

[Article]

www.whxb.pku.edu.cn

N-(1-萘基)琥珀酰亚胺分子间相互作用的计算机模拟

袁 伟 李贺先 王 颖 杨海龙 王国昌*

(南开大学高分子化学研究所, 功能高分子材料教育部重点实验室, 天津 300071)

摘要: 对分子间相互作用比较复杂的 *N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺进行理论计算时, 提出了将溶液构建和随机构象搜索相结合的多分子相互作用体系构建方法, 可以简单而准确地得到二聚体和三聚体结构, 其中二聚体结构和采用分子对接方法得到的结果完全一致. 经密度泛函理论计算, 得到了在真空条件下二聚体结构的最低能量构象. 对较大体系的三聚体结构采用高精度分子力学进行了理论计算. 通过分子间相互作用对分子构象的影响讨论了溶液结晶过程中 *N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺分子构象变化, 为该化合物结晶机理的深入研究提供重要依据.

关键词: 分子间相互作用; *N*-(1-萘基)-琥珀酰亚胺; 超分子体系; 分子对接
中图分类号: O641

Computer Simulation of Intermolecular Interaction of *N*-(1-naphthyl)-succinimide

YUAN Wei LI He-Xian WANG Ying YANG Hai-Long WANG Guo-Chang*

(Key Laboratory of Functional Polymer Materials of the Ministry of Education, Institute of Polymer Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, P. R. China)

Abstract: The dimer and trimer of *N*-(1-naphthyl)-succinimide, NaS, molecules were constructed using a combination method of solvate building and conformational random searching performed in the Sybyl software, and the dimer thus obtained agreed well with the structure of the lowest energy provided by the docking method. Density function theory (DFT) simulation of the dimer of NaS could gain the minimum energy conformation, and the study of the molecular mechanics in high level on the trimer was carried out to obtain the stable conformation of lower energy. The difference between the dominant conformation in solution and the dimer calculated in this study, showed that the intermolecular interaction played an important role in the crystallization process in solution. The result might shed light on the intermolecular interaction of *N*-(1-naphthyl)-succinimide supermolecules and the mechanism research of crystallization in solution.

Key Words: Intermolecular interaction; *N*-(1-naphthyl)-succinimide; Super molecules system; Molecular docking

具有较强生理活性的 *N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺^[1]属于芳香环取代的琥珀酰亚胺类化合物, 其结构如图 1 所示. 从图中可以看出, 该化合物可能存在的分子间相互作用有氢键、范德华力和对许多生物和化学体系中超分子^[2]都十分重要的 π - π 相互作用. 单晶数据^[3]中该化合物的构象和对该化合物进行构象

和光谱的理论计算研究得到的最低能量构象^[4]之间有较大差异, 因此对该化合物分子间相互作用进行理论计算研究, 对 *N*-(1-萘基)-琥珀酰亚胺的超分子结构以及在溶液中结晶机理研究具有重要意义.

本文在对 *N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺晶体结构进行理论计算研究^[5]的基础上, 提出了将分子力学优化

Received: October 23, 2006; Revised: December 19, 2006; Published on Web: April 11, 2007.

English edition available online at www.sciencedirect.com

*Corresponding author. Email: gcwang@nankai.edu.cn.

国家自然科学基金(50273014, 29928003)和天津市自然科学基金(033802611)资助项目

© Editorial office of *Acta Physico-Chimica Sinica*

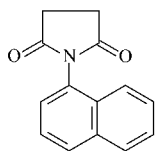


图1 *N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺分子结构示意图
Fig.1 Molecular structure of *N*-(1-naphthyl)-succinimide

和随机构象搜索相结合的超分子体系构建方法,简单而准确地得到和分子对接方法一致的二聚体结构.经过密度泛函理论计算,可得到二聚体结构的最低能量构象;结合部分实验数据,根据对不同状态下分子构象的理论计算结果,推断了在溶液结晶过程中*N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺分子的构象变化情况,研究结果对有机小分子在溶液中的分子间相互作用的实验研究具有一定指导作用.

1 计算方法

1.1 多分子相互作用体系的构建

用 Sybyl 软件对构建的 *N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺分子结构进行分子力学优化,采用 MM2 力场和 MMFF94 电荷,且计算中均使用力场能,其余参数均为程序默认值;以一个 *N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺分子为溶质,同时以另一个分子作溶剂,采用逐个加入溶剂分子的 XFIT^[6]溶液构建方法,利用 Droplet 选项就可以构建二聚体和三聚体结构,再用随机搜索的方法得到两个最低的能量构象,并作为高精度分子力学和密度泛函理论计算的初始结构,在计算过程中采用 Tripos 力场和 Gasteiger-Huckle 电荷,其他参数设置选取程序默认值.

