

На правах рукописи



Кривошапов Николай Владиславович

**Конформационная подвижность и стереоэлектронные эффекты в
полициклических молекулах**

1.4.4 – Физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Москва – 2026

Работа выполнена в группе теоретической химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук, г. Москва.

- Научный руководитель** — **Медведев Михаил Геннадьевич**,
кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник и руководитель группы теоретической химии
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук
- Официальные оппоненты** — **Кондратюк Николай Дмитриевич**,
доктор физико-математических наук, исполнительный директор Центра вычислительной физики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)»
- Отлётов Арсений Андреевич**,
кандидат химических наук, старший научный сотрудник группы квантово-химических расчетов Федерального исследовательского центра химической физики им. Н. Н. Семенова Российской академии наук
- Ведущая организация** — Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Сколковский институт науки и технологий»

Защита состоится «23» сентября 2026 г. в 15:00 часов на заседании диссертационного совета Д 24.1.038.02 по физико-математическим наукам Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н. М. Эмануэля Российской академии наук по адресу: 119334, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4, актовый зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики имени Н. Н. Семёнова Российской академии наук по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 38 и на сайте https://biochemphysics.ru/ru/dissovet2_single/3/.

Автореферат разослан «__» июня 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук

Астахова Т. Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Циклические молекулы представляют интерес для поиска новых лекарственных препаратов. Например, макроциклические соединения Мотиксафортид и Репотректиниб были недавно одобрены для лечения онкологических заболеваний. В то же время полициклические каркасы из малых циклов также представляют фармакологический интерес, в частности, к ним относятся лекарственные органические пероксиды. Открытие противомаларийных свойств пероксида Артемизинина было удостоено Нобелевской премии в 2015 году. Ведётся активный поиск других пероксидов с противомаларийной [Trends Parasitol. 2019, 35 (7), 529], противораковой [Chem. Heterocycl. Compd. 2020, 56, 722], фунгицидной [Molecules 2020, 25 (8), 1954] и другими видами активности.

Конденсация поликетонов с пероксидом водорода, являющаяся удобным методом одностадийного получения полициклических пероксидов из доступных субстратов, зачастую приводит к образованию непредсказуемых продуктов, поскольку каскадная сборка может протекать по множеству альтернативных путей со смешанным термодинамическим и кинетическим контролем. Поэтому для направленного синтеза таких молекул важной задачей является выявление ключевых факторов, определяющих конечный продукт сборки каркасных пероксидов из поликетонов и пероксида водорода. Так, Gomes и соавторы показали, что определённый бициклический пероксид не образуется из-за того, что геометрические ограничения в нём приводят к ослабленным орбитальным взаимодействиям $n_O \rightarrow \sigma_{C-O}^*$, вследствие чего образуется другой продукт реакции, в котором аналогичное взаимодействие не ослаблено [Angew. Chem. 2017, 129 (18), 5037]. В другой работе Juaristi и соавторы на основании квантово-химических расчётов предположили, что пероксидная группа является более слабым стабилизатором карбокатионов по сравнению с одиночным атомом кислорода вследствие своей пониженной π -донорной способности, вызванной обратным α -эффектом [J. Am. Chem. Soc. 2017, 139 (31), 10799]. Виль и соавторы обнаружили реальный пример реакции, которая не достигает термодинамического продукта вследствие этого эффекта [Chem. Sci. 2020, 11 (20), 5313]. Однако, для трициклических и азотсодержащих каркасных пероксидов влияние делокализации $n \rightarrow \sigma^*$ и обратного α -эффекта на продукт сборки остаётся неизученным и его изучение является **актуальной** задачей.

Для проведения надёжного квантово-химического моделирования необходимо построение репрезентативного набора конформеров исследуемых молекул путём их конформационного анализа. В случае конденсированных систем из малых циклов, в частности, каркасных пероксидов, конформационный поиск является критически важной, но несложной задачей, поскольку такие молекулы обладают ограниченной подвижностью и их структуры могут быть сгенерированы методами Монте-Карло или дистанционной геометрии.

В случае же конформационно гибких макроциклических молекул многие существующие методы конформационного поиска оказываются неэффективны из-за большой размерности конформационного пространства и сложности перебора значений торсионных углов с сохранением замкнутости цикла в получаемых геометриях. Перспективным направлением к построению конформаций циклических молекул является обратная кинематика (ОК). В этом подходе определяется набор степеней свободы молекулы, то есть независимых торсионных углов каждого цикла, при этом количество степеней свободы всегда меньше, чем количество связей в цикле. Остальные торсионные углы вычисляются путём решения системы алгебраических уравнений, так как они определяются из необходимости замыкания цикла с определёнными длинами связей и валентными углами. Применение ОК уже было предложено ранее [J. Chem. Theory Comput. 2016, 12 (9), 4674], однако универсальный подход к анализу топологии произвольной полициклической молекулы с определением степеней свободы и их последующим перебором для формирования конформационного ансамбля ранее отсутствовал. Следовательно, разработка универсального подхода для автоматического анализа топологии произвольной полициклической молекулы и генерации её конформаций на основе ОК является **актуальной** задачей.

Таким образом, глобальный конформационный поиск макроциклов и выявление стереоэлектронных эффектов, направляющих конденсацию поликетонов к образованию каркасных пероксидов, являются **актуальными** нерешёнными задачами.

Цель работы состоит в изучении конформационной подвижности полициклических органических пероксидов и её влияния на процесс их сборки, а также развитии подхода обратной кинематики для конформационного поиска циклических и полициклических молекул.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Применить существующие методы конформационного поиска полициклических молекул для решения практической задачи квантово-химического моделирования сборки каркасных пероксидов из β,γ' -трикетонов, β,δ' -трикетонов и δ -дикетонов под действием пероксида водорода и иных нуклеофилов (аммиака, гидразидов) и воспроизведения ключевых экспериментальных наблюдений, таких как преимущественный продукт, характерное время реакции и конформация из рентгеноструктурного анализа.
2. Изучить влияние стереоэлектронных эффектов (отрицательной гиперконъюгации и обратного α -эффекта) на конформацию полициклических каркасов, их термодинамическую стабильность, химические свойства и кинетические барьеры их сборки.
3. Разработать метод построения конформаций конденсированных циклов путём последовательного решения обратной кинематики для каждого отдельного цикла и на его основе реализовать алгоритм определения независимых торсионных углов (степеней свободы) полициклических молекул и генерации их конформаций по заданным значениям этих углов.
4. Реализовать алгоритм конформационного поиска на основе случайного перебора кинематически независимых торсионных углов, применимый к молекулам, содержащим полициклические и макроциклические фрагменты.
5. Протестировать разработанный алгоритм конформационного поиска и оценить его эффективность по сравнению с существующими методами.

Объектами исследования выступали реакции сборки каркасных полициклических пероксидов из поликетонов (β,γ' -трикетон, β,δ' -трикетон и δ -дикетон) с пероксидом водорода и иными нуклеофилами (аммиак, гидразиды), а также 150 макроциклических молекул лекарственно-подобных органических веществ, составляющих тестовый набор MacroModel, который использовался для тестирования разработанного нами метода конформационного поиска.

Предметом исследования являлись стереоэлектронные эффекты и их роль в механизме сборки каркасных полициклических пероксидов, а также методы конформационного поиска и получаемые с их помощью ансамбли низкоэнергетических конформеров исследуемых молекул.

Научная новизна

Результаты, перечисленные ниже, были получены впервые:

1. Построены квантово-химические модели реакций сборки полициклических органических пероксидов из β,γ' -трикетонов, β,δ' -трикетонов и δ -дикетонов под действием пероксида водорода и N-нуклеофилов. Построенные модели согласуются с экспериментальными наблюдениями, а результаты конформационного анализа продуктов подтверждены результатами рентгеноструктурного анализа. На основе построенных моделей определены скорость-лимитирующие стадии, определяющие продукты этих реакций.
2. Изучено влияние делокализации неподелённых пар электронов гетероатомов полициклических пероксидов на их конформацию, термодинамическую стабильность и химические свойства. Показано, что селективность сборки полициклических пероксидов из поликетонов, пероксида водорода и N-нуклеофилов во многих случаях кинетически контролируется обратным α -эффектом, то есть пониженной стабилизацией карбокатионов пероксидной группой.
3. Предложен и реализован универсальный алгоритм построения конформаций полициклических молекул по их степеням свободы, основанный на оригинальном подходе через последовательное решение обратной кинематики для каждого отдельного цикла. Реализация данного алгоритма находится в открытом доступе (<https://pypi.org/project/ringo-ik>).
4. Изучены скорости генерации низкоэнергетических конформаций, полнота ансамблей и точность воспроизведения экспериментальных структур в методе конформационного поиска полициклических молекул на основе обратной кинематики.

Теоретическая и практическая значимость

1. Показано, что активация орбитальных взаимодействий с участием неподелённых пар электронов гетероатомов является основным фактором термодинамического контроля сборки каркасных пероксидов. Установлено, что реакции, протекающие через бимолекулярную нуклеофильную атаку по пероксикарбениевому иону, как правило, кинетически блокируются обратным α -эффектом. Практическая значимость заключается в возможности использования этих принципов для планирования синтеза органических пероксидов и реакций с их участием.

