

# КЛАССИФИКАЦИЯ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В КРИСТАЛЛАХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТОПОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ФУНКЦИИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЭЛЕКТРОННОЙ ПЛОТНОСТИ

Салмина Е.С.<sup>1</sup>, Гришина М.А.<sup>2</sup>, Потемкин В.А.<sup>2</sup>

«Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского» УрО РАН, Екатеринбург

Челябинская государственная медицинская академия, Челябинск

[SALMINA1987@mail.ru](mailto:SALMINA1987@mail.ru)

*Проведен анализ и количественное описание межмолекулярных взаимодействий вида X-H...Y и X-H...Y-Z в 44 кристаллах, построенных из молекул азаетероциклических соединений. Выделены критерии, позволяющие классифицировать данные взаимодействия на водородные связи и ван-дер-ваальсовы контакты. Дифференцировка взаимодействий проводилась с использованием топологических характеристик распределения электронной плотности внутри кристаллических ячеек, рассчитанных с помощью эмпирического подхода *AlteQ*.*

Классификация, проводимая в данной работе, имеет своей целью выделение в кристаллах азаетероциклов двух групп невалентных межмолекулярных взаимодействий (НММВ) – водородных связей (Н-связей) и ван-дер-ваальсовых (ВДВ) контактов. Такая группировка обусловлена ролью, которую выполняют данные взаимодействия в пространственном размещении молекул внутри кристалла. Как известно, Н-связи ввиду своей силы и направленности определяют взаимную ориентацию молекул, зачастую ценной «плотнейшей упаковки», распространенной в кристаллах, образуемых за счет слабых ВДВ-контактов [1, 2]. Поскольку главным источником информации об атом-атомных взаимодействиях внутри кристалла является рентгеноструктурный анализ (РСА), основным критерием классификации данных видов НММВ, существующим на сегодняшний день, является расстояние взаимодействия. Однако, хорошо известно, что не всегда НММВ, имеющие схожую геометрию (например, атом-атомное расстояние), имеют и одинаковую силу. А значит и их роль в пространственной организации молекул внутри кристалла будет различной. Кроме того, используя результаты структурных экспериментов, удастся выделить лишь наиболее сокращенные взаимодействия. Все это приводит к необходимости интегрирования результатов РСА с какими-либо количественными характеристиками. Для данной цели хорошо подходят результаты топологического анализа функции распределения электронной плотности (ЭП)  $\rho(r)$  в кристалле, поскольку, во-первых, топологический анализ ЭП позволяет получить представление о полном наборе НММВ, формирующихся между молекулами в кристаллическом пространстве, а во-вторых – количественно дифференцировать их.

Топологический анализ функции распределения электронной плотности  $\rho(r)$  (ЭП) предложен Р. Бейдером и др. [3]. Согласно [3],  $\rho(r)$  рассматривается как скалярная функция, имеющая максимумы, минимум и седловые точки (критические точки ЭП). Данные особенности ЭП характеризуют с помощью градиентного поля ЭП, на котором КТ выделяются как точки, где градиент  $\nabla\rho(r)$  равен нулю. В итоге вся топология ЭП в многоэлектронной системе описывается набором из четырех сортов КТ: (3;-3), (3;-1), (3;+1), (3;+3). В данной работе особый интерес представляют седловые точки ЭП или критические точки связи (КТС) (тип (3;-1)). Согласно теории Бейдера, любому атом-атомному взаимодействию (валентному, невалентному) в молекулярной системе соответствует КТС, лежащая на линии взаимодействия. Таким образом, анализ размещения КТС в кристаллическом пространстве позволяет выделить все атом-атомные взаимодействия, формирующиеся между молекулами. Рассматриваемые в данной работе НММВ относятся к взаимодействиям закрытых оболочек, поэтому чем выше величина ЭП в КТС, тем большая ЭП сконцентрирована в КТ на межатомной поверхности, тем, логично предположить, будет прочнее рассматриваемое взаимодействие. Данная квантовая теория, как правило, применяется для топологического анализа электронной плотности, рассчитанной в рамках квантово-механических методов (например, DFT или метод Хартри-Фока). Проведение

