Національна Академія наук України
ДНУ НТК “Інститут Монокристалів”

КОНФОРМАЦІЙНА ГНУЧКІСТЬ ЦИКЛІВ ЯК НОВИЙ ВИМІР АРОМАТИЧНОСТІ: РОЛЬ СТРУКТУРНИХ ФАКТОРІВ

Ірина Омельченко к.х.н.

Чи можемо ми визначити ароматичність однозначно?

E. Heilbronner: "***Now could You point out a molecule, except benzene, which classifies as 'aromatic'?***"

B. Binsch: "***Benzene is a perfect example!***"

E. Heilbronner: "***Name a second one.***"

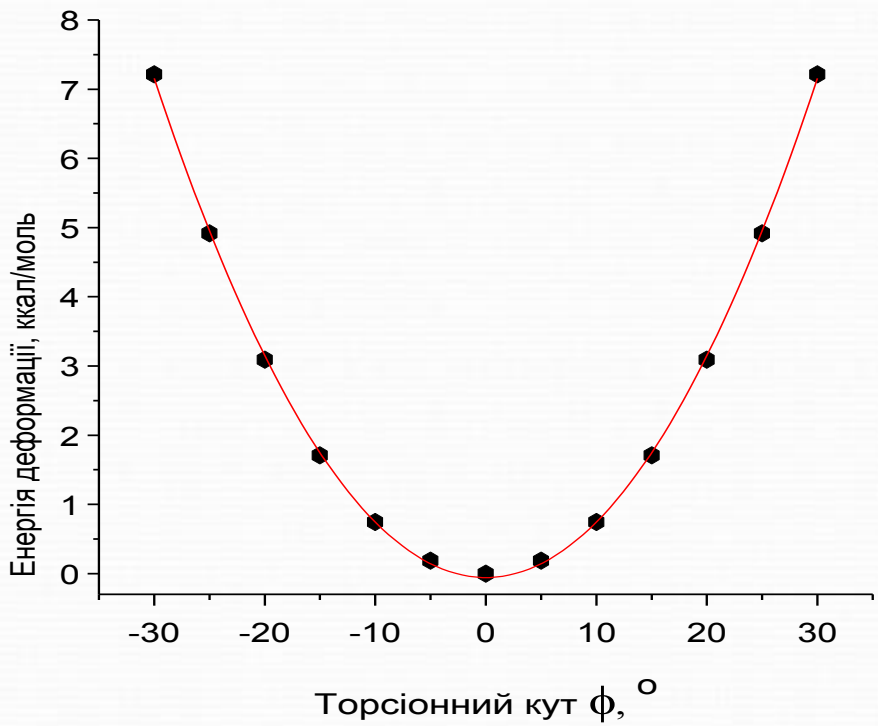
Aromaticity, Pseudo-aromaticity, Anti-aromaticity:
Proceedings of an International Symposium, Jerusalem, 1971, p. 33

- НІ.

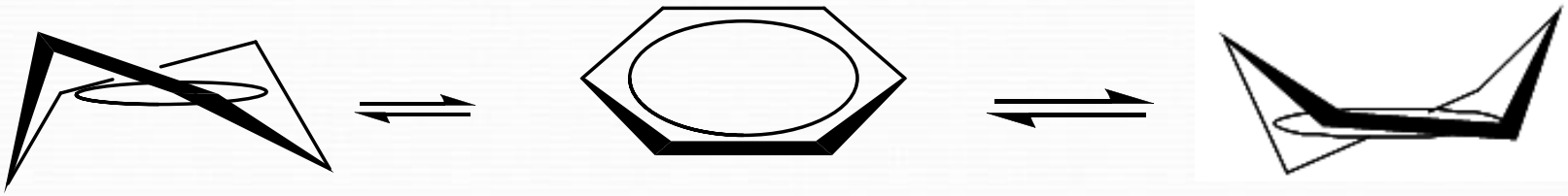
Ароматичність не є конкретною фізичною величиною, але пов'язана з багатьма фізико-хімічними властивостями. Існує багато якісних і кількісних критеріїв ароматичності, і між ними є істотні розбіжності. Лише молекула бензолу є 100% ароматичною за всіма критеріями.

