

упорядоченной ориентации положительно заряженных ионов металлов относительно отрицательно заряженных активных центров поверхности мы не получили. Явный учет растворителя оказывает существенное влияние на относительное расположение ионов: катионы удаляются друг от друга и от активных центров поверхности. Сохраняющаяся в процессе динамики упорядоченная гидратная оболочка ионов экранирует и ослабляет электростатическое взаимодействие катионов с поверхностью углеродного кластера.

### Литература

1. [www.hyper.com](http://www.hyper.com)
2. Яновский Ю.Г., Никитина Е.Ф., Карнет Ю.Н. и др. Молекулярное моделирование мезоскопических композитных систем. Структура и микромеханические свойства // Физическая мезомеханика, 2005. — Вып. 8. — № 5. — С. 61–75.
3. Stewart J. J. P. Optimization of Parameters for Semiempirical Methods V: Modification of NDDO Approximations and Application to 70 Elements // J. Mol. Modeling, 2007. — V. 13. — P. 1173–1213.
4. MOPAC2007, James J. P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, [HTTP://OpenMOPAC.net](http://OpenMOPAC.net) (2007).
5. Дамаскин Б.Б., Петрий О.А., Цырлина Г.А. Электрохимия. — М.: Химия, 2006. — 670 с.
6. Краткий справочник физико-химических величин / Под редакцией К.П.Мищенко и А.А. Равделя, 1974. — Л.: Химия. — 200 с.

О Дмитрук А.Ф., Заречная О.М., 2008

УДК 541.1+541.123.4+547.64+547.417

Плющакова Л. А., Суйков С. Ю., Луцык А. И., Попов А. Ф. (Институт физико-органической химии и углехимии им. Л. М. Литвиненко НАНУ), Недодай В. С. (Донецкий национальный университет)

### ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРЯМОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ОКТАНОЛ/ВОДА В РАМКАХ ПОДХОДА АВ INITIO/PCM

*Проведена параметризация модели раствора PCM GAMESS для расчета процесса переноса молекул из газовой фазы в октанол. Для ряда гетероатомных органических соединений (замещенные аминокимиды, N-(1-R-этилиден)-N'-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил-гидразины, 1-фенил-изохинолоны) рассчитаны термодинамические параметры распределения в системе октанол/вода. Показана возможность построения на основе физической модели РСМ эффективных локальных прогнозных схем для расчета коэффициентов распределения октанол/вода органических соединений.*

Исследования численных характеристик процесса распределения широко представлено в современной литературе, в особенности в отношении распределения между n-октанолом и водой. Кроме теоретического интереса с точки зрения теории растворов система оказалась весьма важной для прогноза биологических свойств новых соединений [1]. Несмотря на то, что первоначальные предположения о близости физической картины взаимодействия неионных органических соединений с системой октанол/вода и клеточной мембраной оказались неверными [2], часто существует заметная

корреляция между свободной энергией переноса в этой системе и биологической активностью в рядах (наборах) органических соединений.

Экспериментальное определение коэффициента распределения октанол/вода ( $P_{ow} = (\text{концентрация в октанол}) / (\text{концентрация в воде})$ ) — достаточно ресурсоемкая процедура. Хорошо отработан ряд методов его определения, однако все они требуют времени, часто сравнимого с затратами на синтез, и количеств вещества больших, чем характерные для современных синтетических методов. Количество экспериментально изученных веществ поразительно невелико — наиболее полная из существующих компиляций значений коэффициентов распределения октанол/вода, база Сангстера [3], насчитывает чуть более 18 000 соединений. Следует отметить, что, например, популярные и относительно быстрые хроматографические методы [2, 4] непосредственно определяют не сам коэффициент, а величины, функционально с ним связанные, поэтому совсем не исключают возможности значительных методических отклонений. Достаточно часто в качестве экспериментальных приводятся значения, полученные на основе корреляций структура – свойство [5]. В связи с этим бурно развиваются различные методические подходы и реализации априорного расчета  $P_{ow}$ .

