

С. А. Пешков (к.х.н., доц.), Е. А. Кунавина (к.х.н., доц.),
Т. В. Левенец (к.х.н., доц.), К. А. Казаев (асп.)

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АЛКИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3,4-ДИГИДРОХИНОКСАЛИН-2(1H)-ОНА

Оренбургский государственный университет, кафедра химии
460018, г. Оренбург, пр. Победы 13; e-mail: peshkov.sergey@internet.ru

S. A. Peshkov, E. A. Kunavina, T. V. Levenets, K. A. Kazaev

QUANTUM-CHEMICAL ANALYSIS OF ALKYL DERIVATIVES OF 3,4-DIHYDROQUINOXALIN-2(1H)-ONE

Orenburg State University

13, Prospekt Pobedy Str., Orenburg, 460018, Russia; e-mail: peshkov.sergey@internet.ru

Рассматриваются проблемы выбора метода и базиса для оптимизации соединений исследуемого ряда 3-[2'-алкил-2'-оксоэтилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-онов с помощью квантово-химических программ, а также приводятся, рассчитанные с помощью выбранного приближения, термодинамические данные. Воспроизводимость параметров расчета доказана на основе сравнения практических ЯМР и ИК-спектров с теоретическими. Ввиду отсутствия термодинамической информации для синтезируемых веществ, в качестве тестовых систем использовались соединения, принимающие участие в их синтезе. Доказано, что хорошие термодинамические показатели, в сравнении с экспериментом, получаются при использовании приближения *PBE/jorge-dzp*. Показана величина влияния молекул растворителя на энтальпии образования соединений по двум моделям: в форме континуальной модели и физического учета молекул воды. При использовании любой модели немного повышается теоретическая энтальпия образования, однако использование «физических» молекул воды в расчете приводит к большим значениям, но не сильно отличающимся от континуальной модели IEFPCM-SMD. Предложен механизм растворимости алкильных производных 3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она. Рассчитаны энергии диссоциации пяти представителей исследуемого ряда веществ. Предложен способ использования, полученных теоретически, значений ΔG_{aq} и $\ln K_{sp}$, как относительных показателей показывающих растворимость в ряду гомологов, что очень важно при исследовании механизма связывания с молекулами белков, поскольку такие реакции протекают в водной среде.

Ключевые слова: квантово-химический расчет; производные 3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она; спектральный анализ; энергия диссоциации.

The article discusses the problems of choosing a method and basis for the optimization of compounds of the series 3-[2'-alkyl-2'-oxoethylidene]-3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-ones using quantum-chemical programs, approximation of thermochemical data. The reproducibility of the calculation parameters has been proven by comparing practical NMR and IR spectra with theoretical ones. Due to the lack of thermochemical information for the synthesized substances, compounds participating in their synthesis were used as test systems. It has been proven that good thermodynamic performance, in comparison with experiment, is obtained using the *PBE/jorge-dzp* approximation. The magnitude of the influence of solvent molecules on the enthalpies of formation of compounds is shown according to two models: in the form of a continual model and a discrete approach. When using any model, the value of the theoretical enthalpy of formation increases slightly, however, the use of «physical» water molecules in the calculation leads to higher values, but not much different from the results obtained using the IEFPCM-SMD continuum model. Solubility is thought to be related to the dissociation of a proton at the amino group position. The dissociation energies of five representatives of the investigated series of substances are calculated. A method is proposed for using the theoretically obtained values of ΔG_{aq} and $\ln K_{sp}$ as relative indicators showing solubility in a series of homologues, which is very important when studying the mechanism of binding to protein molecules, since such reactions occur in an aqueous medium.

Key words: derivatives of 3,4-dihydroquinoxalin-2 (1H) -one; dissociation energy; quantum-chemical calculation; spectral analysis.

Дата поступления 13.09.21

Производные хиноксалина составляют достаточно большую группу гетероциклических органических соединений и проявляют широкий спектр биологической активности — антибактериальную, противовирусную, противораковую, инсектицидную ^{1, 2}. Механизм действия этих препаратов обусловлен их способностью вызывать глубокие структурные изменения в цитоплазме микроорганизмов и нарушать биосинтез ДНК. Помимо этого, известно их применение в качестве красителей, эффективных электролюминесцентных материалов, органических проводников, ДНК-связывающих агентов ^{3, 4}. Можно с уверенностью сказать, что синтез новых представителей этого класса соединений и исследование их биологической активности остается актуальной задачей.

Ранее был осуществлен синтез 3-[2-оксопропилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она двухстадийным и tandemным способами. Структура соединения подтверждена спектральными методами анализа ⁵. При нормальных условиях образующиеся соединения находятся в твердом состоянии.