топологического анализа ЭП, определяемой на данных уровнях теории, для кристаллической ячейки требует больших затрат компьютерного времени. Кроме того, для осуществления подобных расчетов необходимо использовать оптимизированную геометрию молекулярной системы, которая, зачастую, далека от реальной. Поэтому в данной работе для исследования топологии ЭП внутри кристаллических фрагментов предлагается применять эмпирический подход AlteQ, основные принципы которого описаны в [4]. В данном методе распределение ЭП описывается не традиционными квантовыми волновыми функциями, а функцией  $\rho(r)^{Alt}$ , полученной в результате сопоставления логарифма экспериментальной ЭП (определяемой в рамках прецизионного РСА) с расстояниями до атомных ядер. Вследствие этого, ЭП, рассчитываемая в рамках приближения AlteQ, максимально близка к экспериментально определяемой величине (минимальный коэффициент корреляции между экспериментальными и расчетными величинами составляет 0.97 для полярных связей (например С-S) и 0.99 – для неполярных (например, С-С)). Кроме того, AlteQ позволяет проводить исследования топологии ЭП внутри больших молекулярных ансамблей (например, фермент-субстратных комплексов или фрагментов кристаллов), включающих до 1000 атомов, геометрия которых является экспериментально определенной (например, РСА), а значит – реальной. Для рассматриваемых кристаллов 1000 атомов - это в среднем от 2 до 6 кристаллических ячеек, что позволяет воссоздать для молекулы полное кристаллическое окружение в трех ортогональных направлениях, а значит получить полный набор НММВ, который образует данная молекула с молекулами-соседями в кристалле. Особое преимущество данного метода – скорость получения результатов. Это важно, поскольку суперкомпьютерные расчеты далеко не везде еще доступны, а проведение подобных расчетов на РС с использованием существующих программных продуктов (например, АИМРАС) требует существенных затрат компьютерного времени. Таким образом, AlteQ позволяет сделать рутинный структурный эксперимент более информативным: используя лишь экспериментально определенные координаты атомов, получать представление о топологии распределения электронной плотности  $\rho(r)$ , которая максимально близка к определяемой в результате прецизионных структурных экспериментов.

Цель данного исследования: на основе сопоставления геометрии и характеристик ЭП в КТС на линии межмолекулярных взаимодействий классифицировать НММВ на две группы – Н-связи и ВДВ-контакты. Для этого решалось две задачи: 1) выделение НММВ, образующихся между молекулами в рассматриваемых кристаллах; 2) количественное описание выделенных взаимодействий и сопоставление полученных данных. Необходимое условие: предложенная классификация должна быть доступна с использованием лишь результатов РСА (поскольку применяется к НММВ во внутрикристаллическом пространстве).

Поскольку водородной связью считается межмолекулярное взаимодействие атома водорода, связанного с более электроотрицательным атомом, и другого электроотрицательного атома, то в данной работе анализировались НММВ вида Х-Н...Y, где Х, Y = С, S, N, O (Х и Y могут быть одинаковыми). Атомы водорода также могут участвовать в межмолекулярных взаимодействиях вида Х-Н...Н-Y, которые были включены в рассмотрение для дальнейшего сравнительного анализа. Таким образом, более точно цель работы можно записать так: на основе сопоставления геометрии и характеристик ЭП в КТС на линии межмолекулярных взаимодействий классифицировать НММВ с участием атома водорода на две группы – Н-связи и ВДВ-контакты.

