

УДК 541.63

В. Е. Кузьмин, С. Г. Короев

ГЕНЕРАЦИЯ НАЧАЛЬНОГО ПРИБЛИЖЕНИЯ ДЛЯ КОНФОРМАЦИОННОГО АНАЛИЗА ЦИКЛИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ. КОНФОРМАЦИИ 12-КРАУН-4

Предложена процедура подготовки исходных структур для конформационного анализа циклических молекул. В ее основу положено представление реальной конформации цикла как суперпозиции базисных конформаций строго определенных форм. Возможности разработанного подхода проиллюстрированы на примерах генерации различных конформеров молекулы 12-краун-4.

Современный теоретический конформационный анализ является мощным инструментом структурных исследований. Базирующийся в основном на методах молекулярной механики, этот инструмент позволяет легко оптимизировать конформацию молекулы. Однако результат такой оптимизации существенно зависит от исходной геометрии молекулярной структуры (начального приближения). Отсюда возникает проблема генерации набора различных начальных приближений, которые обеспечат возможность поиска как можно большего числа устойчивых конформеров исследуемой молекулы. Однозначное решение этой проблемы до настоящего времени неизвестно.

В данной работе предлагается подход, в котором с помощью численного гармонического анализа удается генерировать системы базисных конформаций [1] для циклических молекул. Этот метод обеспечивает построение начальных приближений для конформационного анализа в различных областях конформационного пространства. Таким образом, мы получаем возможность достаточно подробно и широко исследовать потенциальную поверхность молекулы для выявления минимумов, соответствующих различным устойчивым геометрическим формам. Фактически, мы приближаемся к задаче тотального конформационного анализа молекулы, т.е. к поиску всех конформеров.

Как известно, периодическую функцию можно разложить на простые гармоники в ряд Фурье. Конформацию молекулы можно представить как дискретную периодическую функцию параметров (торсионных углов, координат складчатости и т.п.), к которой можно применить численный гармонический анализ. В результате каждой простой гармонике ставится в соответствие строго определенная пространственная форма — базисная конформация (БК) [1]. Ниже кратко описан математический формализм метода.

Дискретную функцию конформационных параметров (P_i) разлагаем в конечный ряд Фурье:

$$P_i = \frac{a_0}{2} + \sum_{m=1}^{M-1} \{ a_m \cos [2\pi m (i-1)/N] + b_m \sin [2\pi m (i-1)/N] \} + a_{n/2} \cos [\pi (i-1)], \quad (1)$$

где

$$a_m = 2/N \sum_{i=1}^N P_i \cos [2\pi m (i-1)/N],$$

$$b_m = 2/N \sum_{i=1}^N P_i \sin [2\pi m (i-1)/N];$$

или

$$P_i = \frac{a_0}{2} + \sum_{m=1}^{M-1} q_m \sin [2\pi m (i-1)/N + \psi_m] + a_{n/2} \cos [\pi (i-1)], \quad (2)$$

где N — размер цикла, i — номер атома, $M = \text{int}[(N+1)/2]$; a_m и b_m — коэффициенты разложения; $a_{n/2} = 0$ для нечетного N ; $q_m = \sqrt{a_m^2 + b_m^2}$ — амплитуда, ψ_m — фазовый угол.

Отсюда величины $p_{im} = \sin [2\pi m (i-1)/N]$ и $p_{im} = \cos [2\pi m (i-1)/N]$ мы рассматриваем как параметры БК m -го типа, а величины a_m и b_m отражают вклад этих БК в конформацию рассматриваемой молекулы. Величина $0 \leq m \leq M$ (номер семейства БК) является основной характеристикой БК; величина $2m$ соответствует числу изменений знака конформационных параметров p_{im} . Каждая БК имеет фиксированную форму и симметрию, которые определяются соответствующей гармоникой [1]. Фактически, конформация циклической молекулы представляет собой суперпозицию конечного числа БК (см. соотношение (1)).

