

МЕТОДИКА ПРЕПОДАВАНИЯ ХИМИИ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Е. В. Бабаев

КОМПЬЮТЕРНАЯ АНИМАЦИЯ — НОВЫЙ СПОСОБ
ОБУЧЕНИЯ, КОММУНИКАЦИИ И ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ЗНАНИЙ
О РЕАКЦИЯХ В ХИМИИ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Предложено использование средств компьютерной анимации для представления знаний об органических реакциях, в частности применительно к синтезам и превращениям гетероциклов. Обсуждены общие вопросы методологии «химической мультипликации» как нового способа коммуникаций через электронные журналы и эффективного средства обучения. На примере работы конкретной программы проиллюстрированы технические и методические приемы, позволяющие решать возникающие проблемы.

Химики не только исследуют вещества или реакции — они пытаются собрать максимум уже известной информации и наилучшим образом сообщить о полученных новых результатах научному сообществу. Именно этот аспект рутинной работы ученого на наших глазах стремительно меняется под влиянием компьютеров. Печатная машинка вытесняется текстовым редактором. Линейка-трафарет заменяется мощным редактором для рисования и манипуляции химическими структурами. Альтернативой бумажных картотек и неудобных справочников становятся электронные базы данных о свойствах, спектрах и реакциях. Журналы (или хотя бы перечень публикуемых в них материалов) выпускаются параллельно в печатном и электронном вариантах. Неоспоримое удобство последних — скорость публикации и безграничные возможности компьютерной графики. Наряду с обычными конференциями появились компьютерные телеконференции. Электронная почта работает быстрее обычной. Редакции журналов и финансирующие организации все чаще требуют компьютерную копию печатного текста. Удешевление и повышение быстродействия и мощности компьютеров делают эти тенденции необратимыми. Не иметь компьютера становится невыгодно, однако еще более невыгодно иметь компьютер и не использовать полностью все его возможности.

Чтобы катастрофически не отстать, химик вынужден осваивать профессию пользователя компьютера, а университетский химик, чтобы подготовить полноценную генерацию будущих ученых, обязан как можно раньше привить студентам азы компьютерной грамоты. Первый путь компьютерного образования и самообразования — пассивная адаптация к уже существующим и вновь предлагаемым типам «hard & software». Второй путь — самостоятельное создание программ — все чаще становится делом высокопрофессиональных программистов, объединенных в мощные коллективы. Существует, тем не менее, и третий, промежуточный, путь — творческое использование пакетов прикладных программ для разработки новых (например, демонстрационных) программных продуктов. В этом случае пользователь готовой программы — скажем, композитор, дизайнер или ученый — выступает одновременно и в качестве активного создателя продукции, имеющей самостоятельную ценность.

На протяжении ряда лет нашей исследовательской группой разрабатывается комплект программ Heterocycland, предназначенный для дизайна гетероциклических структур и реакций [1—3], в частности для прогнозирования новых рециклизаций или новых стратегий синтеза азинов. Один из блоков программы включает использование средств компьютерной анимации для наглядной демонстрации достаточно сложных путей синтеза или гетероциклических превращений в динамике. Набор таких мультфильмов в течение 5 лет был эффективно использован автором в преподавании курса химии гетероциклов на химическом факультете МГУ. Целью настоящего сообщения является краткий анализ проблематики, связанной с применением средств анимации в органической химии с учетом накопленного в этой области опыта.

Модель химической структуры, изображенная на листе бумаги или на фотографии, остается двумерной. Используя игру светотени, оптические иллюзии (принцип стереопары, голограмма) или договорившись о способах проектирования на плоскость (правила IUPAC), можно приблизиться к реальной трехмерности молекул. На плоском дисплее компьютера образ молекулярной модели по-прежнему остается плоским. Тем не менее, путем быстрого чередования последовательности двумерных изображений на экране создается более адекватная иллюзия трехмерности модели, скажем, за счет кажущейся возможности вращения объекта в пространстве. Фактически компьютер позволяет компенсировать третью недостающую геометрическую координату координатой времени.

Химическая реакция — это изменение координат атомов и электронов (в грубом приближении — связей) в пространстве и времени. Можно считать реакцию непрерывным изменением молекул в четырехмерном пространственно-временном континууме. Химики, однако, вынуждены заменять непрерывность дискретностью (левая и правая части уравнения и интермедиаты), а четырехмерность — двумерностью плоского листа. Ясно, что в этом случае образ химической реакции на дисплее компьютера оказывается более выигрышным как по количеству кажущихся измерений химической структуры, так и по возможности создания дискретными образами иллюзии временной непрерывности.

Подчеркнем, что проблема компьютерной анимации в химии находится в начале своего пути, и в этой области делаются лишь первые робкие шаги (см., например, доклад [4]). Предшественником компьютерной анимации в естествознании является практически исчезнувший из университетских аудиторий жанр научно-популярного кинематографа и мультпликации. Главный фактор, пока еще сдерживающий использование компьютерной анимации, — финансовый. Не каждый университет может позволить себе приобрести пакет серьезных анимационных программ, ориентированных, как правило, на создание коммерческой рекламной продукции.

