

1. Наименование работы

Установление пространственной структуры органических молекул с помощью квантово-химических расчетов.

2. Состав коллектива исполнителей

Генаев Александр Михайлович, к.х.н., с.н.с., НИОХ

Ардашов Олег Васильевич, к.х.н., н.с., НИОХ

Сальников Георгий Ефимович, с.н.с., НИОХ

Зайцева Елена Васильевна, к.х.н., н.с., НИОХ

Шернюков Андрей Владимирович, к.х.н., с.н.с., НИОХ

Миненков Юрий, к.х.н., PhD, МФТИ

3. Контактное лицо (ФИО, адрес электронной почты)

Александр Михайлович Генаев, genaev@nioch.nsc.ru

4. Научное содержание работы:

Данный отчет посвящен новым работам в рамках темы, начатой в 2012 г., см.

http://nusc.nsu.ru/wiki/doku.php/reports/amgenaev/20120307_amgenaev

Постановка задачи

Молекулы - это трехмерные объекты, и даже если известно строение молекулы (по сути, это 2D-граф со связями между атомами), всегда стоит вопрос о пространственном взаиморасположении атомов. В органической химии типична ситуация, когда установление пространственной структуры органических молекул прямыми методами (такими как рентгеноструктурный анализ) по тем или иным причинам невозможно, но имеется более легкодоступная спектральная информация (ЯМР, ИК). Из этих спектров напрямую структуру не определить (по крайней мере, детально), но спектры соединений одинакового строения, имеющих различную пространственную структуру, будут отличаться. Поэтому можно рассчитать все возможные структуры, затем спектры каждой из них, и на основании сравнения с экспериментальным спектром сделать выбор.

Современное состояние проблемы

Описанный выше подход вполне очевиден, но его применение ограничено точностью квантово-химических методов расчета пространственной структуры молекулы и соответствующих ей спектров. В свою очередь, достаточно точные методы расчета требуют очень высокого быстродействия компьютеров, поэтому данный подход только сейчас получает широкое распространение и до сих пор не стал рутинной процедурой.

Подробное описание работы, включая используемые алгоритмы.

Конформационный анализ проводится в три шага. Исходные наборы конформеров получают методом молекулярной механики с использованием нескольких генераторов конформеров (например, Marvin, xtb и Tinker). На втором шаге, если конформеров очень много (сотни и тысячи), их энергии рассчитываются полуэмпирическими квантово-химическими методами (например, GFN2-xTB), чтобы оставить не больше 100 наиболее стабильных. В завершение структуры последних оптимизируются на уровне DFT. После первого и третьего шагов осуществляется отсев дублей (структур с близкими геометрическими параметрами). Для нескольких наиболее стабильных конформеров рассчитываются химические сдвиги ЯМР (DFT или MP2 или CCSD).

Полученные результаты

Синтезированы эпимерные производные (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диола, содержащие остаток ремантадина. Проведено разделение эпимеров, с использованием расчетных методов и NOESY определено стереохимическое строение обоих изомеров [1].

Выполнено молекулярное моделирование молекул с гетероциклическим 2,5-дигидроимидазольным остовом, спиросочлененным с циклогексановым фрагментом по положению C4. Конформационный анализ показал, что для одного из эпимеров реализуются Z-подобные структуры, а для другого — более вытянутые линейные формы [2].

Разработана схема обработки результатов конформационного поиска, позволяющей ранжировать конформеры по энергии и с удовлетворительной точностью оценивать их относительные энергии (конформационные энергии) в условиях большого количества конформеров и ограниченной вычислительной мощности [3].

Более подробно результаты изложены в статьях, перечисленных в п. 5 настоящего отчета.

Эффект от использования кластера в достижении целей работы

Для надежного определения пространственной структуры молекулы необходимо перебрать все состояния, отличающиеся взаиморасположением атомов, в которых молекула может существовать (такие состояния называются конформерами, а процедура их нахождения - конформационным анализом). К счастью, число конформеров всегда ограничено, но, к сожалению, иногда их бывает много (десятки, сотни и даже тысячи). На каждый конформер требуется от нескольких минут до нескольких часов процессорного времени. Поэтому конформационный анализ на хорошем квантово-химическом уровне в большинстве случаев практически не реален на обычном персональном компьютере, но спокойно (обычно - за ночь) проходит на кластере.

Иллюстрации, визуализация результатов

Следующий рисунок иллюстрирует основные этапы разработки стратегии быстрого конформационного анализа, представленной в работе [3].



- ### Стратегия быстрого конформационного анализа
1. Поиск конформаций и оптимизация геометрии молекулярной механикой MMFF94
 2. Точечный расчет энергии квантово-химической полуэмпирикой GFN2-xTB или QM

5. Перечень публикаций, содержащих результаты работы

[1]. Синтез и установление строения диастереомеров (1r,2r,6s)-6-[1-({(1r,s)-1-(1-адамантил)этил)амино}метил)винил]-3-метилциклогекс-3-ен-1,2-диола. Ардашов О.В., Генаев А.М., Сальников Г.Е., Корчагина Д.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф. Журнал органической химии 2013, 49, 1456-1459. IF 0.848

[2]. New spirocyclic nitroxides of 2,5-dihydroimidazole series flanked by two mesogenic fragments. EV Zaytseva, AV Shernyukov, AM Genaev, R Tamura, IA Grigor'ev, DG Mazhukin. ARKIVOC 2014 (vi) 10-24. IF 1.048

[3]. A Robust and Cost-Efficient Scheme for Accurate Conformational Energies of Organic Molecules. DI Sharapa, A Genaev, L Cavallo, Y Minenkov. ChemPhysChem 2019, 20, 92-102. IF 2.947