

УДК 54.03; 547.022

ЧИСЛОВІ ІНДЕКСИ СТРУКТУРНОЇ ГНУЧКОСТІ – ЖОРСТКОСТІ ТА КОНФОРМАЦІЙНОЇ ДОСТУПНОСТІ – ОБМЕЖЕНОСТІ ОРГАНІЧНИХ МОЛЕКУЛ. II частина*

Ю.А.Карпенко, В.Г.Пивоваренко

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка
01601, м. Київ, вул. Володимирська, 64. E-mail: pvg_org@ukr.net

Ключові слова: структурна жорсткість; гнучкість; конформаційна доступність; обмеженість

Для органічних молекул та їх окремих сегментів запропоновано метод розрахунку індексів структурної гнучкості та конформаційної доступності. Розраховані для сегментів та різних молекул індекси на якісному рівні узгоджуються з результатами існуючих методів і дозволяють усунути їх недоліки та протиріччя. Отримані індекси краще, ніж опубліковані раніше узгоджуються з експериментальними даними та пояснюють їх.

NUMERICAL INDICES OF STRUCTURAL FLEXIBILITY – RIGIDITY AND CONFORMATIONAL ACCESSIBILITY – LIMITATION OF ORGANIC MOLECULES

Yu.A.Karpenko, V.G.Pivovarenko

The method of calculation of numerical indices of structural flexibility and conformational accessibility has been proposed for organic molecules and their separate segments. The indices calculated for the segments of main classes of organic compounds are in agreement with the results of the existing methods and allow to eliminate the drawbacks and contradictions. The indices evaluated are better agreed with the experimental results than the ones published earlier and explain them.

ЧИСЛОВЫЕ ИНДЕКСЫ СТРУКТУРНОЙ ГИБКОСТИ – ЖЕСТКОСТИ И КОНФОРМАЦИОННОЙ ДОСТУПНОСТИ – ОГРАНИЧЕННОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ

Ю.А.Карпенко, В.Г.Пивоваренко

Для органических молекул и их отдельных сегментов предложен метод расчета индексов структурной гибкости и конформационной доступности. Расчитанные индексы согласуются на качественном уровне с результатами существующих методов и позволяют устранить их недостатки и противоречия. Полученные индексы лучше опубликованных ранее согласуются с экспериментальными данными и объясняют их.

Структурна жорсткість та конформаційна обмеженість є тими властивостями органічних молекул, які часто визначають шлях та результат хімічної чи біохімічної реакції, зокрема селективність та енергію взаємодії з ферментом або іншою супрамолекулою у розчині. В зв'язку з цим такі параметри враховують (і розраховують) при розробці лікарських препаратів та енантіоселективних каталізаторів [2-6]. Обмеження числа конформацій хірального ліганду збільшує енантіоселективність каталізаторів у реакціях асиметричного синтезу [7]. Численні приклади конформаційно обмежених молекул (нуклеозидів, коферментів, стероїдів, алкалоїдів, антибіотиків та інших лікарських препаратів) демонструють важливість цієї характеристики для генерації біологічної дії. Важливою є і протилежна властивість – структурна гнучкість молекул, яка, зокрема, забезпечує молекулярним агрегатам високу

рухомість у ліпідних мембранах і цим збільшує швидкість мембранних процесів [8, 9].

Ми запропонували простий метод кількісного розрахунку індексів структурної гнучкості – жорсткості та конформаційної доступності – обмеженості, який може бути застосований і до складних молекул, включаючи гетероцикли, ліпіди та полімери [1]. Розроблений алгоритм демонструє фізичний взаємозв'язок між цими логічно пов'язаними параметрами. Він дозволяє створити самостійні шкали для зазначених параметрів і обчислити індекси для кожної органічної молекули. У даній роботі ми наводимо і коментуємо індекси, розраховані для представників основних класів органічних сполук.

