

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПРОИЗВОДНЫХ АДАМАНТАНА

Е. А. Марчук¹, А. В. Киреева², Я. В. Калинин³

Кафедры: «Теоретическая механика» (1), tarocci@bk.ru;

«Химия и технология переработки эластомеров» (2),

«Прикладная математика» (3)

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет»,
г. Волгоград, Россия*

Ключевые слова: алмадантан; математическое моделирование; матрица соединения; молекулярное строение; эволюционное моделирование.

Аннотация: Рассмотрены вопросы представления математического моделирования химических соединений на примере производных соединений алмадантана. В качестве основного метода применены матричные формы представления молекулярного строения, использование которых следует признать наиболее удобным для построения математических моделей в пакете MATLAB. Обосновано использование теории молекулярных ансамблей при рассмотрении химических соединений с позиции эволюционного моделирования. Показана возможность постановки задачи поиска структуры химических соединений производных алмадантана в форме задачи оптимизации с использованием генетических алгоритмов. Сделана попытка обобщения результатов моделирования производных алмадантана на более широкий класс молекулярных соединений со сложной пространственной структурой.

Математическое моделирование является важным этапом проведения научного исследования. Как правило, одним из завершающих этапов исследования в естественных и точных науках является постановка численного эксперимента. Таким образом, создание математической модели, в достаточной степени адекватной реальному процессу, является актуальной инженерной задачей. Одной из первых научных работ, посвященных математическому подходу в химии, можно считать труд М. В. Ломоносова «Elementa Chimiae Mathematicae», написанный на латинском языке в 1741 г. [1, 2]. Однако идея Ломоносова несколько опережала свое время, поскольку химия, как наука, еще не оформилась к тому моменту в воззрениях, отображающих понимание, близкое к современному. Бурное развитие химии как науки на протяжении XIX в. ознаменовалось многими выдающимися открытиями и достижениями, включая описание периодического закона Д. И. Менделеева в «Основах химии» (1869). Приведем далее лишь те, которые так или иначе относятся к молекулярному представлению строения веществ: первые обоснования молекулярного строения веществ J. Dalton (1808) и A. Avogadro (1811); принятие научным сообществом молекулярного представления S. Cannizzaro (1858, 1860); графическое представление молекулярных структур и химических связей А. С. Brown (1861); представление молекулярной структуры изомеров А. М. Бутлеров (1861); молекулярное строение циклических структур F. A. Kekule (1865), J. Dewar (1866) и др. [3]. Уровень и значимость этих и многих других открытий уже позволяют рассматривать химию как науку с воззрениями, близкими к современным, начиная с середины XIX века. Таким образом, первыми

математиками, внесшими существенный вклад в химию, как в состоявшуюся науку, можно считать J. J. Sylvester и A. Cayley, научная деятельность которых осуществлялась в обозначенный исторический период и в некоторых значимых работах была тесно связана с задачами представления химических соединений. Математиков связывала многолетняя дружба и плодотворное научное сотрудничество. Ученый J. J. Sylvester старался привести к аналогии химические и математические воззрения, он называл свой подход «алгебраической химией», который, однако, имеет минимальное отношение к современной математической химии. При этом современный математический термин «граф», сохранивший свое первоначальное смысловое значение, является сокращением от термина chemicograph, предложенного J. J. Sylvester для графического представления химических соединений. Математику A. Cayley принадлежат заслуги в комбинаторном подходе в представлении химических соединений. Также он внес большой вклад в развитие матричного и кватернионного исчисления как областей математики. Однако при жизни A. Cayley ни матричное, ни кватернионное представление в химии не использовались [3]. Материал данной статьи имеет непосредственное отношение к химико-математическому наследию J. J. Sylvester и A. Cayley и основывается на графовом и матричном представлении пространственных молекулярных структур. Среди прочих выдающихся ученых XIX – XX вв., внесших существенный математический вклад в химию, отметим P. Waage, C. M. Guldberg, J. H. van't Hoff, R. Bader, A. Gorbun. Дальнейшее распространение математических подходов применительно к задачам химии на протяжении XX в. привело к выделению в последней четверти XX в. самостоятельной области – математической химии. На современном этапе математическое моделирование пространственных молекулярных соединений в химии с использованием компьютеров весьма эффективно осуществляется как с использованием матричного, так и кватернионного исчисления, теории графов и иных методов [4, 5]. Один из примеров представления молекулярного строения химических веществ в матричной форме рассматривается в настоящей работе на примере математического моделирования производных адамантана.