В данной статье рассматриваются проблемы выбора метода и базиса для оптимизации свойств соединений исследуемого ряда 3-[2'-алкил-2'-оксоэтилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-онов. Теоретические данные, полученные в выбранном приближении, будут использованы для идентификации получаемых соединений и последующего молекулярного докинга. Расчет взаимодействия молекул белков или их упрощенных аналогов с 3-[2'-алкил-2'-оксоэтилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-онами по модели QM/MM+ ⁶ или ONIOM позволит определить силу и механизм связывания их с белками и оценить биологическую активность. Предварительный прогноз биологической активности может освободить исследователей от нерационального синтеза заведомо неэффективных противомикробных препаратов, что значительно ускоряет и удешевляет их поиск.

Материалы и методы

Основной проблемой квантово-химических расчетов является учет корреляционной энергии. Прямые расчеты почти всегда дают неудовлетворительные результаты. Более точным можно назвать гомодесмический подход ^{7, 8}. В нашей работе из-за сложности выбранных систем мы не можем использовать такой способ расчета. В целом точность получаемых значений энер-

гий зависит от выбора базиса. Наиболее точные значения можно получить, используя базисные наборы, состоящие из натуральных атомных орбиталей. Очевидно, что даже на таких небольших системах, как производные хиноксалина, расчет на обычном компьютере может занять длительное время, либо потребуются использование большого кластера. В то же время, при использовании малых базисных наборов увеличится погрешность при вычислении относительных значений. Поэтому вначале были проведены расчеты молекул, входящих в реакцию образования диметиллоксалата — они подобны молекулам, участвующим в реакции образования хиноксалинов (схема 1), но имеют меньший размер. Эти расчеты применялись для установления функционала и базиса, при использовании которых наиболее точно воспроизводились термодинамические показатели, полученные в эксперименте. Вычисления проводили с использованием двух методов: теории самосогласованного поля и теории функционала плотности.

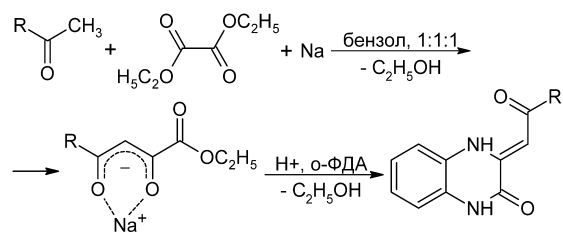


Схема 1. Синтез 3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-онов

Для проверки было выбрано пять базисных наборов: *jorge-dzp* ⁹, *cc-pvdz*, *aug-cc-pvdz*, *6-311++G(2d,2p)*, *6-31++G***. Все базисы, за исключением *cc-pvdz*, *aug-cc-pvdz*, являются валентными и хорошо оптимизированы для расчетов по методу Хартри-Фока. Наборы были выбраны таким образом, чтобы в них постепенно увеличивалось количество базисных функций, и, как следствие, росли сложность и точность расчета. Расчет проводили по формулам ⁸:

$$H_{298}^{\theta} = E_{total} + ZPE + TC,$$

где E_{total} — полная энергия системы;
 ZPE — энергия нулевых колебаний;
 TC — термическая поправка.

$$H_{298}^{\theta} = \sum H_{продуктов} - \sum H_{исходных}.$$

Результаты и обсуждение

Выбор базиса. Экспериментальных данных энтальпии образования диметилового эфира этандиовой кислоты реакцией этерификации метанола и щавелевой кислоты в жидкой фазе найти не удалось. В газовой фазе энергия образования равна (-709 ± 1) кДж/моль, по разным источникам ^{10–12}. Однако есть термодинамические данные реакции гидролиза диметиллоксалата (схема 2), в которой изменение энтальпии равно 17.428 ± 0.065 кДж/моль ¹². Эти значения и были взяты для сравнения реакции, представленной на схеме 1.

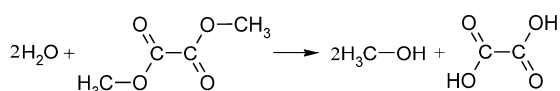


Схема 2. Гидролиз диметиллоксалата

Наиболее близкое к экспериментальному значение энтальпии образования было получено при использовании корреляционно-согласованного базисного набора *cc-pvdz*. Однако базисный набор, разработанный группой ученых Francisco, Elias, Jorge (*jorge-dzp*), для текущих расчетов почти не уступает в точности, но значительно превосходит по скорости

cc-pvdz. Расчеты с использованием базисных наборов, разработанных Поплом, дают немного завышенные результаты (табл. 1). Скорость расчета и сходимость в задачах оптимизации молекул для этих базисов превосходят все используемые, но энергия образования диметиллоксалата, относительно экспериментальных значений, по результатам расчета, отличается на 90%, поэтому базисные наборы *6-311++G (2d,2p)*, *6-31++G*** для оптимизации производных 3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она в дальнейшем не применялись.

