

УДК 544.18, 544.122.4, 54-145.54, 544.31

Туровцев В.В.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНФОРМАЦИОННОГО ПРОСТРАНСТВА И ВКЛАДОВ СМЕШЕНИЯ

Тверской государственный медицинский университет, г. Тверь

Методом M06/6-311++G(3df,3pd) найдены геометрическое строение, полные электронные энергии, гармонические и ангармонические частоты колебаний конформеров оксокана, цистеина и ацетилцистеина. В приближении «жёсткий ротатор – ангармонический осциллятор» для каждого конформера вычислены температурные зависимости свободной энергии Гиббса образования из простых веществ и определены мольные доли, энтропии смешения и свободные энергии смешения оксокана, цистеина и ацетилцистеина с учётом симметрии и изомерии в температурном интервале 298 – 1500 К в газовой фазе.

**Ключевые слова:** свободная энергия Гиббса, мольные доли, энтропия смешения, свободная энергия смешения, жёсткий ротатор – ангармонический осциллятор, конформеры.

Квантово-химические расчёты позволяют существенно повысить эффективность изучения веществ. Современные методы дают приемлемые оценки свойств для газовой фазы, если известно геометрическое строение основного конформера, например, при определении энтальпии образования. Более точные значения, особенно если требуется «химическая точность» [3], получают с учётом всех конформеров в ангармоническом приближении.

Небольшие молекулы представлены, как правило, одним конформером, но с увеличением числа атомов число возможных структур растёт экспоненциально [1], поэтому в конформационное пространство включают только те из них, чья мольная доля превышает несколько процентов и влияет на итоговое значение свойства. Обычно ограничиваются конформерами, лежащими в пределах 2 ккал/моль по энергии. В термодинамике определение числа и энергии низколежащих конформеров обязательно при расчёте энтропии и свободной энергии Гиббса (а также величин, с ними связанных) так как все эти величины существенно зависят от энтропии смешения и свободной энергии смешения, и для 20 – 30 атомных молекул ограничение только одним изомером может приводить к неправильным значениям свойств.

Современные методы квантовой химии и статистической физики позволяют решить эти задачи. Поиск конформационного пространства соединений есть первый этап определения свойств многоатомных веществ; на следующем шаге находят мольные доли конформеров (чаще всего отбирают конформеры в заданном диапазоне энергий) и их температурные зависимости. Правильное определение мольных долей для «нежёстких» соединения требует выхода за пределы гармонического приближения [2]. Конформационное пространство многоатомных «нежёстких» молекул составляет значительное число структур, расположенных в неглубоких ямах на поверхности потенциальной энергии; и в каждой яме помещается много низколежащих колебательных состояний с малыми энергиями переходов.

Нами за последние годы было изучено большое количество многоатомных циклических (оксепан, оксокан, индолы, сквараиновая кислота и др) и ациклических (аминокислоты, кислород и азот замещённые акилбензолы, алкилтиофены, ибупрофен и др.) соединений. В представленной работе приведены примеры определения конформационного пространства и вкладов смещения для оксокана (гетероцикл), цистеина и ацетилцистеина.

### Материал и методы

Конформационный анализ был сделан в программе ADF [4]. Исходные структуры были сгенерированы процедурой RDKit [6] и оптимизированы методом молекулярной механики с валентно-силовым полем UFF. Далее из полученных молмеханикой структур были отобраны низколежащие конформеры (не более 50), расположенные в интервале 10 ккал/моль. Выбранные структуры были снова оптимизированы методом функционала плотности M06 и дополнительно PBE для цистеина и ацетилцистеина в базисе DZP слетеровых декартовых функций (6d 10f). Графики распределения конформеров по энергиям приведены на Рисунках 1 - 3. Все структуры, попадающие в интервал 5 кДж/моль по полной электронной энергии, оптимизировались с помощью функционалов BMK, CAM-B3LYP, LC-wPBE, M06, wB97, wB97x в базисе 6-311++G(3df,3pd) гауссовых сферических гармоник (5d 7f) в программе GAUSSIAN 09 [5]. Анггармонические частоты основных конформеров найдены с помощью колебательной теории возмущения второго порядка в квартичном силовом поле (VPT2 QFF). Анггармонические частоты ( $\omega$ ) вышележащих по энергии конформеров (см. Рис. 1 – 3) были вычислены с помощью масштабирования гармонических частот кубической параболой, проходящей через начало координат (1). Для M06/6-311++G(3df,3pd) уравнение (1) имеет вид:

$$\omega = -6.173 \times 10^{-9} v_{harm}^3 + 1.014 \times 10^{-5} v_{harm}^2 + 0.987 v_{harm} \quad (1)$$