Експериментальна частина

При оптимізації геометрії молекул (у тому числі з фіксованим двоградним кутим ω) було вико-

* Попередня публікація – див. [1]

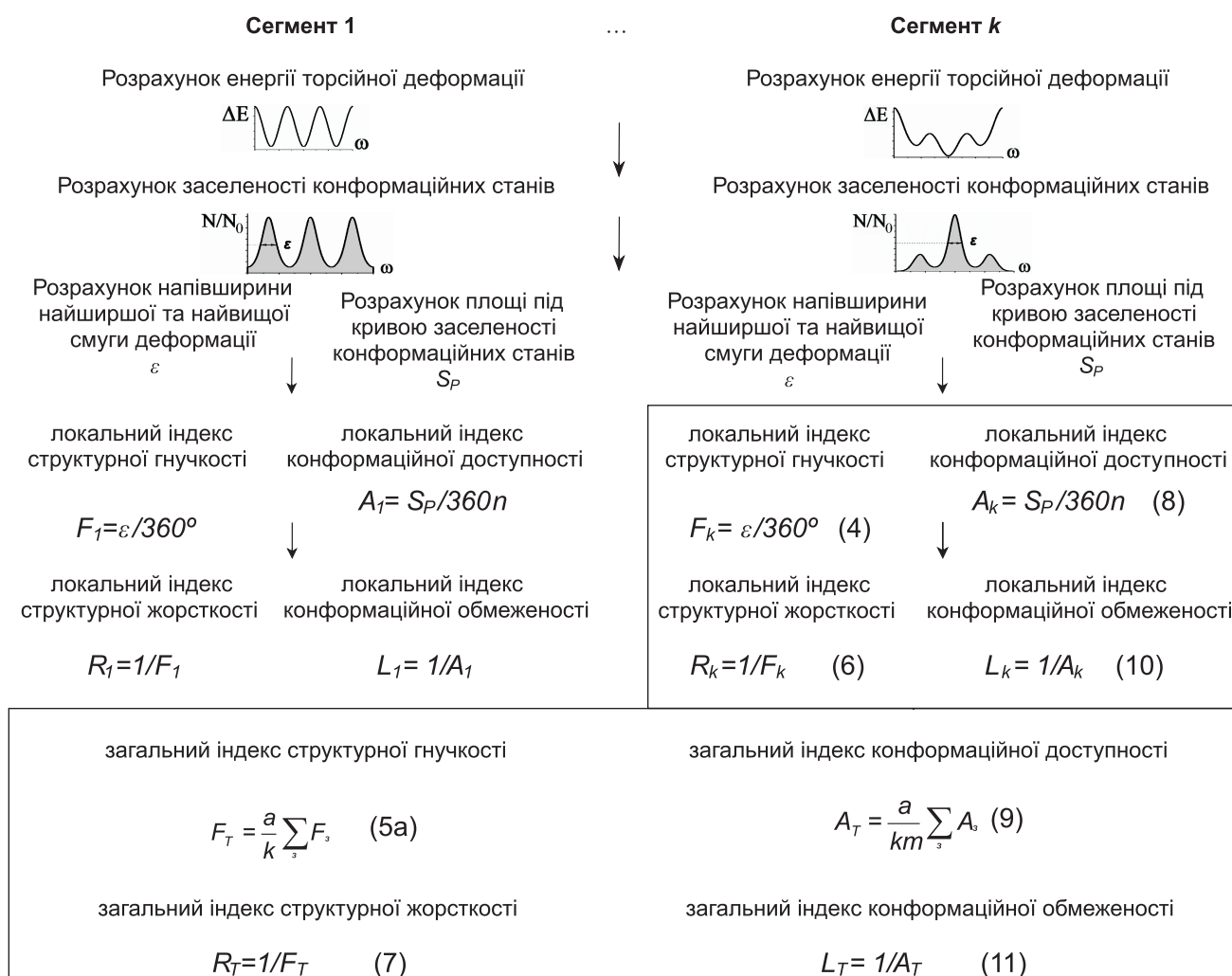


Схема. Алгоритм розрахунку індексів локальної та загальної структурної гнучкості (F_i та F_T), структурної жорсткості (R_i та R_T), конформаційної доступності (A_i та A_T) та конформаційної обмеженості (L_i та L_T) для молекули, що складається з a «важких» атомів та k сегментів; m , n – числа повторів конформації молекули в цілому або ж відповідного молекулярного сегмента.