Оптимизация молекул производилась условно в газовой фазе, но реакция гидролиза идет в водной среде. Очевидно, что учет молекул растворителя может повлиять на конечное значение энтальпии образования. Чтобы проверить данный факт, был сделан расчет той же реакции в приближении *HF/jorge-dzp* с учетом континуальной модели *IEFPCM-SMD* (табл. 2). В качестве молекул растворителя выбрана вода. Также известно, что расчет с использованием теории функционала плотности (*DFT*) демонстрирует более быструю сходимость. Данные базисные наборы разрабатывались не для метода *DFT*, но успешно применя-

Таблица 1

Абсолютные и относительные значения энтальпий молекул, участвующих в реакции гидролиза диметиллоксалата, рассчитанные по методу Хартри-Фока

Базисный набор	Вода	Метанол	Щавелев. кислота	Метил-оксалат	Диметил-оксалат	$\Delta H_1/\Delta H_2$ (кДж/моль)
<i>jorge-dzp</i>	-76.015151	-115.006900	-376.401896	-415.399436	-454.394931	-15.20/-25.04 (-7.61)
<i>cc-pvdz</i>	-76.000260	-114.989728	-376.348341	-415.341897	-454.335203	-10.73/-20.81 (-3.38)
<i>aug-cc-pvdz</i>	-76.015032	-115.002571	-376.377797	-415.371842	-454.365236	-17.08/-32.45 (-15.03)
<i>6-311++G (2d,2p)</i>	-76.029917	-115.025965	-376.442218	-415.444660	-454.446288	-16.79/-31.44 (-14.01)
<i>6-31++G**</i>	-76.004137	-114.992142	-376.330948	-415.325003	-454.319598	-15.88/-33.19 (-15.76)

Примечание. В скобках указана разница в сравнении с экспериментальным значением энтальпии. ΔH_1 – энтальпия образования метилоксалата, ΔH_2 – диметиллоксалата.

Таблица 2

Абсолютные и относительные значения энергий молекул, участвующих в реакции гидролиза диметиллоксалата, рассчитанные по методу *DFT*

Значения в приближении		Вода	Метанол	Щавелевая кислота	Диметил-оксалат	$\Delta H/\Delta G$ (кДж/моль)
HF (142)	Без учета PCM	-76.015151	-115.006900	-376.401896	-454.394931	-25.04 -21.79
	PCM	-76.029093	-115.016210	-376.425119	-454.409427	-26.45 -25.76
B3LYP (197)	Без учета PCM	-76.412910	-115.683697	-378.350074	-456.909194	-21.10 -20.09
	PCM	-76.425694	-115.690628	-378.369549	-456.909194	-25.67 -23.97
PBE (164)	Без учета PCM	-76.330059	-115.550251	-377.954432	-456.403416	-22.58 -21.31
	PCM	-76.343057	-115.558528	-377.972508	-456.412811	-24.58 -22.98

Примечание. В скобках указано время в секундах, затраченное на оптимизацию и расчет гессиана для молекулы диметиллоксалата.

ются и для него. Поэтому нами было решено проанализировать на точность и скорость еще два способа расчета, в приближении *B3LYP/jorge-dzp* и *PBE/jorge-dzp*.

Значения энергий $\Delta H/\Delta G$ (табл. 2), подтверждают, что с учетом молекул растворителя по континуальной модели *IEFPCM-SMD* незначительно повышается теоретическая энтальпия образования диметиллоксалата — в среднем на $\Delta H \pm 1-2$ кДж/моль, $\Delta G \pm 2-4$ кДж/моль. Для квантово-химических методов исследования это не является существенным отклонением¹³. В целом все способы расчета дают хорошие результаты, близкие к эксперименту. Более точные значения $\Delta H/\Delta G$ диметиллоксалата получаются при использовании приближения *PBE/jorge-dzp*, однако при такой разнице в энергиях (1–4 кДж/моль) для корректного поиска энтальпий образования возможно применять любой метод.

Отсутствие в окружении «физических» молекул воды при оптимизации также может влиять на значение $\Delta H/\Delta G$. Чтобы проверить это, были сделаны расчеты диметиллоксалата, окруженного двумя и четырьмя молекулами воды (рис. 1). Оптимизацию проводили в двух приближениях — *HF/jorge-dzp* и *PBE/jorge-dzp* с учетом континуальной модели *IEFPCM-SMD*, а вычисление энтальпии проводили по реакции, указанной на схеме 1, с поправкой на диметиллоксалат. Таким образом, образование конечного соединения означало бы сольватацию диметиллоксалата, которую можно вычислить по уравнению:

$$H_{\text{сольватации}} = H_{\text{аква}} - (H_{\text{диметиллоксалат}} + H_{\text{H}_2\text{O}}).$$

Как и следовало ожидать, «физические» молекулы воды могут еще немного повысить теоретическое значение энтальпии образования диметиллоксалата за счет учета энтальпии сольватации (табл. 3).

Таблица 3

Абсолютные и относительные значения энтальпий сольватации аквакомплексов диметиллоксалата с учетом континуальной модели *IEFPCM-SMD*

Приближение	2H ₂ O	4H ₂ O	$\Delta H_{\text{сольватации}}$
HF/ <i>jorge-dzp</i>	–606.469108	–758.529629	–3.93/–10.06
MP2/ <i>jorge-dzp</i>	–608.123689	–760.591479	–23.46/–45.31
PBE/ <i>jorge-dzp</i>	–609.108867	–761.802302	–26.10/–45.32
PBE/6-31++G**	–609.026685	–761.706621	–15.18/–27.97

Примечание. Через дробь показаны энтальпии сольватации с двумя и четырьмя молекулами воды. Абсолютное значение энтальпии, рассчитанное в приближении MP2/*jorge-dzp*, для воды H° , Хартри = –76.229734, для диметиллоксалата H° , Хартри = –455.655287.