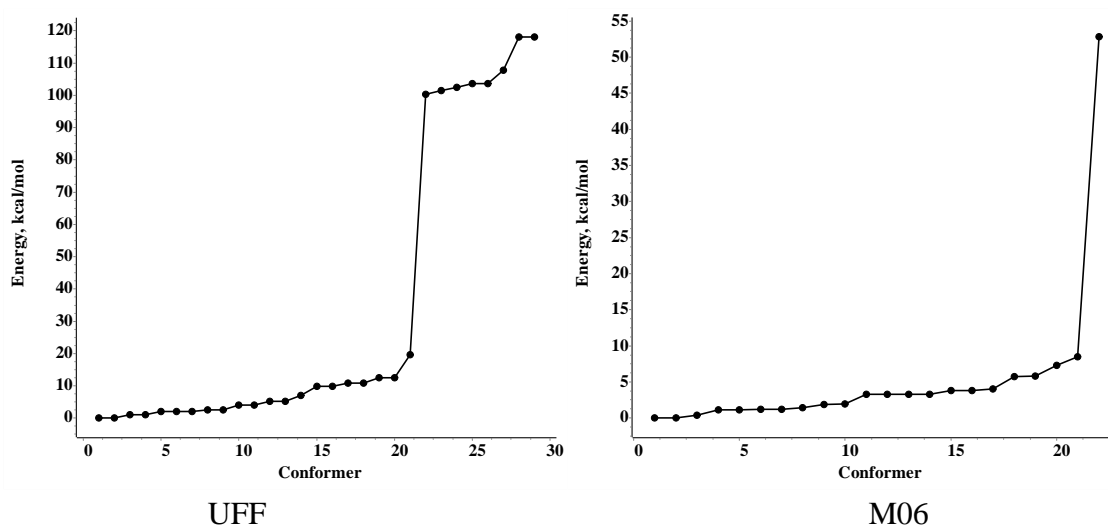


Рис. 1. Распределение конформеров оксокана по энергии, построено с помощью [7]

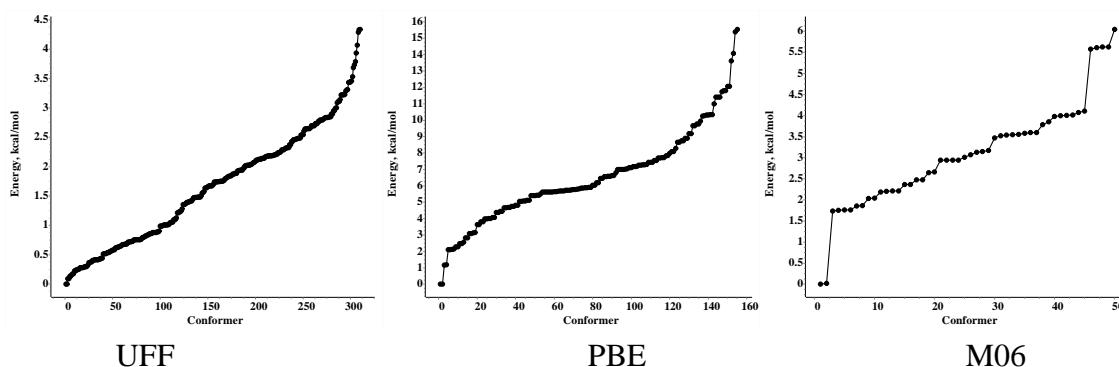


Рис. 2. Распределение конформеров цистеина по энергии, построено с помощью [7]