ристано напівемпіричний метод розрахунку AM1 у середовищі пакету MORAC-2007 [10]. Отримані значення енергій були далі використані у обчисленнях параметрів структурної гнучкості, конформаційної доступності та обернених до них характеристик за розробленим раніше алгоритмом [1].

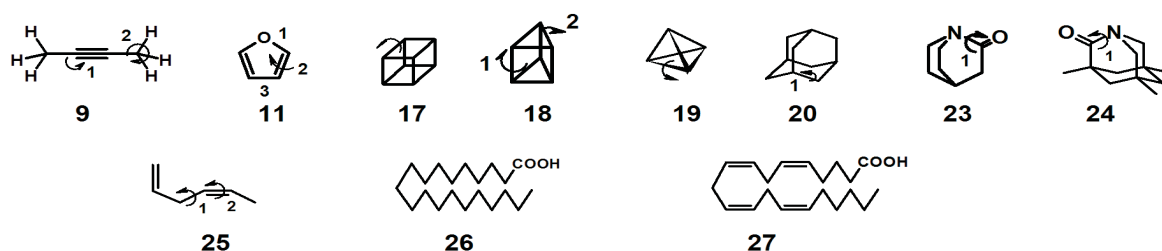
Результати та їх обговорення

Серед усіх відомих підходів до вирішення поставленої задачі ми обрали підхід з врахуванням енергетичної характеристики органічної молекули – зміни її потенціальної енергії при структурних деформаціях [1]. Ця характеристика вже використовувалась при аналізі структурної гнучкості молекул жирних кислот [11, 12]. Згідно з нашим алгоритмом розрахунок усіх чотирьох названих локальних характеристик молекули можна здійснити за кривою заселеності конформацій при торсійній деформації сегменту, отриману після трансформації кривої зміни потенціальної енергії за заданої температури (схема). Всі чотири загальні характеристики окремо взятої

молекули можна отримати при такому ж аналізі, виконаному для всіх її сегментів (детальніше – див. [1]).

Використовуючи наведений алгоритм, ми провели розрахунки цих параметрів для ряду органічних молекул (табл.). Незважаючи на те, що в окремих випадках висота бар'єру кривої потенціальної енергії дещо не сходиться зі значеннями, отриманими експериментальними та неемпіричними методами (це одна з відомих вад напівемпіричних методів розрахунку), отримані результати точніше, ніж будь-які з опублікованих раніше відтворюють характеристики структурної гнучкості – жорсткості. І при цьому існує можливість для їх подальшого уточнення, якщо розрахунки кривої потенціальної енергії торсійних ізомерів проводити неемпіричними методами квантової хімії. Отже, за таким алгоритмом параметри F , R , L , та A можуть бути розраховані для всіх можливих типів сегментів органічних сполук, у тому числі – для сегментів циклічних та каркасних сполук. Це надасть змогу, використовуючи принцип адитивності, швидко отримувати характе-