1.2 多分子相互作用体系的分子力学和量子力学优化

在 Materials Studio 软件中采用 Focite 模块进行精度较高的分子力学优化,计算过程中选用 Dreiding 力场和 Gasteiger 电荷,其他参数设置选定为程序最高精度值;在 Material Studio 软件中采用 Dmol3 模块进行密度泛函理论计算,具体的计算过程和参数设置同文献[4].在 Gaussian 03 软件中采用 B3LYP/6-311G**方法对二面角不同的 *N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺进行核磁氢谱的理论计算.

2 结果和讨论

目前,在有机化合物分子间相互作用的理论计算研究中,超分子体系的初始结构一般是根据实验

结果^[6]或从理论上进行初步推断^[7]确定的,也可利用分子对接方法寻找最优结合方式.但琥珀酰亚胺类化合物分子间相互作用的实验结果鲜有文献报道,而且 *N*-(1-萘基)-琥珀酰亚胺化合物的分子结构较以往的苯、萘等芳香化合物的分子间相互作用的理论计算要相对复杂,无法通过上述常规方法为随后的量化计算提供准确的初始结构.

在商业软件 Sybyl 中,选用不同力场和电荷条件对构建的 *N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺分子进行了分子力学优化.发现采用 MM2 力场和 MMFF94 电荷时,得到稳定构象中 *N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺分子的二面角为 94.3°,与高精度的密度泛函理论计算给出的最低能量构象非常一致^[8].随后利用上述结构同时作为溶质和溶剂进行多聚体体系构建时,采用 XFIT 的溶液构建方法可以实现每添加一个溶剂分子就对体系进行一次分子力学优化,因此构建的多分子作用体系具有较低的能量^[8,9].再以 *N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺二聚体作为初始结构,利用构象随机搜索的方法可得到相应力场条件下的一系列的稳定构象,其中能量最低的两个二聚体结构中互相平行的两萘环质心之间的距离在 0.3–0.4 nm 之间,具有较强的分子间 π - π 相互作用,分别如图 2 中 A 和 B 所示.同时从图 2 中可以看出,萘环上的氢原子和另一个分子中杂环上的羰基还可以形成如图 2 中虚线所示的分子间氢键,对二聚体结构具有重要的稳定作用.下文各图中的虚线均为氢键,采用的定义为, C—H \cdots O 中的距离小于 0.3 nm, C \cdots H \cdots O 原子之间的夹角大于 120°^[10].

采用传统分子对接^[11]的方法,在相同的分子力学条件下,以多种相互作用方式寻找二聚体的最低能量结构,并对其进行了分子力学优化得到一系列二聚体的稳定构象,而相应的能量值表明,图 2 中两个二聚体结构是具有最低能量的两种分子相互作用方式,进一步证实了这种多聚体体系构建方法的准确性.在通常适用于研究芳香化合物分子间相互作用的 Dreiding 力场^[12]中对图 2 中两个二聚体结构进行高精度分子力学优化,均得到相同的低能量稳定构象如图 3B 所示.

但在 Material Studio 软件中采用比常规计算方法更适合芳香环取代的琥珀酰亚胺类化合物的 BLYP 交换-相关势能函数^[14]对图 2 中的两个二聚体结构进行了密度泛函理论计算,其中图 2A 通过几何优化和频率分析得到最低能量构象,频率分析结

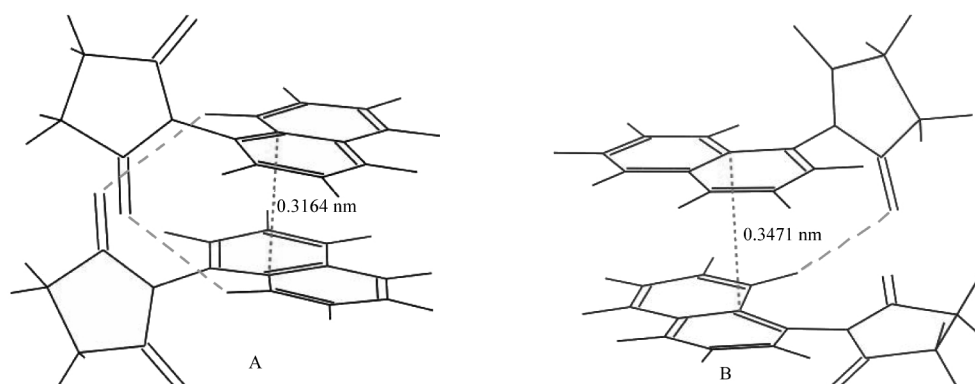


图2 随机搜索过程得到的能量最低的两个 *N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺二聚体结构