Объектами исследования выступали 44 кристалла, построенные из молекул азагетероциклических соединений. Результаты рентгеноструктурных исследований для данных кристаллов были взяты из Кембриджской базы структурных данных (исследовались как гомомолекулярные, так и гетеромолекулярные кристаллы). Внутри элементарной ячейки для каждого кристалла был произведен анализ топологии распределения ЭП в рамках подхода AlteQ. Последующий визуальный анализ размещения КТС внутри кристаллических ячеек позволил выделить все атом-атомные взаимодействия, в которых участвует атом водорода (Х-Н...Y и Х-Н...Н-Y). Полная обучающая выборка содержала 29 межмолекулярных взаимодействий вида Х-Н...Н-Y и 218 взаимодействий вида Х-Н...Y, среди которых: 18 взаимодействий С(sp<sup>3</sup>)-Н...С, 8 – С(sp<sup>2</sup>)-Н...С, 31 – С(sp<sup>3</sup>)-Н...N, 59 –

C(sp<sup>2</sup>)-H...N, 26 – N-H...N, 6 – C(sp<sup>3</sup>)-H...O, 7 – C(sp<sup>2</sup>)-H...O, 7 – N-H...O, 1 – O-H...O, 7 – C(sp<sup>3</sup>)-H...S, 2 – C(sp<sup>2</sup>)-H...S, 3 – N-H...S. Таким образом, в качестве X-H выступали ковалентно связанные пары атомов C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H (62), C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-H (76), N-H (36) и O-H (1). Роль Y играли атомы: C (26), N (116), O (21), S (12). Для описания взаимодействий вида X-H...Y использовали следующие дескрипторы:

*геометрические характеристики*

расстояния, Å:  $r(X-H)$ ,  $r(X...KTC^{X-H})$ ,  $r(H...KTC^{X-H})$ ,  $r(X...Y)$ ,  $r(H...Y)$ ,  $r(H...KTC)$ ,  $r(Y...KTC)$  (где KTC<sup>X-H</sup> – критическая точка, расположенная на ковалентной связи X-H, KTC – критическая точка, расположенная в межмолекулярном пространстве на линии атом-атомного взаимодействия);

[геометрическим дескриптором взаимодействий вида X-H...H-Y выступало расстояние  $r(H...H)$ ]

углы, °:  $\angle X-H-Y$ ,  $\angle X-KTC-Y$ ,  $\angle H-KTC-Y$ .

*топологические характеристики*, определенные в рамках подхода AlteQ:

$\rho(r)^{Alt}$  – величина ЭП в KTC, e/Å<sup>3</sup>;

$\nabla^2 \rho(r)^{(Alt)}$  – лапласиан ЭП (сумма собственных значений гессиана), e/Å<sup>5</sup>;

$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  – собственные значения гессиана, e/Å<sup>5</sup>;

$eH = \lambda_3/\lambda_2 - 1$  – эллиптичность связи.

Как правило, для описания водородных связей используют такие геометрические характеристики, как  $r(X-H)$ ,  $r(X...Y)$ ,  $r(H...Y)$  и  $\angle X-H-Y$ . Поскольку, как было упомянуто выше, не всегда при одинаковой геометрии межмолекулярные взаимодействия имеют одинаковую силу, логично начать анализ с сопоставления геометрических и электронных характеристик в KTC, который в дальнейшем может стать основой для количественной классификации НММВ с участием атома водорода на две группы – H-связи и ВДВ-контакты.

Известно, что на силу взаимодействий X-H...Y (потенциальные водородные связи) влияет несколько факторов. Один из них – полярность связи X-H. Непосредственно по экспериментально определенным координатам атомов (РСА) судить о данной характеристике связи возможности нет. Однако, известно, что 1) полярность связи X-H увеличивается с увеличением ЭО атома X и 2) ЭО атома X коррелирует с положение КТ на линии ковалентной связи (размером атомного бассейна) [3]. Таким образом, чем ближе к атому H находится KTC, тем полярнее ковалентная связь X-H. Поскольку в выборку входят ковалентные связи нескольких видов, то необходимо использовать относительную характеристику, например отношение  $w = r(H-KTC^{X-H})/r(X-H)$ , показывающее долю длины связи X-H, приходящуюся на атом водорода (расстояние KTC<sup>X-H</sup>-H). На рис. 1 показана зависимость величины  $\rho(r)^{Alt}$  от «размера» атома водорода (величины w).