Індекси структурної гнучкості та конформаційної доступності органічних сполук



	Молекула	Локальна структурна гнучкість, F	Загальна структурна гнучкість, F_T	Локальна конформаційна доступність, A	n	Загальна конформаційна доступність, A_T	m
1	Етан	0.136	0.272	0.0760	6	0.152	1
2	Пропан	0.131	0.392	0.149	3	0.224	2
3	Бутан	0.118	0.509	0.111	2	0.272	2
4	Пентан	0.118	0.618	0.221	1	0.462	2
5	Хлоретан	0.124	0.372	0.142	3	0.284	1
6	1,2-Дихлоретан	0.115	0.460	0.101	2	0.202	2
7	1-Бром-1,2-дихлоретан	0.102	0.510	0.240	1	0.480	1
8	Етилен	0.0525	0.105	0.0137	4	0.274	1
9	Бутин-2 (ω_1) (ω_2)	0.0397 1	2.08	0.0203 0.333	2 3	0.157	6
10	Бензен	0.0411	0.247	0.0219	2	0.0219	6
11	Фуран (ω_1) (ω_2) (ω_3)	0.0321 0.0309 0.0297	0.156	0.0173 0.0162 0.0156	2	0.0412	2
12	Тіофен (ω_1) (ω_2) (ω_3)	0.0298 0.0324 0.0329	0.157	0.0158 0.0169 0.0168	2	0.0411	2
13	Циклопропан	0.0102	0.0306	0.0048	2	0.0028	6
14	Циклобутан	0.0355	0.142	0.0186	2	0.0098	8
15	Циклопентан	0.174	0.871	0.0872	2	0.0436	10
16	Циклогексан	0.0454	0.272	0.0486	2	0.0243	12
17	Кубан	0.0124	0.0993	0.0065	2	0.0043	12
18	Призман (ω_1) Призман (ω_2)	0.0139 0.0113	0.0733	0.0075 0.0134	2 1	0.0114	6
19	Тетраедран	0.0146	0.0438	0.0077	2	0.00513	6
20	Адамантан	0.024	0.240	0.027	1	0.0225	12
21	Дифеніл (ω_1)	0.095	-	0.107	4	-	4
22	2,6,2',6'-Тетраметил-дифеніл (ω_1)	0.061	-	0.0330	4	-	4
23	Хінуклідон (ω_1)	0.120	-	0.127	1	-	1
24	Азаадамантанон (ω_1)	0.0523	-	0.0554	1	-	1
25	1,4-Гексадієн (ω_1) (ω_2)	0.391 0.0603	1.55	0.434 0.0624	1 1	1.71	1

ристики F_T , R_T , L_T та A_T для переважної більшості органічних молекул, де не існують внутрішньо-молекулярні водневі зв'язки або взаємодія іон-

ного характеру. Отже, для кожної органічної молекули можна окремо розрахувати параметри F_T , R_T , L_T та A_T . Розроблений алгоритм можна до-

силь просто інтегрувати в середовище програми квантово-хімічного розрахунку (наприклад, MORAC) і таким чином автоматично розраховувати всі зазначені параметри на основі матриці просторової будови молекули.

Коротко прокоментуємо індекси структурної гнучкості та конформаційної доступності (табл.). Перш за все слід відмітити, що отримані кількісні дані про загальну гнучкість різних типів органічних сполук на якісному рівні узгоджуються з даними, обчисленими за найбільш вживаними зараз алгоритмами [13-15]. Наприклад, індекс гнучкості сегменту алканів є одним з найвищих (табл.). Наявність подвійного C=C зв'язку веде до зниження гнучкості сегменту, у тому числі і в ароматичних сполуках. Ароматичні цикли (особливо п'ятичленні) є менш гнучкими по відношенню до відповідних їм аліфатичних. Найменш гнучкими сполуками є циклопропан та каркасні молекули: тетраедран, призма, кубан тощо.

Додатково розроблений нами алгоритм дозволяє усунути протиріччя, які досі існують у вживаних зараз алгоритмах, а також зробити більш точним кількісне порівняння гнучкості сегментів обраних сполук. Так, досі висока гнучкість циклопентану не могла бути врахованою, оскільки не враховувалась енергія стеричних взаємодій. Згідно з нашими результатами циклопентан є найбільш гнучкою циклічною сполукою.

За нашими даними бутенільний сегмент C=CH-CH₂-C (25, табл.) є більш гнучким, ніж бутильний, що узгоджується з результатами детального вивчення цих угруповань неемпіричними методами квантової хімії [11, 12]. Як результат, гнучкість алкенів з бутенільним сегментом значно збільшується. Вживані зараз алгоритми не враховують цього факту, оскільки в них наявність подвійного зв'язку автоматично веде до зменшення гнучкості молекули.