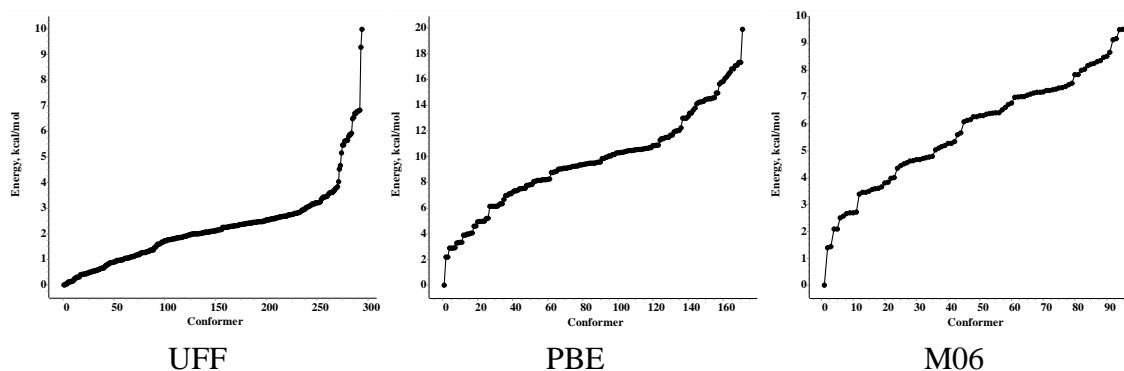


Рис. 3. Распределение конформеров ацетилцистеина по энергии, построено с помощью [7]

Определение колебательного вклада в свойства веществ производилось с помощью моделирования крутильных, деформационных и валентных колебаний по колебательной теории возмущений второго порядка с помощью ряда Данхема, параметры которого были получены из двух наборов частот (гармонических и экспериментальных с добавлением расчётных ангармонических). Мольные доли  $\chi_i(T)$  (2), энтропии смешения  $S_{\text{mix}}$  и свободные энергии смешения  $G_{\text{mix}}$  для газовой фазы в интервале 298 – 1500 К (Таблицы 1 - 3) были найдены из температурных зависимостей свободной энергии Гиббса образования из простых веществ  $\Delta_f G_i^0(T)$  для каждого конформера;  $\Delta_f G_i^0(T)$  вычислены в модели «жёсткий ротатор – ангармонический осциллятор» (RR-AO), полная электронная энергия, геометрическое строение и частоты конформеров получены с помощью метода M06/6-311++G(3df,3pd).

$$\chi_i(T) = \frac{e^{-\frac{\Delta_f G_i^0(T)}{RT}}}{\sum_i e^{-\frac{\Delta_f G_i^0(T)}{RT}}} \quad (2)$$

## Результаты и обсуждение

Таблица 1

Зависимость мольных долей  $\chi_i(T)$ , энтропии смешения  $S_{mix}$ ,  $J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}$ , и свободной энергии смешения  $G_{mix}$ ,  $kJ \cdot mol^{-1}$ , от температуры с учётом симметрии и изомерии в состоянии идеального газа и в приближении «жёсткий ротатор – ангармонический осциллятор» (RR-AO), M06/6-311++G(3df,3pd), оксокан

$T, K$	$\chi_i(T)$							$S_{mix}$	$G_{mix}$
	I	II	III	IV	V	VI	VII		
298.15	0,42	0,21	0,15	0,10	0,08	0,03	0,00	12.6	-3.8
300	0,43	0,21	0,15	0,10	0,08	0,03	0,00	12.6	-3.8
400	0,34	0,24	0,14	0,13	0,11	0,05	0,00	13.7	-5.5
500	0,29	0,25	0,13	0,14	0,12	0,07	0,01	14.2	-7.1
600	0,26	0,25	0,12	0,15	0,13	0,08	0,01	14.5	-8.7
700	0,23	0,26	0,12	0,15	0,14	0,09	0,01	14.7	-10.3
800	0,22	0,26	0,11	0,16	0,14	0,10	0,02	14.9	-11.9
900	0,20	0,26	0,11	0,16	0,14	0,11	0,02	15.0	-13.5
1000	0,19	0,26	0,10	0,16	0,14	0,12	0,02	15.1	-15.1
1100	0,19	0,26	0,10	0,16	0,14	0,12	0,03	15.1	-16.6
1200	0,18	0,26	0,10	0,17	0,14	0,13	0,03	15.2	-18.2
1300	0,17	0,26	0,10	0,17	0,14	0,13	0,03	15.2	-19.8
1400	0,17	0,25	0,10	0,17	0,15	0,14	0,03	15.3	-21.4
1500	0,17	0,25	0,09	0,17	0,15	0,14	0,03	15.3	-22.9

Таблица 2

Зависимость мольных долей  $\chi(T)$ , энтропии смешения  $S_{\text{mix}}$ ,  $\text{J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ , и свободной энергии смешения  $G_{\text{mix}}$ ,  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , от температуры с учётом симметрии и изомерии в состоянии идеального газа и в приближении «жёсткий ротатор – ангармонический осциллятор» (RR-AO), M06/6-311++G(3df,3pd), L-cysteine