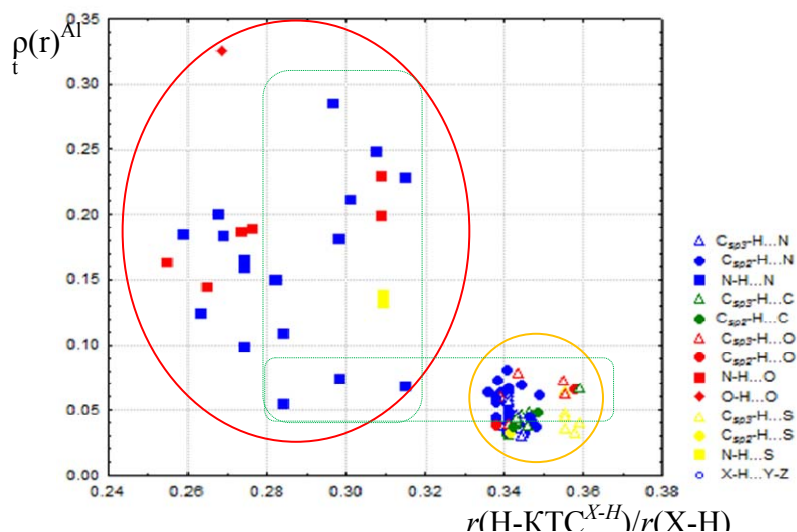


Рис. 1. Зависимость величины  $\rho(r)^{Alt}$  в KTC на линии межмолекулярного взаимодействия X-H...Y от величины отношения  $w = r(H-KTC^{X-H})/r(X-H)$

Очевидно, что доля атома водорода на таких связях как N-H и O-H будет меньше, чем на связях C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H и C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-H в виду большей ЭО атомом N и O, поэтому визуально на графике

(рис.1) выделяются две группы. Первая группа (красный овал) образуется связями N(O)-H, вторая (желтый овал) – связями  $C_{sp^3(sp^2)}$ -H. Здесь необходимо отметить то, что: 1) диапазон изменения величины  $r(\text{H-KTC}^{X-H})/r(\text{X-H})$  для связей N(O)-H существенно шире ( $0.255 \div 0.315$ ), чем для связей  $C_{sp^3(sp^2)}$ -H ( $0.336 \div 0.359$ ); 2) диапазон изменения  $\rho(r)^{Alt}$  для связей N(O)-H ( $0.055 \div 0.326 \text{ e/\AA}^3$ ) также шире, чем для связей  $C_{sp^3(sp^2)}$ -H ( $0.030 \div 0.081 \text{ e/\AA}^3$ ); 3) одному и тому же значению  $\rho(r)^{Alt}$  может соответствовать практически любое значение отношения  $w$  и одному и тому же значению  $w$  может соответствовать множество значений  $\rho(r)^{Alt}$  (зеленые пунктирные прямоугольники на рис.1). Таким образом, величина ЭП в КТС  $\rho(r)^{Alt}$  на линии взаимодействий X-H...Y не имеет явной корреляции с долей длины связи X-H, приходящейся на атом водорода ( $w$ ).