Целесообразно выделить следующие важнейшие случаи, когда использование средств компьютерной анимации для представления химических реакций в динамике может иметь максимальные преимущества перед статическими моделями:

- 1) визуализация движения реагентов по многомерной поверхности потенциальной энергии;
- 2) изменение перекрывания каждой из орбиталей (в частности, граничных) в ходе реакций;
- 3) изменение особенностей электронной плотности (например, появление и изменение типов критических точек лапласиана электронной плотности) реагентов в ходе реакции;
- 4) изменение формы и топологии при взаимодействии молекул, представленных с помощью двумерных объектов (обычные модели Стюарта—Бриглеба, поверхности молекул с учетом ван-дер-ваальсовых радиусов атомов и т. д.);

5) перераспределение связей в классических структурных формулах молекул (например, диаграммах Льюиса) или в молекулярных графах.

Заметим, что первые три случая требуют весьма серьезных расчетов для построения каждого элементарного кадра динамической картины реакции, а четвертый, как минимум, специфического программного обеспечения для описания изменений поверхностей. Наиболее простым способом придать статической картине реакции черты динамики оказывается последний случай, наиболее близкий обыденным представлениям химиков-органиков. Однако нам не известны примеры использования анимационных программ применительно к обычным структурным формулам.

Именно этот случай динамического моделирования реакций рассмотрен ниже. Для компьютерной анимации использовалась простая и хорошо известная программа Fanta Vision, предназначенная для пользователей системы DOS. Кратко рассмотрим возможности этой программы. В режиме рисования пользователь имеет три альтернативы выбора размерности изображаемого объекта:

- 1) объект как набор 0-мерных элементов — точек,
- 2) набор 0- и 1-мерных элементов (например, замкнутая или незамкнутая ломаная),
- 3) набор 0-, 1- и 2-мерных элементов (например, закрашенный многоугольник, выпуклый или невыпуклый).

Для удобства предусмотрены шаблоны окружности или прямоугольника, а для любого изображенного объекта — возможность изменения размерности составляющих его элементов (например, сплошной прямоугольник или круг можно мгновенно заменить на набор точек и линий или только точек). Объект можно подвергать разнообразным топологическим деформациям или геометрическим изменениям — передвинуть, изменить размер, повернуть в разных плоскостях, отразить относительно некоторой прямой, продеформировать относительно центра тяжести и т. д. Операции можно комбинировать.

Совокупность объектов (не более 16) образует кадр (frame), а число кадров практически неограничено. Для имитации динамики достаточно скопировать требуемый объект на следующий кадр, где и осуществляются над ним требуемые изменения. Компьютер запоминает соответствие объекта с предыдущего и последующего кадров и сам разбивает процедуру изменения на достаточно большое число шагов. Таким образом исключается необходимость создания промежуточных кадров — они появляются автоматически. Время демонстрации каждого кадра и скорость изменений можно регулировать. Это позволяет добиться полной иллюзии непрерывности либо переходить от плавных превращений к скачкообразным.

Объектом может являться и текст (буквы в программе являются объектами из 0- и 1-мерных элементов). К услугам пользователя к тому же целая библиотека звуковых эффектов (более 40) и варьируемая цветовая гамма (16 цветов). Возможности при демонстрации напоминают возможности видеомэгагнитофона: стоп-кадр, ускоренный или замедленный показ, прокрутка в обратном направлении, отключение звука, пропуск текущего мультфильма и переход к следующему.

Очевидно, что простейший тип структурных моделей молекул — молекулярный граф — естественным образом представим объектом, состоящим из 0- и 1-мерных элементов. Кратные связи и метки гетероатомов легко расставляются как дополнительные одномерные элементы. Предлагаемый арсенал изобразительных средств оказывается, таким образом, вполне достаточным для изображения на экране достаточно сложных структурных формул молекул, скажем, реагентов, вступающих в химическую реакцию.

Не составляет особого труда выразить непрерывным образом приближения или столкновения молекул между собой, колебания отдельных связей или вращения одних фрагментов относительно других. Мы столкнулись, однако, с интересной проблемой невозможности изобразить непрерывным

образом дискретные стадии разрыва и образования связей. Заметим, что в рамках теории графов эта проблема неразрешима: в молекулярном графе связь либо есть, либо ее нет и она не может появиться или исчезнуть непрерывным образом. С целью максимально приблизиться к непрерывной передаче образа реакции и сохранить методическую корректность с точки зрения химии мы использовали следующий алгоритм. Как уже было сказано выше, программа позволяет трансформировать объекты разных размерностей одни в другие. В простейшем случае отрезок может превращаться в пару точек. Поскольку пара точек — стандартный образ поделенной пары в химии, то при описании гетеролитического разрыва/образования простой связи мы потребовали одновременного появления/исчезновения электронной пары на соответствующем атоме. Это равносильно простому и естественному правилу сохранения числа электронных пар. Аналогичным образом при описании делокализации по сопряженной цепи плавное и непрерывное перераспределение двойных связей сопровождалось зарядовой компенсацией с указанием расположения электронной пары.