2. Разработан эффективный метод глобального сэмплирования конформаций полициклических молекул методом обратной кинематики, что позволяет повысить эффективность их конформационного анализа. Практическая значимость заключается в возможности предсказания конформаций молекул потенциальных лекарственных веществ, включая макроциклические органические пероксиды, что необходимо для дальнейшего моделирования их связывания с белками, что открывает путь к более эффективному виртуальному скринингу лекарственных веществ.

Методология и методы исследования

Все квантово-химические расчёты реакций сборки органических пероксидов были проведены в программном пакете Gaussian16 A.03 на уровне теории PBE0-D3BJ / 6-311++G(d,p) с моделями неявной сольватации SMD или CPCM. В расчётах свободной энергии использовалась квазигармоническая поправка, рассчитываемая с помощью программы GoodVibes. Для конформационного поиска использовалась собственная имплементация алгоритма ringmaker Monte-Carlo (RMMC), ETKDG, реализованный в пакете RDKit, а также пайплайн iMTD-GC в пакете CREST 2.12. Для локализации переходных состояний (ПС) и их конформационного поиска применялась предварительная оптимизация в минимум энергии при фиксированных длинах разрывающихся и образующихся связей на их ожидаемой длине в ПС (2 Å для связей между атомами второго периода) с последующей оптимизацией в седловую точку, что упрощало локализацию ПС. Для всех рассмотренных геометрий проводилась проверка числа мнимых колебательных мод (0 – для интермедиатов, 1 – для ПС). При анализе результатов квантово-химического моделирования используется понятие энергетического барьера реакции, то есть наибольшей разности свободных энергий между каким-либо ПС и любым из интермедиатов, предшествующих этому ПС по ходу реакции [Acc. Chem. Res. 2011, 44 (2), 101].

Алгоритм конформационного поиска был реализован в виде библиотеки для Python, имплементированной на языке C++. Для выделения независимых циклов в полициклических фрагментах молекул в алгоритме используется метод вычисления базиса циклов минимального веса FAST-MCB [Algorithmica 2008, 52, 333]. Для построения конформаций одиночных циклов по заданным независимым торсионным углам используется алгоритм TLC (Triaxial Loop Closure) [J. Comput. Chem. 2004, 25 (4), 510].

Для оценки эффективности нового метода конформационного поиска мы сравнили его с рядом популярных методов: (1) алгоритм ETKDG из

библиотеки RDKit; (2) метод MTD в библиотеке XTB на основе молекулярной динамики с локальным подъёмом потенциала; (3) CREST – алгоритм, объединяющий MTD, классическую молекулярную динамику и генетические операции; (4) метод торсионного перебора Монте-Карло в программе MacroModel (MCMM); (5) конформационное сэмплирование макроциклов в MacroModel (MMBS). В расчётах MTD и CREST использовался уровень теории GFN-FF / ALPB(H₂O), а в MacroModel применялось силовое поле OPLS-3 с неявным учётом сольватации водой. Перед дальнейшим анализом все конформационные ансамбли оптимизированы на едином уровне теории MMFF94. В качестве тестового набора рассмотрены 150 лекарственных и лекарственно-подобных макроциклических соединений, использовавшихся для тестирования MMBS [J. Chem. Inf. Model. 2014, 54 (10), 2680].

Работа выполнена с использованием оборудования центра коллективного пользования «Комплекс моделирования и обработки данных исследовательских установок мега-класса» НИЦ «Курчатовский институт», <http://ckp.nrcki.ru/>.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Стереoeлектронные эффекты с участием неподелённых пар электронов гетероатомов, контролирующие направление реакций сборки полициклических пероксидов из поликетонов и пероксида водорода.
2. Подход обратной кинематики для построения конформаций полициклических молекул из заданного набора значений их независимых торсионных углов, сводящий задачу обратной кинематики полицикла к решению последовательности задач обратной кинематики для одиночных циклов.
3. Алгоритм глобального конформационного поиска полициклических молекул, который обеспечивает высокую скорость генерации низкоэнергетических конформаций, полноту ансамблей и точность воспроизведения экспериментальных структур, превосходя по одному или нескольким этим показателям существующие методы (CREST, ETKDG, MacroModel).

Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием современных методов теории функционала плотности и локализации орбиталей для квантово-химического моделирования сборки каркасных пероксидов и их анализа, а также валидации результатов моделирования путём сопоставления их с результатами экспериментов. **Достоверность** оценки разработанного алгоритма конформационного поиска обеспечивается

детальным его сравнением с существующими передовыми методами на тестовом наборе лекарственно-подобных соединений.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы были представлены на международных и всероссийских конференциях:

XIII International Conference on Chemistry for Young Scientists «Mendeleev 2024» (Санкт-Петербург, 2024); XXVII Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (Нижний Новгород, 2024); V.A. Fock Meeting on Theoretical, Quantum and Computational Chemistry (Великий Новгород, 2023); Всероссийская научная конференция, посвященная 65-летию со дня основания НИОХ СО РАН, «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2023); Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (Лео, 2022); Международная конференция «18-th Session of the V.A. Fock Meeting on Quantum and Computational Chemistry» (Великий Новгород, 2022); Всероссийская молодежная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2022).

Личный вклад

В работах по моделированию сборки каркасных пероксидов автор лично предложил и построил квантово-химические модели исследуемых реакций, спланировал и провёл необходимые расчёты, а также участвовал в интерпретации и анализе теоретических и экспериментальных данных и в написании статей. В обзорных работах по стереоэлектронным эффектам автор участвовал в изучении литературы, написании текста, проведении квантово-химических расчётов и подготовке иллюстраций. В работах по обратной кинематике (ОК) автор лично предложил использование ОК для решения задачи и реализовал алгоритм конформационного поиска, провёл тестирование, проанализировал полученные данные и написал статьи.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, 3 разделов, заключения, списка публикаций автора по теме диссертации, списка используемых сокращений и списка литературы. Работа изложена на 155 страницах, содержит 50 рисунков, 202 библиографические ссылки и 2 приложения.

Содержание работы

Во введении обоснована актуальность исследования, сформулированы цели и задачи работы, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость, описана апробация результатов и указан личный вклад автора.

Раздел 1. Методы конформационного поиска

Раздел посвящён обзору современного состояния и истории конформационного поиска. Обзор методов конформационного поиска структурирован согласно следующей предложенной автором классификации: (1) методы, основанные на взаимонезависимых, некоррелированных итерациях перебора и запусках локальной оптимизации, (2) методы динамики и случайных блужданий, в которых итерация определяется состоянием системы, полученным на предыдущем шаге, (3) методы, анализирующие все полученные на текущий момент конформеры и их энергии с целью предсказания новых низкоэнергетических структур. Отдельно обсуждаются методы конформационного поиска на основе машинного обучения, а также пайплайны – CREST и MMBS (метод MacroModel для макроциклов), – объединяющие в себе несколько подходов конформационного поиска. Обсуждаются также подходы к тестированию методов конформационного поиска.

В результате обзора показано, что способность многих методов к глобальному исследованию конформационного пространства полагается на возможность свободного варьирования торсионных углов молекулы, что создаёт серьёзные ограничения при работе с циклическими и полициклическими молекулами (Рис. 1). В свете данного вывода нами был разработан новый метод конформационного поиска для полициклических молекул, работа над которым описана в Разделе 3.

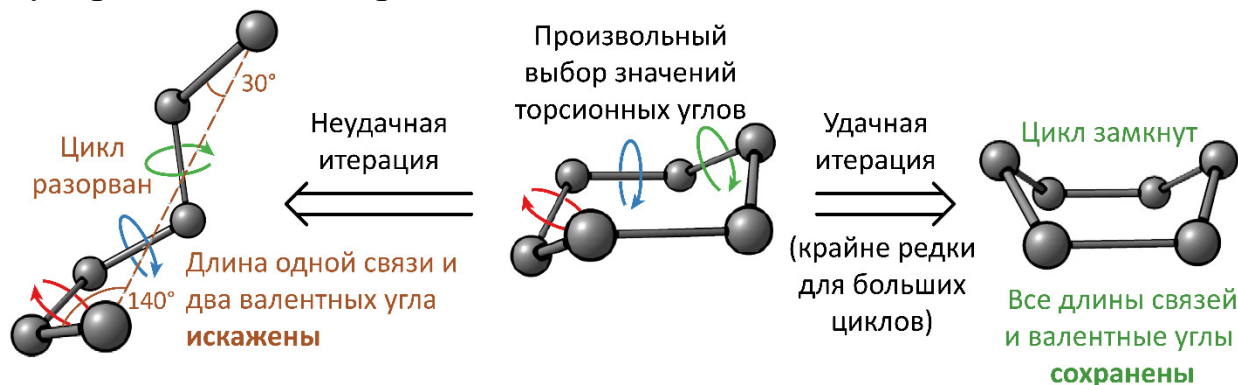


Рисунок 1. Существующие методы конформационного поиска неспособны эффективно генерировать конформации циклов путём варьирования торсионных углов.

Однако в случае конформационно жёстких или малоподвижных полициклических каркасов исследование небольшого конформационного пространства возможно методами, которые не основаны на варьировании торсионных углов (метод ETKDG из пакета RDKit) или которые фильтруют получаемые конформации по условию замыкания цикла (ringmaker Monte-Carlo, RMMC) – эти методы использованы для моделирования ряда каркасных пероксидов в Разделе 2 данной работы.