Создание математических моделей простых молекул из относительно небольшого числа атомов и с относительно простой пространственной структурой, как правило, не представляет затруднений. В то же время, создание математических моделей полициклических соединений со сложной пространственной конфигурацией может потребовать нетривиального подхода. В качестве примера полициклического соединения со сложной пространственной конфигурацией рассмотрим молекулу адамантана $C_{10}H_{16}$. Выбор адамантана обосновывается тем, что его производные имеют большой потенциал к использованию в различных областях: нанотехнологии, фармакологии и др. [6]. Соответственно представляются актуальными задачи моделирования существующих и гипотетических производных соединений адамантана. Современная химическая наука располагает мощным математическим аппаратом, среди методов которого уделит внимание эволюционным техникам. Первые работы, посвященные вопросам эволюционного моделирования, появились в 1950 – 1960-е гг. XX в. и связаны с именами и работами N. A. Barricelli, H.-J. Bremermann, A. Fraser, I. Rechenberg and H.-P. Schwefel, L. J. Fogel и др. Одной из наиболее используемых областей эволюционного моделирования являются генетические алгоритмы. Методы эволюционного моделирования, особенно генетические алгоритмы, получили широкую известность и популярность после выхода работы J. H. Holland «Adaptation in Natural and Artificial Systems: An Introductory Analysis with Applications to Biology, Control and Artificial Intelligence» (1975) [7]. Генетические алгоритмы широко применяются в задачах поискового конструирования и оптимизации, и в частности, могут использоваться в химии в задачах поиска новых молекулярных соединений. Поскольку обработка данных генетическими алгоритмами заключается в операциях с одномерными

массивами, видится обоснованным представление молекулярного соединения в виде матрицы. Перегруппировка матрицы в одномерный массив не представляет сложности. Матричная форма записи считается одним из наиболее удобных средств при обработке информации. Наиболее популярный программный пакет MATLAB также ориентирован на работу с матричной формой записи и обработки данных [8].

Существуют различные формы представления структуры молекулярных соединений. Наиболее распространенным является представление в записи IUPAC. В моделировании также широко распространена система обозначений SMILE. Акцентируя внимание на математическом моделировании, отметим формы графического представления соединений в виде графа и в виде матрицы. С одной стороны, молекулярная структура химического соединения может быть представлена в виде графа, в котором вершинами являются атомы, а ребрами – связи. Такое представление позволяет проводить математические операции в отношении моделей молекулярных соединений, используя положения теории графов. Для некоторых задач такой подход может быть весьма удобен и результативен. С другой стороны, представление пространственных конфигураций, например, в математике или теоретической механике, часто осуществляется с привлечением методов матричного или кватернионного исчисления. Кватернионное моделирование пространственных молекулярных соединений в контексте настоящего исследования не рассматривается, однако заинтересованные исследователи могут обратиться к работе [9], в которой данный вопрос подробно освещен. Таким образом, молекулярная структура химического соединения может быть представлена в виде матрицы. Такое представление позволяет проводить математические операции в отношении моделей молекулярных соединений, используя обширные возможности матричного исчисления. Для различных задач возможны разные способы заполнения матриц соединений:

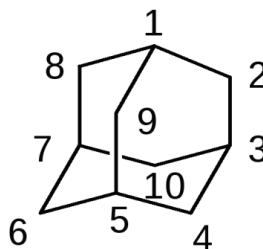
1. С указанием наличия связей между атомами (1 – есть связь, 0 – нет связи). По сути, в данном случае задается пространственный граф в матричной форме. Здесь и далее способы рассматриваются на примере представления молекулы адамантана (рис. 1, *a*).

2. С указанием расстояний между атомами. В данном случае может указываться расстояние между атомами молекулы в количестве связей (рис. 1, *б*). К этому способу можно отнести Z-матрицу представления координат атомов, в которую могут входить атомные номера, длины и углы химических связей. Z-матрица может быть также преобразована в некоторых случаях в декартовы координаты, либо, в других случаях, в форму кватернионной записи.

