным резким запахом. Его физико-химические свойства представлены в таблице 2.

**Помощь с ВКР под ключ!
пишем-вкр-сами.рф**

Таблица 2.

Физические свойства изопропанола и гексафторизопропанола (ГФИП) [3]

№ п/п	Свойство	ГФИП	Изопропиловый спирт
1	Молекулярная масса, г/моль	168.04	60,09
2	Плотность, г/см ³	1.605	0,7851
3	Температура плавления	-4°C; 269,16K	-89,5°C; 183,66K
4	Температура кипения	57–59°C; 330 –332K	82,4°C; 355,56K
5	Константа диссоциации кислоты pK	9,3	16,5
6	Дипольный момент (D)		1,66
7	Показатель преломления n _D	1,2763	1,3776
8	Диэлектрическая постоянная	17,8	18

Если сравнивать свойства изопропанола с ГФИП, то можно заметить, что температура плавления не фторированного спирта значительно ниже, а температура кипения, наоборот, выше. Отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации pK фторированного производного значительно меньше, что говорит о более сильных кислотных свойствах гексафторизопропанола. Гексафторизопропанол имеет низкий показатель преломления света и прозрачен в ультрафиолете.

2. Молекулярное моделирование водных растворов

2,2,2-трифторэтанола

Прежде, чем приступить к расчётам, нужно ознакомиться с выполненными работами по компьютерному моделированию, выяснить, какие модельные представления использовались, каковы их преимущества и недостатки.

Авторами работы [4] было предпринято моделирование методом молекулярной динамики (МД) системы водных растворов ТФЭ. Авторы использовали программу GROMACS с ее валентно силовым полем, которое ориентировано на расчеты биологических объектов и не имеет поэтому в своем составе параметров для атома фтора, для добавления этих параметров был проведен квантово-химический расчет структуры и зарядов молекулы 2,2,2-трифторэтанола. Используемая модель имеет 7 атомов, метиленовая группа считается одним объединенным атомом. Такой подход позволяет уменьшить общее число силовых центров в системе, что дает возможность уменьшить число молекул в ячейке или уменьшить время выполнения расчетов. Такая замена допустима, когда ориентация атомов водорода в пространстве является не существенной, в случае моделирования оптических изомеров такая замена обычно недопустима. С помощью неё можно исследовать физико-химические и структурные свойства водных растворов ТФЭ, водородные связи между водой и ТФЭ, а также микрогетерогенность растворов.

Все вычисления производились авторами [4] с использованием пакета GAUSSIAN94. В работе используется базис 6-31G(p,d), включающий функции поляризации. Точечные заряды были посчитаны авторами работы [4] на оптимизированных структурах, включающих электронные корреляции на уровне MP2 (Мёллера-Плессета).

Таблица 3.

Квантово-механические вычисления зарядов ТФЭ в вакууме
(заряды электронов и диполей в дебаях)

		RHF (Gg)	MP2 (Gg)	RHF (Gt)	MP2(Gt)	Gg-Gt (MP2)
1	C	0.559	0.415	0.713	0.547	-0.132
2	F	-0.203	-0.159	-0.219	-0.168	0.009
3	F	-0.197	-0.150	-0.219	-0.168	0.018
4	F	-0.228	-0.180	-0.270	-0.215	0.035
5	C	0.141	0.135	0.126	0.122	0.013
6	H	0.037	0.029	0.042	0.035	0.006
7	H	0.097	0.093	0.042	0.035	0.058
8	O	-0.628	-0.593	-0.673	-0.624	0.031
9	H	0.421	0.409	0.459	0.436	-0.027
	диполь	1.874	1.635	3.530	3.136	

В таблице 3 представлены следующие конформации: гош-гош (Gg) и гош-транс (Gt). Первая буква (G) обозначает конформацию относительно связи C-C ($\varphi(\text{O-C-C-F}) = 60^\circ$); вторая (g или t) обозначает конформацию относительно связи C-O ($\varphi(\text{H-O-C-C}) = -60^\circ$ и -180° соответственно).

На Рисунке 1. приведена структурная формула и пронумерованы атомы также, как и в таблице 3.

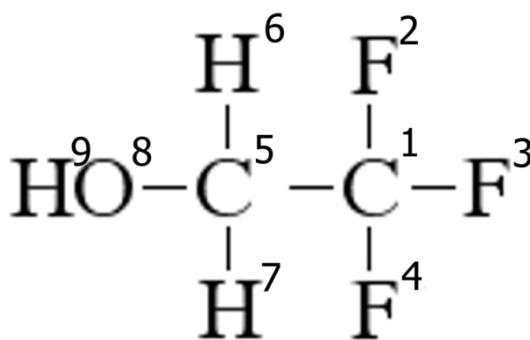


Рис. 1 Структурная формула 2,2,2-трифторэтанола и нумерация атомов [3]

3. Моделирование гексафторизопропанола

Модель ГФИП была предложена [5], также она использовалась, чтобы исследовать гидратацию этого растворителя, она была получена путем подгонки к квантово-механическим производным межатомных потенциалов.

Все вычисления для гексафторизопропанола проводились с помощью программы Gaussian98. Оптимизация молекулы ГФИП была выполнена с использованием базового набора 6-311++G. Полученные частичные заряды были использованы Авторами в валенто-силовом поле MD. Умеренные отклонения на центральном углероде происходят между двумя конформерами в результате расчетов MP2.