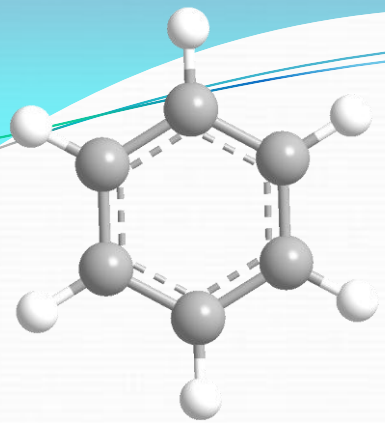
Конформаційна гнучкість бензолу

$$E(def) = A + K_E \cdot \varphi^2$$



Попри розповсюджену уяву про конформаційно жорсткий бензол, його молекула є насправді доволі гнучкою: відхилення ендоциклічних торсійних кутів на 30° призводить до підвищення енергії всього на 7.1 ккал/моль і практично не змінює ароматичні властивості циклу. При цьому залежність енергії від куту має чіткий гармонічний характер. Тож можна припустити, що ступінь конформаційної гнучкості пов'язаний із ароматичністю циклу.

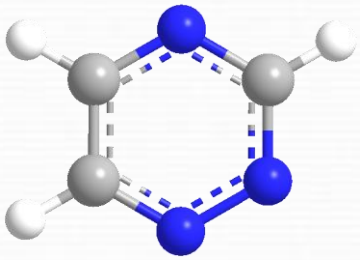


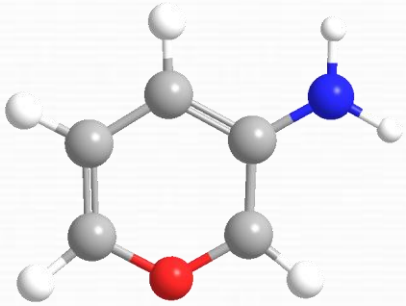


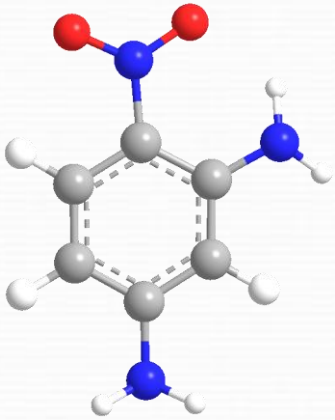
Для послідовного дослідження впливу структурних факторів на ароматичність та конформаційну гнучкість ароматичних циклів були застосовані три шляхи модифікації “ короля ароматичності ” бензолу:

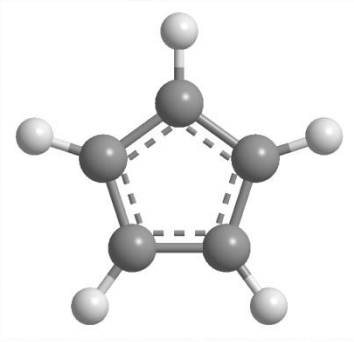
- введення бокових замісників різної природи (одного чи кількох)
- заміна атому вуглецю на гетероатом
- зменшення розміру циклу при збереженні кількості π-електронів

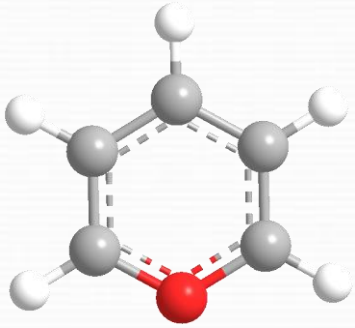
Комбінація цих шляхів дозволила охопити структури багатьох ароматичних молекул, зокрема п’яти- та шестичленних гетероциклів, що широко використовуються для створення нових ліків і функціональних матеріалів.