Вторым фактором, по которым принято судить о силе H-связей, являются геометрические характеристики  $r(\text{X...Y})$  и  $r(\text{H...Y})$ . На рис. 2 представлены зависимости  $\rho(r)^{Alt}$  от расстояний  $r(\text{X...Y})$  (а) и  $r(\text{H...Y})$  (б) для взаимодействий X-H...Y (а, б) и X-H...Y-Z (б). Очевидно, что с увеличением расстояний  $r(\text{X...Y})$  и  $r(\text{H...Y})$  величина ЭП в КТС будет убывать, что и наблюдается на рис. 2 (а, б). Необходимо отметить, что убывание величины  $\rho(r)^{Alt}$  происходит по экспоненциальному закону и при достаточно больших расстояниях кривая « $\rho(r)^{Alt}$ - $r$ » выходит на плато, где  $\rho(r)^{Alt}$  изменяется в очень узком диапазоне, не зависимо от вида НММВ. Кроме того, для каждого вида НММВ  $\rho(r)^{Alt}$  убывает по «собственному» экспоненциальному закону, поэтому при одинаковых расстояниях взаимодействия ( $r(\text{H...Y})$ ) величина  $\rho(r)^{Alt}$  для разных видов НММВ будет различной (стрелка на рис. 2б), а следовательно, их сила также будет различаться. Так, на графике (рис.2б) выделяются три экспоненциальные кривые: самая верхняя описывает изменение ЭП в КТС для взаимодействий X-H...S; средняя – для взаимодействий X-H...N(O), и нижняя – для взаимодействий X-H...Y-Z. Можно также выделить экспоненциальную кривую, описывающую зависимость величины  $\rho(r)^{Alt}$  от расстояния для взаимодействий X-H...C (зеленые маркеры на рис. 2). Регрессионные уравнения, описывающие законы убывания  $\rho(r)^{Alt}$  с увеличением расстояния для данных взаимодействий приведены ниже. В скобках указаны статистические коэффициенты, описывающие качество модели: R-коэффициент корреляции, F-коэффициент Фишера, n - число НММВ в выборке, используемой для построения уравнения.

$$r(\text{X-H...S}) = 1.264 - 0.542 \cdot \ln \rho(r)^{Alt} \quad (R = 0.998, F=2640, n=12) \quad (1)$$

$$r(\text{X-H...N(O)}) = 1.203 - 0.485 \cdot \ln \rho(r)^{Alt} \quad (R = 0.993, F=9884, n=137) \quad (2)$$

$$r(\text{X-H...C}) = 1.062 - 0.570 \cdot \ln \rho(r)^{Alt} \quad (R = 0.922, F=136, n=26) \quad (3)$$

$$r(\text{X-H...Y-Z}) = 0.770 - 0.530 \cdot \ln \rho(r)^{Alt} \quad (R = 0.908, F=128, n=29) \quad (4)$$