Таблица 4

Квантово-механические расчеты двух конформеров ГФИП в вакууме[5]

	Тип атома	ГФИП (syn)	ГФИФ (ap)	разница
1	C	0,848	0,806	0,042
2	F	-0,252	-0,249	-0,003
3	F	-0,264	-0,249	-0,015
4	F	-0,285	-0,265	-0,020
5	C _c	-0,079	-0,169	0,090
6	H _c	0,163	0,208	-0,045
7	C	0,762	0,802	-0,040
8	F	-0,249	-0,248	-0,001
9	F	-0,262	-0,264	0,002
10	F	-0,229	-0,248	0,019
11	O	-0,567	-0,534	-0,033
12	H	0,414	0,412	0,002
Диполь		1,583	0,634	

Квантово-механические расчеты двух конформеров ГФИП в вакууме

В таблице 4 C_c – это центральный атом углевода, а H_c – водород, связанный с центральным углеродом, единицами измерения заряда является заряд электрона, дипольный момент измеряется в Дебаях.

В таблице 4 приведены заряды, которые получились в результате расчетов MP2 для двух конформеров. Самое заметное отклонение между двумя конформерами происходит на центральном углероде.

На рис. 2 показана структурная формула гексафторизопропанола, а также пронумерованы атомы в соответствии с тем, как они отмечены в

таблице 1.2.

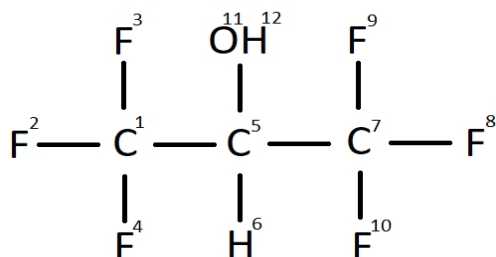


Рис 2. Структурная формула 1,1,1,3,3,3 – гексафторпропан – 2 – ола

В работе была проведена оптимизация геометрии, рассчитаны длины всех связей валентные и двухгранные углы, показано что двугранный угол отвечающий за различные конформеры принимает значение 176.7° , для антиперепланарного конформера и 57° – для синклиального конформера, было также показано, что в этой конформации наблюдается очень слабая внутримолекулярная водородная связь между атомом фтора и гидроксильным водородом. В работе также приведены структурные параметры, оптимизированные для двух конформеров, которые получили в результате расчетов *ab initio* (расчеты, проводимые в программе GAUSSIAN).

Также можно отметить, что длины связей и углы между двумя конформерами очень схожи и были использованы для определения эталонных значений при молекулярно-динамическом моделировании [5].

Можно также рассмотреть работу Marco Fioroni [6], в которой проводилось моделирование раствора гексафторизопропанола и поведение пептида мелиттина в воде и смешанном растворителе вода – гексафторизопропанол. Мелиттин это полипептид выделенный из пчелиного яда, содержит 26 аминокислотных остатков, достаточно хорошо изучен. Чистый гексафторизопропанол моделировался в ячейке с периодическими граничными условиями в которую помещалось 648 молекул 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанола, для моделирования мелиттина в ячейку помещалось 3780 молекул воды и одна молекула мелиттина или 2150 молекул воды, 157 молекул ГФИП и одна молекула мелиттина, что отвечает раствору с концентрацией гексафторизопропанола примерно 34%. Моделирование

производилось при постоянном давлении и температуре 298K. Использовалась программа GROMACS2.0

Полученные результаты удовлетворительно согласуются с данными эксперимента для чистого гесафторизопропанола, некоторое расхождение наблюдается для изотермической сжимаемости, что авторы [6] объясняют сильными межмолекулярными водородными связями, но при этом водородные связи между фтором и водородом значительной роли не несут [5]. Также есть экспериментальные данные, которые указывают на слабые внутримолекулярные связи фтора и гидроксильного водорода в ГФИП как в паре, так и в жидкости.

**Помощь с ВКР под ключ!
пишем-вкр-сами.рф**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Кнунянц И.Л., Фокин А.В. Покорение неприступного элемента М.: 1963. 192 с.
- 2 Смит В.А., Туманов В.В. Уникальные возможности использования гексафторизопропанола как ионизирующей среды и донора водородной связи в реакциях электрофильного присоединения // «Сборник тезисов докладов Всероссийской конференции по органической химии» посвященной 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (25-30 октября 2009 г.) М.: 2009. С 67.
- 3 [Электронный ресурс]: Википедия. Свободная энциклопедия. – URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Трифторэтанол>, <https://ru.wikipedia.org/wiki/Гексафтор-2-пропанол>
- 4 Fiorini M., Burger K. A new 2,2,2-trifluoroethanol model for molecular dynamics simulations. / J. Am. Chem. Soc., 2000. 104, 12347-12354.
- 5 Fioroni M., Burger K., Mark A.E., Roccatano D. Model of 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ol for Molecular Dynamics Simulations // J. Phys. Chem. B. 2001, V. 105, 44. P. 10967-10975.
- 6 [Roccatano](#) D., [Fioroni](#) M., [Colombo](#) G. Effect of hexafluoroisopropanol alcohol on the structure of melittin: A molecular dynamics simulation study // [Protein Sci.](#) 2005 Oct; 14(10): 2582–2589. doi: [10.1110/ps.051426605](https://doi.org/10.1110/ps.051426605)

Помощь с ВКР под ключ!
пишем-вкр-сами.рф