Ранее нами с использованием экспериментально полученных наборов данных по  $P_{ow}$  ряда гетероциклических соединений и их прекурсоров (таблица 1, экспериментальная методика [6]) был проведен статистический анализ эффективности широкого набора существующих эмпирических прогнозных моделей [5, 7]. Было показано, что на наборах соединений, структурно далеких от использованных для их «обучения», эмпирические модели обеспечивают невысокое качество прогноза, а в отношении индивидуальных соединений — неприемлемо низкое. В частности, существует заметная зависимость оценки эффективности прогноза от структурной жесткости молекул тестового набора [5], высокая доля «выбросов» — отклонений расчетных значений от экспериментальных, значительно превышающих считающиеся приемлемыми [8] 0,4 логарифмические единицы. Такая картина характерна для чисто статистических моделей [9], которые зачастую способны обеспечить сколь угодно высокое качество прогноза на «учебном» наборе соединений, но очень низкое вне него. Решением этой проблемы может быть использование моделей, построенных на априорных представлениях о «физической» модели процесса. Такой подход, как правило, обеспечивает худшие формальные параметры качества моделирования на любой выборке, чем модели, построенные на идеологии «черного ящика», однако результат имеет существенно большую инвариантность по отношению к составу выборки и, соответственно, большую прогнозную эффективность [9].

Целью настоящей работы была оценка возможности использования для практического прогноза коэффициентов распределения октанол/вода одной из физических моделей раствора — «модели поляризованной непрерывной среды» (Polarizable Continuum Model-PCM [11]). Под практическим прогнозом мы понимали возможность его реализации на персональной вычислительной технике в приемлемое время — не более нескольких суток. В качестве реализации модели выбран известный пакет квантовохимических программ GAMESS [12]. Основным преимуществом пакета для настоящей работы является его свободный и открытый характер (индивидуальная открытая лицензия). Распространение пакета в виде исходных текстов на языке FORTRAN позволило получить максимально эффективные бинарные исполняемые файлы на всех использованных в работе компьютерах.

Таблица 1. Структуры соединений

Ряд	Структура	Заместители	Экспериментальное значение $\lg P_{ow}$
1		Аминоимиды, R=4-NO <sub>2</sub> -Ph, R <sub>1</sub> =Me; R=Ph, R <sub>1</sub> =CH <sub>3</sub> ; R=4-CH <sub>3</sub> O-Ph, R <sub>1</sub> =Me; R=(Ph) <sub>2</sub> COH, R <sub>1</sub> =Et; R=(4-F-Ph) <sub>2</sub> COH, R <sub>1</sub> =Et; R=(4-CH <sub>3</sub> -Ph) <sub>2</sub> COH, R <sub>1</sub> =Et	[6]
2		N-(1-R-этилиден)-N'-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил-гидразины (далее триазолопиридазины) R <sub>2</sub> =3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sub>3</sub> =CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> =2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sub>3</sub> =CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> =3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sub>3</sub> =CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> =2-фурил, R <sub>3</sub> =CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> =2-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sub>3</sub> =CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> =3-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sub>3</sub> =CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> =4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sub>3</sub> =CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> =2-пиридил, R <sub>3</sub> =CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> =4-пиридил, R <sub>3</sub> =CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> =4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sub>3</sub> =CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> =4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sub>3</sub> =CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> =Ph, R <sub>3</sub> =CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> =3,4,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sub>3</sub> =H	[10]
3		1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-он (далее изохинолоны) R <sub>4</sub> = p- NO <sub>2</sub> , p-Me, m-Me)	3,01 2,92 2,47

Преимущественно работы проводились в среде ОС GNU Linux, обеспечившей высокую эффективность управления объемными вычислениями и использования аппаратных ресурсов. Модель PCM GAMESS, в отличие от реализованной в пакете Gaussian [13], не параметризована для расчета в среде октанола. На основе литературных данных по физико-химическим характеристикам n-октилового спирта нами была разработана параметризация (таблица 2). С ее использованием мы провели расчеты термодинамических характеристик процесса переноса органических соединений из воды в октанол как последовательности двух процессов:

- 1) перенос молекулы из воды в газовую фазу,
- 2) перенос из газовой фазы в октанол.

Поскольку результатом работы PCM GAMESS есть оценка свободной энергии переноса газ → раствор, то для первого равновесия она использована с противоположным знаком.

Для расчета геометрии молекулы и термодинамики растворения нами был выбран базис 6-311G[14]. Он достаточно популярен в квантовохимических исследованиях, хотя в настоящее время и не считается высокоэффективным. Это трижды расщепленный базисный набор, который для варианта 6 гауссовских функций состоит из базиса 6-311G для атомов первого периода и МакЛеан-Чандлеровского базиса для второго и последующих периодов. В GAMESS он реализован для интервала H-Br [12,15].