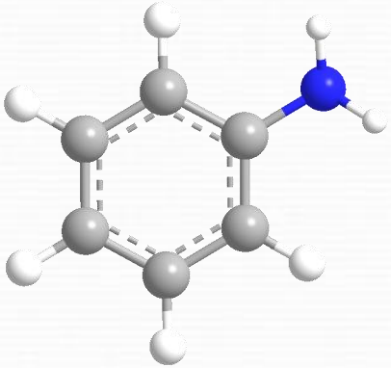


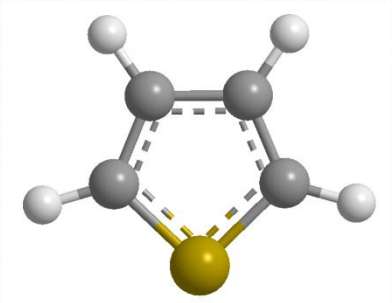












Фізико-хімічні прояви і кількісні індекси ароматичності

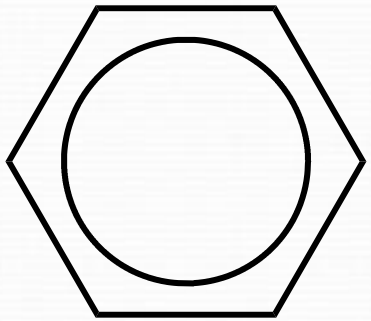
Енергія стабілізації циклу

DRE TRE

ASE ΔЕгидр

Реакційна здатність

k_s/k_a



Магнітні властивості

λ_{anis}, $\Delta\lambda$

NICS ^{1}H-NMR

Довжини зв'язків у циклі

I_A **HOMA**

Розподіл електронної густини

DI MCI **PDI**

Для вимірювання ароматичності в роботі були задіяні найбільш використані в сучасній науковій літературі індекси із різних груп. Не задіяні тільки індекси, що пов'язані з реакційною здатністю, через складність схеми розрахунку.

Методи дослідження – квантово-хімічне моделювання:

Геометричні та енергетичні параметри молекул, частоти нормальних коливань, орбітальні коефіцієнти, розподіл електронної густини, хімічні зсуви: MP2/cc-pVDZ, MP2/cc-pVTZ, MP2/aug-cc-pVDZ

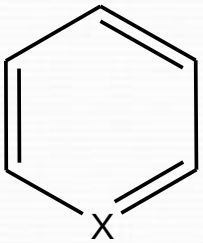
Вклади резонансних структур: DFT(B3LYP, M06-2X)/cc-pVTZ

Циклічні токи: RHF/cc-pVDZ
**P.Bultinck, S.Fijas, University of Ghent, Бельгия*

Динамічні характеристики циклів: метод молекулярної динаміки Кара-Паррінелло (CPMD)
**P.Dopieralski, Z.Latajka, Wroclaw University, Польша*

Для аналізу характеристик внутрішньомолекулярних взаємодій використані методи теорії Бейдера «Атоми в молекулах» (AIM) і теорії натуральних зв'язуючих орбіталей (NBO-NRT).

Ароматичність гетероциклічних аналогів бензолу



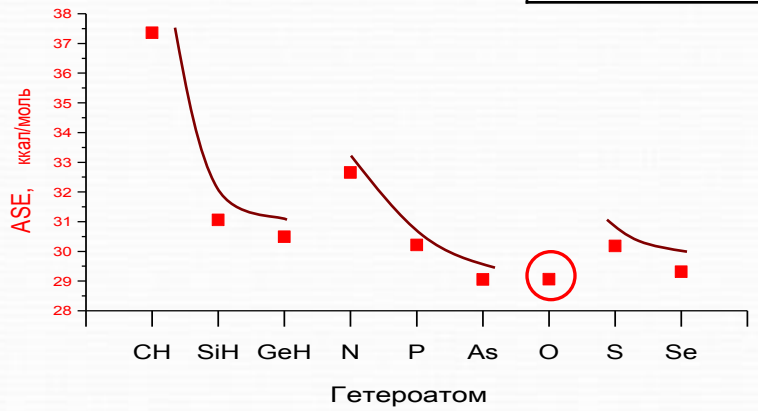
CH N O^+

SiH P S^+

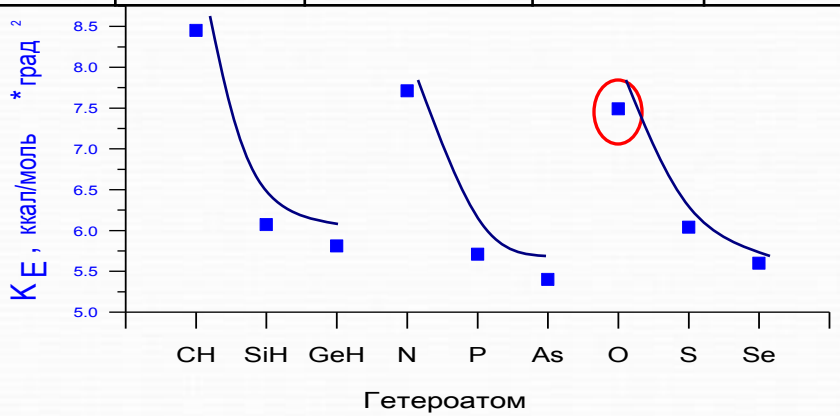
GeH As Se^+

В серії моногетероциклів є попарна кількісна кореляція між парами індексів – енергією деформації kE та енергією стабілізації ASE, та I_6 – NICS(1)zz. Катіон пірилію випадає з усіх кореляцій.