3. С указанием значения валентных связей между атомами. В конкретном частном случае матрица значения валентных связей адамантана идентична матрице наличия связей (см. рис. 1, *a*). К третьему способу можно также отнести молекулярные ансамбли (ensembles of molecules), представленные в работе [10]. Согласно теории молекулярных ансамблей используются понятия матрицы валентных связей и электронов (BE-matrix) и матрицы реакции (R-matrix). Теория молекулярных ансамблей весьма наглядно в матричной форме отображает химические превращения и позволяет с точки зрения эволюционного моделирования оценить, например, число генных мутаций, необходимых для превращения одного соединения в другое.

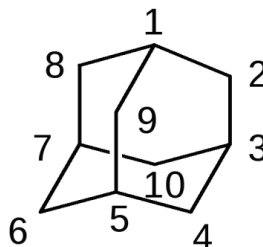
Матрицы соединений представляют собой квадратные матрицы. Атомы водорода могут как учитываться, так и не учитываться при заполнении матрицы. Как уже отмечалось выше, перегруппировка матрицы в одномерный массив не представляет сложности. При рассмотрении задачи с точки зрения эволюционного моделирования после представления матрицы соединения в форме одномерного массива длина хромосомы в относительно простых случаях может составлять

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0
2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
3	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
4	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
5	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
6	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
7	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
8	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
9	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
10	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0



a)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	1	2	3	2	3	2	1	1	3
2	1	0	1	2	3	4	3	2	2	2
3	2	1	0	1	2	3	2	3	3	1
4	3	2	1	0	1	2	3	4	2	2
5	2	3	2	1	0	1	2	3	1	3
6	3	4	3	2	1	0	1	2	2	2
7	2	3	2	3	2	1	0	1	3	1
8	1	2	3	4	3	2	1	0	2	2
9	1	2	3	2	1	2	3	2	0	4
10	3	2	1	2	3	2	1	2	4	0



b)

Рис. 1. Матрица соединения адамантана с указанием наличия связей (a) и расстояний (б) между атомами

от нескольких сотен до нескольких тысяч генов, либо возможно представление матрицы соединения в виде пула хромосом, образованного рядами матрицы. Также в хромосомы может включаться дополнительная информация, например, гены углов химических связей в записи обыкновенного двоичного кода или кода Грэя. Возможны и иные варианты информационного наполнения хромосом. Генетические операторы скрещивания могут быть использованы, например, для поиска изомеров; генетические операторы мутации – для описания реакций. В целом эволюционные техники предоставляют широчайшие возможности в моделировании.

Рассмотрим процесс моделирования реакции бромирования молекулы адамантана с использованием матричной формы записи, предложенной в работе [10]. Сформируем матрицу валентных связей и электронов (BE-matrix) для адамантана и матрицу валентных связей и электронов (BE-matrix) для дибромаадамантана. Размеры квадратных матриц модели процесса бромирования адамантана примем 28×28 . В результате моделирования получим матрицу реакции (R-matrix). Согласно теории, представленной в работе [10], химическая реакция является процессом изомеризации молекулярных ансамблей посредством перераспределения валентных электронов, число которых остается неизменным.

Фрагмент кода MATLAB, задающего матрицы соединений BE исходного соединения адамантана A и продукта реакции дибромаадамантана DBA:

% формирование матрицы валентных связей и электронов адамантана

$$ABE = [a_{11} \dots a_{128}; \dots; a_{281} \dots a_{2828}]$$

% формирование матрицы валентных связей и электронов дибромаадамантана

$$DBABE = [d_{11} \dots d_{128}; \dots; d_{281} \dots d_{2828}]$$

Фрагмент кода MATLAB, определяющего матрицу реакции R, определяется как разность матриц продукта реакции DBA и исходного соединения A:

```
% вычитание матрицы исходного соединения из матрицы продукта реакции  
R = DBABE – ABE
```

Полученная матрица реакции позволяет визуализировать перераспределение валентных электронов в процессе бромирования адамантана.

Обращаясь к теории эволюционного моделирования применительно к химической области, заметим, что генотипом здесь будет являться химическое описание молекулы, а фенотипом – описание свойств соединения [11]. Можно сказать, что в процессе перераспределения валентных электронов количество ненулевых элементов треугольной матрицы реакции соответствует количеству произошедших мутаций. Применительно к упомянутой реакции получения дибромадамантана понадобилось четыре мутации. Практическое использование генетических алгоритмов в моделировании химических соединений может оказаться полезным при поиске новых соединений с заданными свойствами. На основании требуемого фенотипа соединения осуществляется подбор требуемого генотипа, в процессе подбора используются генетические операторы скрещивания, мутации и др. (рис. 2).