Розроблений нами алгоритм дозволяє зробити тонкі порівняння локальних і загальних параметрів структурної гнучкості – жорсткості та конформаційної доступності – обмеженості для обраних сполук або ж їх окремих сегментів. Локальна структурна гнучкість F зменшується при збільшенні ефективного об'єму замісників внаслідок збільшення просторових перешкод, як це видно з порівняння напівширини смуг деформації двох сегментів бутану [1]. Гнучкість сегменту одинарного зв'язку у різних циклах різна: найнижчий індекс F має циклопропан, а найвищий – циклопентан, гнучкість сегменту якого перевищує гнучкість сегментів циклобутану, циклогексану і навіть етану. Найвищу розраховану гнучкість мають пропаргільний (9) та бутенільний (25) сегменти. Для сегментів каркасних сполук (тетраедрану, призми, кубану, адамантану) індекси

загальної гнучкості мають найнижчі значення і зростають у порядку їх переліку. Метан випадає із загального правила визначення індексу гнучкості, оскільки у нього відсутні відповідні двогранні кути. Для такої молекули, як і для ацетилену та його похідних індекси гнучкості слід визначати за деформацією валентних кутів.

Загальна структурна гнучкість F_T збільшується зі збільшенням кількості атомів у молекулі. Це стосується як лінійних, так і циклічних та каркасних сполук. Проте в останніх випадках зміни гнучкості не є пропорційними до кількості атомів, так як топологія молекули тут чинить свій суттєвий вплив. Так, циклопропан за нашою шкалою є найменш гнучкою молекулою, тоді як гнучкість циклопентану ($F_T=0.871$) вища, ніж пентану ($F_T=0.618$), циклогексану ($F_T=0.272$), гексану ($F_T=0.739$) чи навіть гептану ($F_T=0.856$), хоча три останні молекули мають більшу кількість атомів.

Достовірність наших розрахунків має ряд експериментальних підтверджень. Так, отриманий нами локальний індекс структурної гнучкості азаадамантанону ($F=0,0523$) є нижчим, ніж для хінуклідону ($F=0,120$), що повністю узгоджується з більшою реакційною здатністю першої сполуки [5]. Індекс структурної гнучкості бензену ($F_T=0.247$) значно перевищує гнучкість циклопропану та циклобутану і є близьким до гнучкості циклогексану ($F_T=0.272$) та адамантану ($F_T=0.240$), що в повній мірі узгоджується з правилом росту гнучкості при збільшенні кількості атомів та з проведеними раніше детальними дослідженнями енергії деформації бензену [16-18]. За нашими розрахунками структурна гнучкість полієнових жирних кислот (наприклад, арахідонової (27), $F_T=4.82$) є майже вдвічі вищою, ніж насичених кислот з такою ж кількістю атомів карбону (ейкозанова (26), $F_T=2.56$). Це протирічить існуючим наразі уявленням про гнучкість полієнів, як і параметрам гнучкості, отриманим за відомими алгоритмами [13-15], проте впливає з результату розрахунків – низького бар'єру обертання групи -NC=CH- навколо зв'язку з сусідньою алкільною групою (див. дані для 1,4-гексадієну в таблиці). Така здатність полієнів знаходить численні підтвердження на практиці та в квантово-хімічному моделюванні [11, 12] і, зокрема, відтворюється у збільшеній латеральній рухливості ліпідних мембран, що містять у складі ліпідів полієнові жирні кислоти [7, 8], та у зменшеній в'язкості ланцюгових полімерів з неспряженими подвійними зв'язками.