	NICS(1)$_{zz}$ м.д.	ASE, ккал/моль	kE, ккал/(моль•град2)	I_6, %	MCI(Δ_6), %
C_6H_6	-30.45	36.76	8.45	100.00	100.0
C_5H_5**SiH**	-25.51	32.69	6.07	73.24	71.3
C_5H_5**GeH**	-25.20	32.14	5.81	75.90	105.6
C_5H_5**N**	-30.16	34.20	7.71	98.25	102.7
C_5H_5**P**	-27.95	31.75	5.71	86.54	64.4
C_5H_5**As**	-26.76	30.59	5.40	82.94	80.0
C_5H_5**O+**	-27.46	30.44	7.49	67.55	48.0
C_5H_5**S+**	-28.85	31.54	6.04	90.55	82.8
C_5H_5**Se+**	-27.77	30.66	5.60	87.95	90.4



Енергія стабілізації

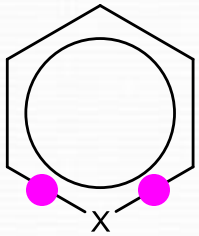


Конформаційна жорсткість циклу

Специфіка внутрішньомолекулярних взаємодій

в гетероциклічних аналогах бензолу

AIM: топологічні характеристики розподілу електронної густини в критичних точках зв'язку (3;-1)



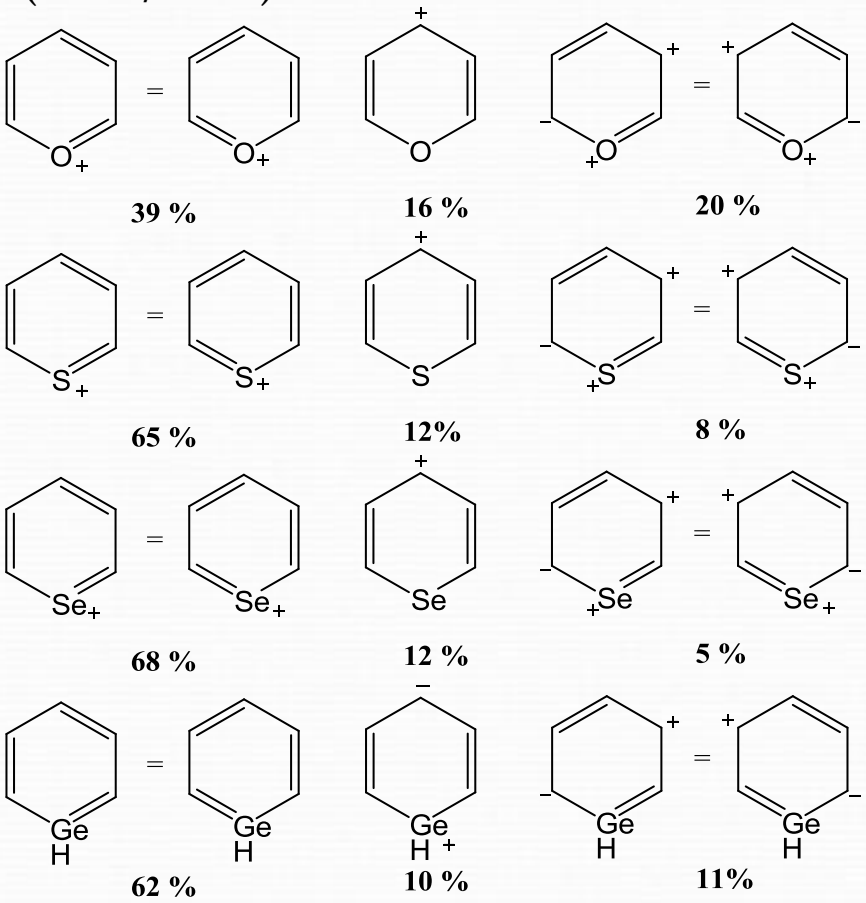
ρ – електронна густина

L – лапласіан електронної густини

ε - еліптичність

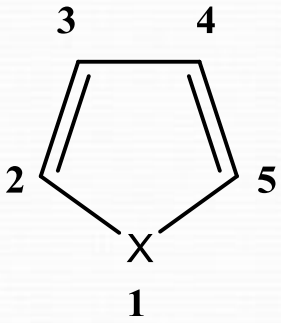
Молекула	ρ,e/au^3	L, e/au^5	ε
C_6H_6	0.3192	-1.0517	0.194
C_5H_5SiH	0.1332	0.4297	0.326
C_5H_5GeH	0.1531	0.1897	0.182
C_5H_5N	0.3417	-0.9883	0.139
C_5H_5P	0.1721	0.1783	0.246
C_5H_5As	0.1619	0.0547	0.184
$C_5H_5O^+$	0.2990	-0.0085	0.039
$C_5H_5S^+$	0.2334	-0.5315	0.255
$C_5H_5Se^+$	0.1898	-0.1808	0.248

