

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М. В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи



Медведев Михаил Геннадьевич

**Достоверность результатов квантовохимических расчётов
методами теории функционала плотности**

02.00.04 – физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Москва – 2018

Работа выполнена в лаборатории рентгеноструктурных исследований Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН).

Научный руководитель

Лысенко Константин Александрович,
доктор химических наук, профессор РАН

Официальные оппоненты

Оганов Артём Ромаевич, доктор физико-математических наук,
профессор РАН, Сколковский Институт Науки и Технологий
(Сколтех), Лаборатория дизайна материалов, заведующий
лабораторией

Тарасов Юрий Игоревич, доктор физико-математических наук,
Российский технологический университет МИРЭА, Институт
тонких химических технологий, кафедра физики и технической
механики, заведующий кафедрой

Нечаев Михаил Сергеевич, доктор химических наук, профессор
РАН, Московский Государственный Университет имени М.В.
Ломоносова, Химический факультет, Кафедра органической
химии, ведущий научный сотрудник

Защита диссертации состоится «15» ноября 2018 г. в 15 часов на заседании диссертационного совета МГУ.02.02 Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова по адресу 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Химический факультет, аудитория 446.

E-mail: mnn@phys.chem.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на сайте ИАС «ИСТИНА»:
<https://istina.msu.ru/dissertations/145605638/>

Автореферат разослан « » октября 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук



Н.Н. Матушкина

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Квантовохимическое моделирование химических реакций стало неотъемлемой частью многих химических исследований. Оно позволяет в подробностях изучать химические процессы на молекулярном уровне, определять пути улучшения требуемых характеристик химических процессов и тем самым сужает круг необходимых для проведения химических реакций.

Моделирование химического процесса «как он есть» остаётся (и, вероятно, навсегда останется) неподъёмной по ресурсоёмкости задачей – оно должно включать в себя рассмотрение максимально обширной модели (в неё должна входить собственно реакционная смесь и стенки химического реактора, а также всё, что может оказать влияние на реакцию: внешнее электромагнитное излучение, дефекты внутренней поверхности химического реактора и т.д.) и использование точного (численного) метода решения уравнения Шрёдингера для всех элементарных частиц (как электронов, так и нуклонов), входящих в эту модель. Очевидно, что в таком виде моделирование химического процесса за разумное время невозможно (во всяком случае, на текущем этапе развития технологий), поэтому основной задачей химического моделирования становится определение элементов модели и физических эффектов, которыми можно пренебречь без существенной потери надёжности результатов моделирования. Это позволяет свести реальную задачу к модельной, решение которой может быть произведено за адекватное время, без значительного ущерба для точности искомого результата.

В квантовохимическом моделировании практически всегда применяется приближение Борна-Оппенгеймера, согласно которому электронные и ядерные волновые функции можно рассматривать независимо; в этом случае волновая функция электронов зависит только от координат атомных ядер в трёхмерном пространстве как от параметров, а ядра рассматриваются как точечные заряды с определённой массой. Дальнейшие приближения, использующиеся в квантовохимических расчётах с использованием приближения Борна-Оппенгеймера можно разделить на три основные группы: (1) упрощения в модельной системе (какие взаимодействия моделируемой подсистемы с окружающими её молекулами не были учтены при упрощении модели), (2) приближения в описании движения электронов (какие эффекты взаимодействия электронов между собой не были учтены в модельном уровне теории по сравнению с точным решением уравнения Шрёдингера), (3) упрощения в описании поверхности потенциальной энергии модельной системы (какие конфигурации ядер были рассмотрены из всего доступного для реальной системы ансамбля). Особенностью квантовохимического моделирования является то, что практически все экспериментально измеряемые свойства химических систем (например, энтальпии реакций, энергии активации реакций, соотношения продуктов реакций, ИК-спектры, УФ-спектры) зависят только от относительных энергий различных конфигураций ядер, либо электронных уровней, а не от их абсолютных энергий. Это приводит к возможности компенсации ошибок,

что значительно увеличивает надёжность результатов квантовохимических расчётов. Таким образом, если на всех важных для изучаемого процесса конфигурациях ядер/электронных уровнях выбранный уровень расчёта приводит к (1) одинаковым ошибкам в энергии взаимодействия моделируемой подсистемы с окружающими её молекулами и (2) одинаковым ошибкам в описании движения электронов и их взаимодействия между собой, такой расчёт приведёт к правильным значениям измеряемых свойств, даже если сделанные допущения очень серьёзны.

Однако, если сделанные допущения приводят к ошибкам различной амплитуды и/или знака в рассматриваемых конфигурациях ядер/электронных уровнях, либо если не все важные конфигурации ядер/электронные уровни рассмотрены, то компенсации ошибок не происходит. Это приводит к возникновению проблемы достоверности результатов квантовохимического моделирования в целом, решение которой, в самом общем смысле, должно дать ответ на вопрос «какие приближения допустимы для каждого типа моделируемых систем и их измеряемых свойств».

Таким образом, *изучение влияния различных допущений (в том числе, возникающих при использовании приближённых методов описания поведения электронов) на надёжность и достоверность результатов квантовохимического моделирования является актуальной задачей.* Очевидно, что в общем виде эта задача практически неразрешима, поэтому в данной работе мы остановимся на двух конкретных аспектах этой задачи, которые являлись основными целями работы.

Степень разработанности темы исследования:

Методы теории функционала плотности (ТФП) имеют оптимальное соотношение ресурсоёмкости и точности описания химических превращений среди современных методов квантовой химии. Однако, они не являются систематически улучшаемыми, из-за чего нельзя однозначно предсказать, какой функционал приведёт к меньшей ошибке в расчёте. Поэтому выбор функционала ТФП для каждой практической задачи, как правило, основывается на результатах тестирования функционалов на тестовых базах экспериментальных либо полученных с помощью более высоких уровней теории данных. Различные тестирования функционалов ТФП публикуются практически каждый год; среди них стоит отметить работы Дональда Трулара, Ларса Гоерика, Павла Хобзы, Стефана Гримме и Мартина Хэд-Гордона, которые независимо сравнивают точности методов ТФП в определении различных химически-релевантных величин на разработанных ими базах данных. Их совместными усилиями показано, что использование дисперсионной коррекций необходимо для получения приемлемых результатов для крупных химических систем, если не используются специально параметризованные Миннесотские функционалы. Также, значительный вклад в понимание надёжности методов ТФП был привнесён Кендаллом Хоуком и его учениками, которые уже более 20 лет моделируют органические реакции с

использованием методов ТФП. Они показали, что гибридные методы ТФП приводят к очень маленьким ошибкам (порядка 0.1 ккал/моль) в относительных энергиях конформеров переходных состояний благодаря значительной компенсации ошибок, что позволяет использовать методы ТФП для количественного предсказания энантиоселективностей органических реакций.

Как правило, в ходе тестирований функционалов ТФП проводится сравнение их способностей к воспроизведению энергий и зависящих от них свойств стандартных небольших молекул. Учитывая то, что многие функционалы также параметризовались для воспроизведения тех же свойств похожих систем, такие тестирования могут не определять переобученные методы, способные приводить к очень сильно различающимся по амплитудам и знакам ошибкам на разнотипных системах вдали от области химического пространства, в которой они были параметризованы.

Целями данной работы являются:

1. Изучение надёжности методов теории функционала плотности путём определения среди них переобученных методов; решение данной задачи позволит выявить наиболее надежные функционалы, а следовательно, повысить надежность проводимых расчетов;
2. Изучение важности учета конформационной подвижности переходных состояний химических реакций.

Основные методы исследования, использованные в данной работе, включают методы теории функционала плотности для описания химических систем и превращений, а также методы теории «Атомы-в-Молекулах» для изучения графов связности молекулярных систем. Для анализа полученных данных были широко использованы методы математической статистики.

Научная новизна. В рамках данной работы:

1. Разработан подход к оценке переобученности методов теории функционала плотности исходя из их способности к воспроизведению электронных плотностей атомных систем. Путём сравнения с последовавшими работами показано, что результаты, получаемые из анализа электронных плотностей атомных систем, полностью согласуются с результатами анализа электронных плотностей молекулярных систем;
2. Предложен подход к оценке достоверности результатов квантовохимических расчётов, основанный на статистическом анализе влияния некомпенсированных ошибок квантовохимического моделирования на рассчитываемую величину;

3. Предложено использование теории «Атомы-в-Молекулах» для классификации переходных состояний на бис-перициклические и переходные состояния Дильса-Альдера. Показано, что получаемая классификация хорошо согласуется с геометрическими и энергетическими данными.

