

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАЛТИЙСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ИММАНУИЛА КАНТА»

На правах рукописи

Зозуля Александр Сергеевич

**«Спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния света и квантово-химическое
моделирование систем наночастица – метотрексат»**

1.4.4 - Физическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор физико-математических наук, доцент

Зюбин Андрей Юрьевич

Калининград 2026

Работа выполнена в научно-образовательном центре «Фундаментальная и прикладная фотоника. Нанопотоника» образовательно-научного кластера «Институт высоких технологий» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила им. И. Канта»

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	12
1.1. Спектроскопия комбинационного и гигантского комбинационного рассеяния света	12
1.2. Химический механизм усиления ГКРС.....	12
1.3. Метотрексат и ГКРС	14
1.4. Применение DFT для оценки физико-химических свойств молекул.....	16
1.5. Применение DFT для изучения химического механизма ГКРС.....	19
1.6. Влияние размера и состава кластера при моделировании на результаты DFT.....	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	47
2.1. Реактивы.....	47
2.2. Синтез наночастиц	47
2.2.1. Синтез AgNPs.....	47
2.2.2. Синтез AgNT	47
2.3. Спектрофотометрия AgNT и раствора метотрексата.....	47
2.4. Оценка дзета-потенциала наночастиц	48
2.5. Оценка размера и индекса полидисперсности наночастиц методом динамического рассеяния света	48
2.6. Сканирующая электронная микроскопия наночастиц.....	48
2.7. Синтез планарных ГКРС активных структур	48
2.8. Методология ГКРС исследований метотрексата	49
2.9. Подходы к DFT-моделированию внутрикомплексного взаимодействия	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАНОСТРУКТУР И ИХ КОМПЛЕКСОВ С МЕТОТРЕКСАТОМ.....	52
3.1. Результаты исследования оптических, морфологических свойств наноструктур и их комплекс с МТХ методами спектрофотометрии, сканирующей электронной микроскопии.	52
3.1.1. Серебряные наносферы	52
3.1.2. Серебряные нанотреугольники	53
3.1.3. Анализ спектра поглощения метотрексата.....	54
3.1.4. Анализ спектров поглощения МТХ, AgNT, смеси МТХ+AgNT.....	55
3.2. Результаты спектральных ГКРС исследований метотрексата и его комплексов с AgNT .	56
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ПАРАМЕТРОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕТОТРЕКСАТА В КОМПЛЕКСЕ С КЛАСТЕРОМ СЕРЕБРА.....	61

4.1 Оценка МЕР комплексов. Построение моделей.....	61
4.2 Результаты экспериментально-теоретической оценки характеристик взаимодействия в комплексе МТХ-AgNT на основании данных ГКРС	65
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ И ЭЛЕКТРОННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК МЕТОТРЕКСАТА В КОМПЛЕКСЕ С КЛАСТЕРОМ СЕРЕБРА.....	
5.1. Результаты теоретической оценки энергии адсорбции, изменения энтальпии, энтропии и поляризуемости моделей «МТХ-Ag ₄ ».....	77
5.3. Анализ на основе теории атомов в молекулах (QТАИМ).....	80
5.5. Функция локализации электронов и индекс локализации орбиталей.....	83
5.6. Расчет показателя нековалентного взаимодействия, пониженного градиента плотности и области взаимодействия	88
5.7. Анализ МО и индексов реакционной способности.....	93
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ РАЗМЕРА КЛАСТЕРА СЕРЕБРА НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СИСТЕМЫ В КОМПЛЕКСЕ С МЕТОТРЕКСАТОМ	
6.1. Анализ оптимизированных систем метотрексата с кластерами серебра, состоящих из 4, 8, 12 и 16 атомов	100
6.2. Анализ теоретических КРС-спектров.....	113
6.3. Результаты расчета энергии адсорбции, изменения энтальпии, энтропии и расчёт поляризуемости моделей	117
6.4. МЕР моделей «МТХ-COO-Ag _n » с кластерами разной размерности	122
6.5. Расчет ВЗМО и НСМО.....	125
Список литературы	138

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

НЧ	Наночастицы
DFT	Теория функционала плотности
TD-DFT	Теория функционала плотности в зависимости от времени
ГКРС	Гигантское комбинационное рассеяние света
AgNPs	Серебряные наночастицы сферической формы
AgNT	Серебряные наночастицы плоской треугольной формы
МТХ	Метотрексат
МО	Молекулярная орбиталь
ГМО	Граничащие молекулярные орбитали
ВЗМО	Верхняя занятая молекулярная орбиталь
НСМО	Нижняя свободная молекулярная орбиталь
КТ (CPs)	Критические точки
КТАИМ/QТАИМ	Квантовая теория атомов в молекуле
NCI	Нековалентное взаимодействие
RGD	Приведенный градиент плотности
IRI	Индикатор области взаимодействия
ELF	Функция локальной плотности
LOL	Индекс локализации орбиталей
КТФП/CDFT	Концептуальная теория функционала плотности
PDI	Индекса полидисперсности
ККТ	Кольцевая критическая точка

КТС	Критическая точка связи
-----	-------------------------

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы

Квантово-химическое моделирование представляет собой современный инструмент для интерпретации и уточнения экспериментальных данных, построения гипотетических моделей процессов, происходящих на поверхности наночастиц при регистрации спектров комбинационного рассеяния света (КРС) или гигантского комбинационного рассеяния света (ГКРС). Метод ГКРС активно развивается как функциональный аналитический подход, позволяющий обнаруживать отдельные соединения или их группы в различных средах. Анализ многокомпонентных спектров комбинационного рассеяния света не является тривиальной задачей ввиду наличия большого набора спектральных полос. Квантово-химическое моделирование в данном контексте дает возможность уточнять полученные результаты, выделяя характерные моды колебаний для анализируемых соединений в общем сложном спектре. В фундаментальном плане, квантово-химическое моделирование способствует прояснению механизмов взаимодействия молекул с поверхностью наночастиц, в том числе является эффективным инструментом в изучении процессов, приводящих к формированию сигнала ГКРС.

Настоящая диссертационная работа направлена на экспериментально-теоретическое определение термодинамических и электронных характеристик и параметров взаимодействия лекарственного препарата “метотрексат” в комплексе с наночастицей серебра с помощью подходов квантово-химического моделирования и экспериментальных данных ГКРС. В работе рассматриваются возможные пути, механизмы и модели адсорбции молекулы на поверхности серебряной наночастицы, их место в картине спектра КРС, выполнено соотнесение теоретических результатов с экспериментальными данными. В работе проведен детальный анализ зависимости характеристик системы от размера кластера серебра, рассматриваемого в качестве модели поверхности наночастицы. В работе выполнено исследование метотрексата в комплексах с треугольными наночастицами серебра (AgNT), ввиду наличия нескольких плазмонных мод, что обеспечивает реализацию настраиваемого плазмонного резонанса.

Гипотезой исследования ставилось проверить возможность применения спектроскопии ГКРС и квантово-химических подходов на базе теории функционала плотности для прояснения путей реализации химического механизма ГКРС в системе «молекула МТХ – серебро», посредством построения теоретических моделей «МТХ-кластер серебра», получения и количественной оценки термодинамических и электронных характеристик таких моделей, их сопоставлением с экспериментальными спектрами систем МТХ-AgNT.

Цель диссертационной работы состояла в выявлении закономерностей и путей реализации химического механизма усиления ГКРС, оценке их вклада в результирующий спектр

ГКРС в комплексе «МТХ-наночастица» на основе квантово-химических расчётов и экспериментальных данных.

Для достижения вышеуказанной цели ставились и были решены следующие **задачи**:

- Разработать и построить потенциальные модели взаимодействия метотрексата с поверхностью наночастицы, установить количественные термодинамические и электронные параметры межкомплексного взаимодействия, оказывающие влияние на спектр ГКРС, выполнить анализ МО и образующихся связей при комплексообразовании МТХ с AgNT.

- Выявить пути реализации усиления ГКРС по химическому механизму в моделях посредством анализа колебательных полос теоретических и экспериментальных спектров ГКРС, расчета энергии адсорбции МТХ на кластер серебра, установления наиболее термодинамически выгодной модели связывания.

- Установить качественные и количественные закономерности влияния размера кластера серебра на параметры моделей и интенсивность спектра ГКРС, выявить место локализации ВЗМО и НСМО в моделях.

- Экспериментально подтвердить теоретически установленные факт протекания и путь адсорбции МТХ на серебро посредством осуществления комплекса экспериментальных исследований физико-химических свойств AgNPs и AgNT и их смесей с МТХ спектральными методами.

Методы исследования. Для достижения целей и задач диссертации осуществляли двухэтапный синтез серебряных наночастиц треугольной формы. Регистрация спектров поглощения выполнялась на спектрофотометре Shimadzu UV-2600 (Shimadzu, Япония). Регистрация спектров ГКРС выполнялась с использованием КРС спектрометра Renishaw Virsa (Renishaw, Великобритания) с длиной волны лазера $\lambda=532$. Оценка размера и стабильности наночастиц осуществлялась методом динамического рассеяния света с использованием прибора Photocor Compact-Z (Фотокорр, Россия). Для анализа морфологии и размера наночастиц использовалась двулучевая электронно-ионная система сверхвысокого разрешения Cross Beam XB 540 (Carl Zeiss, Германия). Построение моделей и квантово-химическое моделирование осуществлялось в программе Gaussian 16 (США) и GaussView 6.1 (США) с использованием методов теории функционала плотности (DFT) и методов функционала плотности в зависимости от времени (TD-DFT) при использовании гибридных функционалов B3LYP и CAM-B3LYP с базисным набором 6-311g++(2d,2p) для молекулы МТХ и Landl2Dz для кластера серебра соответственно. Для визуализации и оценки параметров взаимодействия между МТХ и кластером серебра в моделях использовалось программное обеспечение Multiwfn 3.8 и VMD 2.0.

Научная новизна исследования:

- Получены новые экспериментальные и теоретические результаты о физико-химических свойствах комплексов из молекул метотрексата и серебряных кластеров варьируемого размера, рассчитаны количественные термодинамические и электронные характеристики внутрикомплексного взаимодействия.

- Предложены, на основе выполненных квантово-химических расчетов колебательных полос спектров КРС, термодинамических и электронных характеристик, теоретические модели связывания метотрексата с кластером серебра для оценки возможности усиления сигнала КРС по химическому механизму, при реализации ГКРС.

- Установлены, на основе анализа теоретических и экспериментальных спектров ГКРС, пути взаимодействия МТХ с поверхностью наночастицы через атомы азота птеридинового фрагмента метотрексата, атомы кислорода карбоксильных групп и атомы азота аминогрупп МТХ.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования являются экспериментально-теоретические модели, проясняющие реализацию химического механизма ГКРС в комплексах метотрексата и кластеров атомов серебра. Предметом исследований диссертационной работы являются термодинамические и электронные характеристики внутрикомплексного взаимодействия, экспериментальные и теоретические спектры КРС и ГКРС.

Теоретическая и практическая значимость работы:

- Теоретически обоснована возможность выделения характерных колебательных мод для количественного определения клинически значимых концентраций лекарственного препарата «метотрексат» в сыворотке.

- Прояснены термодинамические и электронные характеристики взаимодействия метотрексата с поверхностью наночастицы, что открывает перспективы для улучшения методики обнаружения данного соединения в сыворотке.

- Получены результаты квантово-химического моделирования, проясняющие путь усиления сигнала КРС по химическому механизму в регистрируемых сигналах ГКРС.

- Выработаны практические подходы для создания отечественных оптических сенсоров на базе плазмонного эффекта для определения метотрексата в сыворотке крови пациентов, проходящих лечение от ревматоидного артрита.

Автор выносит на защиту:

1. Результаты экспериментально-теоретических исследований, определяющих колебательные моды ГКРС, отвечающие за связывание молекул метотрексата с серебром через карбоксильные группы.

2. Результаты квантово-химических расчетов, подтверждающие энергетически выгодные положения молекулы метотрексата при ее взаимодействии с кластером серебра через атомы кислорода с образованием координационной связи.

3. Установленные количественные характеристики термодинамических и электронных параметров моделей «МТХ-кластер серебра», подтверждающие вклад химического механизма усиления в формирование спектра ГКРС молекул МТХ адсорбированных на AgNT.

4. Теоретические модели комплексов метотрексата с серебром: «МТХ-NH₂-Ag₄ (-2)», «МТХ-N-Ag₄ (-2)», «МТХ-Ph-Ag₄ (-2)» «МТХ-COO-Ag₄» и «МТХ-COO-Ag₄ (-2)», а также соответствующие им наборы количественных термодинамических и электронных параметров, позволяющие уточнять характеристики экспериментальных спектров ГКРС.

Личный вклад автора. Автор диссертационной работы самостоятельно выполнял синтез наночастиц, производил регистрацию спектров поглощения и дзета-потенциала. Самостоятельно осуществлялась разработка методики нанесения наночастиц на поверхность кварца. Квантово-химическое моделирование выполнялось самостоятельно автором работы. Автор участвовал в процессе регистрации спектров ГКРС с применением плазмонного сенсора, совместно с техником НОЦ «Фундаментальная и прикладная фотоника. Нанопотоника», магистром направления «Физика» Евтифеевым Д.О. и младшим научным сотрудником НОЦ «Фундаментальная и прикладная фотоника. Нанопотоника» Демишкевич Е.А. Морфологические исследования НЧ выполнены совместно с научным сотрудником Международного научно-исследовательского центра «Когерентная рентгеновская оптика для установок MegaScience» Лятуном И.И. Автор работы участвовал в выдвижении и проверке гипотез исследования, обсуждении целей и задач диссертации, а также готовил и публиковал результаты диссертации.

Публикации. По результатам исследований в рамках темы диссертации опубликованы 10 научно-исследовательских работ, из них 3 - статьи в изданиях, входящих в международные базы данных Web of Science/Scopus, Белый список, 7 - работ опубликовано в сборниках трудов международных и всероссийских научных конференций. Зарегистрирован один патент РФ на изобретение по теме диссертации.

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается детальным планированием и организацией этапов экспериментов, осуществленных на современном исследовательском оборудовании. Достоверность также подтверждается воспроизводимостью полученных экспериментальных и теоретических данных, публикациями в рецензируемых российских и зарубежных научных изданиях.

Апробация работы. Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на международных научно-технических конференциях и симпозиумах: Международная конференция «Клинические и теоретические аспекты современной медицины»

(Москва 2022), конференция молодых ученых «ХИМБИОSEASONS 2023» (Калининград, 2023), Международный молодёжный научный форум «ЛОМОНОСОВ-2025», (Москва, 2025), всероссийский симпозиум «XXXVII Симпозиум «Современная химическая физика» (Туапсе, 2025), международный симпозиум по биофотонике «XIX Symposium on Optics & Biophotonics» (Саратов, 2025), всероссийская конференция по комбинационному рассеянию света 8-й Сибирский семинар по комбинационному рассеянию света (Красноярск, 2025), международный симпозиум по биофотонике Photonics Asia» (Пекин, Китай, 2023, 2024).

Список публикаций по теме диссертации.

1. **Zozulya, A.** Zyubin, E. Demishkevich, I. Samusev «Experimental and DFT approaches to the physico-chemical properties of methotrexate silver clusters» // RCS New Journal Chemistry – 2026. **K1**
2. **Zozulya A.**, Zyubin A., Samusev I. A review for DFT in chemical mechanism of SERS studies //Royal Society Open Science. – 2025. – Т. 12. – №. 6. – С. 242000. **K1**
3. Demishkevich E., Stefanova S., Zyubin A., Rafalskiy V., **Zozulya A.**, Evtifeev D., Kundalevich A., Tatarinova A., Anoshin A., Lyatun I., Samusev I. SERS-based methodology for nanomolar methotrexate concentration detection for clinics //Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2025. – Т. 331. – С. 125801. **K1**

Патенты

1. Патент на изобретение РФ № RU 2 829 593 С1. Зюбин А. Ю., Зозуля А.С., Рафальский В.В., Докторова С.А., Демишкевич Е.А., Евтифеев Д.О. Планарный наноструктурированный сенсор на основе поверхностного плазмонного резонанса для определения метотрексата в плазме крови человека // Патент России № 2829593. 2024. Бюл. № 31. 2024

Структура и объем диссертационной работы. Объем диссертационной работы составляет 150 страниц машинописного текста. Диссертация состоит из введения, шести глав и выводов, включая 12 таблиц и 77 рисунков. Библиографический список включает 129 наименований цитируемой литературы.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Спектроскопия комбинационного и гигантского комбинационного рассеяния света

Комбинационное рассеяние света (КРС) - неупругое рассеяние света молекулами вещества. Эффект и базирующийся на нем метод распространен для идентификации соединений в материаловедении, биологии, фармацевтике и пищевой промышленности. [1] [2]. В сравнении с методом инфракрасной спектроскопии (ИК-спектроскопия), метод КРС позволяет изучать биологические образцы, содержащие воду [3], что существенно расширяет возможности его применения.

Гигантское комбинационное рассеяние света (ГКРС) достигается за счет адсорбции молекул вещества на поверхности наночастиц благородных металлов. Усиление сигнала ГКРС может достигать порядков 10^{14} - 10^{15} степени раз [4] [5]. У данного явления существует два механизма, вызывающих подобное усиление. Согласно электромагнитной теории, усиление достигается за счёт локального увеличения напряженности электрического поля вблизи наночастицы. Второй механизм основан на химической теории, согласно которой, усиление возникает за счет поляризуемости молекулы аналита путем переноса заряда с нее на поверхность металла [4] [5]. В результате, спектры комбинационного рассеяния хемосорбированных частиц изменены по сравнению со спектрами соответствующих свободных молекул. Основной причиной усиления сигнала усиления ГКРС в полупроводниковых структурах является прямой процесс усиления сигнала КРС по химическому механизму, происходящий между молекулой аналита и наночастицами. Это возможно только в том случае, если энергетические уровни аналита и субстратов находятся в согласовании друг с другом. Таким образом, выбор аналита и субстрата также является важным фактором в процессе усиления сигнала КРС по химическому механизму [6]. Сам механизм возможно рассмотреть с трех сторон. С одной стороны, он подразумевает изменение основного состояния за счёт изменения химического окружения вокруг целевой молекулы. С другой стороны — это резонансное комбинационное усиление, вызванное резонансом между молекулярным переходом и длиной волны возбуждения. Наконец, реализация химического механизма связана с переносом заряда. В этом случае перенос заряда между молекулой и наночастицами металла является наиболее явным доказательством существования фактора химического усиления КРС [7, 8].

1.2. Химический механизм усиления ГКРС

Явление ГКРС позволяет значительно усиливать интенсивность спектрального отклика молекул, адсорбированных на наноструктурированные поверхности металлов, например, на серебро, золото, платину, родий и другие. Это явление позволяет многократно усилить КРС сигнал и является суперпозицией электромагнитного и химического механизмов. Для реализации

первого механизма должно осуществляться два условия: активная структура должна состоять из металла с высокой оптической отражательной способностью, при этом мнимая часть диэлектрической проницаемости должна быть мала в спектральной области КРС возбуждения. Длина волны возбуждающего излучения должна соответствовать максимуму поглощения металлических наночастиц для того, чтобы молекулы, адсорбированные на поверхности металла, находились в области возбуждаемого поверхностного плазмона. Таким образом, возможно реализовать КРС сигнал до порядков 10^{10} - 10^{15} раз [4] [5] [9]. Это позволяет регистрировать спектры молекулярных субмонослоев, адсорбированных на наноструктурированных металлах, и не требует образования химических связей между молекулами и металлом. Дополнительный вклад в усиление сигнала ГКРС, наблюдаемый при хемосорбции молекулы на активных участках поверхности металла дает химический механизм, реализация которого зависит от изменения молекулярной поляризуемости за счет образования комплексов металл-молекула. В результате спектры КРС хемосорбированных частиц изменяются по сравнению со спектрами соответствующих свободных молекул [6]. Электромагнитный вклад существенен для эффекта ГКРС, однако химический вклад, несмотря на усиление регистрируемого сигнала комбинационного рассеяния света до порядков 10 - 10^3 раз, важен для определения спектральных полос, отвечающих за непосредственное связывание аналита с поверхностью и последующего использования таких полос для реализации методов специфичной и целевой регистрации выбранных молекул. Образование поверхностных комплексов приводит к изменению интенсивности полос спектра ГКРС по сравнению с теми, которые наблюдаются в обычных КРС-спектрах неадсорбированных молекул, что также может быть использовано для реализации методик специфичной целевой регистрации аналитов. Для оценки химического вклада, а также интерпретации сдвигов спектров КРС, возникающих в процессе адсорбции, используется комплекс DFT-методов. Методы позволяют прояснить фундаментальную природу взаимодействия в области связывания лиганд-наночастица, проводить спектральную идентификацию областей интереса, идентифицировать изменения структуры молекул в центрах связывания. DFT позволяет оценивать энергетические характеристики комплекса и соответствующую относительную интенсивность мод КРС. Фактор усиления сигнала КРС по химическому механизму в ГКРС можно исследовать путем оценки изменения энергетической щели ВЗМО-НСМО, влияющей на электрофильность. Этот параметр позволяет объяснить кинетическую стабильность и реакционную способность молекулы. В этом случае, чем меньше ширина запрещенной зоны, тем выше реакционная способность соединения. Другим важным параметром является изменение интенсивности пиков колебаний групп атомов в спектре КРС. По этой характеристике можно понять, через какие функциональные группы идет связывание молекулы с наночастицей, как она располагается относительно поверхности металла, а также какое влияние оказывает концентрация анализируемого вещества. Существует

достаточное количество работ, посвящённых экспериментально-теоретическим исследованиям закономерностей и соответствующих им характеристик, связанных с усилением сигнала КРС по химическому механизму [10, 11, 12], что еще раз подчеркивает актуальность таких исследований.

1.3. Метотрексат и ГКРС

Метотрексат (МТХ) - лекарственный препарат, являющийся антагонистом фолиевой кислоты с одноименным действующим веществом (Рисунок 1). МТХ применяется при лечении многих онкологических и ревматических заболеваний. МТХ характеризуется низким терапевтическим индексом, а также вариабельностью фармакокинетических и фармакодинамических параметров у разных пациентов, что может увеличить риск развития токсических реакций и неэффективности лечения. Поэтому важно контролировать его концентрацию в организме при проведении терапии.

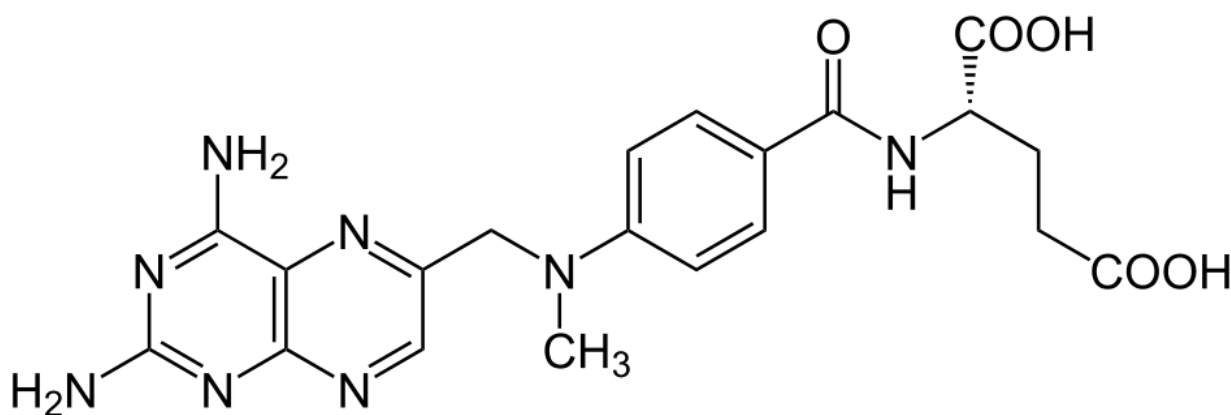


Рисунок 1. Структурная формула метотрексата

Одним из перспективных методов осуществления такого мониторинга является спектроскопия ГКРС. На настоящее время значительная часть существующих работ направлена на изучение концентраций чистого МТХ, разведенного в воде и иных растворителях. Описана модификация концентрированного коллоида Ag с использованием KF и MgSO₄, которая использовалась в качестве активного субстрата ГКРС для сверхчувствительного определения МТХ [13]. Регистрируемые концентрации МТХ находились в диапазоне 10⁻⁶ – 10⁻⁹ М. В данной статье авторы представили калибровочную кривую, которая демонстрирует линейную зависимость интенсивности максимума при 1360 см⁻¹ от концентрации. Исследование проводилось с использованием МТХ, растворенного только в метаноле, без сыворотки. Yang и др. исследовали концентрации МТХ с использованием многослойной подложки путем восстановления AgNO₃ медной фольгой, при этом предел обнаружения достигал 10⁻¹⁰ мкМ [14]. В этом случае исследовали растворы фолиевой кислоты и МТХ, растворенных в воде или бычьим

сывороточном альбумине. Parachail и соавторы исследовали возможность использования ГКРС в сочетании с многомерным анализом и ультрафильтрацией в качестве метода определения ТЛМ МТХ и бусульфана в сыворотке крови [15]. Авторы отметили, что этот метод имеет предел обнаружения и количественный предел обнаружения, составляющие $7,8 \pm 5,0$ мкМ и $26 \pm 5,0$ мкМ соответственно. Goskel и др. Показали достижение предела количественного определения концентрации МТХ в сыворотке крови, составляющий 2,1 мкМ. Разработанный метод обеспечивает быстрое обнаружение (до 10 минут) и количественное определение метотрексата в коммерческой сыворотке крови человека (с точностью $> 90\%$) и в сыворотке крови людей, проходящих лечение МТХ [16]. Образцы сыворотки брались только у двух пациентов до и после первоначального введения МТХ, у которых авторы смогли предсказать концентрацию МТХ через 24 часа после введения с точностью до 94%. В другом исследовании использовали композит Au-МТХ методом адсорбции на фильтровальной бумаге под действием цитрата, что позволило достичь предела обнаружения концентраций 10^{-7} моль/л в сыворотке крови [17]. Для проведения исследования МТХ разводили в бычьем сывороточном альбумине, а также сыворотке крови здорового добровольца. Для случая с альбумином показатель R^2 находится в диапазоне 93-95%, в то время как при использовании сыворотки крови человека значение R^2 не превышало 64%. Для определения МТХ в сыворотке крови человека в клинически значимых концентрациях разработан метод КРС-спектроскопии с электрохимическим модифицированием поверхности [18]. В исследовании использовался МТХ, разведенный в воде или в сыворотке коммерческого производства. В ходе анализа, путем стимулирования электростатического притяжения между покрытыми золотом подложками ГКРС и молекулами МТХ в водных образцах, помещенных в натрий-фосфатный буфер (PBS), достигался предел обнаружения 0,13 мкМ с линейным диапазоном 0,43-2 мкМ. Реализованная очистка образцов методом гель-фильтрации являлась высокоэффективной, что привело к одинаковому пределу обнаружения (порядка 0,55 мкМ) и линейному диапазону (1,81-5 мкМ) как для PBS, так и для коммерческих сывороток. В настоящее время существуют работы, описывающие регистрацию клинических концентраций МТХ методом КРС-спектроскопии в реальных образцах пациентов. Успешно разработан подход на базе многомерного анализа данных для анализа спектральных карт МТХ ГКРС образцов пациентов. В рамках работы использовали коммерческая сыворотка с добавлением МТХ для построения количественных моделей. Образцы сыворотки крови трех пациентов также отбирались для исследования после введения МТХ [19]. Аналогичным образом, предложен метод, основанный на ГКРС, с использованием картирования для количественного определения МТХ среди его метаболитов [20]. Показано, что предел обнаружения составляет 0,15 мкМ, а предел количественного определения - 0,55 мкМ. Известны работы, показывающие применимость КРС-спектроскопии для определения МТХ в образцах, взятых у детей, получающих

высокодозную терапию до и после инфузии МТХ [21]. Авторы показали линейную зависимость между высотой пика и концентрацией МТХ в диапазоне 0,5–20 мкМ. В работе [22] описана методика подготовки поверхностей для экспериментов ГКРС, которые использовались для изучения концентрации МТХ в образцах пациентов, проходящих терапию МТХ. Как правило, экспериментальные исследования выявляют специфические режимы колебаний [23], по которым метотрексат идентифицируется в спектре. Таким образом, основная часть работ с метотрексатом и применяемыми методиками ГКРС связана с качественным и количественным обнаружением [17], [13], [18], [24], [25], [20], [16], [26], [27], [28], но работ, демонстрирующих взаимодействие металлической наночастицы с молекулой метотрексата на основе квантово-химических расчётов нет, что подчеркивает новизну работы актуальность исследований диссертации.

1.4 Применение DFT для оценки физико-химических свойств молекул

Раздел посвящен обзору работ, в которых описано применение метода DFT для решения различных задач, в том числе для анализа ГКРС спектров и процессов, происходящих между молекулами и наночастицами. Метод функциональной плотности на данный момент является наиболее распространенным и широко применяемым методом в расчете электронных спектров веществ. Метод основан на теореме Хоэнберга-Кона, согласно которой свойства взаимодействующих частиц в системе можно рассчитать с помощью функционала электронной плотности. Применяя формализм Кона-Шема к уравнению энергии, полученному из теории Хартри-Фока, можно получить следующее уравнение энергии системы (Формула 1):

$$E = V + \langle hP \rangle + \frac{1}{2} \langle PJ(P) \rangle + E_x[P] + E_c[P] \quad (1)$$

где V - энергия ядерного отталкивания, $\langle hP \rangle$ - одноэлектронная энергия, $\frac{1}{2} \langle PJ(P) \rangle$ - классическое кулоновское отталкивание электронов, $E_x[P]$ - обменный функционал энергии, $E_c[P]$ - корреляционный функционал энергии, а электронная плотность будет иметь вид [7] [29] [30] [31] (Формула 2):

$$P(r) = \sum_i^N |\varphi_i(r)| \quad (2)$$

Такой подход значительно упрощает расчёты, тем самым сокращая время вычислений, при этом не теряя в качестве полученных результатов. DFT используется в том числе для поиска и подбора сенсibilизированных красителем солнечных элементов. Например, авторы статьи

[32] рассчитали три красителя G188, G268 и G270 с целью исследовать эффективность их производительности от изменения π -спейсерного фрагмента в структуре соединений. Как показали результаты расчётов, удлинение π -сопряжения может эффективно модулировать фотопоглощающие свойства, сдвиг зоны проводимости TiO_2 и рекомбинацию интерфейсного заряда. Кроме этого, для G270 (красителя с длинным π -сопряжением) удалось подобрать заместитель в π -спейсере для улучшения характеристик такого соединения. Другие исследования [33] [34] сосредоточены на изучении лигандов (одни из которых имеют карбоксильные группы, а другие являются алкоксисиланами), которые используются для закрепления красителей на поверхности NiO. Другая группа исследователей [35] провела DFT и TD-DFT расчёты нескольких пирановых красителей. Полученные результаты расчетов показывают лучшие характеристики, при этом в качестве донорного красителя применяется 4-(дицианометил)-2-метил-6-(*p*-диметиламиностирил)-4H-пиран (D2-Me) (Рисунок 2).

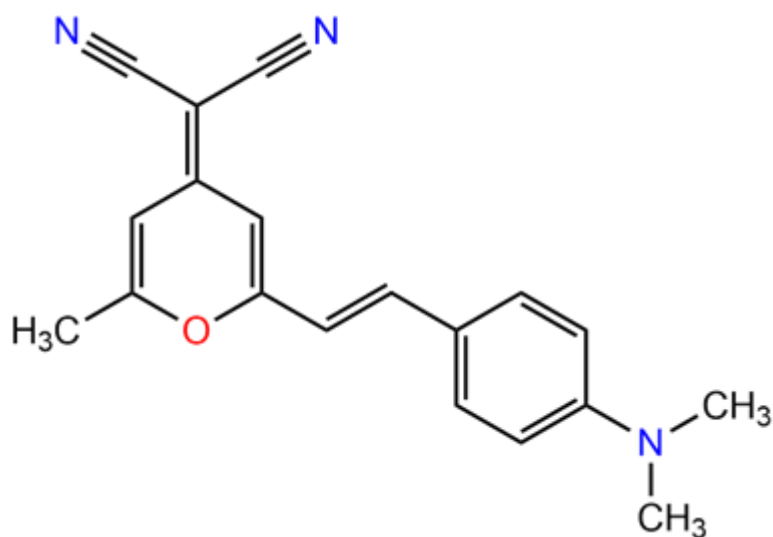


Рисунок 2. Структура пиранового красителя D2-Me

Еще одна важная область использования DFT моделирования — это разработка лекарственных препаратов. В работе [36] рассчитаны характеристики топироскостата, такие как потенциальная и кинетическая энергия, дипольный момент, идентифицированы электрофильные и нуклеофильные центры, что в дальнейшем может помочь предсказать возможные реакции с метаболитами в организме человека. В другом исследовании [37] для сульфаниламида и его комплексов с металлами рассчитаны такие характеристики, как электроотрицательность, химический потенциал, универсальная жесткость, универсальная мягкость, универсальный индекс электрофильности и абсолютная мягкость. Эти характеристики являются важными, так как на их основе можно предсказать биологическую активность соединения (токсичность и реакционную способность). В работе [38] исследованы четыре препарата с помощью DFT и

молекулярного докинга (фавипиравир, амодиахин, 2'-фтор-2'-дезокситидин и рибавирин) (Рисунок 3.) в качестве ингибиторов COVID-19. Данная работа показала, что амодиахин может выступать наиболее перспективным лекарственным средством, за счет наибольшего сродства к рецептору, что может быть обусловлено тем, что молекула соединения может выступать донором электронов за счёт ВЗМО, наличием электрофильных центров, а также высокой основностью и дипольный момент.

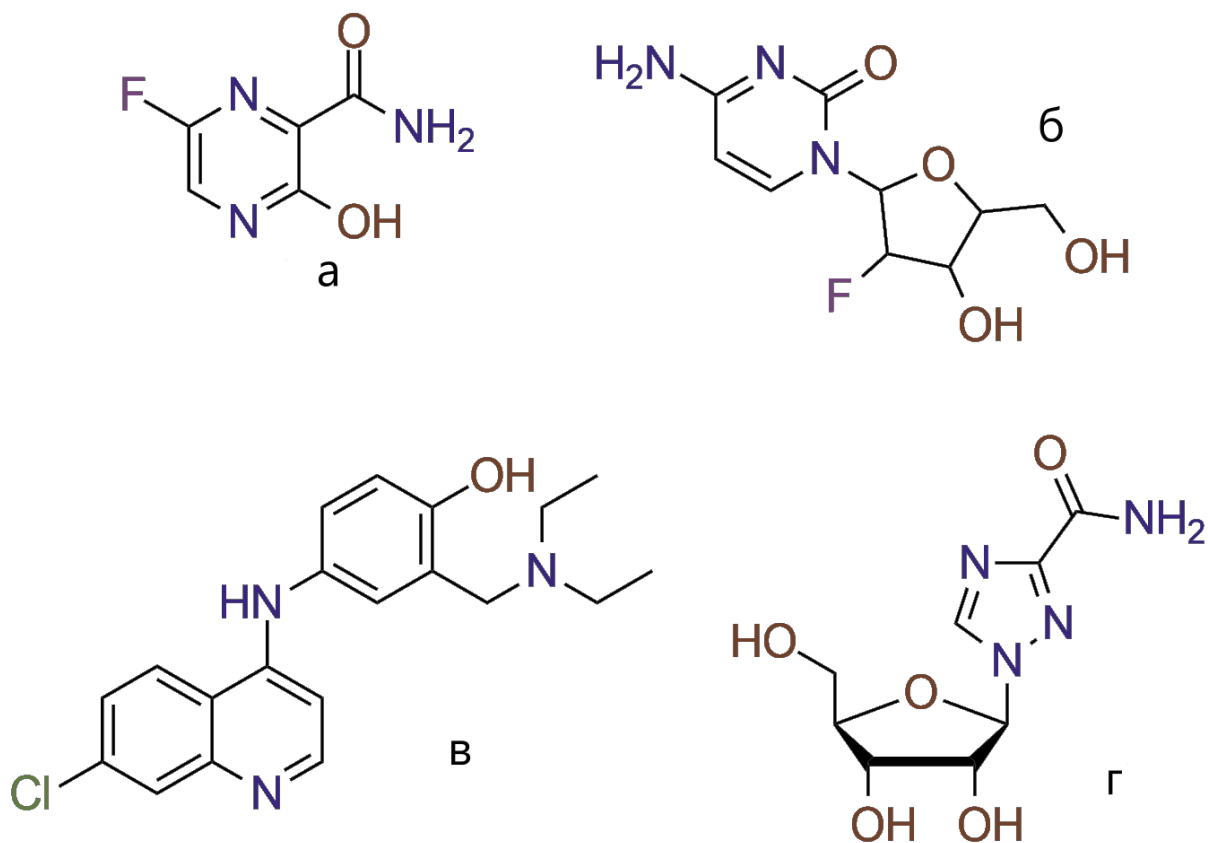


Рисунок 3. а - фавипиравир; б - 2'-фтор-2'-дезокситидин; в - амодиахин; г - рибавирин

В данном исследовании [39] получены ряд соединений на основе сульфида, находящихся в комплексе с металлами. Для характеристики веществ проводилось DFT-моделирование, которое показало, что данные соединения могут являться биоактивными. В расчетах на это указывают молекулярные дескрипторы, электростатическая потенциальная емкость, исследование пограничных молекулярных орбиталей, процесс переноса одного электрона, энергетическая щель и способность к инжекции электронов. Другая группа [31] использовала расчёты DFT для проектирования полимеров, которые могут участвовать в доставке лекарственных средств. Также при помощи метода DFT можно исследовать другие важные свойства веществ, например, адсорбцию. Так, авторы [40] рассчитали влияние

функциональных групп на углеродном сорбенте на адсорбцию ряда красителей. А в другой работе [34] исследовалась адсорбция красителя паприки на поверхности TiO_2 для сенсibilизированных красителем солнечных элементов для понимания взаимодействия вещества и полупроводника.

1.5 Применение DFT для изучения химического механизма ГКРС

Роль усиления сигнала КРС по химическому механизму в ГКРС изучают, обращая внимание на несколько факторов. Первый - изменение энергетической щели ВЗМО-НСМО, которое влияет на электрофильность. Этот параметр позволяет объяснить кинетическую стабильность и реакционную способность молекулы. С уменьшением ширины запрещенной зоны, повышается реакционная способность соединения. Другим важным параметром является изменение интенсивности пиков колебаний групп атомов в КРС-спектре. По этой характеристике можно понять, через какие функциональные группы идет связывание молекулы с наночастицей, как она располагается относительно поверхности металла, а также как на это влияет концентрация анализируемого вещества. Исследование [41] показало, что при связывании молекулы 2-трифторацетилпиррола (TFAP) (Рисунок 4б) с кластерами золота и серебра энергетическая щель уменьшается со значения 4,65 эВ (без металла) до 1,83 эВ и 0,73 эВ для комплекса с Au_4 и Ag_3 соответственно. В результате взаимодействия молекулы с наночастицами наблюдалось увеличение значения индекса электрофильности систем 2-(трифторацетил)пиррол, TFAP- Ag_3 и TFAP- Au_4 , и расчётные значения составляли 4,89 эВ, 16,97 эВ и 11,66 эВ соответственно. Эти значения индекса электрофильности молекулярных систем TFAP- Ag_3 и TFAP- Au_4 значительно выше, чем значение TFAP, что показывает, что молекула принимает электроны от металлических кластеров. Увеличение значений интенсивности регистрируемого спектра КРС карбонильной группы C=O и колебаний C-C, N-H, C-H пиррольного кольца на КРС-спектре говорит о том, что хемосорбция на кластерах проходила наклонной ориентацией через атом кислорода в карбонильной группе и атом азота в пиррольном кольце. Подобного рода расчеты проводились и с другими органическими молекулами, такими как метил-4-бромпиррол-2-карбоксилат (Рисунок 4в), где также наблюдалось изменение энергетической щели с 5,23 эВ до 1,20 эВ для кластера Ag_3 и 2,65 эВ для Au_4 [42]. Для 2-(трихлорацетил)пиррола (Рисунок 4а) с изменением разности между энергетическими уровнями ВЗМО и НСМО с 4,59 эВ до 0,73 эВ для Ag_3 и 1,92 эВ для Au_4 [43]. С 1-метилпиррол-2-карбонил хлоридом (MPCC) (Рисунок 4г) [44] разность между энергетическими уровнями менялась с 5,05 эВ до 0,79 эВ и 2,43 эВ для комплексов с Ag_3 и Au_4 соответственно. Хемосорбция для первого соединения происходила через пары электронов атома кислорода в карбонильной группе C=O, систему π -пиррольного кольца и одиночные пары электронов атома брома. Для второй молекулы адсорбция шла через

пару электронов атома кислорода в карбонильной группе, заимствованную пару электронов атома хлора в трихлоргруппе и систему π -пиррольного кольца. 1-метилпиррол-2-карбонил хлорид (МРСС), согласно вычислениям, имеет большее сродство с золотой наночастицей через связывание с атомом кислорода, чем через атом азота в пиррольном кольце или атом хлора. Но в целом, как и для предыдущих соединений, для этой молекулы характерна хемосорбция к наночастицам серебра и золота через атом кислорода в функциональной группе CO, π -системе пиррольного кольца, а также хлора. Последние три соединения, как и 2-трифторацетилпиррол, также находились в наклонной ориентации относительно поверхности наночастиц.

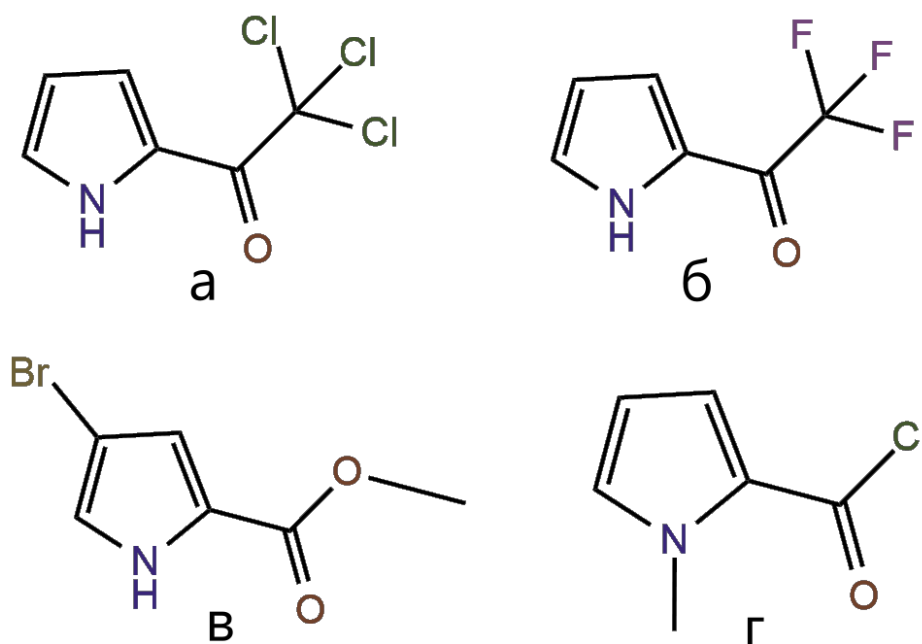


Рисунок 4. а - 2-(трихлорацетил)пиррол, б - 2-(трифторацетил)пиррол, в- метил-4-бромпиррол-2-карбоксилат, г - 1-метилпиррол-2-карбонил хлорид

В исследовании [45] авторы показали изменение разности между энергетическими уровнями после связывания алектиниба с кластером Au₆. В другой работе [46] при расчетах наблюдалось изменение энергетической щели после адсорбции N-бутил-2-изоникотиноилгидразин-1-карбоксамид (INC) (на поверхности металла с 4,66 до 3,02 эВ). Рассчитывались термодинамические характеристики (ΔE , ΔH , ΔG и ΔS), которые соответствуют значениям -6,84 эВ, -5,41 эВ, -6,51 эВ и -0,90 эВ/моль·К. Поляризуемость INC увеличивалась с 157,15 а.е. до 463,99 а.е. после адсорбции на Ag₆, а дипольный момент увеличивался от 4,31 Дебая (INC) до 4,38 Дебая (INC-Ag₆). Изменения термодинамических характеристик отрицательны, что свидетельствует о спонтанном процессе адсорбции. Наблюдалось изменение индекса электрофильности с 3,51 эВ до 4,56 эВ для систем INC и INC-Ag₆ соответственно, что указывает

на тенденцию INC становится более электрофильным в присутствии Ag, и что молекула предпочитает перетягивать электроны из металлического кластера. Отмечалось, что изменение энергетических характеристик зависит от размера кластера. В работе [47] продемонстрировано, что с увеличением количества атомов в кластере с 1 до 3, значение запрещенной зоны уменьшается в 2 раза. В то же время увеличение размера кластера до 6 атомов привело к увеличению значения энергетической щели. Дальнейшие расчеты показали, что четное количество атомов золота в кластере дает наибольшее уменьшение энергии, при этом для кластера серебра подобная зависимость не проявлялась. Авторы статьи [48] продемонстрировали, что связывание фенбендазола с кластером наночастицы золота приводит к уменьшению разности между энергетическими уровнями ВЗМО и НСМО. Согласно расчетам, при связывании с кластером Au₃ разность меняется с 4,66 эВ на 2,12 эВ. В этой же работе исследовалось расположение молекулы фенбендазола относительно наночастицы путем анализа различий в относительной интенсивности в спектрах комбинационного рассеяния света и спектрах ГКР, в которых наблюдался сдвиг пиков. Расчеты DFT показали, что этот сдвиг обусловлен вертикальной адсорбцией молекулы на поверхности НЧ. Сильное взаимодействие между фенбендазолом и НЧ золота происходит благодаря подходу имидазола. В статье [8] отражены результаты по исследованию адсорбции молекул на поверхности золота для более простых по строению молекул. Молекулы нитробензола/анилина вертикально адсорбировались на поверхности наносферы золота (AuNP) через нитро- или аминогруппу, образуя молекулярные комплексы. При помощи сравнения ГКРС спектров [49], полученных расчетным и экспериментальным методами, исследован способ связывания молекулы (L-цистеина) с кластером золота. В работе [50] сравнивали спектры ГКР с рассчитанным спектром КРС тиона, тиоловых и тиолатных таутомеров, в результате чего сделан вывод, что 2-тиазолин-2-тиол на поверхности НЧ Ag и Au существует преимущественно в виде тиолового конформера. Авторы [51] [52] благодаря DFT вычислениям смогли идентифицировать характерные полосы ГКР ксантина (Рисунок 5), в том числе также удалось выявить таутомер, который связывается с наночастицей; идентифицировать группы, через которые идет связывание ксантина с поверхностью металла, а именно кислород в карбонильной группе и атом азота-7 в имидазольном фрагменте пурина. Выявлено, что хемосорбция происходит с переносом заряда от молекулы к металлу.

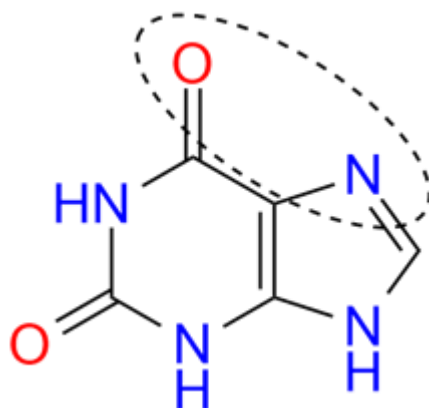


Рисунок 5. Структура ксантина с выделенными группами, через которые идет связывание с поверхностью металла

В исследовании [53] взаимодействия меди с пиридином (Cu–Py) выявлена зависимость от расстояния атома азота N молекулы до поверхности наночастицы Cu–N. В моделировании использовались кластеры разного размера и наиболее близкие вычислительные значения ГКРС к практическим данным получены для случая Cu₂₀–Py. В работе [54] расчеты методом DFT показали, что молекулы прокаинамида хемосорбируются на шероховатой поверхности Ag-NPs главным образом в местах двойной связи C=O и NH₂. Как показали дальнейшие исследования [55] с золотой наночастицей, прокаинамид (Рисунок 6) адсорбируется через HN- и H₂N группы.

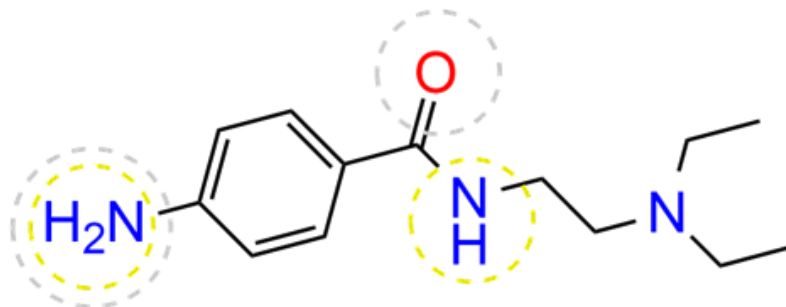


Рисунок 6. Структура прокаинамида, с обозначенными функциональными группами, через которые происходит адсорбция. Серый круг - с AgNPs, золотой - с AuNPs

В статье [56] исследовалось использование наночастиц для обнаружения новокаина, и расчеты DFT показали, что молекула достаточно хорошо адсорбируется на поверхности золотой наносферы. В работе [57] характеристические пики комбинационного рассеяния нанокластера серебра с афлатоксином В1 определены путем сравнения результатов DFT-расчета с экспериментом. Исследования показали [58], что (Z)-2-(2-оксоиндолин-3-илиден)гидразин-1-карбоксимидамида гидрохлорид (ОНС) адсорбируется на кластере серебра Ag₆ с энергией связи -6,57 эВ через атомы N (C=NH) и H(NH) (Рисунок 7). Это возможно благодаря тому, что при

введении кластера Ag_6 в систему богатая электронами область вокруг электроотрицательной двойной связи атомов O и N(C=NH) ОНС уменьшалась, что указывает на хемосорбцию ОНС на поверхности наночастицы и перенос заряда от ОНС к кластеру Ag.

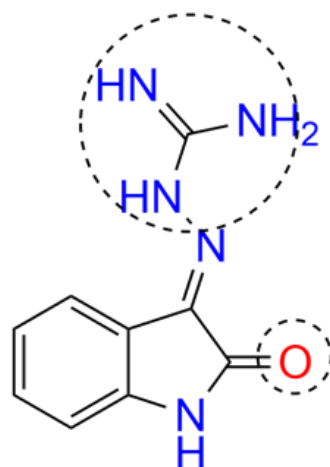


Рисунок 7. Структура ОНС, с обозначенными функциональными группами, через которые происходит адсорбция

В работе [59] проанализированы спектры комбинационного рассеяния света, полученные экспериментально и рассчитанные методом DFT для шести фентаниловых препаратов с целью выявления индивидуальных маркеров. В одном из исследований [12] подошли к более детальному изучению процесса усиления сигнала КРС по химическому механизму ГКРС на примере взаимодействия пиперидина с поверхностью серебра. Как и в приведенных выше работах, здесь наблюдались различия между нормальным спектром комбинационного рассеяния света и спектром ГКРС молекулы. Авторы проанализировали спектральные особенности с помощью DFT-расчетов, рассматривая модельные комплексы с молекулами пиперидина в двух возможных конформационных ситуациях: аксиальной и экваториальной, связанных с нейтральным или положительно заряженным атомом серебра, а также учли возможность депротонирования пиперидина при адсорбции на положительной поверхности металла. При построении модели также учитывался тот факт, что на поверхности наночастицы присутствовали ионы серебра $Ag(I)$ (Рисунок 8), активированные ионами хлорида. Расчеты DFT показали, что комплекс, образованный депротонированной молекулой в экваториальной конформации, связанной с ионом серебра, образовывался на поверхности частицы, что характеризуется переносом заряда от пиперидина к металлу. В работе удалось описать и другой механизм усиления, а именно резонансный эффект комбинационного рассеяния света. Это реализовывалось при соответствии длины волны возбуждающего излучения комбинационного рассеяния света соответствовала зоне электронного возбуждения комплекса молекула/металл.

Дальнейшие расчеты показали наличие сильную полосу возбуждения в зеленой области спектра, соответствующую переходу ВЗМО-НСМО. Это указывает на то, что за эффект усиления отвечает резонанс между возбуждающим излучением и полосой поглощения комплекса.

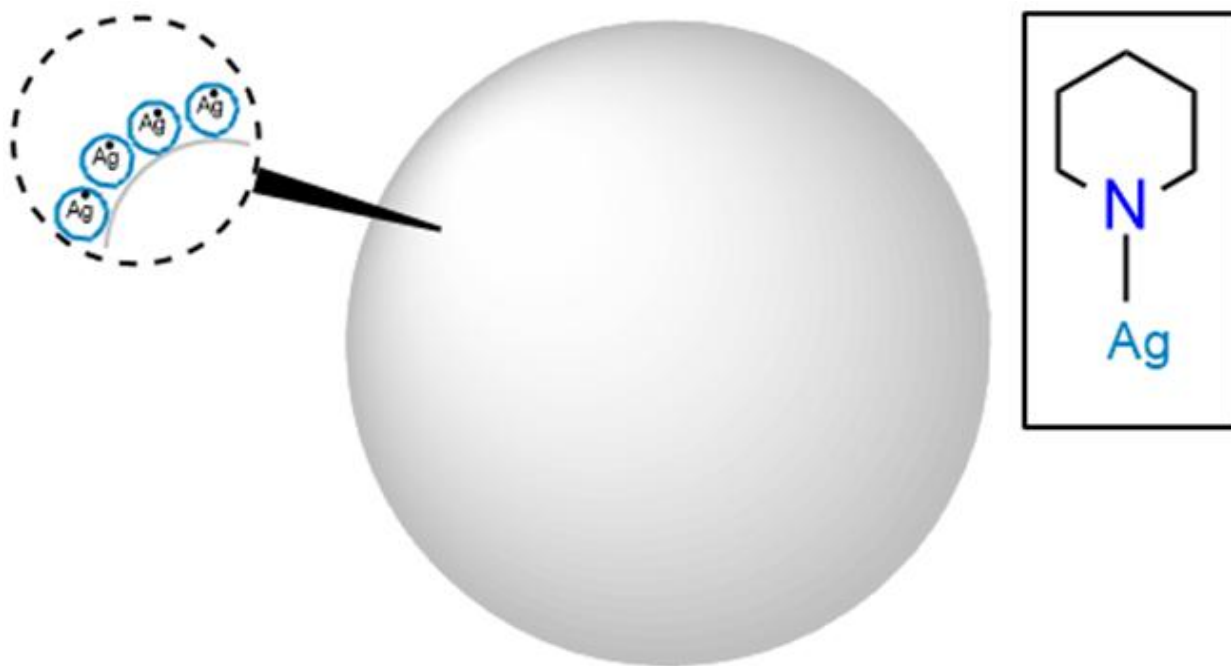


Рисунок 8. Ионы серебра на поверхности НЧ

В работе [60] исследовано взаимодействие амфетамина (АМФ) и его производных с поверхностью наночастиц золота и серебра. Расчёты DFT показали, что связывание АМФ с наночастицей идёт через взаимодействие ароматического кольца перпендикулярно поверхности золотой наночастицы, на что указывает усиление соответствующих пиков в спектре. Эта же картина характерна и для метамфетамина (МЕТ). Для метилendiоксиметамфетамина (МДМА) взаимодействие идёт через атом кислорода в структуре соединения, хотя при этом сохраняется перпендикулярная ориентация относительно поверхности наночастицы. В случае с серебряными наночастицами авторы предполагают, что взаимодействие всех трёх соединений происходит через аминогруппу. При этом сделан акцент на том, что рассчитанные спектры имеют множество различий с экспериментальными. В работе [61] авторы рассматривали взаимодействие (Е)-трет-бутил-N-(4-хлорбензилиден)бензигидразида (ТСВ) с серебром (Рисунок 9). В результате моделирования и соотнесения теоретического и практического спектров выяснено, что молекула принимает наклонную ориентацию относительно наночастицы, а адсорбция происходит через возможное связывание атомов N10 и C2 с Ag. Красное смещение в спектре оптической плотности указывает на присутствие молекулы ТСВ, адсорбированной на Ag. Перенос заряда между

металлическим кластером и молекулой продемонстрирован анализом ГМО. На поверхности МЕР дополнительно подтверждено взаимодействие с переносом заряда.