Вычисленные значения энергии относительно хорошо согласуются с экспериментальными данными (-37.6 ± 0.5 кДж/моль)¹⁴, однако метод Хартри-Фока при расчете дает меньшие величины, чем теория функционала плотности. Молекулы воды после оптимизации в двух различных методах располагаются аналогичным образом (рис. 1). Проблема заключается в неполноте учета корреляционной энергии. Доказать это возможно, воспользовавшись теорией возмущений и проведя расчет с поправкой MP2 (табл. 3).

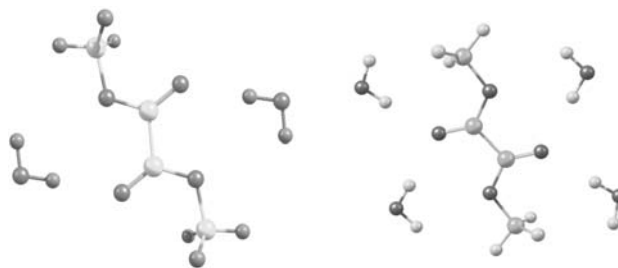


Рис. 1. Геометрическое строение аквакомплексов диметиллоксалата

В целом, хорошо себя показали два базисных набора *cc-pvdz* и *jorge-dzp*. Так как отличия в энтальпиях между *cc-pvdz* и *jorge-dzp* не столь существенны, но время, необходимое на расчет во втором случае гораздо меньше, то выбор был сделан в пользу второго базисного набора. Обобщая проделанные вычисления реакции получения диметиллоксалата, было решено использовать для дальнейших расчетов приближение *PBE/jorge-dzp* с учетом молекул растворителя по континуальной модели *IEFPCM-SMD*.

Проверка выбранного приближения на 3-[2-оксопропилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2-оне.

3-[2-Оксопропилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2-он — первый представитель исследуемого ряда хиноксалинов (рис. 2). Его строение подтверждено спектральными методами⁵.

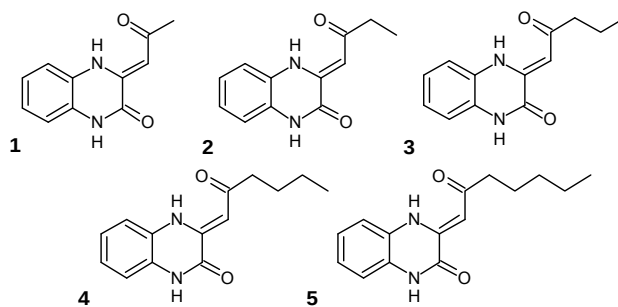
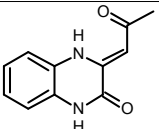
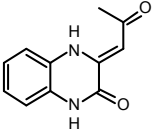
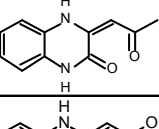
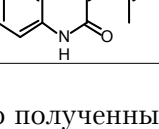


Рис. 2. Структуры соединений исследуемого ряда 3-[2'-алкил-2'-оксоэтилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-онов

Для установления наиболее вероятной структуры соединения **1** были построены и оптимизированы его различные конформации и конфигурации (табл. 4). Исходя из величины E , можно сказать, что наиболее вероятной конформацией будет **1a**.

Таблица 4
Энергии образования различных конформаций 3-[2-оксопропилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2-она **1**

Конформация	E° , Хартри	ΔE° , кДж/моль	Структура
1a	-684.5263189	0	
1b	-684.5163734	26.11	
1c	-684.5061893	52.85	
1d	-684.5054562	54.77	

Сравнение экспериментально полученных ИК- и ЯМР-спектров с теоретическими, говорит о хорошей геометрической воспроизводимости структуры молекулы **1a**, указанной на рис. 2. Масштабирующий фактор для коррекции теоретических частот не применялся. Получение спектров ЯМР проводили в среде растворителя диметилсульфоксида, поэтому при

оптимизации соединения **1a** для расчета ЯМР-спектра использовали значение $\epsilon = 46.826$.

По результатам экспериментальных исследований ИК спектр, ν , см^{-1} (тв.) 5 : 1678 ν ($\text{C}=\text{O}$), 1614 ν ($\text{C}=\text{O}\cdots\text{HN}$), 1575, 1557, 1500 ν ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}$), 931-642 δ ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$, $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$). Сравнение теоретического и экспериментального ИК-спектров представлено на рис. 3. Наблюдается небольшое смещение полос в расчетном спектре относительно экспериментального, но результаты показывают относительное совпадение характеристических частот.