Научная и практическая значимость работы включает:

1. Разработку доступных для потенциальных пользователей алгоритмов статистического анализа электронных плотностей сферически-симметричных систем (<http://shiny.xrlab.ru/edee/>) и результатов тестирования квантовохимических методов в целом (<http://shiny.xrlab.ru/rank-it/>);

2. Изучение механизма катализируемой ферментом SpnF реакции и локализацию 728 конкурирующих переходных состояний этой реакции, что в дальнейшем позволит осуществить моделирование катализируемой ферментом SpnF реакции методами QM/MM в ферменте с явным учётом растворителя и исчерпывающим учётом конформационной подвижности субстрата, что, в свою очередь, необходимо для создания искусственных [4+2]-циклаз;

3. Изучение механизма стереоиндукции в ранее неисследованной каталитической стереоселективной перегруппировке Блэка, которое позволило исправить опубликованное отнесение спектров кругового дихроизма и конфигураций ряда 2-оксо-2,3-дигидробензофуран-3-карбоксилатов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Способность к воспроизведению термохимических характеристик веществ и реакций методом теории функционала плотности не обязательно является признаком его близости к точному функционалу, а может быть следствием его переобученности.

2. Функционалы PBE0, B3PW91, B98, TPSS, SCAN и OLYP не являются существенно переобученными. При этом, большинство из Миннесотовских функционалов являются существенно переобученными.

3. Анализ графа связности в рамках теории «Атомы-в-Молекулах» переходных состояний может быть использован для разделения переходных состояний, соответствующих бис-перициклическому механизму и механизму Дильса-Альдера.

4. Катализируемая ферментом SpnF реакция в отсутствие фермента на ~85% протекает по бис-перициклическому механизму.

5. Статистический анализ влияния некомпенсированных ошибок квантовохимического моделирования на рассчитываемую величину позволяет определять вероятность получения в результате расчёта ошибочных значений и выявлять возможность экспериментальных ошибок при рассогласовании теории и эксперимента.

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается согласием результатов работы с теоретическими и экспериментальными данными, полученными другими исследователями, а также публикациями в рецензируемых международных журналах и обсуждениями на международных и российских научных конференциях.

Личный вклад автора. Постановка задач и целей исследования, обсуждение и обобщение всех полученных результатов, формулировка научных положений и выводов, которые выносятся на защиту принадлежат лично автору настоящей работы. Все работы, связанные с выполнением квантовохимических расчётов и статистическим анализом полученных данных, описанные в диссертации, выполнены автором в сотрудничестве с коллегами, аспирантами и стажёрами лаборатории рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН, а также лаборатории математической химии и компьютерного синтеза ИОХ РАН.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на 17-й Международной конференции по теории функционала плотности и её приложениям (Таллберг, Швеция, 2017 г.), симпозиуме «Методы расчёта полных энергий и сил на атомах» (Кембридж, Англия, 2018 г.), конференции «WSOC. Марковниковские Чтения. Органическая Химия: от Марковникова до наших Дней» (Красновидово, Россия, 2017 г.) и конкурсе INEOS OPEN (Москва, Россия, 2017 г.).

Публикации. Результаты опубликованы в 9 печатных изданиях, в том числе в 6 статьях в рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI, и в 3 тезисах докладов на международных и всероссийских конференциях.

Структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 122 страницах, состоит из введения и двух глав, экспериментальной части, выводов и списка литературы, и содержит 25 рисунков и 4 таблицы. Список цитируемых публикаций включает 306 наименований.

Содержание работы

Во **введении** обоснована актуальность работы, сформулированы задачи и цели исследования, показана научная новизна и практическая значимость работы.

В литературном обзоре (**Глава 1**) дан обзор теории функционала плотности (ТФП), проанализированы используемые подходы к созданию новых функционалов. Особое внимание уделено проблеме параметризации функционала ТФП как частному случаю задачи машинного обучения и следующему из неё риску переобучения функционалов.

Глава 2. Изучение способности методов ТФП к воспроизведению точной функции распределения электронной плотности

2.1. Анализ влияния функционала ТФП на электронную плотность атомных систем

Электронная плотность давно привлекает внимание учёных и широко используется для изучения строения молекул и кристаллов. В ходе любого самосогласованного расчета методом ТФП происходит оптимизация электронной плотности для минимизации энергии. Как показано в литературном обзоре, точность воспроизведения функционалом электронной плотности может служить критерием его переобученности. Так функционал, рассчитывающий точную энергию на неправильной электронной плотности, не является хорошей аппроксимацией к точному функционалу, который, согласно теоремам Хоэнберга-Кона, должен возвращать правильную энергию только на точной электронной плотности. Однако, несмотря на это, электронная плотность практически не рассматривалась как метод исследования функционалов теории функционала плотности вплоть до нашей работы.

В нашем исследовании мы изучили самосогласованные электронные плотности, рассчитанные 128-ю различными функционалами, включая почти все, доступные в программных пакетах Gaussian09 D.01 и GAMESS-US (20130501R1). Изученные функционалы занимают нижние четыре ступени Лестницы аппроксимаций (согласно классификации Дж. Пердью) LDA – локальные, GGA – обобщённой градиентной аппроксимации, mGGA (meta-GGA) и hGGA – гибридные. Гибридные функционалы, не имеющие полулокальной обменной части (то есть, использующие только точный обменный функционал), формально являются гибридными, но имеют нехарактерное для гибридных функционалов поведение из-за отсутствия внутренней компенсации ошибок между обменной и корреляционной частями, поэтому для них мы используем обозначение hGGA*.

Точный функционал должен работать тем лучше, чем точнее он может представить электронную плотность; поэтому для всех расчетов мы использовали полноэлектронный пятирасщепленный базисный набор aug-cc-pwCV5Z. Он содержит дополнительный набор диффузных функций (aug-) для описания внешних электронов, а также набор узких функций (ω C) для улучшенного описания внутренних электронов.

Список изучаемых систем мы ограничили атомами и атомными катионами с двумя, четырьмя или десятью электронами: Be^0 , B^{3+} , B^+ , C^{4+} , C^{2+} , N^{5+} , N^{3+} , O^{6+} , O^{4+} , F^{7+} , F^{5+} , Ne^{8+} , Ne^{6+} и Ne^0 . Выбор атомов в качестве объектов исследования позволяет сравнивать функционалы разных ступеней аппроксимаций в равных условиях (известно, что в области химического связывания ошибки в обменном и корреляционном потенциале полулокальных функционалов компенсируют друг друга), а также позволяет использовать радиальное распределение электронной плотности для ее изучения.

Для сравнения методов ТФП с методами теории волновой функции в рассмотрение были также включены метод Хартри-Фока (HF) и различные уровни теории возмущений Мёллера-Плессета. В качестве метода сравнения, электронную плотность из которого мы принимаем за точную, был выбран метод связанных кластеров синглетов и дублетов (CCSD-full). Все изучаемые нами системы имеют невырожденное основное состояние, поэтому одностермический метод CCSD-full должен быть достаточно точен для них. Близость получаемой из него электронной плотности к точной электронной плотности full-CI была проверена нами путём сравнения с расчётом CASSCF(4,50) для атомных систем Be и Ne⁺⁶; мы нашли, что электронные плотности, полученные с помощью метода CCSD-full являются фактически неотличимыми от точных для этих систем, а значит, они могут быть использованы как эталонные для оценки точности электронных плотностей, получаемых из методов ТФП.

Для сравнения электронных плотностей, получаемых из различных методов, мы использовали функции радиального распределения различных дескрипторов электронной плотности: локальной электронной плотности (RHO), модуля градиента электронной плотности (GRD), а также Лапласиана электронной плотности (LR). Отклонение дескриптора от значений CCSD-full рассчитывалось как среднеквадратичное отклонение (RMSD) между соответствующими функциями радиального распределения. Для дескриптора P , системы a и метода f , $RMSD_{P,a,f}$ определяется как:

$$RMSD_{P,a,f} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N \left(P_{a,f}(r_i) - P_{a,CCSD-full}(r_i) \right)^2}{N}}$$

Полученные результаты показали интересную зависимость (общую для всех трёх дескрипторов) ошибок функционалов ТФП в электронной плотности от года их публикации. Так появление GGA в начале 1980-х привело к значительному улучшению электронных плотностей по сравнению с методами LDA, следующей значительной вехой стало появление гибридных функционалов, предложенных Акселем Бекке в начале 1990-х; однако затем, примерно с середины 2000-х годов некоторые функционалы с абсолютно разных ступеней Лестницы аппроксимаций начали воспроизводить электронную плотность хуже, чем самые ранние методы LDA. Так как амплитуда отклонений для разных дескрипторов различна, для корректного сравнения их необходимо привести к общей шкале. Для этого мы нормировали отклонения на медиану отклонений для данного дескриптора среди всех атомов и функционалов и назвали полученную величину нормализованной на медиану абсолютной ошибкой (median-normalized absolute error, MNAE): $MNAE_{P,a,f} = \frac{RMSD_{P,a,f}}{\text{median}_{a,f} RMSD_{P,a,f}}$. Таким образом, «средний» для данного дескриптора функционал имеет $MNAE \approx 1$. Величины MNAE используются во всех дальнейших сравнениях функционалов.