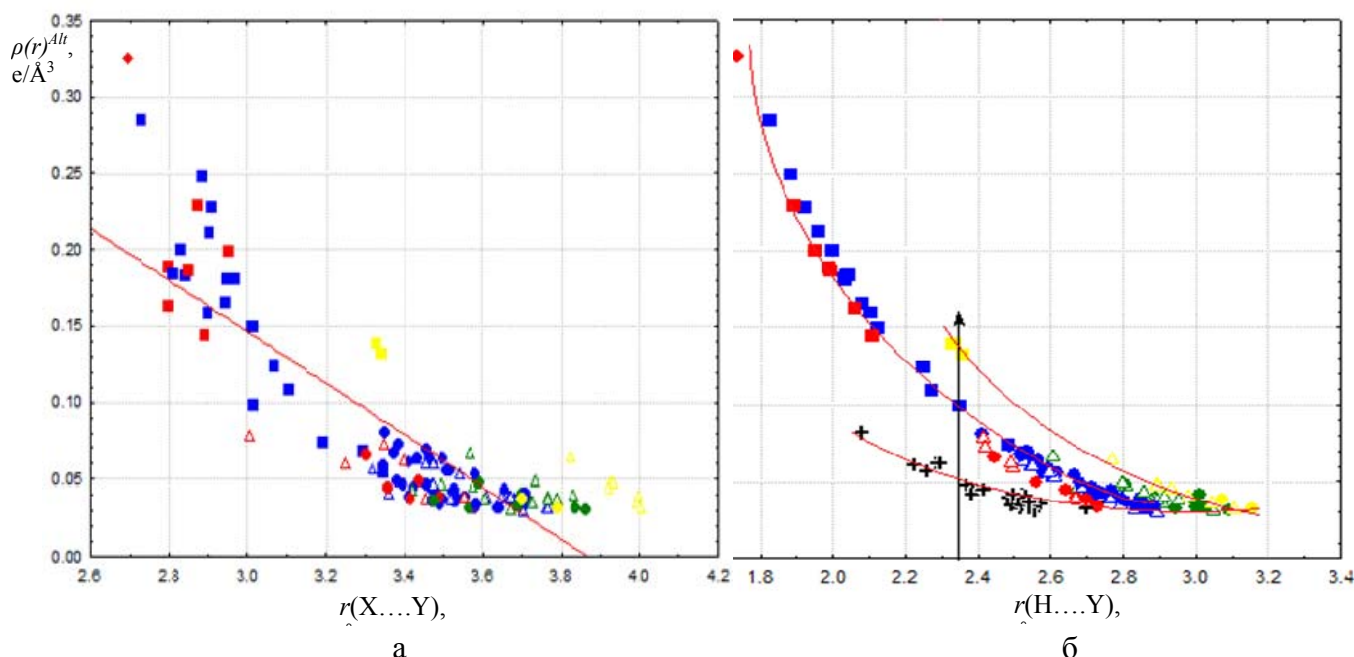


Рис. 2. Зависимость величины ЭП в КТС  $\rho(r)^{Alt}$  от расстояний  $r(\text{X...Y})$  (а) и  $r(\text{H...Y})$  (б) для межмолекулярных взаимодействий X-H...Y (а, б) и X-H...Y-Z (б)

Таки образом, говорить об общих геометрических критериях наличия водородной связи, скорее всего, не совсем правильно. Нужно выделять критерии для каждого типа взаимодействий X-H...Y. Это хорошо прослеживается на рис. 2б для кривых, описывающих взаимодействия X-H...S и X-H...N(O).

Важное свойство водородных связей – направленность. Считается, что с увеличением силы H-связей направленность возрастает, при этом угол < X-H...Y стремится к 180°. Для описания взаимодействий X-H...Y использовали три угловые характеристики: < X-H-Y, < X-KTC-Y, < H-KTC-Y, зависимость которых от  $\rho(r)^{Alt}$  представлена на рис. 3а, 3б и 3в, соответственно. Необходимо отметить, что, как правило, угол < X-H-Y меньше угла < X-KTC-Y, который в свою очередь меньше угла < H-KTC-Y. Анализ графиков на рис. 3 показывает, что диапазон изменений величины угла < X-H-Y (111.8÷178.0°) больше, чем угла < X-KTC-Y (144.4÷179.0). В наименьшем диапазоне изменяется величина угла < H-KTC-Y (158.8÷179.9). При этом, чем меньше величина  $\rho(r)^{Alt}$  на линии взаимодействий, тем шире разброс возможных значений углов (рис. 3), при которых они наблюдаются, и при усилении взаимодействий – разброс сокращается, что хорошо прослеживается по рис. 3в.