Раздел 2. Стереoeлектронные эффекты в каркасных органических пероксидах

Данный раздел посвящён квантово-химическому моделированию четырёх реакций сборки каркасных полициклических пероксидов (Рис. 2). Полученные модели объясняют экспериментально наблюдаемые продукты реакций. Более того, на основе стереoeлектронных эффектов были объяснены термодинамические и кинетические эффекты, управляющие сборкой полициклических пероксидов.

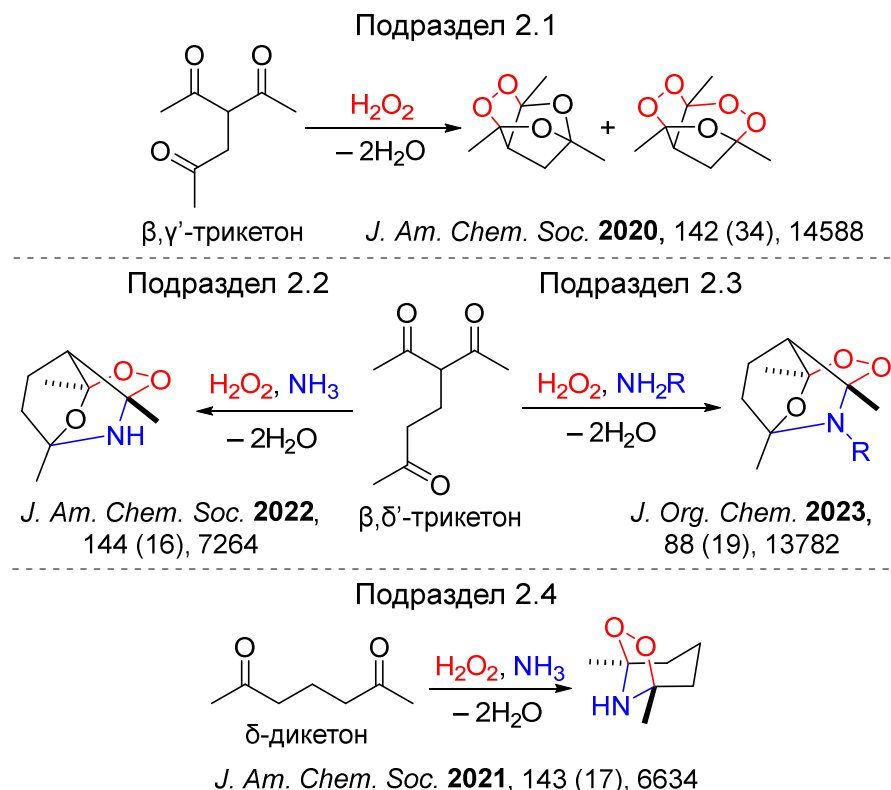


Рисунок 2. Исследуемые реакции получения каркасных пероксидов из три- и дикетонов. Схемы реакций приведены в порядке их обсуждения в тексте. Для наглядности некоторые заместители опущены.

Подраздел 2.1 посвящён моделированию реакции β,γ' -трикетонов **AS** с пероксидом водорода (Рис. 3А). Моделирование включало четыре этапа. Во-первых, термодинамический расчёт свободной энергии сборки (ΔG_r) трёх возможных каркасных пероксидов **A1–A3** не воспроизвёл экспериментально наблюдаемую зависимость продукта от заместителя, что говорит о необходимости учёта кинетических факторов. Затем было предложено несколько маршрутов сборки **A1–A3**, и на основе анализа ΔG_r получения интермедиатов из **AS** был выделен наиболее низкоэнергетический путь превращения **A1**→**A2**→**A3**, контролирующей селективность реакции. Далее, для этого пути были найдены переходные состояния (ПС) и рассчитаны энергетические барьеры, высота которых согласуется с экспериментально наблюдаемыми продуктами (не реализуются превращения с барьером выше 27 ккал/моль). Наконец, численное интегрирование системы кинетических уравнений, полученных на основе уравнения Эйринга и ранее рассчитанных энергий активации $\Delta G^\ddagger$, показало согласие с экспериментальным временем протекания реакции и дополнительно подтвердило значимость рассчитанных различий в энергетических барьерах.

Построенная квантово-химическая модель включает высокий энергетический барьер сборки трис-пероксида **A3** (33 ккал/моль, Рис. 3А). Это согласуется с важным экспериментальным фактом, что **A3** не удавалось синтезировать ни для каких комбинаций заместителей и условий. Данный барьер обусловлен повышенной относительной энергией карбокатиона **A5** и ПС его реакции с H_2O_2 . Так как **A5** является пероксикарбениевым катионом (ПКК; карбокатионом, сопряжённым с пероксидной группой), мы предположили и подтвердили дополнительными расчётами, что его повышенная энергия объясняется обратным α -эффектом (ОАЭ). Суть этого эффекта заключается в том, что пероксидная группа является более слабым π -донором, чем одиночный атом кислорода из-за стягивания электронной пары кислорода-донора соседним атомом кислорода (электроотрицательность которого выше, чем у углерода). Роль ОАЭ подтверждена прямой оценкой понижения конъюгации $n_O \rightarrow p_C$ в катионах с помощью NBO, а также через расчёт энергии изодесмической замены одного атома кислорода на пероксидную группу. Оценки энергии дестабилизации в обоих случаях превышали 10 ккал/моль, что подтверждает гипотезу об ОАЭ в ПКК и объясняет повышенный барьер превращения **A2**→**A3**, а также невозможность экспериментального получения трис-пероксида **A3**.

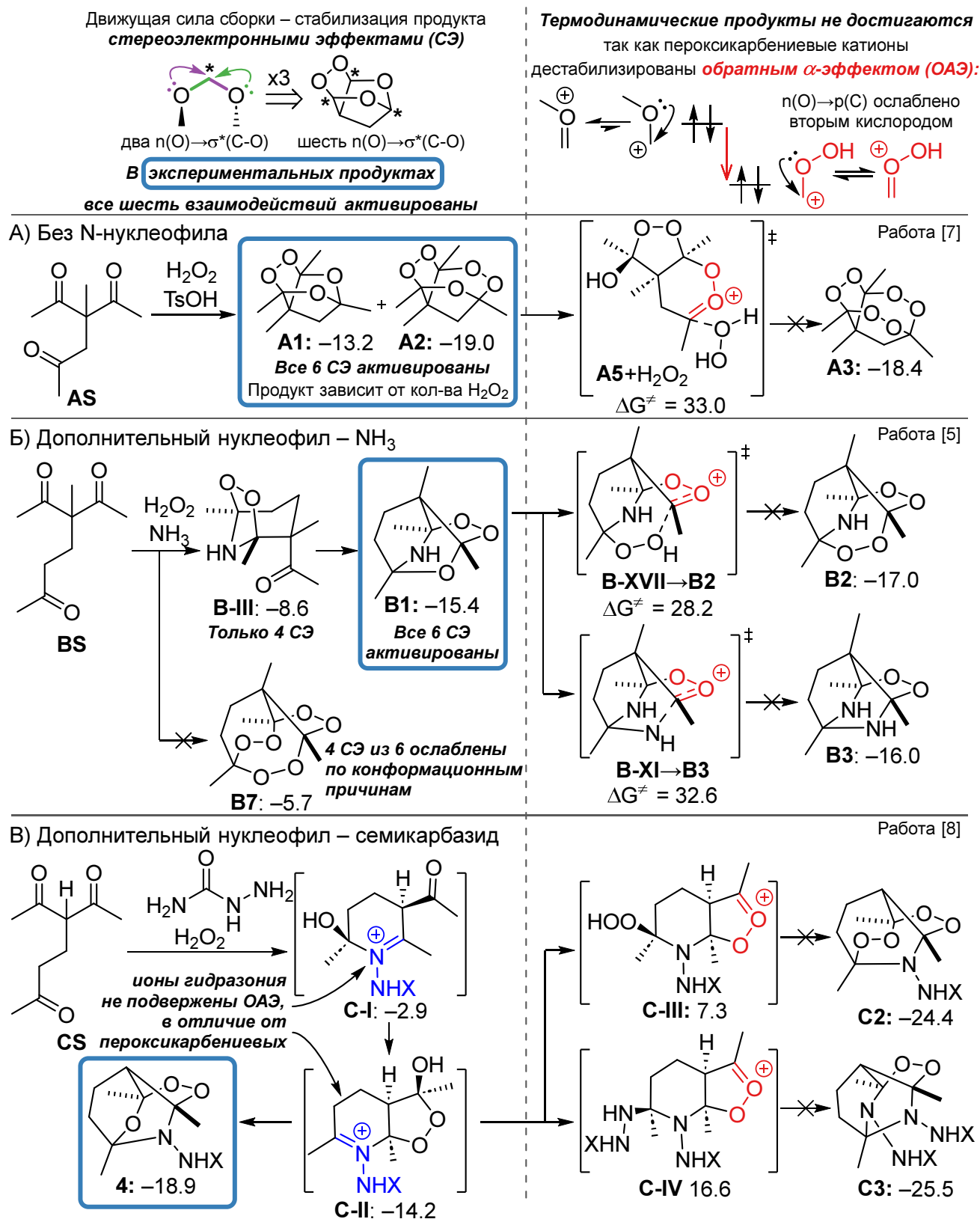


Рисунок 3. Реагенты, ключевые интермедиаты, а также экспериментальные и гипотетические продукты смоделированных реакций. Показаны роли электронных эффектов – гиперконъюгации и обратного α -эффекта. Значения энергий приведены в ккал/моль. Для каркасных пероксидов и интермедиатов приведены расчётные ΔG_f их образования из реагентов.