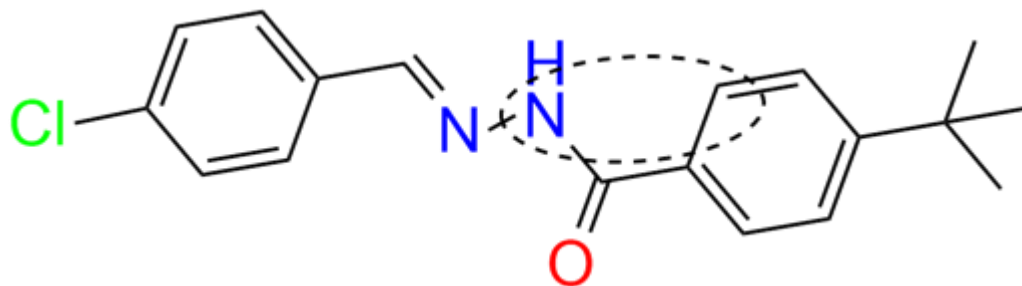


Рисунок 9. Структура ТСВ, с обозначенными функциональными группами, через которые происходит адсорбция

В работе [62] исследовано влияние галогенов в мета- и пара-положениях в бензолтиоле на химический механизм усиления в ГКРС. В результате установлен факт уменьшения коэффициента усиления сигнала ГКРС по химическому механизму с увеличением атомного номера галогена для пара-замещений, но при этом для мета-замещений такой тенденции не наблюдалось. В исследовании [63] изучали взаимодействие хлорпирифоса (CPF) с серебряными наночастицами (Рисунок 10). Геометрия взаимодействия лиганд-кластер показала, что молекула CPF в основном адсорбируется на поверхности через атом S, через пиридиновое кольцо с участием ковалентной координации $Ag \cdots S$, а также посредством Ван-дер-Ваальсовой физической адсорбции. Это наблюдение можно объяснить электроно-донорным действием CPF при адсорбции. Последний отдает электрон от своей неподелённой пары на атомах S и Cl и π -электрон на связи S=P атомам серебра на поверхности, а затем положительный заряд поверхности серебра смещается на фрагмент CPF через Ag-S и Ag-Cl.

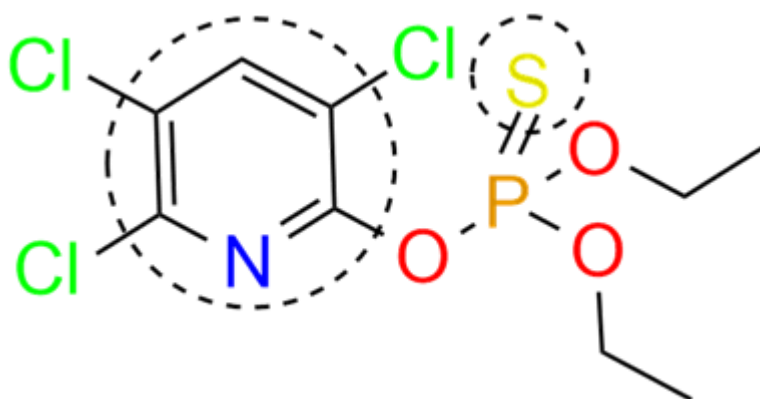


Рисунок 10. Структура хлорпирифоса с обозначенными функциональными группами, через которые происходит адсорбция

Другая работа [64] продемонстрировала взаимодействие фунгицида тирама с наночастицей серебра. Анализ комплекса показывает, что фунгицид тирам (THR) взаимодействует с кластером серебра через два атома S в верхней части кластера, при этом адсорбция происходит спонтанно, о чем свидетельствует отрицательное значение энергии Гиббса. Проанализированы электронные свойства комплексов. В итоге показано, что электронная плотность переносится от адсорбата к кластеру Ag_{20} в основном состоянии. В работе [65] при помощи DFT рассчитывали взаимодействие молекулы 2,4,5-трихлорфеноксисукусной кислоты (2,4,5-T) с некоторыми небольшими кластерами серебра, Ag_n с $n = 4, 8$ и 20 . Результаты показали, что наиболее стабильная адсорбционная конфигурация формируется за счет координации центров Cl и карбонильной группы C=O к атомам Ag на поверхности. Анализ механизма переноса заряда и распределения пограничных орбиталей показывает перенос электрона от 2,4,5-T к кластеру в основном состоянии, а для процесса возбужденного синглетного состояния наблюдается обратная тенденция, что, как следствие, приводит к усилению сигнала КРС по химическому механизму сигналов ГКРС. Выполнены исследования [66] бисфенола (BPA) и его моногидроксилированного производного с наночастицами. Расчеты электронной структуры различных комплексов Ag_2 -BPA и Ag_2 -BPA(OH) и их расчетные спектры обычного и резонансного комбинационного рассеяния в первом возбужденном электронном состоянии указывают на то, что плазмонный резонанс внутри серебряного кластера отвечает за усиление полос, соответствующих физически сорбированным формам BPA(OH), при этом механизм усиления переноса заряда отбрасывается, а внутримолекулярный резонансный переход локализуется в фенольном каркасе. Кроме того, молекулярное взаимодействие BPA(OH) с металлической поверхностью происходит через два атома кислорода, а также через внутреннюю грань ароматического кольца. Выяснение механизма химической адсорбции икотиниба на золотых наносферах AuNP [67] происходило с использованием в моделировании золотого кластера из шести атомов Au_6 . Расчеты показали, что икотиниб обладает сильной электроотрицательностью вблизи ацетиленовой группы, двух атомов «N» хиразолинового кольца и атома «O» тетраоксициклододецила, что позволяет предположить, что икотиниб адсорбируется на поверхности AuNP через эти четыре центра. Результаты расчета энергии связи показали, что наиболее устойчивыми являются комплексы, образованные химической энергией этинильной группы. Молекулярные граничные орбитали икотиниба и икотиниба- Au_6 указывали на то, что молекулярная энергетическая щель уменьшается с введением кластеров Au_6 . В то же время обнаружено, что перенос заряда в основном распределяется по этинильной группе, хиразолину и бензольному кольцу икотиниба. Путем сравнения спектров КРС активности икотиниба и икотиниба- Au_6 , обнаружено, что существует явление избирательного усиления спектральных пиков. Эффект усиления этого явления обусловлен эффектом переноса заряда

между молекулой и металлом, который усиливает поляризуемость молекулы и увеличивает сечение комбинационного рассеяния света молекулы, что приводит к усилению пика спектра комбинационного рассеяния света. Результаты другого исследования [68], в котором рассматривалась система взаимодействия циромазина (Рисунок 11) с золотой наносферой, показали, что энергетические щели комплексов циромазин-AuNP уменьшаются, а химическая активность увеличивается. Кроме этого, наблюдался перенос электронов от циромазина к AuNP, что также подтверждается изменением поляризации. На кластерах Au₆ и Au₂₀ молекула абсорбировалась через атомы N2, N4 кольца триазина и N13 в циклопропиле с образованием стабильных комплексов с AuNP. При моделировании также наблюдалось усиление адсорбции с увеличением размера кластера золота.

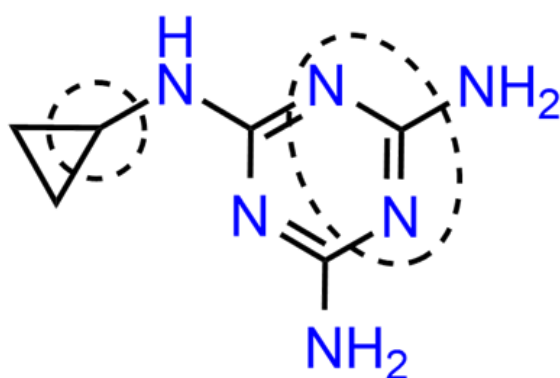


Рисунок 11. Структура циромазин с обозначенными пунктиром функциональными группами, через которые происходит адсорбция

В работе [69] оценивалось взаимодействие 5-фторурацила (5FU) с кластерами золота. Анализ спектров ГКРС 5FU, адсорбированного на поверхности Au, показывает, что основную роль в явлении ГКРС играют валентные колебания связей N-H и C=O. Анализ граничных МО показал, что основной составляющей взаимодействия 5FU-Au является перенос заряда от молекулы к кластерам золота. Адсорбция тиобензойной кислоты на наночастицах коллоидного серебра [70], согласно результатам DFT-моделирования, происходит через атом серы (монодентатный) своей анионной разновидности. Тиобензамид также адсорбируется в депротонированном виде на поверхности серебра, как и другие ароматические амиды. Соответствующий азанион связывается с металлом через атомы серы и азота ионизированной тиокарбоксамидной группы (мостиковый бидентат). Исследование [71] ориентации триадименола на поверхности серебряных наночастиц показало, что триазольная группа в соединении взаимодействует непосредственно с поверхностью Ag, а 4-хлорфенильная группа находится близко, но при этом под наклоном относительно поверхности Ag, а группы 3,3-диметилбутан-2-ола находятся вдали от поверхности. В работе [72] проведены DFT-расчеты

красителей алканнин и шиконин, позволяющие отнести экспериментальные полосы комбинационного рассеяния света и ГКР к нормальным модам колебаний красителей. Спектры комбинационного рассеяния алканнина и шиконина обнаруживают большое сходство со спектрами ГКР красителей при кислом рН. Это предполагает нейтральную форму красителя на НЧ Ag в этих условиях. Однако между этими спектрами наблюдается несколько различий, что позволяет предположить перпендикулярную адсорбцию молекул на НЧ Ag через близлежащие карбонильные и гидроксильные группы в кольцах вместе с ОН-группой боковой цепи. При нейтральном рН спектры ГКР красных красителей отличаются от спектров при кислом рН. Это предполагает депротонирование ОН-группы. Взаимодействие ионных разновидностей алканнина и шиконина с поверхностью Ag эквивалентно нейтральным формам красителей. При сравнении спектров ГКР обоих красителей при кислом и нейтральном рН наблюдалось несколько различий. В работе [73] анализ спектров ГКРС показал, что хемосорбция цефоперазона на золотых и серебряных наночастицах происходила через азотистое кольцо, а изменения, наблюдаемые в спектрах, зарегистрированных при различных концентрациях, обусловлены переориентацией адсорбированных частиц относительно поверхности металла. При изучении адсорбции 5-бром-N-[4-бром-3-(трифторметил)фенил]-2-гидроксибензамида (БТБ) [74] выяснено, что молекула связывается с наночастицей серебра через атомы O, F и Br, при этом находясь под наклоном к поверхности металла. Разница энергий ВЗМО и НСМО для самой молекулы и её комплекса с кластером металла составила 4,66 эВ и 2,84 эВ соответственно. Уменьшение значения говорит о том, что БТБ адсорбируется на поверхности металла. Значения индекса электрофильности системы БТБ и БТБ-Ag₆ составили 3,72 и 4,47 эВ соответственно. Индекс электрофильности ВТВ-Ag₆ выше, чем у молекулы БТБ, что указывает на то, что БТБ имеет тенденцию становиться более электрофильным при добавлении металлического кластера Ag₆, что облегчает захват электронов от него. В статье [75] показано, что адсорбция липоевой кислоты на поверхности наночастицы серебра идет через карбоксильную группу и преимущественно перпендикулярно поверхности металла. Кроме того, при концентрациях ниже 10⁻⁷ адсорбированные молекулы ЛА меняют свою ориентацию относительно поверхности металла и принимают наклонную, близкую к параллельной поверхности наночастиц Ag. В работе [76] при моделировании взаимодействия ализарина (AZ) с поверхностью наночастиц серебра учитывался тот факт, что на частицах присутствуют ионы невосстановленного серебра. К тому же в эксперименте рассматривались варианты депротонированных молекул красителя и при различных значениях рН. В исследовании [77] установлено, что 6-меркаптопурин при рН = 4,5 при адсорбции на поверхности золотой наносферы принимает плоскую ориентацию. Механизм связывания включает атомы серы и N7/N1 с вкладом π-взаимодействия пиримидинового кольца. В статье [78] описано различие в КРС-спектрах дипептида Ala-Trp, адсорбированного на золотых наносферах, которые

готовились двумя способами. В качестве первого выступал цитратный способ (СТ), при этом цитрат натрия использовался в качестве восстановителя. В качестве второго использовался боргидрид натрия (ВН). Ala-Trp в основном адсорбировался через аминогруппу остатка Ala на наночастицах золота СТ, где наблюдается перпендикулярная ориентация индольного кольца к поверхности. Но для наночастиц ВН Ala-Trp адсорбировался через π -электроны индольного кольца, при этом наблюдалась плоская ориентация индольного кольца к поверхности. Изменение рН в коллоидах золота также подтвердило различные механизмы адсорбции Ala-Trp с коллоидными наночастицами золота. Об этом свидетельствует изменение в ориентации поверхности Ala-Trp, свидетельствующее о сильном появлении полос амида с коллоидами золота СТ и более или менее наклонной геометрии индольного кольца к поверхности с коллоидными наночастицами золота ВН. В работе [79] изучалось взаимодействие наночастиц серебра с молекулами препарата (сулиндак). Значительное увеличение интенсивности получали в полосах комбинационного рассеяния света при 1111 см^{-1} , 1653 см^{-1} , 1607 см^{-1} и 1340 см^{-1} , что соответствует растяжению S=O, растяжению C=O, -C=C растягивающим и кольцевым растягивающим вибрациям. Метод синтеза наночастиц серебра с использованием глюкозы продемонстрировали в работе [80]. Расчеты ГКРС и DFT использовались для анализа изомеров D-глюкозы и D-глюканат-аниона на поверхности этих наночастиц. Экспериментальные и теоретические данные подтвердили адсорбцию молекул на поверхности наночастиц. В этом случае анион D-глюканата образовывал наиболее стабильный комплекс со значением энергии адсорбции 1,93 эВ, в то время как молекулы α -D-глюкозы и β -D-глюкозы незначительно отличались по стабильности. Кроме того, обнаружено, что α -D-глюкоза, скорее всего, адсорбируется через два атома кислорода, чего не наблюдается в β -изомере из-за их расположения на противоположных сторонах. Основываясь на этом исследовании [81], ученые использовали наночастицы, полученные из глюкозы, для обнаружения антибиотика окситетрациклина. В результате определялись характерные для антибиотика частоты колебания 596 см^{-1} , 780 см^{-1} , 797 см^{-1} , 865 см^{-1} и 1015 см^{-1} . Теоретические расчеты показали, что адсорбция окситетрациклина происходит преимущественно через гидроксильные группы. В работе [82] демонстрируется анализ адсорбции на наночастице различных газов, таких как CH_4 , CO_2 и NH_3 на кластере Ag_3 . В работе [83] рассматривались несколько простых по строению лигандов на основе ароматических соединений. В качестве анализа, помимо ранее описанных, также использовался анализ нековалентного взаимодействия (NCI), который позволяет визуализировать слабые взаимодействия, подобные водородной связи, Ван-дер-Ваальсовому взаимодействию и стерическому отталкиванию. Этот же способ анализа использовался в работе [84], в которой исследовалось взаимодействие метана, аммиака, муравьиной кислоты, сероводорода, бензола и метанола с наночастицей золота, которая представлена в виде

кластера Au₇₉. Так же в этой работе использовался анализ Фукуи, позволяющий определить нуклеофильные и электрофильные центры; расчёты критических точек связи в рамках квантовой теории атомов в молекуле (QTAIM) и расчёт изоповерхности функции локализации электронов (ELF)

Взаимодействие 2-амино-1,7-дигидропурин-6-она с наночастицами серебра, золота и меди (Ag₂₄/Au₂₄/Cu₂₄) анализировалось в работе [85]. Анализы выполнялись при помощи ранее описанных методов. Аналогичные работы выполнялись с пиримидином [86] и с оксадиазолом [87] с кластерами серебра, золота и меди (Ag₆/Au₆/Cu₆), а также с алахлором и Au₁₆ [88].

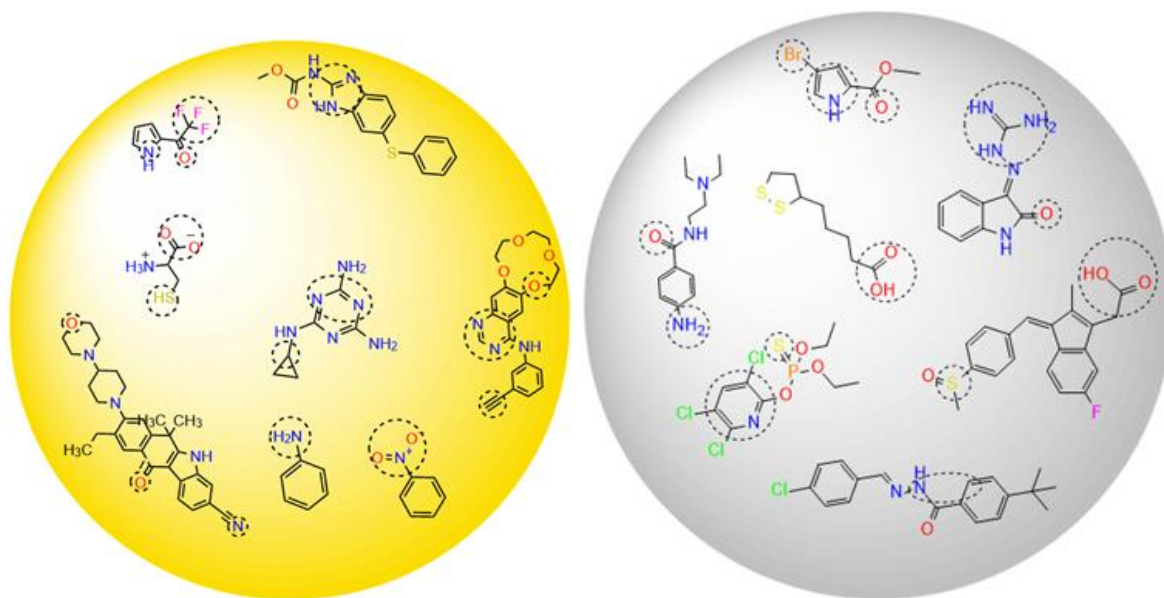


Рисунок 12. Золотая и серебряная наночастицы и адсорбированные молекулы через атомы и функциональные группы согласно DFT-расчётам.

Суммарная информация на по соединениям, их комплексам с наночастицами, функционалами, базисами и критериями, по которым оценивалась возможность переноса представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Функционалы, базисы и критерии в анализе различных комплексов

№	Комплекс	Функционал	Базис	Критерии
1	(TFAP)-Ag ₃ /Au ₄ [41]	B3LYP B3PW91	6- 311++G(d,p) LANL2DZ	Анализ граничащих орбиталей MEP Анализ функций Фукуи

				химический потенциал, электрофильность, химические жесткость и мягкость и т.д. Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
2	метил-4- бромпиррол-2- карбоксилат Ag ₃ /Au ₄ [42]	B3LYP B3PW91	6- 311++G(d,p) LANL2DZ	Анализ граничащих орбиталей МЕР Анализ функций Фукуи химический потенциал, электрофильность, химические жесткость и мягкость и т.д. Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
3	2-(трихлорацетил) пиролла Ag ₃ /Au ₄ [43]	B3LYP B3PW91	6- 311++G(d,p) LANL2D	Анализ граничащих орбиталей МЕР химический потенциал, электрофильность, химические жесткость и мягкость и т.д. Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
4	1-метилпиррол-2- карбонил хлорид Ag ₃ /Au ₄ [44]	B3LYP B3PW91	6- 311++G(d,p) LANL2D	Анализ граничащих орбиталей МЕР Анализ функций Фукуи химический потенциал, электрофильность, химические жесткость и мягкость и т.д.

				Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
5	Алехтиниб Au ₆ [45]	M06-2X B3LYP-D3	6-311G** def2-TZVP	Анализ граничащих орбиталей МЕР химический потенциал, электрофильность, химические жесткость и мягкость и т.д. Термодинамика Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
6	INC Ag ₆ [46]	B3LYP	aug-cc-pVDZ LNLA2DZ	Термодинамика Анализ граничащих орбиталей МЕР Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
7	Фенбендазол Au ₃ [48]	B3LYP	6-311+G(d,p) Lanl2dz	Анализ граничащих орбиталей Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
8	Нитробензол и анилин Au ₃ [8]	B3LYP	6-31G(d,p) Lanl2dz	МЕР Анализ граничащих орбиталей химический потенциал, электрофильность, химические жесткость и мягкость и т.д.

				Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
9	L- цистеин Au ₄ [49]	M06-2X-D3	6-311++G(d,p) LANL2DZ	Термодинамика Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
10	тиона, тиоловых и тиолатных таутомеров Au/Ag [50]	B3LYP	aug-cc-pVDZ	Термодинамика Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
11	Ксантин Ag [51]	B3LYP	6-311G++(d,p) def2TZVPP Lanl2DZ	Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
12	Пипридин Cu _n [53]	B3LYP	LANL2DZ	Анализ граничащих орбиталей Термодинамика Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
13	Прокаинамид Ag ₄ [54]	B3LYP	6-311G(d,p) Stuttgart/Dresden (SDD) basis	Термодинамика MEP Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
14	Прокаинамид Au [55]	B3LYP	6-311G(d,p)	Термодинамика MEP

			Stuttgart/Dresden (SDD) basis	Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
15	Новокаин Au ₄ [56]	B3LYP	6-311++G(d,p) the Stuttgart/Dresden (SDD) basis	Термодинамика MEP Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
16	афлатоксина В1 [57]	B3LYP	6-31G	Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
17	ОНС Ag ₆ [58]	B3LYP	6-311++G* LANL2DZ	Анализ граничащих орбиталей Термодинамика MEP Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС химический потенциал, электрофильность, химические жесткость и мягкость и т.д. Термодинамика
18	фентаниловые препараты [59]	B3LYP	6-311 + G (d, p)	Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
19	Пиперидин Ag [12]	B3LYP CAM-B3LYP	6-311++G(d, p) LANL2DZ-D3	Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС Термодинамика

				Анализ граничащих орбиталей
20	Амфетамин и его производные Ag/Au [60]	B3LYP	LANL2DZ	Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
21	ТСВ Ag ₆ [61]	B3LYP	6-311++G* LANL2DZ	Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС Термодинамика МЕР Анализ граничащих орбиталей химический потенциал, электрофильность, химические жесткость и мягкость и т.д.
22	Галогенпроизводные бензолтиола [62]	BP86	TZP	Анализ граничащих орбиталей Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС химический потенциал, электрофильность, химические жесткость и мягкость и т.д.
23	Хлорпирифос Ag ₂₀ [63]	PBE	LanL2DZ cc-pVTZ	Анализ граничащих орбиталей МЕР Термодинамика Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС

				Разность плотностей заряда (CDD)
24	фунгицид тирам (THR) Ag ₂₀ [64]	PBE	cc-pVDZ-PP cc-pVDZ LanL2DZ	Анализ граничащих орбиталей MEP Термодинамика Анализ теоретических и экспериментальных спектров KPC CDD
25	2,4,5-Т Ag _n , n= 4, 8 и 20 [65]	PBE	cc-pVDZ-PP cc-pVDZ	Термодинамика Анализ граничащих орбиталей MEP Анализ теоретических и экспериментальных спектров KPC CDD естественная связывающая орбиталь (ЭСО/NBO) анализ заселенности (NPA)
26	Бисфенол и его моногидроксилированное производное Ag ₂ [66]	B3LYP CAM-B3LYP	def2-TZVPP	Анализ теоретических и экспериментальных спектров KPC Термодинамика Анализ граничащих орбиталей
27	Икотиниба Au ₆ [67]	B3LYP CAM-B3LYP	6-31+G(d,p) Lanl2dz	MEP Термодинамика

				Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС Анализ граничащих орбиталей
28	Циромазин Au ₆ Au ₂₀ [68]	LC-BLYP	6-311G(d,p) def2-SVP	MEP Анализ граничащих орбиталей Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС химический потенциал, электрофильность, химические жесткость и мягкость и т.д. Термодинамика
29	5-фторурацила (5FU) Au ₆ и Au ₈ [69]	PBE-D3	сс-pVDZ-PP сс-pVTZ	Плотность состояния (DOS) Термодинамика CDD Анализ граничащих орбиталей Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
30	Тиобензойная кислота Ag [70]	B3LYP	LanL2DZ	Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
31	Триадименол Ag [71]	BPV86	6-311 +G(2d,p) LanL2TZ(f)	Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС MEP

32	Алканнин, шиконин Ag [72]	B3LYP	6-31+G**	Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
33	Цефоперазон Ag/Au [73]	BPW91 B3LYP	6-311+G(d)	Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС МЕР
34	БТБ Ag ₆ [74]	B3LYP	LANL2DZ	Анализ граничащих орбиталей МЕР Термодинамика Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
35	(альфа) липоевой кислоты Ag [75]	BPW91 B3LYP	6-311+G*	Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС МЕР
36	Ализарин Ag ₃₋₄ (с ионами) [76]	B3LYP	6- 311++G(d,p) LANL2TZ	Электростатический потенциал Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
37	6-Меркаптопурин Au [77]	B3PW91	cc-pVTZ	Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
38	дипептида Ala-Trp [78]	B3LYP	6-311G(d,p)	Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС

39	Сулиндак Ag ₄ [79]	B3LYP	def2svp	Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС MEP
40	D-глюкоза Ag ₃ [80]	B3LYP	6-311 + G* LANL2DZ	Термодинамика Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
41	Окситетрациклин Ag ₃ [81]	B3LYP	6-311 + G* LANL2DZ	Термодинамика Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС
42	CH ₄ , CO ₂ и NH ₃ Ag ₃ [82]	B3LYP	SDD	Термодинамика Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС MEP Анализ граничащих орбиталей
43	4-MBA, 4-MBT, 4-ATP, 4-AB, 4-ABA, 1,4-DAB Au ₁₀ [83]	B3LYP-D3	6-31G(d) Lanl2DZ	Термодинамика Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС MEP Анализ граничащих орбиталей NCI
44	метан, аммиак	PBE	DZVP	QTAIM ELF

	муравьиная кислота сероводород бензол метанол Au ₇₉ [84]			Анализ граничащих орбиталей Анализ функций Фукуи
45	2-амино-1,7- дигидропурин-6-он (Ag ₂₄ /Au ₂₄ /Cu ₂₄) [85]	<u>B3LYP</u> B3LYP-gCP-D3	LANL2DZ	Анализ граничащих орбиталей MEP Анализ функций Фукуи химический потенциал, электрофильность, химические жесткость и мягкость и т.д. Анализ теоретических и экспериментальных спектров KPC ELF NCI
46	Производные пиримидина с кластерами серебра, золота и меди (Ag ₆ /Au ₆ /Cu ₆) [86]	B3LYP	SDD	Анализ граничащих орбиталей MEP Анализ функций Фукуи химический потенциал, электрофильность, химические жесткость и мягкость и т.д. Анализ теоретических и экспериментальных спектров KPC ELF средняя локальная энергия ионизации (ALIE)

				Термодинамика
47	Производные оксадиазола с кластерами серебра, золота и меди (Ag ₆ /Au ₆ /Cu ₆) [87]	B3LYP	SDD	Анализ граничащих орбиталей MEP Анализ функций Фукуи химический потенциал, электрофильность, химические жесткость и мягкость и т.д. Анализ теоретических и экспериментальных спектров КРС ELF QTAIM Термодинамика ALIE NCI
48	Алахлор и Au ₁₆ [88]	M062X CAM-B3LYP	SDD	MEP, NCI-RDG, QTAIM, ALIE,

				ELF LOL Термодинамика
--	--	--	--	-----------------------------

Исходя из анализа таблицы, видно, что наиболее часто используемым функционалом является B3LYP и его различные модификации. B3LYP — это комбинация обменно-корреляционного функционала Хартри-Фока с обменно-корреляционным функционалом DFT. Данный функционал считается универсальным, демонстрируя баланс в вычислительными мощностями и точностью результатов. Но несмотря на это, у B3LYP присутствуют некоторые ограничения в использовании. Так, функционал не учитывает нековалентные взаимодействия из-за некорректного описания дисперсионных взаимодействий, а также энергий молекулярных орбиталей [89, 90, 91, 92, 93, 94, 95]. Поэтому, для получения корректных результатов использовалась модифицированная версия функционала CAM-B3LYP.

В результате были определены следующие базисы, демонстрирующие достаточную для решения задач диссертации точность расчетов:

1. 6-311G с использованием поляризационных и диффузионных функций для атомов H, C, N, O и других, позволяющих обеспечить достаточную для решения задач диссертации точность расчетов [96, 97].
2. Lanl2DZ – базис с псевдопотенциалом, который используется при расчётах систем с переходными металлами.

Для анализа теоретических систем чаще всего сравнивали экспериментальные спектры КРС или ГКРС с теоретическими, а также к использовали для решения поставленных задач расчеты граничащих орбиталей. Для выявления потенциальных зон связывания молекул с наночастицей использовался анализ МЕР. В исследованиях обращали внимание на такие величины, как химический потенциал, жесткость и мягкость молекул, а также на изменения энергетических характеристик, такие как энтальпия, энтропия и энергия адсорбции. Кроме этого, использовался анализ плотностей заряда для определения зон электрон-«дырка». Для определения природы связи между наночастицей и молекулами также использовались методы расчёта критических точек (КТ/СРs), их характеристик, таких как электронная плотность между атомами, лапласиан электронной плотности, потенциальная и кинетическая энергия и т.д. Для визуализации связей использовали изоповерхности с отображением нековалентных взаимодействий (NCI), а также карты функции локализации электронов (ELF) и карты индекса локализации орбиталей (LOL).

1.6. Влияние размера и состава кластера при моделировании на результаты DFT.

Одним из важных аспектов при расчетах взаимодействия молекулы и кластера металла является правильное построение последнего, в том числе правильного выбора геометрии структуры. Использование одного атома металла недостаточно для отражения деталей характеристик комплекса наночастица-молекула. В уже выше упомянутой работе [47] выявлена зависимость изменения энергетических характеристик в комплекса от размера кластера. При этом для одного из металлов, золота, прослеживалась зависимость от количества атомов в кластере, но для серебра подобного не наблюдалось. Выбор кристаллической решетки для НЧ также важен для более детального моделирования. В работе [98] представлен детальный разбор шести решеток наночастиц золота, серебра и биметаллической наночастицы (Au_{20}Td , Ag_{20}Td , Au_{20}Cs , Ag_{20}Cs , $\text{Au}_{20}\text{Cb1}$, и $\text{Ag}_8\text{Au}_{12}\text{Cb2}$), а также то, как влияет место адсорбции молекулы пиридина (Py): на вершине V или на грани S. Для золотых наночастиц кристаллические решетки более плотной упаковки Cs и симметричной геометрии Cb показали близкие значения характеристики энергии. Тетраэдрическая решетка Td имела более низкую энергию, кластеры геометрий Cs и Cb оказались также стабильны. В то же время для наночастиц серебра показано, что минимумы энергий для Td и Cs близки, что говорит о том, что обе геометрии возможны. Кубические структуры (Cb1 и Cb2) являются симметричными геометриями. Cb1 представляет собой октаэдрическую (Oh) структуру, а Cb2 — куб с внутренним икосаэдром. Биметаллический куб $\text{Ag}_8\text{Au}_{12}$ сохраняет внутренний икосаэдр, однако монометаллический куб Au_{20} переходит в структуру Oh. При этом, кластер $\text{Au}_8\text{Ag}_{12}$ не сохраняет свою структуру и переходит в переходное состояние. Усиление сигнала КРС по химическому механизму вследствие химического связывания и в виде механизма переноса заряда наблюдалось в структуре $\text{Au}_{20}\text{Cb1-Py-V}$. Для комплекса Me_{20}Cs и биметаллических структур $\text{Ag}_8\text{Ag}_{12} - \text{Py}$ получено усиление сигнала КРС порядка 10 раз, в дополнение к низкому проценту возбуждений с переносом заряда в окне 500–530 нм. Тем не менее, фактор усиления, полученный в структурах Cs и Cb, превышает полученный для геометрий Td в позициях V и S. В продолжение работы те же авторы [99] рассчитали структуру и параметры уже для серебра, меди и биметаллического кластера $\text{M}_{10}\text{N}_{10}$ ($\text{M}=\text{Ag}, \text{Cu}$) тетраэдрической структуры Td (Td, Td1 и Td2) в комплексе с пиридином (Py). Все полученные кластеры являлись стабильными и также наблюдалась связь стабильности с их отклонением от симметрии Td. При этом $\text{Ag}_{10}\text{Cu}_{10}$ Td2 и $\text{Cu}_{10}\text{Ag}_{10}$ Td1 являлись наиболее выгодными с электронной и структурной точки зрения кластерами. Как и в предыдущей работе, здесь также рассматривались и места связывания: вершины V и грани S. Расчеты показали, что коэффициент усиления на вершине Py-V выше, чем на грани Py-S. Усиление по химическому механизму ГКР для перехода Cu-Py-V от 5 до 10 раз превышает ЭФ Ag-Py-V и до 28 раз

превышает ЭФ комплексов Pu-S . Спектры комбинационного рассеяния Ag-Pu-V или $-S$ биметаллических кластеров Td_1 и Td_2 усиливаются по сравнению с монометаллическими кластерами. То есть, путем добавления атомов Cu можно улучшить кластер Ag_{20}Td . Для анализируемых комплексов получен следующий порядок убывания коэффициента усиления: $\text{Cu-Pu-V} > \text{Ag-Pu-V} > \text{Cu-Pu-S} > \text{Ag-Pu-S}$. Усиление эффективности биметаллического кластера Ag-Cu подтверждено и в другой работе [100] Результаты показали, что добавление до 5 атомов Cu в кластер Ag_8Td максимизирует интенсивность пика КРС адсорбата Pu с увеличением в 170 раз. В то же время более высокое соотношение смеси Cu/Ag не приводит к более сильному улучшению. Это наблюдение соответствовало и случаю для пиразиновых и 3*N*-пиррольных лигандов. Это явление спектроскопического усиления связано с заметным увеличением переноса заряда от смешанного кластера к лиганду Pu . В работе [101] наблюдался статический механизм химического усиления для норадреналина в комплексе с наночастицей серебра. Он выражался в том, что с ростом количества атомов серебра (с 1 до 4) в кластере возрастала и интенсивность некоторых пиков. Показано, что увеличение интенсивности комбинационного рассеяния света связано с увеличением глобальных индексов электрофильности (ω), статической средней поляризуемости (α_0) и полной поляризуемости ($\Delta\alpha$). Кроме этого, расчеты показали, что с ростом количества атомов возрастает и стабильность комплекса. Далее выполнялась аналогичная работа с адреналином в качестве адсорбированной молекулы [102]. Как и в прошлой работе, рассчитанная комбинационная активность увеличивалась с увеличением размера кластера серебра. Показано, что увеличение активности КРС связано с увеличением статической средней поляризуемости, общей поляризуемости и глобального индекса электрофильности, значение которых изменяется с увеличением размера кластера. В этой же статье [103] создавались модели биметаллических кластеров, строение которых можно описать формулами $\text{Cu}_{4-x}\text{M}_x$ и $\text{Cu}_{13-y}\text{M}_y$, где M обозначал Au или Ag , $x = 0, 1, 2, 3$ или 4 и $y = 0, 1, 3, 4, 6, 7, 9, 10$ или 13 . В качестве молекулы для адсорбции на поверхности использовался 4-нитротиофенол (4-NBT). Расчеты показали, что адсорбция Cu на поверхность наночастиц Ag и в структуру ядро-оболочка демонстрировали наибольшие значения усиления ГКРС. Кластеры Cu_2Ag_2 , $\text{Cu}_1\text{Ag}_{12}$, $\text{Cu}_1\text{Au}_{12}$, $\text{Cu}_3\text{Ag}_{10}$, $\text{Cu}_3\text{Au}_{10}$, Cu_4Ag_9 , Cu_4Au_9 , Cu_9Au_4 и $\text{Cu}_{10}\text{Au}_3$ также демонстрировали усиление сигнала КРС, чья интенсивность дифракционного пика превышала 11,0% по сравнению с молекулой 4-NBT на кластерах Ag_4 , Ag_{13} и Au_{13} . В работе [104] в качестве металла для ГКРС выбран In . Расчеты осуществлялись для нескольких кластеров $\text{In}_{(n)}$ с n от 2 до 20 атомов. Полученные результаты подтвердили, что кластер, состоящий из 8 атомов In_8 , является наиболее стабильным. Хотя стабильность кластеров индия возрастает с увеличением числа атомов, начиная с In_{11} значения энергий становятся близкими друг к другу. Кроме того, кластер In_9 оказывается наименее стабильным по сравнению с другими оптимизированными структурами. В другом

исследовании [105] рассчитали модель наночастиц меди, серебра и золота звездообразной формы из 12 атомов и её взаимодействие с бензотиазолом (ВТН). По результатам, наибольшую энергию адсорбции молекула проявляет с наночастицей меди со значением в $-17,57$ ккал/моль. Установлен факт, что в результате взаимодействия наночастиц всех трёх металлов с бензотиазолом наблюдается перенос заряда, за счёт которого появляется дополнительное состояние вблизи уровня Ферми. Кроме этого, фиксировалось изменение поляризуемости молекулы вблизи кластеров. В статье [106] рассматривался комплекс пиридина с другим биметаллическим кластером $PYR-Ag_x-M_y$ ($x=4/5$, $y=2/1$ и $M=Au/Ni/Cu$). Расчеты показали, что наиболее стабильными системами являются $Ag_4Au-PYR$ и $Ag_5Ni-PYR$. В случае, если энергия взаимодействия для систем с Ag_5 с другими металлами практически находится на одном значении, то для Ag_4 эта разница значительна. Установлено, что нековалентные взаимодействия между системой Ag_4-Ni_2 и PYR высоки. В этом случае электроны локализованы над остатком PYR в кластере, что видно из функции локализации электронов и анализа локализованных орбитальных локаторов. Однако, если с увеличением размера кластера серебра или золота наблюдалось увеличение стабильности системы, то в случае с кластерами меди стабильность системы уменьшалась. Как показано в приведенной работе [53], самым стабильным кластером является Cu_4 . При этом, как и с другими металлами, при увеличении размера кластера увеличивалась и интенсивность мод в спектрах ГКРС.

Заключения по главе 1

Настоящий литературный обзор, опубликованный в [107] позволил обозначить основное направление реализации работы, а также выделить актуальные подходы и методы при исследовании систем метотрексата с наночастицами, а именно:

1. По результатам литературного обзора, для проведения расчетов DFT был выбран функционал $B3LYP$ для построения теоретических спектров КРС. Для расчёта термодинамических и электронных характеристик моделей был выбран функционал $SAM-B3LYP$ и метод $TD-DFT$, в связи с его возможностью осуществлять расчеты возбужденных состояний в моделях. В качестве базиса для расчетов спектров КРС молекулы метотрексата использовался базис $6-311G++(2d,2p)$, а для расчетов кластеров серебра - базис $Lanl2Dz$. - для кластера серебра.
2. В результате анализа литературы были определены DFT подходы для оценки термодинамических и электронных характеристик комплексов, а именно: расчётов энергии адсорбции, локализации граничных орбиталей, химического потенциала, жесткости и мягкости (стабильности и реакционной способности), характеристики критических точек,

визуализации нековалентных взаимодействий, функции локализации электронов и индекса локализации орбиталей.

3. По данным анализа литературных источников и для решения задач диссертации реализован расчет параметров систем с различными размерами кластера серебра для выявления влияния размерного фактора на результаты квантово-химических расчетов и спектры КРС.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Реактивы

Серебро азотнокислородное, х.ч. ГОСТ 1277-75 (АО «Ленреактив», Россия); натрий лимоннокислый, ч.д.а. ГОСТ 22280-76 (АО «Ленреактив», Россия); гидроксид натрия, х.ч. ГОСТ 4328-77 (АО «Ленреактив», Россия); ацетон х.ч. ТУ 2633-018-44493179-98 с изм. 1,2 (ЭАО «ЭКОС-1», Россия); боргидрид натрия 98,5% ТУ 1-92-162-90 (АО «Ленреактив» Россия); поливинилпирролидон («Sigma-Aldrich», США); аскорбиновая кислота (не менее 99%) («Panreac», Испания); метотрексат стандарт (не менее 98%) («Supelco», США); вода деионизованная, 18.2 МОм·см (получена на установке Milli-Q, Merck, Германия).

2.2. Синтез наночастиц

2.2.1. Синтез AgNPs

Синтез наночастиц серебра сферической формы осуществлялся при температуре раствора от +2 °С до +5 °С. К 19 мл дистиллированной воды при постоянном перемешивании добавляли 500 мкл 0,01 М (моль/л) раствора нитрата серебра AgNO_3 и 500 мкл 0,01 М раствора цитрата натрия Na_3Cit , после чего к раствору по каплям добавляли 600 мкл свежеприготовленного и охлажденного 0,01 М раствора борогидрида натрия NaBH_4 . Раствор перемешивался 3 минуты, после чего его оставляли в покое на 24 часа. Полученный золь хранили в холодильнике.

2.2.2. Синтез AgNT

Синтез AgNT осуществлялся следующим образом: к 15 мл дистиллированной воды при постоянном перемешивании добавляли 600 мкл предварительно приготовленных наносфер серебра и 100 мкл 0,1 М раствора аскорбиновой кислоты. Затем к раствору медленно, по каплям, добавляли 3 мл 0,001 М раствора AgNO_3 . После введения всего объема нитрата серебра к золю добавляли 1 мл раствора PVP с концентрацией 0,1 мг/мл и оставляли перемешиваться на полчаса при комнатной температуре. Полученные наночастицы хранили в холодильнике.

2.3. Спектрофотометрия AgNT и раствора метотрексата

По результатам применения спектрофотометрии получали спектры поглощения AgNPs, AgNT, раствора метотрексата концентрации 10^{-4} моль/л и смеси коллоидного раствора очищенных центрифугированием AgNT с раствором метотрексата концентрации 10^{-4} моль/л. При приготовлении смеси полученный раствор выдерживался в течение 30 минут при комнатной температуре 22 °С, значение pH при этом составляло $10,48 \pm 0,01$. Регистрация спектров осуществлялась на двухлучевом спектрофотометре «Shimadzu UV-2600» (Shimadzu, Япония). В кварцевую кювету наливали 4 мл анализируемого раствора, после чего производились измерения в диапазоне возбуждающего излучения $\lambda=200$ нм до 800 нм, шаг измерения – 1 нм, время накопления – 2 с, размер щели – 5 нм.

2.4. Оценка дзета-потенциала наночастиц

Оценка агрегативной стабильности полученных золь наночастиц проводилась с использованием прибора Photocor Compact-Z (Фотокорр, Россия) на основе метода электрофоретического рассеяния света. Измерения дзета-потенциала проводились в стандартных круглых кюветах размером 15 на 45 мм, объемом 4 мл, при температуре 20 °С и напряженности электрического поля 10 В/см с использованием карбонового электрода. Измерения проводились без дополнительной пробоподготовки. Значение рН AgNPs и AgNT составляло 6,69 и 6,45 соответственно. Параметры измерения настраивались на основе регистрируемого значения интенсивности рассеяния, согласно инструкции пользователя, при этом значение интенсивности находилось в диапазоне от 100000 отсчетов в секунду до 1000000 отсчетов в секунду. Время накопления корреляционной функции составляло 180 секунд.

2.5. Оценка размера и индекса полидисперсности наночастиц методом динамического рассеяния света

Измерение размера и индекса полидисперсности (PDI) полученных наночастиц выполнялось при помощи прибора Photocor Compact-Z (Фотокорр, Россия) на основе метода динамического рассеяния света. Измерения проводились в стандартных круглых кюветах размером 15 на 45 мм, объемом 4 мл, при температуре 20 °С. Измерения проводились без дополнительной пробоподготовки. Значение рН серебряных AgNPs и AgNT составляло 6,69 и 6,45 соответственно. Параметры измерения настраивались на основе значения интенсивности рассеяния согласно инструкциям, при этом значение интенсивности находилось в диапазоне от 10000 до 1000000 отсчетов в секунду. Время накопления корреляционной функции составляло 180 секунд.

2.6. Сканирующая электронная микроскопия наночастиц

Эксперименты сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) исследования морфологии наночастиц осуществляли с использованием электронного микроскопа Carl Zeiss Cross Beam-540 (Carl Zeiss, Германия) с латеральным разрешением 0,2 нм.

2.7. Синтез планарных ГКРС активных структур

5 мл ранее приготовленных AgNT дважды центрифугировали при 10000 оборотах в минуту в течение 30 минут, после чего из пробирки удаляли надосадочную жидкость, а осадок разбавляли дистиллированной водой до 5 мл. Затем золь снова центрифугировали при 10000 оборотах в минуту в течение 15 минут. Из пробирки удаляли 4,8 мл надосадочной жидкости, после чего добавляли 800 мкл ацетона. Золь с наночастицами наносили на шероховатую поверхность кварца при помощи дозатора. Добавляемый объём золя определялся в объеме 10 мкл раствора на 1 см² поверхности кварца. Таким образом, на площадь 10 см² наносилось 100 мкл

золя. Далее, капля высушивалась в потоке горячего воздуха температурой около 100 °С. После высыхания первого слоя процедуру повторяли ещё дважды.

2.8. Методология ГКРС исследований метотрексата

Регистрация спектров ГКРС происходила с использованием Renishaw Virsa (Renishaw, Великобритания) при длине волны возбуждения лазера $\lambda=532$ нм. Производилась регистрация спектров для двух объектов: высушенной капли раствора метотрексата концентрацией 10^{-5} М на поверхности кварца, покрытой AgNT, фона от поверхности плазмонного сенсора и раствора 0,2 М NaOH, а также капли раствора смеси метотрексата и золя наночастиц серебра на чистой поверхности кварца.

2.9. Подходы к DFT-моделированию внутрикомплексного взаимодействия

Для расчетов методом DFT использовалось программное обеспечение Gaussian 16 и GaussView 6.1 (Gaussian, USA). Для оптимизации структур и получения теоретических спектров КРС использовался функционал B3LYP. Использовались базисы 6-311G++(2d,2p) для молекулы метотрексата и LanL2DZ для расчетов кластера серебра соответственно. При сравнении спектров использовался коэффициент масштабирования 0,961, а также при переводе параметра «рамановская активность» в интенсивность спектра использовалась формула с учетом длины волны возбуждающего излучения $\lambda=532$ нм:

$$I_i = \frac{f \cdot (v_0 - v_i)^4 \cdot S_i}{v_i \cdot [1 - \exp(-h \cdot c \cdot v_i / kT)]} \quad (3)$$

Где S_i — рамановская активность моды, v_0 — волновое число возбуждающего лазера. 532 нм или 18797 см^{-1} , v_i — волновое число вибрации моды (см^{-1}), f — нормирующий фактор, 10^{-12} , T — температура, 298 К, c — скорость света, h — постоянная Планка, k — постоянная Больцмана.

Для оценки энергетических характеристик, как свободная энергия Гиббса, энтальпия, энтропия, поляризуемость, а также энергии граничных орбиталей использовался функционал CAM-B3LYP с вышеобозначенным набором базисов. По результатам строились карты распределения MEP и изоповерхности молекулярных орбиталей (МО). Для расчётов возбужденного состояния использовался метод TD-DFT и функционал CAM-B3LYP с вышеобозначенным набором базисов, как и в случае применения метода DFT. Такой подход позволял соотносить теоретические и экспериментальные спектры КРС:

Для расчетов конструировались несколько систем, имеющих варьируемый размер кластера серебра. При сравнении теоретических спектров КР и экспериментальных спектров ГКРС строились модели в двух системах – в вакууме и в воде. Для учета влияния растворителя использовалась модель «Solvation Model based on Density» или SMD. Моделирование проводилось при стандартных условиях ($P=1$ атм и $T=298$ К). Поскольку кристаллическая структура наночастиц неоднократно подтверждалась работами научных групп мира [108, 109], для осуществления моделирования выбирался элемент в виде тетраэдра, имитирующий объемный элементарный элемент структуры. По литературным данным, элементы такой формы часто применяются для расчета и оценки свойств наночастиц [110].

Для каждой среды составлялись по четыре модели, которые рассчитывали разные случаи взаимодействия молекулы метотрексата с поверхностью серебряной наночастицы. Тетраэдрический кластер серебра, состоящий из четырех атомов, выступал в качестве модели поверхности наночастицы, в которых:

1. Связывание происходило через аминогруппы «MTX-NH₂-Ag₄ (в)» в вакууме и «MTX-NH₂-Ag₄ (-2)» в водном растворе
2. Связывание происходило через атомы азота птеридина «MTX-N-Ag₄ (в)» в вакууме и «MTX-N-Ag₄ (-2)» в водном растворе
3. Связывание происходило через карбоксильные группы «MTX-COO-Ag₄ (в)» в вакууме и «MTX-COO-Ag₄» в водном растворе
4. Модель взаимодействия молекулы и кластера серебра реализовалась через ароматическое кольцо «MTX-Ph-Ag₄ (в)» в вакууме и «MTX-Ph-Ag₄ (-2)» в водном растворе.

Для моделей в водном растворе выставлялся заряд «-2», за исключением модели «MTX-COO-Ag₄». Поскольку метотрексат растворялся в щелочной среде, его карбоксильные группы были депротонированы. В модели «MTX-COO-Ag₄» подразумевалось отсутствие заряда за счёт его нейтрализации в результате взаимодействия карбоксильных групп с поверхностью метотрексата. В вакууме все системы являлись нейтральными, в том числе карбоксильные группы сохраняли атомы водорода. Сравнение систем в двух средах производилось с целью выбрать наиболее подходящие модели, спектры которых имели бы наибольшее количество совпадающих мод с экспериментальными данными. Далее строилась дополнительная модель метотрексата в водном растворе «MTX-COO-Ag₄ (-2)», в которой подразумевалось сохранение отрицательного заряда «-2», таким образом, чтобы молекула метотрексата присутствовала на поверхности наночастицы в виде иона. Затем составлялось ещё 6 систем метотрексата в водном растворе, но с кластерами, состоящими из 8, 12 и 16 атомов серебра и имеющими нейтральный или отрицательный заряд «-2». Кластеры представляли собой объёмные поверхности, толщина

которых сохранялась от модели к модели и составляла 2 атома серебра. Сравнение характеристик этих систем, а также сравнение их теоретических спектров КРС с экспериментальными ГКРС проводилось с целью выявления изменений в зависимости от размеров кластеров серебра в моделях. Также для характеристики взаимодействия между кластерами серебра и метотрексатом использовались программы Multiwfn 3.8 [111, 112] и VMD 2.0 [113]. Рассчитывались КТ/СРs, с использованием квантовой теории атомов и молекул (Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM)), NCI, IRI, ELFLOL. На основе значений энергий граничащих молекулярных орбиталей (ГМО) рассчитывались: потенциал ионизации и сродство к электрону, химический потенциал, жесткость и мягкость систем, электроотрицательность и индекс электрофильности. Данные параметры рассчитывались в рамках концептуальной теории функционала плотности (КТФП, Conceptual Density Functional Theory, CDFT) [114, 115, 116].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАНОСТРУКТУР И ИХ КОМПЛЕКСОВ С МЕТОТРЕКСАТОМ

Целью данной главы являлась физико-химическая характеристика AgNPs и AgNT, регистрация ГКРС-спектра МТХ и подтверждение протекания процесса адсорбции методами абсорбционной и КРС-спектроскопии.

Основными задачами данной главы являлось:

1. Установление размеров наночастиц AgNPs и AgNT, получение распределения по размерам и установление коэффициента полидисперсности.
2. Регистрация спектров поглощения AgNPs, AgNT, МТХ и смеси раствора МТХ с AgNT с последующим сравнительным анализом спектров.
3. Регистрация ГКРС-спектров МТХ на плазмон-активной поверхности на основе AgNT и регистрация ГКРС-спектра в смеси раствора МТХ с AgNT.

3.1. Результаты исследования оптических, морфологических свойств наноструктур и их комплексов с МТХ методами спектрофотометрии, сканирующей электронной микроскопии.

3.1.1. Серебряные наносферы

В разделе приведены результаты исследований AgNPs. На рисунке 12 представлены изображение AgNPs, полученное с помощью СЭМ (Рисунок 13А), и спектр поглощения AgNPs (Рисунок 13Б).

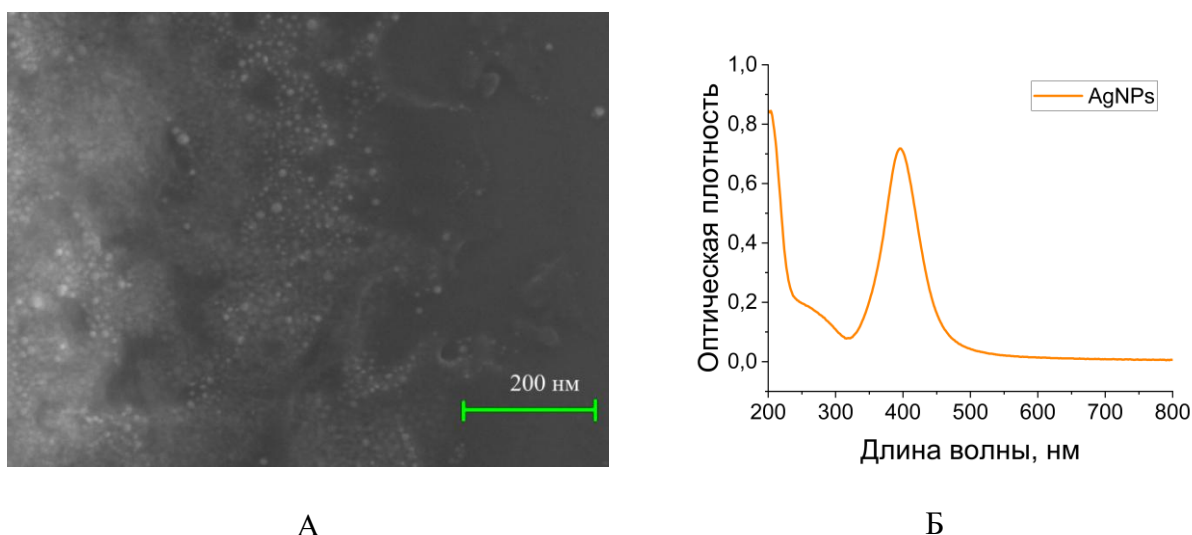
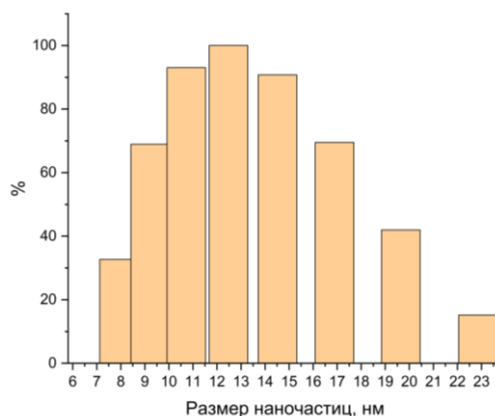
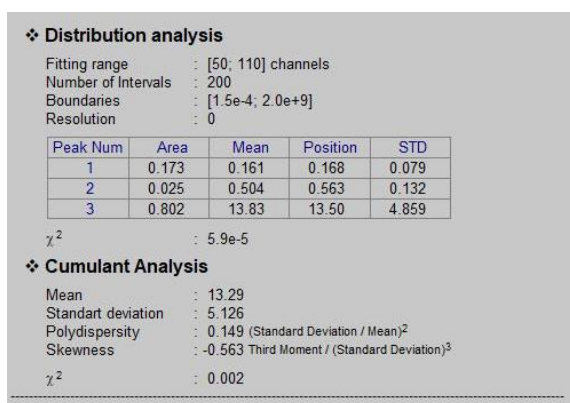


Рисунок 13. Изображение СЭМ (А) и спектр поглощения (Б) AgNPs.