В рамках расчетов мы исходили из того, что наиболее приемлемым подгоночным параметром в модели является RSOLV вследствие собственной абстрактности — даже воду сложно рассматривать в качестве сферы, геометрия октанола отличается от нее достаточно сильно. Одним из основных среди критериев выбора значения RSOLV мы приняли выполнение разумной связи расчетных и экспериментальных энергий переноса — меньшей энергии

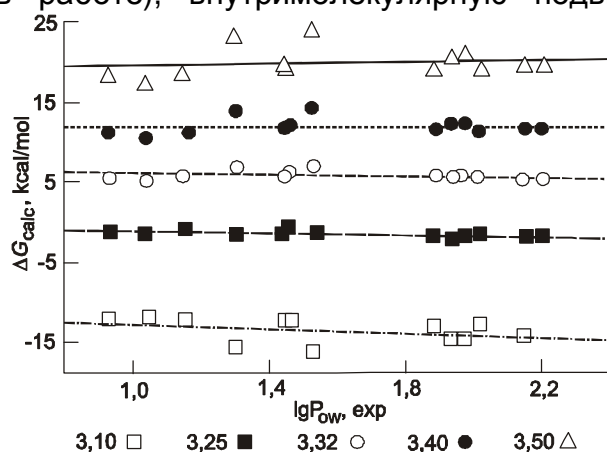
переноса вода–октанол должно соответствовать большее значение  $\lg(P_{ow})$ . Расчеты проводились с различными значениями этого параметра. Одновременно мы оценили влияние на результат диэлектрической проницаемости континуальной среды — значения 8,5 (чистый октанол) и 10,3 (октанол, насыщенный водой при 278 К). В этом интервале систематически уменьшаются значения энергии переноса на 0,6 ккал/моль.

**Таблица 2.** Параметры модели PCM GAMESS для расчета термодинамических функций переноса газовая фаза – октанол

Название параметра в GAMESS	Содержание	Размерность	Предложенное значение
RSOLV	радиус сольвента	ангстрем	3,10
VMOL	молярный объем	мл/моль	158,4
TCE	термический объемный коэффициент	1/К	$8,65 \cdot 10^{-4}$
STEN	поверхностное натяжение	дин/см	27,1
DSTEN	термический коэффициент	$\log(\text{дин/см})/K$	$2 \cdot 10^{-3}$
EPS	диэлектрическая проницаемость	-	8,3 (10,3)
EPSINF	диэлектрическая проницаемость на бесконечно большой частоте	-	*
CMF	полостной микроскопический коэффициент	-	0,50

• литературных данных оказалось недостаточно для оценки, использованные в работе варианты расчета не требуют данного значения

Количественное совпадение расчетных значений и эксперимента не наблюдалось ни в одном из рассмотренных наборов. Это не удивительно, поскольку PCM не учитывает ряд существенных эффектов — специфические взаимодействия солют/сольвент, близость размеров частиц солюта и сольвента (неконтинуальный характер сольвента для молекул, использованных в работе), внутримолекулярную подвижность молекул солюта. Однако в

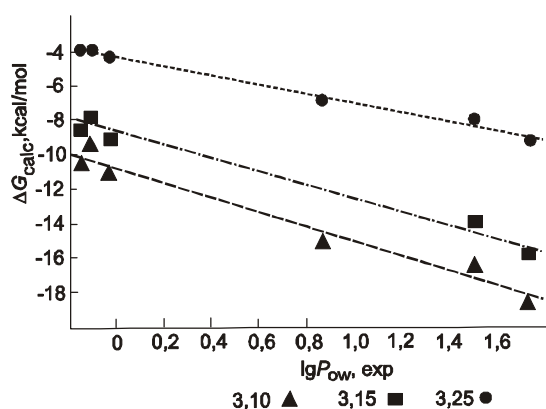


**Рис. 1.** Зависимость расчетных значений энергии переноса и логарифмов экспериментальных значений  $P_{ow}$  соединения EPS=10,3, RSOLV на графике