Подраздел 2.2 посвящён моделированию аналогичной реакции с аммиаком в качестве второго нуклеофила и дополнительным звеном CH_2 в углеродном мостике исходного трикетона **BS** (Рис. 3Б). В качестве потенциальных продуктов реакции нами было предложено девять каркасных пероксидов, из которых в эксперименте наблюдался только **V1**. Для всех девяти молекул были рассчитаны ΔG_r сборки из **BS**, H_2O_2 и NH_3 , в результате шесть продуктов (например, **V-III** и **V7**) оказались термодинамически невыгодны по сравнению с **V1**. При этом, согласно расчётам, **V2** и **V3** более термодинамически выгодны, чем **V1**, поэтому для них и для **V1** были смоделированы механизмы сборки, чтобы найти кинетические причины образования **V1**. Обнаружено, что сборка **V2** и **V3** проходит через высокоэнергетические ПКК, которые, аналогично **A5**, дестабилизированы ОАЭ.

В подразделе 2.3 изучена роль ОАЭ в сборке каркасного пероксида **C1**, протекающую через ионы гидразония (**C-I** и **C-II**) – аналоги ПКК со связью N-N вместо O-O (Рис. 3В). Исследуемая реакция полностью аналогична рассмотренной в подразделе 2.2, но вторым нуклеофилом является не аммиак, а семикарбазид. Квантово-химические расчёты относительных энергий интермедиатов сборки **C1** (аналога **V1**) не выявили заметной дестабилизации **C-I** и **C-II**. Проведено систематическое сравнение стабилизации карбокатионного центра различными заместителями через расчёт энергий изодесмической замены. Установлено, что в ионах гидразония всё же имеет место ОАЭ (дестабилизация ~ 8 ккал/моль), но этот эффект не приводит к высокой относительной энергии катиона поскольку π -донорный атом азота все ещё очень хорошо стабилизирует катион. Сделан вывод, что высокие кинетические барьеры специфичны для маршрутов сборки через ПКК и не распространяются на аналогичные катионы со связью N-N .

Подраздел 2.4 посвящён моделированию сборки бициклического азаозонида из δ -дикетона **DS**. Данная реакция интересна тем, что в ней экспериментальный продукт образуется в виде двух диастереомеров, **D1** и **D2** (Рис. 4). При этом в ходе реакции соотношение **D1:D2** меняется: в течение 6 часов с начала синтеза преобладает **D2**, который затем почти полностью перегруппировывается в **D1**. В результате проведённого нами квантово-химического моделирования расчётное термодинамическое соотношение **D1:D2** согласуется с экспериментальным соотношением после перегруппировки с точностью до 1%. Моделирование интермедиатов и ПС показало, что кинетическое соотношение **D1:D2** отличается от термодинамического и что энергетический барьер сборки **D1** и **D2** из **DS** ниже

барьера перегруппировки **D2**→**D1**. Таким образом, с помощью квантово-химических расчётов нам удалось объяснить различие между кинетическим и термодинамическим соотношениями диастереомеров бициклического азаозонида.

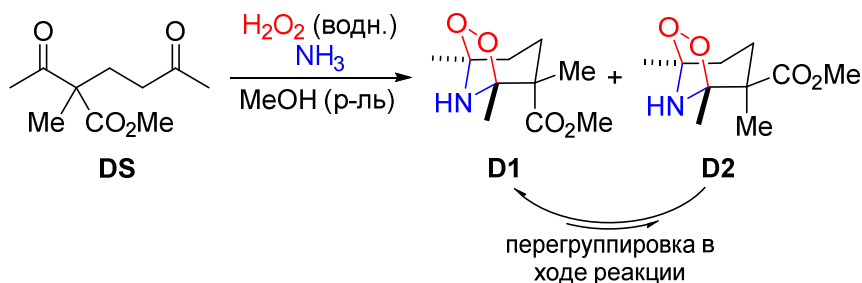


Рисунок 4. Схема реакции получения диастереомерных азаозонидов **D1** и **D2** из δ -дикетона **DS**.

Моделирование вышеописанных каркасных пероксидов включало их конформационный поиск. В подразделах 2.1 и 2.4 обсуждаются геометрии конформеров, полученных для экспериментально обнаруженных и гипотетических продуктов. Показано, что для молекул, для которых доступны данные рентгеноструктурного анализа (**A1**, **A2** и **D1**) получено точное соответствие между теоретическими и экспериментальными геометриями полициклических каркасов. Конформационным анализом также выявлены два типа конформационной подвижности: (1) для всех азапероксидов (**B1–B3**, **D1**, **D2** и др.) имеют место два направления пирамидализации атомов азота, и (2) каркасы гипотетических трис-пероксидов **A3** и **B7** имеют по два конформера. Парадоксально, но конформер **D1** (Рис. 5А) с внутримолекулярной водородной связью, а также конформеры **A3** и **B7** (Рис. 5Б) с меньшим стерическим напряжением в отдельных циклах оказались более высокоэнергетическими, чем альтернативные конформеры, соответственно, без водородной связи и обладающие более стерически напряжёнными конформациями циклов.

Этот парадокс объясняется орбитальными взаимодействиями $n_X \rightarrow \sigma_{C-Y}^*$, которые характерны для молекул, содержащих фрагменты $-X-C-Y-$, где X и Y – гетероатомы. Особенностью этих взаимодействий является то, что их энергетический вклад зависит от торсионного угла связи C–X, что зачастую делает стерически неблагоприятные конформеры более энергетически выгодными, в частности, *гош,гош'*-конформацию диметоксиметана (Рис. 5В) и конформации циклических форм углеводов с аксиальной ориентацией электроотрицательного заместителя в аномерном положении (т.н. аномерный эффект). Взаимодействия в **D1**, **A3** и **B7** были количественно оценены методом NBO, что подтвердило существенную стабилизацию

низкоэнергетических конформеров, причём ключевые торсионные углы в них оказались близки к оптимальному значению в 90° . Кроме этого, нами было показано, что делокализации $n_N \rightarrow \sigma_{C-O}^*$ в **D1** влияют не только на конформацию – они также приводят к пониженной нуклеофильности и слабopольному сдвигу в ^{15}N ЯМР, что полностью согласуется с экспериментальными наблюдениями. Сделано заключение, что орбитальные взаимодействия $n_N \rightarrow \sigma_{C-O}^*$ в **D1** обуславливают «амидный» характер атома азота.

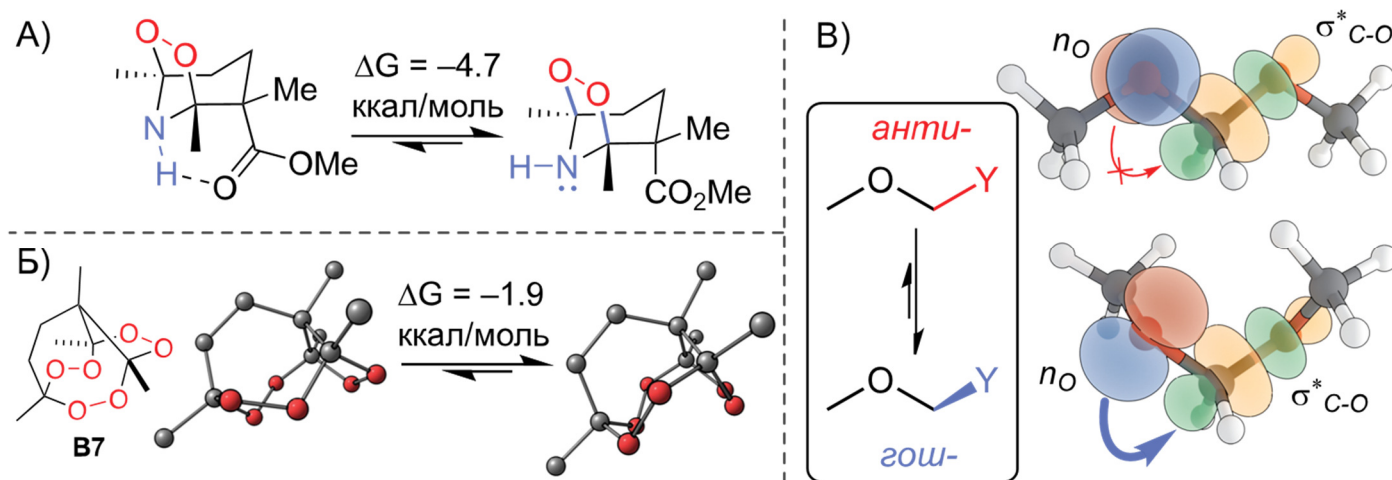


Рисунок 5. Примеры конформационной подвижности полициклических пероксидов за счёт (А) – вариантов пирамидализации азота и (Б) – подвижности каркаса. (В) – два взаимодействия $n_O \rightarrow \sigma_{C-O}^*$ в молекуле диметоксиметана стабилизируют стерически неблагоприятный *gauche, gauche'*-конформер.