На рисунке 1 представлены полученные нами исторические тенденции в средних отклонениях электронных плотностей, усредненные по функционалам и системам. Нормированные данные для средних абсолютных отклонений в энергиях (из работы Дональда Трулара) также приведены для сравнения.

Этот график подтверждает вывод, сделанный нами при анализе индивидуальных данных: после 2000 года методы ТФП, в среднем, воспроизводят электронную плотность всё хуже и хуже, что означает их отдаление от точного функционала; при этом, однако, эти же методы ТФП всё лучше и лучше воспроизводят экспериментальные энергии и геометрии, что, вкупе с ухудшением их способности к воспроизведению электронных плотностей, говорит об их переобученности. Таким образом, защищаемая Дональдом Труларом гипотеза о том, что параметризация функционала исключительно на энергетических характеристиках обязательно приводит к его улучшению в целом, неверна.

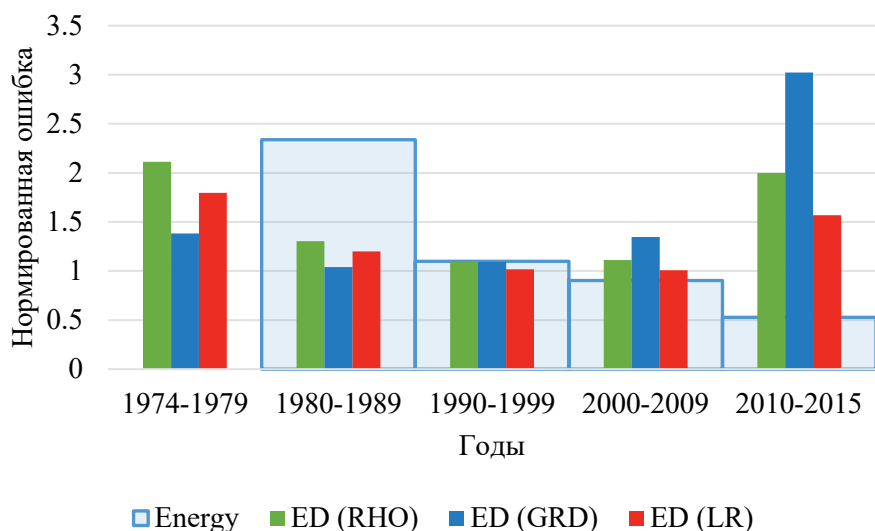


Рисунок 1. Усредненные по десятилетиям MNAE для электронных плотностей (ED, данная работа) и энергий (Energy, работа Дональда Трулара [Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences 2014, 372, 20120476]).

Для детального исследования процесса ухудшения способности функционалов к воспроизведению электронных плотностей нами был проведён полный анализ всех функционалов и всех дескрипторов. Очевидно, что наша выборка систем не является сбалансированной для представления квантовохимических расчетов в целом. Однако, изученные системы могут рассматриваться как «крайние случаи»: функционал, плохо работающий на любой из них, вероятно, имеет внутренние проблемы, которые могут повлиять на его работоспособность в реальных задачах. Помимо этого, нам нужно различать функционалы, которые плохо работают для одной-двух систем и те, которые постоянно работают неудовлетворительно.

Следуя этой логике, лучшие методы должны удовлетворительно работать в наиболее сложном для них случае, а также хорошо работать в среднем. Поэтому, мы будем считать «хорошими» те методы, которые оказываются в первых квартилях (четвертях) двух списков: первого, отсортированного по

$$mmMNAE_f = \max_{a,P} MNAE_{P,a,f}, \text{ и второго, отсортированного по } maMNAE_f = \max_P (mean_a(MNAE_{P,a,f})).$$

Аналогичным образом определены и «плохие» методы: они должны занимать четвертые квартили в обоих вышеупомянутых списках. Этот метод сортировки оказывается устойчивым – при исключении из рассмотрения наиболее «влиятельных» (имеющих наибольшие ошибки) систем, группы функционалов не изменяются. «Хорошие» методы представлены в Таблице 1, а «плохие» - в Таблице 2.

На основании Таблиц 1 и 2 можно сделать два основных вывода:

1. Функционалы, построенные неэмпирически или с малым количеством эмпирических параметров и опирающиеся на жёсткую функциональную форму, гораздо лучше воспроизводят электронные плотности, чем эмпирические функционалы с гибкой функциональной формой и большим числом параметров.
2. Точность электронных плотностей неэмпирических и малоэмпирических функционалов растет по мере поднятия по ступеням Лестницы аппроксимаций.

Список «хороших» методов включает в себя 4 *ab initio* метода, 20 гибридных функционалов и 3 meta-GGA. Ни один из изученных функционалов ТФП не превосходит метод MP2 по способности воспроизводить электронные плотности изученных систем. Лучшие гибридные функционалы с точки зрения электронной плотности – трех- и однопараметрические гибриды. Все лучшие meta-GGA (TPSS, TPSSm и SCAN) разработаны с помощью подхода удовлетворения условий точного функционала в группе Джона Пердью.

Список «худших» методов также представляет отдельный интерес. Он содержит ряд функционалов, одной из компонент которых являются локальные функционалы LDA, а также гибкие эмпирические функционалы, разработанные группой Дональда Трулара. Однако, несмотря на значительные отклонения электронных плотностей эмпирических функционалов от точных, их относительные ошибки достаточно малы, чтобы сделать корреляции интегральных характеристик (например, зарядов атомов в теории «Атомы в Молекулах») сходными с корреляциями, полученными из метода MP2, что было показано нами при исследовании обнаруженного нами супрамолекулярного стереоэлектронного эффекта.

Таким образом, ряд методов ТФП, разработанных в последние годы, действительно отошли от фундаментальных теорем Хоэнберга-Кона (вычисляют достаточно точную энергию системы из неточной электронной плотности) и оказались переобученными. Интересным представляется тот факт, что при существовании трёх групп эмпирических функционалов (см. Литературный обзор) только входящие в одну из них (полученных параметризацией коэффициентов функционала с гибкой формой) оказались переобучены, тогда как входящие в две остальных, напротив, показывают улучшение функционала по мере усиления параметризации.

Таким образом, несмотря на то, что большинство функционалов электронной плотности на сегодняшний день были получены с использованием эмпирического подбора параметров, только часть из них являются переобученными. В них, уход от фундаментальных принципов (известных свойств точного функционала) позволяет добиться неплохих результатов в описании систем, близких к тем, на которых происходил подбор параметров, однако они могут приводить к серьезным отклонениям при моделировании других свойств или классов соединений/материалов. Такие отклонения, в действительности, отмечались и ранее, однако, они не были однозначно интерпретированы как свидетельства о переобученности этих функционалов.

Таблица 1. «Хорошие» методы, их ступени, годы публикации и максимальные MNAE.

Функционал	Ступень	Год	Max MNAE
CCSD	<i>ab initio</i>	none	0.000
MP4sdq	<i>ab initio</i>	none	0.246
MP3	<i>ab initio</i>	none	0.967
MP2	<i>ab initio</i>	none	1.514
mPW3PBE	hGGA	1998	1.778
APFD	hGGA	2012	1.813
B3PW91	hGGA	1993	1.816
PBE0	hGGA	1999	1.818
B98	hGGA	1998	1.826
BHLYP	hGGA	1993	1.851
B97-3	hGGA	2005	1.883
mPW1PBE	hGGA	1998	1.910
B3P86	hGGA	1993	1.937
O3LYP	hGGA	2001	1.947
PBE1KCIS	hGGA	2005	1.954
mPW1PW91	hGGA	1998	1.955
B97-1	hGGA	1998	1.962
HSE06	hGGA	2006	1.982
PBEh1PBE	hGGA	1998	1.983
B97-2	hGGA	2001	2.018
B1B95	hGGA	1996	2.033
TPSS	mGGA	2003	2.042
TPSSh	hGGA	2003	2.045
TPSSm	mGGA	2007	2.077
X3LYP	hGGA	2005	2.084
SCAN	mGGA	2015	2.107
B3LYP	hGGA	1993	2.123

Таблица 2. «Плохие» методы, их ступени, годы публикации и максимальные MNAE.