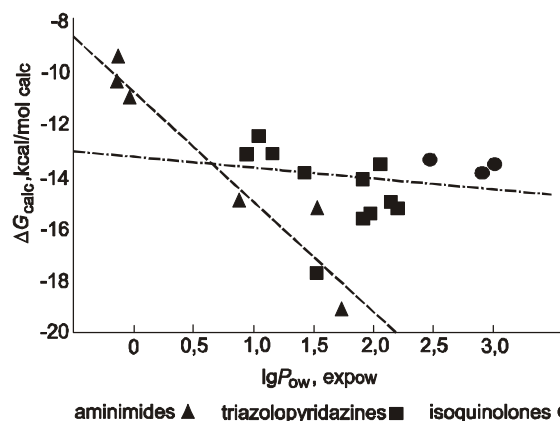
изученных рядах возможен подбор значений RSOLV, обеспечивающих физически разумное соотношение расчетных и экспериментальных энергий переноса и их достаточно высокую степень корреляции (рис. 1). На рис. 1 легко видеть, что при варьировании значения RSOLV в интервале 3,50–3,10 зависимость расчетных значений энергии переноса и логарифмов экспериментальных значений практически линейна. При этом наклон варьируется от

физически бессмысленных положительных значений до приемлемых отрицательных (очевидно, что более низкие значения энергии переноса должны соответствовать большим значениям  $P_{ow}$ ). Следует отметить, что полученная по литературным данным оценка RSOLV не является оптимальной — несколько лучшие параметры зависимости наблюдаются при значении 3,25. Для этого значения можно оценить наибольшую погрешность оценки экспериментального значения  $<0,4$  логарифмической единицы, что считается вполне приемлемым для прогноза [16], среднее же значение отклонения находится на уровне 0,1. Практически во всем диапазоне заметно отклоняются от общей зависимости результаты для соединений ряда 2 с  $R_2=3,4-(CH_3O)_2C_6H_4$ ,  $R_3=CH_3$  и  $R_2=3,4,5-(CH_3O)_3C_6H_4$ ,  $R_1=H$ . Именно для заместителей малого размера, в данном случае метоксильных, можно ожидать эффекты, связанные с неcontinuity среды, естественно, тем большие, чем их больше. Следует заметить, что наблюдающееся заметное отклонение (при интерпретации его как погрешности прогноза оно эквивалентно около 1,5 логарифмической единицы) не больше, чем наблюдается для существующих эмпирических моделей [17]. Проведенное нами иллюстративное отнесение значений на двух параллельных прямых отображает возможное направление доработки модели — учета микрогетерогенности фазы октанола.

Ранее нами был экспериментально изучен ряд аминокимидов — представителей достаточно экзотического класса сильнополярных неионных органических соединений [6]. Применение к ним разработанного подхода показало, что и в этом отдельно взятом ряду (размах экспериментальных значений  $P_{ow}$  2 порядка) полученные значения энергии переноса неожиданно хорошо коррелируют с экспериментом (рис. 2). На всем исследованном наборе связь становится менее однозначной (рис. 3, выбрано значение RSOLV=3,10), однако сохраняется определенное группирование результатов.



**Рис.2.** Зависимость расчетной энергии переноса вода–октанола и логарифмов  $P_{ow}$  соединений ряда 3 при разных RSOLV



**Рис. 3.** Соотношение между расчетными и экспериментальными значениями на всем наборе соединений, RSOLV=3,10

Данный подход позволяет получать приемлемые локальные (по отношению к структуре соединений) модели. Это хорошо согласуется с идеологией использованной физической модели раствора, для которой генеральной совокупностью прогнозируемых значений очевидно должны быть распределительные характеристики соединений, не способных к специфической сольватации или имеющих близкие величины специфического вклада.

Таким образом, в работе:

- 1) Параметризована модель GAMESS PCM для расчетов распределения в системе октанол/вода.
- 2) Проведен анализ применимости модели на ранее полученных значениях  $P_{ow}$  для ряда структурно отличных соединений
- 3) Показано, что модель позволяет получать достаточно эффективные локальные статистические прогнозные модели для  $P_{ow}$ .