Вклад канонічних резонансних структур в загальну структуру молекули (NBO/**NRT**)



В інших циклах вклад структур Кекуле складає **75-85**%

Ароматичність п’ятичленних моногетероциклів

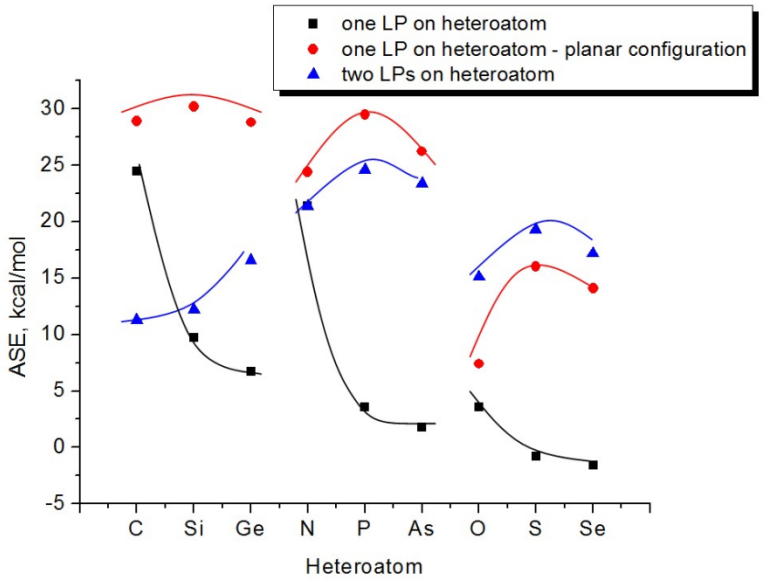


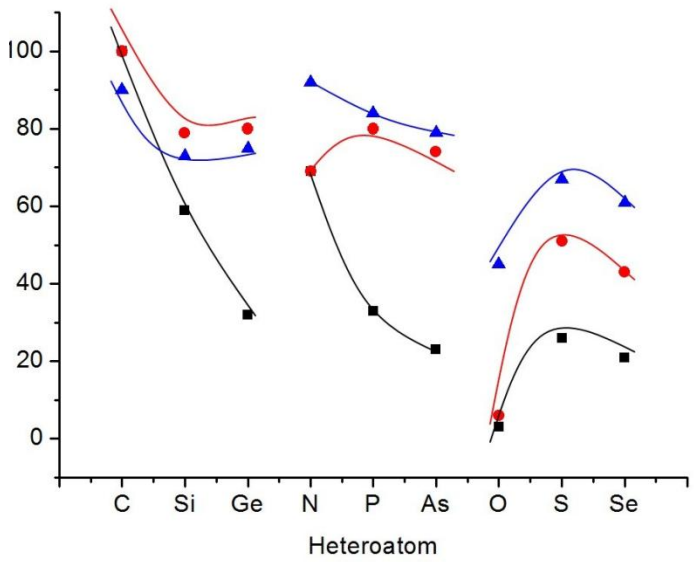
X with one LP

CH^-	NH
	OH^+
SiH^-	PH
	SH^+
GeH^-	AsH
	SeH^+

X with two LP's

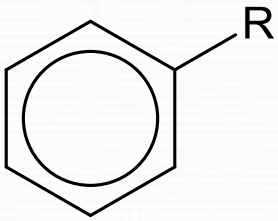
C^{2-}	N^-
	O
Si^{2-}	P^-
	S
Ge^{2-}	As^-
	Se





Конформаційна гнучкість п’ятичленних гетероциклів має істотно більший діапазон, ніж гнучкість їх шестичленних аналогів. Якщо для класично ароматичних циклопентадієніл-аніону, піролу та тіофену вона перевищує 11 ккал/моль, то для фосфолу та багатьох інших молекул вона від’ємна у планарній геометрії. При цьому всі індекси ароматичності не корелюють між собою навіть якісно, на відміну від всіх шестичленних циклів. Зміна розміру циклу є найбільш впливовим структурним фактором із розглянутих.