В подразделах 2.1 и 2.2 мы получили ΔG_r сборки для 3 и 10 каркасных пероксидов, соответственно, и обнаруженные закономерности в их относительной термодинамической устойчивости требовали объяснения. Мы провели сравнительный анализ взаимодействий $n_X \rightarrow \sigma_{C-Y}^*$ и обнаружили две закономерности, определяющие термодинамическую стабильность продуктов. Во-первых, их термодинамическая стабильность, действительно, зависит от энергии взаимодействия $n_X \rightarrow \sigma_{C-Y}^*$, где X и Y – кислород или азот. Путём их количественной оценки методом NBO установлено, что играет роль как количество этих орбитальных взаимодействий, так и перекрывание орбиталей, которое определяется конформацией полициклического каркаса. Во-вторых, было замечено, что термодинамически более предпочтительными оказываются молекулы с большим количеством атомов азота из-за энергетической выгоды пары связей C–N + O–H по сравнению с парой C–O + N–H.

Таким образом, каркасные пероксиды являются уникальным классом соединений, в которых относительные энергии каркасов и их конформеров определяются стабилизацией $n_X \rightarrow \sigma_{C-Y}^*$, зависящей от торсионных углов, которые в свою очередь в существенной мере определяются каркасом.

Раздел 3. Конформационная подвижность циклических молекул

В данном разделе представлено решение задачи параметризации конформационного пространства циклических и полициклических систем для генерации их конформаций. Для этого вводится алгебраическая формулировка задачи построения конформации молекулы по внутренним координатам (прямая кинематика). На её основе условие замкнутости цикла формулируется как обратная задача (обратная кинематика, ОК). Далее описан разработанный в данной работе метод Ringo для определения степеней свободы и построения конформаций полициклических молекул с помощью ОК. Этот метод применён для реализации конформационного поиска Монте-Карло в кинематических степенях свободы полициклической молекулы. Новый алгоритм конформационного поиска, названный MCR, протестирован и показаны его преимущества в сравнении с несколькими популярными на сегодняшний день методами (CREST, MacroModel, RDKit).

Подраздел 3.1 посвящён механической модели подвижности молекул, в нём показана аналогия между атомной цепочкой, в которой фиксированы длины связей и валентные углы, и шарнирным механизмом (например, роботической рукой). В рамках данной аналогии длины связей и валентные углы соответствуют неподвижным параметрам сочленений и шарниров, а торсионные углы – параметрам, обеспечивающим подвижность механизма. Показан простой алгебраический подход к решению прямой кинематики атомных цепочек методом подвижного репера с представлением движений в виде матриц $\mathbb{SE}(3)$, где каждому типу внутреннего параметра сопоставляется своя матрица преобразования. На основе композиции таких движений формулируется уравнение для цепочки атомов, позволяющее вычислять координаты всех атомов по заданным внутренним координатам, а также выводится условие замкнутости цепочки в цикл, которое служит критерием существования геометрически возможного цикла с заданным набором параметров:

$$\prod_{i=1}^N V(\theta_i) D(\sigma_i) T(\tau_i) = I_{4 \times 4}, \quad (1)$$

где $I_{4 \times 4}$ – это единичная матрица.

Задача генерации конформаций цикла эквивалентна задаче «дотронуться концом руки робота до его плеча» и может быть решена обратной кинематикой, а именно, поиском значений подвижных параметров τ_i , удовлетворяющих уравнению (1).

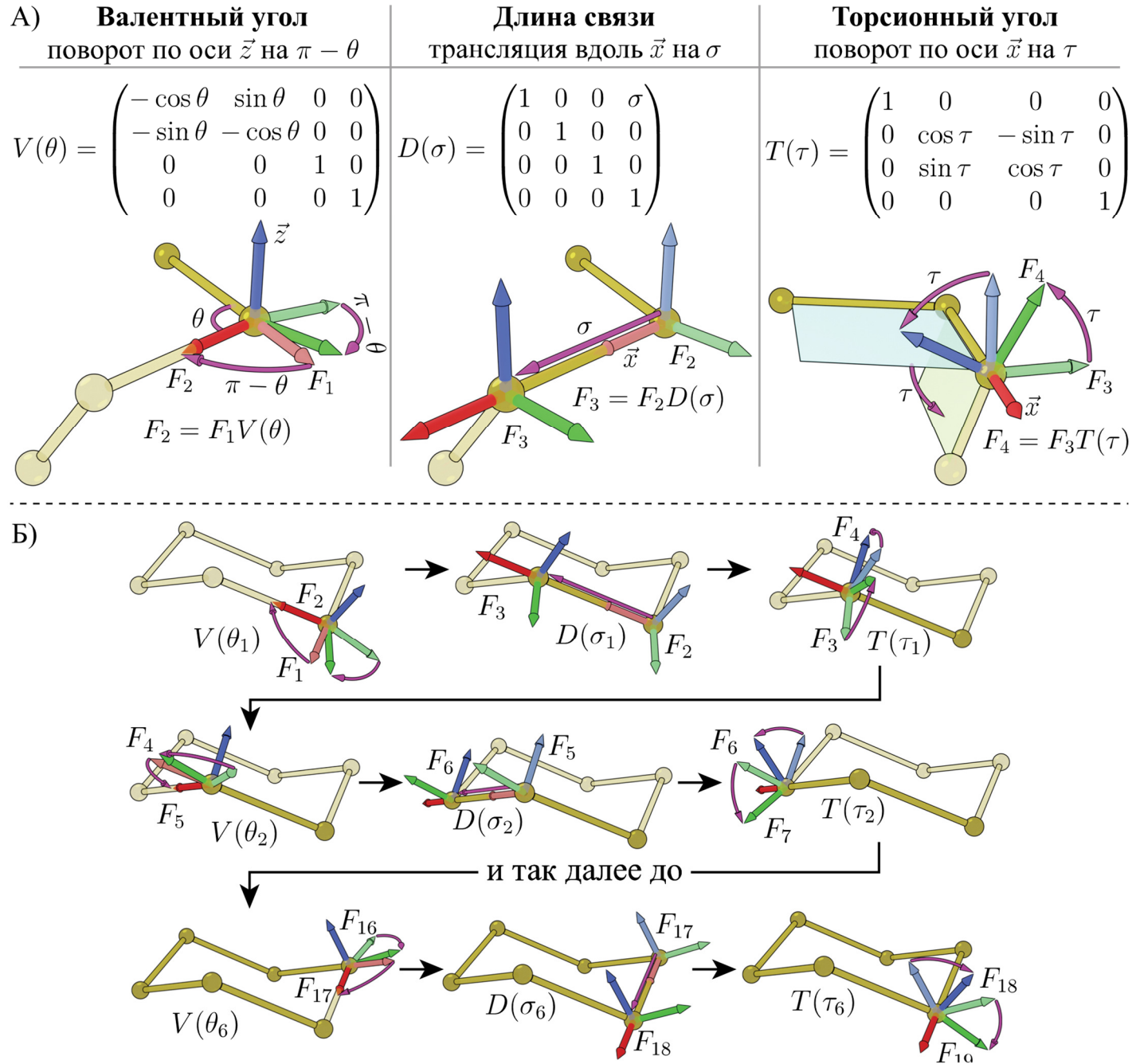


Рисунок 6. (А) – Движения, соответствующие матрицам $V(\theta_i)$, $D(\sigma_i)$ и $T(\tau_i)$, используемые для построения атомных цепей по внутренним координатам.

(Б) – Геометрическая интерпретация критерия существования цикла с заданными координатами, см. уравнение (1). Для каждого движения показаны положения репера до и после операции. По итогу обхода цикла репер возвращается в исходную ориентацию.

В подразделе 3.2 приведён анализ степеней свободы циклов и поставлена задача ОК для генерации их конформаций. При фиксированных длинах связей и валентных углах уравнение замкнутости цикла (1) накладывает на неизвестные торсионные углы ровно 6 независимых ограничений, что соответствует размерности группы движений $SE(3)$; отсюда число степеней свободы N -членного цикла определяется как $N_{dof} = N - 6$. Это позволяет разделить торсионные углы на независимые переменные (степени свободы), значения которых задаются произвольно, и зависимые (оставшиеся шесть углов), которые находятся путём решения уравнения ОК. Причём уравнение ОК может иметь несколько решений, соответствующих различным конформациям (например, кресло и ванна) при одних и тех же значениях переменных торсионных углов, длин связей и валентных углов. Для циклов размером менее шести атомов задача становится переопределённой, то есть жёсткие ограничения на длины связей и валентные углы оказываются избыточными. ОК в данной постановке для таких малых циклов неприменима, однако это не является проблемой, поскольку их конформеры могут быть легко найдены с использованием методов дистанционной геометрии или фрагментных баз.

Подраздел 3.3 посвящён методам решения ОК для одиночных циклов, среди которых ключевое место занимает алгоритм TLC (Triaxial Loop Closure), разработанный для девятичленных циклов. TLC использует тот факт, что при фиксации трёх свободных торсионных углов оставшиеся шесть связей образуют три пары геминальных связей (Рис. 7А–Б), а задача замыкания сводится к трём тригонометрическим уравнениям, которые в итоге дают полиномиальное уравнение 16-й степени, обеспечивая до 16 решений (конформаций) для заданного набора независимых переменных. Для обобщения метода на циклы произвольного размера (от шестичленных и выше) в данной работе реализовано расширение TLC путём построения суррогатного девятичленного цикла (Рис. 7В–Г): для циклов с числом атомов более девяти последовательности связей с фиксированными торсионными углами группируются в псевдосвязи, а для циклов менее девяти атомов используется слияние атомов с нулевой длиной связи, что позволяет применять единую схему ОК к циклам любого размера.