Використання кривої заселеності конформацій дозволяє кількісно оцінити характеристики локальної та загальної конформаційної доступності молекули (відповідно A та A_T). Індекс локальної конформаційної доступності A зменшується

при зростанні просторових перешкод внаслідок збільшення ефективного об'єму замісників. Симетричність сегменту також веде до зменшення цього індексу. Так, етан має вдвічі меншу конформаційну доступність ($n=6$), ніж 1,1,1-тридейтероетан, для якого симетрія молекули дає коефіцієнт $n=3$ у формулі (8), тоді як для 1,2-дидейтероетану: $n=2$; при цьому всі перелічені молекули мають практично однакові інтегралі кривих заселеності конформацій S_p . Конформаційна доступність для сегментів більшості циклічних молекул зменшується внаслідок обмеженого обертання навколо одинарних зв'язків. Для сегментів ароматичних циклів вона є меншою, ніж для аліфатичних такого ж розміру. Зменшення гнучкості сегменту, як правило, веде до зменшення його індексу конформаційної доступності. Це особливо наочно проявляється не лише для циклопропану, але і для сегментів каркасних сполук.

Індекс загальної конформаційної доступності A_T зростає зі збільшенням кількості атомів у молекулі. Як і локальний індекс, загальний індекс A_T пов'язаний з симетрією, у даному разі – молекули. Симетричність молекули веде до зменшення цього індексу в m разів, де m відповідає числу повторів конформації. Наприклад, для пропану і всіх лінійних алканів $m=2$, для 2,2-диметилпропану, циклопропану та бензену $m=6$, для циклопентану $m=10$, а для кубану та адамантану – $m=12$. Крім того, зменшення загальної гнучкості веде до логічного зменшення індексу загальної конформаційної доступності, і в цьому можна переконатися на численних прикладах (етан – етилен, 1-дейтеробензен – тіофен, арахідонова – ейкозанова кислоти тощо).

З отриманих результатів також впливає, що індекси структурної гнучкості та конформаційної доступності змінюються симбатно лише у випадках, коли не відбувається зміни групи симетрії піддослідних молекул. Це є наслідком того, що симетрія сегмента та симетрія молекули проявляють свій вплив лише на параметри конформаційної доступності (та конформаційної обмеженості) і не впливають на структурну гнучкість (та жорсткість).

Більш наочними і зручними у користуванні є обернені до розглянутих характеристики – індекси структурної жорсткості (R та R_T) та конформаційної обмеженості (L та L_T , схема). Останні відтворюють здатність молекули до утримання найбільш стабільної конформації (просторової форми, заданої порядком поєднання атомів). Крім того, ці індекси змінюються в області значень, зручних для порівняння: від 0.481 (R_T бутіну-2) до 208 (L циклопропану). Проте така їх зручність більше проявляється лише в області високих значень, тоді як у області низьких значень цих

індексів краще користуватися оберненими величинами.

Розраховані локальні індекси можуть бути використані для обчислень загальних індексів гнучкості молекул-гомологів та молекул-аналогів у тому разі, коли нові замісники мало змінюють силові характеристики зв'язків та просторові параметри груп. Наприклад, заміна атома Протію на Дейтерій не впливає на згадані параметри усіх сполук, хоча змінює числа повторень конформацій n та m . Середні сегменти лінійних алканів мають однакову гнучкість та конформаційну доступність, що позбавляє необхідності таких розрахунків для кожного з гомологів. Усереднена гнучкість бензенового кільця мало змінюється при введенні одного-двох замісників з невисоким електронним та стеричним впливом. Все це дозволяє, використавши принципи адитивності та аналогії, розширити коло застосування локальних індексів на розрахунки загальних індексів нових молекул.

Висновки

Запропонований нами алгоритм засновано на розрахунку енергії торсійної деформації окремого сегмента органічної молекули. Розгляд параметрів структурної гнучкості та конформаційної доступності через призму енергії торсійної деформації дозволив продемонструвати фізичний зв'язок та відмінності між цими характеристиками: лише конформаційна доступність безпосередньо пов'язана з симетрією молекули.