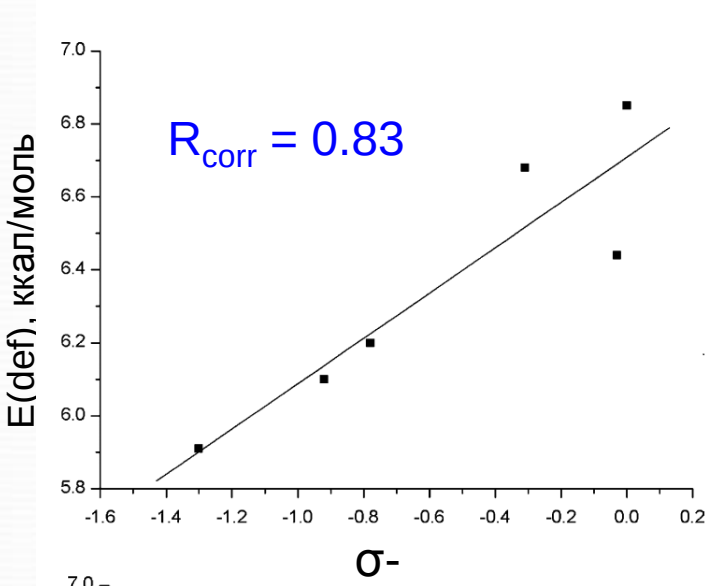
Ароматичність монозаміщених похідних бензолу

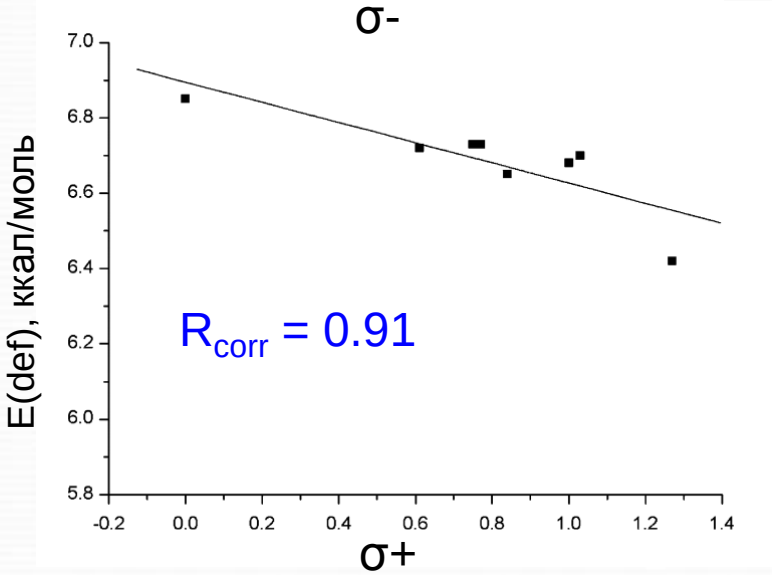


Варіативність ароматичності в монозаміщених похідних бензолу дуже невелика. Спостерігається попарна кількісна кореляція між індексами ароматичності (у парах I6 - HOMA і E(def) - NICS(1)zz). При цьому гнучкість циклу змінюється згідно до зміни констант замісників.

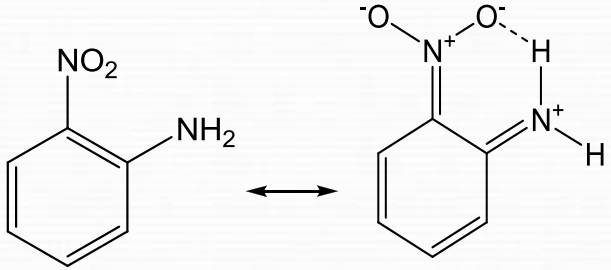
R	I_6	HOMA	$NICS(1)_{zz}$	**E(def)**
H	100.00	100.00	-29.68	**6.85**
F	96.82	99.55	-29.04	**6.44**
Cl	99.54	99.41	-28.26	**6.38**
CH_3	97.92	99.05	-28.58	**6.68**
NH_2	96.57	98.98	-26.64	**5.91**
OH	98.35	99.31	-27.89	**6.10**
OCH_3	96.01	99.03	-28.22	**6.20**
CN	96.41	98.92	-28.74	**6.68**
CHO	97.16	99.09	-28.60	**6.70**
COOH	97.71	99.16	-28.70	**6.74**
$CONH_2$	97.54	99.08	-28.43	**6.72**
NO_2	97.85	99.55	-29.10	**6.42**
CH_3CO	96.50	98.95	-28.42	**6.65**
$COOC_2H_5$	97.69	99.17	-28.49	**6.73**