### Литература

1. **Hansch C.** Chem-Bioinformatics: Comparative QSAR at the Interface between Chemistry and Biology / C. Hansch, D. Hoekman, A. Leo, D. Weininger, C. D. Selassie // Chem. Rev., 2002. — Vol. 102. — № 3. — P. 783–812.
2. **Sangster J.** Octanol-Water Partition Coefficients: Fundamentals and Physical Chemistry. — S.L.: John Wiley & Sons, 1997. — 178 p.
3. **Sangster J.** LOGKOW A databank of evaluated octanol-water partition coefficients (LogP) Sangster Research Laboratories // <http://logkow.cisti.nrc.ca/logkow/>.
4. **OECD Guideline for testing chemicals**, Partition Coefficient (n-octanol/water). High Performance Liquid Chromatography (HPLC): Method. — Paris: OECD, 2000. — № 117. — 48 p.
5. **Плющакова Л. А.** Емпіричний аналіз впливу жорсткості молекули на ефективність прогнозних моделей розподілу / Л. А. Плющакова, С. Ю. Суйков, Ю. С. Косінова, В. С. Недодай // Наукові праці Донецького національного технічного університету. Серія: Хімія і хімічна технологія, 2007. — № 119(9). — С. 86–92.
6. **Lutsyk A.** The Octanol/Water Partition Coefficients of Aminimides / A. Lutsyk, S. Suikov, A. Bondarenko, T. Pechtereva // Monatshefte fur Chemie, 2003. — № 134. — P. 1333–1339.
7. **Суйков С.** Оцінка прогнозних можливостей емпіричних моделей розподілу октанол/вода на нових гетероциклічних сполуках / С. Суйков, О. Луцик, Л. Плющакова // Дон. вісн. наук. т-ва ім. Шевченка. — Т. 10. — Донецьк: Дон. від-ня НТШ, 2006. — С. 45–49.
8. **Balakin K. V.** In Silico Approaches to Prediction of Aqueous and DMSO Solubility of Drug-Like Compounds: Trends, Problems and Solutions / K. V. Balakin, N. P. Savchuk, I.V. Tetko // Current Medicinal Chemistry, 2006. — Vol. 13. — P. 223–241.
9. **Айвазян С. А.** Прикладная статистика: Основы моделирования и первичная обработка данных. Справочное изд. / С. А. Айвазян, И. С. Енюков, Л. Д. Мешалкин. — М.: Финансы и статистика, 1983. — 471 с.
10. **Суйков С.** Синтез та фізико-хімічні властивості N-(1-R-етиліден)-N'-[1,2,4]триазоло[4,3-B]піридазин-6-іл-гідразинів / С. Суйков, М. Кальницький, О. Луцик, А. Бондаренко, С. Богза // Дон. вісн. наук. т-ва ім. Шевченка. Т. 10. — Донецьк: Дон. від-ня НТШ, 2006. — С. 40–45.
11. **Tomasi J.** Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvents / J. Tomasi, M. Persico // Chem. Rev., 1994. — Vol. 94. — № 7. — P. 2027–2066.
12. **Schmidt M. W.** General atomic and molecular electronic structure system / M. W. Schmidt, K. K. Baldrige, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. J. Su, T. L. Windus, M. Dupuis // Montgomery J. Comput. Chem., 1993. — Vol. 14. — № 11. — P. 1347–1363. // <http://www.msg.ameslab.gov/GAMESS/GAMESS.html>.
13. **Gaussian 03** // Wallingford CT: Gaussian, Inc., 2004. // <http://www.gaussian.com>.
14. **Симкин Б. Я.** Квантовохимическая и статистическая теория растворов. Вычислительные методы и их применение / Б. Я. Симкин, И. И. Шейхет. — М.: Химия, 1989. — 256 с.
15. **Flock M.** Basis set dependence of *ab-initio* calculated vibration frequencies / M. Flock, M. Ramek // International Journal of Quantum Chemistry, 2004. — Vol. 48. — № S27. — P. 331–341.
16. [http://www.cosmologic.de/LifeScience/cf\\_calculations.html](http://www.cosmologic.de/LifeScience/cf_calculations.html).
17. **Плющакова Л. А.** Ефективність прогнозу розподільчих властивостей хлорованих дібензодіоксинів емпіричними моделями / Л. А. Плющакова, С. Ю. Суйков, Ю. С. Косінова, В. С. Недодай // Збірка тез доповідей Першої всеукраїнської конференції студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» / Донецьк: ДонНУ, 2007. — С. 128.

О Плющакова Л.А., Суйков С.Ю., Луцик А.И.,  
Попов А.Ф., Недодай В.С., 2008