Экспериментальный спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. ($\text{DMSO}-d_6$) 5 : 2.17 с (3H, CH_3), 6.03 с (1H, $=\text{CH}-$), 6.35 с (1H, NH), 6.47 с (1H, NH), 7.04-7.14 м (4H, C_6H_4 в составе хиноксалинового ядра). Скорректированный теоретический ЯМР ^1H -спектр, δ , м.д. ($\text{DMSO}-d_6$): 1.93, 1.94, 1.23 с (3H, CH_3), 5.74 с (1H, $=\text{CH}-$), 6.01 с (1H, $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$), 10.45 с (1H, NH), 6.22, 6.49, 6.62, 6.71 с (4H, C_6H_4 в составе хиноксалинового ядра). Среднее значение константы экранирования для тетраметилсилана, рассчитанное в приближение *PBE/jorge-dzp*, составляет 31.152 (м.д.). Таким образом, ошибка относительно эксперимента составляет -0.048 (м.д.).

Растворимость 3-[2-оксопропилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2-она составляет 0.501 г на 100 г в воде, 3.965 г на 100 г в этиловом спирте, он также хорошо растворим в ДМСО и диоксане, трудно — в бензоле и толуоле. Механизм сольватации предположительно связан с взаимодействием молекулы хиноксалина и молекулы растворителя в положении аминогрупп (рис. 4). Процесс диссоциации исследуемых хиноксалинов представлен на схеме 3.

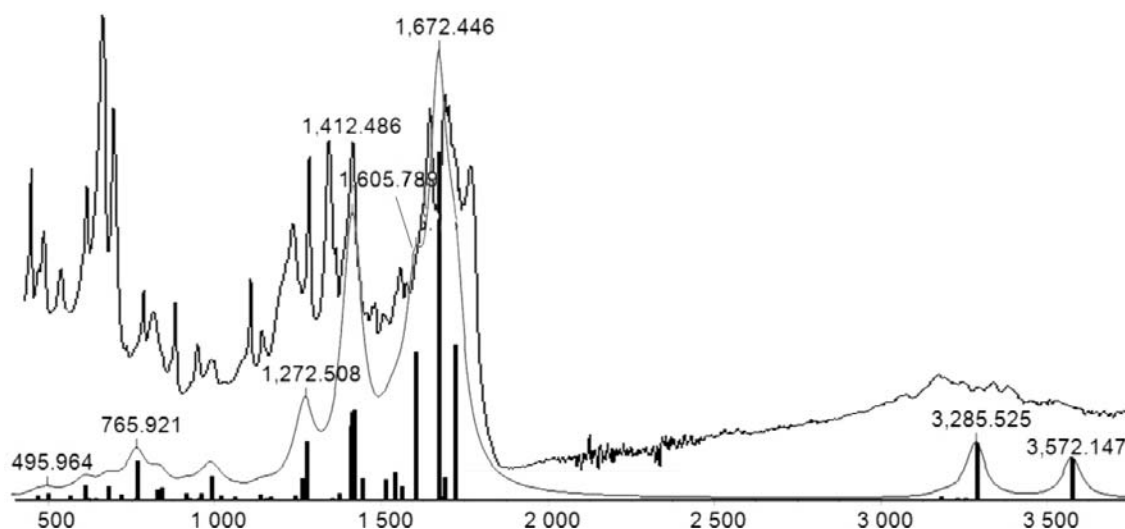


Рис. 3. Сравнение теоретического (снизу) и экспериментального (сверху) ИК-спектров 3-[2-оксопропилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2-она

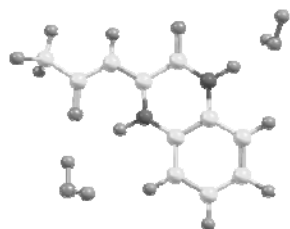


Рис. 4. Расположение молекул воды относительно иминогрупп 3-[2-оксопропилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2-она

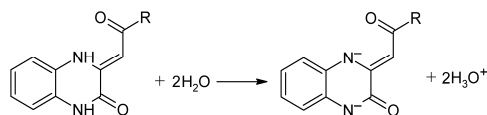


Схема 3. Диссоциация 3-[2'-алкил-2'-оксоэтилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-онов

Для расчета значения энергии диссоциации соединения **1a** был использован термодинамический цикл I (схема 4), из которого следует формула для расчета ΔG_{aq} :

$$\Delta G_{aq} = [nG_{gas}(H^+) + G_{gas}(A^-) - G_{gas}(HA)] + [n\Delta G_{sol}(H^+) + \Delta G_{sol}(A^-) - \Delta G_{sol}(HA)];$$

$$\Delta G_{sol} = G_{aq} - G_{gas}.$$

Схема 4. Термодинамический цикл I

Квантово-химическими расчетами невозможно получить энергию для протона. Для $\Delta G_{gas}(H^+)$ использовали значение -6.28 ккал/моль, рассчитанное в рамках теории Сакура-Тетроде, а $\Delta G_{sol}(H^+)$ заменили экспериментально полученной величиной энергии сольватации протона -265.9 ккал/моль¹⁵. Данный подход уже был апробирован в другой статье и давал неплохие результаты¹⁶. Для приведения ΔG_{gas}^{298} при 1 атм к 1М, которая используется при расчетах ΔG_{sol} , применяли выражение:

$$\Delta G_{gas}(1M) = \Delta G_{gas}(1atm) + RT \ln 24.46$$

В итоге уравнение для расчета произведения растворимости выглядит так:

$$\ln K_{sp} = \left\{ \frac{[nG_{gas}(H^+) + \Delta G_{gas}(A^-) - \Delta G_{gas}(HA)] + RT \ln 24.46}{[n\Delta G_{sol}(H^+) + \Delta G_{sol}(A^-) - \Delta G_{sol}(HA)] - n272.18} \right\} / RT$$