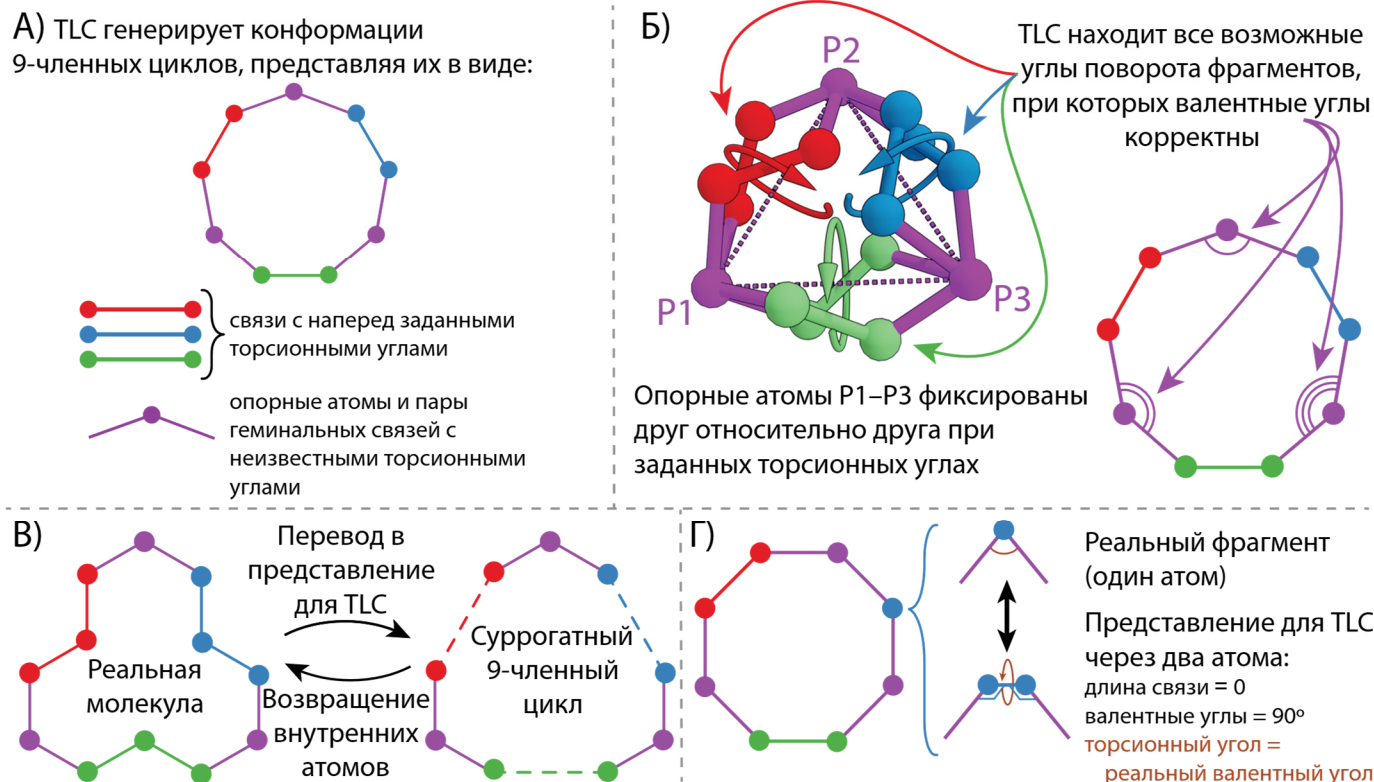


Рисунок 7. Алгоритм TLC для решения ОК 9-членных циклов. (А, Б) – формулировка задачи замыкания цикла, показывающая необходимость рассмотрения именно 9-членных циклов с тремя парами геминальных связей (фиолетовые).

(В, Г) – реализованный нами способ применения TLC к циклам из более 9 атомов (В) и к 6-, 7- и 8-членным циклам (Г).

Подраздел 3.4 посвящён обобщению ОК на полициклические системы, чтобы устранить фундаментальное ограничение существующих решателей, способных решать ОК только для одиночных циклов. Ключевая идея заключается в последовательной генерации конформаций циклов, входящих в полициклический фрагмент, с фиксацией торсионных углов на общих связях: конформация первого (независимого) цикла строится без учёта конденсации, а затем конформация второго (зависимого) цикла генерируется с фиксацией значений торсионных углов на местах конденсации (Рис. 8).

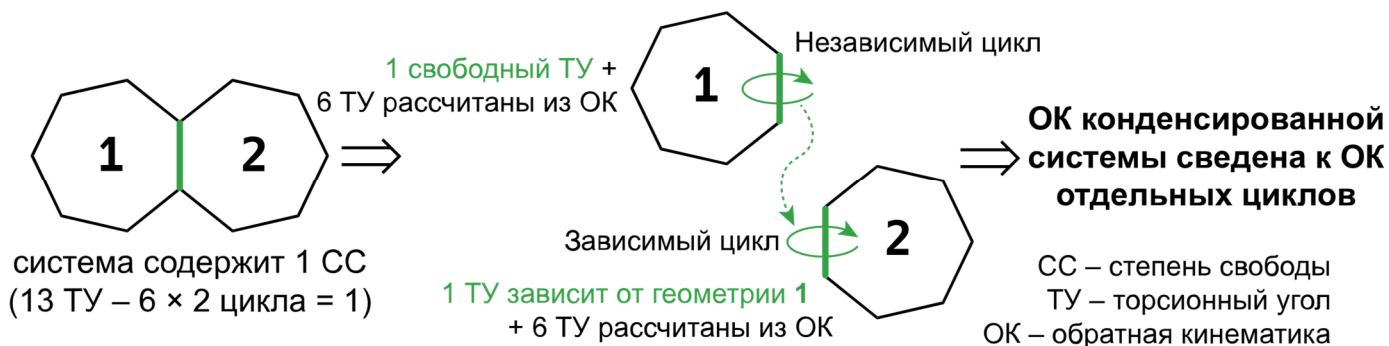


Рисунок 8. Предложенный нами подход к генерации конформаций конденсированных циклов с помощью ОК.

Для автоматизации применения ОК к полициклическим молекулам, нами разработан алгоритм Ringo, который выполняет анализ топологии молекулы (поиск циклических фрагментов, разложение в базис циклов минимального веса, определение последовательности запуска TLC и порядка сборки конформации, Рис. 9), рассматривая все возможные последовательности решения ОК для выбора оптимального пути. Далее, Ringo строит полный список степеней свободы молекулы, включающий все ациклические торсионные углы и независимые циклические торсионные углы, при этом торсионные углы кратных связей и жёстких циклов автоматически фиксируются. После всех этих подготовительных операций становится возможным построение конформаций для заданного набора значений степеней свободы, причём обработка одного набора значений выполняется менее 1 миллисекунды (однопоточный режим; процессор Intel Xeon E5 2680, 2.4 ГГц). Таким образом, новый метод Ringo делает возможным генерацию конформаций (поли)циклических молекул через изменение их торсионных углов, что ранее было возможно только для ациклических молекул. Алгоритм реализован в виде библиотеки для Python <https://pypi.org/project/ringo-ik>.

Пример для реальной молекулы (CSD ID = FINWEE, Такролимус, иммуносупрессивный препарат)
 СС – степень свободы; ТУ – торсионный угол

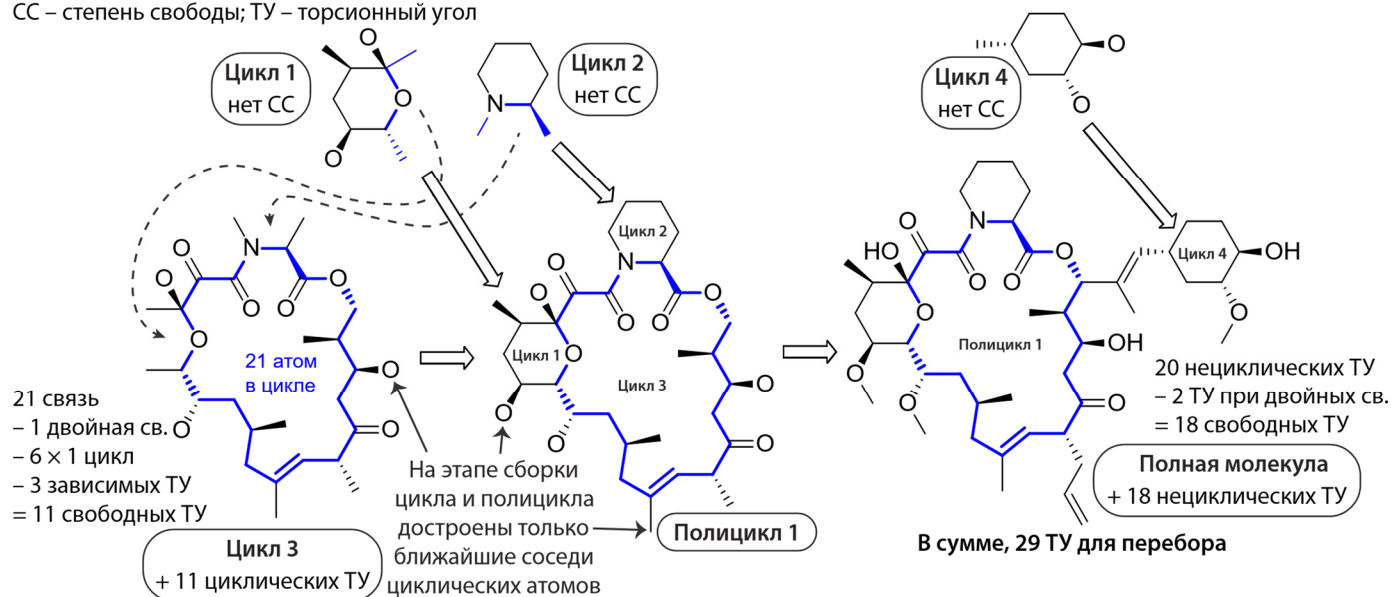


Рисунок 9. Разработанный алгоритм Ringo для анализа топологии полициклических молекул для последующей генерации их конформаций с помощью ОК.