Fig.2 The dimers of *N*-(1-naphthyl)-succinimide molecules constructed by the combination method of solvate building and conformational random searching

果中没有虚频,如图 3A 所示;而以图 2B 中能量较高的二聚体为初始结构进行密度泛函理论计算给出了包含虚频的二聚体结构.由此可见,准确而快速地构建分子间相互作用的初始结构,对于 *N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺分子间相互作用的高精度理论计算研究十分重要.

另外发现,与图 3B 中高精度分子力学得到的计算结果相比,五元杂环之间形成的氢键相互作用使图 3A 中 *N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺二聚体中两萘环之间的距离有较大幅度增加;同时由于分子间的相互作用的存在使单个分子中萘环和五元杂环之间的二面角为 99.266° 左右,如图 4B 所示;单晶数据^[3]中给出的 *N*-(1-萘基)-琥珀酰亚胺分子二面角为 107.898° ,如图 4C 所示;真空条件下该化合物的最低能量构象^[4]中二面角位 94.995° ,如图 4A 所示.为进一步说明在不同状态下 *N*-(1-萘基)-琥珀酰亚胺分子构象在能量上的差异,以图 4 中三个具有不同二面角的 *N*-(1-萘基)-琥珀酰亚胺分子构象为初始结

构,在 Materials Studio 软件中采用相同的密度泛函理论计算方法进行单点能计算.结果表明,与真空条件下的最低能量构象($-1.958675 \times 10^6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$)相比,二聚体中单个 *N*-(1-萘基)-琥珀酰亚胺分子具有稍高构象能($-1.958660 \times 10^6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$);而晶体中 *N*-(1-萘基)-琥珀酰亚胺分子的构象能则大幅度升高($-1.9584719 \times 10^6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$).

鉴于溶液中分子间相互作用对于化合物结晶的机理研究具有重要意义,我们结合实验结果对溶液状态下 *N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺分子的优势构象进行了理论计算.本文利用 Gaussian 03 中 B3LYP/6-311G**方法计算了不同二面角的核磁氢谱,其中图 4A 中二面角为 94.995° 的最低能量构象的核磁氢谱的理论计算结果如图 5 所示,五元环上氢原子在 δ 3.0 附近出现四重分裂峰,与实验结果相吻合^[3].上述结果可从理论计算的角度证明了溶液中大部分 *N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺分子的二面角与上述最低能量构象相同,为 *N*-(1-萘基)-琥珀酰亚胺化合物在溶

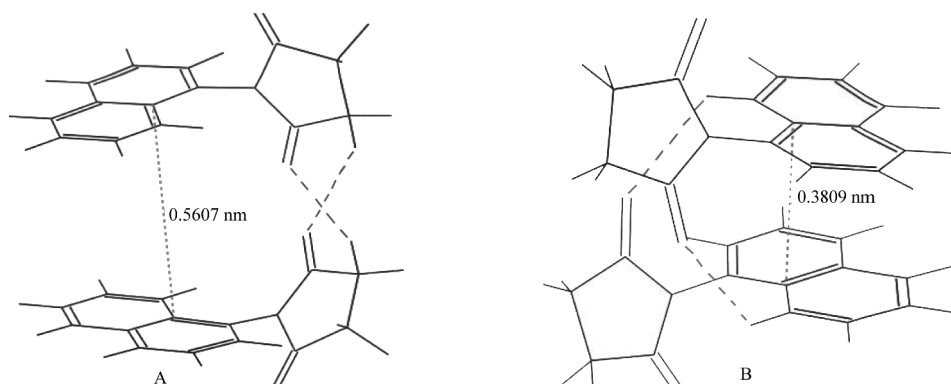
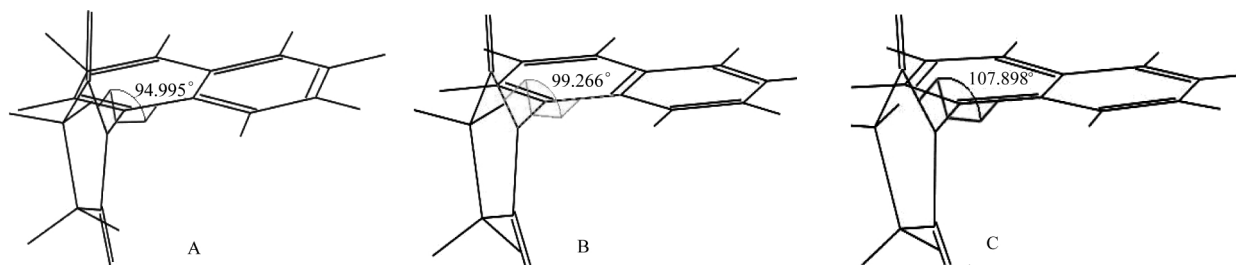