По результатам СЭМ подтверждена сферическая форма серебряных наночастиц. В золе также можно наблюдать неоднородность по размеру, при этом средний размер частиц составил

10 нм в диаметре. Максимум спектра поглощения частиц был зарегистрирован на длине волны 397 нм (Рисунок 13Б). По результатам измерения стабильности золя, дзета-потенциал коллоида составлял $-24 \pm 0,24$ мВ. Значения гидродинамического радиуса и гистограммы распределения представлены на рисунке 14.



А

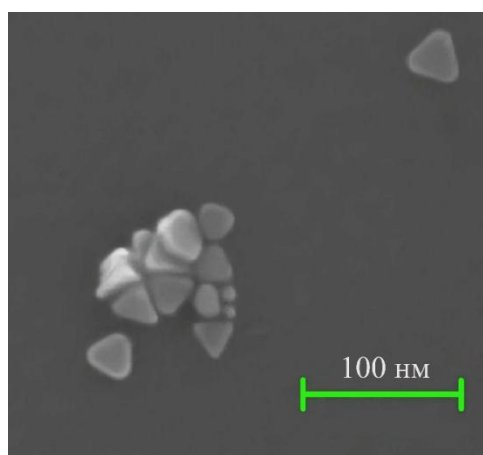
Б

Рисунок 14. Установленные экспериментально параметры размера и PDI для AgNPs (А) и распределение размеров AgNPs в золе в виде гистограммы (Б).

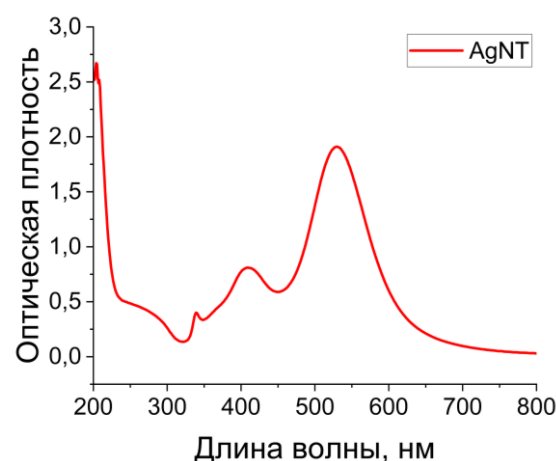
По результатам анализа полученных данных, средний размер AgNPs составил $D=13,5$ нм. Коэффициент полидисперсности составлял $PDI=0,149$.

3.1.2. Серебряные нанотреугольники

Форма синтезированных наночастиц представляла собой плоские треугольники и треугольники с усеченными углами со средним размером ребра 33 нм (Рисунок 15А).



А



Б

Рисунок 15. Изображение СЭМ (А) и спектр поглощения наночастиц серебра треугольной формы (Б)

Максимумы спектров поглощения синтезированных AgNT соответствовали длинам волн 340 нм, 410 нм и 520 нм (Рисунок 15Б). Форма спектра подтверждает треугольную морфологию НЧ [117] при этом выявлено наличие поперечного квадрупольного, продольного квадрупольного и дипольного плазмонных резонансов. Величина дзета-потенциала золя серебряных AgNT определялась значением $-32 \pm 0,53$ мВ. Данное значение говорит об устойчивости коллоидного раствора. На рисунке 16 представлены значения гидродинамического радиуса и гистограммы распределения наночастиц.

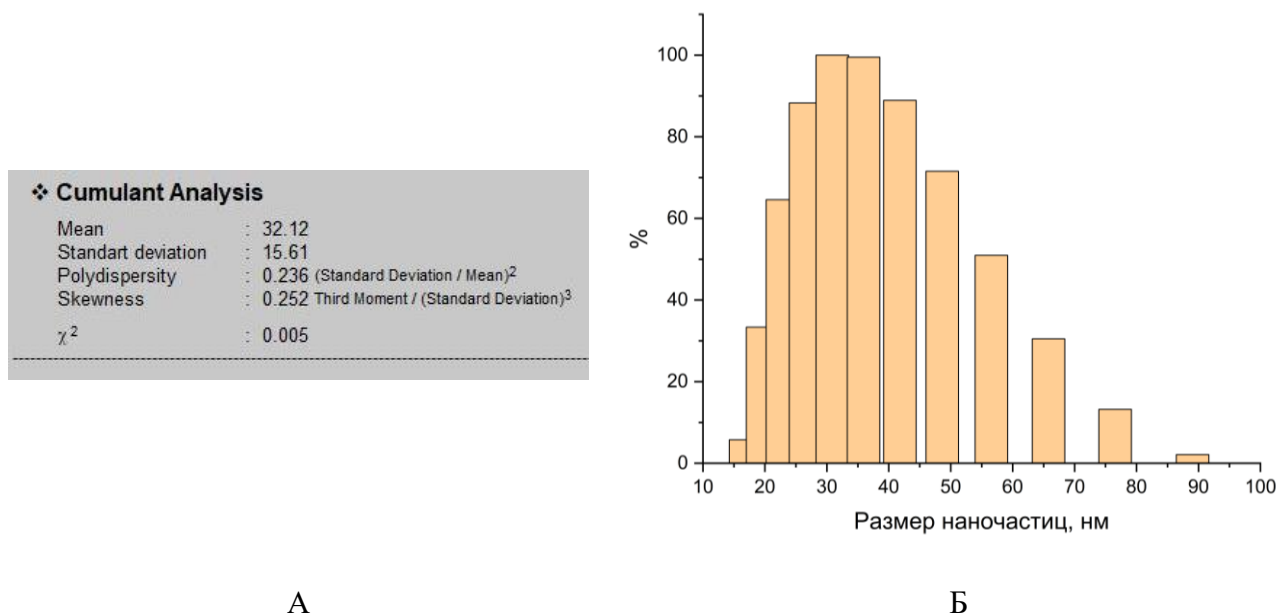


Рисунок 16. Установленное экспериментально значение PDI для AgNT (А) и распределение размеров AgNT в золе в виде гистограммы (Б).

Анализ методом динамического рассеивания света показал, что значение полидисперсности для AgNP составляло $PDI = 0,236$

3.1.3. Анализ спектра поглощения метотрексата

На рисунке 17 представлен спектр поглощения метотрексата концентрацией 10^{-4} М, растворенного в 0,2 М растворе гидроксида натрия. рН полученного раствора составлял $10,65 \pm 0,01$. На спектре представлена кривая с тремя максимумами поглощения на 255 нм, 305 нм и 368 нм.

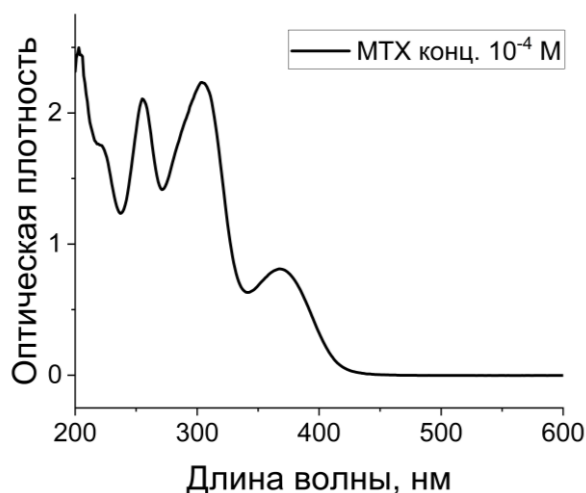


Рисунок 17. Спектр поглощения МТХ концентрации 10^{-4} М.

3.1.4. Анализ спектров поглощения МТХ, AgNT, смеси МТХ+AgNT

Выполнялась регистрация спектра поглощения смеси МТХ и коллоидного раствора AgNT, очищенных центрифугированием. (Рисунок 18). Смесь выдерживалась в течение 30 минут при комнатной температуре $22\text{ }^{\circ}\text{C}$, pH равнялся $10,48 \pm 0,01$. Концентрация метотрексата в смеси составляла 10^{-4} М. В результате наблюдалось смещение максимума поглощения с 368 нм до 372 нм (Рисунок 19А). Сдвиг на 4 нм в красную область поглощения свидетельствовал об адсорбции молекулы на поверхности наночастицы[118, 119, 120]. Также наблюдался сдвиг максимума поглощения серебряных наночастиц на 4 нм с 520 нм до 524 нм (Рисунок 19Б).

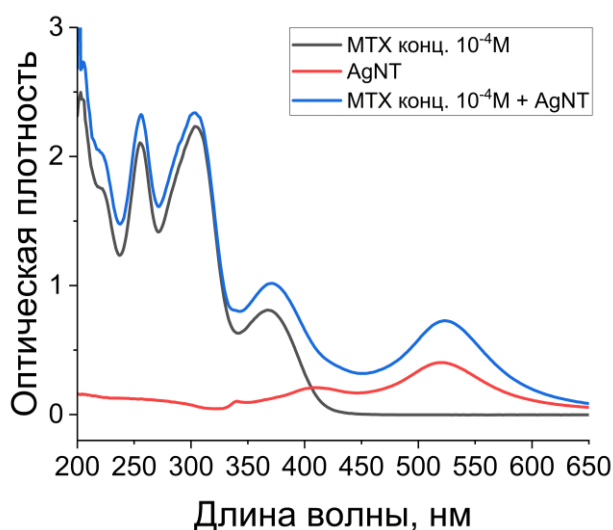


Рисунок 18. Сравнение спектров поглощения метотрексата (черная линия), серебряных нанотреугольников (красная линия) и смеси растворов метотрексата и серебряных наночастиц (синяя линия).

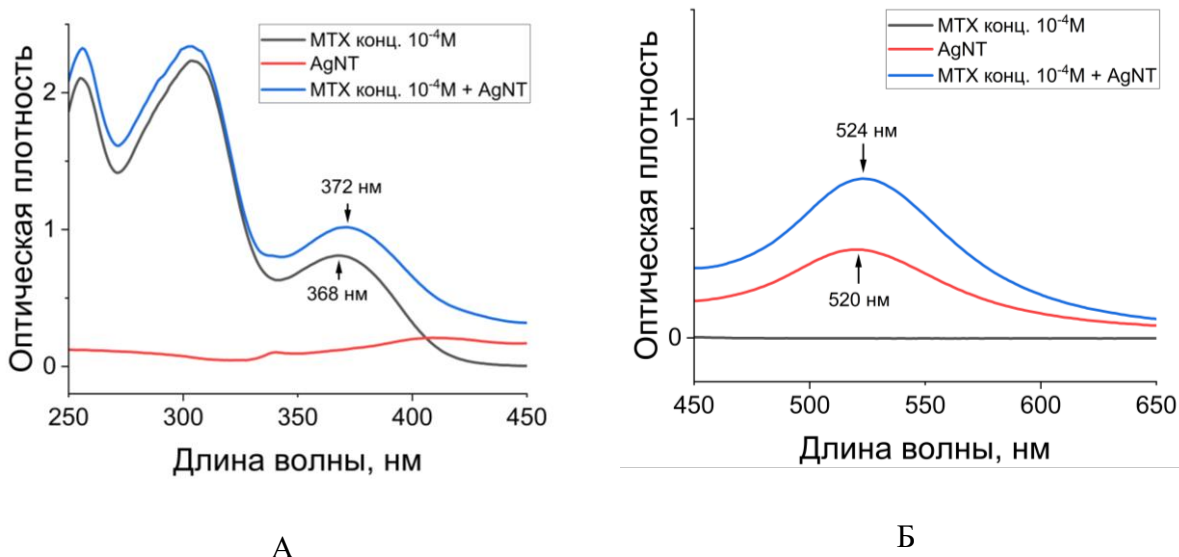


Рисунок 19. Сравнение спектров поглощения с обозначением сдвигов максимумов с 368 нм до 372 нм (А) и с 520 нм до 524 нм (Б).

3.2. Результаты спектральных ГКРС исследований метотрексата и его комплексов с AgNT

Регистрация спектров КРС МТХ и спектров ГКРС МТХ проводилась на кварцевых поверхностях. Для регистрации спектров ГКРС МТХ на одну поверхность наносились AgNPs, на другую – AgNT. Измерения проводились с использованием спектрометра КРС Renishaw Virsa (Renishaw, Великобритания) с использованием длины волны возбуждающего излучения $\lambda=532$ нм. В результате регистрировались КРС и ГКРС-спектры метотрексата концентрацией 10^{-5} М (Рисунок 20).

Для оценки усиления сигнала комбинационного рассеяния света МТХ с применением AgNPs и AgNT использовалась аналитическая формула расчёта коэффициента усиления гигантского комбинационного рассеяния света [121]:

$$EF = \frac{I_{\text{ГКРС}} \cdot C_{\text{КРС}}}{I_{\text{КРС}} \cdot C_{\text{ГКРС}}} \quad (4)$$

где $I_{\text{ГКРС}}$ и $I_{\text{КРС}}$ - интенсивность ГКР и КР на выбранной частоте соответственно, $C_{\text{ГКРС}}$ и $C_{\text{КРС}}$ – концентрация веществ в эксперименте с ГКР и КР соответственно. В результате установлено, что наибольшее усиление регистрировалось на частотном сдвиге на 1589 см^{-1} и составляет $7,3 \cdot 10^3$ и $1,8 \cdot 10^4$ на AgNPs и AgNT соответственно.

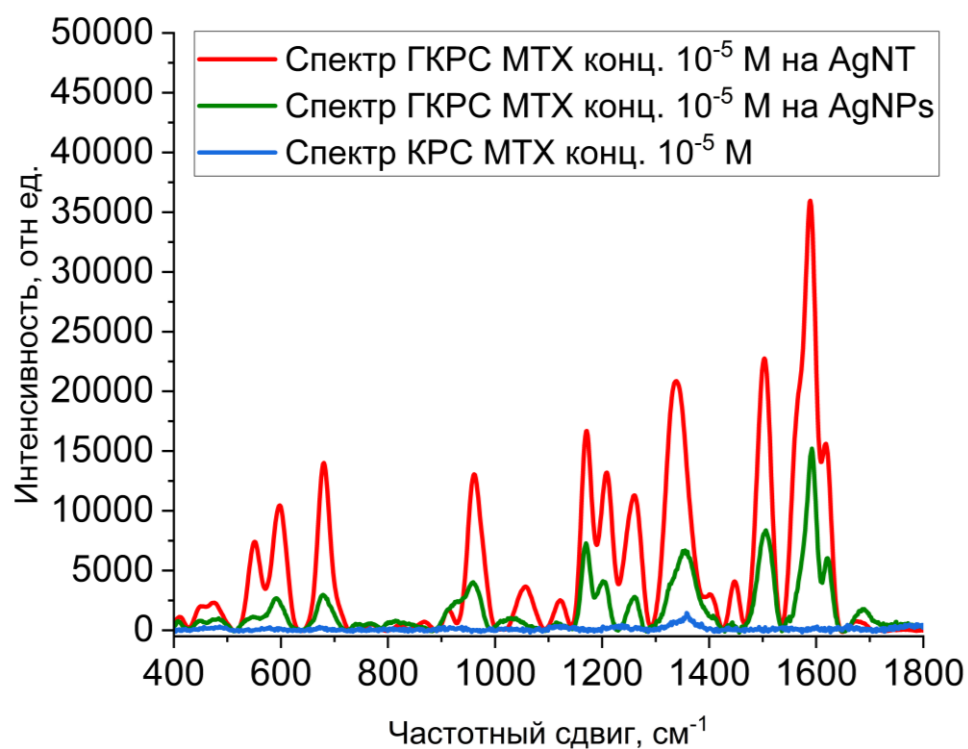
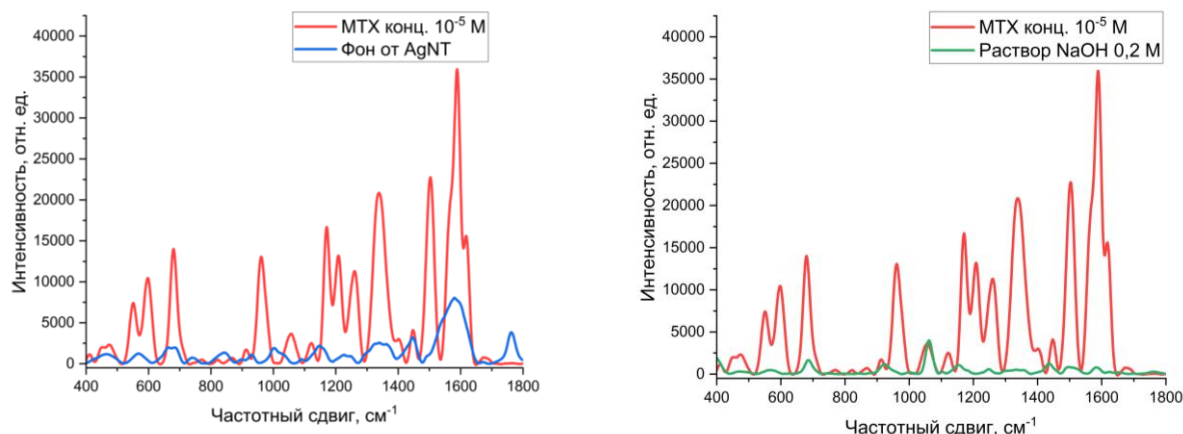


Рисунок 20. Спектры ГКРС МТХ концентрацией 10^{-5} М, полученные на AgNPs (зелёный спектр), на AgNT (красный спектр) и спектр КРС МТХ концентрацией 10^{-5} М (синий спектр)

Таким образом установлено, что оба типа НЧ позволяли успешно осуществлять регистрацию ГКРС-спектров МТХ [24, 25], однако в настоящей диссертационной работе использовались AgNT, поскольку они имеют в спектре поглощения три плазмонных максимума, один из которых, 520 нм, близок к длине волны возбуждающего излучения $\lambda=532$ нм, что в свою очередь обеспечивает дополнительное усиление за счёт резонансных процессов. Далее, для учета влияния фонового сигнала от поверхности, выполнялось сравнение полученных спектров фона и спектров МТХ. В спектре фона регистрировались выраженные моды на частотах обратного сдвига 840 см^{-1} , 1001 см^{-1} , 1145 см^{-1} , 1582 см^{-1} и 1761 см^{-1} при этом они не оказывали влияние на спектральный анализ ГКРС спектров метотрексата, поскольку либо не перекрывались с основными максимумами, либо при случаях такого перекрывания, интенсивность колебательных мод спектра МТХ была выше интенсивности фоновых мод. Отсутствие фоновых мод в спектре МТХ может объясняться кристаллизацией самого метотрексата (Рисунок 21А).



А

Б

Рисунок 21. Спектры ГКРС метотрексата в сравнении с фоном от наночастиц (А) и раствором NaOH (Б)

Далее, производилось сравнение спектра метотрексата с раствором гидроксида натрия 0,2 М. Как видно из результатов (Рисунок 21Б), раствор NaOH не оказывал значительного влияния на спектр, так как его интенсивность низкая. Исключением являлся один максимум со значением частотного сдвига 1058 см^{-1} . Далее регистрировался КРС-спектр раствора метотрексата с золем серебряных наночастиц для исключения влияния кристаллизации на ориентацию молекулы метотрексата на поверхности наночастиц (Рисунок 22).

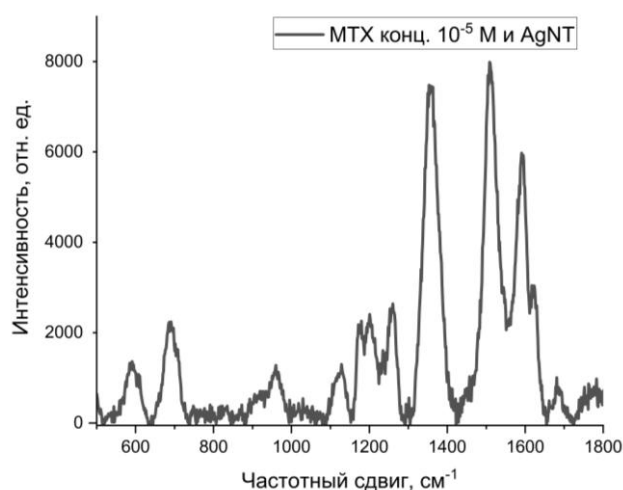


Рисунок 22. Спектр ГКРС смеси метотрексата и AgNT в растворе

По результатам спектрального анализа отмечались сдвиги спектральных максимумов. Максимум на частоте 1503 см^{-1} метотрексата у смеси смещен на частоту 1511 см^{-1} . Максимум на частоте 1339 см^{-1} смещался на 1352 см^{-1} , максимум на частоте 1210 см^{-1} смещался на частоту 1200

см^{-1} , максимум на частоте 1171 см^{-1} смещался на частоту 1176 см^{-1} , Максимум на частоте 680 см^{-1} смещался на частоту 689 см^{-1} .

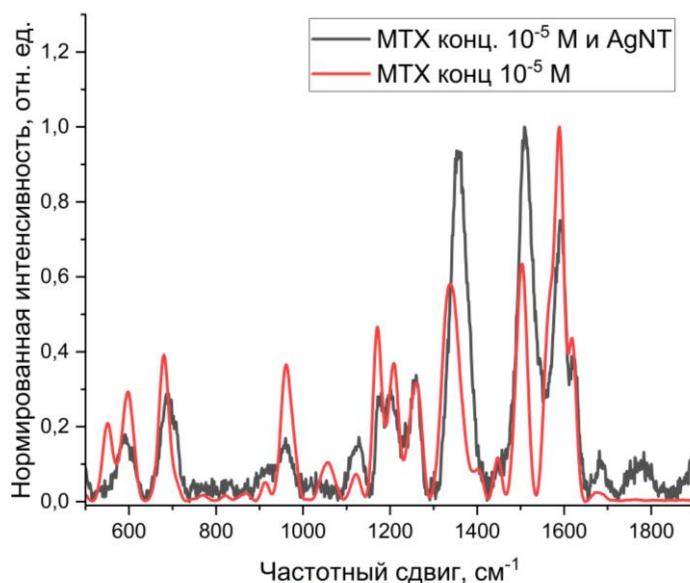


Рисунок 23. Нормированные спектры ГКРС метотрексата и спектра раствора метотрексата с наночастицами

Успешная регистрация спектра ГКРС в смеси МТХ-АgNT свидетельствовала об адсорбции молекулы метотрексата на поверхность наночастиц.

Таким образом, можно выделить основные наиболее интенсивные максимумы, характерные для МТХ: 1589 см^{-1} , 1503 см^{-1} , 1339 см^{-1} , 1261 см^{-1} , 1210 см^{-1} , 1171 см^{-1} , 960 см^{-1} , 680 см^{-1} , 598 см^{-1} и 552 см^{-1} . Полученные в рамках диссертации результаты вошли в состав технического решения «Планарный наноструктурированный сенсор на основе поверхностного плазмонного резонанса для определения метотрексата в плазме крови человека» [122]. Основные характеристики данного сенсора описаны в статье авторов [123]. В соответствии с приведенной калибровочной кривой, решение демонстрировало способность к определению концентраций до порядков 10^{-9} М. Поскольку сенсор основан на регистрации сигналов ГКРС с помощью нанесенной на его поверхность островковой пленки, наблюдались значительные (до 100 раз) колебания интенсивности как между отдельными точками, так и в пределах подложки. Предел количественного обнаружения сенсора достигал порядка $10^{-9} - 10^{-10}$ М. Разработанное решение позволяло регистрировать сигнал ГКРС от метотрексата и его спектральный профиль, матричные эффекты биосреды мало влияли на качество получаемых данных, поскольку белки из плазмы удалялись, количество компонентов биологической матрицы уменьшалось, что описано в [123]. В настоящей диссертации задач по исследованиям метотрексата в плазме не ставилось, все

эксперименты выполнялись в водных растворах, которые не оказывали влияние на получаемый спектр.

Заключения по главе 3

1. В результате выполненной работы был осуществлен химический синтез AgNPs размером 10 нм и с зарегистрированным максимумом поглощения на 397 нм. Коэффициент полидисперсности составлял $PDI=0,149$. Получены AgNT плоской формы, со средним размером ребра 33 нм и с характерным спектром поглощения, имеющим три максимума на 340 нм, 410 нм и 520 нм. Значение полидисперсности для AgNT составляло $PDI = 0,236$. Зарегистрированы спектры поглощения метотрексата концентрации 10^{-4} М, в спектре которого присутствовало три максимума на 255, 305 и 368 нм.

2. Далее, при смешивании раствора метотрексата и золя AgNT, с последующей регистрацией спектров поглощения, наблюдалось красное смещение для максимумов, принадлежащих AgNT и МТХ, что свидетельствует об адсорбции молекулы на поверхности наночастицы.

3. По результатам спектроскопии ГКРС осуществлено выявление основных характеристических частот для МТХ: 1589 см^{-1} , 1503 см^{-1} , 1339 см^{-1} , 1261 см^{-1} , 1210 см^{-1} , 1171 см^{-1} , 960 см^{-1} , 680 см^{-1} , 598 см^{-1} и 552 см^{-1} . Регистрация спектра проводилась как на поверхности структуры, так и в растворе смеси МТХ и AgNT. ГКРС-спектр, зарегистрированный в последнем случае, свидетельствует об адсорбции молекулы на поверхности наночастицы.

Результаты, полученные в данной главе опубликованы в [123, 124]

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ПАРАМЕТРОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕТОТРЕКСАТА В КОМПЛЕКСЕ С КЛАСТЕРОМ СЕРЕБРА

Целью данной главы являлось определение модели взаимодействия метотрексата с наночастицей на основе сравнительного анализа экспериментальных спектров ГКРС и теоретических спектров КРС.

Основными задачами данной главы являлось:

1. Построение моделей взаимодействия метотрексата с наночастицей и расчёт КРС-спектров моделей.
2. Осуществление сравнительного анализа экспериментальных спектров ГКРС и теоретических спектров КРС с расшифровкой колебательных мод.
3. Определение пути взаимодействия метотрексата с наночастицей на основе спектрального анализа.

4.1 Оценка МЕР комплексов. Построение моделей

На рисунке 24 представлено распределение МЕР молекулы метотрексата с учётом влияния растворителя и депротонированной формы.

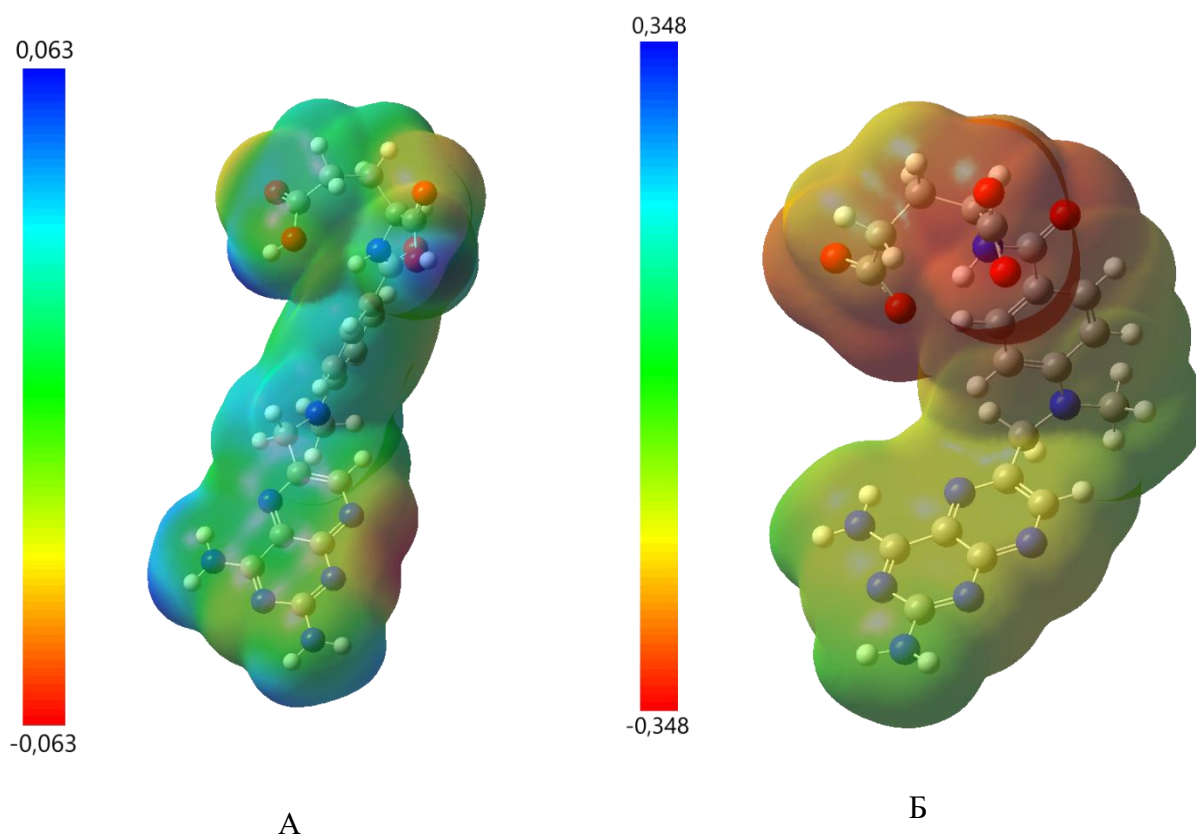


Рисунок 24. Распределение МЕР оптимизированной молекулы метотрексата в вакууме (А) и в воде (Б).

В результате анализа распределения заряда было установлено, что наибольшая электронная плотность локализована на атомах кислорода карбоксильных групп и на атомах азота птеридина, что обусловлено наличием неподелённой парой электронов на атомах азота. Проанализировав распределение электронной плотности в молекуле метотрексата, выделено несколько основных центров, при помощи которых молекула может адсорбироваться на поверхность наночастицы: карбоксильные группы и атомы азота в птеридине. В диссертации дополнительно рассматривался случай адсорбции молекулы через атомы азота аминогрупп, так как наночастицы склонны к образованию координационной связи с первичными аминами [22]. Кроме того, рассматривался случай взаимодействия молекулы с наночастицей через бензольное кольцо. Этот фрагмент выбирался для анализа изменений в спектре комбинационного рассеяния света в зависимости от расположения относительно поверхности нанотреугольников. С учетом выбранных центров взаимодействий молекулы с кластером серебра анализировались характеристики четырех моделей, в которых:

1. Связывание осуществлялось через аминогруппы «МТХ-NH₂-Ag₄ (в)» в вакууме и «МТХ-NH₂-Ag₄ (-2)» в водном растворе
2. Связывание осуществлялось через атомы азота птеридина «МТХ-N-Ag₄ (в)» в вакууме и «МТХ-N-Ag₄ (-2)» в водном растворе
3. Связывание осуществлялось через карбоксильные группы «МТХ-COO-Ag₄ (в)» в вакууме и «МТХ-COO-Ag₄» в водном растворе
4. Модель взаимодействия молекулы и кластера серебра реализовалось через ароматическое кольцо «МТХ-Ph-Ag₄ (в)» в вакууме и «МТХ-Ph-Ag₄ (-2)» в водном растворе.

Анализ МЕР для нейтральных систем в вакууме (Рисунок 25) показал, положительные значения, в основном, располагались на атомах водорода у карбоксильной группы и атомах водорода аминогруппы. Отрицательные значения МЕР локализованы на карбонильной группе, депротонированном атоме кислорода у карбоксильной группы и атомах азота в птеридине.

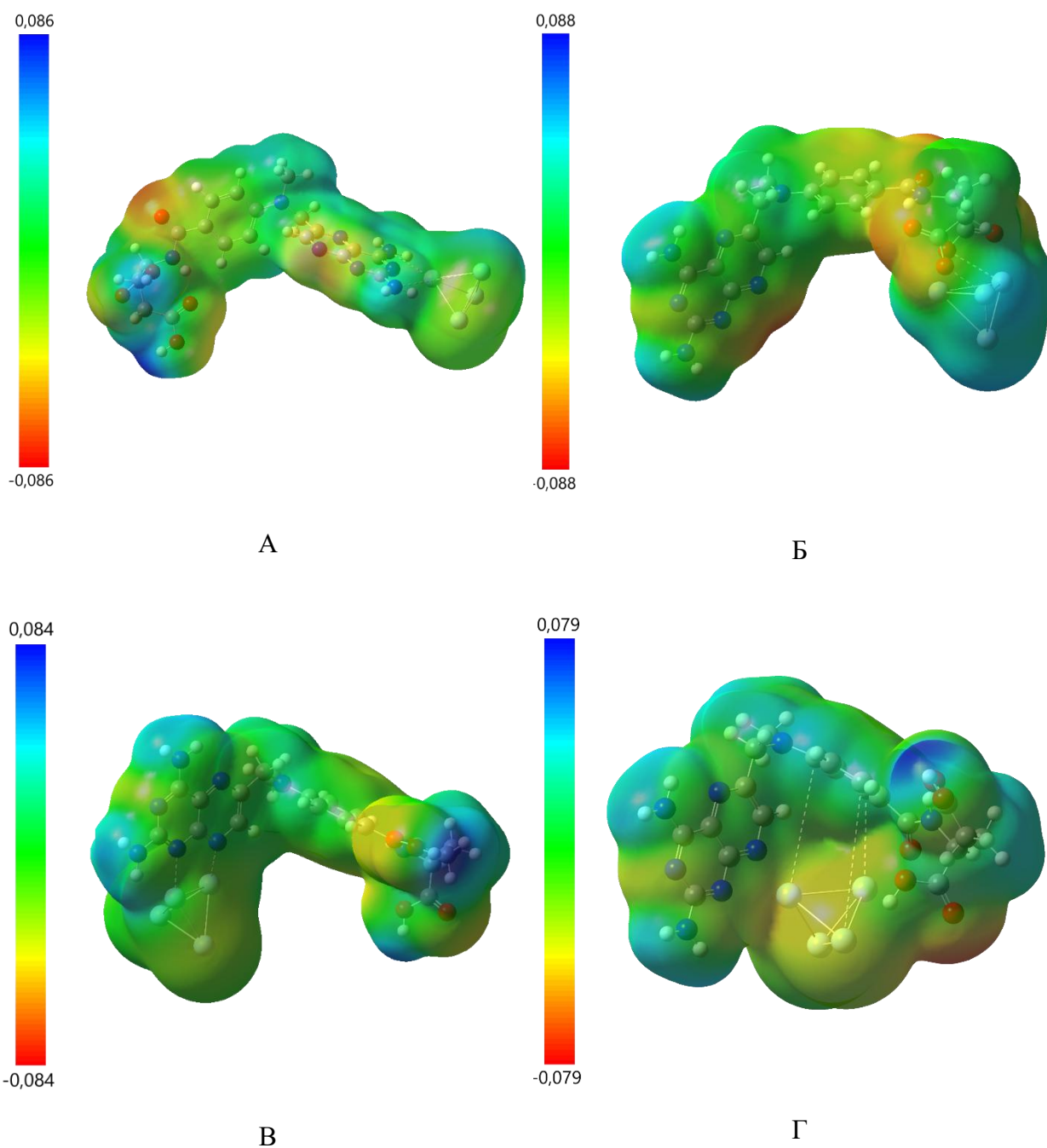


Рисунок 25. Распределение МЕР для четырех моделей адсорбции метотрексата на поверхности наночастиц в вакууме (в): через аминогруппы (модель «МТХ-NH₂-Ag₄ (в)») (А), через карбоксильные группы (модель «МТХ-COO-Ag₄ (в)») (Б), через атомы азота птеридина (модель «МТХ-N-Ag₄ (в)») (В) и модель взаимодействия молекулы через ароматическое кольцо (модель «МТХ-Ph-Ag₄ (в)») (Г)

Расчёт моделей «МТХ-NH₂-Ag₄ (-2)», «МТХ-N-Ag₄ (-2)», «МТХ-Ph-Ag₄ (-2)» проводился с учётом заряда комплекса «-2-», на что указывает соответствующий индекс в конце наименования моделей. Причина использования заряженных моделей заключалась в том, что

МТХ находился в депротонированной форме, при этом карбоксильные группы не участвовали во взаимодействии с поверхностью наночастицы (Рисунок 26).

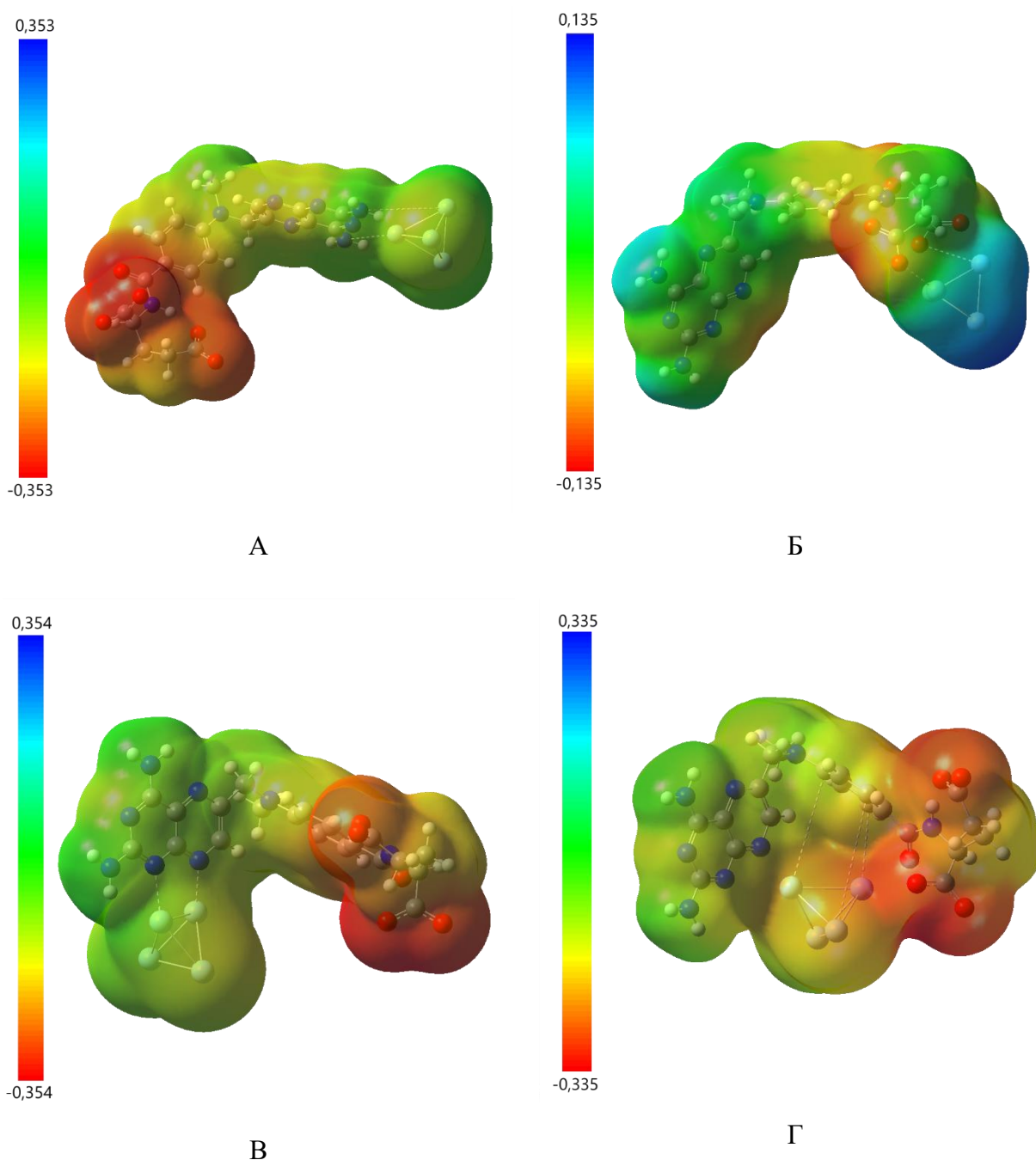


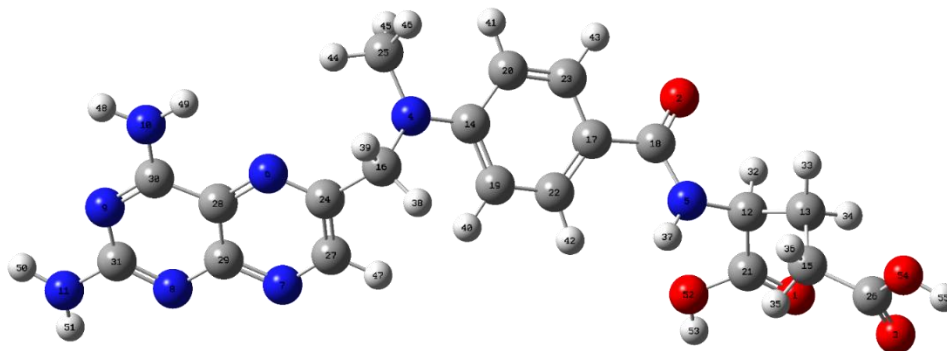
Рисунок 26. Распределение МЕР для четырех моделей адсорбции метотрексата на поверхности наночастиц: через аминогруппы (модель «МТХ-NH₂-Ag₄ (-2)») (А), через карбоксильные группы (модель «МТХ-COO-Ag₄») (Б), через атомы азота птеридина (модель «МТХ-N-Ag₄ (-2)») (В) и модель взаимодействия молекулы через ароматическое кольцо (модель «МТХ-Ph-Ag₄ (-2)») (Г)

С добавлением в систему кластера серебра для трех моделей (Рисунки 26А - 26В) распределение электронного потенциала практически не изменялось, по сравнению с моделью метотрексата (Рисунок 24Б). В системе, где адсорбция происходила через карбоксильные группы

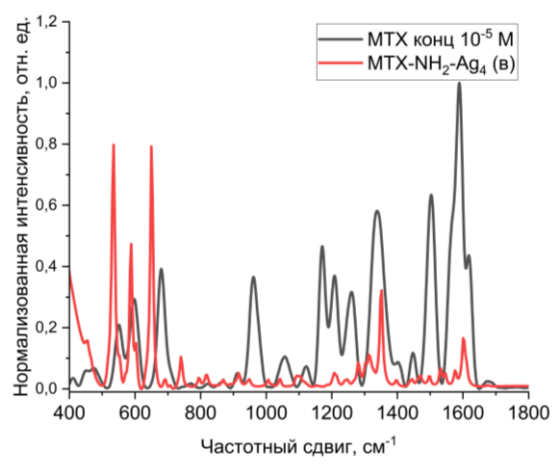
(Рисунок 26Г), наблюдались выраженные зоны с положительными областями заряда в районе кластера серебра и атомов водорода у аминогрупп. Это связано с потерей молекулой отрицательного заряда на карбоксильных группах в результате взаимодействия с кластером серебра. В других моделях карбоксильные группы не участвовали в связывании, поэтому отрицательный заряд комплекса сохранялся.

4.2 Результаты экспериментально-теоретической оценки характеристик взаимодействия в комплексе МТХ-AgNT на основании данных ГКРС

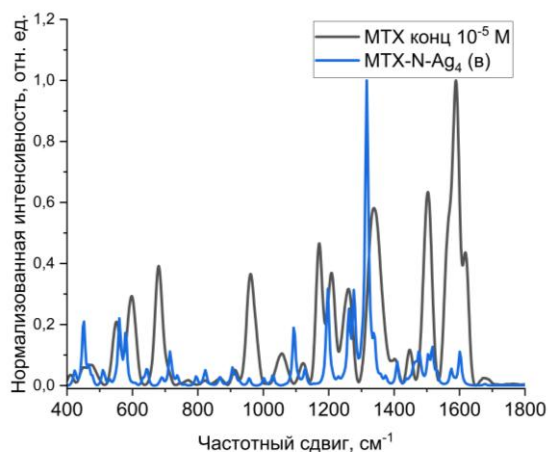
В разделе представлены результаты расчетов теоретических спектров комбинационного рассеяния света для комплексов в вакууме и в растворителе, и проведено их сравнение с экспериментальными данными для выявления наиболее подходящей модели взаимодействия (Рисунок 27).



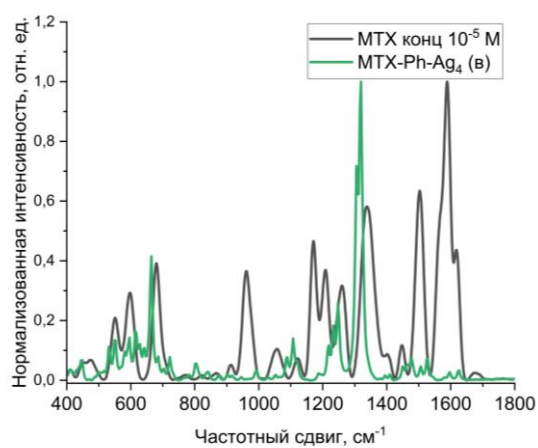
А



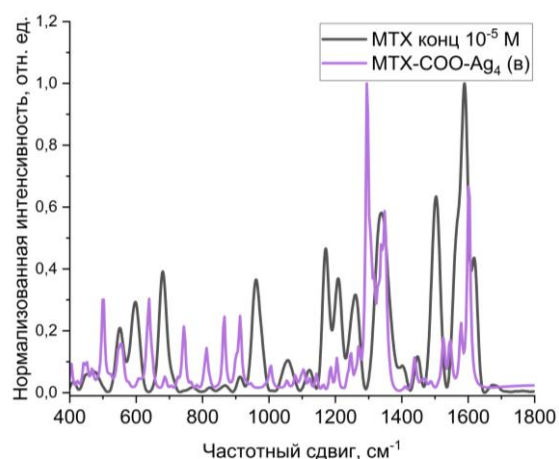
Б



В



Г



Д

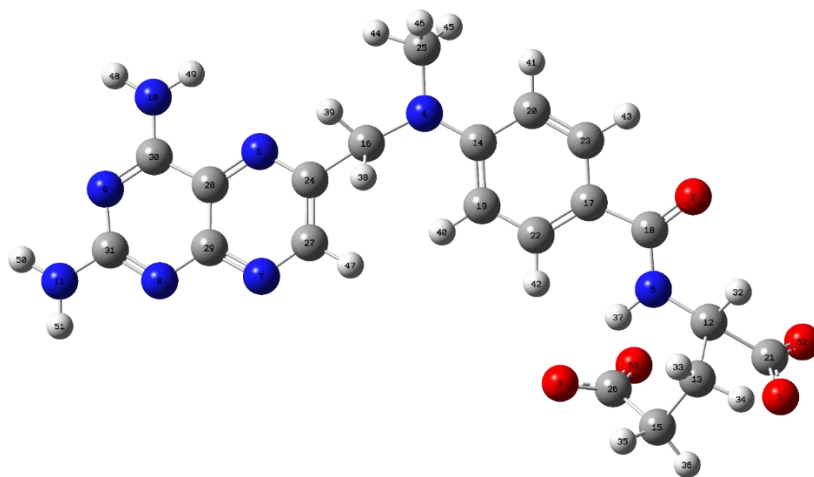
Рисунок 27. Объемная модель молекулы МТХ с пронумерованными атомами (А) и сравнение теоретических спектров КРС для моделей в вакууме и экспериментальных спектров ГКРС (Б-В)

Анализируя модель связывания метотрексата с кластером серебра в вакууме, были выявлены нижеобозначенные особенности. В экспериментальных данных присутствовал интенсивный максимум на частоте 1618 см^{-1} . Из четырех приведенных моделей в случае связывания через бензольное кольцо, расположенное параллельно поверхности кластера серебра, выявлен максимум на 1625 см^{-1} , который характеризовал колебания во фрагменте глутаминовой кислоты, а именно интенсивные валентные колебания $\text{C}=\text{O}$ связей и деформационные колебания типа «ножницы» для $\text{C}-\text{O}-\text{H}$ обеих карбоксильных групп и связи $\text{N}37-\text{N}5$. При этом разница в 7 см^{-1} не позволяло точно утверждать, что данные колебания принадлежат частоте колебаний 1618 см^{-1} экспериментального спектра. Наиболее интенсивная экспериментальная мода на 1589 см^{-1} обнаружена в системе, где адсорбция протекала через карбоксильные группы. В этом случае зарегистрировано колебание на частоте 1600 см^{-1} , характерное как для валентных и деформационных (ножницы) колебаний атомов углерода в бензольном кольце (дышащие колебания кольца), так и для деформационных колебаний аминогрупп и связанного с ним фрагмента (кольца) птеридина. При этом регистрируемый сдвиг 11 см^{-1} не позволял сделать вывод о совпадении теоретических и экспериментальных данных. Максимум на частоте 1503 см^{-1} выявлен во всех моделях, кроме « $\text{MTX-COO-Ag}_4 \text{ (B)}$ ». Наибольший вклад в результирующий спектр в этом случае вносили комплексные колебания птеридина и аминогрупп. Тип колебаний различался при этом. В моделях « $\text{MTX-NH}_2\text{-Ag}_4 \text{ (B)}$ » и « $\text{MTX-Ph-Ag}_4 \text{ (B)}$ » колебания аминогрупп являются деформационными (ножницы), в модели « $\text{MTX-N-Ag}_4 \text{ (B)}$ » колебания маятниковые (для $\text{N}48-\text{N}10-\text{N}49$) и ножничные ($\text{N}50-\text{N}11-\text{C}31$). Колебания птеридина для моделей « $\text{MTX-NH}_2\text{-Ag}_4 \text{ (B)}$ » и « $\text{MTX-Ph-Ag}_4 \text{ (B)}$ » аналогичны, однако в модели « $\text{MTX-N-Ag}_4 \text{ (B)}$ » валентные

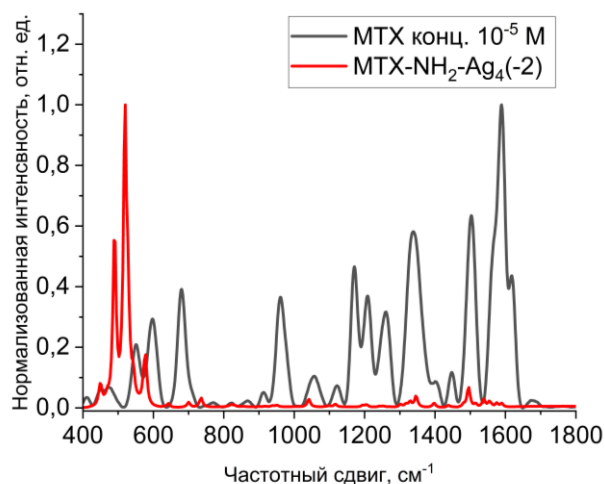
колебания N9-C30-C28 являются асимметричными, в то время как в двух других моделях они симметричные. Колебания на частотном сдвиге 1447 см^{-1} проявлялись в моделях «МТХ-Ph-Ag₄ (в)» и «МТХ-N-Ag₄ (в)», но при этом имели различия. Для «МТХ-Ph-Ag₄ (в)» выражены деформационные ножничные колебания Н48-N10-C30. Для модели «МТХ-N-Ag₄ (в)» - маятниковые колебания Н48-N10-Н49. Колебания птеридина в моделях «МТХ-Ph-Ag₄ (в)» и МТХ-N-Ag₄ (в) аналогичны. Колебания на частоте 1339 см^{-1} присутствовали в моделях «МТХ-N-Ag₄ (в)» и «МТХ-СОО-Ag₄ (в)». Наибольший вклад в интенсивность колебаний вносило веерное деформационное колебание Н38-С16-Н39, а также комплексные колебания птеридинового кольца и аминогрупп. Для модели «МТХ-N-Ag₄ (в)» характерны маятниковые колебания Н48-Н10-Н49, колебания С30-С28-Н6 являлись валентными асимметричными. В «МТХ-СОО-Ag₄ (в)» С30-С28-Н6 неподвижны (зафиксированы). Небольшое деформационное колебание «ножницы» Н50-Н11-С31. Колебания на частоте 1259 см^{-1} проявлялись в «МТХ-N-Ag₄ (в)». Они выражались в асимметричных колебаниях атомов в птеридине, а также в маятниковом колебании Н48-Н10-Н49 и веерном колебании Н38-С16-Н39. Для частоты 1209 см^{-1} характерны плоскостные деформационные колебания атомов водорода в бензольном кольце. Эти колебания регистрировались в моделях «МТХ-NH₂-Ag₄ (в)» и «МТХ-СОО-Ag₄ (в)». Выделены деформационные колебания (крутильные) для Н35-С15-Н36, выраженные в модели МТХ-NH₂-Ag₄ (в). В моделях «МТХ-СОО-Ag₄ (в)» и «МТХ-Ph-Ag₄ (в)» регистрировались максимумы, соотносящиеся с частотой 1121 см^{-1} экспериментального спектра, характеризующие колебания плоскостные деформационные колебания атомов водорода, валентные колебаниями атомов углерода в бензольном кольце, а также маятниковые колебания в метильной группе при атоме азота N4. На частоте 960 см^{-1} регистрировались внеплоскостные колебания атомов водорода (Н40 и Н42) (Н40-С19-С22, С19-С22-Н42), маятниковые колебания аминогрупп и метильной группы Н38-С16-Н38. Эти колебания соответствовали модели «МТХ-N-Ag₄ (в)». Колебания 912 см^{-1} регистрировались в моделях «МТХ-NH₂-Ag₄ (в)» и «МТХ-СОО-Ag₄ (в)». Данная частота характеризовала внеплоскостные колебания атома водорода птеридинового кольца Н47, маятниковые колебания метильной группы Н38-С16-Н38, «дышащие» колебания бензольного кольца, ножничные колебания О56-С26-С15, С18-Н5-С12, валентные колебания С12-С13-С15. Частота на 867 см^{-1} обнаружена в моделях «МТХ-N-Ag₄ (в)», «МТХ-NH₂-Ag₄ (в)» и «МТХ-СОО-Ag₄ (в)» и соответствовала ножничным колебаниям фрагмента С18-Н5-С12, маятниковым колебаниям С15-С13-С12, Н35-С15-Н36, Н33-С13-Н34, «дышащим» колебаниям бензольного кольца. В модели «МТХ-N-Ag₄ (в)» выделены внеплоскостные колебания Н47. Для частоты 812 см^{-1} установлены колебания в моделях «МТХ-N-Ag₄ (в)», «МТХ-NH₂-Ag₄ (в)». Для обеих систем характерны внеплоскостные (крутильные) колебание бензольного кольца. В модели «МТХ-NH₂-Ag₄ (в)» также присутствовали «дышащие» колебания птеридина. В моделях «МТХ-NH₂-Ag₄ (в)»

и «МТХ-Ph-Ag₄ (в)» присутствовали колебательные моды, которые можно соотнести с частотой экспериментальных данных на 598 см⁻¹. Эти моды характерны для колебаний аминогрупп и колебаний в фрагменте глутаминовой кислоты. В комплексах наблюдались крутильные колебания Н48-Н10-Н49, при этом в модели «МТХ-Ph-Ag₄ (в)» эти колебания выражены сильнее. В модели «МТХ-NH₂-Ag₄ (в)» присутствовали веерные колебания Н50-Н11-Н51. В карбоксильных группах выражены ножничные колебания О-С=О, интенсивные колебания атома водорода, связанного с кислородом в этих группах, и ножничные колебания С26-С15-С13. Колебания на 550 см⁻¹ можно обнаружить во всех моделях, кроме «МТХ-N-Ag₄ (в)». В модели, где молекула адсорбировалась через карбоксильные группы, колебания соответствуют глутаминовой кислоте, а именно веерному колебанию О3-С25-О53, ножничному колебанию О1-С21-С12. В других моделях колебания в этом фрагменте тоже присутствовали, однако они выражены слабо. В этом случае заметны деформационные колебания птеридина, а также маятниковые колебания аминогрупп.