Функционал	Ступень	Год	Max MNAE
X α	LDA	1974	3.777
SP86	GGA	1986	3.821
M06-L	mGGA	2006	3.974
SVWN1RPA	LDA	1980	3.977
SPBE	GGA	1997	3.978
SVWN	LDA	1980	3.984
SPZ81	LDA	1981	3.985
SPW91	GGA	1991	3.989
M06-2X	hGGA	2006	4.027
SOP	GGA	1997	4.182
SLYP	GGA	1988	4.429
M08-SO	hGGA	2008	4.676
SLATER	LDA	1974	4.864
M08-HX	hGGA	2008	4.880
SOGGA11	GGA	2011	4.971
M06	hGGA	2006	5.420
M06-HF	hGGA	2006	6.125
N12	GGA	2012	6.709
N12-SX	hGGA	2012	6.970
M05	hGGA	2005	7.652
MN12-L	mGGA	2012	8.995
M11	hGGA	2011	10.191
MN12-SX	hGGA	2012	13.005
M11-L	mGGA	2011	15.316

Таким образом, нами была разработана методология оценки качества электронных плотностей атомных систем, получаемых из методов ТФП. Она позволяет оценивать степень переобученности методов ТФП. Мы продемонстрировали, что не всегда хорошие термодимические характеристики функционала на тестовых выборках являются признаком его близости к точному функционалу, и могут быть следствием его переобученности. Также, нами выявлены надёжные функционалы ТФП, которые не являются переобученными; к ним относятся функционалы PBE0, B3PW91, B98, B3LYP, TPSS, SCAN, OLYP и другие.

2.2. Сравнение полученных результатов с результатами, полученными впоследствии другими исследователями

Из-за того, что Миннесотские функционалы являются очень популярными для моделирования органических и элементоорганических реакций, вслед за публикацией нашей работы последовало широкое обсуждение наших результатов в научной литературе.

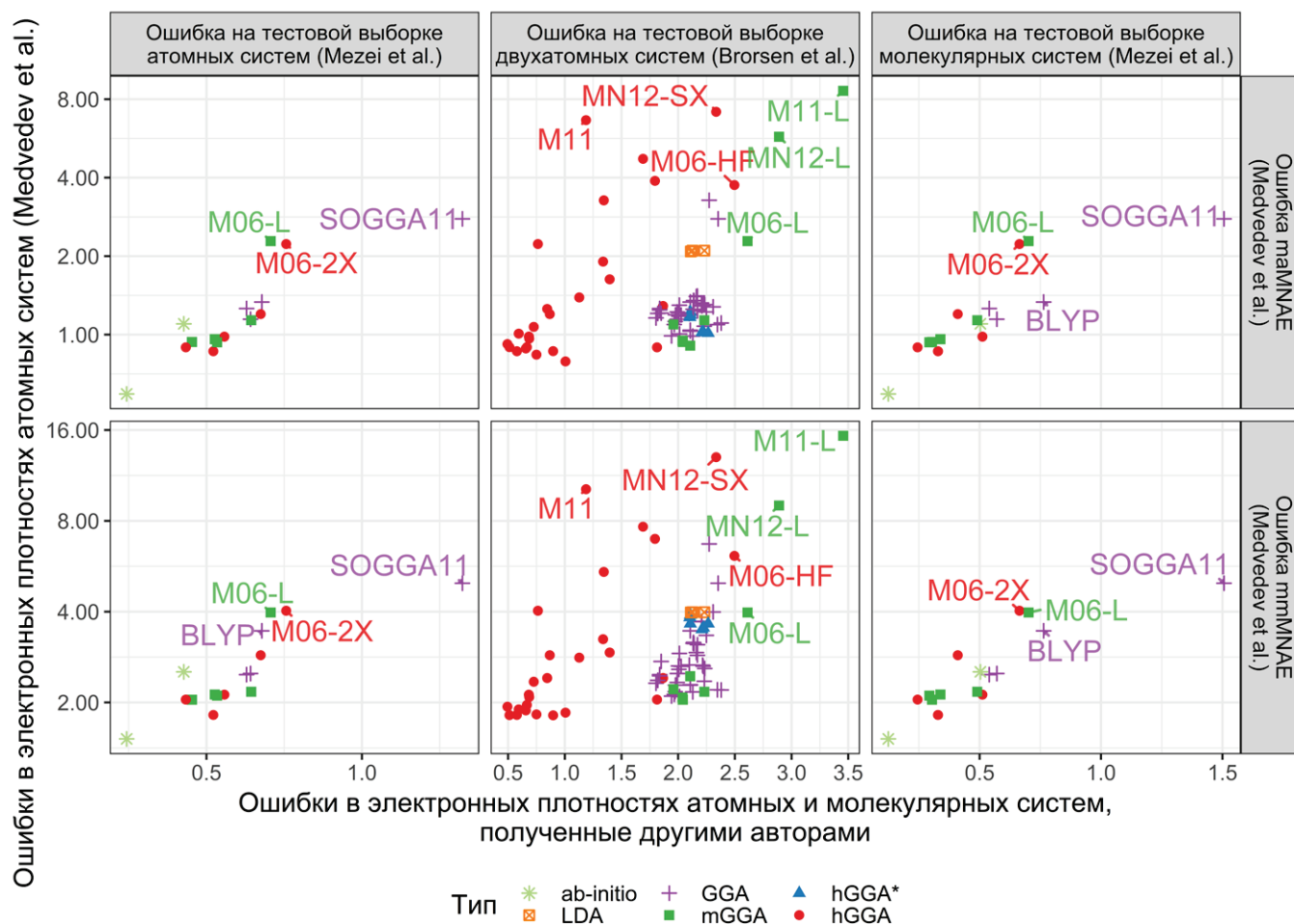


Рисунок 2. Корреляция между рассчитанными Мезеи и соавторами, и Брорсенем и соавторами ошибками в электронных плотностях атомных (слева), двухатомных (в центре) и молекулярных (справа) систем с рассчитанными нами ошибками в плотностях атомных систем (mMNAE и mMNAE). Избранные точки подписаны.

Анализ электронных плотностей атомных систем был углублён в работах Гоулда (предложил сравнивать электронные плотности путём сравнения левых функций Фукуи), Ранасингхе и др. (предложили сравнивать электронные плотности путём сравнения «моментов плотности», $\langle r^n \rangle_{a,f} = \int_0^\infty 4\pi r^2 \rho_{method}(r) r^n dr$), Ванга и др. (изучили влияние базисных наборов на электронную плотность и нашли, что ряд эмпирических функционалов не достигает предела базисного набора даже при использовании базисного набора aug-cc-pV5Z), Су и др. (показали, что двойные гибридные функционалы способны очень хорошо описывать электронные плотности атомных систем).

Эти исследования подтвердили наши выводы о том, что многие эмпирические функционалы воспроизводят электронные плотности различных систем значительно хуже, чем функционалы LDA. Наибольший интерес представляют собой исследования способностей функционалов ТФП к воспроизведению молекулярных электронных плотностей, в которых электронные плотности сравнивались поточечно: результаты, полученные Брорсенем и др. [J. Phys. Chem. Lett. 2017, 8, 2076] при анализе электронных плотностей в областях химического связывания двухатомных систем, а также Мезеи и др. [J. Chem. Theory Comput. 2017, 13, 4753] с применением улучшенной методологии для анализа полных электронных плотностей молекулярных и атомных систем, полностью согласуются с нашими результатами (Рисунок 2).

Глава 3. Квантовохимическое моделирование химических реакций

В разделе «Подходы к квантовохимическому моделированию химических реакций» дан обзор используемых в настоящее время подходов к моделированию химических реакций, в частности, позволяющих предсказывать вклады различных направлений протекания реакции. Особое внимание уделено подходам к учёту конформационной подвижности переходного состояния (ПС).

3.1. Теоретическое моделирование реакции [4+2]-циклоприсоединения, катализируемой ферментом SpnF

В разделе (Дильс-Альдеразы) дан краткий обзор известных на сегодняшний день ферментов природного происхождения, катализирующих реакции [4+2]-циклоприсоединения. Особое внимание уделено имеющимся на данный момент данным о механизмах катализа реакций [4+2]-циклоприсоединения этими ферментами. Отмечено, что на данный момент ни для одного из природных ферментов механизм Дильса-Альдера однозначно не доказан.