При расчете K_{sp} для соединения **1a** в этаноле был использован дополнительный термодинамический цикл, аналогичный первому (схема 4), по которому высчитывалось значе-

ние $\Delta G_{sol}(H^+)$ протона в спирте, так как экспериментальных данных сольватации найти не удалось. ΔG_{aq} этанола в воде рассчитывали из экспериментально полученной константы диссоциации спирта (96%) при 20 °С. Полученное значение $\Delta G_{sol}(H^+)$ для протона в спирте также подставляли в схему 3 для хиноксалина в спирте.

При таком подходе $K_{sp} > 1$ для соединения **1a**, из чего следует, что для корректного расчета энергии диссоциации необходим учет неидеальности растворов. В целом, согласно теоретическому расчету, можно считать, что соединение **1a** должно быть хорошо растворимо в этаноле, что коррелирует с экспериментальными данными. Значения энергий Гиббса ионов и нейтральных молекул исследуемых соединений приведены в табл. 5.

Мы напрямую не учитывали энтальпию сольватации, но известно, что данный подход дает существенно завышенные показатели ΔH_{sol} и, следовательно, рассчитанные с их использованием не совсем корректные значения энергий диссоциации^{17, 18}. Полученные данным способом теоретические значения ΔG_{aq} и $\ln K_{sp}$ можно использовать лишь как относительный показатель растворимости в ряду гомологов. Влияние растворителя на физико-химические характеристики в ряду производных хиноксалина не существенно¹⁹. Опираясь на экспериментальный результат первого представителя и совмещая с теоретическими значениями, можно предсказать относительное экспериментальное значение растворимости, но точный результат можно узнать только в эксперименте. Такой метод будет полезен при очень большом числе гомологов или небольшом выходе продуктов реакции.

Таким образом, наблюдаемая хорошая корреляция рассчитанных ИК и ЯМР-спектров с практическими является доказательством правильной воспроизводимости структур молекул при использовании приближения *PBE1/jorge-dzp*. Теоретические значения свободной энергии диссоциации получаются завышенными, но в ряду гомологов хорошо показывают изменение растворимости синтезируемых соединений.

Полученные результаты позволяют с уверенностью говорить о том, что использование базиса *Jorge-DZP* и метода *PBE1* для расчета алкильных производных 3,4-дигидрохиноксалин-2-она дает возможность провести достоверную оптимизацию в рамках последующего

**Абсолютные значения энергий Гиббса ионов и нейтральных молекул
3,4-дигидрохиноксалин-2-1(H)-онов в воде и энергии их диссоциации**

Соединение	1	2	3	4	5
$G_{gas}(HA)$	-684.354379	-723.59211	-762.834073	-802.076339	-841.318825
$G_{sol}(HA)$	-684.370121	-723.610852	-762.852846	-802.094293	-841.335125
$G_{gas}(A^{2-})$	-683.126429	-722.370643	-761.61115	-800.853496	-840.097088
$G_{sol}(A^{2-})$	-683.423352	-722.66296	-761.90491	-801.145767	-840.385841
$\ln K_{sp}$	1.82E-38	5.57E-39	5.31E-39	2.85E-39	1.28E-39
ΔG_{aq} (кДж/моль)	216.06	219.01	219.13	220.68	222.67
B/A	1	3.273	1.048	1.865	2.226
X/A	1	3.273	3.429	6.394	14.235
ζ	0.501	0.153	0.146	0.0783	0.0352

Примечание. Экспериментальное рассчитанное значение произведения растворимости соединения **1a** в воде без учета активности ионов равно 1.502E-05; B/A – отношение $\ln K_{sp}$ следующего соединения к предыдущему; X/A – отношение $\ln K_{sp}$ следующего соединения к первому представителю; ζ – предсказанная растворимость будущих соединений.

молекулярного докинга. Энергетические и геометрические параметры рассчитываются с малой погрешностью, что необходимо для корректного QM/MM+ или ONIOM исследования.

Полученные результаты могут служить методическим материалом при квантово-химическом анализе соединений с хиноксалиновым ядром, являющихся крайне распространенными в фармакологии.