Кореляції енергії деформації циклу з константами замісників σ- и σ+

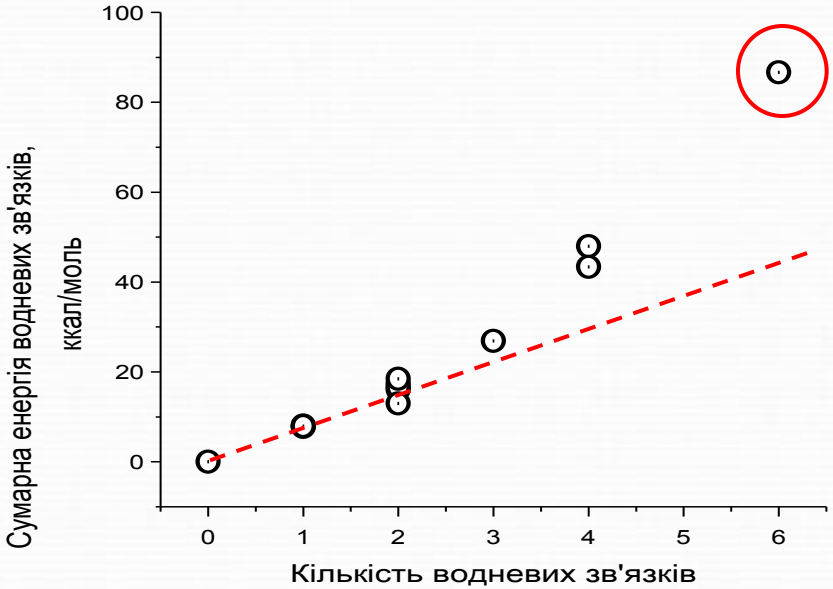


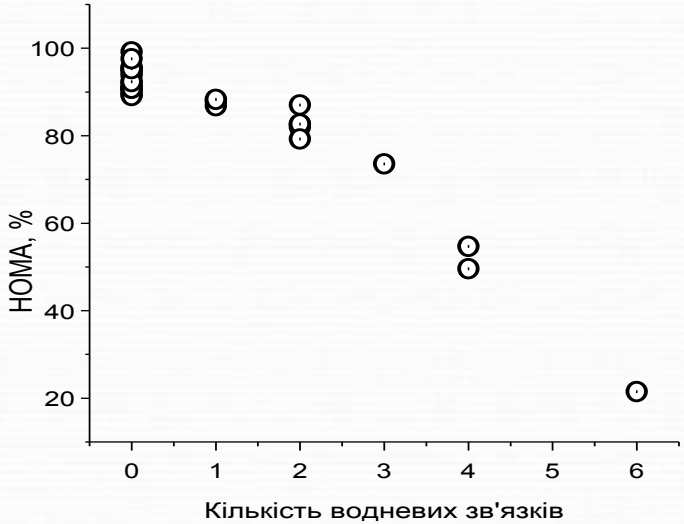


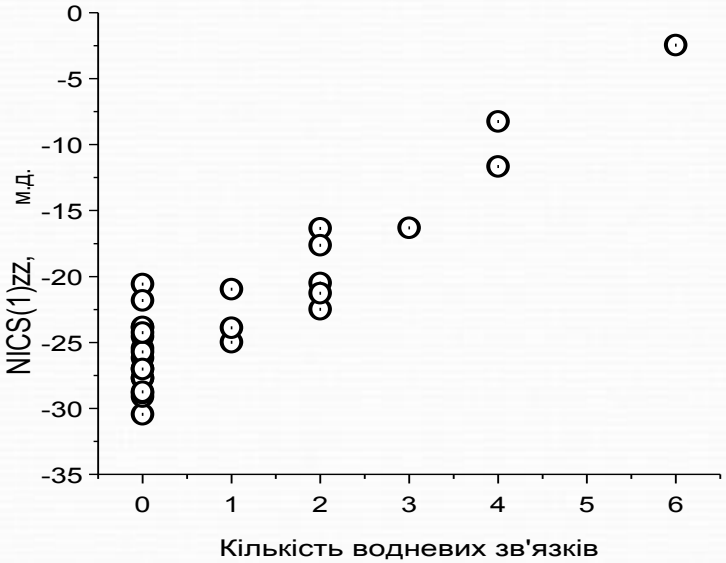
Внутрішньомолекулярні водневі зв’язки в полізаміщених нітроамінобензолах