Фермент SpnF является одной из наиболее изученных, как экспериментально, так и теоретически, Дильс-Альдераз. Несмотря на это, систематического описания его работы, которое согласовывалось бы со всеми имеющимися экспериментальными данными, так и не было предложено. Помимо очевидного предположения о протекании катализируемой им реакции по механизму Дильса-Альдера (ПС **DA** на

рисунке 3), была выдвинута гипотеза о возможности протекания бирадикальной реакции - переходные состояния **BR-1** и **BR-2** на рисунке 3. ПС **BR-1** должно быть значительно ниже по энергии из-за большей делокализации электронов, однако ПС **BR-2** хорошо согласуется с экспериментальным кинетическим изотопным эффектом (КИЭ) в ферменте. Кроме того, недавнее моделирование методом *ab-initio* молекулярной динамики, проведенное Хоуком, Даблдзем и соавторами [J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 3631] показало, что данная реакция может протекать через бис-перициклическое переходное состояние (**BPC** на рисунке 3), которое может либо переходить сразу в продукт **P**, либо в интермедиат **I-[6+4]**, который затем перегруппировывается по Коупу в конечный продукт **P** (Рисунок 3). Стоит отметить, однако, что в этой работе было рассмотрено только одно переходное состояние. В то же время очевидно, что данная молекула конформационно подвижна, и реакция может протекать сразу через множество различных конформеров ПС, которые конкурируют между собой.

В нашей работе мы рассмотрели все три ранее предложенных механизма. Кроме того, нами был предложен еще один возможный механизм, который был назван “**altDA**” (Рисунок 3), начинающийся с «альтернативной» реакции Дильса-Альдера, за которой следуют перегруппировки Коупа, приводящие к конечному продукту **P**. Все возможные переходные состояния, относящиеся ко всем четырем механизмам (Рисунок 3) были изучены для того, чтобы определить, какое количество ПС могут вносить свой вклад в реакцию в случае столь конформационно подвижного субстрата, а также, по какому механизму данная реакция протекает в воде. При этом, решение данной задачи важно не только с методологической точки зрения, но также открывает возможности для дальнейшего моделирования катализируемой ферментом SpnF реакции методами QM/MM в ферменте и в растворе с явным учётом растворителя и адекватным учётом конформационной подвижности переходного состояния.

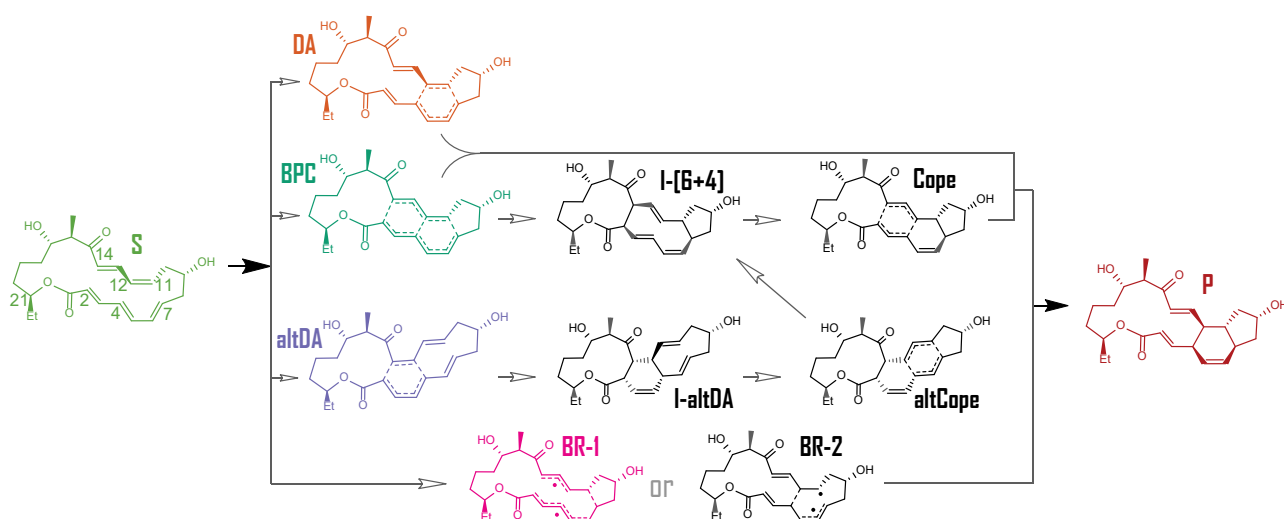


Рисунок 3. Предложенные механизмы $[4+2]$ -циклоприсоединения, катализируемого ферментом SpnF. Механизмы: Дильса-Альдера (**DA**), бис-перициклический (**BPC**), бирадикальный (**BR-1** и **BR-2**) и «альтернативный механизм Дильса-Альдера» (**altDA**).

Квантовохимические расчеты были проведены на уровне теории M06-2X/6-31+G(d) с неявным учетом растворителя с помощью модели РСМ(H₂O). Этот уровень теории был выбран для возможности прямого сравнения наших результатов с результатами, полученными Хоуком и соавторами для данной реакции. Кроме того, известно, что функционал M06-2X способен корректно описывать органические реакции и, в частности, реакции Дильса-Альдера. Моделируемая молекула была упрощена путем замены этильной группы при атоме C21 на метильную. Для проверки надёжности метода M06-2X для моделирования данной реакции ввиду изложенных в Главе 2 диссертации результатов, энергии всех найденных стационарных геометрий были перерассчитаны методом PBE0-D3/6-31+G(d) с неявным учетом растворителя в использованной выше модели.

На первом этапе нами были найдены все возможные конформации продукта **P**. Для этого был использован метод, предназначенный для конформационного анализа макроциклов. С его помощью нами были найдены 560 уникальных конформаций **P**. Из каждой конформации **P** был произведён поиск переходного состояния [4+2]-циклоприсоединения, что привело к 376 уникальным ПС с относительной энергией меньше 30 ккал/моль; варьирование расстояния C2...C14 в найденных ПС позволили найти ещё 8 дополнительных ПС. Все найденные таким образом 384 ПС относятся к типам **DA** или **BPC**. Поиски бирадикальных ПС позволили локализовать 331 уникальное триплетное ПС (**BR-1T**) и 9 уникальных синглет-бирадикальных ПС (**BR-1S**), все из которых имеют большие относительные энергии. Поиск ПС **altDA**, привёл к четырём уникальным ПС этого типа, самое низкое из которых на 42 ккал/моль выше по энергии, чем самое низкое из найденных выше ПС. Таким образом, переходные состояния **BR** и **altDA** не участвуют в протекании спонтанной реакции циклизации субстрата фермента SpnF.

Из полученных данных, мы можем сделать вывод, что в отсутствие фермента изучаемая реакция может идти по двум механизмам: **DA** и **BPC**, для которых было суммарно найдено 384 ПС. Из-за сложной природы переходных состояний **BPC**, мы не можем разделить ПС **DA** и **BPC** только на основании продуктов, к которым они приводят при наискорейшем спуске, поэтому для их разделения мы предложили использовать теорию «Атомы-в-Молекулах» (QTAIM). По определению, в QTAIM химическая связь требует присутствия линии минимального градиента электронной плотности, соединяющего локальные максимумы электронной плотности, соответствующие ядрам атомов. Мы предположили, что существование связевого пути, соответствующего формирующейся связи C2-C14, позволит нам разделить переходные состояния **DA** и **BPC**. Мы проверили применимость этого подхода путем сравнения относительных энергий ПС молекул, имеющих разные графы связности, с общим распределением энергии. В то время как связь C4-C12 была найдена во всех ПС, за исключением нескольких очень высокоэнергетических, наличие связи C2-C14 оказалось связанным с более низкой энергией ПС. Так как образование этой связи является свойством ПС **BPC**, мы можем заключить, что бис-

перициклические ПС, в среднем, должны быть стабильнее, чем ПС **DA**. Исходя из наличия связевого пути между атомами C2 и C14 (либо одним из них и соседним второму атомом), мы отнесли 240 ПС к типу **DA** и 144 ПС – к типу **BPC**; связевые пути в наиболее низкоэнергетических конформерах **DA** и **BPC** приведены на рисунке 4. Также на рисунке 4 представлены полученные распределения энергий для всех изученных ПС.

Такое представление, однако, упрощает реальное распределение синглетных ПС изучаемой реакции. Анализ зависимости относительных энергий ПС от длин расстояний C7-C11, C4-C12 и C2-C14 показал, что между **BPC** и **DA** не существует резкой границы: длина связи C2-C14 в найденных нами ПС изменяется непрерывно. Особый интерес представляет то, что существует целый ряд ПС, явно относящихся к **DA** (имеющих расстояние C2...C14 более 4 Å), имеющих довольно низкую энергию, и связь C4-C12 в них оказывается относительно длинной, так же как в низкоэнергетических ПС **BPC**. Этот результат полностью согласуется с наблюдаемым в неферментативной реакции изотопным кинетическим эффектом, согласно которому связь C4-C12 лишь незначительно замкнута в переходном состоянии.