Величины q_m удобно использовать для оценки степени близости различных (i и j) конформаций по евклидовой метрике $\chi_{ij} = \sqrt{\sum_{m=0}^M (q_{mi} - q_{mj})^2}$, так как параметры q , в отличие от a и b , не зависят от выбора нумерации атомов в цикле.

Основными исходными параметрами генератора начального приближения являются размер цикла N , семейство m (тип БК), вид гармонической функции G (косинус или синус, определяющий степень "твистованности" конформации), длины связей, валентные углы. Так же задаются пределы и шаг изменения коэффициентов K_0 и K линейного преобразования, необходимого для генерации замкнутых структур (см. ниже). В свою очередь для каждой пары K_0 и K генерируется набор параметров конформации $P [i]$:

$$P[i] = k_0 + k \cos \left(2\pi \frac{M(i-1)}{N} \right),$$

косинусоидальная гармоника

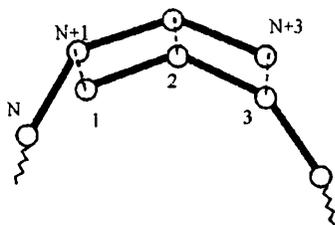
$$P[i] = k_0 + k \sin \left(2\pi \frac{M(i-1)}{N} \right).$$

синусоидальная гармоника

Из каждого параметра $P [i]$ вычисляются соответствующие торсионные углы $F[i]$:

$$F[i] = 2 \operatorname{arctg} \left(\frac{P[i]}{\sqrt{1 - P[i]^2}} \right).$$

В точках разрыва приведенной функции принимаем, что $F [i] = 180^\circ$ при $P [i] = 1$, $F [i] = -180^\circ$ при $P [i] = -1$. Если значение параметра $P [i]$ выходит за пределы интервала $(-1 \dots 1)$, весь набор для данных K_0 и K отбрасывается. Проверка замкнутости полученной структуры проводится в несколько этапов. В первую очередь необходимо получить декартовые координаты узлов (атомов) цикла через длины связей, валентные и торсионные углы. Далее генерируются три дополнительные точки $(N+1)$, $(N+2)$, $(N+3)$ и проверяется их совпадение с точками (1), (2), (3) соответственно:



$$S = \sum \sqrt{(x_{(N+1)} - x_{(1)})^2 + (y_{(N+1)} - y_{(1)})^2 + (z_{(N+1)} - z_{(1)})^2}$$

Т а б л и ц а 1

Геометрические параметры замкнутых базисных конформаций шестичленных циклов

Конформация	M	G	P_1	P_2	P_3	P_4	P_5	P_6	K_0	K_1
C_1	2	cos	-0.578	0.285	0.285	-0.578	0.285	0.285	0	-0.575
C_2	2	sin	0	-0.499	0.499	0	-0.499	0.499	0	-0.577
C_3	3	cos	-0.499	0.499	-0.499	0.499	-0.499	0.499	0	-0.499

Корректно замкнутыми считаем циклические структуры, у которых значения параметра "нестыковки" S на порядок меньше длин связей в молекуле. После анализа всех пар K_0 и K в заданных пределах выбирается та пара, которой соответствует структура с наименьшим значением S .

Следует отметить, что в результате генерации набора торсионных углов могут возникнуть замкнутые, но значительно деформированные структуры, не представляющие интереса для конформационного анализа. Так, клубкообразные молекулы с недопустимо малыми расстояниями между несвязанными атомами отскакаются с помощью процедуры анализа матрицы расстояний каждой из получаемых структур. Имеется также возможность удалять из рассмотрения плоские конформации, у которых сумма абсолютных значений торсионных углов стремится к нулю.

Для проверки работоспособности генератора был исследован простейший 6-членный цикл, для которого были получены три замкнутые конформации (табл. 1).