Цикл подбора осуществляется до тех пор, пока соединение с заданными свойствами не будет найдено. В данном случае следует отметить преимущество генетического алгоритма как вероятностного метода перед методом простого перебора. Так, для соединений $C_{10}H_{16}$ число изомеров относительно невелико, однако для производных адамантана, с включением относительно сложных радикалов, задача существенно усложняется, и простой перебор возможных вариантов становится нерациональным. Современное решение задач моделирования часто использует включение в модель искусственных нейронных сетей, визуализирующих конечное решение. В качестве примера приведем блок-схему включения искусственной нейронной сети в модель поиска производных соединений адамантана с использованием генетических алгоритмов (рис. 3).

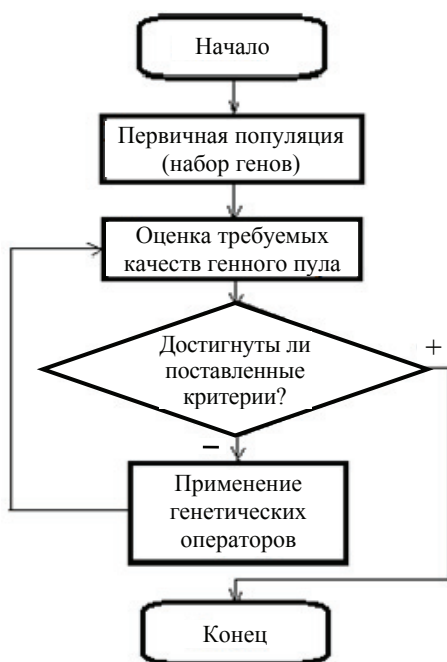


Рис. 2. Блок-схема генетического алгоритма

Задача поиска структуры химического соединения с требуемыми свойствами по своей сути является задачей оптимизации. Ориентируясь на удобство записи и последующей обработки информации, авторы предлагают к использованию матричную форму представления. В настоящей работе рассмотрен один из возможных подходов к решению задач оптимизации – генетические алгоритмы.

Отметим, что генетические алгоритмы, нечеткие системы, искусственные нейронные сети и клеточные автоматы находятся в тесном взаимодействии как в плане теоретической разработки, так и в задачах прикладного характера. Таким образом, перечисленные методы, а также их различные комбинации могут быть успешно использованы для задач математического моделирования химических соединений на примере рассмотренного выше класса производных адамантана.

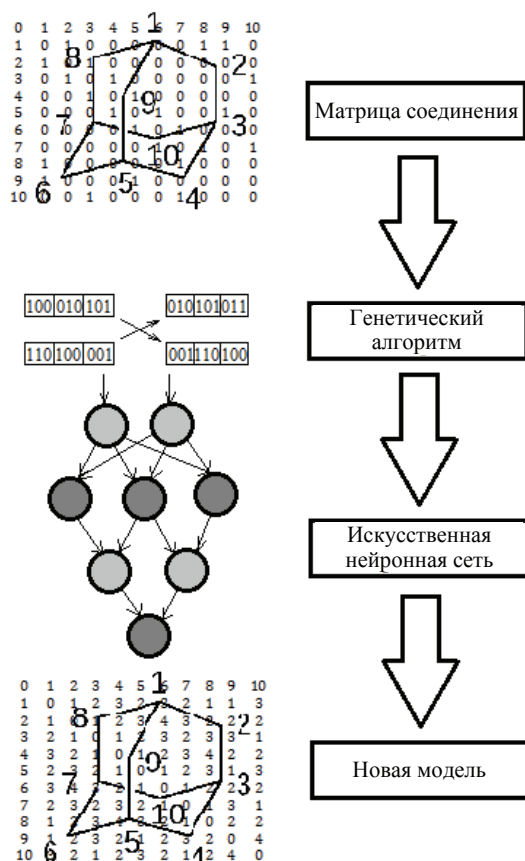


Рис. 3. Схема включения искусственной нейронной сети в модель поиска производных соединений адамантана с использованием генетических алгоритмов

В работе использована ЭВМ с конфигурацией i7-3770, 16 GbRAM на программном обеспечении MATLAB R2019a.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 19-33-90119).