Литература

1. Pereira J.A., Pessoa A.M., Cordeiro M.N.D.S., Fernandes R., Prudencio C., Noronha J.P., Vieira M. Quinoxaline, its derivatives and applications: A State of the Art review // *European Journal of Medicinal Chemistry*.— 2015.— Т.97.— С.664-672.
2. Писаренко Е.А. Фармакологическая характеристика 2,3-бис-(гидроксиметил)-хиноксалина 1,4-ди-N-оксида // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*.— 2014.— №3-1.— С.100-101.
3. Gobouri A. Синтез и биологическая оценка некоторых N-замещенных производных хиноксалина в качестве противоопухолевых агентов // *Биоорганическая химия*.— 2020.— Т.46, №3.— С.327-327.
4. Носова Э.В., Трашахова Т.В., Устюгов В.С., Мочульская Н.Н., Валова М.С., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н. Фторсодержащие стирлпроизводные хинолина и хиноксалина: синтез и фотофизические свойства // *Известия Академии наук. Сер. хим.*— 2011.— №5.— С.920-925.
5. Казаев К.А., Левенец Т.В., Кунафина Е.А. Тандемный синтез 3-[2-оксопропилиден]-3, 4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она // *Университетский комплекс как региональный центр образования, науки и культуры*.— 2021.— С.2709-2711.
6. Peshkov S.A., Khursan S.L. Complexation of the Zn, Co, Cd, and Pb ions by metallothioneins: A QM/MM simulation // *Computational and Theoretical Chemistry*.— 2017.— Т.1106.— С.1-6.
7. Хурсан С.Л. Сопоставительный анализ теоретических методов определения термодинамических характеристик органических соединений // *Вестник Башкирского университета*.— 2014.— Т.19, №2.— С.395-402.

References

1. Pereira J.A., Pessoa A.M., Cordeiro M.N.D.S., Fernandes R., Prudencio C., Noronha J.P., Vieira M. [Quinoxaline, its derivatives and applications: A State of the Art review]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, vol.97, pp.664-672.
2. Pisarenko E.A. *Farmakologicheskaya kharakteristika 2,3-bis-(gidroksimetil)-hinoksalina-1,4-di-N-oksida* [Pharmacological characteristics of 2,3-bis-(hydroxymethyl)-quinoxaline 1,4-di-N-oxide]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and Fundamental Research], 2014, no.3-1, pp.100-101.
3. Gobouri A. [Synthesis and Biological Evaluation of Some N-Substituted Quinoxaline Derivatives as Antitumor Agents]. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2020, vol.46, pp.409-416.
4. Nosova E.V., Trashakhova T.V., Ustyugov V.S., Mochul'skaya N.N., Valova M.S., Lipunova G.N., Charushin V.N. [Fluorine-containing quinoline and quinoxaline styryl derivatives: Synthesis and photophysical properties]. *Russian Chemical Bulletin*, 2011, vol.60, no.5, pp.942-947.
5. Kazaev K.A., Levenets T.V., Kunavina E.A. *Tandemnyi sintez 3-[2-oksopropiliden]-3,4-digid-rokhinoksalin-2(1H)-ona* [Tandem synthesis of 3-[2-oxopropylidene]-3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-one]. *Universitetskiy kompleks kak regional'nyi tsentr obrazovaniya, nauki i kul'tury* [University complex as a regional center of education, science and culture], 2021, pp.2709-2711.
6. Peshkov S.A., Khursan S.L. [Complexation of the Zn, Co, Cd, and Pb ions by metallothioneins: A QM/MM simulation]. *Computational and Theoretical Chemistry*, 2017, vol.1106, pp.1-6.
7. Khursan S.L. *Sopostavitel'nyy analiz teoreticheskikh metodov opredeleniya termokhi-*