Визуализация этих структур показала, что мы фактически получили все канонические конформации циклогексана:



C_1 "твист-ванна"



C_2 "ванна"



C_3 "кресло"

Для дальнейшей оценки эффективности разработанного подхода мы с его помощью провели генерацию исходных структур для конформационного анализа молекулы 12-краун-4. Были проанализированы все возможные базисные конформации и получены "разрешенные" (см. выше) замкнутые структуры (G_1 — G_7), которые приведены в табл. 2 и на рис. 1.

Все эти структуры рассматривались в качестве начального приближения для поиска устойчивых конформеров с помощью программы "HYPER-CHEM"*. Следует отметить, что различные методы оптимизации в ряде случаев приводят к различным локальным минимумам на потенциальной поверх-

* Для оптимизации была использована программа HYPERCHEM-5.02 "trial version", доступная на <http://www.hyper.com>. (силовое поле: MM+).

Обозначение	Сгенерированные конформации				Оптимизированные конформации*
	Гармоника	Семейство	K_0	K	
G1	cos	2	0	0.469	OG1.1 (BD,SD); OG1.2 (FR,PR)
G2	sin	2	0	0.470	OG2.1 (FR); OG2.2 (BD); OG2.3 (SD); OG2.4 (PR)
G3	cos	3	0.514	0.455	OG3.1 (FR); OG3.2 (BD,SD,PR)
G4	cos	3	0	0.848	OG4.1 (FR,SD,PR); OG4.2 (BD)
G5	cos	4	0.045	1.040	OG5.1 (BD); OG5.2 (FR,SD,PR)
G6	sin	4	0	1.095	OG6.1 (BD,FR,SD,PR)
G7	cos	6	0	0.894	OG7.1 (BD,FR,SD,PR)

* Обозначения методов оптимизации: BD — блок-диагональный, FR — Флетчера-Ривса, SD — наискорейшего спуска, PR — Полака-Рибейра.

ности 12-краун-4 (табл. 2 и рис. 1). Таким образом, в результате проведенного конформационного анализа, в рамках нашего подхода, удалось определить 14 конформеров 12-краун-4. Мы попытались их классифицировать по относительной ориентации неподеленных электронных пар (НЭП) атомов кислорода:

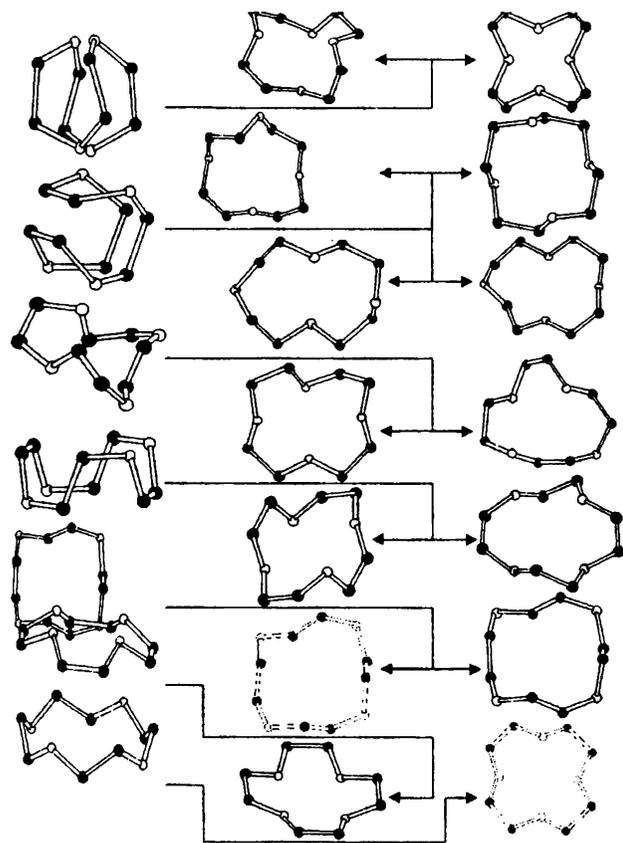


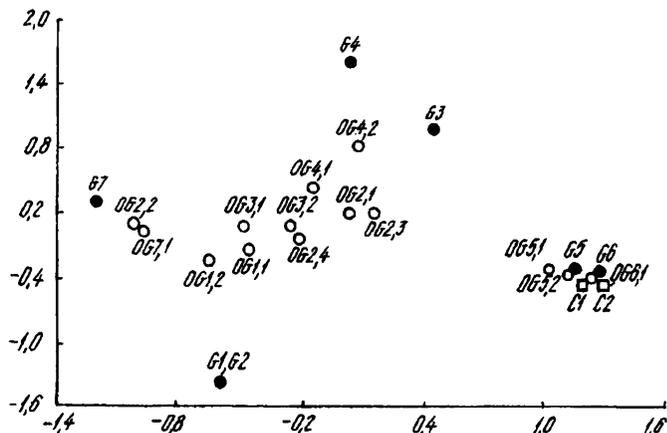
Рис. 1. Сгенерированные и оптимизированные конформации 12-краун-4: \circ — атом кислорода, \bullet — метиленовая группа.

Рис. 2. Структурное подобие различных конформаций 12-краун-4 (\bullet — сгенерированные, \circ — оптимизированные) и некоторых комплексов (Ц, где C1 — $12K4 \cdot Na^+$ [6], C2 — $12K4 \cdot Rb^+$ [6]).

альтернанные: G1, OG1.1, OG1.2, OG3.1, OG3.2, G7 — чередующаяся ориентация НЭП (вверх/вниз); максидентатные: G6, OG6.1 — ориентация всех НЭП в одну сторону; ступенчатые "2+2": G2, OG2.3, G3, G4, OG4.1, OG4.2; ступенчатая "3+1": OG2.1; квадратные: G5, OG5.1, OG5.2 — все НЭП атомов кислорода ориентированы наружу макрокольца и расположены примерно в одной плоскости, в углах "квадрата".

Отметим, что ранее в литературе [2—4] обсуждались только альтернанные, максидентатные и некоторые ступенчатые конформации 12-краун-4, конформации типа "3+1" и "квадрат" получены нами впервые.

Для всех оптимизированных структур мы провели гармонический анализ с целью дальнейшей оценки их структурного подобия (см. выше). Используя процедуру многомерного шкалирования [5], нам удалось построить двумерную картину конформационного пространства 12-краун-4 (рис. 2). Здесь



наглядно видно структурное подобие различных конформеров и их кластеризация по группам. Отметим, что для комплексообразования наиболее перспективны конформации типа максидентатной. Как видно из рисунка, конформации ряда комплексов 12-краун-4 [6] находятся в непосредственной близости от конформаций G6 и OG6.1. Таким образом, нам представляется, что разработанный подход может быть весьма перспективен для решения различных задач конформационного анализа циклических систем. В дальнейшем мы попытаемся развить его для молекул произвольной топологии: цепи, разветвленные структуры и т. п.

РЕЗЮМЕ. Запропоновано процедуру підготовки початкових структур для конформаційного аналізу циклічних молекул. У її основу покладено уявлення реальної конформації циклу як суперпозиції базисних конформацій певних форм. Можливості розробленого підходу проілюстровані на прикладах генерації різних конформерів молекули 12-краун-4.

SUMMARY. The procedure of preparation of the initial structures for a conformation analysis of cyclic molecules is elaborated. In its basis the representation of substantial conformation of cycle, as superposition of basic conformations of the strictly particular forms is necessary. The possibilities of the designed approach are illustrated on examples of generation of various conformers of a molecule 12-crown-4.