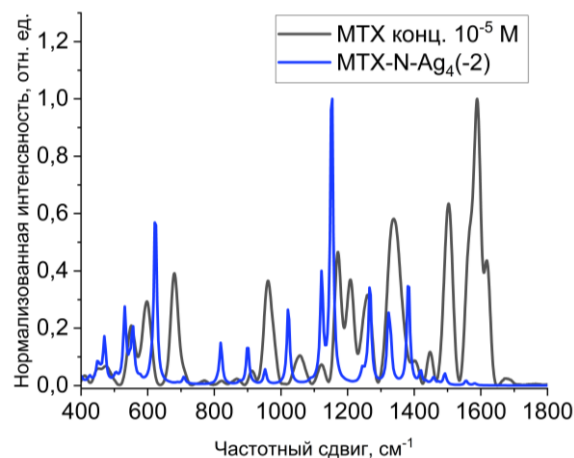
Далее представлено сравнение экспериментальных спектров ГКРС с теоретическими спектрами КРС для изучаемых моделей с учётом растворителя (Рисунок 28).



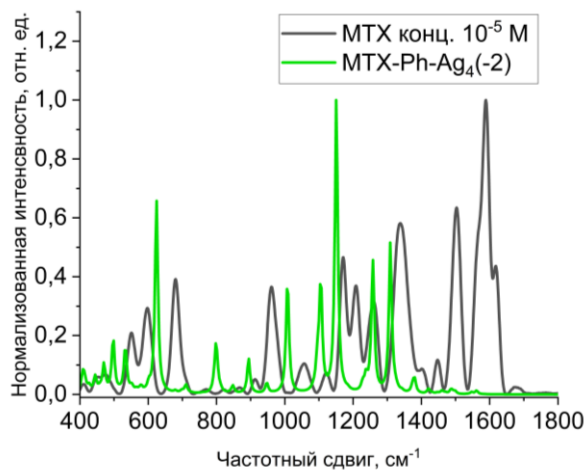
А



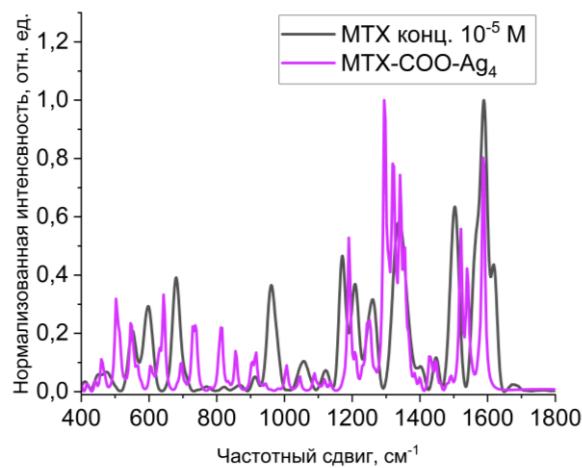
Б



В



Г



Д

Рисисунок 28. Объемная модель молекулы МТХ с пронумерованными атомами (А) и сравнение теоретических спектров КРС для моделей с учётом растворителя и экспериментальных спектров ГКРС (Б-Д).

В спектрах комбинационного рассеяния света для систем с растворителем во всех моделях отсутствовал максимум на частоте 1618 см^{-1} . В модели, где адсорбция протекала через карбоксильные группы, выявлен максимум на частоте 1589 см^{-1} . Данные колебания, как и для систем в вакууме, так и в воде, являлись колебаниями бензольного кольца (валентными асимметричными колебаниями атомов углерода и деформационными колебаниями в плоскости кольца атомов водорода (ножницы)). Для моды на частоте 1503 см^{-1} прямых совпадений в спектрах не наблюдалось. Из-за выявленного уширения максимума, можно предположить, что его колебаниям могли соответствовать частоты на 1495 см^{-1} , 1493 см^{-1} , 1493 см^{-1} , 1497 см^{-1} для моделей «MTX-N-Ag₄ (-2)», «MTX-NH₂-Ag₄ (-2)», «MTX-COO-Ag₄», «MTX-Ph-Ag₄ (-2)»

соответственно. Колебания на перечисленных частотных сдвигах являлись комплексными и затрагивали бензольный и птеридиновые фрагменты молекулы. Наиболее выраженными являлись моды, принадлежащие бензольному кольцу. Для моделей «МТХ-N-Ag₄ (-2)», «МТХ-COO-Ag₄», «МТХ-Ph-Ag₄ (-2)» эти колебания можно охарактеризовать как валентные симметричные колебания атомов C23-C17-C22 и C28-C14-C19. В модели «МТХ-NH₂-Ag₄ (-2)» колебания этих же атомов становились асимметричными. Для моделей «МТХ-N-Ag₄ (-2)», «МТХ-NH₂-Ag₄ (-2)», «МТХ-COO-Ag₄», «МТХ-Ph-Ag₄ (-2)» характерны маятниковые колебания N5-N37, а колебания всех аминогрупп являлись ножничными. Наиболее интенсивные колебания птеридина характерны для модели «МТХ-Ph-Ag₄ (-2)» (валентные асимметричные колебания C27-C24-C16, C29-C28-C38, деформационные ножничные колебания C31-N9-C30). Колебательная мода на 1447 см⁻¹ проявлялась в модели «МТХ-COO-Ag₄» и ей соответствовали деформационные колебания в метильной группе (H44-C25-H45, H44-C25-H46, ножничные колебания), а также колебания бензольного кольца (симметричные колебания C22-C19-C14, C14-C20-C23) и асимметричные колебания O2-C18-N5. Колебания на 1403 см⁻¹ присутствовали в «МТХ-NH₂-Ag₄ (-2)» (1403 см⁻¹), «МТХ-COO-Ag₄» (1402 см⁻¹). Для данных мод характерны валентные колебания в бензольном кольце и асимметричные колебания O2-C18-N5. В системе, где связывание происходило через аминогруппы, также присутствовало интенсивное колебание депротонированной карбоксильной группы O1-C21-O57. В модели «МТХ-COO-Ag₄» также выделялась мода на частотном сдвиге 1339 см⁻¹. Для неё характерны валентные асимметричные колебания O3-C26-C15, C26-C15-C13, C15-C13-C12, C13-C12-C21, C12-C21-O52, а также внеплоскостные колебания атомов водорода в метильных группах CH₂. К колебаниям на частоте 1259 см⁻¹ можно отнести моду из модели «МТХ-Ph-Ag₄ (-2)» (1258 см⁻¹). На этой частоте проявлялись колебания птеридина (валентные асимметричные C28-N6-C24, N8-C29-N7, C28-C29-N7, C29-N8-C31, C28-C30-N9), связанной с ним метильной группы (симметричные колебания C16-C24-N6) и деформационные маятниковые колебания аминогруппы H48-N10-H49 и веерное колебание метильной группы H38-C16-H39. Для частоты 1209 см⁻¹ соответствовало колебание моды модели «МТХ-COO-Ag₄» (1208 см⁻¹). Данные колебания характерны для птеридинового фрагмента (валентные асимметричные C28-N6-C24, N8-C29-N7, C28-C29-N7, C29-N8-C31, C28-C30-N9), маятниковые колебания аминогрупп, крутильное колебание метильной группы H38-C16-H39, асимметричное колебание C16-N4-C25, маятниковое колебание в метильной группе CH₃ (H45-C25-H44) и колебания бензольного кольца.

Частоте 1121 см⁻¹ соответствовали колебания в модели «МТХ-N-Ag₄ (-2)». Это асимметричные колебания N5-C12-C13, C12-C13-C15, крутильные колебания H35-C15-H36, веерные H33-C13-H34 и H32-C12-C21. Частота 912 см⁻¹ характерна для пути адсорбции молекулы на поверхность наночастицы через карбоксильные группы (913 см⁻¹). Это симметричные

колебания C15-C13-C12, асимметричные колебания N5-C12-C21, веерные колебания N36-C15-C26, маятниковые колебания N35-C15-N36 и N33-C13-N34. На частотном сдвиге 821 см⁻¹ зафиксированы колебания птеридина (деформационные ножничные N8-C31-N9, C27-N7-C29, C29-C28-N6), дышащие колебания бензольного кольца, маятниковые колебания метильных групп СН₂ в фрагменте глутаминовой кислоты, а также симметричные валентные колебания C12-C12-C21. Данные колебания соотносились с теоретическими расчётами для системы МТХ-N-Ag₄ (-2). Мода малой интенсивности на 709 см⁻¹ присутствует также в спектре КРС модели «МТХ-N-Ag₄ (-2)» (706 см⁻¹) и модели «МТХ-Ph-Ag₄ (-2)» (707 см⁻¹). В обеих системах данная мода характеризовалась колебаниями в птеридине (дышащие), маятниковыми колебаниями аминогрупп и деформационными колебаниями в бензольном кольце (ножницы C19-C14-C20, C22-C17-C23). Максимум на частоте 550 см⁻¹ коррелировал с теоретическими расчетами в модели «МТХ-COO-Ag₄» (552 см⁻¹). Частота характеризовалась колебаниями в птеридине: деформационными ножничными N9-C30-N10, C28-N6-C24, C29-N7-C27 и маятниковыми N9-C29-N7 колебаниями, а также ножничными колебаниями C24-C16-N4.

Построенные комплексы являлись теоретическими моделями адсорбции молекулы на поверхность наночастиц. Каждая модель демонстрировала влияние ориентации молекулы метотрексата на интенсивность и положение регистрируемых максимумов в спектре. Установлено, что в спектрах одних и тех же комплексов, но разных систем, отсутствовали некоторые максимумы, либо же их интенсивность мала. Кроме этого, не исключен спектральный сдвиг мод, отвечающих за одни и те же колебания, как в случае адсорбции метотрексата на поверхности металла через карбоксильную группу. Выявлено, что в системе с растворителем частота колебания максимально близка к экспериментальным данным (1586 см⁻¹ – теоретическая, 1589 см⁻¹ – экспериментальная). Несмотря на то, что в системах с растворителем присутствовали не все моды, выявленные в эксперименте, её можно считать максимально приближенной к реальной. В такой системе учитывалось влияние растворителя, а также депротонированная форма молекулы метотрексата. Установленная частота сдвига КРС 1589 см⁻¹ подтверждала факт адсорбции МТХ на серебро через карбоксильные группы для модели «МТХ-COO-Ag₄».

Далее также рассматривалась модель «МТХ-COO-Ag₄ (-2)» взаимодействия метотрексата с кластером серебра через карбоксильные группы, при этом молекула МТХ имела заряд «2-» (Рисунок 29).

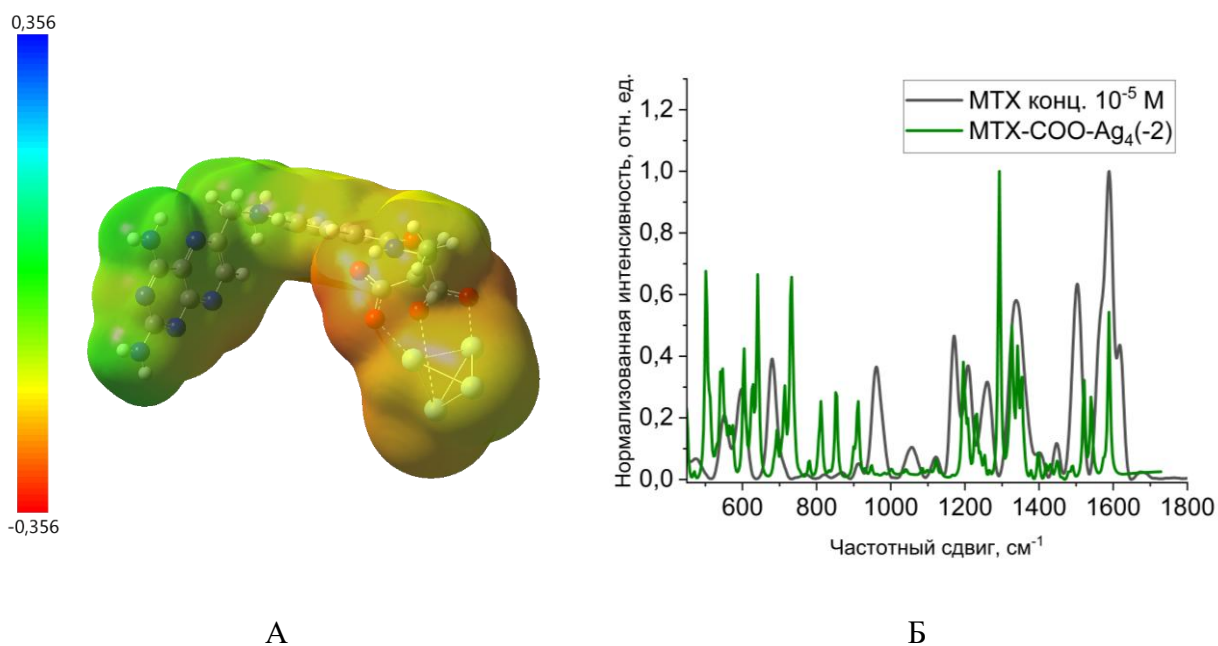
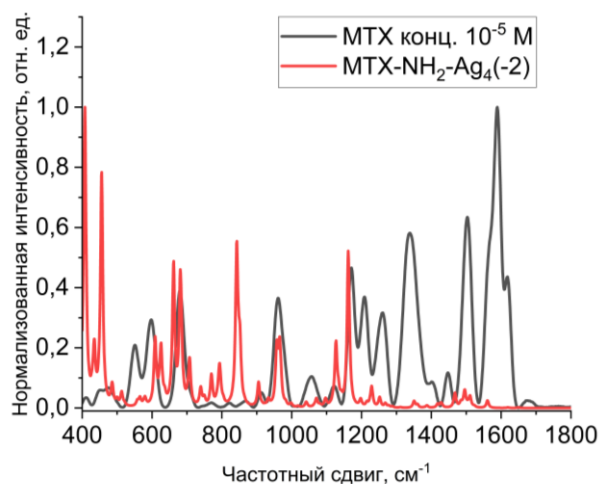


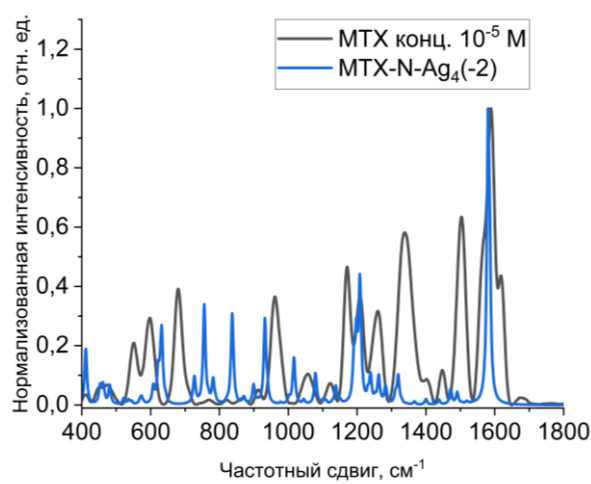
Рисунок 29. МЕР модели «MTX-COO-Ag₄ (-2)» (А) и сравнение теоретического спектра КРС моделей «MTX-COO-Ag₄ (-2)» с экспериментальным спектром метотрексата (Б).

Теоретический спектр модели «MTX-COO-Ag₄ (-2)», как и у модели «MTX-COO-Ag₄», совпадал с экспериментальным ГКРС спектром метотрексата, в том числе по моде на характеристической частоте 1589 см⁻¹. Также для мод, совпадающих с экспериментальными, типы колебаний аналогичны тем, что описаны для системы модели «MTX-COO-Ag₄». Единственным отличием отмечалось увеличение относительной интенсивности частотных сдвигов от 400 см⁻¹ до 800 см⁻¹ в сравнении с теоретическим спектром нейтральной модели.

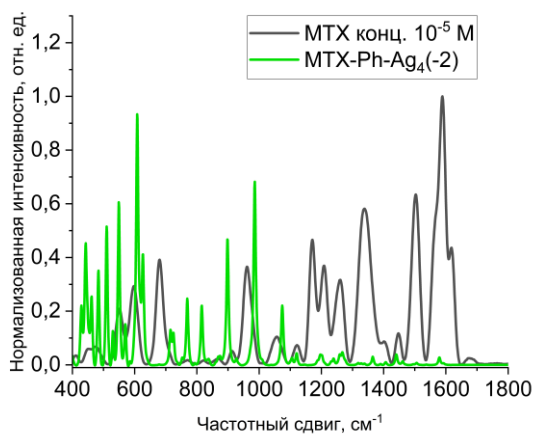
Представленные на Рисунке 29Б теоретические спектры модели рассчитывались в условиях статической поляризуемости. Поскольку экспериментальные измерения проводились с использованием длины волны возбуждения $\lambda=532$ нм, выполнялись дополнительные расчёты с учетом данного значения (Рисунок 30). Пересчёт проводился только для моделей с учётом влияния растворителя, поскольку такие модели приближены к экспериментальным условиям.



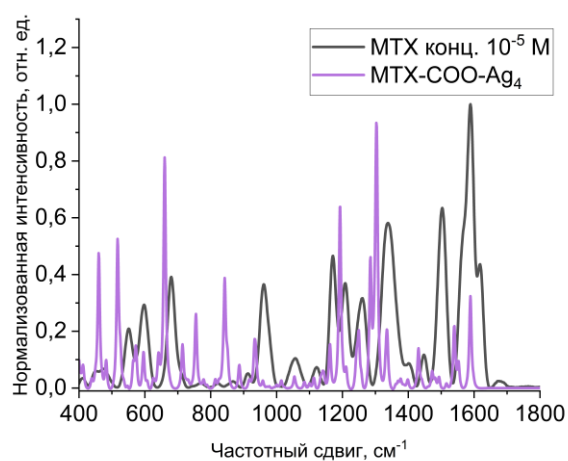
А



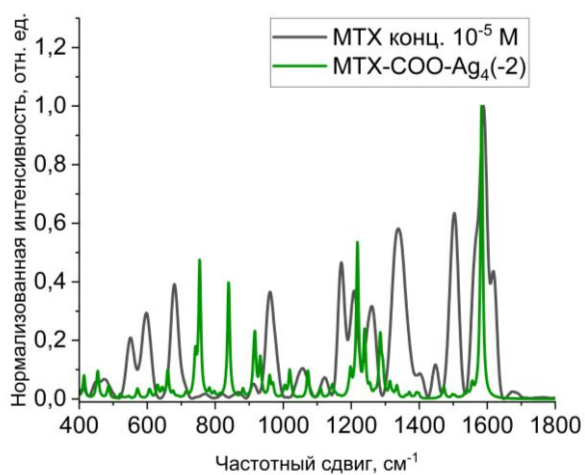
Б



В



Г



Д

Рисунок 30. Сравнение теоретических спектров КРС для моделей в растворе и экспериментальных спектров ГКРС (А-Д) с учетом длины волны возбуждения $\lambda=532$ нм и концентрации $\text{MTX } 10^{-5}$ М

В результате анализа полученных теоретических спектров выявлено, что интенсивность максимума на частотном сдвиге 1589 см^{-1} для моделей «MTX-COO-Ag₄» и «MTX-COO-Ag₄ (-2)» не достигало нулевого значения в спектрах КРС моделей, при этом наблюдалось уменьшение значений интенсивности данной частоты для модели «MTX-COO-Ag₄». Вместе с этим, наблюдалось проявление данного колебания в модели «MTX-N-Ag₄ (-2)», где ранее в спектре со статической поляризуемостью оно не выявлялось. Таким образом, ориентируясь на наличие частотного сдвига на 1589 см^{-1} , при анализе спектров с учётом длины волны возбуждения $\lambda=532\text{ нм}$ определена ещё одна модель «MTX-N-Ag₄ (-2)», как потенциальная модель взаимодействия MTX с поверхностью AgNT.

Далее, приведены результаты связывания метотрексата с поверхностью наночастицы (Рисунки 31-32) в моделях. Для этого брались конформации метотрексата, существование которых подтверждено экспериментально.

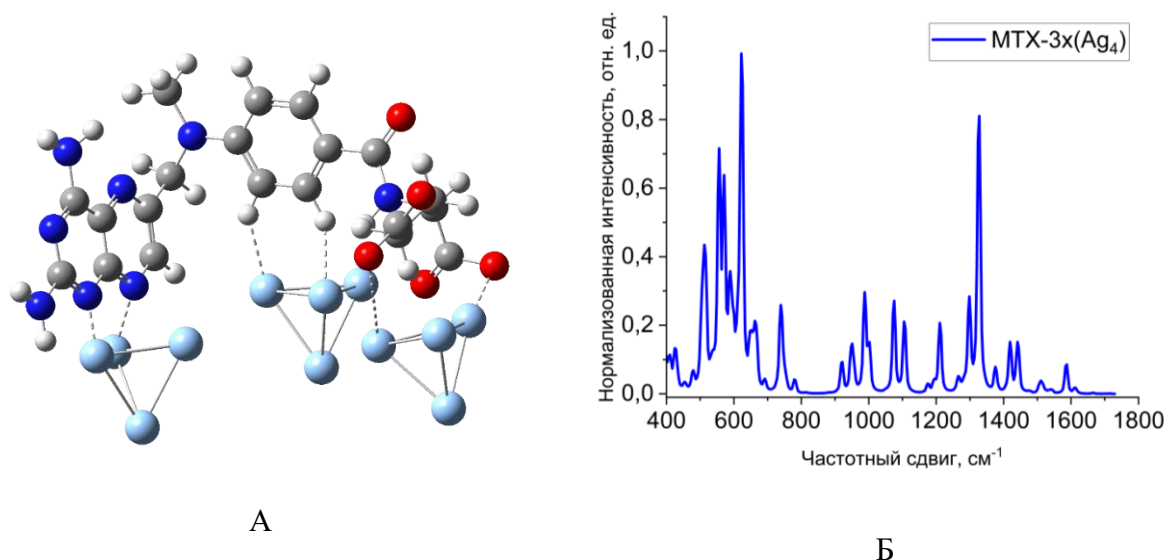


Рисунок 31. Теоретическая модель «MTX-3x(Ag₄)» (А) и ее теоретический спектр КРС

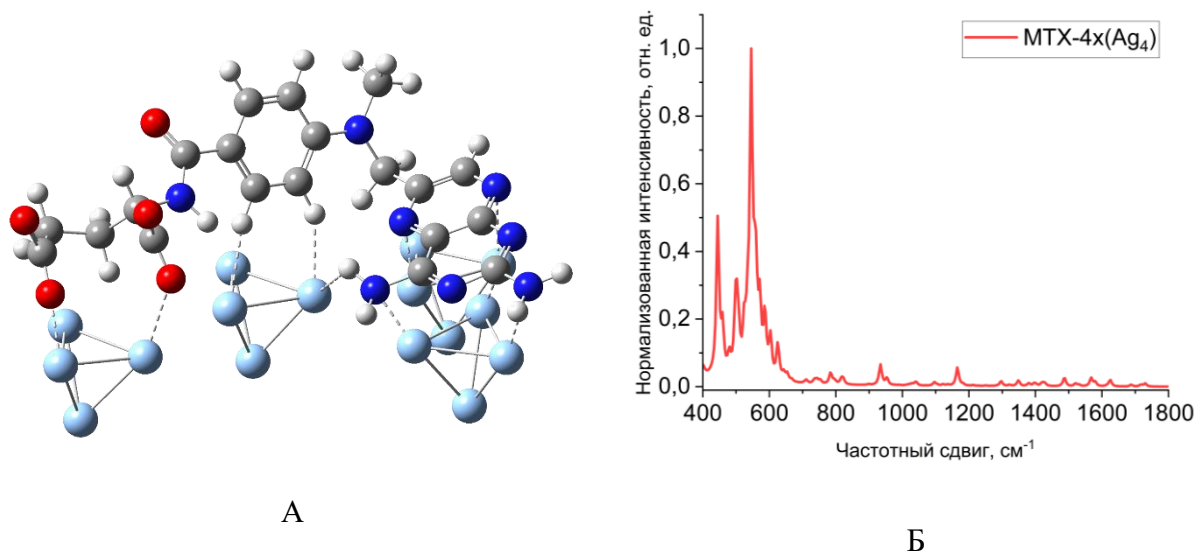


Рисунок 32. Теоретическая модель «MTX-4x(Ag₄)» (А) и ее теоретический спектр КРС

Как видно из спектров КРС, при участии аминогруппы в адсорбции на поверхность кластера серебра усиливались колебания в низкочастотной области, на частотах до 600 см⁻¹. Кроме того, интенсивность всех остальных колебаний в «MTX-4x(Ag₄)» значительно ниже, чем в модели MTX-3x(Ag₄). В модели «MTX-3x(Ag₄)» наблюдалось снижение относительной интенсивности моды на частоте 1586 см⁻¹. В то же время, колебания, характерные для птеридина, стали более интенсивными (частоты в спектрах КРС на 1327 см⁻¹, 622 см⁻¹, 571 см⁻¹, 556 см⁻¹).

На основе полученных результатов выявлены зависимости изменений спектра ГКРС от ориентации молекулы метотрексата, находящейся на поверхности кластера серебра. В спектрах теоретических моделей при статической поляризуемости выявлено, что при адсорбции через аминогруппы повышается интенсивность мод от 400 см⁻¹ до 600 см⁻¹, а в спектрах адсорбции через карбоксильные группы проявляется мода на 1589 см⁻¹. Это подтверждает вклад химического фактора в усиление сигнала ГКРС.

Заключения по главе 4

По результатам сравнения теоретических и экспериментальных спектров можно сделать следующие выводы:

- Установлено различие между теоретическими спектрами КРС моделей в вакууме и с учётом растворителя.
- На основе сравнения экспериментальных ГКРС-спектров MTX и теоретических спектров КРС моделей, полученных в условиях статической поляризуемости, установлено, что адсорбция молекулы MTX на поверхность наночастицы протекает через карбоксильные группы. На это указывает теоретическое и экспериментальное совпадение сдвига на

частоте 1589 см^{-1} , характеризующее колебание бензольного кольца молекулы МТХ. По результатам анализа спектров КРС с учётом длины волны возбуждения $\lambda=532\text{ нм}$ выделена ещё одна модель «МТХ-N-Ag₄ (-2)», как потенциальная модель взаимодействия МТХ с поверхностью AgNT.

- Показано, что в зависимости от ориентации молекулы метотрексата относительно кластера серебра меняется теоретический спектр КРС. В спектрах теоретических моделей при условии статической поляризуемости выявлено, что при адсорбции через аминогруппы повышается интенсивность мод от 400 см^{-1} до 600 см^{-1} , а в спектрах адсорбции через карбоксильные группы проявляется мода на 1589 см^{-1} .

Полученные результаты опубликованы в работе [124].

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ И ЭЛЕКТРОННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК МЕТОТРЕКСАТА В КОМПЛЕКСЕ С КЛАСТЕРОМ СЕРЕБРА

Целью данной главы являлось прояснение путей реализации усиления ГКРС по химическому механизму в моделях «МТХ-Аg₄» на основе анализа, термодинамических и электронных характеристик, анализа МО и образующихся связей в моделях.

Основными задачами данной главы являлось:

1. Прояснение путей взаимодействия метотрексата с кластером серебра в моделях на основе количественной оценки значений энергии адсорбции, изменения энтальпии, энтропии и поляризуемости.
2. Характеризация связей в моделях между метотрексатом и кластером серебра с использованием анализа критических точек, LOL, ELF, NCI и IRI.
3. Оценка возможности осуществления переноса заряда между МО в моделях.

5.1. Результаты теоретической оценки энергии адсорбции, изменения энтальпии, энтропии и поляризуемости моделей «МТХ-Аg₄»

В Таблице 2 приведены значения энергии адсорбции моделей для оценки возможных случаев их формирования (Формула 5). Расчёты проводились при P=1 атм и T=298 К.

$$\Delta E_{\text{адс}} = E_{\text{комп}} - (E_{\text{МТХ}(-2)} + E_{\text{Аg}_4}) \quad (5),$$

где $\Delta E_{\text{адс}}$ – энергия адсорбции, $E_{\text{комп.}}$ – свободная энергия Гиббса комплекса, $E_{\text{МТХ}(-2)}$ и $E_{\text{Аg}_4}$ – свободные энергии Гиббса депротонированного метотрексата и кластера серебра соответственно. Поскольку модель «МТХ-СОО-Аg₄» является нейтральной, предполагается, что весь кластер серебра имел положительный заряд «+2», с целью нейтрализации заряда МТХ. Данное взаимодействие также рассматривалось как донорно-акцепторное. Результаты оценки энергии адсорбции представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Расчётные значения энергии адсорбции для метотрексата и его комплексов с серебром полученные при стандартных условиях P=1 атм и T=298 К.

Модель	Свободная энергия Гиббса, кДж/моль	Энергия адсорбции $\Delta E_{\text{адс}}$, кДж/моль

MTX (-2)	-4169484	-
Ag ₄	-1530176	-
Ag ₄ (+2)	-1529701	-
MTX-COO-Ag ₄	-5699505	-320
MTX-N-Ag ₄ (-2)	-5699943	-283
MTX-NH ₂ -Ag ₄ (-2)	-5699438	222
MTX-Ph-Ag ₄ (-2)	-5699934	-275
MTX-COO-Ag ₄ (-2)	-5699955	-296

Согласно полученным результатам определено, что наиболее термодинамически выгодным вариантом адсорбции является модель «MTX-COO-Ag₄». Выигрыш в энергии по сравнению со следующей по значению энергии моделью «MTX-COO-Ag₄ (-2)» составлял 24 кДж/моль. Наиболее энергозатратной являлась система, в которой процесс взаимодействия протекал через аминогруппы и $\Delta E_{\text{адс}}$ составляет 222 кДж/моль. Кроме этого комплекса, все остальные системы имели отрицательное значение энергии адсорбции, что свидетельствует о протекании самопроизвольного процесса.

Энтальпия адсорбции высчитывалась по формуле 6:

$$\Delta H_{\text{адс}} = H_{\text{комп}} - (H_{\text{MTX}(-2)} + H_{\text{Ag}_4}) \quad (6),$$

где $\Delta H_{\text{адс}}$ – Изменение энтальпии при адсорбции, $H_{\text{комп}}$ – энтальпия комплекса, $H_{\text{MTX}(-2)}$ и H_{Ag_4} – энтальпии депротонированного метотрексата и кластера серебра соответственно.

Изменение энтропии для этого процесса (Формула 7):

$$\Delta S_{\text{адс}} = \frac{\Delta H_{\text{адс}} - \Delta E_{\text{адс}}}{T} \quad (7),$$

где $\Delta S_{\text{адс}}$ – Изменение энтропии при адсорбции, T=298 К. Результаты расчётов этих параметров представлены в таблице 3.

Таблица 3. Расчётные значения изменения энтальпии и энтропии метотрексата и его комплексов с серебром полученные при стандартных условиях P=1 атм и T=298 К.

Модель	Энтальпия H, кДж/моль	Энтальпия $\Delta H_{\text{адс}}$, кДж/моль	Энтропия $\Delta S_{\text{адс}}$, Дж/моль·К
--------	--------------------------	---	---

MTX (-2)	-4169242	-	-
MTX-COO-Ag ₄	-5699216	-382	-207
MTX-N-Ag ₄ (-2)	-5699668	-355	-239
MTX-NH ₂ -Ag ₄ (-2)	-5699172	141	-272
MTX-Ph-Ag ₄ (-2)	-5699657	-344	-233
MTX-COO-Ag ₄ (-2)	-5699677	-364	-227

Отрицательное значение $\Delta H_{\text{адс}}$ у всех систем свидетельствует о том, что данный процесс характеризовался как экзотермический. Исключением являлась модель «MTX-NH₂-Ag₄ (-2)», у которой значение $\Delta H_{\text{адс}}$ имеет положительное значение, а значит процесс для неё эндотермичен. Изменение энтропии имело отрицательное значение, что могло указывать на упорядочивание образующихся структур. Полученные значения энергии адсорбции и изменения энтальпии являлись признаком протекания процесса химической адсорбции молекулы на поверхность наночастицы и подтверждают его.

Ниже представлены значения поляризуемости систем (Таблица 4).

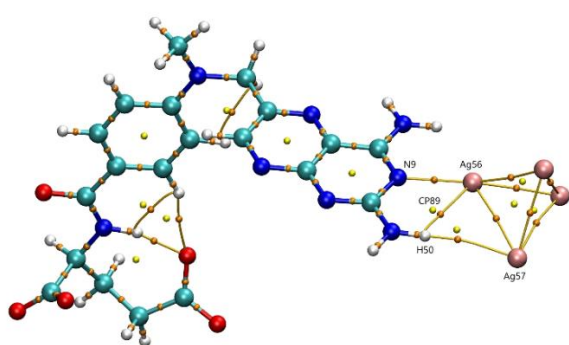
Таблица 4. Расчетные значения поляризуемости метотрексата и его комплексов с серебром

Модель	Поляризуемость, Кл ² ·м ² ·Дж ⁻¹
MTX (-2)	$7,01 \cdot 10^{-39}$
MTX-COO-Ag ₄	$1,14 \cdot 10^{-38}$
MTX-N-Ag ₄ (-2)	$1,95 \cdot 10^{-38}$
MTX-COO-Ag ₄ (-2)	$1,95 \cdot 10^{-38}$
MTX-Ph-Ag ₄ (-2)	$2,05 \cdot 10^{-38}$
MTX-NH ₂ -Ag ₄ (-2)	$2,42 \cdot 10^{-38}$

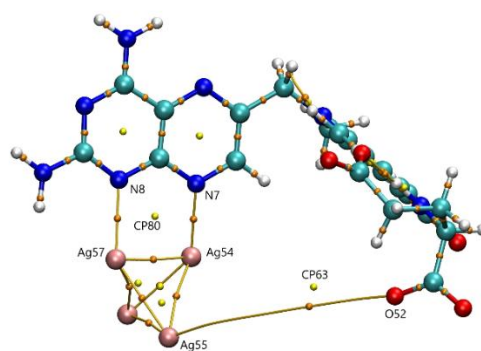
При образовании связей MTX с кластером серебра поляризуемость системы увеличивалась в порядке возрастания в моделях: «MTX-COO-Ag₄» < «MTX-N-Ag₄ (-2)» = «MTX-COO-Ag₄ (-2)» < «MTX-Ph-Ag₄ (-2)» << MTX-NH₂-Ag₄ (-2)». Увеличение поляризуемости с введением в системы кластеров серебра являлось одним из условий, которое необходимо для реализации химического механизма усиления в спектре ГКРС.

5.3. Анализ на основе теории атомов в молекулах (QTAIM)

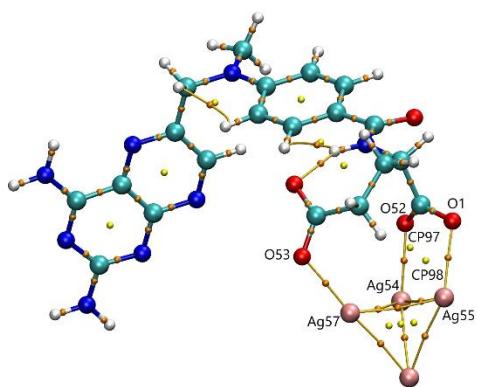
Для прояснения природы взаимодействия метотрексата и серебряного кластера проводился анализ на основе теории атомов в молекуле. Данный теоретический метод позволял охарактеризовать тип взаимодействия между атомами на основе электронной плотности. Выполнялся топологический анализ критических точек (CPs), который демонстрировал взаимодействие между МТХ и серебряным кластером в 5 моделях. На рисунке 32 жёлтыми линиями показано взаимодействие между атомами, оранжевыми точками обозначены критические точки связей (КТС) в положении (3, -1), а жёлтыми точками обозначены кольцевые критические точки (ККТ).



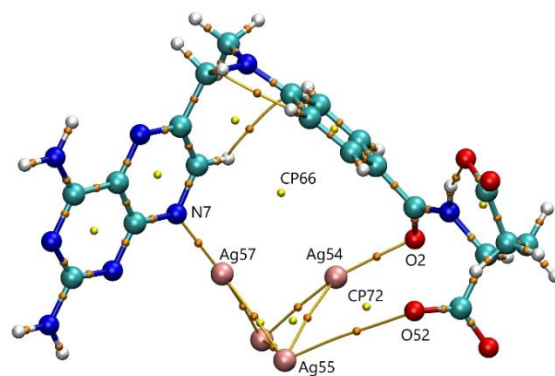
А



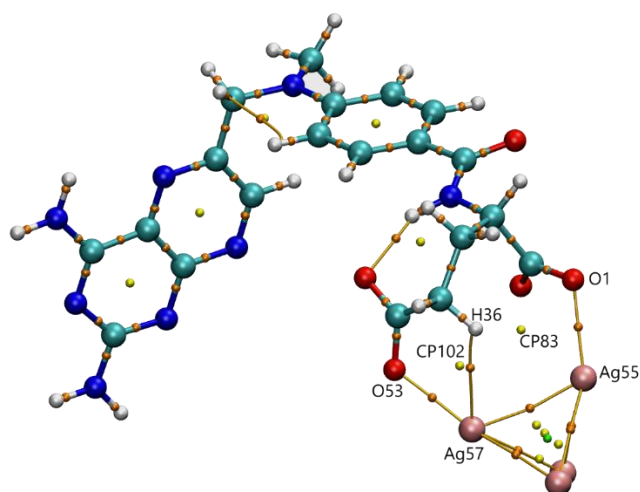
Б



В



Г



Д

Рисунок 33. Критические точки моделей: «MTX-NH₂-Ag₄(-2)» (А), «MTX-N-Ag₄(-2)» (Б), «MTX-COO-Ag₄» (В), «MTX-Ph-Ag₄(-2)» (Г), «MTX-COO-Ag₄(-2)» (Д). Желтыми линиями обозначены взаимодействия между кластером серебра и молекулой метотрексата, оранжевые точки – критические точки связи (КТС) в позиции (3, -1), желтыми точками кольцевые критические точки (ККТ)

Согласно полученным расчётам, в модели «MTX-NH₂-Ag₄(-2)» (Рисунок 33А), КТС образовались между атомом серебра N9 птеридина и атомом серебра Ag56 и между атомом водорода аминогруппы H50 и атомами серебра Ag56 и Ag57. Выявлены ККТ CP89 между кластером серебра и молекулой метотрексата, что демонстрировало наличие стерического эффекта. В модели «MTX-N-Ag₄(-2)» (Рисунок 33Б), КТС находились между атомами N8-Ag57, N7-Ag54 и O52-Ag55. Кольцевые критические точки также присутствовали между кластером серебра и молекулой и имеют обозначение CP80 и CP63. В модели «MTX-COO-Ag₄» (Рисунок 32В), КТС находились между атомами O53-Ag57, O52-Ag54, O1-Ag55. ККТ присутствовали между кластером серебра и молекулой CP97 и CP98. В модели «MTX-Ph-Ag₄(-2)» (Рисунок 33Г), ВСРs находились между атомами O2-Ag54, O52-Ag55, N7-Ag57. ККТ присутствовал между кластером серебра и молекулой CP66 и CP72. В модели «MTX-COO-Ag₄(-2)» (Рисунок 33Д), КТС находились между атомами O53-Ag57, O1-Ag55, H36-Ag57. ККТ находились между кластером серебра и молекулой метотрексата CP83 и CP102.

В таблице 5 представлены рассчитанные параметры критических точек: значения электронной плотности $\rho(r)$, Лапласиана электронной плотности $\nabla^2\rho(r)$, энергия электронной плотности $H(r)$, Лагранжа кинетической энергии $G(r)$, потенциальной энергии $V(r)$, и модуль отношения энергий $|V(r)/G(r)|$ [125].

Таблица 5. QТАИМ для моделей метотрексата с кластером серебра.

Модель /параметры	Связь	$\rho(r)$, (а.е)	$\nabla^2\rho(r)$, (а.е)	$H(r)$, (а.е)	$G(r)$, (а.е)	$V(r)$, (а.е)	$ V(r)/G(r) $
MTX-NH ₂ -Ag ₄ (-2)	Ag-H50	0,0089	0,0173	0,0003	0,0041	-0,0038	0,9268
	Ag-H50	0,0101	0,0356	0,0014	0,0075	-0,0061	0,8123
	Ag-N9	0,0621	0,2760	-0,0105	0,0795	-0,0900	1,1321
MTX-N-Ag ₄ (-2)	Ag-N8	0,0538	0,2374	-0,0071	0,0665	-0,0736	1,1068
	Ag-N7	0,0635	0,2881	-0,0109	0,0829	-0,0939	1,1327
MTX-COO-Ag ₄	Ag-O53	0,0498	0,2619	-0,0031	0,0685	-0,0716	1,0453
	Ag-O52	0,0435	0,2293	-0,0009	0,0583	-0,0592	1,0154
	Ag-O1	0,0422	0,2166	-0,0008	0,0550	-0,0559	1,0164
MTX-Ph-Ag ₄ (-2)	Ag-O2	0,0462	0,2413	-0,0020	0,0624	-0,0644	1,0321
	Ag-N7	0,0736	0,3311	-0,0120	0,0980	-0,1132	1,1551
MTX-COO-Ag ₄ (-2)	Ag-O53	0,0492	0,2598	-0,0028	0,0678	-0,0706	1,0413
	Ag-H36	0,0100	0,0352	0,0014	0,0074	-0,0061	0,8243
	Ag-O1	0,0468	0,2402	-0,0024	0,0624	-0,0648	1,0385

Далее приведены критерии, на основе которых проводилась оценка параметров:

- Если значения $\nabla^2\rho(r)$ и $H(r)$ меньше 0, то взаимодействие между атомами можно охарактеризовать как ковалентное. Если $\nabla^2\rho(r) > 0$ и $H(r) < 0$ – частичное ковалентное взаимодействие. Если $\nabla^2\rho(r)$ и $H(r)$ больше 0 – электростатическое или нековалентное взаимодействие.
- Если величина полной электронной плотности $\rho(r)$ больше 0,2 а.е., то наблюдалась ковалентная связь. Если меньше 0,1 а.е., то наблюдалось слабое взаимодействие.
- Отношение $|V(r)/G(r)|$ может также выявить характеристику взаимодействия. Если модуль $|V(r)/G(r)| > 2$, то взаимодействие можно характеризовать как сильное ковалентное. Если $1 < |V(r)/G(r)| < 2$ – частичное ковалентное взаимодействие. Если $|V(r)/G(r)| < 1$ – слабое или электростатическое.

Согласно полученным данным, лапласиан электронной плотности $\nabla^2\rho(r)$ взаимодействий между атомами метотрексата и кластером серебра (Таблица 7) имел положительное значение. Энергия плотности $H(r)$ принимала положительное значение только в модели «MTX-NH₂-Ag₄(-2)» в случае взаимодействия атома водорода аминогруппы NH-N...Ag, что позволяло охарактеризовать это взаимодействие как нековалентное. Во всех остальных случаях $H(r) < 0$, что указывало на частичное ковалентное взаимодействие (PCI). Также $\rho(r)$ во

всех системах имеет значение меньше 0,1 а.е., что демонстрировало наличие слабого взаимодействия между атомами Н, N, О и Ag. Кроме этого, значение $|V(r)/G(r)|$ характеризовало взаимодействие NN-Н...Ag в модели «MTX-NH₂-Ag₄(-2)» как слабое, так как его значение меньше 1. В остальных системах значение отношения $|V(r)/G(r)|$ находится между 1 и 2, что указывало на то, что взаимодействие носит частично ковалентный характер.

5.5. Функция локализации электронов и индекс локализации орбиталей

ELF – это функция, которая показывает вероятность нахождения пары электронов. Функция безразмерна и имеет диапазон значений от 0 до 1. Значения, близкие к 1 (красная область), указывают на локализацию пары электронов, а значения, близкие к 0 (темно-синяя область), указывают на её делокализацию. Математическая формула представлена ниже (Формула 8):

$$ELF = \frac{1}{1+[D(r)/D_0(r)]^2}, \quad (8)$$

где $D(r)$ обозначает плотность кинетической энергии невзаимодействующей электронной системы, а $D_0(r)$ это точная плотность кинетической энергии невзаимодействующих электронов в однородном электронном газе. Карты ELF изображены на рисунках 30-34 под буквами А.

LOL – это дескриптор, основанный на плотности кинетической энергии. Это также безразмерная величина и имеет диапазон от 0 до 0,8. Как и в методе ELF, значения близкие к 0,8 (красный цвет) означают высокую локализацию, а зоны близкие к 0 (темно-синий цвет) означают делокализацию (Формула 9).

$$LOL = \frac{\tau(r)}{1 + \tau(r)} \quad (9)$$

где $\tau(r)$ – кинетическая энергия плотности. Карты LOL изображены на рисунках 30-34 под буквами Б.

Визуализированные результаты анализов ELF и LOL представлены на рисунках 34-38.

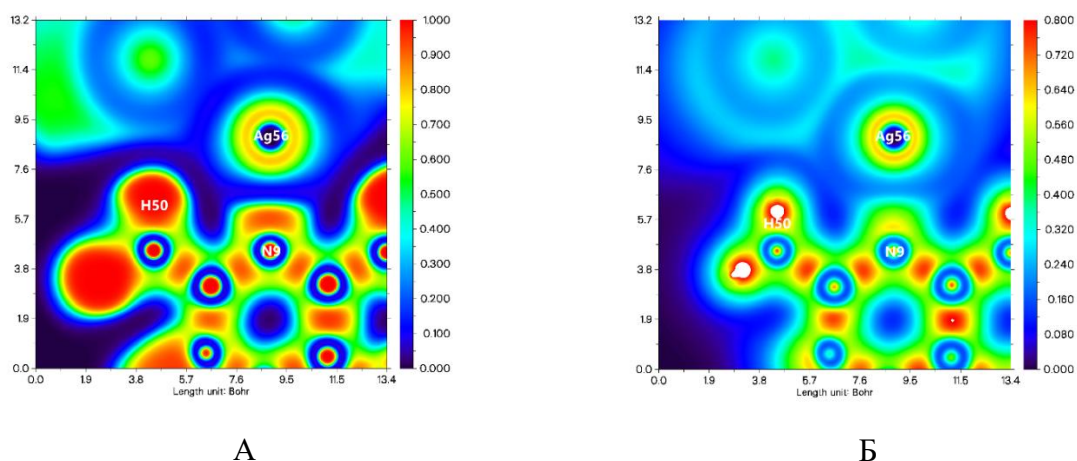


Рисунок 34. ELF (А) и LOL (Б) карты модели «MTX-NH₂-Ag₄ (-2)». Значения, близкие к 1 (красная область), указывают на локализацию пары электронов. А значения, близкие к 0 (темно-синяя область) – на делокализацию.

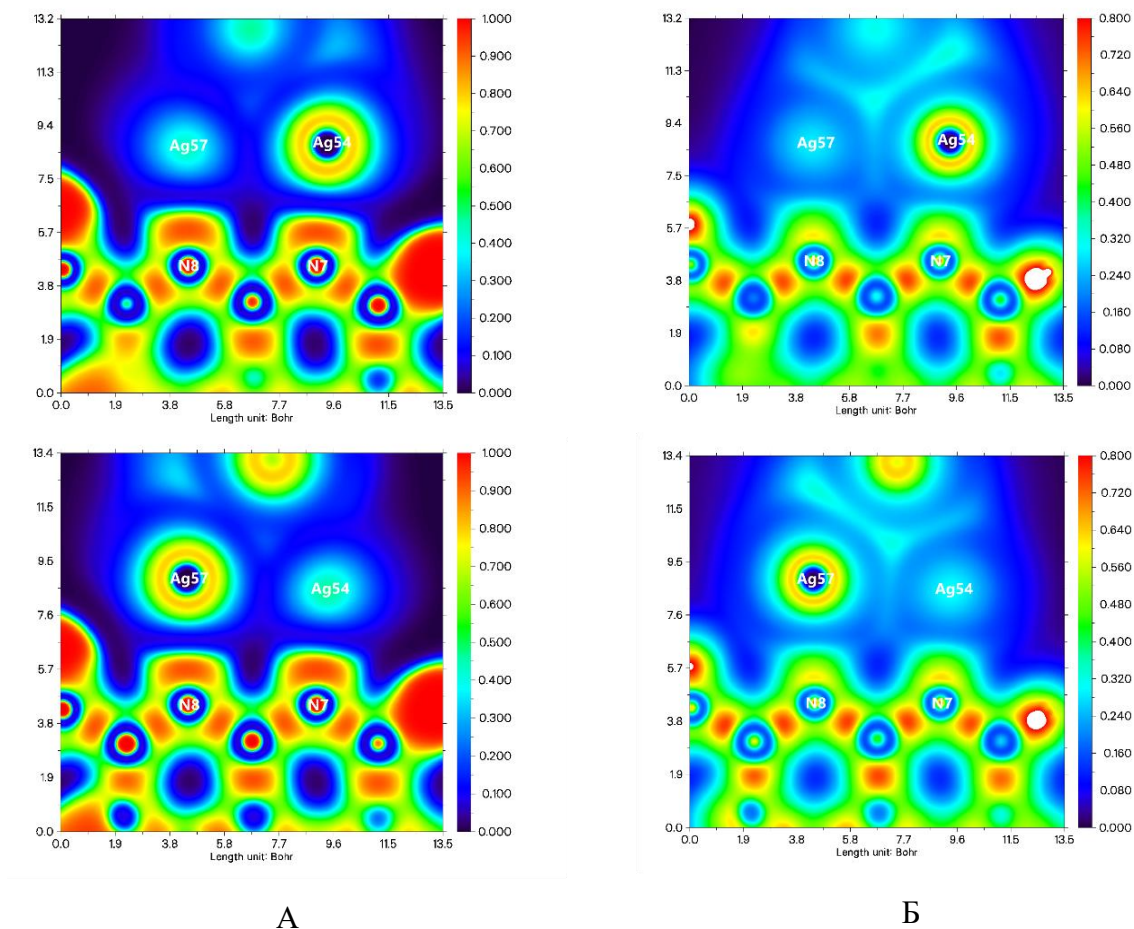


Рисунок 35. ELF (А) и LOL (Б) карты модели «MTX-N-Ag₄(-2)». Значения, близкие к 1 (красная область), указывают на локализацию пары электронов. А значения, близкие к 0 (темно-синяя область) - на делокализацию.