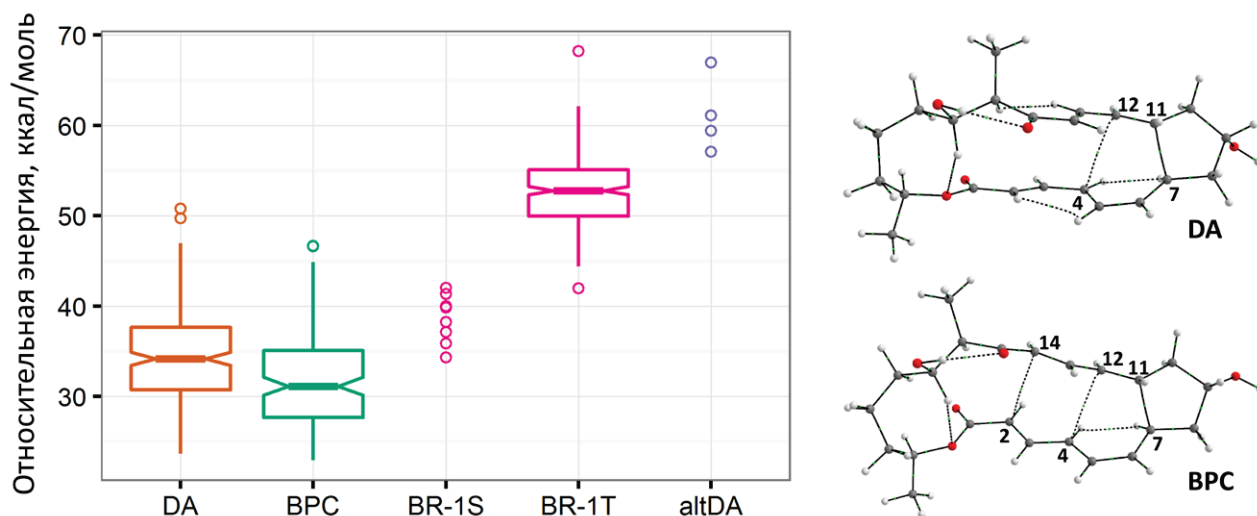


Рисунок 4. Слева: График «ящик с усами» с вырезами, на котором показаны энергии ПС (**DA**, **BPC**, **BR-1** и **altDA**) относительно низшей по энергии конформации *S*. Вырезы соответствуют 95%-ому доверительному интервалу медиан. Справа: Молекулярные графы наиболее энергетически выгодных переходных состояний механизмов **DA** и **BPC**).

Также нами было изучено перераспределение зарядов QTAIM в данной реакции при переходе от субстрата к ПС и обнаружено, что реакция имеет неизменный по направлению характер перераспределения заряда, с различной величиной переноса. Кроме того, величина перераспределения заряда в ПС положительно коррелирует с энергией активации.

Поведение данной реакции как целого регулируется принципом Кёртина-Гаммета, согласно которому, при константе скорости взаимопревращения конформеров реагента на порядок превышающей константу скорости основной реакции, необратимая реакция протекает через наиболее

низкоэнергетические переходные состояния, вне зависимости от энергий соответствующих им конформеров субстрата. Анализ вкладов отдельных ПС в данную реакцию показал, что ~95% реакции проходит через 14 ПС (Таблица 3); при этом через низшее по энергии ПС получается всего ~25% продукта. Интересно, что многие реализующиеся ПС получаются из конформаций **S**, лежащих относительно высоко по энергии (Таблица 3).

Таблица 3. Номера ПС, их типы, термически-скорректированные относительные энергии ($E_{отн.}(ПС)$), термически-скорректированные относительные энергии субстратов ($E_{отн.}(S)$), длины формирующихся связей (d) и вклады для наиболее важных ПС.

№ ПС	Тип ПС	$E_{отн.}(ПС)$, ккал/моль	$E_{отн.}(S)$, ккал/моль	d_{C4-C12} , Å	d_{C2-C14} , Å	Вклад, %
120	BPC	0.00	0.00	2.822	3.151	24.0
7	BPC	0.29	3.48	2.883	3.034	14.6
69	BPC	0.46	3.22	2.709	3.496	11.0
231	BPC	0.58	1.45	2.672	3.476	9.0
197	DA	0.73	7.23	2.819	3.722	7.0
85	BPC	1.07	3.87	2.960	2.986	3.9
3	BPC	1.11	6.05	2.815	3.117	3.7
309	BPC	1.11	3.73	2.739	3.399	3.7
43	DA	1.15	3.56	2.713	3.553	3.4
232	BPC	1.17	7.74	2.761	2.948	3.3
0	BPC	1.17	4.75	2.688	3.452	3.3
35	BPC	1.20	1.94	2.691	3.388	3.2
36	DA	1.29	3.58	2.811	4.576	2.7
113	DA	1.48	5.75	2.719	4.779	2.0

Из таблицы 3 также следует, что несмотря на то, что число ПС типа **DA** больше, переходные состояния **BPC** имеют, в среднем, меньшие энергии и, поэтому, вносят больший вклад в реакцию. При 298К, ~85% реакции протекает через ПС **BPC**, а оставшиеся ~15% - через ПС **DA**. Использование относительных энергий переходных состояний, рассчитанных на уровне теории PBE0-D3/6-31+G(d)//M06-2X/6-31+G(d) приводит к вкладам ~90% **BPC** и ~10% **DA**, что хорошо согласуется с результатами M06-2X/6-31+G(d).

Полученные нами результаты основаны на сопоставлении относительных энергий всех найденных переходных состояний. Однако, использованные нами методы вычисления полных энергий конформеров являются приближёнными; кроме того, мы не учитываем влияние окружающих молекул – специфической сольватации – на энергии найденных ПС. Из-за того, что все найденные конформеры ПС различаются лишь слабыми взаимодействиями (которые хорошо описываются как функционалом M06-2X, так и функционалом PBE0 с дисперсионной коррекцией D3) и довольно близки по структуре, а также имеют

схожие распределения зарядов (см. выше), можно предположить, что ошибки в их абсолютных энергиях в значительной мере совпадают по знаку и амплитуде и взаимокompенсируются при вычислении относительных энергий. Если полная ошибка метода в определении относительной энергии двух конформеров подчиняется нормальному распределению (что должно выполняться согласно центральной предельной теореме если полная ошибка является суммой большого количества случайных и независимых ошибок), то стандартное отклонение σ этого нормального распределения связано со средней абсолютной ошибкой (MAE) следующим образом: $\sigma = \frac{MAE}{\sqrt{2/\pi}}$.

Мы смоделировали вероятности получения определённых величин вклада бис-перициклического механизма в протекание реакции в зависимости от величины средней абсолютной ошибки в относительных энергиях и используемого метода расчёта энергии (M06-2X, M06-2X с колебательными поправками при T=298K или PBE0-D3//M06-2X) (Рисунок 5). Распределения были смоделированы для величин абсолютных ошибок 0.1 ккал/моль (ошибка ТФП в определении относительных энергий молекул, различающихся только дисперсионными взаимодействиями), 0.25 ккал/моль, 0.5 ккал/моль и 1 ккал/моль («химическая точность»).

При значениях MAE равных 0.1 или 0.25 ккал/моль, вероятность того, что в действительности вклад переходных состояний **DA** превышает 50% практически равна 0. При значении MAE равном 0.5 ккал/моль такая вероятность увеличивается до 2%, а при MAE равном 1 ккал/моль достигает 11%. Таким образом, мы можем с достаточной уверенностью утверждать, что несмотря на то, что число ПС **DA** больше, ПС **BPC** имеют больший вклад в полную реакцию за счет их меньшей относительной энергии. Примерные вклады данных двух механизмов в реакцию составляют ~85% для **BPC** и ~15% для **DA**.