图3 对图 2A 中二聚体分别进行量子力学(A)和分子力学(B)优化得到的稳定构象

Fig.3 The stable conformations of the initial structure in Fig.2A optimized by quantum mechanics calculation (A) and molecular mechanics calculation in high level (B)

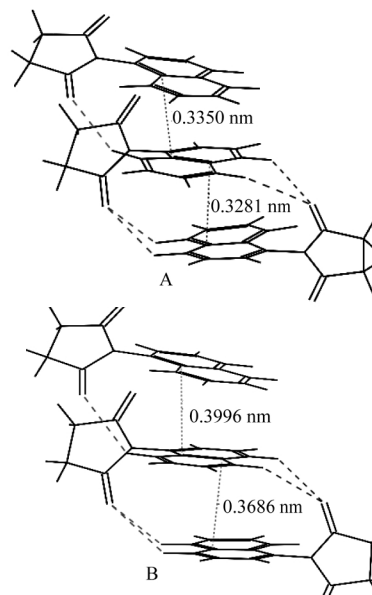
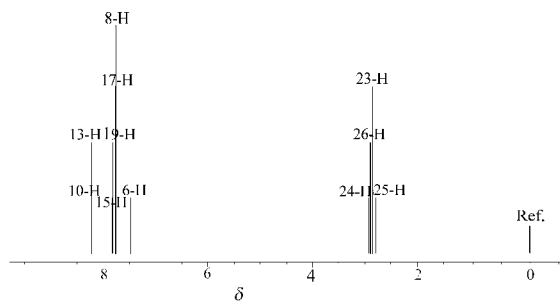
图 4 不同状态下 *N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺分子的构象Fig.4 The conformations of *N*-(1-naphthyl)-succinimide molecules in different states

(A) the dominant conformation in solution; (B) the conformation in dimer optimized by quantum mechanics calculation; (C) the conformation in crystal structure

液中分子间相互作用和结晶机理的研究提供必要的理论依据。

根据上述理论计算结果,结合单晶数据^[3]可初步推断,在溶液晶体的形成过程中*N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺的构象变化如下:在晶核形成阶段,较强的分子间相互作用对于团簇和晶核的形成具有重要作用,溶液中*N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺分子聚集形成的团簇过程中,分子间相互作用使单个分子构象能量升高以降低体系总能量,分子的二面角增加到约 99°左右;在晶体生长阶段,*N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺单晶数据进一步表明,为了降低晶体总能量,*N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺分子的二面角会进一步增大到约 107°,如图 4C 所示.因此对 *N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺化合物分子相互作用的理论计算研究对有机小分子,特别是芳香环取代的琥珀酰亚胺类化合物溶液中分子间相互作用和结晶机理的研究具有重要意义。

在结晶过程中,多分子团簇的形成是晶核形成的先决条件,因此采用相同力场条件,对该化合物的三聚体结构进行了理论计算研究.首先采用本文提

图 6 *N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺分子的三聚体初始结构(A)和分子力学优化得到的稳定构象(B)Fig.6 The trimer of *N*-(1-naphthyl)-succinimide molecules by the combination method promoted here (A) and the stable conformation optimized by molecular mechanics calculation in high level (B)图 5 *N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺分子最低能量构象(图 4A)的核磁氢谱理论计算结果Fig.5 The ¹H NMR spectrum calculated by DFT method for the minimum conformation of *N*-(1-naphthyl)-succinimide (Fig.4A)