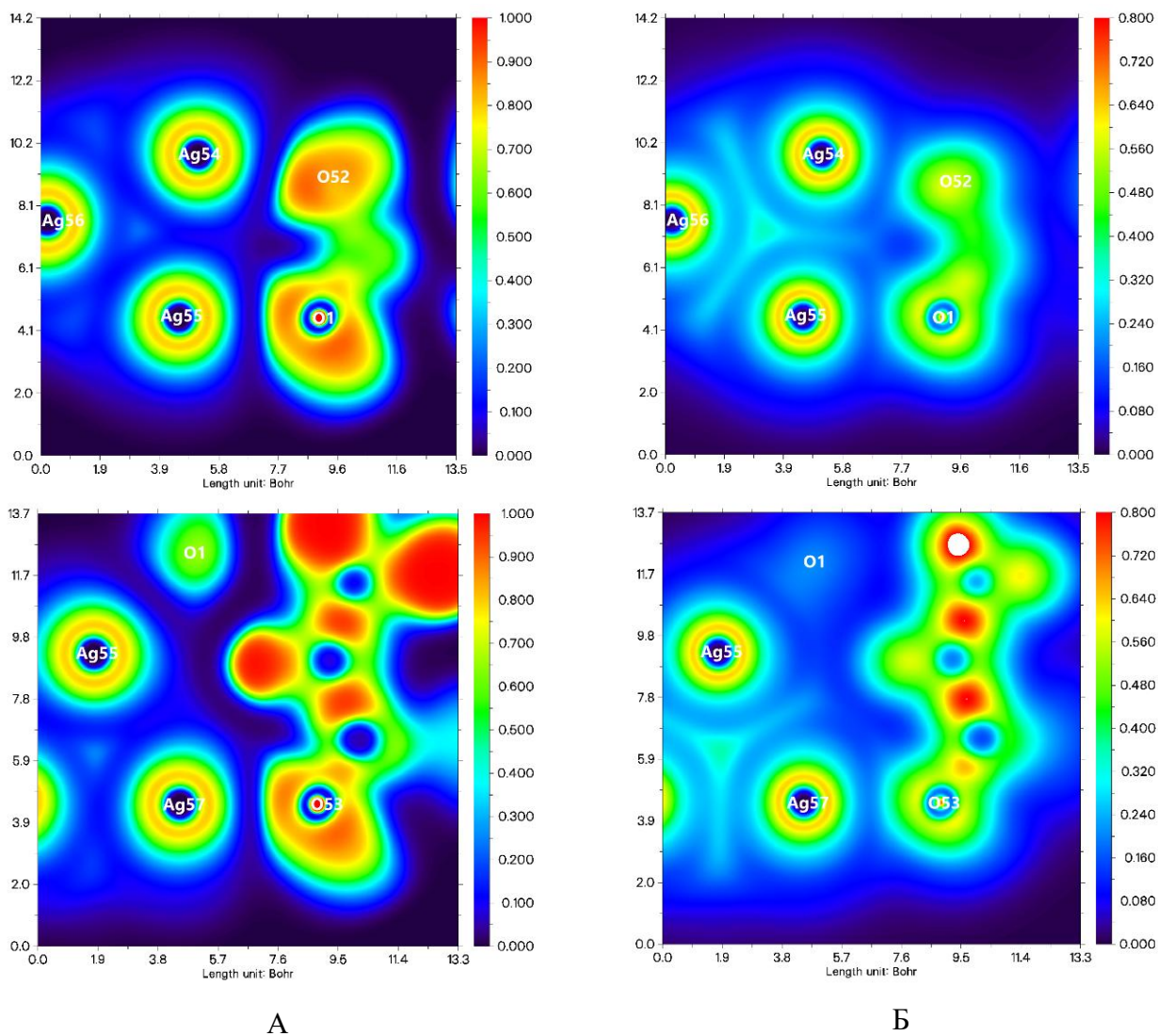
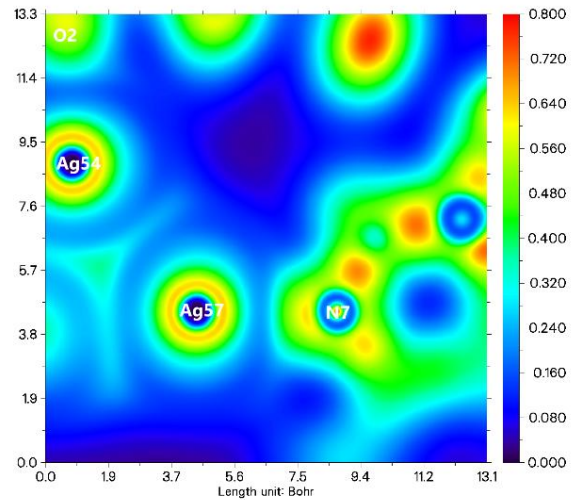
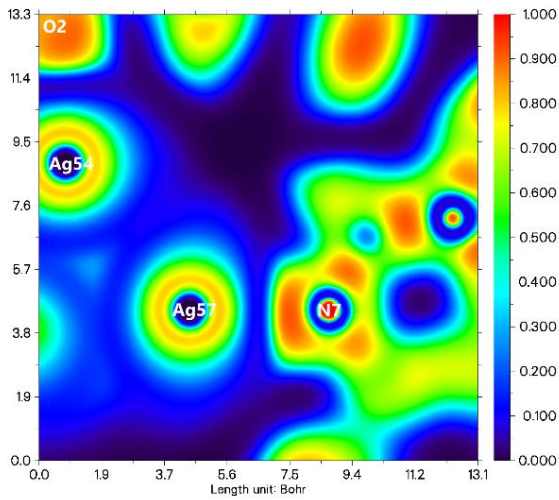
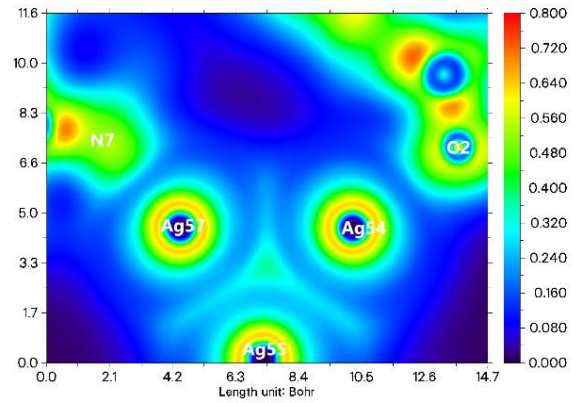
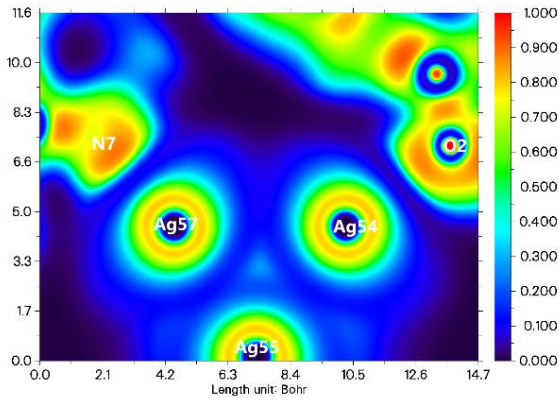


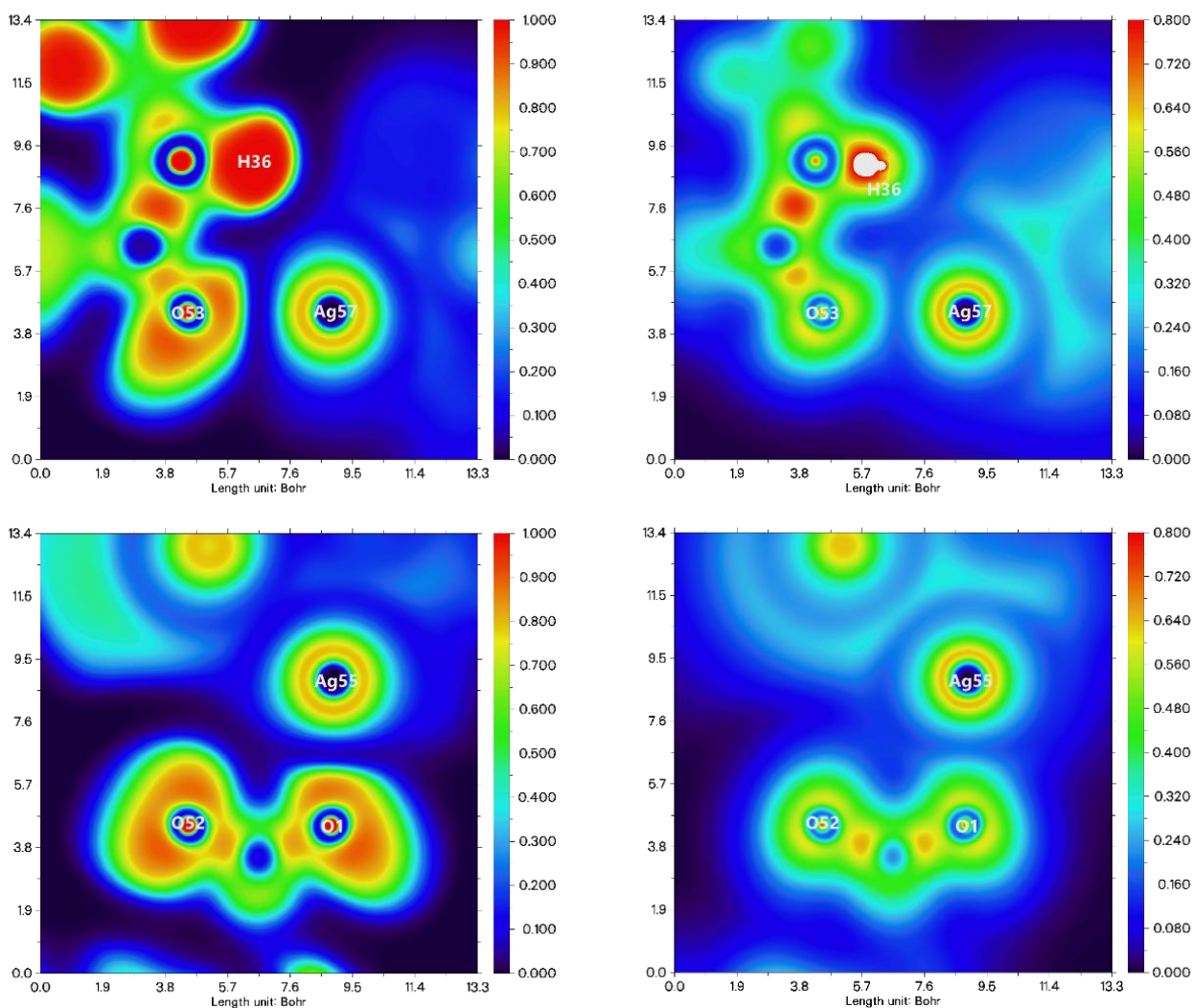
Рисунок 36. ELF (А) и LOL (Б) карты модели «MTX-COO-Ag₄». Значения, близкие к 1 (красная область), указывают на локализацию пары электронов. А значения, близкие к 0 (темно-синяя область) - на делокализацию.



А

Б

Рисунок 37. ELF (А) и LOL (Б) карты модели «MTX-Ph-Ag₄(-2)». Значения, близкие к 1 (красная область), указывают на локализацию пары электронов. А значения, близкие к 0 (темно-синяя область) - на делокализацию.



А

Б

Рисунок 38. ELF (А) и LOL (Б) карты модели «MTX-COO-Ag₄(-2)». Значения, близкие к 1 (красная область), указывают на локализацию пары электронов. А значения, близкие к 0 (темно-синяя область) - на делокализацию.

Установлено, что основные взаимодействия между молекулой MTX и кластером серебра наночастиц происходили через атомы кислорода и азота. Неподелённая пара электронов в точке N, ориентированная в сторону кластера серебра, хорошо видна на картах ELF (Рисунки 33А, 34А, 36А). Также наблюдалась более высокая локализация между атомами азота и серебра, в сравнении с атомами кислорода и серебра. Но в то же время при анализе на картах LOL таких различий нет. Оба метода демонстрировали низкую локализацию электронов между гетероатомами и кластером серебра, что может свидетельствовать о нековалентном типе взаимодействия между ними.

5.6. Расчет показателя нековалентного взаимодействия, пониженного градиента плотности и области взаимодействия

Для дополнительной характеристики природы взаимодействия метотрексата с наночастицей рассчитывались такие параметры, как нековалентное взаимодействие (NCI), приведенный градиент плотности (RDG) и индикатор области взаимодействия (IRI). NCI – это метод, в основе которого лежат расчёты RDG (Формула 10). NCI демонстрирует слабые нековалентные взаимодействия.

$$RDG(r) = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho(r)|}{\rho(r)^{4/3}} \quad (10)$$

где $\rho(r)$ – электронная плотность, $\nabla\rho(r)$ – градиент электронной плотности.

IRI представляет собой анализ, не учитывающий нековалентное взаимодействие. Анализ направлен на визуализацию ковалентных связей [126] (Формула 11).

$$IRI(r) = \frac{|\nabla\rho(r)|}{[\rho(r)]^a} \quad (11)$$

Цветные точечные диаграммы RDG, построенные для всех моделей, а также изоповерхности NCI и IRI приведены на рисунках 39-43, где синий, зеленый и красный цвета указывают на координационные связи, Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия и пространственное отталкивание соответственно. В данном случае параметр IRI использовался для выяснения нековалентных взаимодействий, поскольку на некоторых изоповерхностях NCI присутствовали кольцеобразные аномалии.

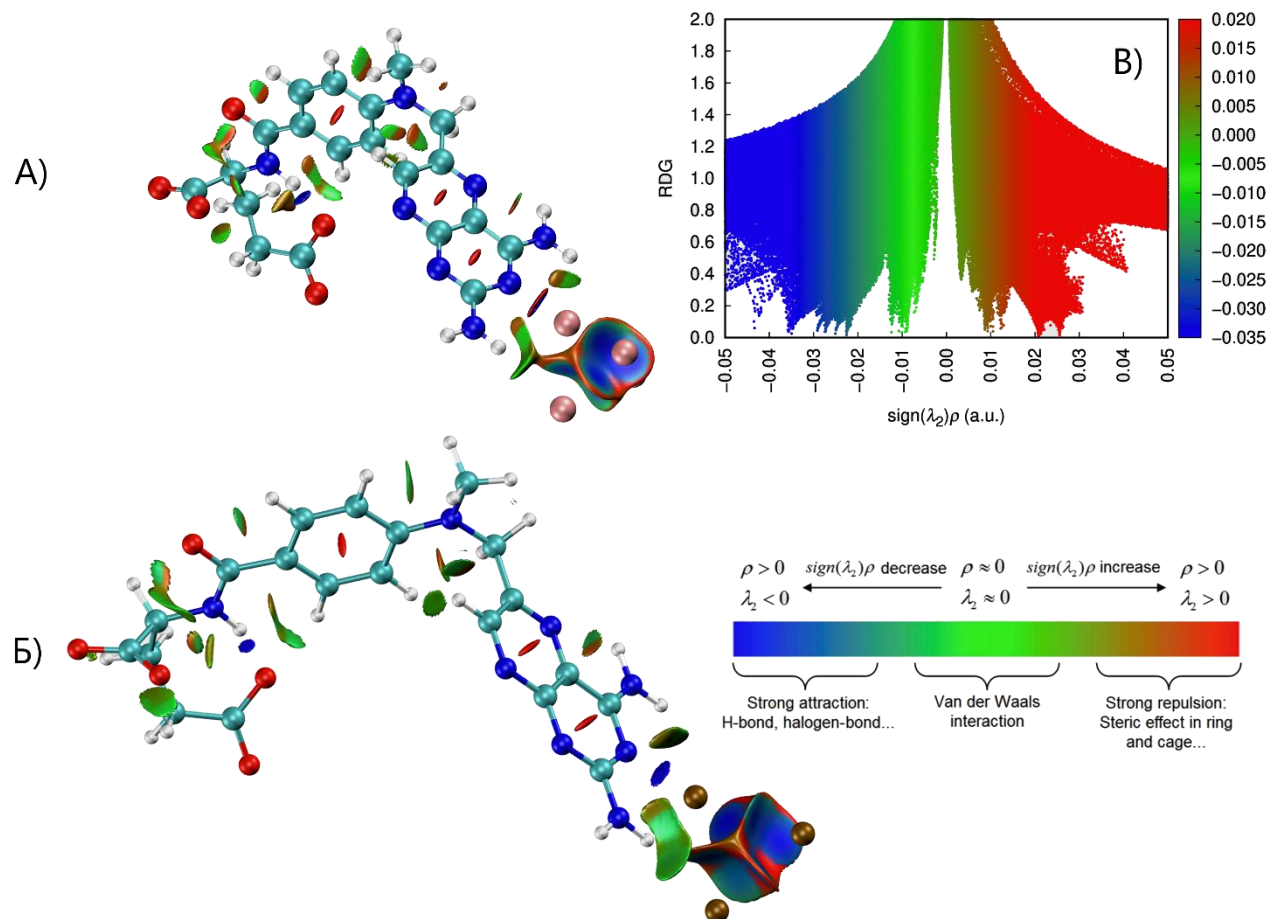


Рисунок 39. NCI (А), IRI (Б) изоповерхности и карта RDG (В) моделей «MTX-NH₂-Ag₄(-2)». Синий, зеленый, желтый и красный цвета указывают на связи притяжения, Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия и пространственное отталкивание соответственно.

Основные нековалентные взаимодействия показаны на Рисунке 38, где представлены изоповерхности NCI и IRI. Между атомом азота и кластером серебра локализована синяя область, указывающая на наличие притягивающих связей. Кроме этого, присутствовали области Ван-дер-Ваальсова взаимодействия между атомами водорода аминогрупп и кластером серебра. Те же взаимодействия показаны на карте RDG (Рисунок 39В) со значением RDG<0,5 в виде пиков.

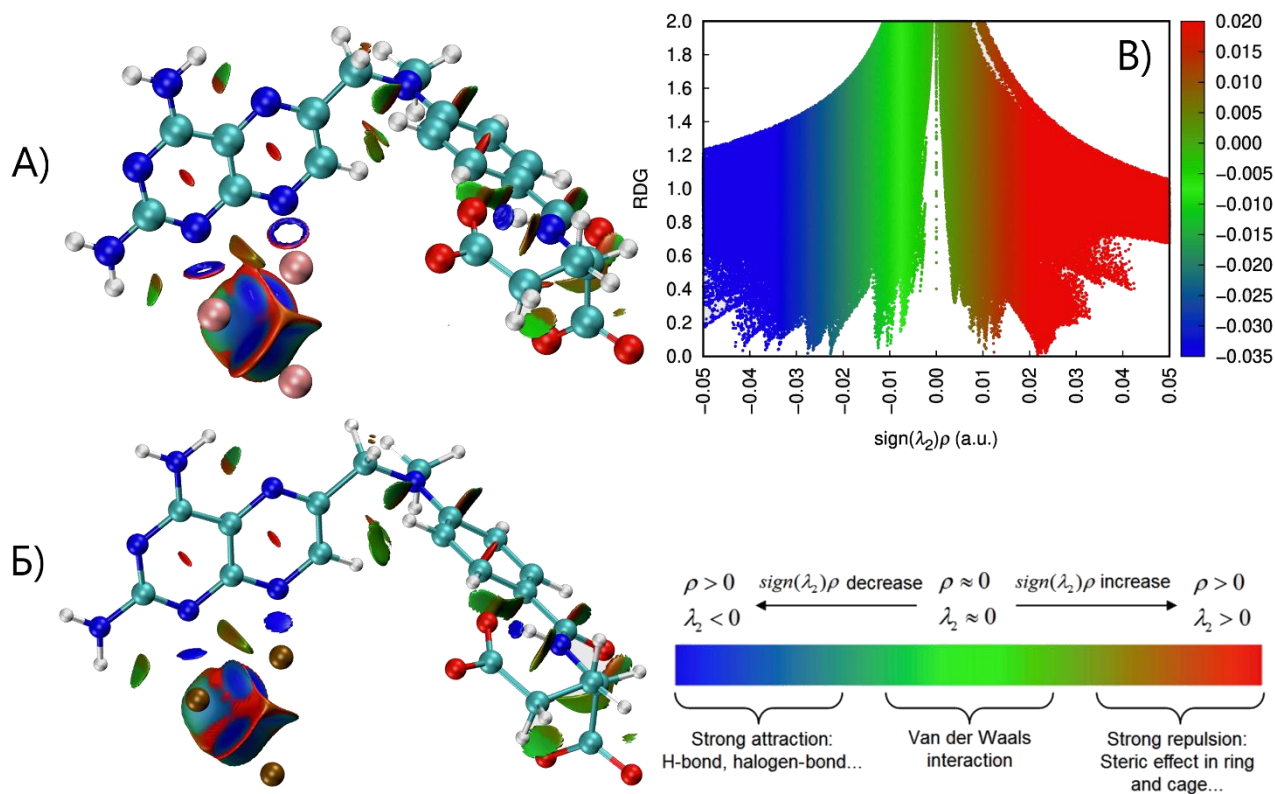


Рисунок 40. NCI (А), IRI (Б) изоповерхности и карта RDG (В) моделей «MTX-N-Ag₄(-2)». Синий, зеленый, желтый и красный цвета указывают на связи притяжения, Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия и пространственное отталкивание соответственно.

Рисунок 40 также демонстрировались нековалентные притягивающие взаимодействия между атомами азота птеридина и кластером серебра. На изоповерхности NCI это взаимодействие представлено в виде колец с синей зоной внутри и красной зоной снаружи. Однако анализ IRI показал, что такая связь характеризуется слабым нековалентным притягивающим взаимодействием (Рисунки 39-43 Б).

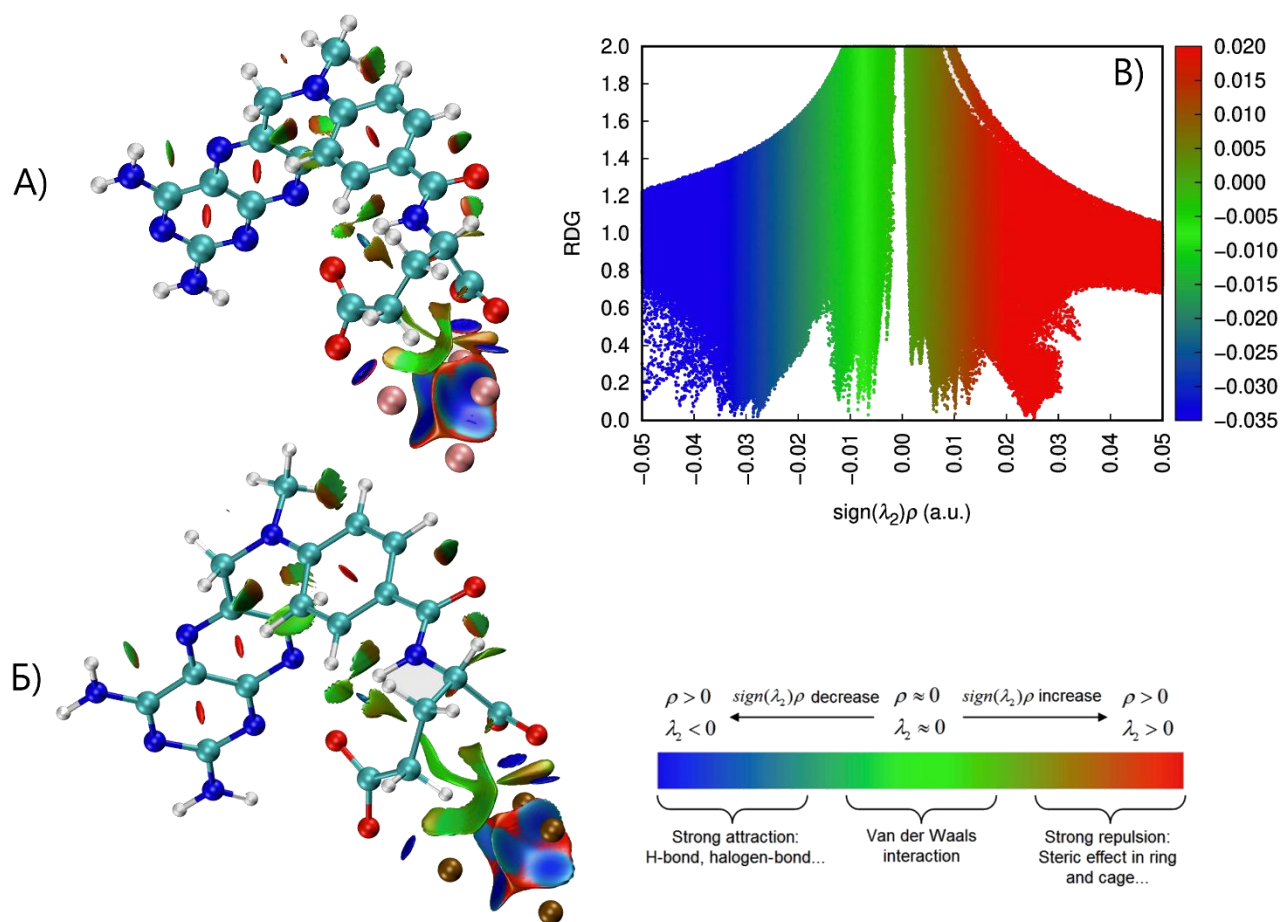


Рисунок 41. NCI A), IRI Б) изоповерхности и карта RDG В) моделей «MTX-COO-Ag₄». Синий, зеленый, желтый и красный цвета указывают на связи притяжения, Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия и пространственное отталкивание соответственно.

В модели «MTX-COO-Ag₄» (Рисунок 41) между атомами кислорода карбоксильной группы и кластером серебра образовалось слабое притягивающее взаимодействие, которое отображается в виде синих изоповерхностных зон.

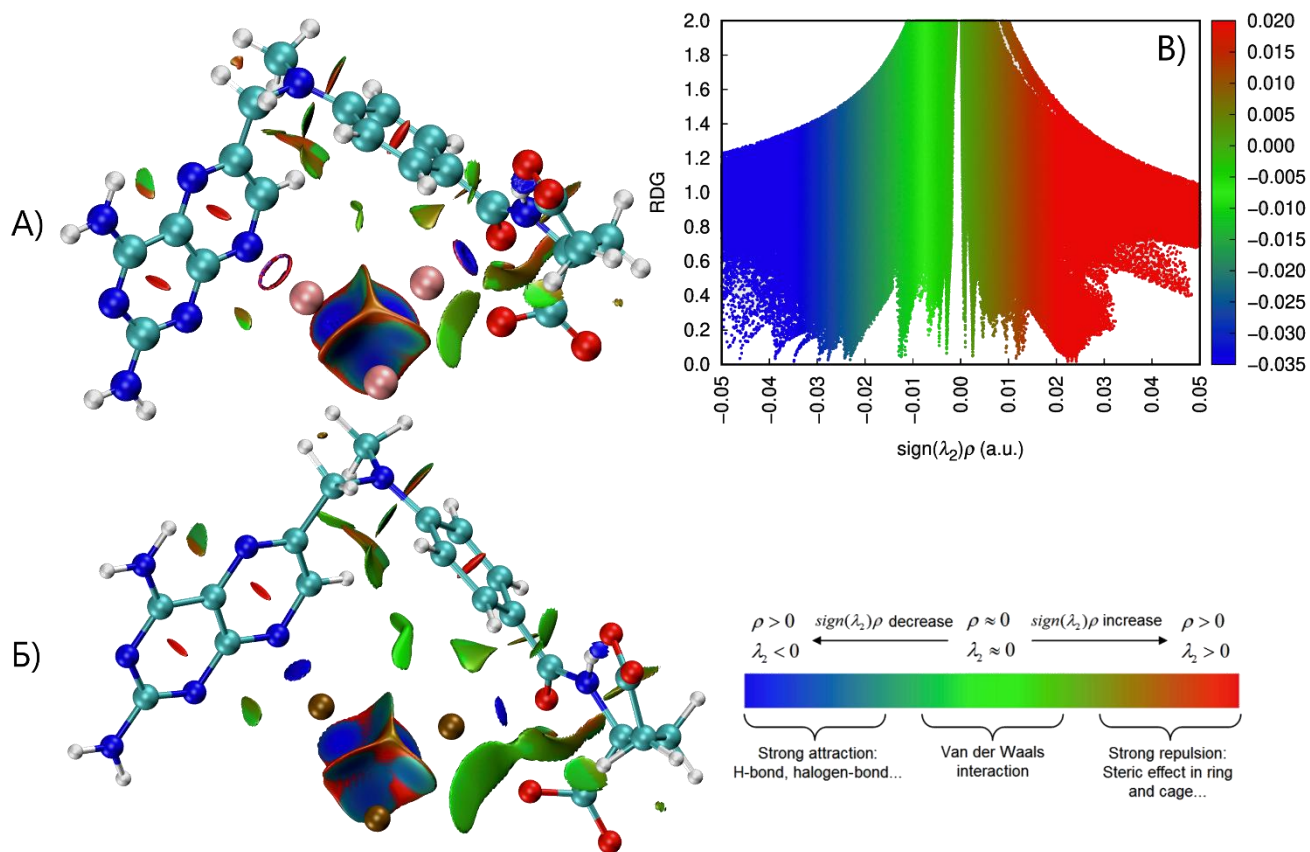


Рисунок 42. NCI A), IRI Б) изоповерхности и карта RDG В) моделей «MTX-Ph-Ag₄(-2)». Синий, зеленый, желтый и красный цвета указывают на связи притяжения, Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия и пространственное отталкивание соответственно.

Как и в случае модели «MTX-N-Ag₄(-2)», в «MTX-Ph-Ag₄(-2)» между атомами азота и серебра возникало кольцо. Но анализ IRI (Рисунок 42Б) указывало на наличие слабого притягивающего взаимодействия между атомами азота и серебра. Эта связь также проявлялась между атомом кислорода карбоксильной группы и кластером серебра.

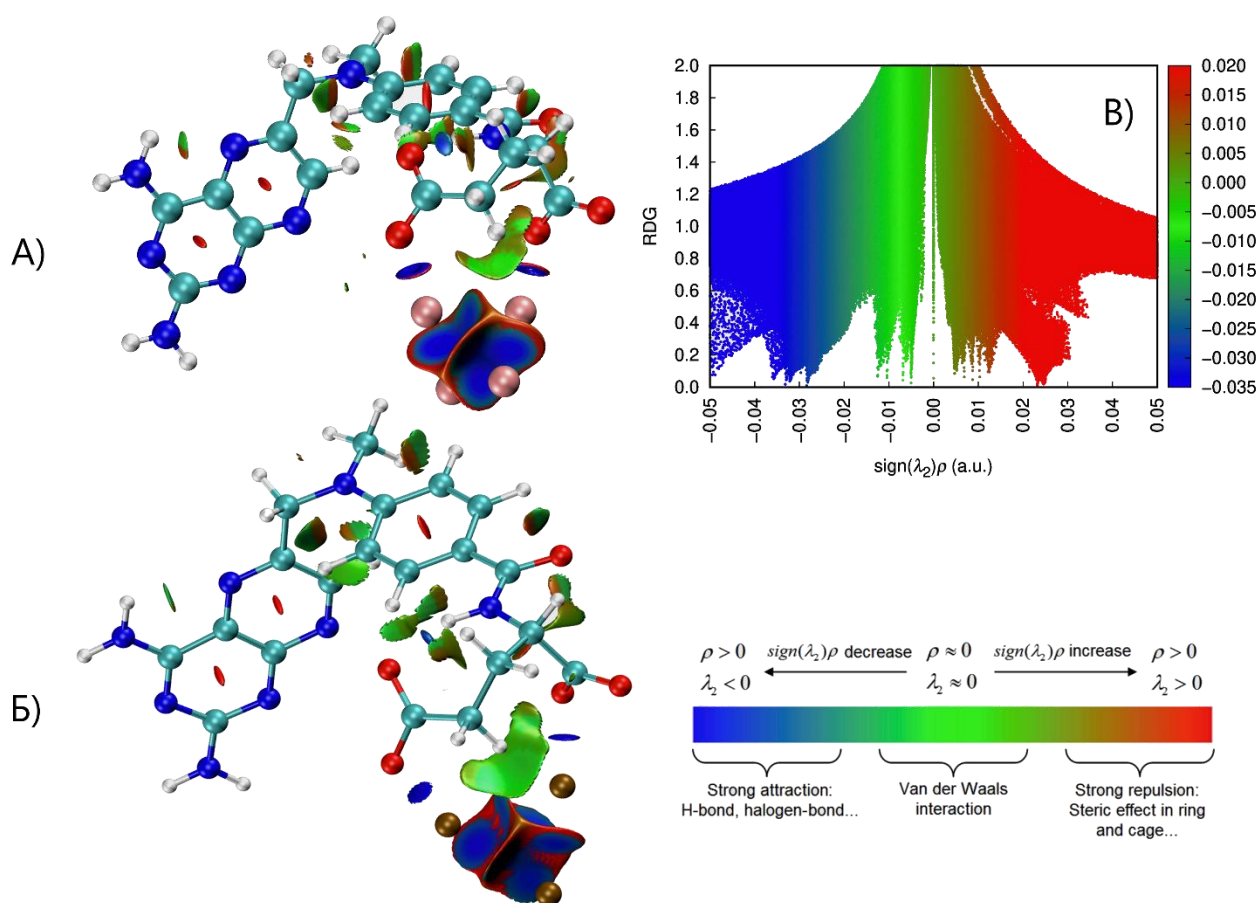


Рисунок 43. NCI A), IRI Б) изоповерхности и карта RDG В) моделей «MTX-COO-Ag₄(-2)». Синий, зеленый, желтый и красный цвета указывают на связи притяжения, Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия и пространственное отталкивание соответственно.

Подобно модели «MTX-COO-Ag₄», модель «MTX-COO-Ag₄(-2)» (Рисунок 43) характеризовалась притягивающими взаимодействиями между карбоксильными группами и кластером серебра.

На основе приведенных выше результатов (пункты 5.3-5.6), можно сделать вывод, что взаимодействие между гетероатомами и кластером серебра носит нековалентный характер. Таким образом, между метотрексатом и кластером серебра в моделях образуется координационная связь между атомами кислорода или азота с кластером серебра. Полученные результаты также отражают фактор вклада в химический механизм усиления ГКРС, поскольку одним из факторов, который вносит вклад в осуществление данного механизма, является формирование химической связи между молекулой и наночастицей.

5.7. Анализ МО и индексов реакционной способности

Один из ключевых критериев наличия переноса заряда в системе является анализ ГМО. В Таблице 6, а также на рисунке 44 представлена визуализация ГМО.

Таблица 6. Значения энергий ГМО метотрексата и его комплексов с кластером серебра

Модель	ВЗМО, эВ	НСМО, эВ	ВЗМО-НСМО, эВ
MTX (-2)	-6,75	-0,80	5,95
MTX-NH ₂ -Ag ₄ (-2)	-4,03	-1,50	2,53
MTX-N-Ag ₄ (-2)	-4,05	-1,61	2,44
MTX-COO-Ag ₄	-6,83	-1,07	5,76
MTX-Ph-Ag ₄ (-2)	-3,92	-1,61	2,31
MTX-COO-Ag ₄ (-2)	-3,95	-1,10	2,85

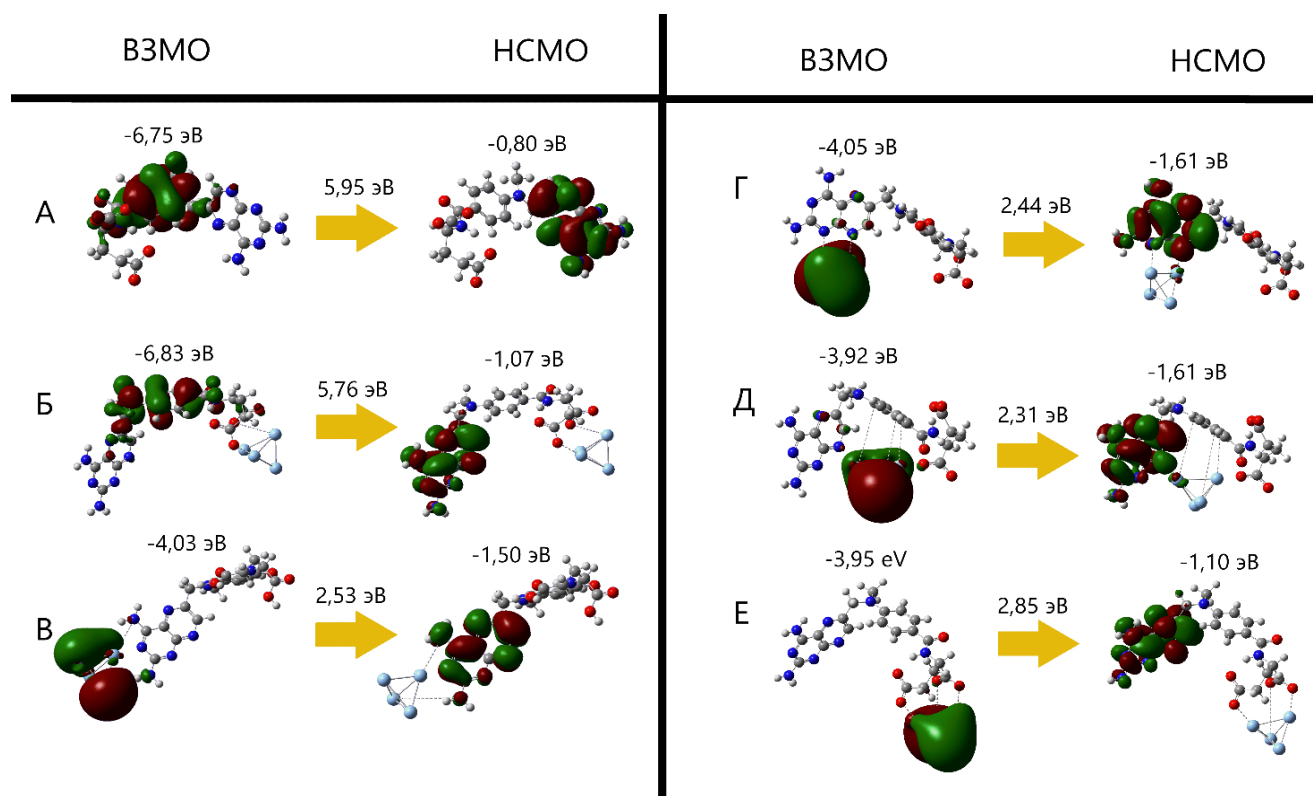


Рисунок 44. ВЗМО и НСМО систем метотрексата и метотрексата с кластером серебра

Расположение ГМО в нейтральном комплексе модели «MTX-COO-Ag₄» локализовано на самой молекуле метотрексата, как и в самой модели метотрексата без кластера серебра (Рисунок 44А, 44Б). ВЗМО расположена вокруг бензола, а НСМО – вокруг птеридина. Также для этого комплекса характерна низкая реакционная способность по сравнению с другими системами

[127]. Это следует из значения разности между ГМО, которая для этой модели составляет 5,76 эВ.

Для остальных комплексов, имеющих заряд «-2» ВЗМО расположена на кластере серебра, в то же время НСМО расположена на птеридиновом фрагменте молекулы. Такое расположение ГМО делало возможным перенос заряда от кластера серебра к метотрексату. В этом случае, для системы МТХ-СОО-Аg₄(-2) данный перенос не являлся возможным. Согласно результатам расчётов методом TD-DFT, сила осциллятора данного перехода равна нулю.

Несмотря на это, перенос электрона между кластером серебра и молекулой возможен, что продемонстрировано на Рисунке 45.

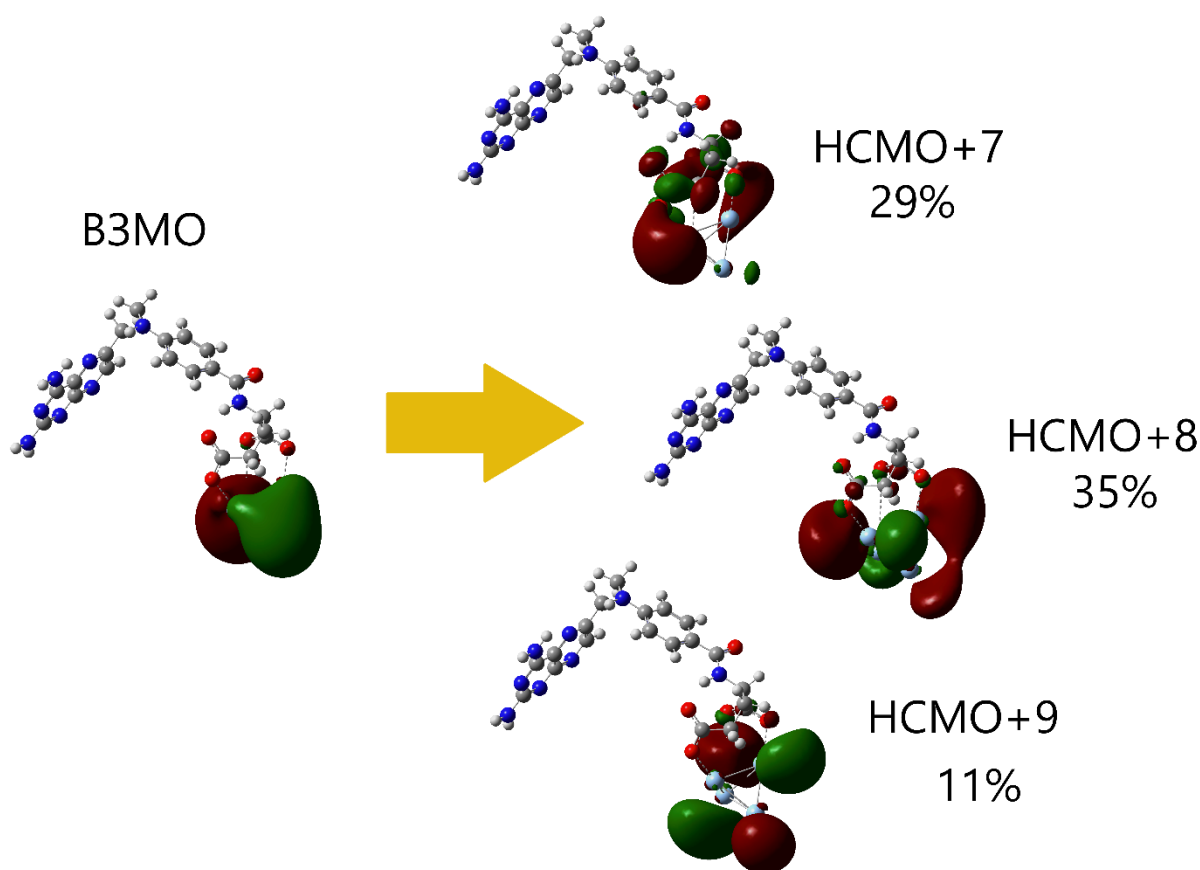


Рисунок 45. Визуализация МО модели «МТХ-СОО-Аg₄(-2)» при длине волны возбуждения $\lambda=448$ нм.

При возбуждении комплекса на длине волны, равной 448 нм, и силой осциллятора $f=1,03$ осуществлялся переход с ВЗМО на НСМО+7, НСМО+8 и НСМО+9, вероятность осуществления каждого из которых равна 29%, 35% и 11% соответственно. При этом НСМО+7 локализовалась не только вокруг кластера серебра, но также и на карбоксильных группах.

По результатам TD-DFT расчетов была определена наиболее близкая к экспериментальной длине волны возбуждения лазера $\lambda=532$ нм теоретическая полоса возбуждения синглетного уровня для модели на длине волны $\lambda=565$ нм с силой осциллятора $f=1,31$ (Рисунок 46). При данных условиях возбуждения реализовался переход с ВЗМО на НСМО+5. При этом занятые и свободные МО локализовались на кластере серебра, поэтому перенос заряда при использовании выбранной длины волны возбуждения не происходит.

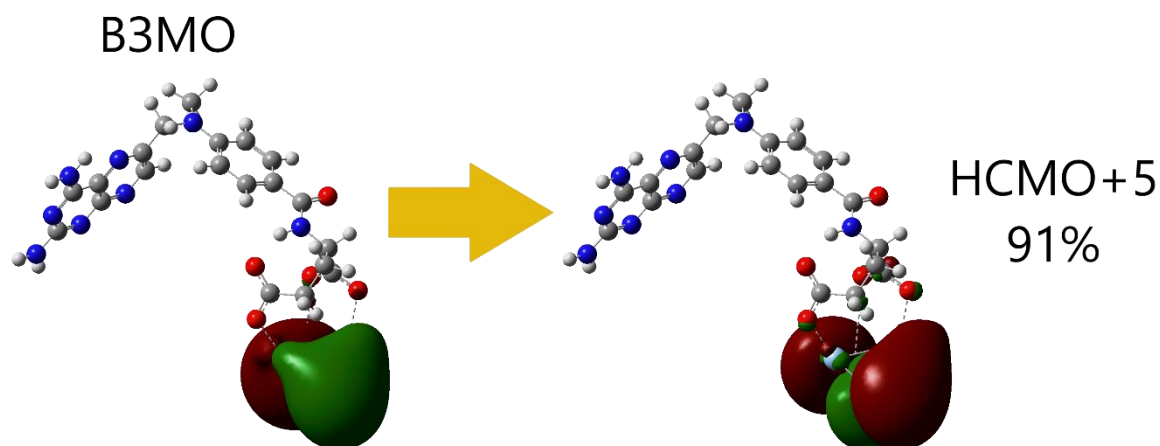


Рисунок 46. Визуализация МО модели «MTX-COO-Ag₄(-2)» при длине волны возбуждения $\lambda=565$ нм.

Таким образом, для осуществления переноса заряда в моделях при установленной длине волны целесообразно использовать источник возбуждения, близкий к значению длины волны $\lambda=448$ нм, например широко используемый в КРС исследованиях твердотельный лазер с диодной накачкой излучающий на длине волны $\lambda=473$ нм или ксеноновую лампу, применяемую при исследованиях флюоресценции.

В таблице 7 представлены индексы реакционной способности, с помощью которых можно оценить реакционную способность метотрексата и его комплексов с кластером серебра, а именно: IP – потенциал ионизации, который равен энергии ВЗМО, но с противоположным знаком; EA – сродство к электрону, которое численно равно энергии НСМО, но также с противоположным знаком; χ – электроотрицательность, h – химическая жесткость, σ – химическая мягкость, μ – химический потенциал, ω – индекс электрофильности. Для расчётов перечисленных параметров использовались следующие формулы (формулы 12-18) [95, 125]:

$$IP = -E_{\text{ВЗМО}} \quad (12)$$

$$EA = -E_{\text{НСМО}} \quad (13)$$

$$\chi = \frac{IP + EA}{2} \quad (14)$$

$$\eta = \frac{IP - EA}{2} \quad (15)$$

$$\sigma = \frac{1}{2\eta} \quad (16)$$

$$\mu = -\frac{IP + EA}{2} \quad (17)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (18)$$

Таблица 7. Рассчитанные значения параметров индекса реакционной способности метотрексата и его комплексов с кластером серебра.

Модель	IP, эВ	EA, эВ	η , эВ	σ , эВ ⁻¹	χ , эВ	μ , эВ	ω , эВ
MTX (-2)	6,75	0,80	2,98	0,17	3,78	-3,78	2,40
MTX-NH ₂ -Ag ₄ (-2)	4,03	1,50	1,27	0,40	2,77	-2,77	3,02
MTX-N-Ag ₄ (-2)	4,05	1,61	1,22	0,41	2,83	-2,83	3,28
MTX-COO-Ag ₄	6,83	1,07	2,88	0,17	3,95	-3,95	2,71
MTX-Ph-Ag ₄ (-2)	3,92	1,61	1,16	0,43	2,77	-2,77	3,31
MTX-COO-Ag ₄ (-2)	3,95	1,10	1,43	0,35	2,53	-2,53	2,24

Потенциал ионизации (IP) демонстрировал способность системы отдавать электрон. Средство к электрону (EA) указывало на способность принимать электроны. Мера электроотрицательности по шкале Малликена (χ) показывала тенденцию молекулы принимать электроны. Чем выше химическая жесткость (η), тем более стабильной считалась система. Высокое значение химической мягкости (σ), наоборот, демонстрировало высокую реакционную способность. Химический потенциал (μ) позволял оценить склонность системы к участию в реакциях переноса заряда в качестве акцептора. Чем ниже это значение, тем выше склонность к переносу заряда. Глобальный индекс электрофильности (ω) отражал стабильность системы при приеме электронов. Модели по значению потенциала ионизации располагались в следующем порядке: «MTX-COO-Ag₄» > «MTX (-2)» > «MTX-N-Ag₄(-2)» > «MTX-NH₂-Ag₄(-2)» > «MTX-COO-Ag₄(-2)» > «MTX-Ph-Ag₄(-2)». Таким образом, системами, в которых отщепление электрона

происходило проще всего, являлись «MTX-Ph-Ag₄(-2)» и «MTX-COO-Ag₄(-2)». В целом, максимальная разница данного показателя между моделями с отрицательным зарядом невелика и составляла 0,1 эВ. В то же время разница между нейтральным и отрицательно заряженным комплексами составляла 2,7 эВ и более. По значению электрофильности: «MTX-Ph-Ag₄(-2)» = «MTX-N-Ag₄(-2)» > «MTX-NH₂-Ag₄(-2)» > «MTX-COO-Ag₄(-2)» > «MTX-COO-Ag₄» > «MTX (-2)». Согласно данным, отрицательно заряженные системы с кластером серебра менее склонны принимать электрон. Наиболее стабильными и менее реактивными моделями являлись «MTX (-2)» и «MTX-COO-Ag₄». Значения η равны 2,98 эВ и 2,88 эВ соответственно, а σ у двух моделей одинаково и равно 0,17эВ⁻¹. Наименее стабильными и более реактивными моделями являлись «MTX -Ph-Ag₄(-2)» и «MTX -N-Ag₄(-2)». η принимал значения 1,16 эВ и 1,22 эВ соответственно. Значения σ равны 0,43 эВ⁻¹ и 0,41 эВ⁻¹ соответственно. Модель «MTX-COO-Ag₄» имела самое высокое значение χ и, следовательно, самое низкое значение μ , что указывало на то, что эта система с наибольшей вероятностью будет участвовать в реакциях переноса заряда в качестве акцептора. Наименьшее и наибольшее значение индекса электрофильности имели «MTX-Ph-Ag₄(-2)» и «MTX-COO-Ag₄(-2)» соответственно. Модель «MTX-COO-Ag₄(-2)» оказалась более стабильной, чем модели, где во взаимодействии участвует атом азота (на это указывает значение $\eta=1,43$ эВ). В то же время значение $\sigma=0,35$ эВ⁻¹ указывало на большую реактивность по сравнению с моделями «MTX (-2)» и «MTX-COO-Ag₄». Также значения электроотрицательности и химического потенциала указывали на способность комплекса участвовать в переносе заряда ($\chi =2,53$ эВ, $\mu=-2,53$ эВ). Но при этом, модель демонстрировала наименьшее значение индекса ω .

Заключения по главе 5

По результатам, полученным в главе диссертации, обозначены следующие выводы:

- Установлено, что наиболее термодинамически выгодной моделью является модель «MTX-COO-Ag₄». Рассчитанные термодинамические константы указывают на экзотермичность реакции адсорбции, за исключением модели «MTX-NH₂-Ag₄(-2)».
- Установлен факт увеличения поляризуемости системы при связывании МТХ с кластером серебра.
- По результатам анализа критических точек, LOL, ELF, NCI и IRI установлено наличие нековалентного координационного взаимодействия между гетероатомами молекулы и кластером серебра.
- Показано по результатам анализа ГМО, что в моделях с зарядом ВЗМО локализуется на кластере серебра, а в случае НСМО на птеридине, что свидетельствует о переносе заряда.

Из приведенных результатов установлено, что адсорбция метотрексата может протекать через карбоксильные группы. На это указывает то, что модель «MTX-COO-Ag₄» имела термодинамические показатели, которые характеризовали её как самую энергетически выгодную из всех построенных моделей. Кроме этого, значения энергии адсорбции и энтальпии указывало на процесс хемосорбции на кластер серебра.

Модель «MTX-COO-Ag₄(-2)» находится на втором месте по величине значения энергии адсорбции энергии адсорбции. Установлено, что для данной модели ВЗМО локализовалась на кластере серебра, а НСМО на МТХ. Однако, согласно результатам моделирования методом TD-DFT, перенос заряда между ГМО не реализовывался в модели «MTX-COO-Ag₄(-2)». При этом, сам переход электрона между кластером серебра и молекулой осуществлялся при длине волны возбуждения 448 нм. Полученные результаты опубликованы в работе [124].

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ РАЗМЕРА КЛАСТЕРА СЕРЕБРА НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СИСТЕМЫ В КОМПЛЕКСЕ С МЕТОТРЕКСАТОМ

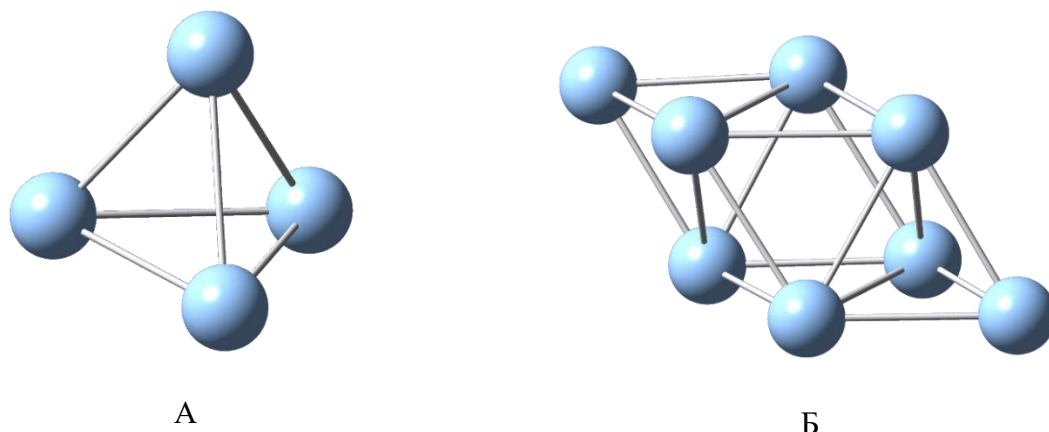
Целью данной главы являлась оценка влияния размера кластера серебра на физико-химические характеристики системы в комплексе с метотрексатом.

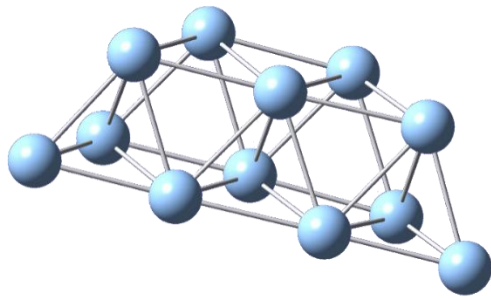
Основными задачами данной главы являлись:

1. Построение моделей взаимодействия метотрексата через карбоксильные группы с кластерами серебра, состоящих из 4, 8, 12, 16 атомов и анализ ориентации молекулы относительно кластера.
2. Оценка изменений термодинамических и электронных характеристик моделей в зависимости от размера кластера серебра.
3. Выполнение сравнительного анализа теоретических спектров КРС моделей в зависимости от размера кластера серебра.
4. Анализ МО моделей на возможность осуществления переноса заряда между кластером серебра и молекулой метотрексат.

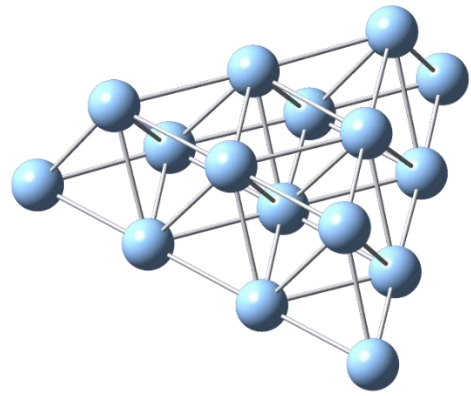
6.1. Анализ оптимизированных систем метотрексата с кластерами серебра, состоящих из 4, 8, 12 и 16 атомов

В данной главе рассмотрено влияние размера кластера серебра в моделях на результаты расчетов. На основе литературного обзора [98-106] в качестве модели поверхности наночастицы предлагались четыре структуры, содержащие 4, 8, 12 и 16 атомов серебра, которые представлены на рисунке 47.





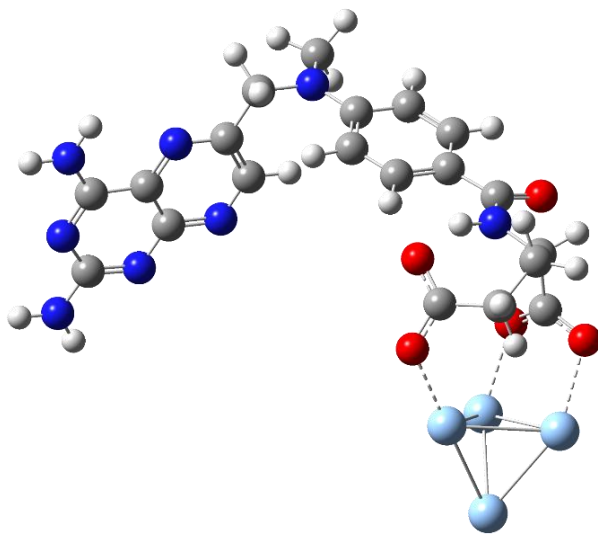
В



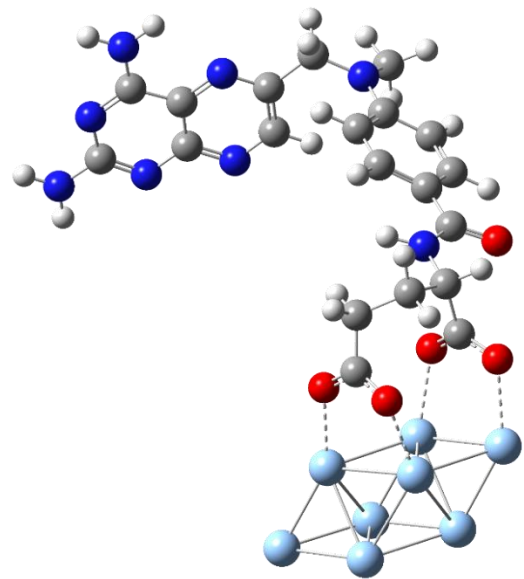
Г

Рисунок 47. Кластеры серебра Ag_4 (А), Ag_8 (Б), Ag_{12} (В), Ag_{16} (Г).