Принятые ограничения позволили вполне корректно и «почти непрерывным» образом описывать в виде коротких мультфильмов переходы между исходными молекулами и продуктами с учетом общепринятых интермедиатов, например в реакциях электро- или нуклеофильного присоединения и замещения. Нам представлялось методически полезным описать с помощью средств анимации следующие выборочные аспекты химии гетероциклов:

1) классические именные перегруппировки и рециклизации гетероциклов (реакции Димрота, Юрьева, Коста—Сагитуллина, Корнфорта, Боултона—Катрицкого, Цинке—Кенига, Гафнера), включающие и случаи вырожденных перегруппировок;

2) отдельные примеры многокомпонентных циклизаций и многоступенчатые рециклизации со сложным дизайном (например, синтез пиридинов по Ганчу или синтез индолов из солей пиридиния);

3) отдельные принципиальные аспекты химии гетероциклов, в частности различие между π -избыточными и π -дефицитными гетероциклами, проблема α,β -селективности в ряду гетероциклов с пиррольным типом гетероатома, реакция Фишера, десульфуривание тиофенов.

Отдельно представлено сохранение орбитальной симметрии в реакции Дильса—Альдера. Демонстрации сопровождаются звуковыми (в ряде случаев — декоративными и развлекательными) спецэффектами и сюжетами, оживляющими и активизирующими восприятие. Опыт преподавания показал, что особенно эффективны демонстрации тех реакций, в которых возникает проблемная ситуация (например, механизм превращения с первого взгляда не очевиден или имеет альтернативы). Так, для квазивырожденных реакций (перегруппировка Димрота с кажущейся *эндо-экзо*-миграцией заместителя) первоначально демонстрируется конечный дизайн реакции и лишь затем расшифровывается многостадийный ANRORC механизм.

Следует отметить, что предоставляемая программой вариативность при демонстрации повышает методическую ценность динамического описания реакций. Так, метод «стоп-кадра» позволяет остановить просмотр в любой момент на стадии любого из интересующих интермедиатов. Это особенно важно для представления симметрии интермедиатов вырожденных и квазивырожденных перегруппировок, где симметрия явно не следует из структур исходных и конечных веществ. Предусмотренный просмотр каждой стадии в обратном направлении является своеобразной иллюстрацией принципа микроскопической обратимости.

Создание мультфильмов для сложной многоступенчатой реакции требует известной корректности в выборе наиболее значимых интермедиатов. Эта проблема наиболее остро встает для цепей и циклов с несколькими гетероатомами, поскольку появляются альтернативы при отборе значимых таутомеров. К чисто технической проблеме следует отнести ограниченное число (не более 16) объектов в кадре. Так, для изображения пиридина требуется пять объектов (шестиугольник, 3 двойных связи, символ атома и электронная пара). Существует, однако, возможность обойти проблему, используя «трюк» многократного прохождения одних и тех же связей при изображении многоугольника. Вторая возможность заключается в том, что фрагмент молекулы, сохраняющийся в ходе реакции, объявляется частью фона и в дальнейшем объектом не считается. Указанные технические детали позволяют легко представлять в динамической форме информацию о многоступенчатых превращениях весьма сложных молекулярных скелетов, содержащих несколько десятков атомов. Таким образом, известная программа становится новым мощным инструментом для нового — динамического — способа представления знаний о реакциях классических структур.

Итак, подведем краткий итог. Применение компьютерной анимации позволяет

— *исследователю*: глубже разобраться в деталях механизма изучаемой реакции (структура возможных интермедиатов, последовательность элементарных стадий и т. д.), компактно описать результат сложных превращений (совместив статику и динамику, целостность и детали) и, наконец, в яркой форме представить достигнутые результаты научному сообществу через современные электронные журналы;

— *преподавателю*: в доступной и популярной форме изложить сложнейшие аспекты химии гетероциклов, заменив мел и доску (кодоскоп и проектор) дисплеем компьютера;

— *студенту*: лучше воспринять излагаемый преподавателем материал, а при выполнении самостоятельного задания (самому создать мультфильм на заданную тему) глубже освоить предмет и улучшить навыки компьютерного пользователя.

Созданная программная продукция доступна, может применяться пользователями на компьютерах IBM PC и бесплатно рассылается по компьютерной сети. E-mail для заявок: bev@sci.chem.msu.su.

Автор признателен Международному Научному Фонду (грант M1X300), Петербургскому центру фундаментального естествознания и организации Chemical Structure Association Trust за финансирование исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лушников Д. Е., Бабаев Е. В. // ХГС. — 1993. — № 10. — С. 1299.
2. Babaev E. V., Lushnikov D. E., Zefirov N. S. // J. Amer. Chem. Soc. — 1993. — Vol. 115, N 6. — P. 2416.
3. Babaev E. V. // 1-st European Symposium on Computational Chemistry, Nancy (France), 23—28 May, 1994. — Abstr. of Papers, N 26.
4. Oversby J. P. // XI-th International Conference on Computers in Chemical Research and Education. Paris, July 17—21, 1995. — Plenary lecture.