8. Хурсан С.Л. Гомодесмический метод определения энергии диссоциации связей О–Н в фенолах // Кинетика и катализ.— 2016.— Т.57, №2.— С.164-175.
9. Jorge F.E., Neto A.C., Camiletti G.G., Machado S.F. Contracted Gaussian basis sets for Douglas-Kroll-Hess calculations: Estimating scalar relativistic effects of some atomic and molecular properties // The Journal of Chemical Physics.— 2009.— Т.130, №6.— С.064108.
10. Anthoney M.E., Carson A.S., Laye P.G. The thermochemistry of formates and oxalates // Conf. Int. Thermodyn. Chim. C.R. 4th.— 1975.— С.99-103.
11. Anthoney M.E., Carson A.S., Laye P.G., Yrekli M. The enthalpy of formation of dimethyl oxalate // J. Chem. Thermodyn.— 1976.— №8.— С.1009-1010.
12. Anthoney M.E., Finch A., Stephens M. The solution of dimethyl oxalate and oxalic acid in water and alkali. Standard enthalpy of formation of dimethyl oxalate // Thermochim. Acta.— 1975.— №12.— С.427-431.
13. Шеповалов К.М., Маслова О.А., Безносюк С.А., Жуковский М.С., Жуковская Т.М. Оптимальность и точность компьютерных вычислений свободной энергии Гиббса гидратации молекул в континуальных моделях сольватации // Известия Алтайского государственного университета.— 2019.— №1(105).— С.56-59.
14. Samatov A.A., Nagrimanov R.N., Miroshnichenko E.A., Solomonov B.N. Vaporization/sublimation enthalpies of mono- and dimethyl-esters estimated by solution calorimetry method // Thermochimica Acta.— 2020.— Т.685.— С.178529.
15. Camaioni D.M., Schwerdtfeger C.A. Comment on «Accurate experimental values for the free energies of hydration of H^+ , OH^- , and H_3O^+ » // The Journal of Physical Chemistry A.— 2005.— V.109, №47.— Pp.10795-10797.
16. Liptak M.D., Gross K.C., Seybold P.G., Feldgus S., Shields G.C. Absolute pK_a determinations for substituted phenols // Journal of the American Chemical Society.— 2002.— V.124, №22.— Pp.6421-6427.
17. Meloun M., Ferencikova Z. Enthalpy-entropy compensation for some drugs dissociation in aqueous solutions // Fluid Phase Equilibria.— 2012.— V.328.— С.31-41.
18. Dragan A. I., Read C. M., Crane-Robinson C. Enthalpy-entropy compensation: the role of solvation // European Biophysics Journal.— 2017.— V.46, №4.— Pp.301-308.
19. Щербakov В.В., Курбатова С.В., Земцова М.Н. Влияние природы растворителя на физико-химические характеристики производных хинолина // Бутлеровские сообщения.— 2019.— Т.60, №11.— С.31-39.
8. *micheskikh kharakteristik organicheskikh soyedineniy* [Comparative analysis of theoretical methods for the determination of thermochemical parameters of organic compounds]. *Vestnik Bashkirskogo universiteta* [Bulletin of Bashkir University], 2014, vol.19, no.2, pp.395-402.
8. Khursan, S.L. [Homodesmotic method of determining the O–H bond dissociation energies in phenols]. *Kinetics and Catalysis*, 2016, vol.57, no.2. pp.159-169.
9. Jorge F.E., Neto A.C., Camiletti G.G., Machado S.F. Contracted Gaussian basis sets for Douglas-Kroll-Hess calculations: Estimating scalar relativistic effects of some atomic and molecular properties // The Journal of Chemical Physics. 2009. Vol. 130. no.6. pp. 064108.
10. Anthoney M.E., Carson A.S., Laye P.G. [The thermochemistry of formates and oxalates]. *Conf. Int. Thermodyn. Chim. C.R. 4th.*, 1975, pp.99-103.
11. Anthoney M.E., Carson A.S., Laye P.G., Yrekli M. [The enthalpy of formation of dimethyl oxalate]. *J. Chem. Thermodyn.*, 1976, no.8. pp.1009-1010.
12. Anthoney M.E., Finch A., Stephens M. [The solution of dimethyl oxalate and oxalic acid in water and alkali. Standard enthalpy of formation of dimethyl oxalate]. *Thermochim. Acta*, 1975, no.12, pp.427-431.
13. Shepovvalov K.M., Maslova O.A., Beznosyuk S.A., Zhukovsky M.S., Zhukovsky T.M. *Optimal'nost' i tochnost' komp'yuternykh vychisleniy svobodnoy energii Gibbssa gidratatsii molekul v kontinual'nykh modelyakh sol'vatsii* [The Optimality and Accuracy of Computer Calculations of the Gibbs Free Energy of Hydration of Molecules in the Continuum Models of Solvation]. *Izvestiya Altayskogo gosudarstvennogo universiteta* [Proceedings of the Altai State University], 2019, no.1(105), pp.56-59.
14. Samatov A.A., Nagrimanov R.N., Miroshnichenko E.A., Solomonov B.N. [Vaporization/sublimation enthalpies of mono- and dimethyl-esters estimated by solution calorimetry method]. *Thermochimica Acta*, 2020, vol.685, p.178529.
15. Camaioni D.M., Schwerdtfeger C.A. [Comment on «Accurate experimental values for the free energies of hydration of H^+ , OH^- , and H_3O^+ »]. *The Journal of Physical Chemistry A.*, 2005, vol.109, no.47, pp.10795-10797.
16. Liptak M.D., Gross K.C., Seybold P.G., Feldgus S., Shields G.C. [Absolute pK_a determinations for substituted phenols]. *Journal of the American Chemical Society*, 2002, vol.124, no.22, pp.6421-6427.
17. Meloun M., Ferencikova Z. [Enthalpy-entropy compensation for some drugs dissociation in aqueous solutions]. *Fluid Phase Equilibria*, 2012, vol.328, pp.31-41.
18. Dragan A.I., Read C.M., Crane-Robinson C. [Enthalpy-entropy compensation: the role of solvation]. *European Biophysics Journal*, 2017, vol.46, no.4, pp.301-308.
19. Shcherbakov V.V., Kurbatova S.V., Zemtsova M.N. *Vliyaniye prirody rastvoritelya na fiziko-khimicheskiye kharakteristiki proizvodnykh khinolina* [The effect of the solvent nature on the quinoline derivatives physicochemical characteristics]. *Butlerovskiye soobshcheniya* [Butlerov Communications], 2019, vol.60, no.11, pp.31-39.