Рассматривались два типа моделей: нейтральная и с зарядом «-2». Далее представлены оптимизированные нейтральные системы метотрексата с кластерами серебра (Рисунок 48)



А



Б

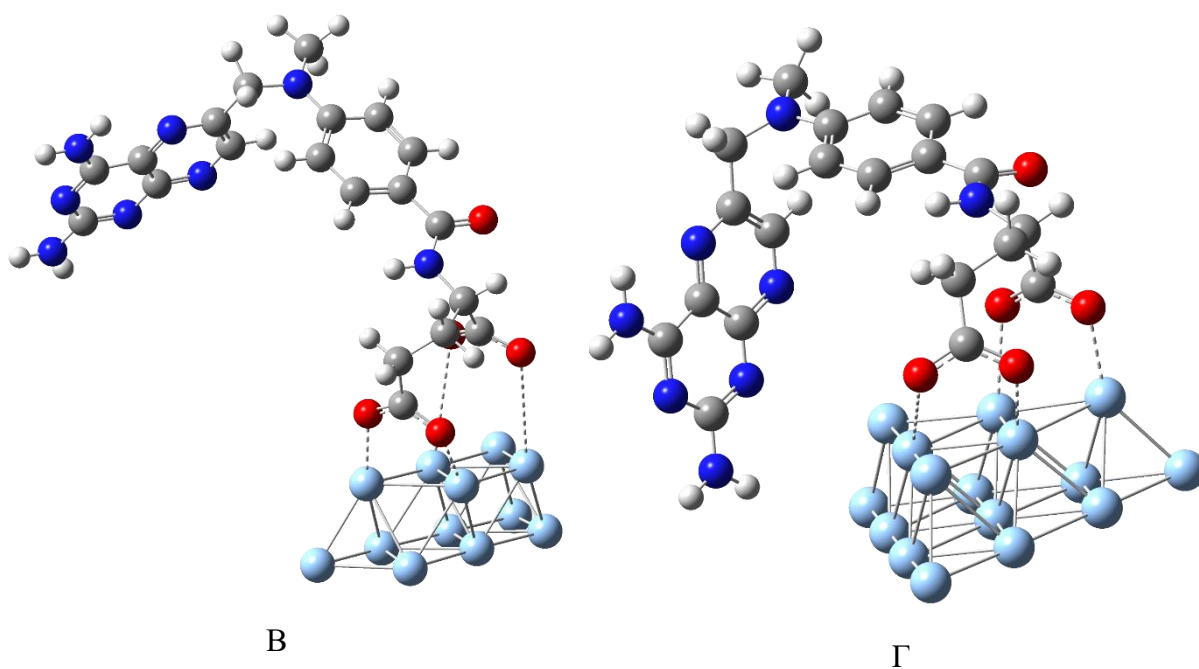
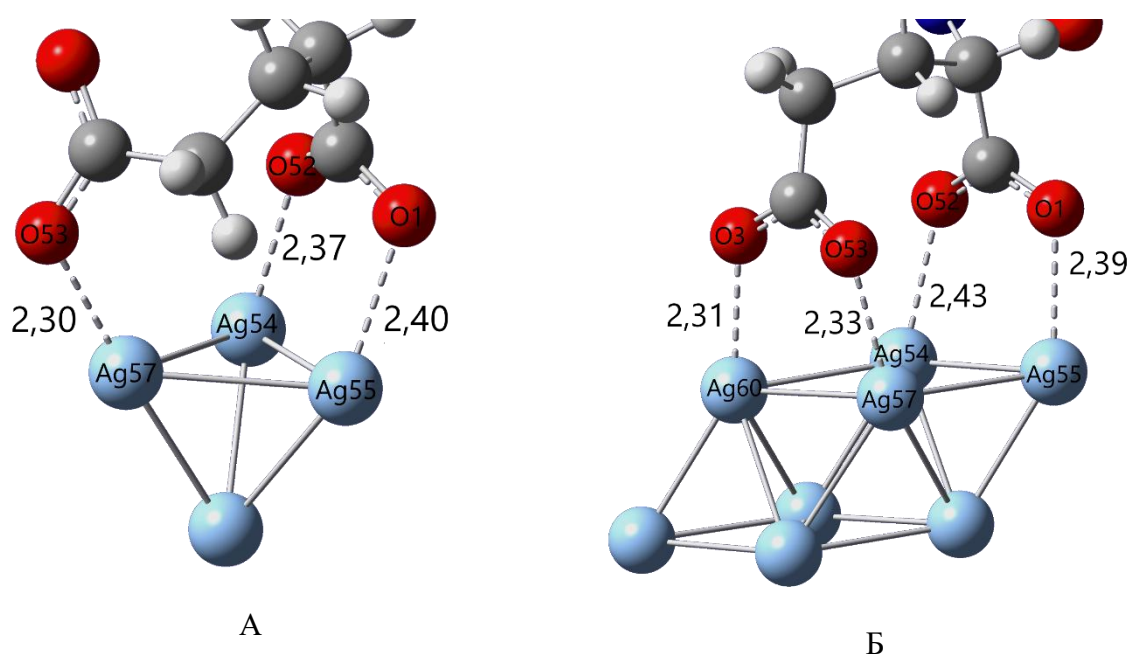


Рисунок 48. Нейтральные модели «MTX-COO-Ag₄» (А), «MTX-COO-Ag₈» (Б), «MTX -COO-Ag₁₂» (В), «MTX -COO-Ag₁₆» (Г)

Было установлено по результатам моделирования, что оптимизированные структуры отличаются друг от друга. Первым отличием можно назвать расположение карбоксильных групп относительно поверхности кластера серебра (Рисунок 49).



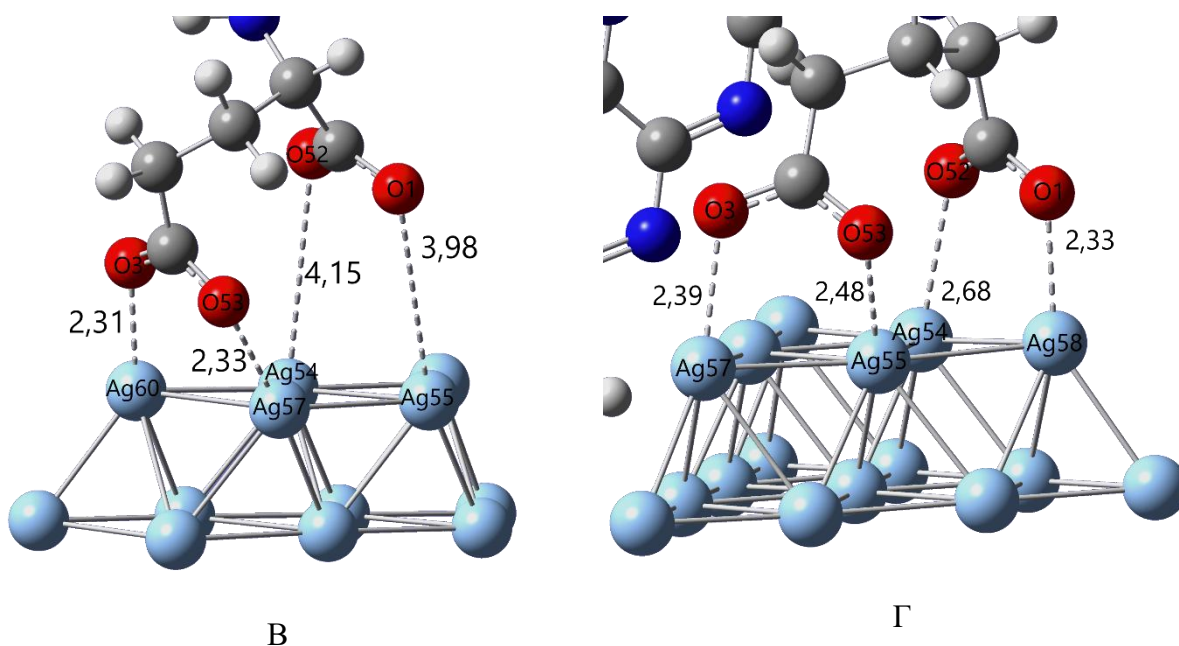


Рисунок 49. Длины связей в нейтральных моделях «MTX-COO-Ag₄» (А), «MTX-COO-Ag₈» (Б), «MTX -COO-Ag₁₂» (В), «MTX -COO-Ag₁₆» (Г)

В комплексе с Ag₄ одна из карбоксильных групп расположена перпендикулярно относительно поверхности кластера серебра, из-за чего один атом кислорода не участвовал во взаимодействии с кластером. Длины связей между атомами кислорода и серебра равны 2,30 Å, 2,37Å и 2,40 Å (Рисунок 49А). В системе с восемью атомами серебра все атомы модели участвовали в формировании связи и находились в диапазоне от 2,3 Å до 2,4 Å (2,31 Å и 2,33 Å для первой карбоксильной группы и 2,43 Å и 2,39 Å для второй карбоксильной группы соответственно) (Рисунок 49Б), что достаточно для формирования связи [128]. В комплексе с Ag₁₂ длины связи для первой карбоксильной группы составляют 2,31 Å и 2,33 Å. Атомы кислорода второй карбоксильной группы находились на расстоянии 4,15 Å и 3,98 Å от кластера серебра, что исключило её взаимодействие с серебром (Рисунок 49В). В модели Ag₁₆(Рисунок 49Г) все атомы кислорода участвовали в формировании связи. Длина связи Ag-O для первой карбоксильной группы в модели составляла 2,39 Å и 2,48 Å, для второй 2,68 Å и 2,33 Å. В этом случае, по результатам оптимизации, аминогруппа, как и весь фрагмент птеридина, приближалась к кластеру серебра, что в дальнейшем отразилось на форме спектра КРС модели. Расстояние между атомом азота и близлежащим атомом серебра составляло 3,73 Å (Рисунок 50).

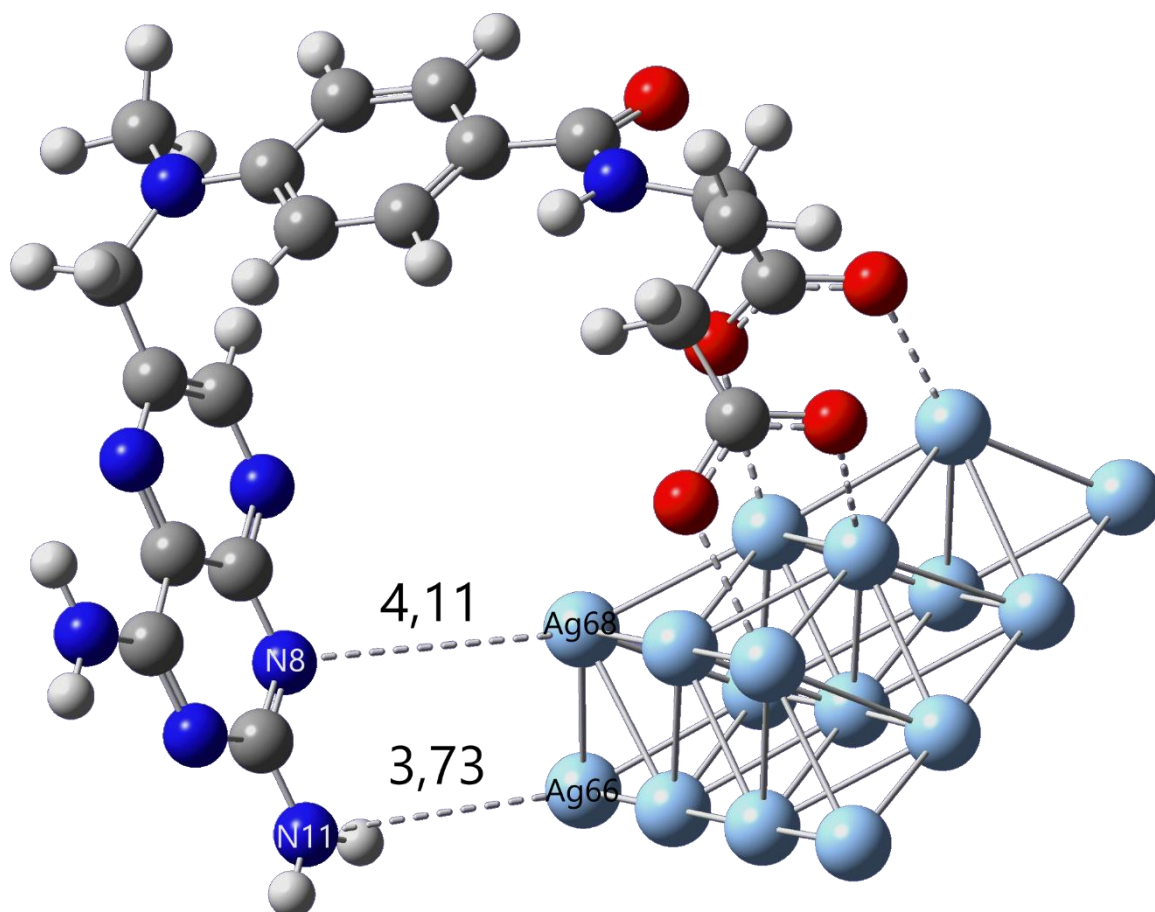


Рисунок 50. Конформация молекулы метотрексата при адсорбции на поверхность кластера Ag_{16} . Нейтральный комплекс.

По результатам оптимизации, установлено, что во всех рассматриваемых моделях, имеющих заряд, (Рисунок 51) во взаимодействии участвует либо одна карбоксильная группа через атом кислорода, либо обе функциональные группы с участием одного атома кислорода.

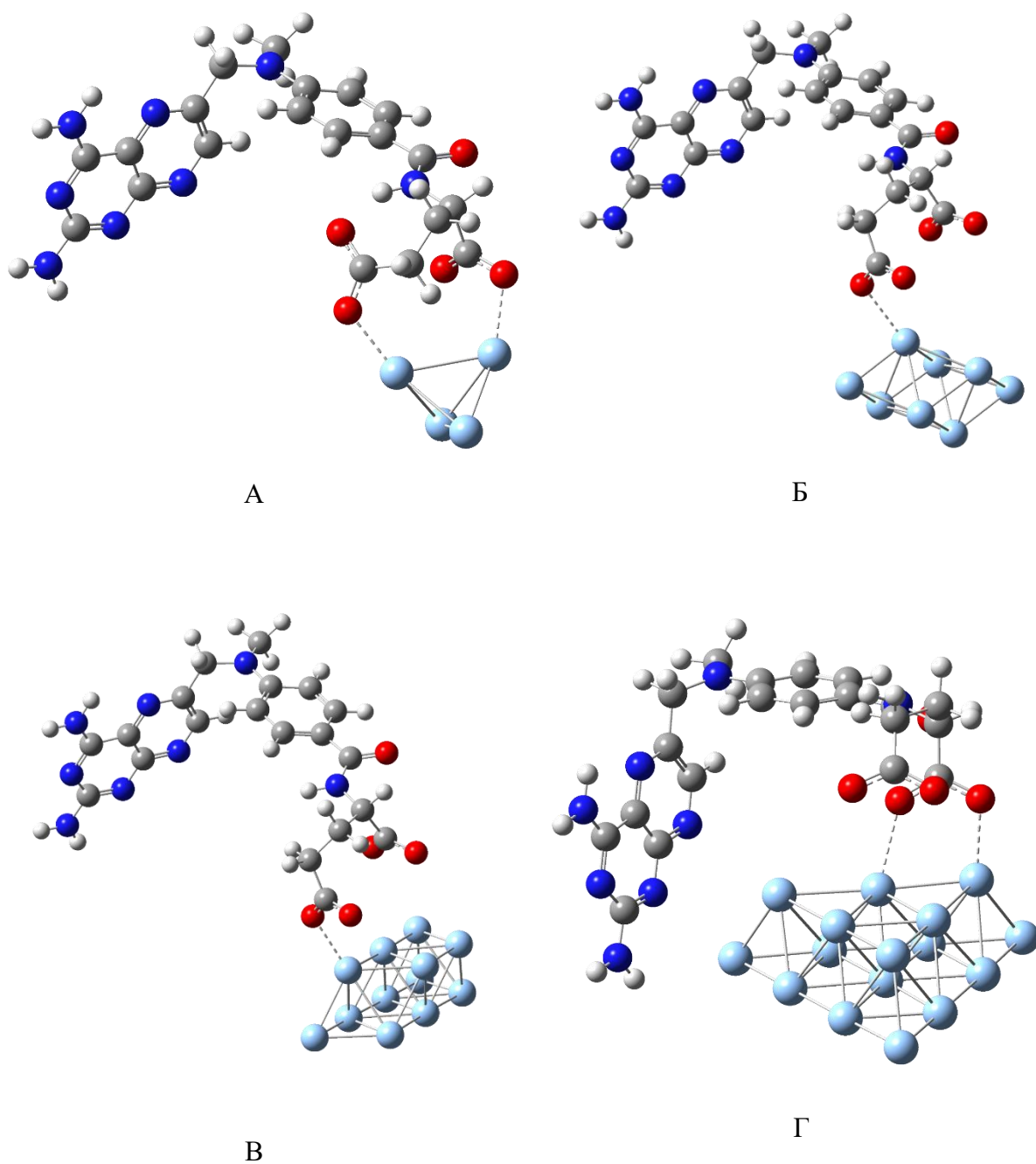


Рисунок 51. Заряженные модели «MTX-COO-Ag₄ (-2)» (А), «MTX-COO-Ag₈ (-2)» (Б), «MTX -COO-Ag₁₂ (-2)» (В), «MTX -COO-Ag₁₆ (-2)» (Г)

В результате оптимизации в системе Ag₄ молекула метотрексата ориентировалась относительно кластера серебра таким образом, что во взаимодействие вступали обе карбоксильные группы, но только с участием одного атома кислорода. Длина связей составляла 2,31 Å и 2,29 Å (Рисунок 52А). В системе с кластером серебра Ag₈ только один атом кислорода мог взаимодействовать с атомом серебра, так как имел минимальную длину связи равную 2,64 Å. Расстояние между атомами кислорода и ближайшими к ним атомами серебра составляло 3,47 Å, 4,03 Å и 4,83 Å (Рисунок 52Б).

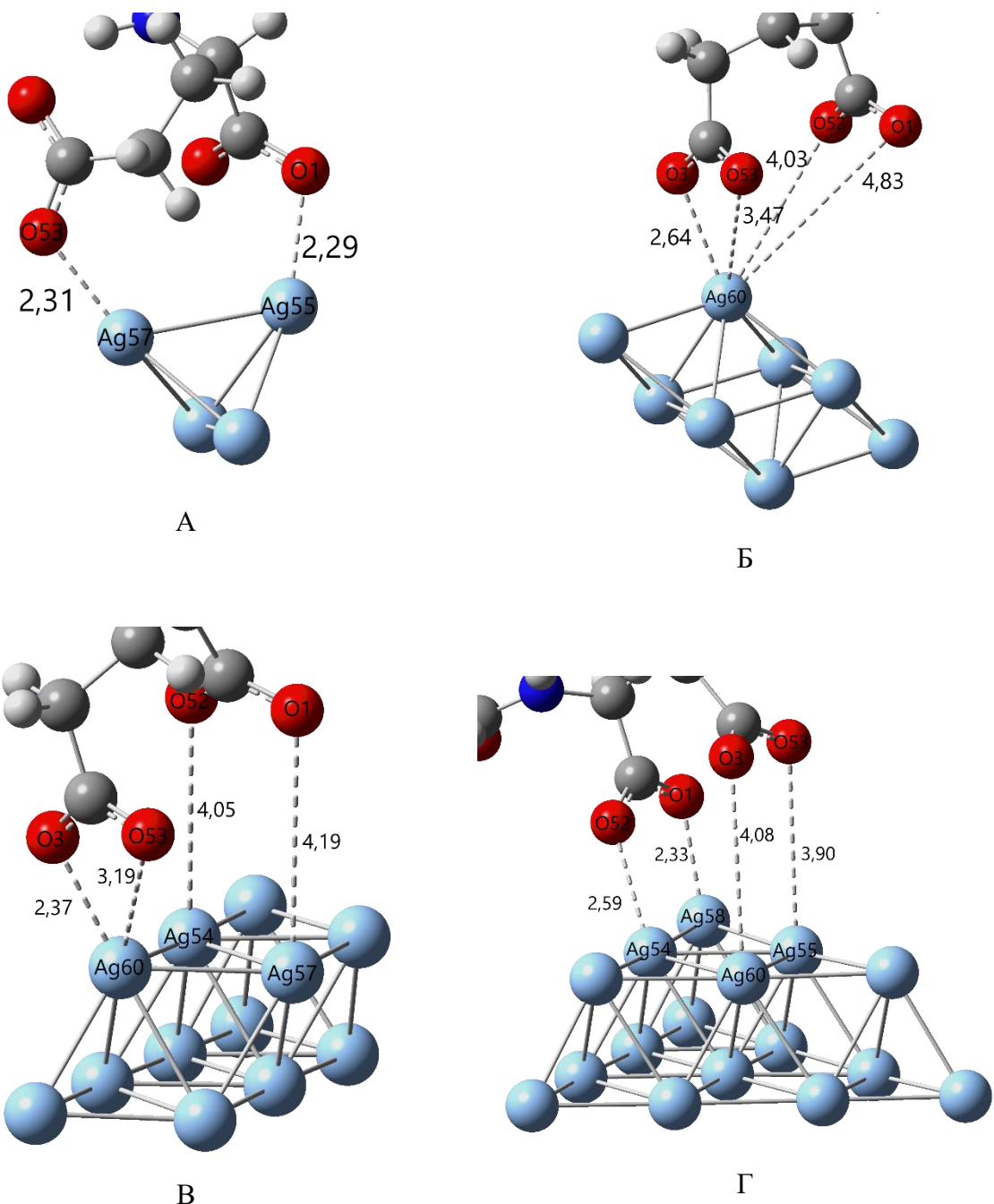


Рисунок 52. Длины связей заряженных моделях «MTX-COO-Ag₄ (-2)» (А), «MTX-COO-Ag₈ (-2)» (Б), «MTX -COO-Ag₁₂ (-2)» (В), «MTX -COO-Ag₁₆ (-2)» (Г)

В комплексе Ag₁₂ в образовании связи участвовал только один атом кислорода. Длина связи между ним и атомом серебра составила 2,37 Å (Рисунок 52В). При этом атомы кислорода второй карбоксильной группы находились на расстоянии 4,05 Å и 4,19 Å от ближайших атомов серебра модели. В системе Ag₁₂ в образовании связи участвовали два атома кислорода, принадлежащих одной карбоксильной группе. Эта система отличалась тем, что во взаимодействии участвует ближайшая к аминогруппе карбоксильная группа. Длина связи составляла 2,33 Å и 2,59 Å (Рисунок 52С).

В системе с 16 атомами серебра наблюдалась конформация МТХ, при которой птеридиновая группа приближалась к кластеру серебра. В результате происходило взаимодействие между аминогруппой и моделью поверхности наночастицы. Расстояние между атомами азота и серебра составляло 3,68 Å (Рисунок 53).

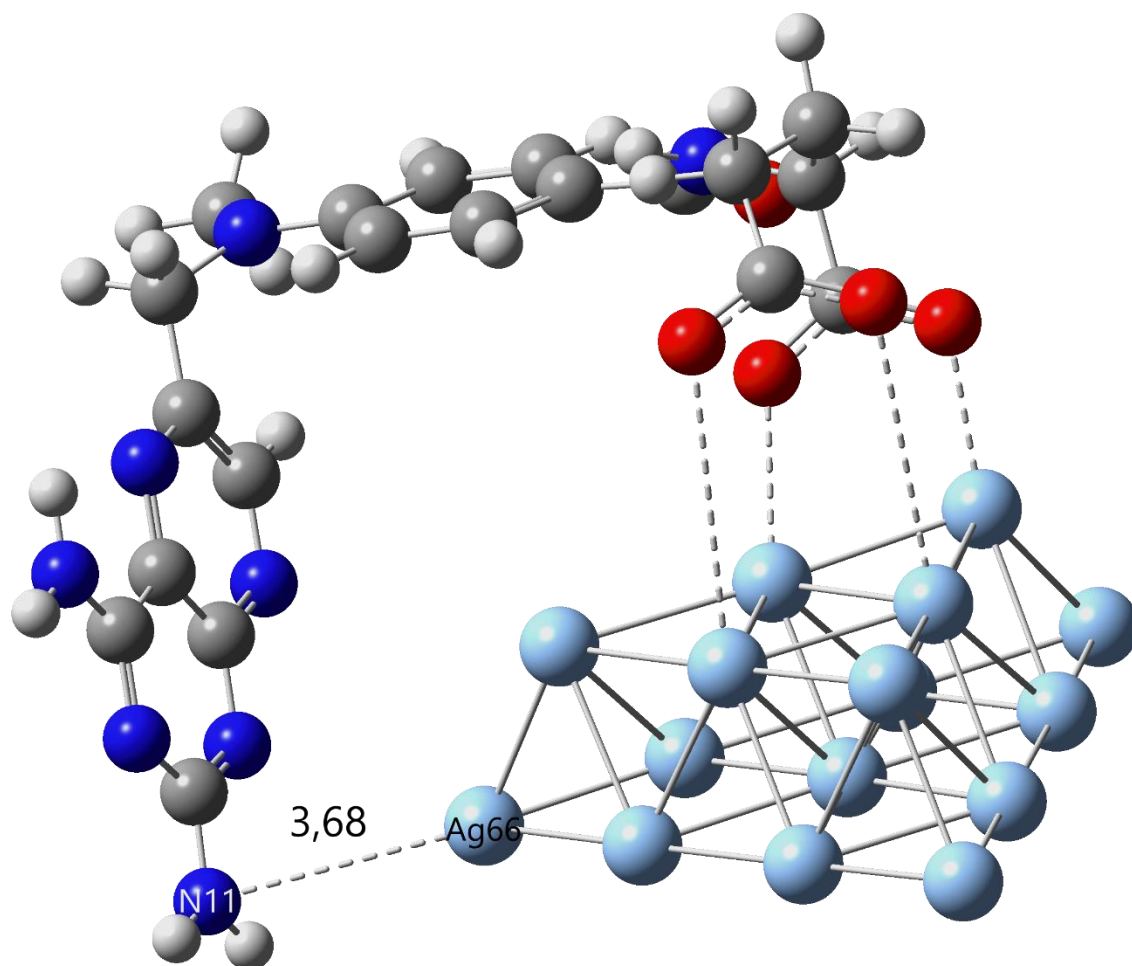


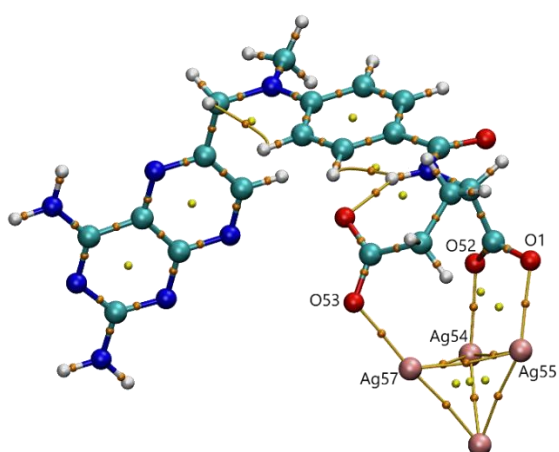
Рисунок 53. Конформация молекулы МТХ при адсорбции на поверхности кластера Ag_{16} . Заряженный комплекс.

Анализ на основе QТАИМ показал наличие взаимодействия между атомами кислорода и серебра. При этом установлены взаимодействия между кластером серебра и атомами водорода (Рисунок 54А), а также взаимодействия между атомами в карбоксильных группах (Рисунки 54Б, 54Г и 55Г). Характеристики критических точек приведены в таблице 8.

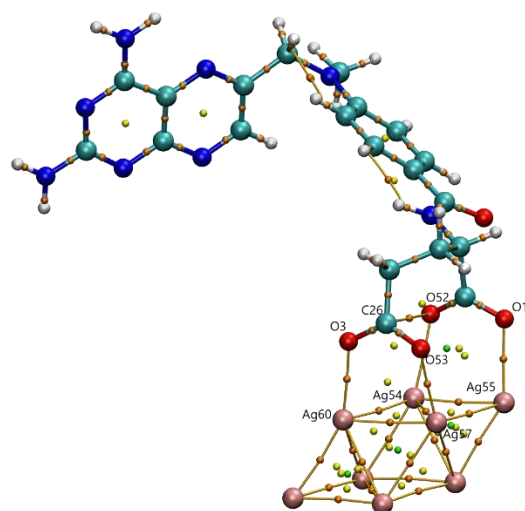
Таблица.8. QТАИМ для моделей метотрексата с кластером серебра различных размеров МТХ - $COO-Ag_n$, где $n=4, 8, 12, 16$ и для нейтральных и заряженных систем.

Модель	Связь	Длина связи, Å	$\rho(r)$, а.е	$\nabla^2\rho(r)$, а.е	$H(r)$, а.е	$G(r)$, а.е	$V(r)$, а.е	$ V(r) $ $/G(r)$
MTX-COO- Ag ₄	O53-Ag57	2,30	0,0498	0,2619	-0,0031	0,0685	-0,0716	1,0452
	O52-Ag54	2,37	0,0435	0,2293	-0,0009	0,0583	-0,0592	1,0154
	O1-Ag55	2,40	0,0422	0,2166	-0,0008	0,055	-0,0559	1,0164
MTX-COO- Ag ₄ (-2)	O53-Ag57	2,31	0,0492	0,2598	-0,0028	0,0678	-0,0706	1,0413
	O1-Ag55	2,29	0,0468	0,2402	-0,0024	0,0624	-0,0648	1,0385
MTX-COO- Ag ₈	O3-Ag60	2,31	0,0502	0,2603	-0,0031	0,0681	-0,0712	1,0455
	O53-Ag57	2,33	0,0475	0,2483	-0,0022	0,0643	-0,0666	1,0358
	O52-Ag54	2,43	0,0387	0,1977	0,0002	0,0493	-0,0491	0,9959
	O1-Ag55	2,39	0,0423	0,2161	-0,0008	0,0548	-0,0556	1,0146
MTX-COO- Ag ₈ (-2)	O3-Ag60	2,64	0,0259	0,1163	0,0018	0,0273	-0,0255	0,9341
	O52-Ag60	4,03	0,0254	0,0063	0,0003	0,0013	-0,0011	0,8461
MTX-COO- Ag ₁₂	O3-Ag60	2,31	0,0503	0,2625	-0,0031	0,0687	-0,0719	1,0466
	O53-Ag57	2,33	0,0481	0,2512	-0,0024	0,0652	-0,0676	1,0368
	O52-Ag54	4,15	0,0024	0,0057	0,0003	0,0011	-0,0008	0,7273
	O1-Ag55	3,98	0,0028	0,0064	0,0002	0,0013	-0,0011	0,8461
MTX-COO- Ag ₁₂ (-2)	O3-Ag60	2,37	0,0456	0,2312	-0,0019	0,0598	-0,0617	1,0318
	O1-Ag57	4,19	0,0019	0,0047	0,0002	0,0009	-0,0007	0,7778
	O52-Ag54	4,05	0,0027	0,0061	0,0003	0,0013	-0,001	0,7692
MTX-COO- Ag ₁₆	O1-Ag58	2,33	0,0492	0,2531	-0,0029	0,0662	-0,0691	1,0438
	O52-Ag54	2,68	0,0234	0,1053	0,0022	0,0241	-0,0218	0,9046
	O53-Ag55	2,48	0,0350	0,1719	0,0006	0,0423	-0,0417	0,9858

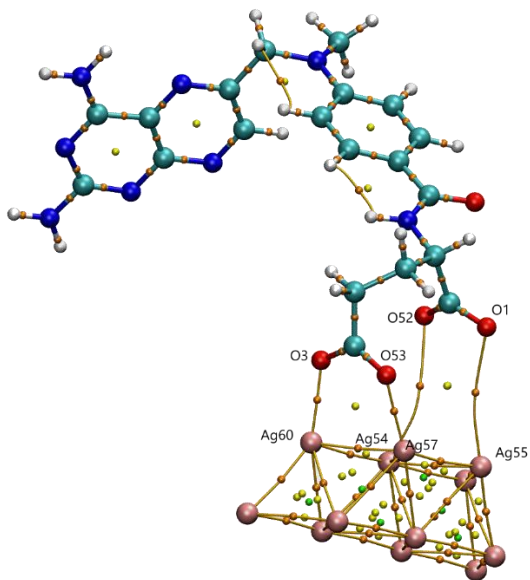
	O3-Ag57	2,39	0,0429	0,2145	-0,0011	0,0548	-0,0559	1,0201
	N8-Ag68	4,11	0,0027	0,0056	0,0002	0,0012	-0,0009	0,7500
MTX-COO- Ag ₁₆ (-2)	O52-Ag54	2,59	0,0275	0,1339	0,0022	0,0313	-0,0291	0,9297
	O1-Ag58	2,33	0,0491	0,2515	-0,003	0,0658	0,0688	1,0456
	O53-Ag55	3,90	0,0033	0,0072	0,0002	0,0016	-0,0014	0,8750
	O3-Ag60	4,08	0,0026	0,0061	0,0003	0,0013	-0,001	0,7692
	N11-Ag66	3,68	0,0045	0,0102	0,0002	0,0024	-0,0022	0,9167



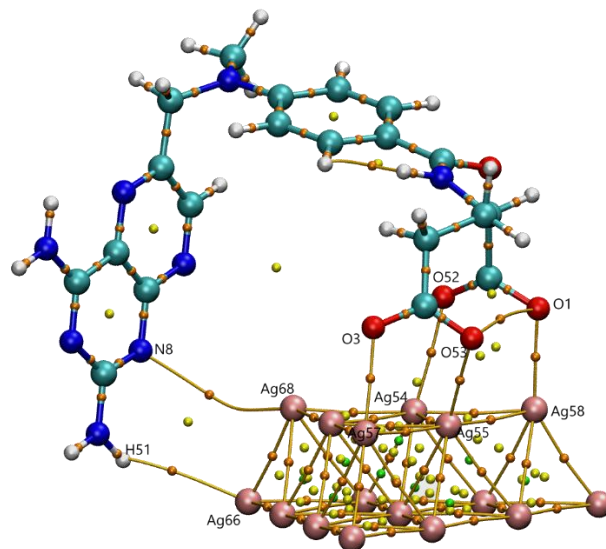
A



B

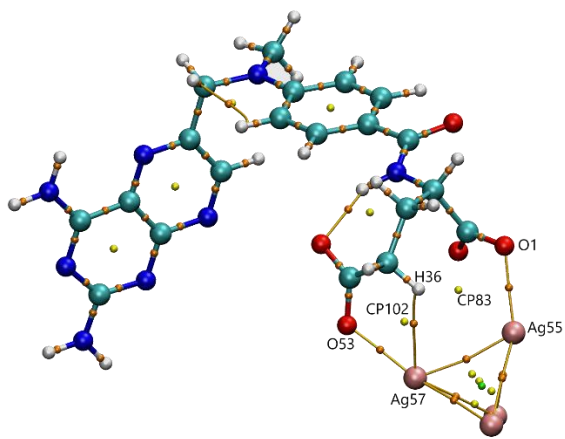


В

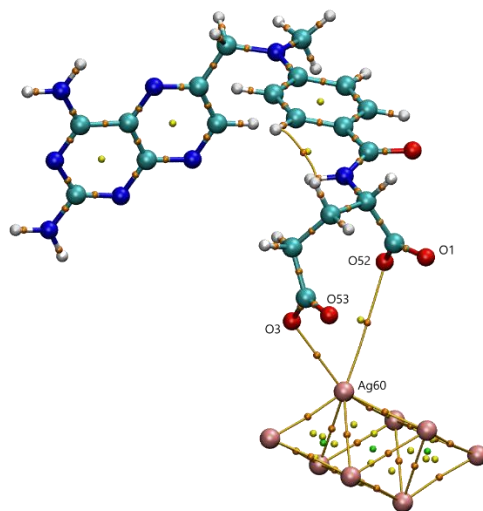


Г

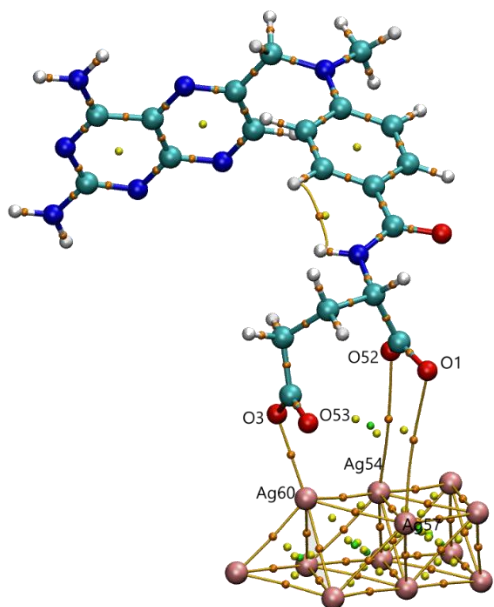
Рисунок 54. Критические точки нейтральных моделях «MTX-COO-Ag₄» (А), «MTX-COO-Ag₈» (Б), «MTX -COO-Ag₁₂» (В), «MTX -COO-Ag₁₆» (Г)



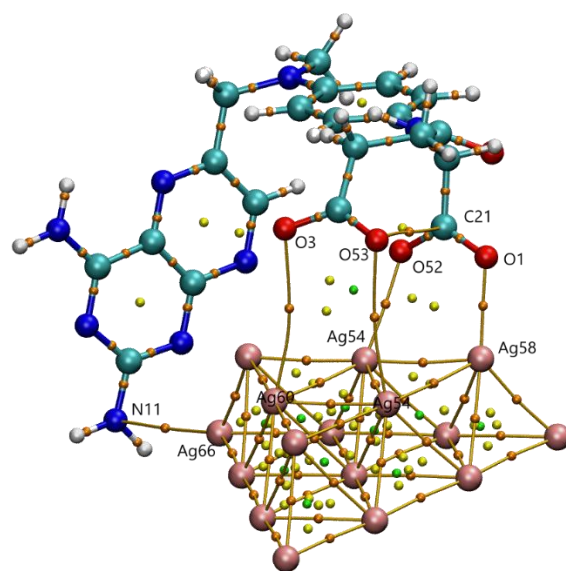
А



Б

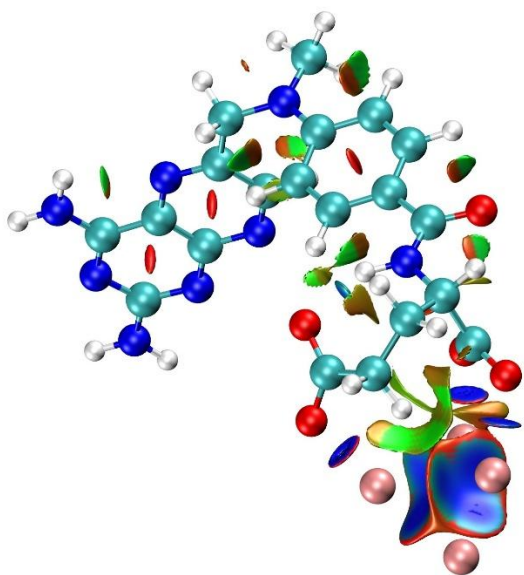


В

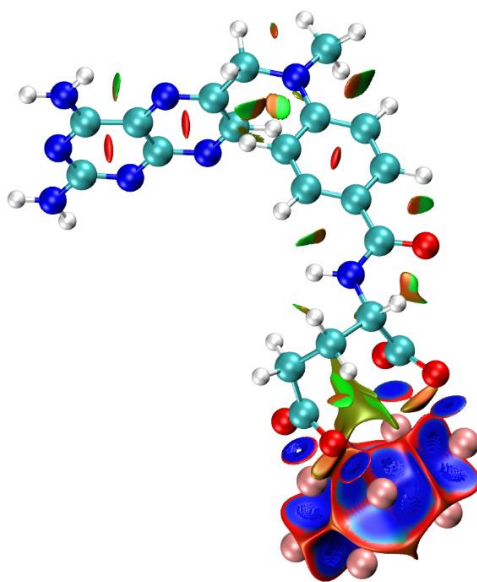


Г

Рисунок 55. Критические точки отрицательно заряженных моделей «MTX-COO-Ag₄ (-2)» (А), «MTX-COO-Ag₈ (-2)» (Б), «MTX-COO-Ag₁₂ (-2)» (В), «MTX-COO-Ag₁₆ (-2)» (Г)



А



Б

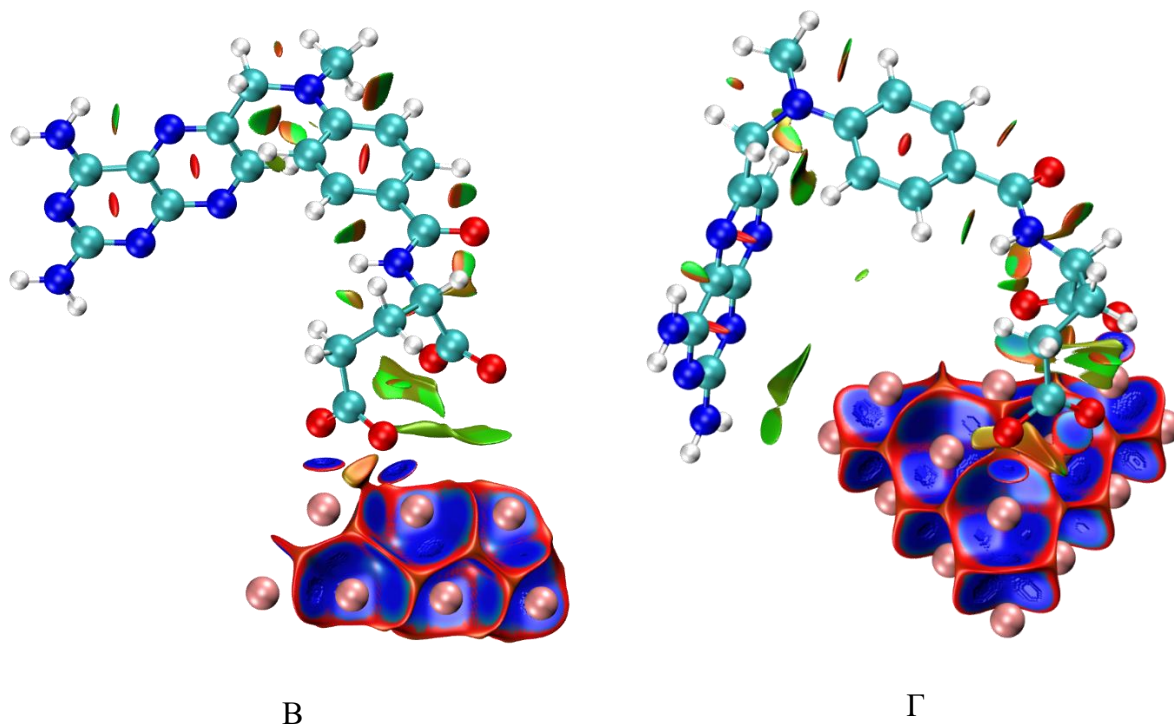
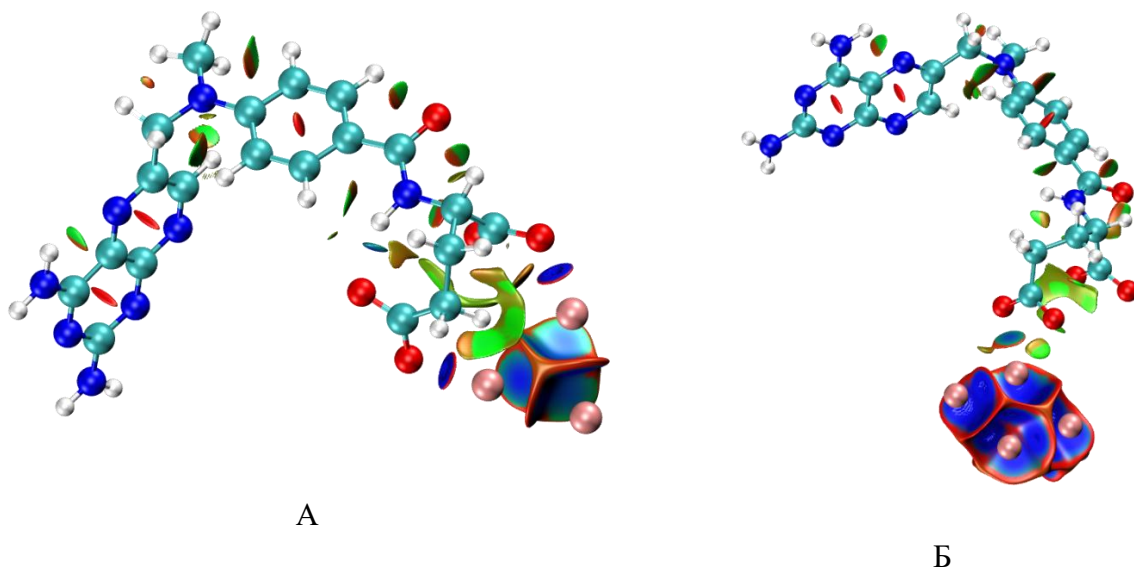


Рисунок 56. Нековалентное взаимодействие в нейтральных моделях «MTX-COO-Ag₄» (А), «MTX-COO-Ag₈» (Б), «MTX -COO-Ag₁₂» (В), «MTX -COO-Ag₁₆» (Г)



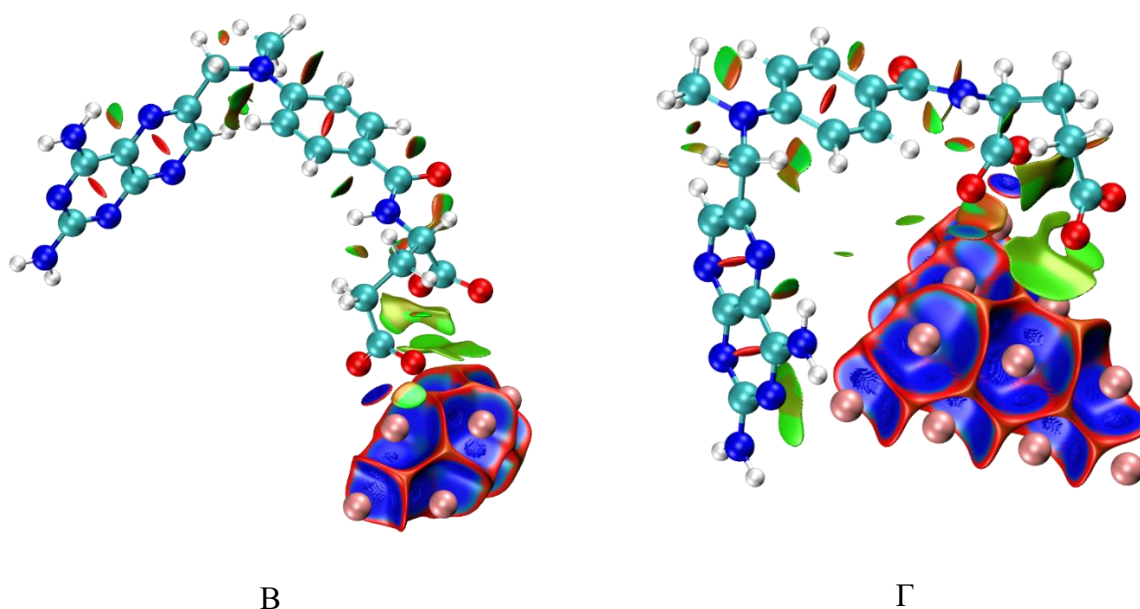
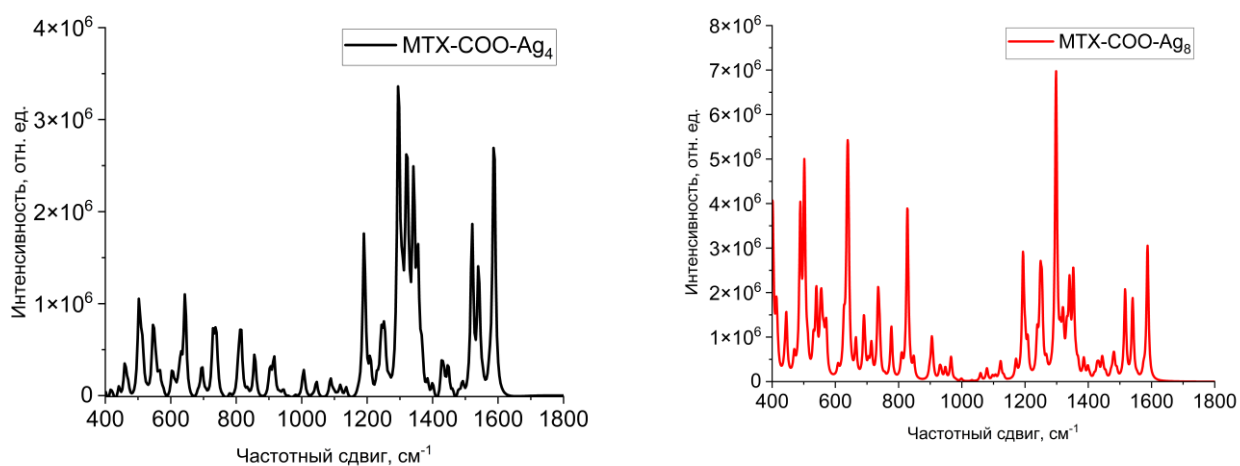


Рисунок 57. Нековалентное взаимодействие в отрицательно заряженных моделях «MTX-COO-Ag₄ (-2)» (А), «MTX-COO-Ag₈ (-2)» (Б), «MTX-COO-Ag₁₂ (-2)» (В), «MTX-COO-Ag₁₆ (-2)» (Г)

QТАИМ и NCI продемонстрировали, что между атомами кислорода карбоксильных групп и атомами серебра возникало нековалентное взаимодействие, а именно координационная связь. Несмотря на близость атомов азота в моделях «MTX-COO-Ag₁₆» и «MTX-COO-Ag₁₆(-2)» к атомам серебра, атомы азота не образовывали прочных связей и взаимодействие между ними и атомами серебра ограничивалось Ван-дер-Ваальсовыми силами.

6.2. Анализ теоретических КРС-спектров

В данном подразделе приведены результаты анализа теоретических спектров КРС нейтральных (Рисунок 58) и заряженных (Рисунок 59) систем и выполнено их сравнение между собой (Рисунок 60).



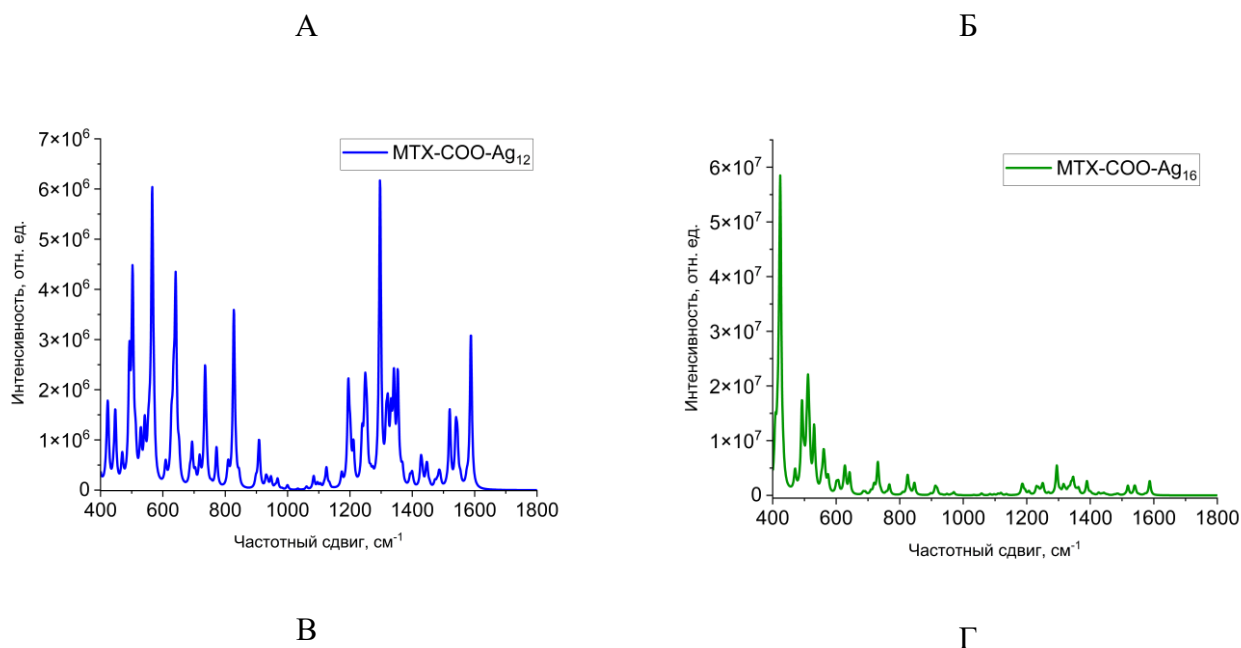


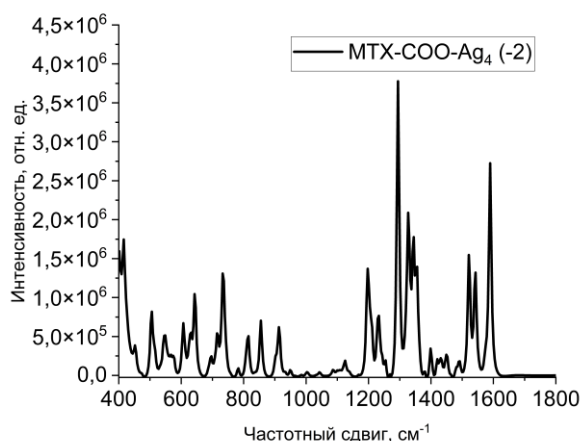
Рисунок 58. Теоретические спектры КРС «MTX-COO-Ag₄» (А), «MTX-COO-Ag₈» (Б), «MTX-COO-Ag₁₂» (В), «MTX-COO-Ag₁₆» (Г)

Анализируя теоретические спектры комбинационного рассеяния света, следующее:

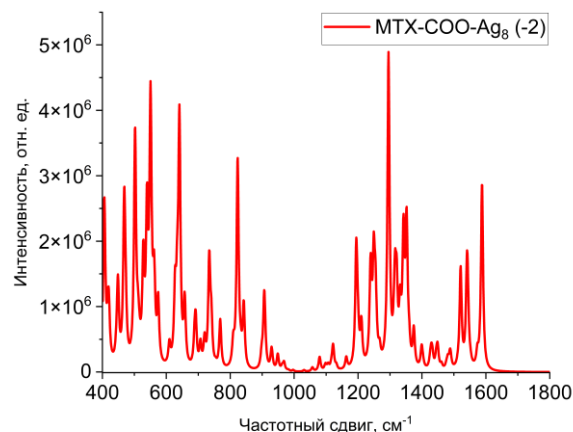
А) с увеличением размера кластера серебра наблюдается увеличение интенсивности колебательных мод, находящихся в низкочастотном диапазоне 400 - 900 cm^{-1} .

Б) В диапазоне частот 1100 cm^{-1} до 1700 cm^{-1} не наблюдалось качественного изменения мод, однако в диапазоне 400 cm^{-1} до 900 cm^{-1} эти изменения проявлялись более хаотично.

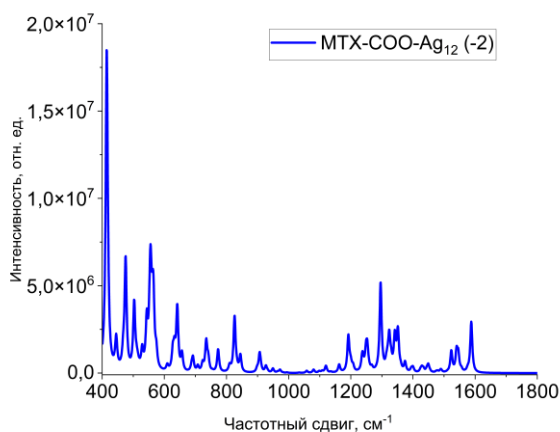
В модели «MTX-COO-Ag₈» была выделена интенсивная полоса колебаний на частоте обратного сдвига 489 cm^{-1} , характеризующая деформационные ножничные колебания O3-C26-C15 и C26-C15-C13 молекулы МТХ. Для частоты обратного сдвига 637 cm^{-1} наибольший вклад вносили деформационные ножничные колебания O3-C26-O53 и маятниковые колебания метильных групп с атомами водорода H35-C15-H36 и H33-C13-C34. В модели «MTX-COO-Ag₁₂» выявлен частотный сдвиг 565 cm^{-1} , характеризующий веерные колебания O3-C25-O50 и маятниковые колебания метильной группы H34-C14-H35. Для модели «MTX-COO-Ag₁₆» выявлены моды, характеризующие колебания фрагмента глутаминовой кислоты: веерные колебания O3-C25-O50, маятниковые колебания метильной группы H34-C14-H35, H32-C12-H33 и ножничные колебания O1-C20-C11. Было установлено, что колебания аминогрупп являются характерными для данного комплекса. Такие колебания проявлялись на частоте 515 cm^{-1} : крутильные (N51) и веерные (N10) колебания молекулы МТХ.