Чтобы применить разработанный нами алгоритм Ringo для конформационного поиска, в **подразделе 3.5** мы реализовали алгоритм случайного перебора значений свободных торсионных углов с помощью

Ringo. Это потребовало внедрения трёх дополнительных элементов (Рис. 10): (1) отсеивание структур с нежелательными стерическими наложениями несвязанных друг с другом атомов, (2) удаление дубликатов конформаций на основе RMSD и (3) оптимизация получаемых конформаций с использованием силового поля MMFF94. Масштабируемость поиска удалось дополнительно улучшить за счёт корректировки значений степеней свободы (СС) после неудачной попытки генерации конформации. Например, если в некотором фрагменте молекулы обнаружены нежелательные наложения атомов или в некотором цикле отсутствуют решения задачи ОК при заданных значениях СС, то будет сделано несколько попыток уточнения (генерации заново) только тех СС, которые принадлежат проблемным фрагментам. Мы назвали этот алгоритм MCR (Monte Carlo with Refinement, Монте-Карло с уточнением) и сделали его доступным в библиотеке Ringo <https://pypi.org/project/ringo-ik>.

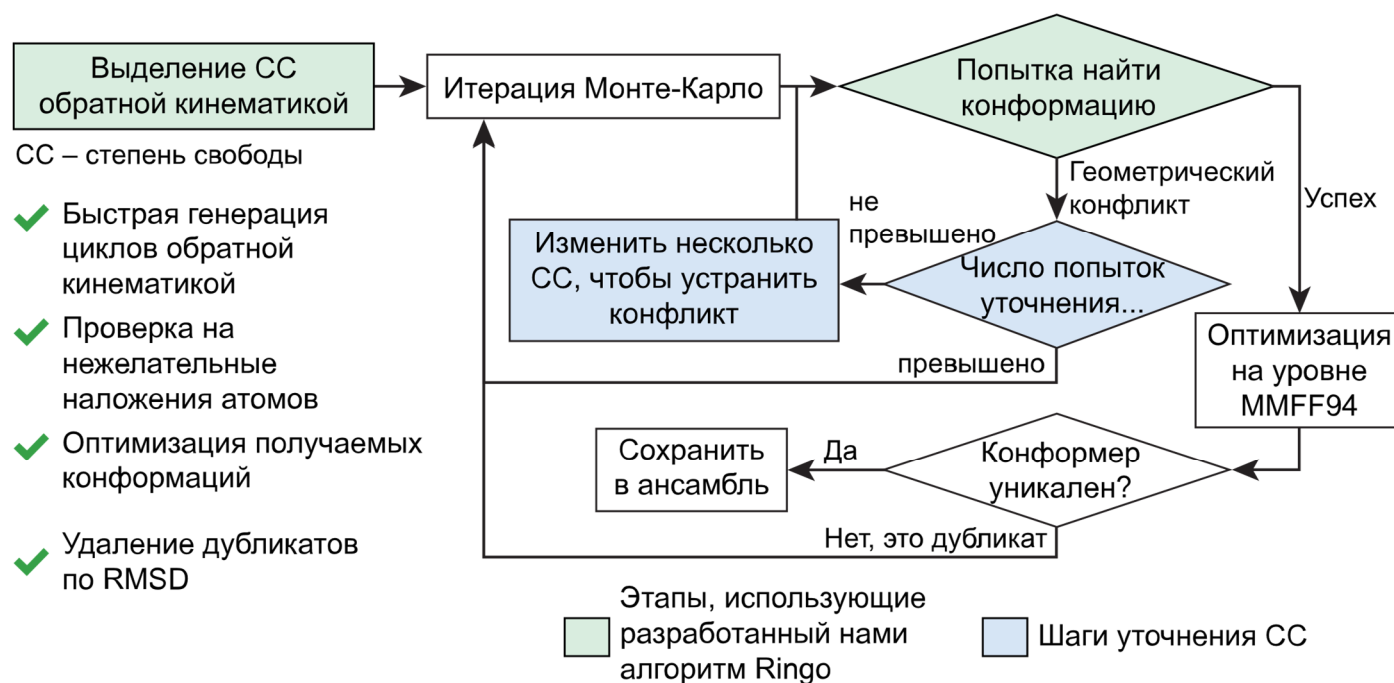


Рисунок 10. Схема разработанного алгоритма MCR. Этапы уточнения СС выделены синим цветом, а этапы применения ОК на основе разработанного нами алгоритма Ringo выделены зелёным.

Мы оценили эффективность MCR в сравнении с передовыми методами конформационного поиска: RDKit (алгоритм ETKDGv3), CREST (iMTD-GC), XTB (алгоритм MTD) и два метода в пакете MacroModel (базовый MCMM и макроциклический MMBS). Выбрав достаточно короткое время запуска – 10 минут – нам удалось протестировать методы MCR, ETKDG и MTD на 150 молекулах из тестового набора лекарственно-подобных макроциклов. Поскольку CREST и оба метода MacroModel не могут быть остановлены по

решению пользователя и могут обрабатывать одну молекулу в течение нескольких часов, их тестирование было ограничено десятью случайно отобранными макроциклами из того же тестового набора. Тестирование проводилось по двум критериям: (1) способность методов генерировать экспериментальные конформации макроциклов, доступные в структурных базах CSD и PDB, и (2) разнообразие ансамблей согласно двумерным картам конформационных пространств макроциклов. В качестве метрики подобия конформаций выбрано CRMSD (Рис. 11) – величина RMSD по атомам, находящимся внутри (поли)циклов (берётся максимум в случаях, если циклических фрагментов несколько).

MCR показал более высокую надёжность воспроизведения экспериментальных конформаций по сравнению с MTD при обоих порогах CRMSD (Рис. 11). Относительно RDKit новый метод имеет сопоставимую надёжность: из 150 структур при пороге 1.0 Å RDKit воспроизвёл на две конформации больше, однако при ужесточении критерия до 0.5 Å MCR обходит RDKit на восемь структур. Стоит отметить, что алгоритм RDKit специализирован на воспроизведении экспериментальных геометрий, а MCR достигает схожей эффективности, полагаясь только на геометрические принципы. При сравнении с лучшими на сегодняшний день методами MCR превосходит MMBS, воспроизведя на одну конформацию больше (из 10). Однако CREST лидирует в точности, так как воспроизводит на две (из 10) экспериментальные конформации больше при обоих пороговых значениях CRMSD. При этом по сравнению с этими методами MCR имеет преимущество по скорости. Оба метода сравнения намного затратнее: MMBS обрабатывает одну молекулу до 30 раз дольше, чем десятиминутный запуск MCR, а CREST – до 207 раз дольше.

Анализ разнообразия ансамблей показал, что MCR действительно выполняет глобальное семплирование конформационного пространства и даже находит кластеры конформеров, упущенные другими методами. Кроме того, анализ скорости показал, что MCR генерирует конформеры в энергетическом окне 10 ккал/моль в 1.7–3.1 раза быстрее методов MacroModel и CREST. При этом скорости MCR и RDKit очень близки, что объясняется компенсацией факторов: эмпирический подход RDKit с дистанционной геометрией даёт искажённые стартовые структуры, требующие более длительной оптимизации, тогда как MCR с использованием обратной кинематики сразу генерирует геометрически корректные конформации с точными длинами связей и валентными углами, сокращая число шагов оптимизации.