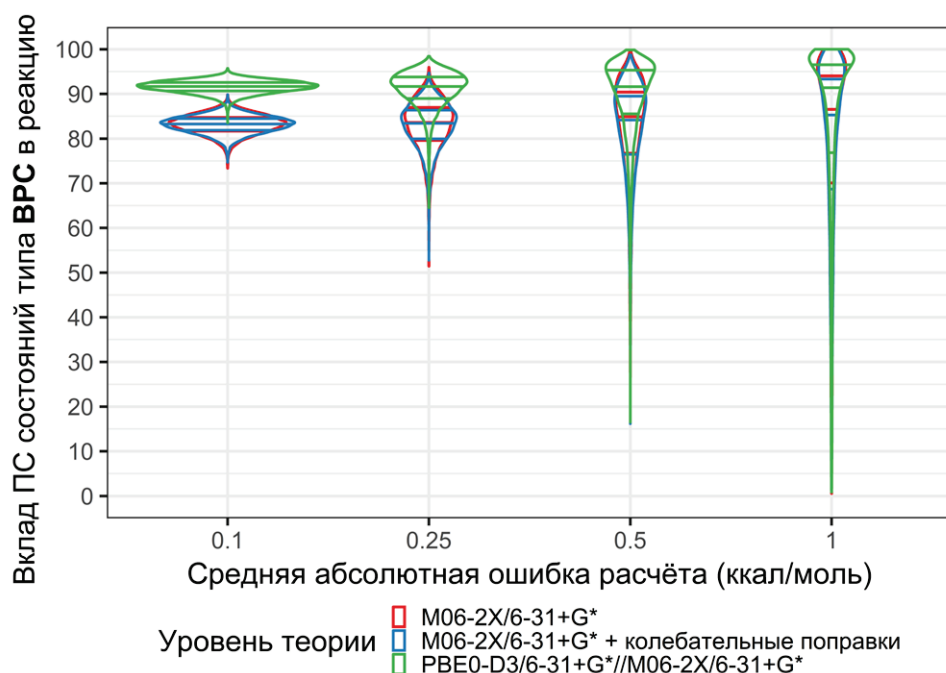


Рисунок 5. Распределения вероятности получения определённых значений вкладов переходных состояний типа **BPC** в протекание изученной реакции в зависимости от некомпенсированной средней абсолютной ошибки метода. Распределения вероятности показаны в виде скрипичных диаграмм, горизонтальные линии отмечают квантили 0.25, 0.5 и 0.75.

3.2. Теоретическое моделирование перегруппировки Блэка, катализируемой иридий-органическим хиральным-только-на-металле катализатором

В разделе «Хиральные-только-на-металле катализаторы» дан обзор хиральных органических катализаторов и обозначено место хиральных-только-на-металле металлоорганических катализаторов в химическом катализе.

Теоретическое моделирование каталитической энантиоселективной перегруппировки Блэка

В рамках поиска новых классов реакций, катализируемых хиральными-только-на-металле комплексами, в группе Меггерса был разработан нуклеофильный катализатор **Λ -Ir5'** (Рисунок 6А). Изучение его каталитических способностей показало, что он может стереоселективно катализировать сразу три различных класса нуклеофильных реакций: (1) перегруппировку Стеглиха, (2) перегруппировку Блэка и (3) реакцию между неароматическими кетенами и 2-цианопироллом.

Для детального изучения механизма стереоиндукции данного катализатора, а также для выявления дальнейших путей его оптимизации, нами было проведено квантовохимическое моделирование перегруппировки Блэка; её механизм при катализе **Λ -Ir5'** представлен на рисунке 6А (существование интермедиата **Λ -5-Int** было доказано осаждением его монокристалла с трифлат-противоионом после реакции **Λ -Ir5'** с $\text{Tf-O-COO-C}(\text{Me}_2)\text{CF}_3$). За энантиомерный избыток продукта отвечает только вторая стадия катализа, поэтому только её моделирование было проведено.

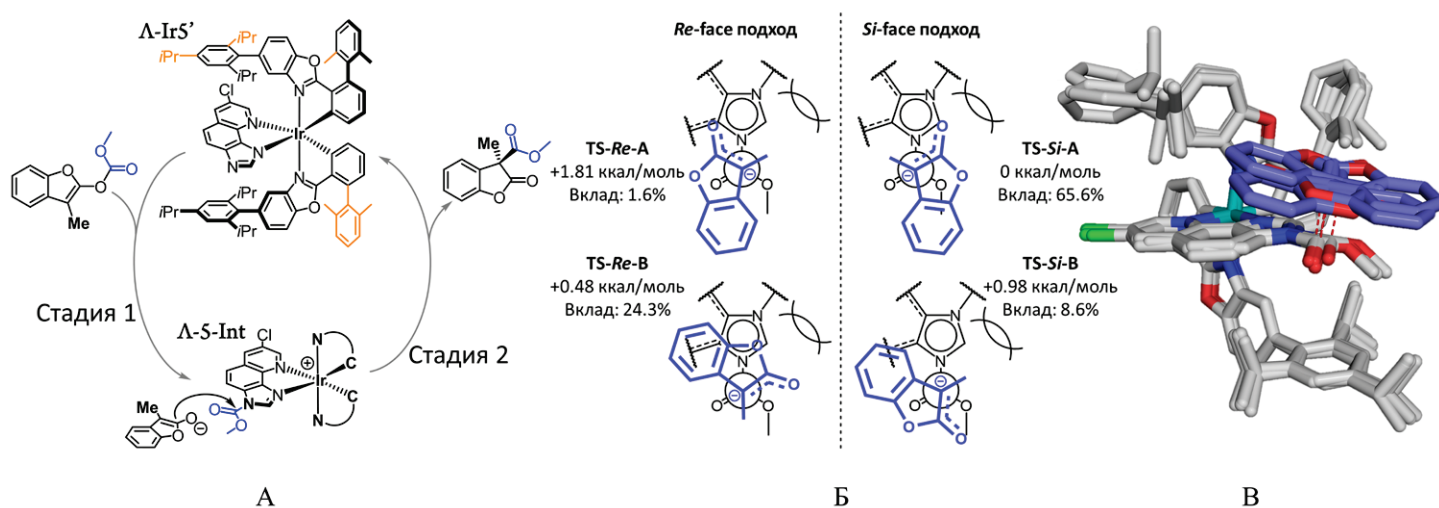


Рисунок 6. А: Механизм изученной перегруппировки Блэка. Выделенные оранжевым цветом группы исключены из модели катализатора (заменены на атомы водорода), так как они находятся далеко от активного центра катализатора и не могут взаимодействовать с субстратом. Б: Четыре найденные переходные состояния в проекции Ньюмена. Для каждого переходного состояния указано название, относительная энергия (ккал/моль) и вклад в протекание реакции, рассчитанный по уравнению Кёртина-Гаммета при $T=243\text{K}$ (температура проведения реакции). В: Суперпозиция трёхмерных моделей четырёх локализованных переходных состояний.

Расчёты были выполнены на уровне теории PBE0-D3/IMCP-SR1/SMD(butanol)//PBE0-D3/SBKJC/SMD(butanol). Функционал PBE0 был выбран потому что он хорошо зарекомендовал себя для моделирования органических молекул и реакций, а также не является переобученным, согласно нашим результатам в Главе 2. Нами были локализованы четыре ПС (Рисунок 6Б,В) с упрощённым катализатором (Рисунок 6А). Они соответствуют двум из трёх возможных заторможенных конформаций замыкающейся связи для двух возможных подходов субстрата к интермедиату: *Re*-face и *Si*-face; третья из возможных заторможенных конформаций не реализуется из-за стерического отталкивания арильного кольца субстрата от расположенной рядом 2,6-диметиларильной группы. Полученные относительные энергии переходных состояний приведены на рисунке 6Б. Рассчитанный на основании полученных данных энантиомерный избыток составил 50% (*R*), против 70% (*S*) согласно экспериментальным данным по круговому дихроизму. Таким образом, либо результат расчётов, либо отнесение в эксперименте было ошибочным.

Аналогичное проведённому в первой части данной главы статистическое моделирование вероятности получения определённых величин энантиомерного избытка в зависимости от средней абсолютной ошибки в относительных энергиях (Рисунок 7) показало, что вероятность того, что при рассчитанных относительных энергиях ПС энантиомерный избыток *S*-продукта превышает 70% составляет всего 0.001%, 0.03%, 3.7% и 17% для величин MAE 0.1, 0.25, 0.5 и 1.0 ккал/моль, соответственно. Таким образом, либо найденные относительные энергии переходных состояний содержат значительные некомпенсированные ошибки, либо данные циркулярного дихроизма были неправильно интерпретированы.