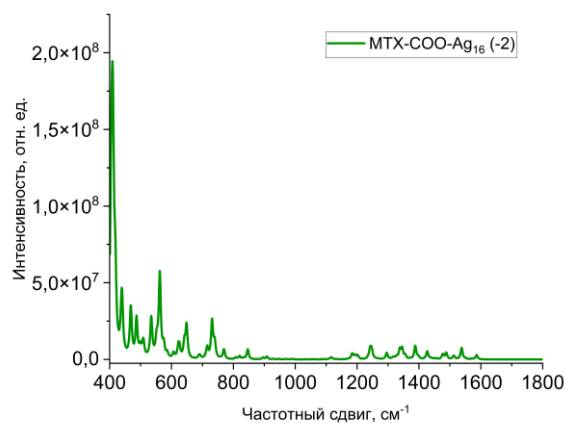
А



Б



В



Г

Рисунок 59. Теоретические спектры КРС МТХ-СОО-Аg₄ (-2) (А), МТХ-СОО-Аg₈ (-2) (Б), МТХ -СОО-Аg₁₂ (-2) (В), МТХ -СОО-Аg₁₆ (-2) (Г)

В спектрах заряженных комплексов установлено увеличение интенсивности спектральных максимумов в области частотного сдвига 400-1000 см⁻¹ для моделей «МТХ-СОО-Аg₁₆ (-2)» и «МТХ-СОО-Аg₄ (-2)». Выявлен частотный сдвиг 1521 см⁻¹ в модели «МТХ-СОО-Аg₄ (-2)», характерный для бензольного кольца (валентные колебания С17-С23, С14-С20 и деформационные колебания атомов водорода) и амидной группы (ножничные колебания Н37-Н5-С18). В модели «МТХ-СОО-Аg₁₆ (-2)» зарегистрировано смещение вышеобозначенного максимума 1521 см⁻¹ на 1513 см⁻¹, что свидетельствовало об изменении конформации молекулы МТХ. Спектр модели «МТХ-СОО-Аg₁₆ (-2)» демонстрировал отсутствие максимума на частоте 1449 см⁻¹, который присутствовал в спектре модели «МТХ-СОО-Аg₄ (-2)» и характеризовался валентными колебаниями во фрагменте амида С18-О2 и С18-Н5 (валентные асимметричные

колебания N5-C18-O2). Наблюдался сдвиг колебания с 1396 см^{-1} (в спектре «MTX-COO-Ag₄ (-2)») на 1388 см^{-1} (в спектре «MTX-COO-Ag₁₆ (-2)»). Данные колебания характеризовались валентными асимметричными колебаниями одной из карбоксильных групп O1-C21-O52 и деформационными ножничными колебаниями N32-C12-C21. Подобные различия становились более выраженными для колебаний, находящихся в диапазоне частот от 400 см^{-1} до 1000 см^{-1} .

Далее представлено сравнение спектров нейтральных и заряженных комплексов между собой (Рисунок 60)

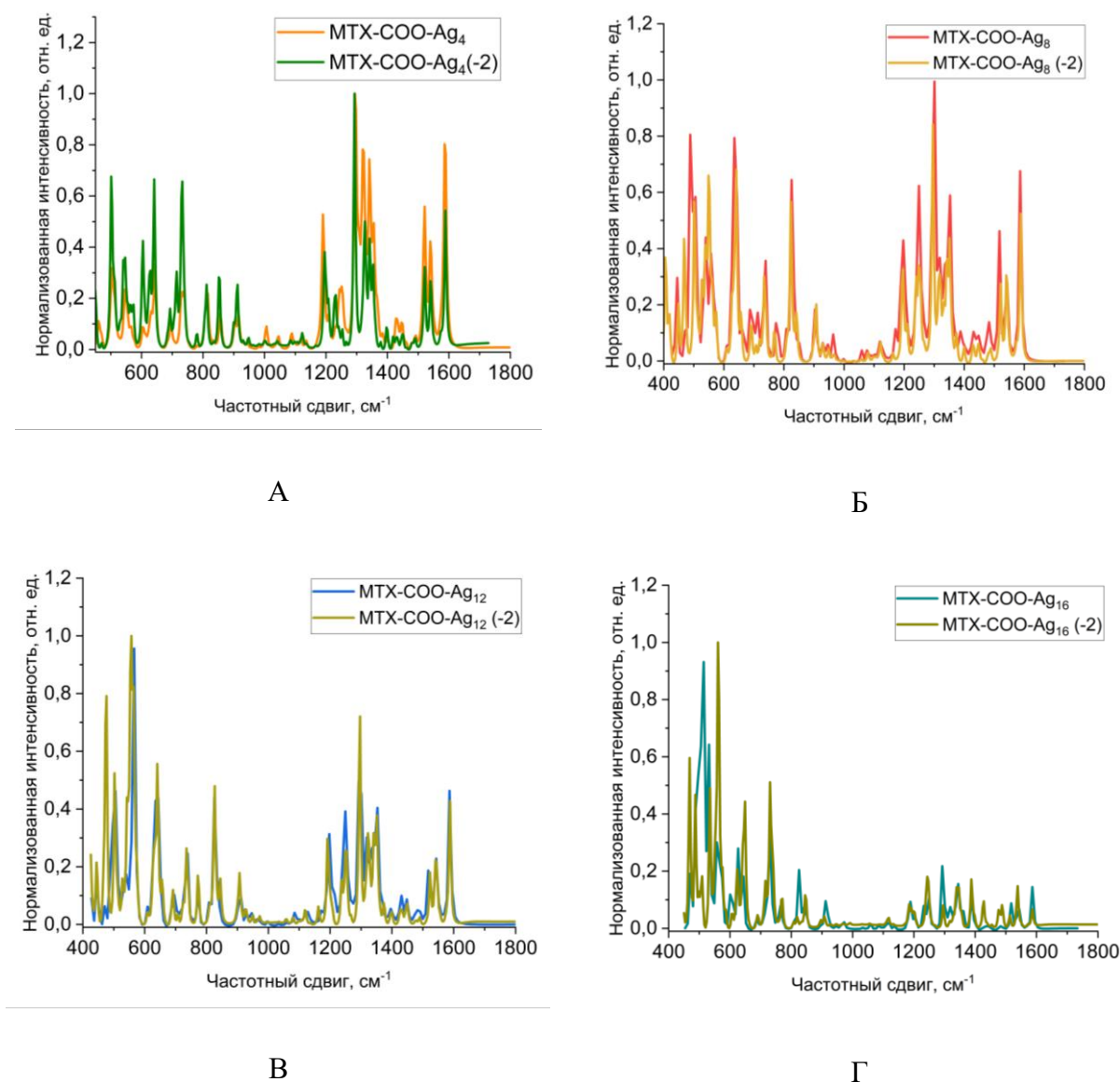


Рисунок 60. Сравнение теоретических спектров КРС нейтральных и заряженных моделей «MTX-COO-Ag₄» (А), «MTX-COO-Ag₈» (Б), «MTX -COO-Ag₁₂» (В), «MTX -COO-Ag₁₆» (Г)

Сравнивая теоретические спектры КРС, установлено, что для моделей «MTX-COO-Ag₄», «MTX-COO-Ag₈», «MTX-COO-Ag₁₂» разница в спектрах между заряженными и нейтральными системами незначительна. Различия возникали в диапазоне низких частот от 400 см^{-1} до 1000 см^{-1}

¹. В заряженной системе «МТХ-СОО-Аg₄(-2)», проявлялась полоса 713 см⁻¹, характеризующая деформационные внеплоскостные колебания N37-N5. Для модели «МТХ-СОО-Аg₈(-2)» выявлена колебательная мода на 488 см⁻¹, характеризующая колебания фрагмента глутаминовой кислоты: ножничные колебания атомов C12-C13-C15, деформационные маятниковые колебания метильной группы N35-C15-N36 и деформационные колебания обеих карбонильных групп O-C-O. Для модели «МТХ -СОО-Аg₁₂(-2)» выявлен максимум на частоте обратного сдвига 844 см⁻¹, характеризующий колебания фрагмента глутаминовой кислоты: валентные колебания атомов углерода C26-C15 и C21-C12, деформационные маятниковые колебания метильной группы N35-C15-N36, крутильные колебания C12-C13-C15 и ножничные колебания обеих карбонильных групп O-C-O. Отмечено увеличение интенсивности колебания на частоте 476 см⁻¹. Для модели «МТХ-СОО-Аg₁₆» выявлены колебания на частоте сдвига 1517 см⁻¹ и 1542 см⁻¹, при этом для модели «МТХ-СОО-Аg₁₆ (-2)» колебательные полосы смещаются на значения обратного сдвига частот 1512 см⁻¹ и 1538 см⁻¹ соответственно.

6.3. Результаты расчета энергии адсорбции, изменения энтальпии, энтропии и поляризуемости моделей

Ниже представлена таблица со значениями энергии Гиббса метотрексата, кластеров серебра, их комплексов и энергии адсорбции (Таблица 9). Энергия адсорбции также представлена в виде графика для нейтральных и заряженных комплексов (Рисунок 61).

Таблица 9. Энергия адсорбции для МТХ-СОО-Аg_n, при n=4, 8, 12, 16 для нейтральных и заряженных систем

Модель	Энергия Гиббса, кДж/моль	Энергия адсорбции, кДж/моль
МТХ (-2)	-4169484	-
Аg ₄	-1530176	-
Аg ₈	-3060771	-
Аg ₁₂	-4591079	-
Аg ₁₆	-6121475	-
Аg ₄ (+2)	-1529701	-
Аg ₈ (+2)	-3060051	-
Аg ₁₂ (+2)	-4590368	-
Аg ₁₆ (+2)	-6120918	-
МТХ-СОО-Аg ₄	-5699505	-320
МТХ-СОО-Аg ₈	-7229740	-205

MTX -COO-Ag ₁₂	-8760142	-290
MTX -COO-Ag ₁₆	-10290638	-236
MTX -COO-Ag ₄ (-2)	-5699955	-296
MTX -COO-Ag ₈ (-2)	-7230281	-27
MTX -COO-Ag ₁₂ (-2)	-8760752	-190
MTX -COO-Ag ₁₆ (-2)	-10291159	-200

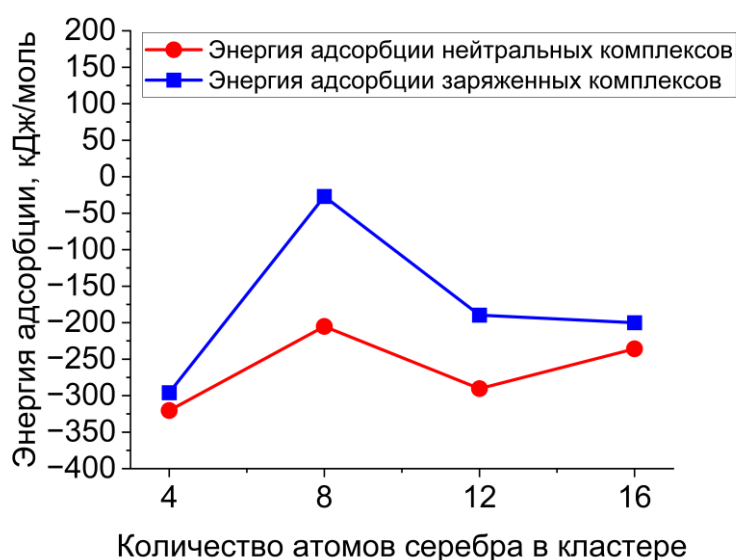


Рисунок 61. Кривые значений энергий адсорбции для MTX-COO-Ag_n, где n=4, 8, 12, 16 для нейтральных (синяя линия) и заряженных (красная линия) систем.

Как видно из Рисунка 61, изменение энергии адсорбции происходило нелинейно. Наименьшую энергию адсорбции имели комплексы с наименьшим количеством атомов серебра Ag₄. Это характерно и для нейтральных, и для заряженных систем. Для моделей с нейтральным зарядом характерны изменения, демонстрирующие как рост, так и уменьшение значений энергии адсорбции в зависимости от размера кластера. Разница между максимальной и минимальной энергией адсорбции в моделях составляла порядка 115 кДж/моль. Для заряженных систем закономерности изменения энергии не было выявлено. Наибольшее значение энергии адсорбции соответствовало модели «MTX-COO-Ag₈(-2)» со значением энергии -27 кДж/моль. Далее наблюдалось уменьшение данного значения до значения -190 кДж/моль для модели «MTX-COO-Ag₁₂(-2)» и -200 кДж/моль для модели «MTX-COO-Ag₁₆(-2)» соответственно.

Был проведен анализ изменений термодинамических величин (Таблица 10 и Рисунок 62) систем метотрексат- $\text{Ag}_{(n)}$, где n — это 4, 8, 12 и 16 атомов серебра в модели.

Таблица 10. Термодинамические параметры и их изменения для моделей MTX-COO-Ag_n , где $n=4, 8, 12, 16$ для нейтральных и заряженных систем

Модель	Энтальпия H , кДж/моль	Энтальпия $\Delta H_{\text{адс}}$, кДж/моль	Энтропия $\Delta S_{\text{адс}}$, Дж/моль·К
MTX-COO-Ag_4	-5699216	-382	-207
MTX-COO-Ag_8	-7229433	-314	-365
MTX-COO-Ag_{12}	-8759778	-368	-262
MTX-COO-Ag_{16}	-10290221	-332	-322
$\text{MTX -COO-Ag}_4(-2)$	-5699677	-364	-227
$\text{MTX -COO-Ag}_8(-2)$	-7229972	-155	-430
$\text{MTX -COO-Ag}_{12}(-2)$	-8760378	-268	-263
$\text{MTX -COO-Ag}_{16}(-2)$	-10290748	-295	-320

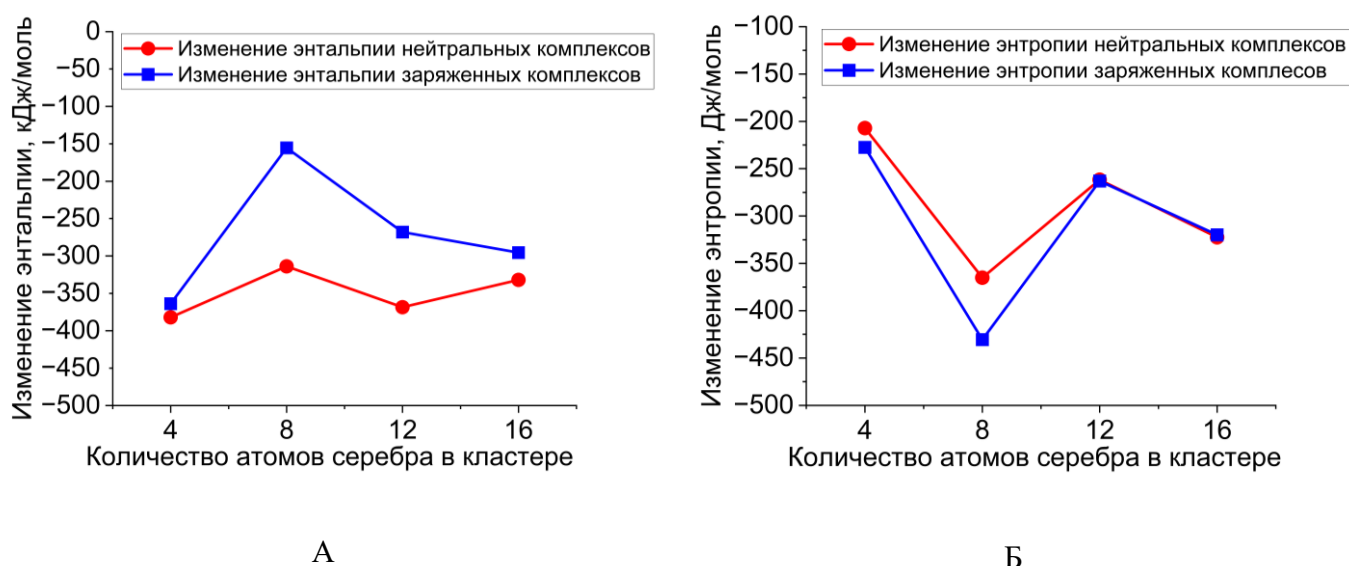


Рисунок 62. Кривые изменения значений энтальпии (А) и энтропии (Б) для моделей MTX-COO-Ag_n , где $n=4, 8, 12, 16$ для нейтральных (синяя линия) и заряженных (красная линия) систем.

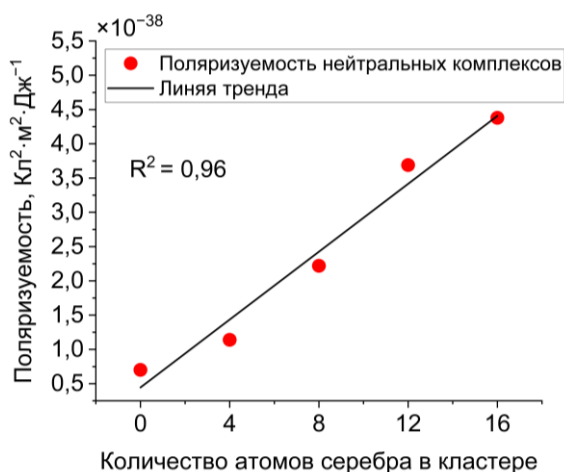
Изменение энтальпии моделей имело отрицательное значение, что свидетельствовало о протекании экзотермической реакции. Изменение энтальпии в моделях происходило нелинейно. Наблюдалось изменение энтальпии без выраженного поведения зависимости значений энтальпии от размера кластера серебра для нейтральных систем. В заряженных системах наблюдался рост значений от -364 кДж/моль до -155 кДж/моль для системы МТХ-СОО-Аg₈(-2), после чего наблюдалось понижение значений до -268 кДж/моль для модели «МТХ-СОО-Аg₁₂(-2)» и -295 кДж/моль для модели «МТХ-СОО-Аg₁₆(-2)». Изменение энтропии ΔS принимало отрицательное значение и изменялось без выраженной зависимости.

Поляризуемость нейтральных и заряженных систем представлена в Таблице 11.

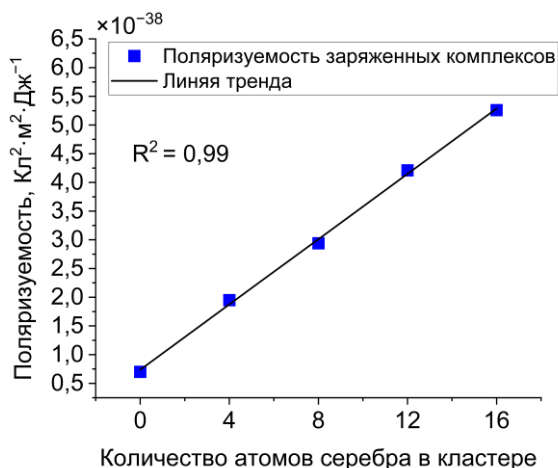
Таблица 11. Поляризуемость для моделей МТХ-СОО-Аg_n, где n=4, 8, 12, 16 для нейтральных и заряженных систем

Модель	Поляризуемость Кл ² ·м ² ·Дж ⁻¹
МТХ-СОО-Аg ₄	1,14·10 ⁻³⁸
МТХ-СОО-Аg ₈	2,22·10 ⁻³⁸
МТХ-СОО-Аg ₁₂	3,69·10 ⁻³⁸
МТХ-СОО-Аg ₁₆	4,38·10 ⁻³⁸
МТХ -СОО-Аg ₄ (-2)	1,95·10 ⁻³⁸
МТХ -СОО-Аg ₈ (-2)	2,94·10 ⁻³⁸
МТХ -СОО-Аg ₁₂ (-2)	4,21·10 ⁻³⁸
МТХ -СОО-Аg ₁₆ (-2)	5,26·10 ⁻³⁸

Результаты сравнительного анализа значений поляризуемости от размера кластера серебра в моделях представлены на Рисунке 63. Установлено, что зависимость между этими параметрами являлась линейной. С увеличением размера кластера на Аg₄ в нейтральных моделях поляризуемость увеличивалась на 9,92·10⁻³⁹ Кл²·м²·Дж⁻¹ (2,48·10⁻³⁹ на 1 атом серебра), а в заряженных моделях на 1,14·10⁻³⁸ Кл²·м²·Дж⁻¹ (2,84·10⁻³⁹ на 1 атом серебра).



А



Б

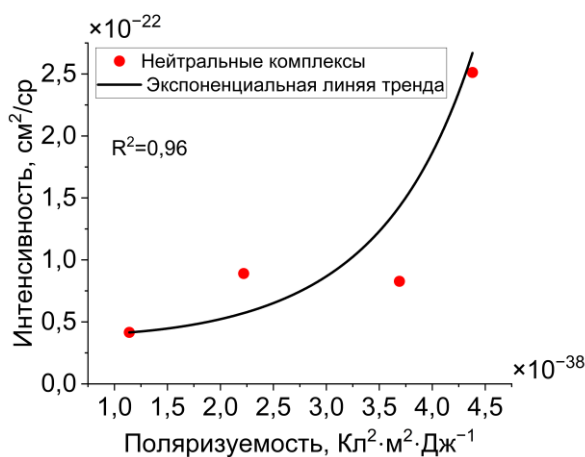
Рисунок 63. Графики зависимости значений полярзуемости от количества атомов серебра в кластере для моделей МТХ-СОО- Ag_n , где $n=4, 8, 12, 16$ для нейтральных (А) и заряженных (Б) систем.

Далее, для прояснения влияния полярзуемости на интенсивность спектра КРС в соответствии с [129] рассчитывалось значение кросс-секции спектра комбинационного рассеяния света $\left(\frac{d\sigma}{d\Omega}\right)$, $\text{см}^2/\text{ср}$ (ср – стерадиан) при условии статической полярзуемости для моделей в соответствии с формулами 19, 20:

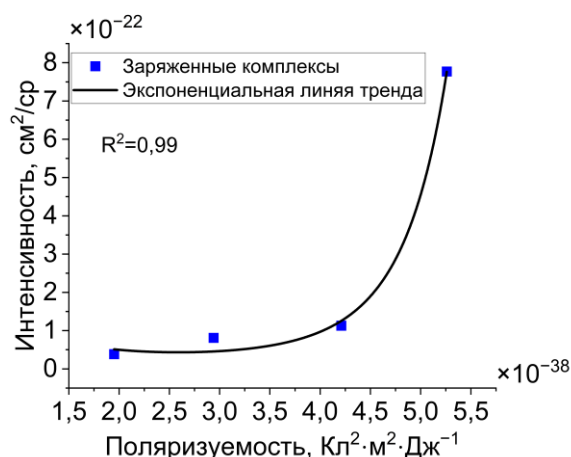
$$\left(\frac{d\sigma}{d\Omega}\right) = \frac{(2\pi)^4}{45} \cdot \frac{h}{8\pi^2 c v_i} \cdot \frac{(v_0 - v_i)^4}{1 - \exp(-hcv_i/kT)} \cdot S_i \quad (19)$$

$$S_i = 45 \left(\frac{d\alpha}{dQ_i}\right)^2 + 7 \left(\frac{d\gamma}{dQ_i}\right)^2 \quad (20)$$

Где S_i — рамановская активность моды, автоматически рассчитанная в программе Gaussian 16W, v_0 — волновое число возбуждающего лазера, 532 нм или 18797 см^{-1} , v_i — волновое число вибрации моды (см^{-1}), T — температура, 298 К, c — скорость света, h — постоянная Планка, k — постоянная Больцмана.



А



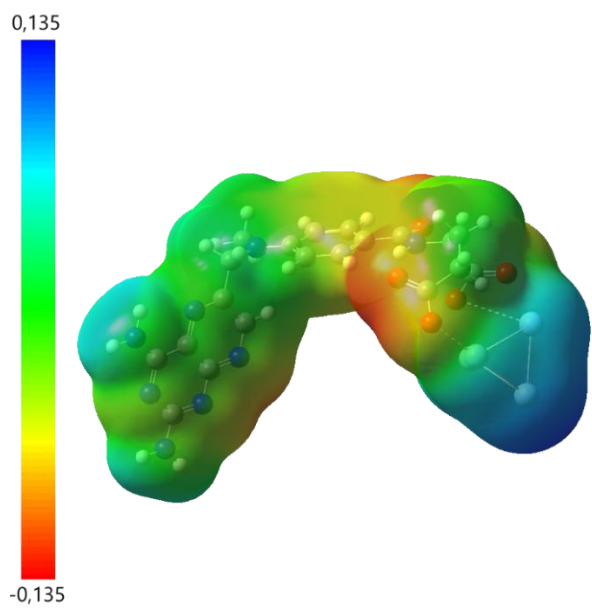
Б

Рисунок 64. Кривые зависимости величины кросс-секции спектра КРС от значения поляризуемости нейтральных (А) и заряженных (Б) систем.

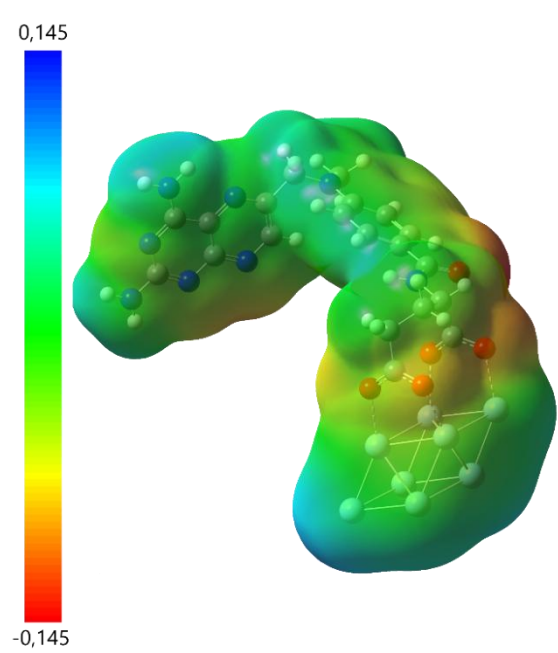
Сравнительный анализ нейтральных и заряженных систем выявил экспоненциальную зависимость интенсивности спектра КРС от значения поляризуемости. При этом, увеличение количества атомов серебра в кластере приводило к увеличению значения поляризуемости в моделях (Рисунок 63) и к увеличению интенсивности в спектрах КРС в моделях

6.4. МЕР моделей «МТХ-СОО- Ag_n » с кластерами разной размерности

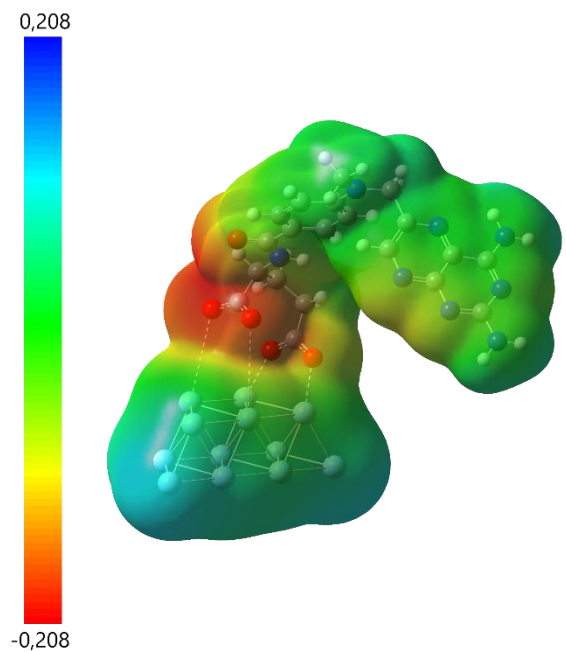
На рисунках 65 и 66 представлены карты распределения МЕР. В нейтральных моделях (Рисунок 65) было выделено несколько областей с отрицательным электростатическим потенциалом: карбоксильные и карбонильные группы метотрексата, а также атомы азота в птеридине. Зоны с положительным значением регистрировались на кластерах серебра и атомах водорода на аминогруппах. В целом, карты нейтральных комплексов демонстрируют контрастное распределение электростатического потенциала.



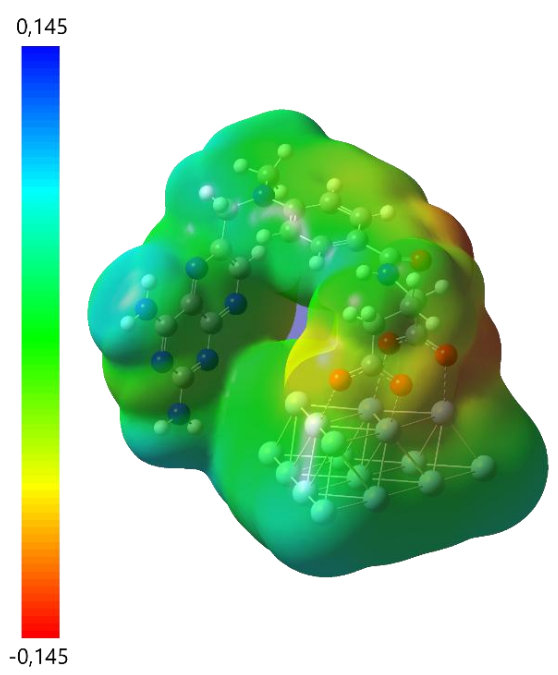
А



Б



В



Г

Рисунок 65. МЕР нейтральных моделей «MTX-COO-Ag₄» (А), «MTX-COO-Ag₈» (Б), «MTX -COO-Ag₁₂» (В), «MTX -COO-Ag₁₆» (Г)

Установлено, что в заряженных моделях (Рисунок 66) за счёт наличия пары электронов зон с выраженным положительным электростатическим потенциалом нет, а зонами с наиболее выраженными отрицательными значениями, как и для нейтральных систем, являлись карбоксильные и карбонильные группы.

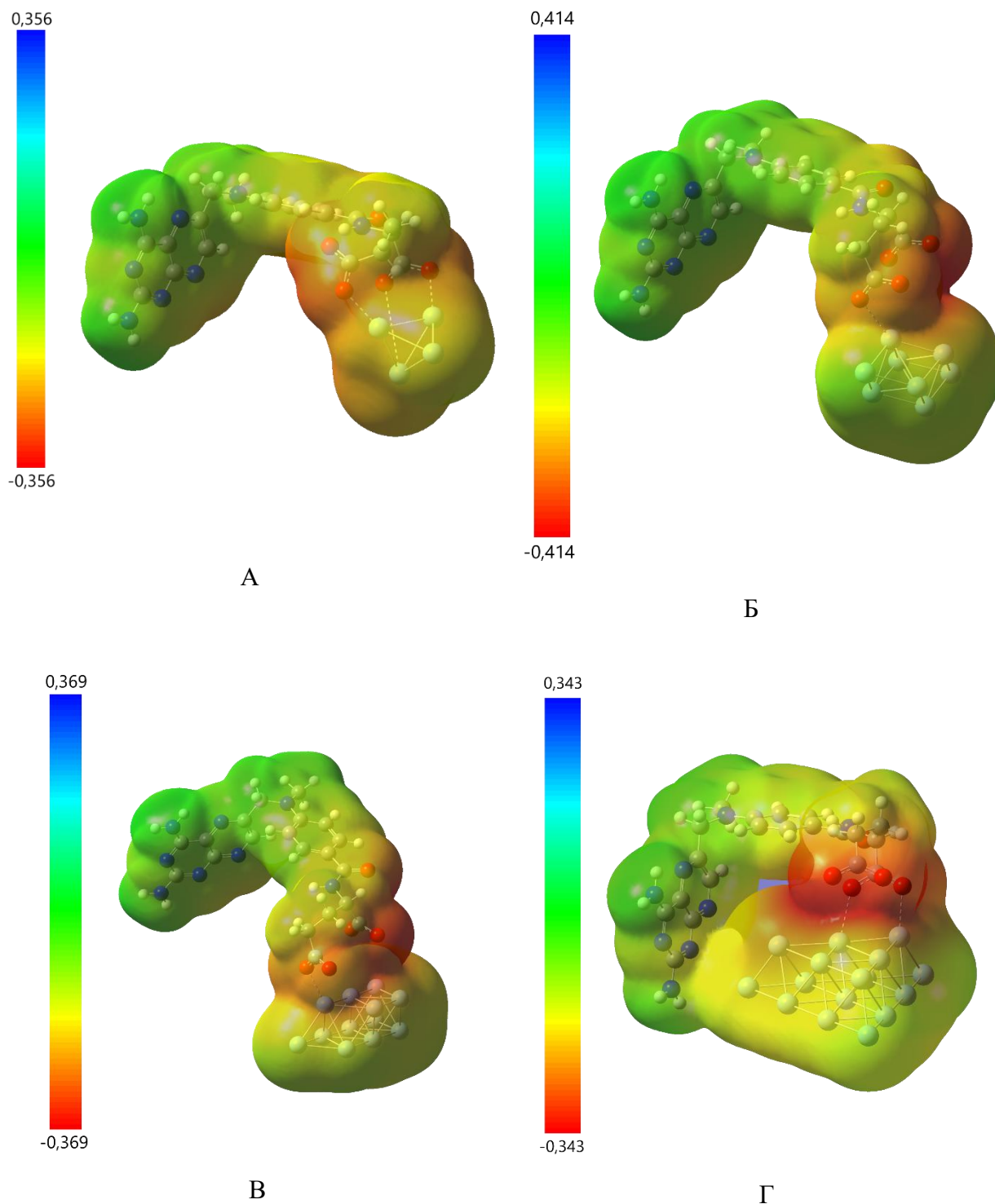


Рисунок 66. МЕР заряженных моделей «MTX-COO-Ag₄ (-2)» (А), «MTX-COO-Ag₈ (-2)» (Б), «MTX -COO-Ag₁₂ (-2)» (В), «MTX -COO-Ag₁₆ (-2)» (Г)

6.5. Расчет ВЗМО и НСМО

В разделе представлены результаты анализа МО для оценки механизма переноса заряда от кластера серебра к молекуле метотрексата. Помимо переноса между ГМО, в этом параграфе рассматривалась возможность переноса между другими МО при возбуждении на различных длинах волн. В предыдущих разделах (раздел 5.7. главы 5) уже демонстрировался перенос заряда для кластера из четырех атомов серебра как для нейтральной молекулы, так и для заряженной. Отмечено, что в нейтральном комплексе с Ag_4 перенос заряда осуществлялся в пределах молекул метотрексата, от фрагмента с бензольным кольцом к птеридину (Рисунок 67А).

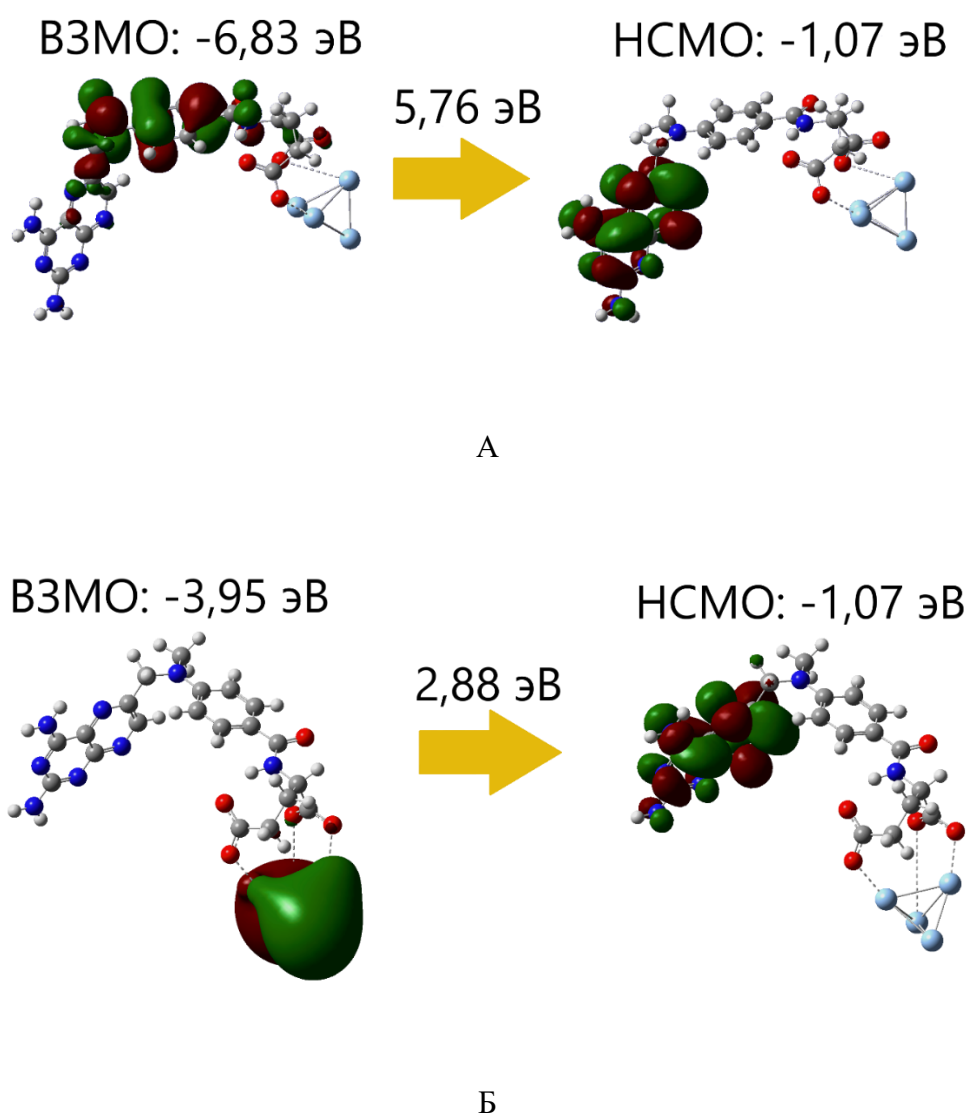


Рисунок 67. ГМО моделей «MTX-COO- Ag_4 » (А) и «MTX-COO- Ag_4 (-2)» (Б)

В заряженном комплексе ВЗМО располагалась вокруг кластера серебра, а НСМО — на птеридине (Рисунок 67Б). При этом перенос заряда между граничащими орбиталями не осуществлялся, поскольку оба фрагмента удалены друг от друга, а сила осциллятора равна нулю.

Также рассматривался случай переноса заряда при возбуждении лазера на длине волны 448 нм (Рисунок 68). Для нейтрального комплекса с Ag_4 при данной длине волны возбуждения не происходило. Для заряженного комплекса этот переход электрона описан в разделе 5.7 главы 5 настоящей диссертации.

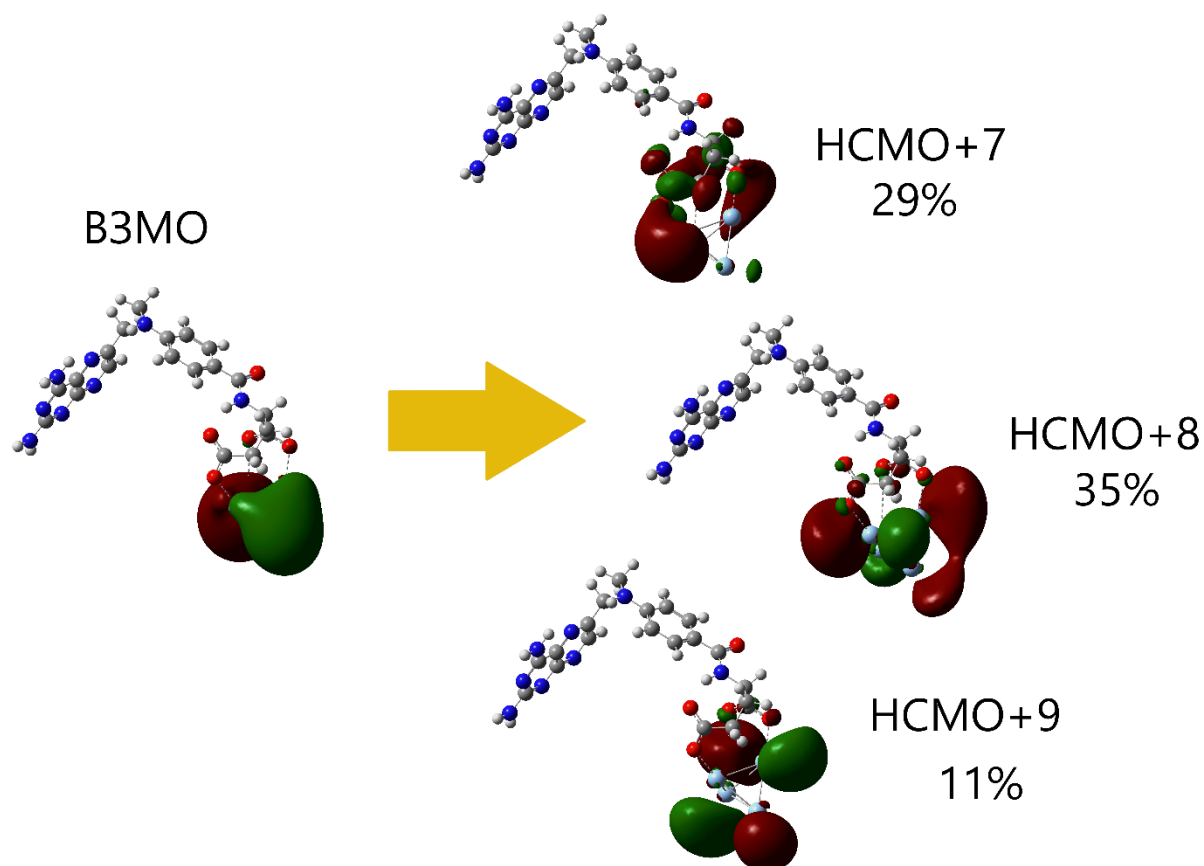


Рисунок 68. Визуализация МО модели «MTX-COO- $Ag_4(-2)$ » при длине волны возбуждения $\lambda=448$ нм.

Для нейтрального и заряженного комплекса в системах с кластером из восьми атомов серебра граничащие орбитали локализованы на кластере серебра (Рисунок 69).

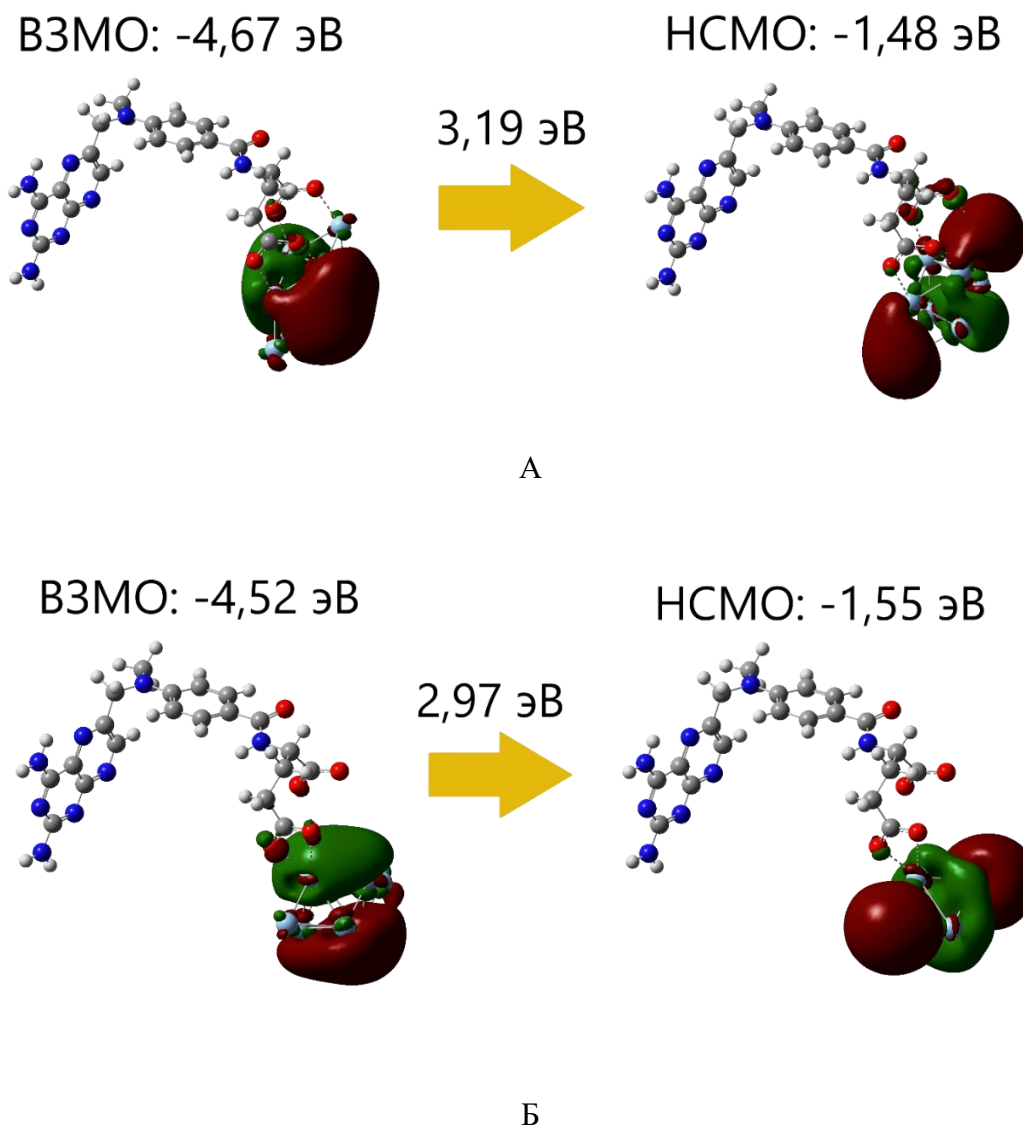


Рисунок 69 ГМО моделей «MTX-COO-Ag₈» (А) и «MTX-COO-Ag₈ (-2)» (Б)

В модели «MTX-COO-Ag₈» возбуждение происходило при длине волны 2208 нм с силой осциллятора $f=0,0143$. В заряженном комплексе перенос между граничными орбиталями осуществлялся при возбуждении на длине волны 2996 нм с силой осциллятора $f=0,0096$. Из данных установлен, что данные переходы маловероятны и их можно отнести к запрещённым. При значении длины волны 402 нм происходило возбуждение с переходом электрона на НСМО+9, НСМО+10 и НСМО+11 (Рисунок 70). Возбуждение происходило при значении энергии 3,08 эВ. Наибольшая вероятность перехода при возбуждении системы осуществлялась на НСМО+9. МО локализована вокруг кластера серебра, а также на карбоксильных группах и бензольном кольце метотрексата. На двух следующих МО локализация больше смещена на молекулу МТХ, при этом вероятность данных переходов составляла 6%-7%. В заряженном комплексе отсутствовали переходы, где бы расположение НСМО было локализовано частично или полностью на молекуле метотрексата, и вероятность такого перехода была выше 1%.

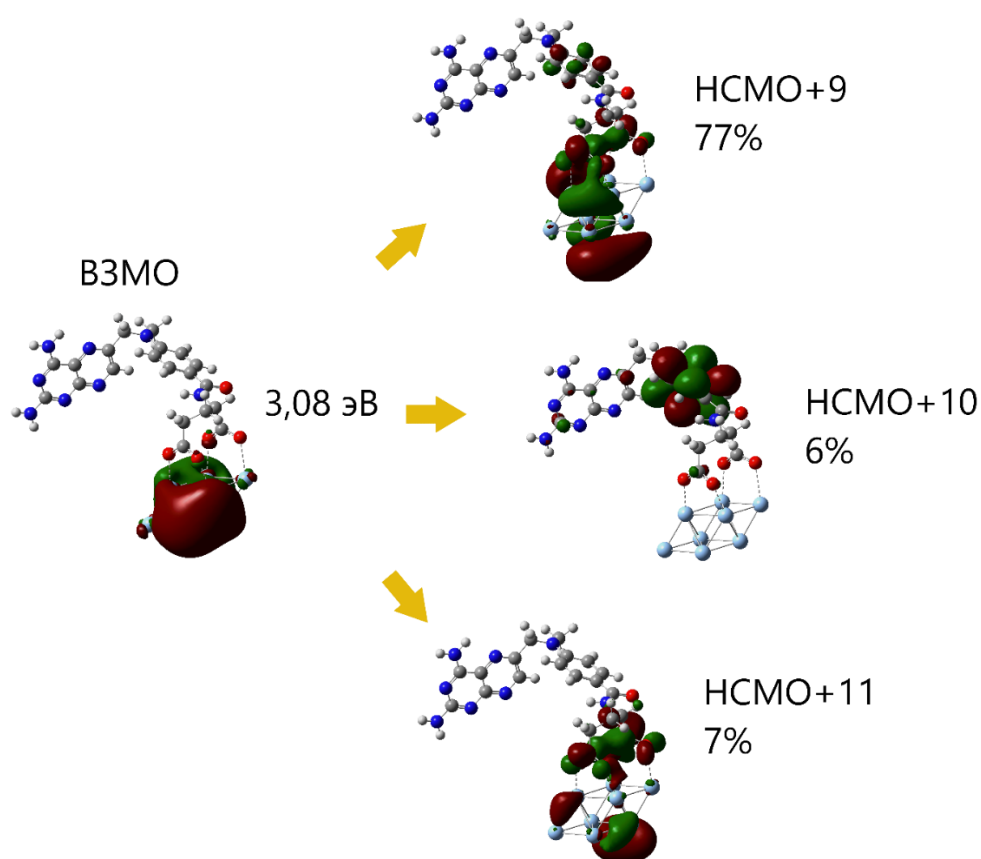
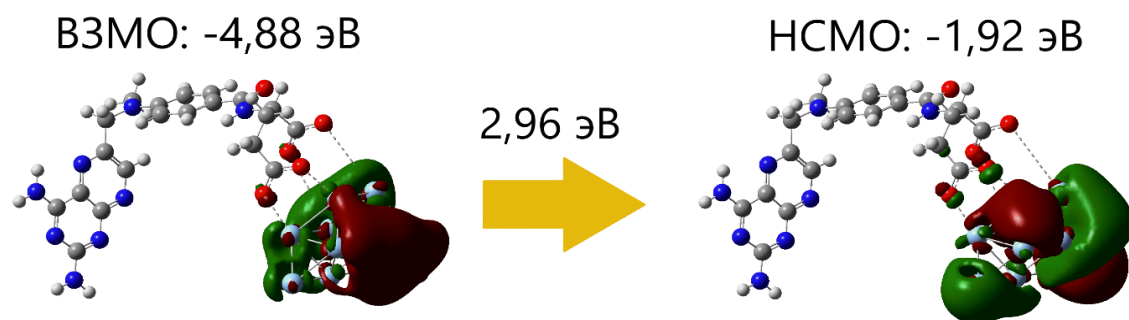


Рисунок 70. Визуализация МО модели «МТХ-СОО-Аg₈» при длине волны возбуждения $\lambda=402$ нм

В моделях с двенадцатью атомами серебра ВЗМО и HСМО локализованы на кластере серебра. В нейтральном комплексе возбуждение происходило при длине волны 2428 нм и с силой осциллятора $f=0,0322$. Возбуждение заряженного комплекса происходило при длине волны 1353 нм и силой осциллятора $f=0,0163$. Как и в предыдущих моделях, данные переходы маловероятны (Рисунок 71).



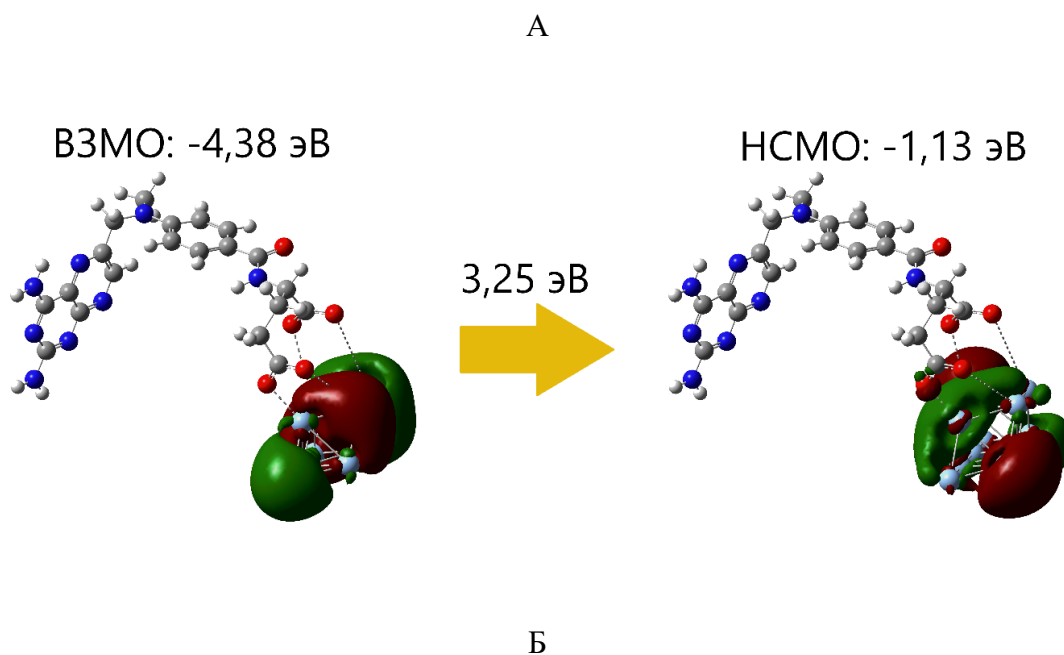


Рисунок 71. ГМО моделей «MTX-COO-Ag₁₂» (А) и «MTX-COO-Ag₁₂ (-2)» (Б)

В модели «MTX-COO-Ag₁₂» перенос заряда не осуществлялся. Для модели «MTX-COO-Ag₁₂ (-2)» перенос заряда реализовался при возбуждении на длинах волн 517 нм (Рисунок 72) и 375 нм (Рисунок 72). При возбуждении системы на длине волны 517 нм происходил перенос с ВЗМО-1 на орбитали НСМО+4, НСМО+5 и НСМО+6. Сила осциллятора при этом равна $f=0,6097$. НСМО+4, НСМО+5 локализованы на кластере серебра, а НСМО+6 локализована на бензольном кольце и амидном фрагменте. Несмотря на возможность перехода с ВЗМО-1 на НСМО+6, вероятность такого перехода составляло 2%.