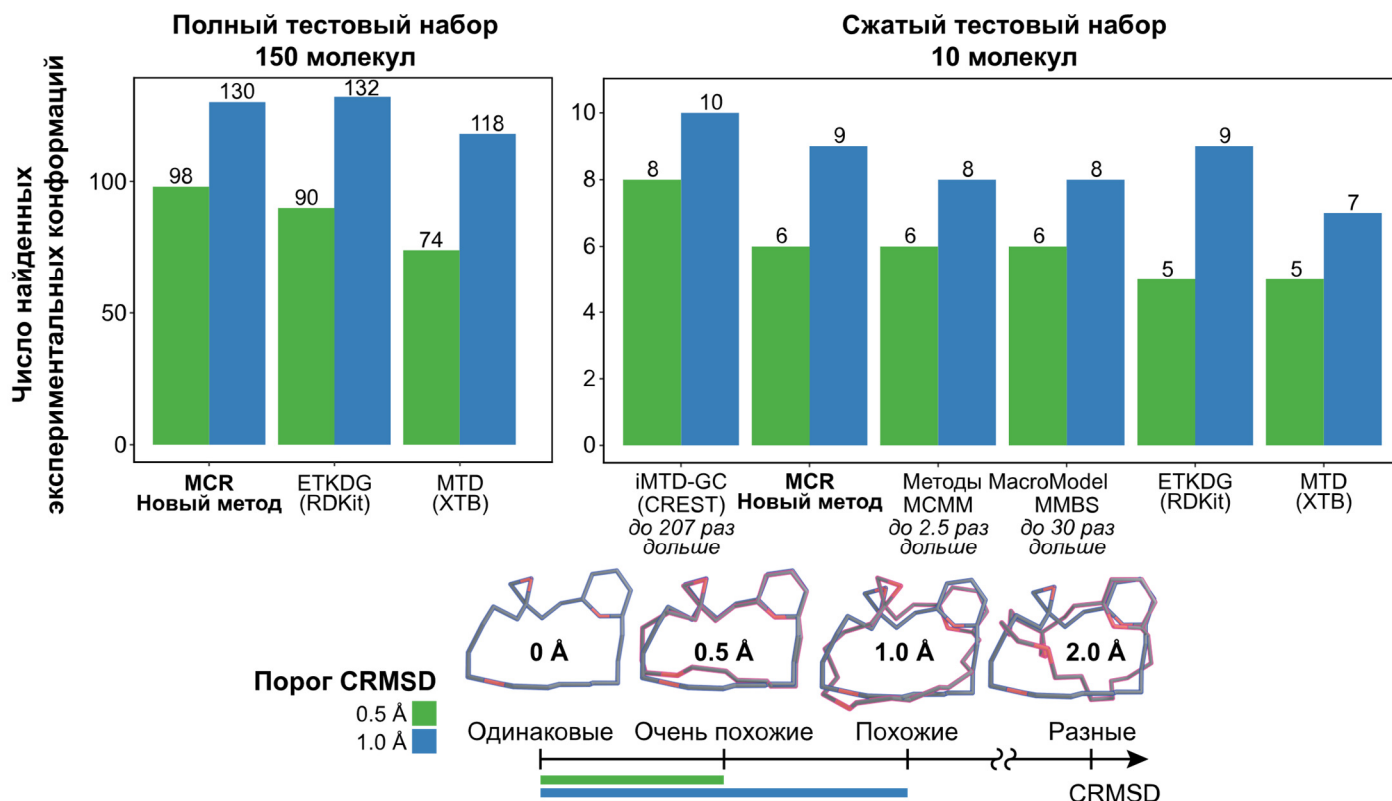


Рисунок 11. Сравнительная оценка способности метода MCR находить экспериментальные конформации макроциклов. Показано количество тестовых молекул, для которых была найдена хотя бы одна конформация близкая к экспериментальной (в заданном диапазоне CRMSD).

Таким образом, разработанный метод на основе обратной кинематики обобщает на полициклические молекулы подход перебора значений торсионных углов для построения конформаций. Созданный на его основе метод конформационного поиска Монте-Карло обеспечивает глобальность исследования конформационного пространства, высокую точность воспроизведения экспериментальных структур и скорость семплирования, превосходя по одному или нескольким этим показателям существующие методы (CREST, ETKDG, MacroModel). Учитывая совместимость обратной кинематики с ранее существующими методами конформационного поиска на основе варьирования торсионных углов, её дальнейшее развитие представляет собой перспективный путь повышения эффективности конформационного анализа макроциклов и полициклических систем, включая системы со стереоэлектронным контролем конформационной подвижности.

Результаты и выводы

1. Построены квантово-химические модели механизмов сборки полициклических пероксидов из β,γ' -трикетонов, β,δ' -трикетонов и δ -дикетонов под действием пероксида водорода и иных нуклеофилов (аминов, гидразидов), которые воспроизводят экспериментально наблюдаемые продукты реакции. Результаты конформационного анализа конечных продуктов согласуются с данными рентгеноструктурного анализа.

2. Установлена роль стереоэлектронных эффектов (отрицательной гиперконъюгации и обратного α -эффекта) в определении основных продуктов и величин кинетических барьеров сборки трициклических и азотсодержащих пероксидов и азапероксидов из поликетонов. Орбитальные взаимодействия с участием σ^* -орбиталей связей углерод-гетероатом определяют термодинамически наиболее выгодный продукт реакции, в то время как обратный α -эффект создаёт высокие кинетические барьеры на пути механизмов, включающих бимолекулярные стадии с участием пероксикарбениевых ионов.

3. Предложен и реализован алгоритм обратной кинематики для определения независимых торсионных углов полициклических молекул и построения их конформаций по заданному набору значений этих углов при фиксированных длинах связей и валентных углах. Весь процесс сборки конформации для одного набора значений торсионных углов выполняется за доли миллисекунды. Алгоритм является универсальным за исключением редких случаев, когда число связей в мостике между конденсированными циклам превосходит количество независимых торсионных углов в обоих циклах, между которыми он находится.

4. Предложен, реализован и протестирован универсальный алгоритм глобального конформационного поиска полициклических молекул путём случайного перебора независимых торсионных углов с помощью обратной кинематики. Этот метод обеспечивает высокую скорость генерации низкоэнергетических конформаций, полноту ансамблей и точность воспроизведения экспериментальных структур, превосходя по одному или нескольким этим показателям существующие методы (CREST, ETKDG, MacroModel).

Список работ, опубликованных по теме исследования

1. **Krivoshchapov N.V.**, Medvedev M.G. Ring kinematics-informed conformation space exploration // WIREs Computational Molecular Science. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. e1690. – DOI: 10.1002/wcms.1690.
2. **Krivoshchapov N.V.**, Medvedev M.G. Accurate and Efficient Conformer Sampling of Cyclic Drug-Like Molecules with Inverse Kinematics // Journal of Chemical Information and Modeling. – American Chemical Society, 2024. – Vol. 64, № 11. – P. 4542–4552. – DOI: 10.1021/acs.jcim.3c02040.
3. Alabugin I.V., Kuhn L., **Krivoshchapov N.V.**, Mehaffy P., Medvedev M.G. Anomeric effect, hyperconjugation and electrostatics: lessons from complexity in a classic stereoelectronic phenomenon // Chem. Soc. Rev. – 2021. – DOI: 10.1039/D1CS00564B.
4. Alabugin I.V., Kuhn L., Medvedev M.G., **Krivoshchapov N.V.**, Vil' V.A., Yaremenko I.A., Mehaffy P., Yarie M., Terent'ev A.O., Zolfigol M.A. Stereoelectronic power of oxygen in control of chemical reactivity: the anomeric effect is not alone // Chem. Soc. Rev. – 2021. – DOI: 10.1039/D1CS00386K.
5. Yaremenko I.A., Belyakova Y.Yu., Radulov P.S., Novikov R.A., Medvedev M.G., **Krivoshchapov N.V.**, Korlyukov A.A., Alabugin I.V., Terent'ev A.O. Inverse α -Effect as the Ariadne's Thread on the Way to Tricyclic Aminoperoxides: Avoiding Thermodynamic Traps in the Labyrinth of Possibilities // Journal of the American Chemical Society. – American Chemical Society, 2022. – Vol. 144, № 16. – P. 7264–7282. – DOI: 10.1021/jacs.2c00406.
6. Yaremenko I.A., Belyakova Y.Yu., Radulov P.S., Novikov R.A., Medvedev M.G., **Krivoshchapov N.V.**, Korlyukov A.A., Alabugin I.V., Terent'ev A.O. Marriage of Peroxides and Nitrogen Heterocycles: Selective Three-Component Assembly, Peroxide-Preserving Rearrangement, and Stereoelectronic Source of Unusual Stability of Bridged Azaazonides // J. Am. Chem. Soc. – 2021. – Vol. 143, № 17. – P. 6634–6648. – DOI: 10.1021/jacs.1c02249.
7. Yaremenko I.A., Radulov P.S., Medvedev M.G., **Krivoshchapov N.V.**, Belyakova Y.Yu., Korlyukov A.A., Ilovaisky A.I., Terent'ev A.O., Alabugin I.V. How to Build Rigid Oxygen-Rich Tricyclic Heterocycles from Triketones and Hydrogen Peroxide: Control of Dynamic Covalent Chemistry with Inverse α -Effect // J. Am. Chem. Soc. – 2020. – Vol. 142, № 34. – P. 14588–14607. – DOI: 10.1021/jacs.0c06294.
8. Yaremenko I.A., Belyakova Y.Yu., Radulov P.S., Medvedev M.G., **Krivoshchapov N.V.**, Alabugin I.V., Terent'ev A.O. Two-Component versus Three-Component Condensations in the Race between Hydrazide, Triketone, and Hydrogen Peroxide-How do All Six Reactive Centers Cooperate to Incorporate the Most Diverse Set of Heteroatomic Bridges in a Tricyclic Frame? // The Journal of Organic Chemistry. – American Chemical Society, 2023. – Vol. 88, № 19. – P. 13782–13795. – DOI: 10.1021/acs.joc.3c01415.