Список литературы

1. Павлова, Г. Е. Михаил Васильевич Ломоносов. 1711 – 1765 / Г. Е. Павлова, А. С. Федоров. – М. : Наука, 1988. – 465 с.
2. Ломоносов, М. В. Полное собрание сочинений. Том 1. Труды по физике и химии. 1738 – 1746 гг. / М. В. Ломоносов. – М. – Л. : Изд-во АН СССР, 1950. – 627 с.
3. Trinajstić, N. Mathematical Chemistry / N. Trinajstić, I. Gutman // Croatia Chemica Acta. – 2002. – Vol. 75, No. 2. – P. 329 – 356.
4. Molecular Modeling. Basic Principles and Applications / H.-D. Holtje, W. Sippl, D. Rognan, G. Folkers. – Wiley-VCH, 2008. – 319 p.
5. Квантово-химическое моделирование молекулярной структуры пигментов с ионами водной примеси и воды / К. В. Брянкин, В. С. Орехов, А. А. Дегтярев, А. И. Бельков // Вестн. Тамб. гос. техн. ун-та. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 471 – 480. doi: 10.17277/vestnik.2017.03.pp.471-480

6. Reduction of Unsaturated Adamantyl-Containing Nitriles with Lithium Aluminium Hydride in 2-Methyltetrahydrofuran / И. А. Новаков, Б. С. Орлинсон, Н. Н. Мамутова [и др.] // Russian Journal of General Chemistry. – 2016. – Vol. 86, No. 6. – P. 1255 – 1258. doi: 10.1134/S1070363216060062

7. Holland, J. H. Adaptation in Natural and Artificial Systems: An Introductory Analysis with Applications to Biology, Control and Artificial Intelligence / J. H. Holland. – MIT Press, 1992. – 211 p.

8. Дьяконов, В. П. MATLAB. Полный самоучитель / В. П. Дьяконов. – М. : ДМК Пресс, 2012. – 768 с.

9. Karney, C. F. F. Quaternions in Molecular Modeling / C. F. F. Karney // Journal of Molecular Graphics and Modelling. – 2006. – Vol. 25, No. 5. – P. 595 – 604.

10. New Applications of Computers in Chemistry / I. Ugi, J. Bauer, J. Brandt [et al.] // Angewandte Chemie International Edition in English. – 1979. – Vol. 18, No. 1. – P. 111 – 123.

11. Clark, D. E. Evolutionary Algorithms in Molecular Design / D. E. Clark. – Wiley-VCH, 2000. – 276 p.

Mathematical Modeling of Molecular Compounds of Adamantane Derivatives

E. A. Marchuk¹, A. V. Kireeva², Ya. V. Kalinin³

Departments of Theoretical Mechanics (1), marocci@bk.ru;

Departments of Chemistry and Technology of Elastomer Processing (2),

*Departments of Applied Mathematics (3), Volgograd State Technical University,
Volgograd, Russia*

Keywords: adamantane; math modeling; connection matrix; molecular structure; evolutionary modeling.

Abstract: The article deals with the problems of mathematical modeling of chemical compounds by the example of adamantane derivatives. As the main method, matrix forms of representation of the molecular structure are used, the use of which should be recognized as the most convenient for constructing mathematical models in the MATLAB package. The use of the theory of molecular assemblies when considering chemical compounds from the perspective of evolutionary modeling is substantiated. The possibility of formulating the problem of searching for the structure of chemical compounds of adamantane derivatives in the form of an optimization problem using genetic algorithms is shown. An attempt is made to generalize the results of modeling adamantane derivatives to a wider class of molecular compounds with a complex spatial structure.

References

1. Pavlova G.Ye., Fedorov A.S. *Mikhail Vasil'yevich Lomonosov. 1711 – 1765* [Mikhail Vasilievich Lomonosov. 1711 - 1765], Moscow: Nauka, 1988, 465 p. (In Russ.)

2. Lomonosov M.V. *Polnoye sobraniye sochineniy. Tom 1. Trudy po fizike i khimii. 1738 – 1746 gg.* [Complete Works. Volume 1. Works on physics and chemistry. 1738 - 1746], Moscow - Leningrad: Izdatel'stvo AN SSSR, 1950, 627 p. (In Russ.)