Створений алгоритм дозволяє розрахувати числові індекси структурної гнучкості та конформаційної доступності не лише для окремих сегментів органічних молекул, але й надає можливість кількісно оцінити ці параметри для всієї молекули в цілому. Він також уможливує порівняння всіх розглянутих локальних та загальних параметрів для двох чи більше виучуваних молекул, завдяки чому ці параметри для органічних сполук утворюють чотири окремі шкали: структурної гнучкості, конформаційної доступності та протилежні їм – структурної жорсткості та конформаційної обмеженості. Незважаючи на те, що числові індекси були отримані на основі напівемпіричного методу квантово-хімічних розрахунків, на теперішній час вони значно точніше відтворюють розглянуті структурні та конформаційні характеристики молекул, ніж всі інші відомі алгоритми. При цьому не існує суттєвих перепон для уточнення індексів шляхом застосування неемпіричних методів квантової хімії, оскільки запропонований алгоритм дозволяє збільшити достовірність обчислень розглянутих параметрів, застосувавши більш досконалий базис розрахунків.

Усі органічні молекули згідно з розрахованою гнучкістю можна віднести до трьох класів: гнучких, середньої жорсткості та жорстких. До гнучких, у першу чергу, слід віднести ланцюгові молекули з гетероатомами, неспряженими подвійними зв'язками та молекули аліфатичних сполук. Клас середньої жорсткості утворюють аlicиклічні та ароматичні молекули. Жорсткими є молекули каркасних сполук. Аналогічним чином, але з обов'язковим урахуванням симетрії молекули, отримані нами дані дозволяють виділити

класи конформаційно доступних і конформаційно обмежених сполук.

Запропонований алгоритм дозволяє не лише встановити структуру молекул з найвищими параметрами структурної гнучкості та конформаційної доступності, він також дозволяє виконати пошук та дизайн молекул з найвищими параметрами і тому він буде корисним у моделюванні жорстких та конформаційно обмежених сполук, які цікавлять дослідників різних наукових сфер.

Література

1. Пивоваренко В.Г., Карпенко Ю.А. // *ЖОФХ*. – 2011. – Т. 9, вип. 2 (34). – С. 78-83.
2. Perez-Fernandez M., Avenoza A., Busto J.H. et al. // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64. – P. 9088-9092.
3. Mateo C., Alvarez R., Perez-Melero C. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17. – P. 6316-6320.
4. Morales-Rios M.S., Gonzalez-Juarez D.E., Rivera-Becerril E. et al. // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63. – P. 7702-7707.
5. Mikhaylyuk P.K., Afonin S., Chernega A.N. et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2006. – Vol. 45. – P. 5659-5661.
6. Kirby A.J., Komarov I.V., Feeder N. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 2001. – Vol. 2. – P. 522-529.
7. Jacobsen E.N. (Ed.) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. – Heidelberg. Springer Verlag, 1999.
8. Tanaka A., Nishizaki T. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – Vol. 13. – P. 1037-1040.
9. Feller S.E., Gavrish K., MacKerell // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 124. – P. 318-326.
10. Stewart J.J.P. *MOPAC2007*. – *Stewart Computational Chemistry*. – Colorado Springs, CO, USA. – [HTTP://OpenMOPAC.net](http://OpenMOPAC.net)
11. Koča J. // *J. Mol. Struct.* – 1993. – Vol. 291. – P. 255-269.
12. Koča J. // *Progr. Biophys. Molec. Biol.* – 1998. – Vol. 70. – P. 137-173.
13. Kier L.B., Hall L.H. // *Quant. Struct.-Act. Relat.* – 2006. – Vol. 2. – P. 55-59.
14. Fisanick W., Cross K., Rusinko III A. // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* – 1992. – Vol. 32. – P. 664-674.
15. Fisanick W., Cross K., Rusinko II A. // *Tetrahedron Computer Methodol.* – 1990. – Vol. 3. – P. 635-652.
16. Shishkin O.V., Pichugin K.Yu., Gorb L., Leszczynski J. // *J. Mol. Struct.* – 2002. – Vol. 616. – P. 159-166.
17. Moon S., Kwon Y., Choo J. // *J. Mol. Struct.* – 1998. – Vol. 470. – P. 265-275.
18. Bartoli G., Lunazzi L., Macciantelli D. // *Tetrahedron*. – 1994. – Vol. 50. – P. 2561-2570.

Надійшла до редакції 25.01.2010 р.