$T, \text{K}$	$\chi(T)$						$S_{\text{mix}}$	$G_{\text{mix}}$
	I	II	III	IV	V	VI		
298.15	0,45	0,22	0,15	0,13	0,03	0,03	12,1	-3,6
300	0,45	0,22	0,15	0,13	0,03	0,03	12,1	-3,6
400	0,31	0,26	0,19	0,15	0,05	0,05	13,2	-5,3
500	0,24	0,28	0,22	0,15	0,05	0,06	13,6	-6,8
600	0,20	0,29	0,24	0,16	0,05	0,07	13,7	-8,2
700	0,17	0,29	0,25	0,16	0,05	0,07	13,7	-9,6
800	0,15	0,29	0,26	0,17	0,06	0,08	13,7	-11,0
900	0,14	0,29	0,27	0,17	0,06	0,08	13,7	-12,3
1000	0,13	0,28	0,28	0,17	0,06	0,09	13,7	-13,7
1100	0,12	0,28	0,28	0,17	0,06	0,09	13,7	-15,1
1200	0,11	0,27	0,29	0,18	0,06	0,09	13,7	-16,5
1300	0,11	0,26	0,29	0,18	0,06	0,09	13,7	-17,8
1400	0,10	0,26	0,30	0,18	0,06	0,10	13,7	-19,2
1500	0,10	0,26	0,30	0,19	0,06	0,10	13,7	-20,6

Таблица 3

Зависимость мольных долей  $\chi(T)$ , энтропии смешения  $S_{\text{mix}}$ ,  $\text{J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ , и свободной энергии смешения  $G_{\text{mix}}$ ,  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , от температуры с учётом симметрии и изомерии в состоянии идеального газа и в приближении «жёсткий ротатор – ангармонический осциллятор» (RR-AO), M06/6-311++G(3df,3pd), L-acetylcysteine

$T, \text{K}$	$\chi(T)$						$S_{\text{mix}}$	$G_{\text{mix}}$
	I	II	III	IV	V	VI		
298.15	0,65	0,24	0,09	0,01	0,00	0,00	7,5	-2,2
300	0,65	0,24	0,10	0,01	0,00	0,00	7,6	-2,3
400	0,63	0,29	0,06	0,01	0,01	0,01	7,7	-3,1
500	0,61	0,32	0,05	0,02	0,01	0,01	7,9	-4,0
600	0,59	0,33	0,04	0,02	0,01	0,01	8,1	-4,9
700	0,57	0,35	0,03	0,03	0,01	0,01	8,3	-5,8
800	0,55	0,36	0,03	0,03	0,01	0,01	8,5	-6,8
900	0,54	0,36	0,03	0,03	0,02	0,02	8,6	-7,8
1000	0,53	0,37	0,03	0,04	0,02	0,02	8,8	-8,8
1100	0,53	0,37	0,03	0,04	0,02	0,02	9,0	-9,9
1200	0,52	0,37	0,03	0,04	0,02	0,02	9,1	-11,0
1300	0,52	0,37	0,03	0,05	0,02	0,02	9,3	-12,0
1400	0,51	0,36	0,03	0,05	0,02	0,03	9,4	-13,2
1500	0,51	0,36	0,03	0,05	0,03	0,03	9,6	-14,3

Работа была выполнена с использованием ресурсов ЦКП Сибирский  
Суперкомпьютерный Центр ИВМиМГ СО РАН

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кабо Г.Я. Термодинамика и равновесия изомеров / Кабо Г.Я., Роганов Г.Н., Френкель М.Л. – Минск: Университетское изд-во, 1986. - 224 с.
2. Lister D. G., Internal rotation and inversion: An introduction to large amplitude motions in molecules / D. G. Lister, J. N. Macdonald, N. L. Owen. - London, New York, San-Francisco: Academic Press. 1978. - 246 p.
3. Teale M. *et al.* DFT exchange: sharing perspectives on the workhorse of quantum chemistry and materials science // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2022. Vol. 24. - P. 28700–28781.
4. te Velde G. *et al.* // J. Comp. Chem. - 2001, Vol. 22. - P. 931-967.
5. Frisch M.J. *et al.* Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian Inc, Wallingford CT, 2009.
6. <https://rdkit.org/>
7. <https://www.chemcraftprog.com>