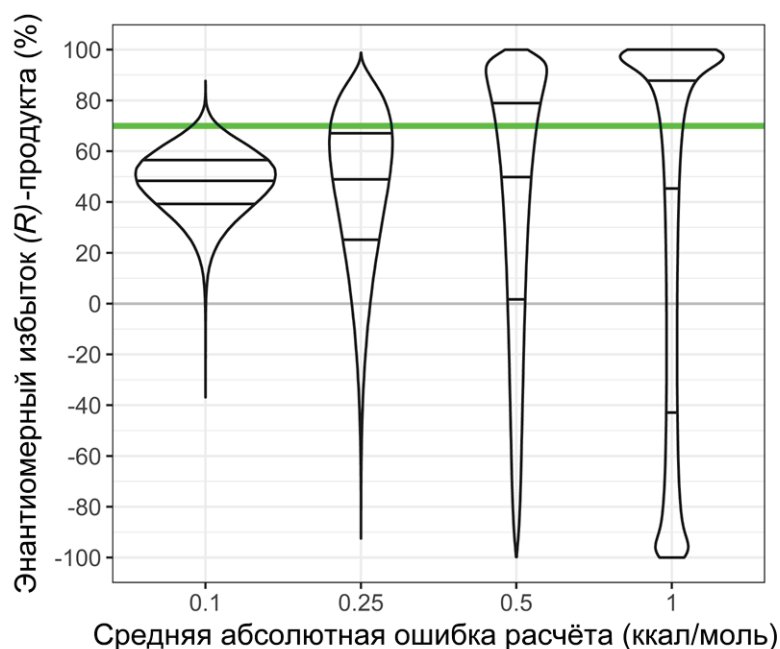


Рисунок 7. Распределения вероятности получения определённых значений энантиомерных избытков *R*-продукта в изученной реакции в зависимости от некомпенсированной средней абсолютной ошибки метода. Распределения вероятности показаны в виде скрипичных диаграмм, чёрные горизонтальные линии отмечают квантили 0.25, 0.5 и 0.75. Зелёная горизонтальная линия отмечает экспериментальный энантиомерный избыток *R*-продукта (после пересмотра экспериментальных данных) в моделируемой реакции.

Для того, чтобы исключить возможность неправильной интерпретации экспериментальных данных и однозначно установить конфигурацию основного продукта, нашими соавторами был выращен его монокристалл и определена абсолютная конфигурация на основе рентгеноструктурного анализа, который показал, что в действительности основной продукт имеет конфигурацию *R*.

Таким образом, нами было корректно предсказано направление стереоиндукции в изученной каталитической реакции, а также с хорошей точностью (50% против 70%) предсказан энантиомерный избыток в ней. Энантиоселективность данного катализатора может быть повышена путём усиления водородной связи карбонильного атома кислорода субстрата с заместителем в арильном фрагменте катализатора; данная водородная связь является основным вторичным взаимодействием в ПС согласно анализу non-covalent interactions (NCI). Таким образом, данный пример показывает, что использование надёжных методов расчёта для изучения механизмов реакций, учёт конформаций ПС, а также применение разработанной нами статистической оценки полученных результатов, позволяет достоверно описывать реальные химические процессы, а в ряде случаев, выявлять ошибочную интерпретацию экспериментальных данных.

Экспериментальная часть

Все расчёты, для которых не указано иное, были проведены с использованием программных пакетов Gaussian09 D0.1 и GAMESS-US (версия 20130501R1) на суперкомпьютерах BlueGene/P факультета ВМиК МГУ имени М.В. Ломоносова и Ломоносов-1 Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова.

Анализ электронных плотностей атомных систем проводился с использованием программного пакета MultiWFN с последующей обработкой данных при помощи Python-3.3 и R. Топологический анализ функции распределения электронной плотности в локализованных стационарных геометриях катализируемой ферментом SpnF реакции, были рассчитаны в рамках теории «Атомы в молекулах» (QTAIM) в программе AIMAll (версия 16.08.17).

Результаты и выводы

1. Разработана методология оценки качества электронных плотностей атомных систем, получаемых из методов ТФП, которая позволила оценивать степень переобученности этих методов. Выявлены надёжные функционалы ТФП, которые не являются переобученными; к ним, в том числе, относятся функционалы PBE0, B3PW91, B98, TPSS, SCAN, OLYP.
2. Показано, что способность к воспроизведению термохимических характеристик веществ и реакций функционалом не обязательно является признаком его близости к точному функционалу, а может быть следствием его переобученности, что наблюдается для многих Миннесотовских функционалов. Путём сравнения с последовавшими работами показано, что результаты, получаемые из анализа электронных плотностей атомных систем, полностью согласуются с результатами анализа электронных плотностей молекулярных систем.
3. Предложен подход к оценке достоверности результатов квантовохимических расчётов, основанный на статистическом анализе влияния некомпенсированных ошибок квантовохимического моделирования на рассчитываемую величину.
4. На примере катализируемой ферментом SpnF реакции показано, что для корректного описания реакций конформационно подвижных субстратов необходимо учитывать большое число конкурирующих переходных состояний. Локализованы 728 конкурирующих переходных состояний изучаемой реакции, из которых 14 имеют вклад, превышающий 1%. Обнаружено, что данная реакция в отсутствие фермента на ~85% протекает по бис-перициклическому механизму.
5. Показано, что предложенная нами классификация переходных состояний на бис-перициклические и переходные состояния Дильса-Альдера на основании наличия определённых связевых путей (теория «Атомы-в-Молекулах») хорошо согласуется с геометрическими и энергетическими данными.
6. Изучены четыре возможные пути стереоселективной перегруппировки Блэка, катализируемой октаэдрическим хиральным-на-металле иридиевым катализатором, и корректно предсказана величина энантиомерного избытка в этой реакции, что привело к исправлению экспериментальной ошибки в отнесении спектров кругового дихроизма и конфигураций продукта реакции. Результаты расчётов позволили установить основные взаимодействия, влияющие на стереоселективность изученной реакции.

Список публикаций по теме работы

Список публикаций в рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI.

1. **Medvedev M.G.**, Bushmarinov I.S., Lyssenko K.A. Z-effect reversal in carboxylic acid associates // Chemical Communications. – 2016. – Vol. 52, № 39. – P. 6593–6596. – IF: 6.3
2. **Medvedev M.G.**, Bushmarinov I.S., Sun J., Perdew J.P., Lyssenko K.A. Density functional theory is straying from the path toward the exact functional // Science. – 2017. – Vol. 355, № 6320. – P. 49–52. – IF: 37.2
Medvedev M.G., Bushmarinov I.S., Sun J., Perdew J.P., Lyssenko K.A. Response to Comment on “Density functional theory is straying from the path toward the exact functional” // Science. – 2017. – Vol. 356, № 6337. – P. 496–496. – IF: 37.2
3. **Medvedev M.G.**, Zeifman A.A., Novikov F.N., Bushmarinov I.S., Stroganov O.V., Titov I.Y., Chilov G.G., Svitanko I.V. Quantifying Possible Routes for SpnF-Catalyzed Formal Diels–Alder Cycloaddition // Journal of the American Chemical Society. – 2017. – Vol. 139, № 11. – P. 3942–3945. – IF: 14.4
4. **Medvedev M.G.**, Novikov F.N., Bushmarinov I.S., Zeifman A.A., Polkovnichenko M.S., Stroganov O.V., Chilov G.G., Lyssenko K.A., Svitanko I.V. Charge redistribution in the SpnF-catalyzed Diels–Alder reaction // Mendelev Communications. – 2017. – Vol. 27, № 5. – P. 500–502. – IF: 2.1
5. Cruchter T., **Medvedev M.G.**, Shen X., Mietke T., Harms K., Marsch M., Meggers E. Asymmetric Nucleophilic Catalysis with an Octahedral Chiral-at-Metal Iridium(III) Complex // ACS Catalysis. – 2017. – Vol. 7, № 8. – P. 5151–5162. – IF: 11.4
6. Marjewski A.A., **Medvedev M.G.**, Gerasimov I.S., Panova M.V., Perdew J.P., Lyssenko K.A., Dmitrienko A.O. Interplay between test sets and statistical procedures in ranking DFT methods: The case of electron density studies // Mendelev Communications. – 2018. – Vol. 28, № 3. – P. 225–235. – IF: 2.1

Список публикаций в сборниках материалов и тезисов конференций.

7. **Medvedev M.G.**, Bushmarinov I.S., Sun J., Perdew J.P., Lyssenko K.A. Accuracy of DFT self-consistent electron densities // Proceedings of 17th International Conference on Density-Functional Theory and its Applications. – Tällberg (Dalarna), Sweden. – 2017. – P. 87.
8. **Medvedev M.G.** Accuracy of DFT self-consistent electron densities // Proceedings of the Total Energy and Force Methods Workshop. – Cambridge, UK. – 2018. – P. 13-14.
9. **Медведев М.Г.**, Лысенко К.А. Квантовохимическое моделирование элементоорганических соединений // INEOS OPEN CUP. – Москва, Россия. – 2017. – P. 38-41.