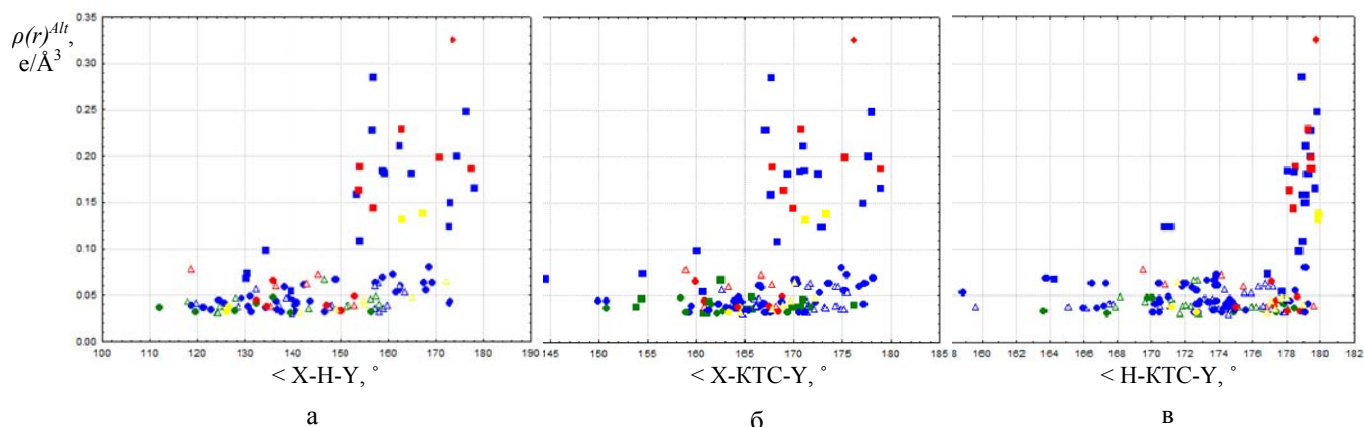


Рис. 3. Зависимость величины ЭП в КТС от величины углов < X-H-Y (а), < X-KTC-Y (б), < H-KTC-Y(в)

Итак, по рассмотренным графическим зависимостям можно сделать два заключения, которые затем лягут в основу классификации НММВ вида X-H...Y на ВДВ-контакты и H-связи.

1) для каждого типа межмолекулярных взаимодействий (H...O, H...N, H...S, H...C) необходимо выделять свои численные границы, определяющие, где заканчивается ВДВ-контакт и начинается H-связь;

2) существует область значений  $\rho(r)^{Alt}$ , на которой все рассматриваемые взаимодействия статистически не различимы, т.е. пропадает различие между «атомным составом» взаимодействия и его свойствами.

Существующие способы классификации невалентных взаимодействий – это, как правило, выделение численных границ, показывающих, где заканчивается ВДВ-контакт и начинается водородная связь. В данной работе используется аналогичная схема классификации, только более детальная, учитывающая особенности каждого взаимодействия в отдельности (H...O, H...N, H...S, H...C). Поскольку условием было сделать классификацию доступной, имея лишь результаты РСА, численным критерием должны быть расстояния взаимодействия.

Водородная связь – уникальное явление в структурной химии и биологии, имеющее фундаментальную важность в ассоциации молекул. Поэтому, учитывая пункт 2), было выделено граничное значение ЭП в КТС, начиная с которого различия в электронных свойствах различных видов НММВ пропадают. Таким значением, исходя из представленных графических зависимостей, явилось  $\rho(r)^{Alt} = 0.050 \text{ e}/\text{Å}^3$ . Межмолекулярные атом-атомные взаимодействия, ЭП в КТС на линии которых превышает данное значение, считаются водородными связями, если  $\rho(r)^{Alt}$  имеет значение меньше 0.050 – то ВДВ-контакт. Поскольку  $\rho(r)^{Alt}$  коррелирует с расстояниями взаимодействия (по уравнениям 1-4), можно оценить значения  $r(\text{H}...Y)$ , которые являются граничными для каждого вида межмолекулярного взаимодействия, присутствующего в рассматриваемых кристаллах.

## Граничные условия, определяющие диапазоны существования водородных связей и ван-дер-ваальсовых контактов в кристаллах азагетероциклических соединений

|   | X-H...C | X-H...N | X-H...O | X-H...S |
|---|---------|---------|---------|---------|
| $\rho(r)_{Alt}$ , e/Å <sup>3</sup>            | 0.050   | 0.050   | 0.050   | 0.050   |
| $\nabla^2 \rho(r)_{(Alt)}$ , e/Å <sup>5</sup> | 0.560   | 0.650   | 0.725   | 0.470   |
| $r(H...Y)$ , Å                                | 2.80    | 2.60    | 2.55    | 2.90    |

### Литература

1. *Desiraju G.R.* Crystal engineering: a holistic view// *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007. Vol. 46, N44. P. 8342-8356.
2. *Desiraju G.R., Steiner T.* The weak hydrogen bond in structural chemistry and biology. Oxford: Oxford Universe Press, 1999. P. 501.
3. *Bader R.W.F.* Atoms in molecules: A Quantum Theory. USA: Oxford University Press, 1994. P. 460.
4. *Potemkin V.A., Grishina M.A.* A new paradigm for pattern recognition of drugs// *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2008. Vol. 22, N6-7. P. 489-505.