出的多分子体系模型构建方法,得到一系列三聚体结构,其中能量最低的初始结构如图 6A 所示,经过高精度的分子力学优化,得到的三聚体稳定结构如图 6B 所示,能量为 422.681256 kJ·mol⁻¹,平行的两萘环之间距离在 0.3–0.4 nm,也有 π - π 相互作用存在.随后,在上述力场条件下对能量稍高的两个三聚体初始结构进行分子力学优化,则得到能量较高的三聚体结构(426.336356 kJ·mol⁻¹).由此表明初始结构的准确构建对于 *N*-(1-萘基)琥珀酰亚胺分子的三聚体乃至多聚体的超分子结构的高精度分子力学计算也十分重要。

3 结 论

提出了将溶液形成和随机构象搜索相结合的多分子相互作用体系构建方法,应用于结构比较复杂的 N -(1-萘基)琥珀酰亚胺分子间相互作用研究,可简单而准确地得到和分子对接方法完全一致的二聚体结构;经过高精度密度泛函理论计算,得到了该化合物二聚体结构的最低能量稳定构象,为分子间相互作用比较复杂的有机化合物,特别是芳香化合物分子间相互作用的量子化学理论计算研究提出了一种快速而准确的模型构建方法.

通过对不同状态下 N -(1-萘基)琥珀酰亚胺分子构象进行理论计算,结合实验数据,初步推断在该化合物溶液结晶过程中,为降低多分子聚集形成的超分子体系总能量,分子间较强的相互作用使单个分子具有较高的构象能;在晶体生长阶段,为降低晶体结构能量,分子的构象能进一步升高,在结晶过程中分子间相互作用对晶体结构具有重要作用.

鉴于二聚体结构最低能量构象中分子间相互作用对分子构象变化的影响,对按上述方法构建的三聚体结构进行了高精度分子力学研究,得到了稳定的低能量构象,对三聚体乃至多聚体结构中 N -(1-萘基)琥珀酰亚胺分子构象变化的理论计算研究工作有待进一步深入进行.

致谢: 感谢天津大学化工学院大型仪器分析检测中心提供分子模拟软件 Materials Studio 3.1 和 Sybyl 116.92.

References

- 1 Manjula, B. N.; Tsai, A. *Bioconjugate Chem.*, **2003**, **14**(2): 464.
- 2 Lehn, J. M. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, **27**: 89
- 3 Yang, H. L. Ph. D. Dissertation. Tianjin: Nankai University, 2005 [杨海龙. 博士学位论文. 天津: 南开大学, 2005]
- 4 Yuan, W.; Li, H. X.; Wang, Y.; Wang, G. C. *Ion Exchange and Adsorption*, **2006**, **22**(1): 60 [袁伟, 李贺先, 王颖, 王国昌. 离子交换与吸附, **2006**, **22**(1): 60]
- 5 Yuan, W.; Li, H. X.; Wang, Y.; Wang, G. C. *Acta Phys. -Chim. Sin.*, **2006**, **22**(9): 1071 [袁伟, 李贺先, 王颖, 王国昌. 物理化学学报, **2006**, **22**(9): 1071]
- 6 Gonzalez, C.; Edward, C. L. *J. Phys. Chem. A*, **2003**, **107**: 10105
- 7 Zhao, P. S.; Bei, F. L.; Yang, X. J.; Wang, X.; Lu, L. D.; Jian, F. F.; Wang, Q. X. *Acta Chimica Sinica*, **2004**, **62**(14): 1265 [赵朴素, 卑凤利, 杨绪杰, 汪信, 陆路德, 建方方, 汪庆祥. 化学学报, **2004**, **62**(14): 1265]
- 8 SYBYL 6.9, Tripos Inc. 1699 South Hanley Road, St. Louis, Missouri 63144, USA
- 9 Bodkin, M. J.; Goodfellow, J. M. *Biopolymers*, **1998**, **39**(1): 43
- 10 Rashkin, M. J.; Hughes, R. M.; Calloway, N. T.; Waters, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, **126**(41): 13320
- 11 Fang, M. J.; Luo, S. N.; Wang, H. Q.; Liu, W. Y.; Zhao, Y. F. *Acta Phys. -Chim. Sin.*, **2005**, **21**(9): 1042 [方美娟, 骆书娜, 王河清, 刘万云, 赵玉芬. 物理化学学报, **2005**, **21**(9): 1042]
- 12 Mayo, S. L.; Olafson, B. D.; Goddard, III. W. A. *J. Phys. Chem.*, **1990**, **94**: 8897
- 13 Yuan, J. L.; Wang, G. C.; Li, H. X.; He, B. L. *Chem. J. Chin. Univ.*, **2001**, **10**(Sup.): 259 [袁家龙, 王国昌, 李贺先, 何炳林. 高等学校化学学报, **2001**, **10**(增): 259]