3. Trinajstić N., Gutman I. Mathematical Chemistry, *Croatia Chemica Acta*, 2002, vol. 75, no. 2, pp. 329-356.
 4. Holtje H.-D., Sippl W., Rognan D., Folkers G. *Molecular Modeling. Basic Principles and Applications*, Wiley-VCH, 2008, 319 p.
 5. Bryankin K.V., Orekhov V.S., Degtyarev A.A., Bel'kov A.I. [Quantum-chemical modeling of the molecular structure of pigments with water impurity ions and water], *Transactions of the Tambov State Technical University*, 2017, vol. 23, no. 3, pp. 471-480, doi: 10.17277/vestnik.2017.03.pp.471-480 (In Russ., abstract in Eng.)
 6. Novakov I.A., Orlinson B.S., Mamutova N.N., Savel'yev Ye.N., Potayonkova Ye.A., Pyntya L.A., Nakhod M.A. Reduction of Unsaturated Adamantyl-Containing Nitriles with Lithium Aluminium Hydride in 2-Methyltetrahydrofuran, *Russian Journal of General Chemistry*, 2016, vol. 86, no. 6, pp. 1255-1258, doi: 10.1134/S1070363216060062 (In Eng., abstract in Russ.)
 7. Holland J.H. *Adaptation in Natural and Artificial Systems: An Introductory Analysis with Applications to Biology, Control and Artificial Intelligence*, MIT Press, 1992, 211 p.
 8. D'yakov V.P. MATLAB. Polnyy samouchitel' [MATLAB. Complete tutorial], Moscow: DMK Press, 2012, 768 p. (In Russ.)
 9. Karney C.F.F. Quaternions in Molecular Modeling, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 2006, vol. 25, no. 5, pp. 595-604.
 10. Ugi I., Bauer J., Brandt J., Friedrich J., Gasteiger J., Jochum C., Schubert W. New Applications of Computers in Chemistry, *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1979, vol. 18, no. 1, pp. 111-123.
 11. Clark D.E. *Evolutionary Algorithms in Molecular Design*, Wiley-VCH, 2000, 276 p.
-

Mathematische Modellierung molekularer Verbindungen der Adamantanderivate

Zusammenfassung: Es sind die Fragen der Vorstellung der mathematischen Modellierung chemischer Verbindungen am Beispiel der Adamantanderivate betrachtet. Als Hauptmethode wurden Matrixformen zur Darstellung der Molekülstruktur benutzt, deren Verwendung als die bequemste für die Konstruktion mathematischer Modelle im MATLAB-Paket angesehen werden sollte. Die Verwendung der Theorie molekularer Ensembles bei der Betrachtung chemischer Verbindungen aus der Perspektive der Evolutionsmodellierung ist begründet. Die Möglichkeit, das Problem der Suche nach der Struktur chemischer Verbindungen von Adamantanderivaten in Form eines Optimierungsproblems unter Verwendung genetischer Algorithmen zu formulieren, ist gezeigt. Es sind Versuche unternommen, die Ergebnisse der Modellierung von Adamantanderivaten auf eine breitere Klasse molekularer Verbindungen mit einer komplexen räumlichen Struktur zu verallgemeinern.

Modélisation mathématique des composés moléculaires dérivés de l'adamantane

Résumé: Sont examinées les questions de la représentation de la modélisation mathématique des composés chimiques à l'exemple des composés dérivés de l'adamantane. En tant que méthode principale, sont utilisées les formes matricielles de la

représentation de la structure moléculaire dont l'utilisation devrait être considérée comme la plus pratique pour construire des modèles mathématiques dans le paquet MATLAB. Est justifiée l'utilisation de la théorie des ensembles moléculaires dans l'examen des composés chimiques du point de vue de la modélisation évolutive Il est possible de définir la tâche de recherche de la structure des composés chimiques dérivés de l'adamantane sous la forme d'un problème d'optimisation à l'aide d'algorithmes génétiques. Est faite une tentative pour généraliser les résultats de la modélisation des dérivés de l'adamantane dans une classe plus large de composés moléculaires avec une structure spatiale complexe.

Авторы: *Марчук Евгений Александрович* – аспирант кафедры «Теоретическая механика»; *Киреева Алина Вячеславовна* – магистрант кафедры «Химия и технология переработки эластомеров»; *Калинин Ярослав Владимирович* – кандидат технических наук, доцент кафедры «Прикладная математика», ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет», г. Волгоград, Россия.

Рецензент: *Дьячкова Татьяна Петровна* – доктор химических наук, профессор кафедры «Техника и технологии производства нанопроductов», ФГБОУ ВО «ТГТУ», г. Тамбов, Россия.