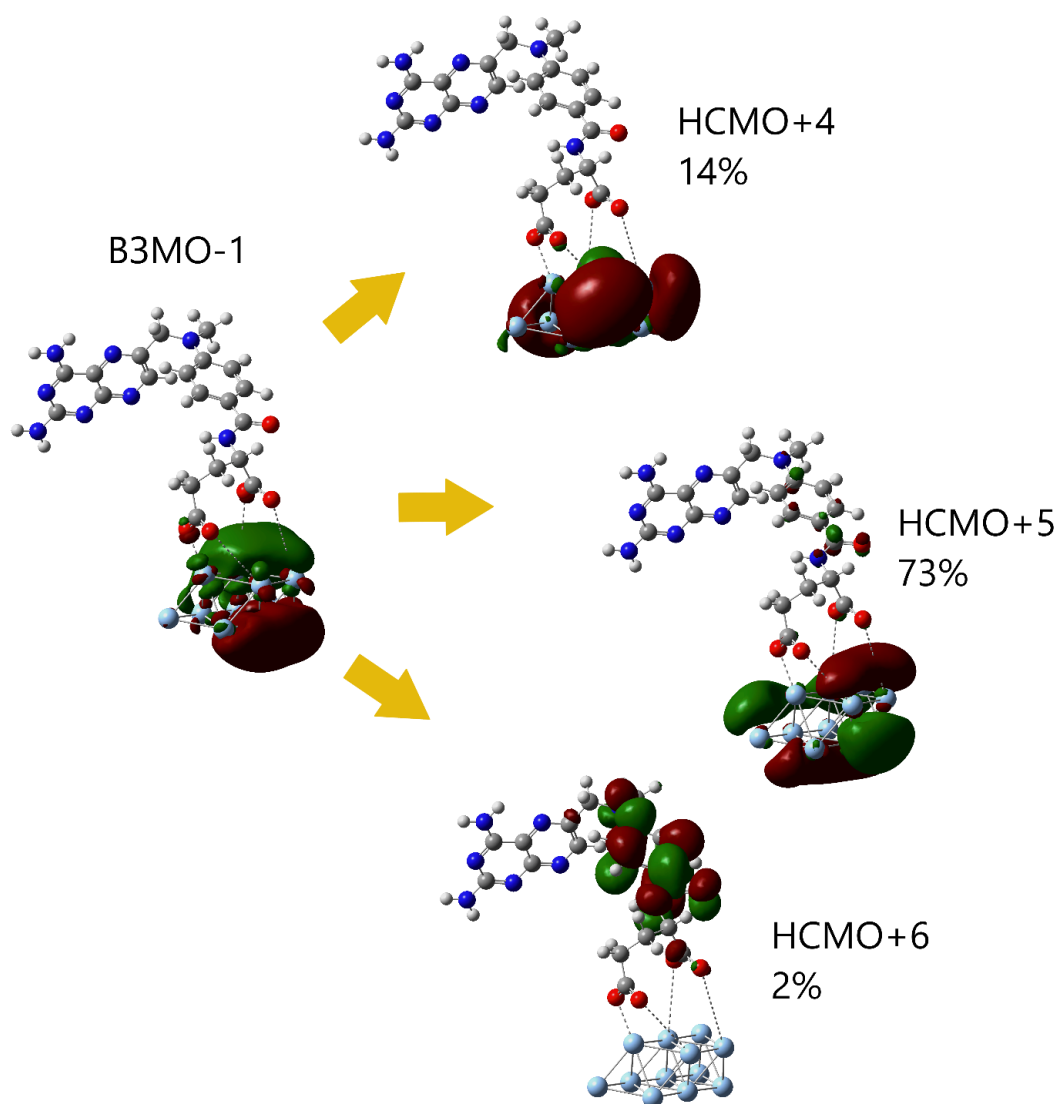


Рисунок 72. Визуализация МО модели «MTX-COO-Ag₁₂» при длине волны возбуждения $\lambda=517$ нм

При длине волны 375 нм переход осуществлялся между ВЗМО и HCMO+13, а также ВЗМО-1 и двумя МО: HCMO+9, HCMO+10. Сила осциллятора при этом равна $f=1,5434$. Переносы на HCMO+9 и HCMO+10 осуществлялись в пределах кластера серебра. При переносе электрона с ВЗМО на HCMO+13, на последней наблюдалась частичная локализация МО на фрагменте молекулы MTX. Вероятность такого переноса составляет 25%

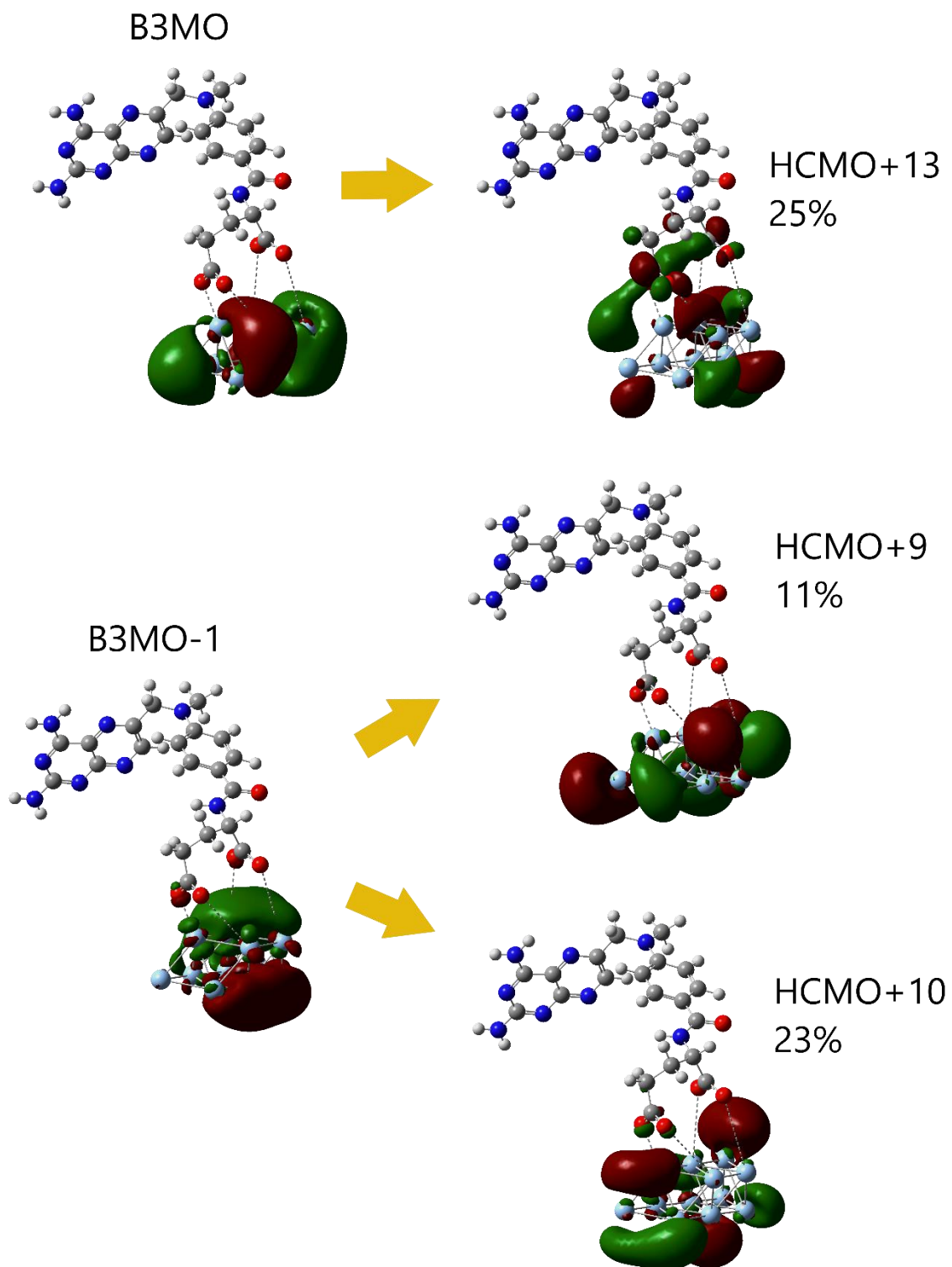


Рисунок 73. Визуализация МО модели «MTX-COO-Ag₁₂» при длине волны возбуждения $\lambda=375$ нм

В системах с шестнадцатью атомами серебра ГМО также локализовались вокруг кластера серебра. В модели «MTX-COO-Ag₁₆» перенос происходил при возбуждении на длине волны 1078

нм, а сила осциллятора $f=0,1701$. А в «МТХ-СОО- $\text{Ag}_{16}(-2)$ » при длине волны 2399 нм и силе осциллятора $f=0,0658$ (Рисунок 74).

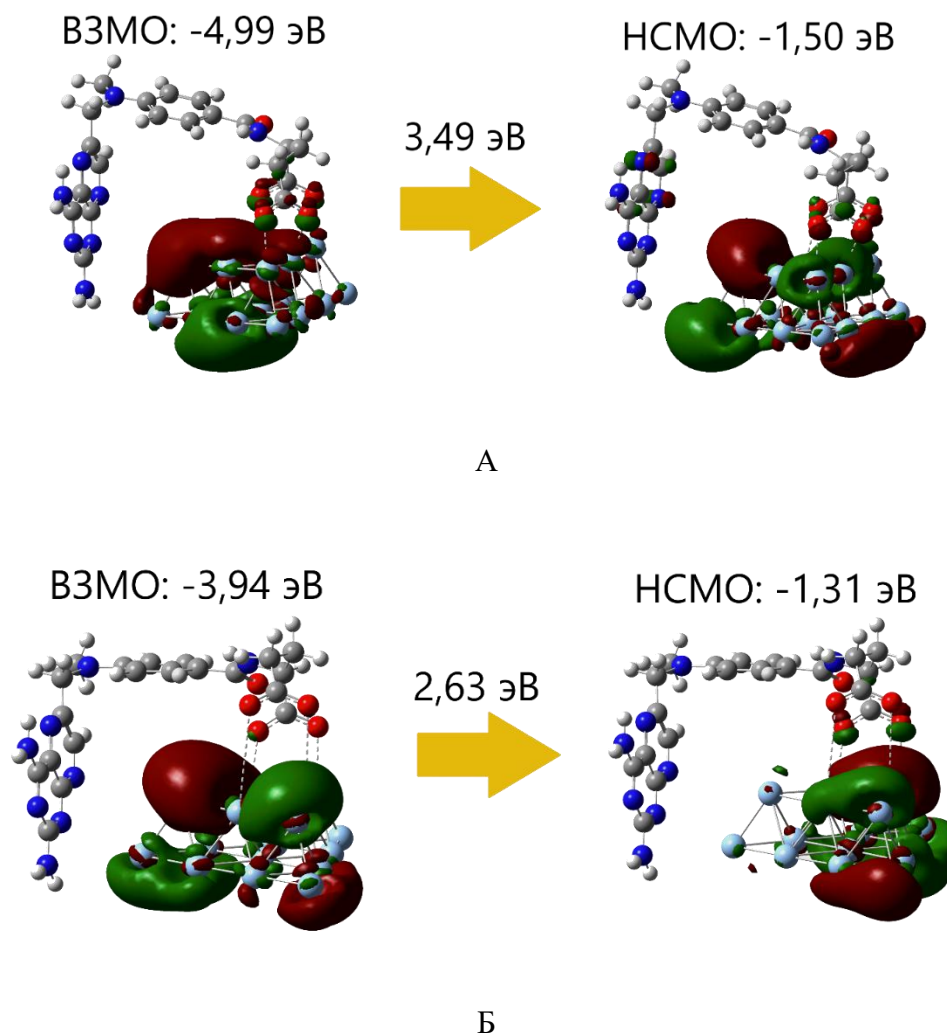


Рисунок 74. ГМО «МТХ-СОО- Ag_{16} » (А) и «МТХ-СОО- $\text{Ag}_{16}(-2)$ » (Б)

В отличие от предыдущих моделей, в «МТХ-СОО- Ag_{16} » обнаружено несколько длин волн, с использованием которых для возбуждения системы, возможен перенос заряда. Как показано на Рисунке 75, донорами электрона для его переноса выступали три МО, локализованные на кластере серебра. Принимающая НСМО+1 расположена в фрагменте метотрексата, а именно вокруг птеридина, что видно на Рисунке 75. НСМО+2 орбиталь локализована на молекуле МТХ, но большая её часть смещена к кластеру серебра.

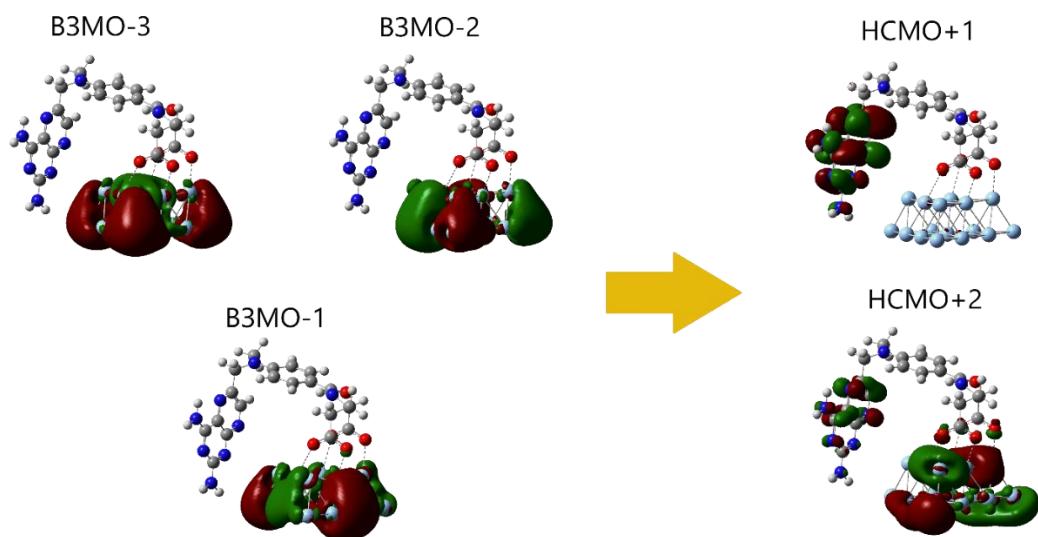


Рисунок 75. МО для модели «MTX-COO-Ag₁₆».

Длины волн, при которых осуществлялось возбуждение, приведены в Таблице 12.

Таблица 12. Длины волн возбуждения, сила осциллятора и вероятность перехода электрона между МО для нейтрального комплекса MTX-COO-Ag₁₆.

Длина волны, нм	Сила осциллятора	МО	Вероятность перехода, %
701	0,3560	«B3MO-2»-«HСМО+1»	2
		«B3MO-2»-«HСМО+2»	13
		«B3MO-1»-«HСМО+1»	10
		«B3MO-1»-«HСМО+2»	61
687	0,3835	«B3MO-2»-«HСМО+1»	9
		«B3MO-2»-«HСМО+2»	53
		«B3MO-1»-«HСМО+1»	3
		«B3MO-1»-«HСМО+2»	17
572	0,1302	«B3MO-2»-«HСМО+1»	3
		«B3MO-2»-«HСМО+2»	12
499	0,8682	«B3MO-3»-«HСМО+1»	9
		«B3MO-3»-«HСМО+2»	52
493	0,1888	«B3MO-3»-«HСМО+2»	5
478	0,2470	«B3MO-3»-«HСМО+2»	3
443	0,8373	«B3MO-3»-«HСМО+2»	8

Несмотря на факт локализации МО на молекуле метотрексата и кластере серебра, перенос заряда в моделях с шестнадцатью атомами маловероятен. Вероятность перехода на НСМО+1 не превышала 10%, а локализация НСМО+2 смещена к кластеру серебра. В заряженном комплексе установлены две волны возбуждения при которых возможен перенос электрона с ВЗМО на НСМО. При значении длины волны 457 нм и силе осциллятора $f=0,0658$ осуществлялся перенос электрона с ВЗМО на НСМО+13, НСМО+14, НСМО+15 (Рисунок 76).

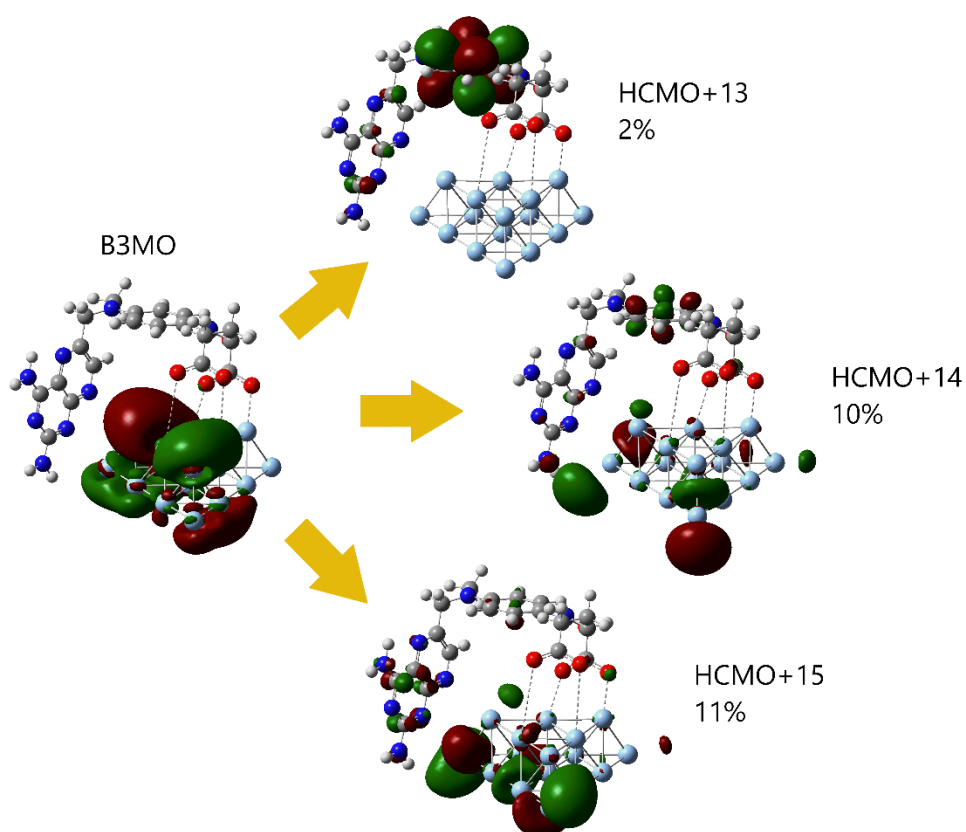


Рисунок 76. Визуализация МО модели «MTX-COO-Ag₁₆ (-2)» при длине волны возбуждения $\lambda=457$ нм.

При длине волны возбуждения 443 нм с силой осциллятора $f=0,5090$ происходил перенос электрона с ВЗМО на НСМО+7 и с ВЗМО-2 на НСМО+1. Вероятность каждого перехода составляла 5% (Рисунок 77).

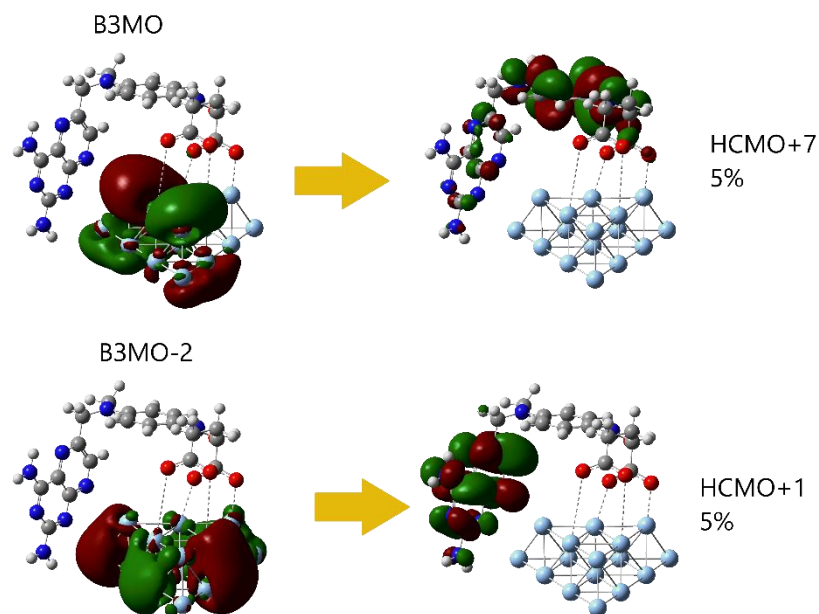


Рисунок 77. Визуализация МО модели «MTX-COO-Ag₁₆ (-2)» при длине волны возбуждения $\lambda=443$ нм.

Заключения по главе 6

По результатам исследований, выполненных в главе 6 диссертации, можно сделать следующие выводы:

- Установлено, что размер кластера серебра влияет на конформацию молекулы метотрексата и её ориентацию относительно поверхности кластера. Это выражается в количестве атомов кислорода, участвующих во взаимодействии с кластером серебра.

- Выявлен факт нековалентного взаимодействия, возникающего между атомами азота птеридина и аминогруппы с атомами серебра для нейтральной системы и атомами азота аминогруппы с атомами серебра для заряженной системы соответственно. Такие взаимодействия можно отнести к Ван-дер-Ваальсовым.

- Показано, что ориентация молекулы МТХ вблизи кластера серебра отражается на форме теоретических спектров КРС. С увеличением размера кластера интенсивность спектральных полос, находящихся в диапазоне $400 - 1000 \text{ см}^{-1}$ возрастала. Это выражено для кластеров с двенадцатью и шестнадцатью атомами серебра. Установлено отсутствие корреляций между изменением размера кластера и энергией адсорбции, значениями изменения энтропии и энтальпии. Была установлена зависимость между значениями размера кластера и поляризуемостью.

- По результатам сравнения ГМО, установлено, что для моделей с восьмью, двенадцатью, шестнадцатью атомами серебра ВЗМО и НСМО локализируются на кластере серебра, что не позволяет осуществить перенос заряда между этими МО.

- Установлено, что для систем с восьмью, двенадцатью и шестнадцатью атомами серебра вероятность переходов между занятыми МО, локализованными на кластерах серебра, и свободными МО на молекуле МТХ не превышала 10%. Для систем МТХ-СОО-Ag₈ (-2) и МТХ-СОО-Ag₁₂ переход не осуществляется из-за вероятности перехода меньше 1%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработаны и построены потенциальные модели взаимодействия метотрексата с поверхностью наночастицы. Определены параметры, подтверждающие реализацию химического механизма усиления ГКРС и влияющие на формирование спектра ГКРС в моделях МТХ-кластер серебра. Выявлен факт изменения спектра ГКРС в зависимости от ориентации молекулы метотрексата при ее связывании с кластером серебра; установлен факт увеличения поляризуемости системы при связывании МТХ с кластером серебра; установлено, что значения энергии адсорбции, изменение энтальпии, а также результаты анализа критических точек, LOL, ELF, NCI и IRI указывают на процесс хемосорбции МТХ на серебро и демонстрируют наличие нековалентного координационного взаимодействия; установлена возможность переноса заряда между МО в системах «МТХ-кластер серебра».
2. Выявлены пути реализации химического механизма ГКРС через взаимодействие МТХ с AgNT на основе сравнения теоретических спектров КРС с экспериментальными спектрами ГКРС, а также на основе полученных теоретических значений энергии адсорбции МТХ на кластер серебра в моделях. Установлено, что взаимодействие в моделях «МТХ-COO-Ag₄»/«МТХ-COO-Ag₄ (-2)» происходит через карбоксильные группы молекулы МТХ. Показано, что такое взаимодействие вносит вклад в результирующий спектр ГКРС в виде полосы на частоте обратного сдвига на 1589 см⁻¹. Установлено, что модели связывания через карбоксильные группы являются наиболее термодинамически выгодными.
3. Установлены закономерности влияния размера кластера серебра на параметры моделей и формирование спектра ГКРС. Установлено, что с увеличением количества атомов серебра в модели увеличивается интенсивность регистрируемых частотных сдвигов в области 400-1000 см⁻¹. Показано отсутствие корреляций между изменением размера кластера и значениями энергии адсорбции, изменением энтропии, энтальпии. Установлено, что с ростом размера кластера экспоненциально увеличивается значение поляризуемости моделей. Показано, что для систем Ag₈, Ag₁₂, Ag₁₆ ВЗМО и НСМО локализуются на кластере серебра, что не позволяет осуществить перенос заряда между этими МО.
4. Экспериментально подтверждены полученные теоретические результаты адсорбции МТХ на поверхность AgNT путем регистрации красного сдвига в спектре поглощения смеси AgNT и МТХ на 4 нм. По данным экспериментального спектра ГКРС выявлена полоса характеристического сдвига частоты 1589 см⁻¹, подтверждающая путь связывания МТХ с AgNT через карбоксильные группы.

Список литературы

1. Recent progresses in machine learning assisted Raman spectroscopy / Y. Qi, D. Hu, Y. Jiang [и др.] // *Advanced Optical Materials*. – 2023. – Т. 11. – № 14. – С. 2203104.
2. Dodo, K. Raman spectroscopy for chemical biology research / K. Dodo, K. Fujita, M. Sodeoka // *Journal of the American Chemical Society*. – 2022. – Т. 144. – № 43. – С. 19651-19667.
3. A comprehensive review on Raman spectroscopy applications / A. Orlando, F. Franceschini, C. Muscas [и др.] // *Chemosensors*. – 2021. – Т. 9. – № 9. – С. 262.
4. Hussain, S. Surface-enhanced Raman scattering of coumarin 343 on silver colloidal nanoparticles / S. Hussain, Y. Pang // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2016. – Т. 166. – С. 121-128.
5. Surface-enhanced Raman scattering sensors for food safety and environmental monitoring / H. Tang, C. Zhu, G. Meng, N. Wu // *Journal of the Electrochemical Society*. – 2018. – Т. 165. – № 8. – С. B3098.
6. Engineering metal oxide semiconductor nanostructures for enhanced charge transfer: fundamentals and emerging SERS applications / V. Rajput, R. K. Gupta, J. Prakash, others // *Journal of Materials Chemistry C*. – 2022. – Т. 10. – № 1. – С. 73-95.
7. Vlček Jr, A. Modeling of charge-transfer transitions and excited states in d6 transition metal complexes by DFT techniques / A. Vlček Jr, S. Zálíš // *Coordination chemistry reviews*. – 2007. – Т. 251. – № 3-4. – С. 258-287.
8. The chemical adsorption effect of surface enhanced Raman spectroscopy of nitrobenzene and aniline using the density functional theory / Q. Wang, S. Lian, C. Guo [и др.] // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2022. – Т. 279. – С. 121428.
9. Plasmonic trimers designed as SERS-active chemical traps for subtyping of lung tumors / X. Zhao, X. Liu, D. Chen [и др.] // *Nature Communications*. – 2024. – Т. 15. – № 1. – С. 5855.
10. Theoretical Procedure for Precise Evaluation of Chemical Enhancement in Molecular Surface-Enhanced Raman Scattering / R. A. Boto, R. Esteban, B. Candelas, J. Aizpurua // *The Journal of Physical Chemistry C*. – 2024. – Т. 128. – № 43. – С. 18293-18304.

11. DFT study of adsorption site effect on surface-enhanced Raman scattering of neutral and charged pyridine–Ag₄ complexes / S. Liu, X. Zhao, Y. Li [и др.] // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2009. – Т. 73. – № 2. – С. 382-387.
12. DFT and TD-DFT Study of the chemical effect in the SERS spectra of piperidine adsorbed on silver colloidal nanoparticles / F. Muniz-Miranda, A. Pedone, M. C. Menziani, M. Muniz-Miranda // *Nanomaterials*. – 2022. – Т. 12. – № 17. – С. 2907.
13. Ultrasensitive SERS detection of antitumor drug methotrexate based on modified Ag substrate / X. Jiang, J. Zhang, L. Xu [и др.] // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2020. – Т. 240. – С. 118589.
14. A sandwich substrate for ultrasensitive and label-free SERS spectroscopic detection of folic acid/methotrexate / J. Yang, X. Tan, W.-C. Shih, M. M.-C. Cheng // *Biomedical microdevices*. – 2014. – Т. 16. – № 5. – С. 673-679.
15. Raman spectroscopy as a potential tool for label free therapeutic drug monitoring in human serum: the case of busulfan and methotrexate / D. R. Parachalil, D. Commerford, F. Bonnier [и др.] // *Analyst*. – 2019. – Т. 144. – № 17. – С. 5207-5214.
16. Quantification of methotrexate in human serum using surface-enhanced Raman scattering—Toward therapeutic drug monitoring / Y. Göksel, K. Zor, T. Rindzevicius [и др.] // *ACS sensors*. – 2021. – Т. 6. – № 7. – С. 2664-2673.
17. Toward SERS-based point-of-care approaches for therapeutic drug monitoring: the case of methotrexate / S. Fornasaro, S. Dalla Marta, M. Rabusin [и др.] // *Faraday Discussions*. – 2016. – Т. 187. – С. 485-499.
18. Methotrexate detection in serum at clinically relevant levels with electrochemically assisted SERS on a benchtop, custom built Raman spectrometer / Y. Goksel, E. Dumont, R. Slipets [и др.] // *ACS sensors*. – 2022. – Т. 7. – № 8. – С. 2358-2369.
19. SERS mapping combined with chemometrics, for accurate quantification of methotrexate from patient samples / P. He, E. Dumont, Y. Göksel [и др.] // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2024. – Т. 305. – С. 123536.
20. Discrimination and quantification of methotrexate in the presence of its metabolites in patient serum using SERS mapping, assisted by multivariate spectral data analysis / G. Soufi, E. Dumont, Y. Göksel [и др.] // *Biosensors and Bioelectronics: X*. – 2023. – Т. 14. – С. 100382.

21. Clinical feasibility of a label-free SERS assay for therapeutic drug monitoring of methotrexate / E. Dumont, G. Soufi, Y. Göksel [и др.] // *Sensing and Bio-Sensing Research*. – 2024. – Т. 44. – С. 100649.
22. Solid-phase extraction coupled to automated centrifugal microfluidics SERS: Improving quantification of therapeutic drugs in human serum / G. Soufi, I. Badillo-Ramírez, L. Seriola [и др.] // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2024. – Т. 266. – С. 116725.
23. LOC-SERS: towards point-of-care diagnostic of methotrexate / I. Hidi, A. Mühlig, M. Jahn [и др.] // *Analytical Methods*. – 2014. – Т. 6. – № 12. – С. 3943-3947.
24. Markina, N. E. Determination of methotrexate in spiked human urine using SERS-active sorbent / N. E. Markina, A. M. Zakharevich, A. V. Markin // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2020. – Т. 412. – № 28. – С. 7757-7766.
25. Markina, N. E. Amplification of SERS Signal of Methotrexate Using Beta-Cyclodextrin Modified Silver Nanoparticles / N. E. Markina, I. Y. Goryacheva, A. V. Markin // *Colloids and Interfaces*. – 2023. – Т. 7. – № 2. – С. 42.
26. An overview of therapeutic anticancer drug monitoring based on surface enhanced (resonance) Raman spectroscopy (SE (R) RS) / C. Li, Z. Ye, Y. Xu, S. E. Bell // *Analyst*. – 2020. – Т. 145. – № 19. – С. 6211-6221.
27. Surface-enhanced Raman spectroscopy in pharmaceutical analysis: from component determination to mechanism research / L. Xia, X. Qi, H. Yu, Y. Li // *Microchimica Acta*. – 2025. – Т. 192. – № 4. – С. 1-20.
28. Monitoring forced degradation of drugs using silica coated AgNPs with surface-enhanced Raman scattering / H. Yilmaz, Z. Cobandede, D. Yilmaz [и др.] // *Talanta*. – 2020. – Т. 214. – С. 120828.
29. Van Mourik, T. Density functional theory across chemistry, physics and biology. Т. 372 / T. Van Mourik, M. Bühl, M.-P. Gaigeot. – The Royal Society Publishing, 2014.
30. Tandon, H. A brief review on importance of DFT in drug design / H. Tandon, T. Chakraborty, V. Suhag // *Res. Med. Eng. Sci.* – 2019. – Т. 7. – № 4. – С. 791-795.
31. Application of DFT calculations in designing polymer-based drug delivery systems: An overview / O. C. Adekoya, G. J. Adekoya, E. R. Sadiku [и др.] // *Pharmaceutics*. – 2022. – Т. 14. – № 9. – С. 1972.

32. Lu, T.-F. Rational design of metal-free organic D- π -A dyes in dye-sensitized solar cells: Insight from density functional theory (DFT) and time-dependent DFT (TD-DFT) investigations / T.-F. Lu, W. Li, H.-X. Zhang // *Organic Electronics*. – 2018. – Т. 59. – С. 131-139.
33. Anchoring groups for dyes in p-DSSC application: insights from DFT / M. Wykes, F. Odobel, C. Adamo [и др.] // *Journal of molecular modeling*. – 2016. – Т. 22. – № 12. – С. 289.
34. Combined statistical physics models and DFT theory to study the adsorption process of paprika dye on TiO₂ for dye sensitized solar cells / M. B. Manaa, N. Issaoui, N. Bouaziz, A. B. Lamine // *Journal of Materials Research and Technology*. – 2020. – Т. 9. – № 2. – С. 1175-1188.
35. Molecular design of donor-acceptor dyes for efficient dye-sensitized solar cells I: a DFT study / R. M. El-Shishtawy, A. M. Asiri, S. G. Aziz, S. A. Elroby // *Journal of molecular modeling*. – 2014. – Т. 20. – № 6. – С. 2241.
36. Marinho, E. S. A DFT study of synthetic drug topiroxostat: MEP, HOMO, LUMO / E. S. Marinho, M. M. Marinho // *Int. J. Sci. Eng. Res.* – 2016. – Т. 7. – № 8. – С. 1264.
37. Saad, F. A. Elaborated molecular docking and DFT/B3LYP studies for novel sulfa drug complexes, spectral and antitumor investigations / F. A. Saad // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2017. – Т. 129. – № 1. – С. 425-440.
38. Investigation of some antiviral N-heterocycles as COVID 19 drug: molecular docking and DFT calculations / M. Hagar, H. A. Ahmed, G. Aljohani, O. A. Alhaddad // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Т. 21. – № 11. – С. 3922.
39. New organosulfur metallic compounds as potent drugs: synthesis, molecular modeling, spectral, antimicrobial, drug likeness and DFT analysis / A. U. Hassan, S. H. Sumrra, M. N. Zafar [и др.] // *Molecular Diversity*. – 2022. – Т. 26. – № 1. – С. 51-72.
40. Importance of the interaction adsorbent–adsorbate in the dyes adsorption process and DFT modeling / I. Aguayo-Villarreal, D. Cortes-Arriagada, C. Rojas-Mayorga [и др.] // *Journal of Molecular Structure*. – 2020. – Т. 1203. – С. 127398.
41. Surface-enhanced Raman scattering and quantum chemical studies of 2-trifluoroacetylpyrrole chemisorbed on colloidal silver and gold nanoparticles: A comparative study / R. Premkumar, S. Hussain, T. Mathavan [и др.] // *Journal of Molecular Liquids*. – 2019. – Т. 290. – С. 111209.

42. SERS and DFT investigations of methyl 4-bromo-1H-pyrrole-2-carboxylate adsorbed on silver and gold substrates: In perspective of biosensor applications / R. Premkumar, S. Hussain, S.-J. Koyambo-Konzara [и др.] // *Journal of Molecular Structure*. – 2021. – Т. 1236. – С. 130272.
43. SERS and DFT studies of 2-(trichloroacetyl) pyrrole chemisorbed on the surface of silver and gold coated thin films: In perspective of biosensor applications / R. Premkumar, S. Hussain, S.-J. Koyambo-Konzara [и др.] // *Journal of Molecular Recognition*. – 2021. – Т. 34. – № 11. – С. e2921.
44. Adsorption and orientation characteristics of 1-methylpyrrole-2-carbonyl chloride using SERS and DFT investigations / R. Premkumar, S. Hussain, N. D. Jayram [и др.] // *Journal of Molecular Structure*. – 2022. – Т. 1253. – С. 132201.
45. Density Functional Theory and Raman Spectroscopy Studies of Adsorption Sites of Au Nanoparticles with Alectinib / C. Guo, X. Gao, Q. Wang [и др.] // *Langmuir*. – 2023. – Т. 39. – № 51. – С. 19048-19055.
46. SERS spectroscopy for the therapeutic N-butyl-2-isonicotinoylhydrazine-1-carboxamide in silver nanocolloids at different concentrations: Experimental and DFT investigations / J. S. Al-Otaibi, Y. S. Mary, Y. S. Mary [и др.] // *Journal of Molecular Structure*. – 2023. – Т. 1277. – С. 134905.
47. Al-Otaibi, J. S. Adsorption of a thione bioactive derivative over different silver/gold clusters—DFT investigations / J. S. Al-Otaibi, Y. S. Mary, Y. S. Mary // *Computational and Theoretical Chemistry*. – 2022. – Т. 1207. – С. 113497.
48. The characteristics of Raman spectroscopy of fenbendazole-gold nanoparticles based on the chemical adsorption effect / S. Lian, X. Gao, C. Song [и др.] // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2021. – Т. 257. – С. 119799.
49. Yao, G. DFT and SERS Study of l-Cysteine Adsorption on the Surface of Gold Nanoparticles / G. Yao, Q. Huang // *The Journal of Physical Chemistry C*. – 2018. – Т. 122. – № 27. – С. 15241-15251.
50. Surface-induced dimerization of 2-thiazoline-2-thiol on silver and gold nanoparticles: A surface enhanced Raman scattering (SERS) and density functional theoretical (DFT) study / R. Chadha, A. Das, S. Kapoor, N. Maiti // *Journal of Molecular Liquids*. – 2021. – Т. 322. – С. 114536.
51. Muniz-Miranda, F. Raman and computational study on the adsorption of xanthine on silver nanocolloids / F. Muniz-Miranda, A. Pedone, M. Muniz-Miranda // *ACS omega*. – 2018. – Т. 3. – № 10. – С. 13530-13537.

52. Can DFT Calculations Provide Useful Information for SERS Applications? / M. Muniz-Miranda, F. Muniz-Miranda, M. C. Menziani, A. Pedone // *Molecules*. – 2023. – Т. 28. – № 2. – С. 573.
53. Experimental and DFT studies of copper nanoparticles as SERS substrates / J. Amador-Martínez, N. Flores-López, A. Hernandez-Martínez [и др.] // *Applied Physics A*. – 2023. – Т. 129. – № 4. – С. 254.
54. Fast and sensitive detection of Procainamide: Combined SERS and DFT modeling studies / N. Mahar, M. Haroon, T. A. Saleh, A. A. Al-Saadi // *Journal of Molecular Liquids*. – 2021. – Т. 343. – С. 117633.
55. Spectroanalytical SERS-based detection of trace-level procainamide using green-synthesized gold nanoparticles / N. Mahar, M. Haroon, T. A. Saleh, A. A. Al-Saadi // *Surfaces and Interfaces*. – 2022. – Т. 31. – С. 102059.
56. Sensitive SERS detection and characterization of procaine in aqueous media by reduced gold nanoparticles / A. A. Al-Saadi, M. Haroon, S. A. Popoola, T. A. Saleh // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2020. – Т. 304. – С. 127057.
57. Pre etched Ag nanocluster as SERS substrate for the rapid quantification of AFB1 in peanut oil via DFT coupled multivariate calibration / Q. Chen, T. Jiao, M. Yang [и др.] // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2020. – Т. 239. – С. 118411.
58. SERS spectra of a bioactive carboximidamide derivative at different concentrations: Experimental and DFT investigations / J. S. Al-Otaibi, Y. S. Mary, Y. S. Mary [и др.] // *Journal of Molecular Structure*. – 2023. – Т. 1276. – С. 134754.
59. Surface-enhanced Raman spectroscopy for detection of fentanyl and its analogs by using Ag-Au nanoparticles / Y. Qin, S. Yin, M. Chen [и др.] // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2023. – Т. 285. – С. 121923.
60. Unveiling the crucial role of chemical enhancement in the SERS analysis of amphetamine–metal interactions on gold and silver surfaces: importance of selective amplification of the narrow interval of vibrational modes / V. Smeliková, I. Kopal, M. Člupek [и др.] // *Analytical Chemistry*. – 2024. – Т. 96. – № 14. – С. 5416-5427.
61. The concentration dependent SERS studies of a bioactive 4-chlorobenzylidene derivative: Experimental and DFT investigations / Y. S. Mary, Y. S. Mary, M. Krátký [и др.] // *Journal of Molecular Liquids*. – 2023. – Т. 381. – С. 121855.

62. Trivedi, D. J. Understanding the chemical contribution to the enhancement mechanism in SERS: Connection with Hammett parameters / D. J. Trivedi, B. Barrow, G. C. Schatz // *The Journal of Chemical Physics*. – 2020. – Т. 153. – № 12.
63. SERS spectra of the pesticide chlorpyrifos adsorbed on silver nanosurface: the Ag₂₀ cluster model / T. C. Ngo, Q. T. Trinh, N. Thi Thai An [и др.] // *The Journal of Physical Chemistry C*. – 2020. – Т. 124. – № 39. – С. 21702-21716.
64. Insight into SERS chemical enhancement mechanism of fungicide thiram adsorbed on silver nanoparticles / D. Q. Dao, D. H. Truong, T. L. A. Nguyen [и др.] // *Journal of Cluster Science*. – 2021. – С. 1-15.
65. SERS chemical enhancement of 2, 4, 5-trichlorophenoxyacetic acid adsorbed on silver substrate / D. Q. Dao, T. C. Ngo, T. T. H. Le [и др.] // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2021. – Т. 125. – № 39. – С. 8529-8541.
66. Sensing Bisphenol A by Means of Surface-Enhanced Raman Spectroscopy and DFT Calculations to Elucidate the Enhancement Mechanism That Dominates the Spectrum / M. L. De Souza, S. Valdivia, J. C. Otero, I. López-Tocón // *Chemosensors*. – 2023. – Т. 11. – № 2. – С. 78.
67. Chemical Enhancement Effect of Icotinib–Au Complex Studied by Combined Density Functional Theory and Surface-Enhanced Raman Scattering / S. Lian, X. Gao, C. Song [и др.] // *Langmuir*. – 2021. – Т. 37. – № 44. – С. 12907-12918.
68. Effects of Au₆ and Au₂₀ Adsorption Sites of Cyromazine–Au Complexes by Raman Spectroscopy and Density Functional Theory / C. Guo, C. Song, Q. Wang [и др.] // *Langmuir*. – 2023. – Т. 39. – № 39. – С. 13968-13975.
69. Si, N. T. Binding mechanism and SERS spectra of 5-fluorouracil on gold clusters / N. T. Si, P. V. Nhat, M. T. Nguyen // *Frontiers in Chemistry*. – 2022. – Т. 10. – С. 1050423.
70. Differentiated adsorption of thiobenzoic acid and thiobenzamide on silver nanoparticles determined by SERS spectroscopy / M. R. López-Ramírez, D. Aranda, I. López-Tocón [и др.] // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2021. – Т. 246. – С. 119048.
71. Investigation of Triadimenol fungicide through DFT-based analysis of FT-IR, Raman, and SERS spectra / B. N. da Silva, L. A. de Melo Bessa, F. C. Marques [и др.] // *Vibrational Spectroscopy*. – 2023. – Т. 129. – С. 103606.

72. Cañamares, M. V. Raman, SERS and DFT analysis of the natural red dyes of Japanese origin alkannin and shikonin / M. V. Cañamares, M. G. Mieites-Alonso, M. Leona // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2022. – T. 265. – C. 120382.
73. Vibrational analysis and concentration dependent SERS study of cefoperazone / S. A.-M. Faur, Z.-R. Tóth, K. Magyari, M. Baia // *Chemosensors*. – 2024. – T. 12. – № 3. – C. 48.
74. Experimental and DFT investigations of SERS Profile of a Bioactive Hydroxybenzamide Derivative / J. S. Al-Otaibi, Y. S. Mary, Y. S. Mary [и др.] // *ChemistrySelect*. – 2023. – T. 8. – № 13. – C. e202204485.
75. Vibrational analysis of α -lipoic acid and its adsorption behavior study by SERS / E. Rusu, K. Magyari, L. Baia, M. Baia // *Journal of Molecular Structure*. – 2022. – T. 1248. – C. 131501.
76. Gellini, C. Adsorption Geometry of Alizarin on Silver Nanoparticles: A Computational and Spectroscopic Study / C. Gellini, M. Macchiagodena, M. Pagliai // *Nanomaterials*. – 2021. – T. 11. – № 4. – C. 860.
77. Pannico, M. SERS spectroscopy for the therapeutic drug monitoring of the anticancer drug 6-Mercaptopurine: Molecular and kinetic studies / M. Pannico, P. Musto // *Applied Surface Science*. – 2021. – T. 539. – C. 148225.
78. Adsorption of dipeptide L-alanyl-L-tryptophan on gold colloidal nanoparticles studied by surface-enhanced Raman spectroscopy / D. Lee, S. Hussain, J. Yeo, Y. Pang // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2021. – T. 247. – C. 119064.
79. SERS-based trace-level quantification of sulindac: spectroscopic and molecular modeling evaluation / M. Haroon, I. Abdulazeez, T. A. Saleh, A. A. Al-Saadi // *Journal of Molecular Liquids*. – 2020. – T. 312. – C. 113402.
80. Surface enhancement Raman spectroscopy and density functional theory study of silver nanoparticles synthesized with D-glucose / A. González F \acute{a} , I. L \acute{o} pez-Corral, R. Faccio [и др.] // *Journal of Raman Spectroscopy*. – 2018. – T. 49. – № 11. – C. 1756-1764.
81. Detection of oxytetracycline in honey using SERS on silver nanoparticles / A. G. F \acute{a} , F. Pignanelli, I. L \acute{o} pez-Corral [и др.] // *TRAC Trends in Analytical Chemistry*. – 2019. – T. 121. – C. 115673.

82. Thermodynamic and spectroscopic characterization of CH₄, CO₂ and NH₃ adsorption on silver nanoclusters via DFT methods / A. A, B. V, J. S. Al-Otaibi [и др.] // *Journal of Nanoparticle Research*. – 2025. – Т. 27. – № 10. – С. 254.
83. Parallel Plate Capacitor Model at the Nanoscale for Stable and Gigantic SERS Activity of the 4-MBA@R-AuNP–4-MBA@R-AuNP System / A. Ghosh, M. Panneerselvam, S. Mondal [и др.] // *ACS Omega*. – 2024. – Т. 9. – № 40. – С. 41504-41520.
84. Tandiana, R. Interaction between organic molecules and a gold nanoparticle: a quantum chemical topological analysis / R. Tandiana, N.-T. Van-Oanh, C. Clavaguéra // *Theoretical Chemistry Accounts*. – 2021. – Т. 140. – № 8. – С. 118.
85. Insights on adsorption properties of a DNA base, guanine on nano metal cages (Ag₂₄/Au₂₄/Cu₂₄): DFT, SERS, NCI and solvent effects / J. S. Al-Otaibi, Y. S. Mary, Y. S. Mary [и др.] // *Journal of Molecular Structure*. – 2023. – Т. 1285. – С. 135541.
86. DFT Investigations on the Interactions Between Pyrimidine Derivatives and Ag/Au/Cu Metal Clusters: Solvation Effects and Reactivity Analysis / J. S. Al-Otaibi, Y. S. Mary, Y. S. Mary [и др.] // *Journal of Cluster Science*. – 2023. – Т. 34. – № 6. – С. 2847-2858.
87. Cluster formation between an oxadiazole derivative with metal nanoclusters (Ag/Au/Cu), graphene quantum dot sheets, SERS studies, and solvent effects / J. S. Al-Otaibi, Y. S. Mary, Y. S. Mary [и др.] // *Structural Chemistry*. – 2023. – Т. 34. – № 3. – С. 867-877.
88. Rajan, M. S. Surface-enhanced Raman spectroscopic sensing of the herbicide alachlor using Au₁₆ nanocluster / M. S. Rajan, R. Thomas // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2025. – Т. 338. – С. 126132.
89. Grimme, S. Accurate description of van der Waals complexes by density functional theory including empirical corrections / S. Grimme // *Journal of computational chemistry*. – 2004. – Т. 25. – № 12. – С. 1463-1473.
90. Karton, A. Good practices in database generation for benchmarking density functional theory / A. Karton, M. T. De Oliveira // *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*. – 2025. – Т. 15. – № 1. – С. e1737.
91. Best-practice DFT protocols for basic molecular computational chemistry / M. Bursch, J. Mewes, A. Hansen, S. Grimme // *Angewandte Chemie*. – 2022. – Т. 134. – № 42. – С. e202205735.

92. Choose Your Level Wisely: Assessing Density Functionals and Dispersion Corrections for Metal Carbonyl Compounds / V. Glitz, V. C. Port, E. Nordlander [и др.] // *Journal of Computational Chemistry*. – 2025. – Т. 46. – № 27. – С. e70245.
93. Tuned CAM-B3LYP functional in the time-dependent density functional theory scheme for excitation energies and properties of diarylethene derivatives / K. Okuno, Y. Shigeta, R. Kishi [и др.] // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. – 2012. – Т. 235. – С. 29-34.
94. Quaternary Ammonium Salts as Supporting Electrolytes in Cathodic Reductions: An Analysis of Their Electrochemical Stability / F. Mast, M. M. Hielscher, E. Plut [и др.] // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2025.
95. Geminal-based strategies for modeling large building blocks of organic electronic materials / P. Tecmer, M. Gałyńska, L. Szczuczko, K. Boguslawski // *The Journal of Physical Chemistry Letters*. – 2023. – Т. 14. – № 44. – С. 9909-9917.
96. Lu, T. Simple, efficient, and universal energy decomposition analysis method based on dispersion-corrected density functional theory / T. Lu, Q. Chen // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2023. – Т. 127. – № 33. – С. 7023-7035.
97. Gray, M. Comment on “Benchmarking basis sets for density functional theory thermochemistry calculations: why unpolarized basis sets and the polarized 6-311G family should be avoided” / M. Gray, P. E. Bowling, J. M. Herbert // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2024. – Т. 128. – № 36. – С. 7739-7745.
98. Seuret-Hernández, H. Y. A DFT study of the adsorption and surface enhanced Raman spectroscopy of pyridine on Au₂₀, Ag₂₀, and bimetallic Ag₈Au₁₂ clusters / H. Y. Seuret-Hernández, A. Gamboa-Suaréz, C. Morera-Boado // *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. – 2022. – Т. 115. – С. 108234.
99. Seuret-Hernández, H. Y. DFT Study of the Adsorption and SERS of Pyridine on M₁₀N₁₀ (M, N= Cu, Ag) Tetrahedral Clusters / H. Y. Seuret-Hernández, C. Morera-Boado // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2023. – Т. 127. – № 32. – С. 6697-6710.
100. SERS-Based Sensor Using Subnanometric Copper–Silver Mixed Clusters Ag (8–n) Cu_n (n= 0–8) for Pyridine: A DFT Study / D. H. Truong, T. L. A. Nguyen, T. C. Ngo, D. Q. Dao // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2024. – Т. 128. – № 15. – С. 2948-2959.

101. Hariharan, A. SERS of norepinephrine: A computational and experimental study / A. Hariharan, P. Vadlamudi // *Materials Today Communications*. – 2021. – Т. 27. – С. 102429.
102. Hariharan, A. SERS of Epinephrine: A computational and experimental study / A. Hariharan, P. Vadlamudi // *Journal of Molecular Structure*. – 2021. – Т. 1246. – С. 131163.
103. Designing of surface chemical enhanced Raman AgCu and AuCu clusters: Density functional theory / L. Zhang, R. Hu, C. Li [и др.] // *Chemical Physics Letters*. – 2023. – Т. 829. – С. 140739.
104. Structural and vibrational properties of In_n (n= 2–20) clusters: a density functional theory (DFT) and SERS study / R. B. Hurtado, Y. Delgado-Beleño, C. Martínez-Nuñez [и др.] // *Applied Physics A*. – 2022. – Т. 128. – № 4. – С. 265.
105. Theoretical SERS study of the strength and suitability of Cu₁₂ nanostar for SERS: Complete theoretical studies, coinage metal SM₁₂ comparisons, benzothiazole (BTH) adsorbent / J. S. Al-Otaibi, Y. S. Mary, Y. S. Mary [и др.] // *Computational and Theoretical Chemistry*. – 2022. – Т. 1217. – С. 113889.
106. Evidence of cluster formation of pyrrole with mixed silver metal clusters, Ag_x-My (x= 4, 5, y= 2/1 and M= Au/Ni/Cu) using DFT/SERS analysis / J. S. Al-Otaibi, Y. S. Mary, Y. S. Mary, R. Thomas // *Computational and Theoretical Chemistry*. – 2022. – Т. 1208. – С. 113569.
107. Zozulya, A. A review for DFT in chemical mechanism of SERS studies / A. Zozulya, A. Zyubin, I. Samusev // *Royal Society Open Science*. – 2025. – Т. 12. – № 6.
108. Experimental High-Resolution Observation of the Truncated Double-Icosahedron Structure: A Stable Twinned Shell in Alloyed Au–Ag Core@ Shell Nanoparticles / R. Mendoza-Cruz, J. P. Palomares-Báez, S. M. López-López [и др.] // *Nano Letters*. – 2024. – Т. 24. – № 14. – С. 4072-4081.
109. Plasmonic twinned silver nanoparticles with molecular precision / H. Yang, Y. Wang, X. Chen [и др.] // *Nature communications*. – 2016. – Т. 7. – № 1. – С. 12809.
110. Firoozi, A. Effects of geometry and size of noble metal nanoparticles on enhanced refractive index sensitivity / A. Firoozi, R. Khordad, H. Rastegar Sedehi // *Applied Physics A*. – 2022. – Т. 128. – № 12. – С. 1074.
111. Altaf, A. A. Spectral calculations with DFT / A. A. Altaf, S. Kausar, A. Badshah // *Density Functional Calculations: Recent Progresses of Theory and Application*. – 2018. – Т. 101.

112. Lu, T. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer / T. Lu, F. Chen // *Journal of computational chemistry*. – 2012. – Т. 33. – № 5. – С. 580-592.
113. Lu, T. A comprehensive electron wavefunction analysis toolbox for chemists, Multiwfn / T. Lu // *The Journal of chemical physics*. – 2024. – Т. 161. – № 8.
114. De Proft, F. Conceptual and computational DFT in the study of aromaticity / F. De Proft, P. Geerlings // *Chemical reviews*. – 2001. – Т. 101. – № 5. – С. 1451-1464.
115. Theoretical investigation of some transition metal sulfides nanomaterials: CDFT approach / P. Ranjan, B. Solanki, T. Chakraborty, R. Carbó-Dorca // *Theoretical Chemistry Accounts*. – 2023. – Т. 142. – № 4. – С. 39.
116. Ranjan, P. Computational insight of repurpose drug for treatment of COVID-19: a CDFT approach / P. Ranjan, T. Chakraborty // *Theoretical Chemistry Accounts*. – 2023. – Т. 143. – № 1. – С. 7.
117. A facile strategy for the synthesis of silver nanostructures with different morphologies / W. Zhang, G. Hu, W. Zhang [и др.] // *Materials Chemistry and Physics*. – 2019. – Т. 235. – С. 121629.
118. Cheng, C.-S. Organic vapour sensing using localized surface plasmon resonance spectrum of metallic nanoparticles self assemble monolayer / C.-S. Cheng, Y.-Q. Chen, C.-J. Lu // *Talanta*. – 2007. – Т. 73. – № 2. – С. 358-365.
119. Koushki, E. Effect of conjugation with organic molecules on the surface plasmon resonance of gold nanoparticles and application in optical biosensing / E. Koushki // *RSC advances*. – 2021. – Т. 11. – № 38. – С. 23390-23399.
120. Strategies in improving sensitivity of colorimetry sensor based on silver nanoparticles in chemical and biological samples / H. I. Badi'ah, D. K. Ummah, N. N. T. Puspaningsih, G. Supriyanto // *Indonesian Journal of Chemistry*. – 2022. – Т. 22. – № 6. – С. 1705-1721.
121. Le Ru, E. Principles of Surface-Enhanced Raman Spectroscopy: and related plasmonic effects / E. Le Ru, P. Etchegoin. – Elsevier, 2008.
122. Планарный наноструктурированный сенсор на основе поверхностного плазмонного резонанса для определения метотрексата в плазме крови человека / Зюбин А.Ю., Зозуля А.С., Рафальский В.В., [и др.]. – 2024.

123. Sers-based methodology for nanomolar methotrexate concentration detection for clinics / E. A. Demishkevich, S. A. Stefanova, A. Y. Zyubin [и др.] // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2025. – Т. 331. – С. 125801.
124. Experimental and DFT approaches to the physico-chemical properties of methotrexate silver clusters / A. S. Zozulya, A. Y. Zyubin, E. A. Demishkevich, I. G. Samusev // *New Journal of Chemistry*. – 2026.
125. Hussein, H. A. A DFT study of structural-stability, Mulliken charges, MEP, FMO, and NLO properties of trans alkenyl substituted chalcones conformers: theoretical study / H. A. Hussein // *Structural Chemistry*. – 2023. – Т. 34. – № 6. – С. 2201-2223.
126. Study of heteroatom-doped graphene properties using DFT/TD-DFT, QTAIM, NBO, and NCI calculations / I. Boudjahem, A. Nemamcha, H. Moumeni, N. Brahimi // *Structural Chemistry*. – 2025. – Т. 36. – № 3. – С. 947-974.
127. Rekha, T. N. Spectroscopic and structural study of adsorption of benzene on silver using DFT / T. N. Rekha, B. J. M. Rajkumar // *Journal of Computational Electronics*. – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 729-740.
128. Thuéry, P. AgI and PbII as additional assembling cations in uranyl coordination polymers and frameworks / P. Thuéry, J. Harrowfield // *Crystal Growth & Design*. – 2017. – Т. 17. – № 4. – С. 2116-2130.
129. A DFT Investigation of Surface-Enhanced Raman Scattering of Adenine and 2'-Deoxyadenosine 5'-Monophosphate on Ag₂₀ Nanoclusters / X. Lang, P. Yin, T. You [и др.] // *ChemPhysChem*. – 2011. – Т. 12. – № 13. – С. 2468-2475.