1. Кузьмин В. Е., Тригуб Л. П., Богатский А. В. // Докл. АН СССР. -1984. -278, № 6. -С. 1401—1405.
2. Bowill M. J., Shadwick D. J., Sutherland I. O. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. -1980. -№ 8. -P. 1529—1543.
3. Pullman A., Glessner-Pretre C., Kruglyak Yu. A. // Chem. Phys. Lett. -1975. -35, № 2. -С. 156—160.
4. Яцмирский К. Б., Кругляк Ю. А., Посудиевский А. Д. // Докл. АН СССР. -1975. -223, № 4. -С. 924—927.
5. Боровиков В. П., Боровиков И. П. "STATISTICA". Статистический анализ и обработка данных в среде "Windows". -М: "Филин", 1997.
6. Yamabe T., Kory K., Akagi K., Fukui K. // Tetrahedron. -1979. -35, № 9. -P. 1065—1072.

Фізико-хімічний інститут ім. А. В. Богатського НАН України, Одеса

Поступила 09.07.99

УДК 547.775

М. К. Братенко, В. О. Черноус, М. В. Вовк

1,4-ДИ(1-ФЕНИЛ-4-ФОРМИЛПИРАЗОЛ-3-ИЛ)БЕНЗОЛ

Взаємодією *bis*-фенілгідразону 1,4-діацетилбензолу з реагентом Вільсмейєра-Хаака отримано раніше невідомий 1,4-ди(1-феніл-4-формілпіразол-3-іл)бензол і вивчено його реакції з ароматичними амінами, гідроксиламіном, гідразинами та тіосемикарбазидом.

4-Формілпіразоли є перспективними реагентами для отримання конденсованих гетероциклічних сполук. На їх основі були розроблені нові синтетичні підходи до індазолів [1] та піразоло[3,4-*c*]піридинів [2]. Найзручнішим методом синтезу 4-формілпіразолів є реакція гідразонів [3—5] або семикарбазонів [2] відповідних метилкетонів з реагентом Вільсмейєра-Хаака. Вона дає змогу отримувати альдегіди з алкільними, арильними, гетарильними та алкоксикарбонільними замісниками в положенні 3 піразольного ядра.

Нами встановлено, що вказана вище реакція з успіхом може бути використана для синтезу раніше невідомого 1,4-фенілен-ди(піразол-3-іл-4-карбальдегіда), який може знайти широке застосування в реакціях конденсації і гетероциклізації, а також як мономер у процесах поліконденсації.

Показано, що *bis*-фенілгідразон 1,4-діацетилбензолу при взаємодії з реагентом Вільсмейєра-Хаака [OСI₃—(CH₃)₂NHCHO] з виходом 58 % перетворюється в 1,4-ди(1-феніл-4-формілпіразол-3-іл)бензол (I) — безбарвну кристалічну речовину, об-

межено розчинну в більшості органічних розчинників. Спектральні характеристики сполуки підтверджують симетричну структуру і проявляються в ІЧ-спектрах смугами поглинання груп С=О при 1695 см⁻¹, а в спектрі ПМР — синглетними сигналами протонів альдегідних груп при 10.06 м. д., СН-протонів в положеннях 5 та 5' при 9.35 м. д., а також набором з двох мультиплетів ароматичних протонів відповідно при 8.01—8.11 та 7.46—7.59 м. д.

Для додаткового підтвердження будови діальдегіду I було здійснено ряд цілеспрямованих синтетичних перетворень, зокрема, вивчені його реакції з ароматичними амінами, гідроксиламіном, гідразинами та тіосемикарбазидом. Взаємодія діальдегіду I з названими реагентами у співвідношенні 1:2 з високими виходами приводить до відповідних азометинів (II, III), оксиму (IV), гідразонів (V—VII) та тіосемикарбазону (VIII), які за результатами попередніх досліджень виявляють високу антимікробну активність (див. схему).

ІЧ-спектри отримані на приладі "UR-20" в КВг. Спектри ПМР записані на спектрометрі "Varian-