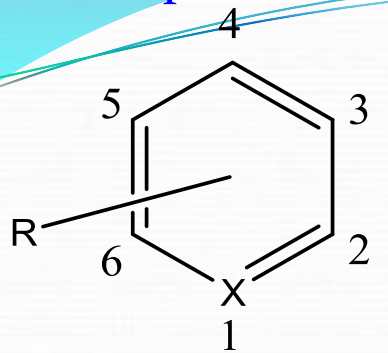
В полізаміщених похідних бензолу найголовнішим фактором, що визначає зміни ароматичності і гнучкості, є кількість резонансно-посилених внутрішньомолекулярних водневих зв’язків між замісниками. Вони проявляють кооперативний ефект, що може призвести до сильного порушення ароматичного характеру циклу і збільшення його гнучкості аж до величин гнучкості циклогексену.







Ароматичність монозаміщених гетероциклічних аналогів бензолу



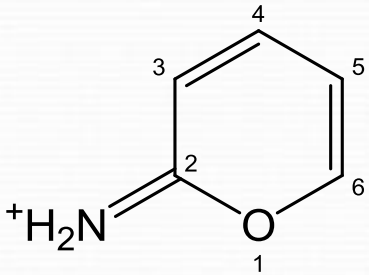
Пуш-пульний ефект в амінопохідних заряджених гетероциклів – найсильніша взаємодія, що визначає характер ароматичності циклу. Проте конформаційна гнучкість неароматичних кон'югованих пуш-пульних систем залишається доволі високою.

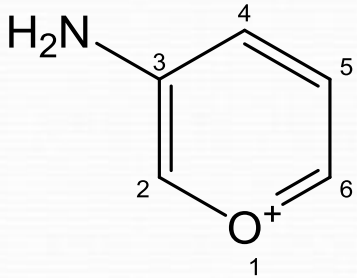
CH N O^+

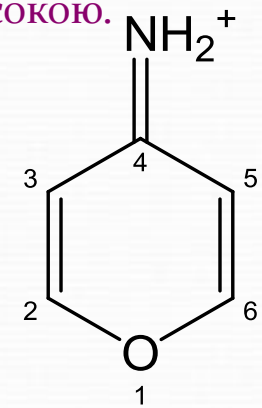
X = SiH P S^+

GeH As Se^+

R = NH_2 / NO_2







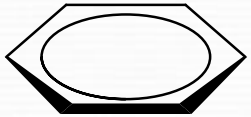
R	C-X, Å	C-N, Å	I_6, %	NICS(1)zz, p.p.m.	ASE, ккал/моль	ΔG [R], ккал/моль
2-NH_2	1.370	1.334	45.9	-15.33	10.5	1.1
3-NH_2	1.338	1.351	69.3	-22.02	29.5	12.5
4-NH_2	1.349	1.336	46.4	-16.02	15.2	0 [R]

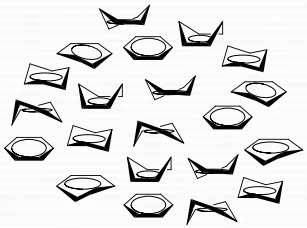
Структура амінопохідних катіонів пірилію, тіо- и селенопірилію повністю визначається ***пуш-пульним ефектом.***

В 2- і 4- амінопохідних є перенос заряду з гетероатома на аміногрупу, який супроводжується різким **зменшенням ароматичності** і **збільшенням відносної стабільності** молекули

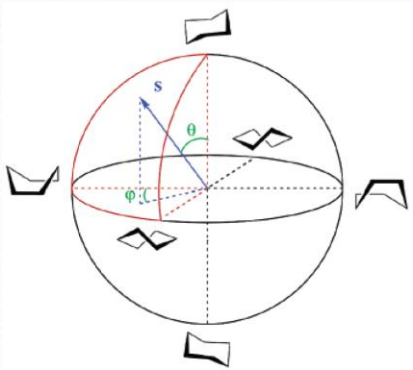
Конформаційна динаміка молекули бензолу

Методи молекулярної динаміки: суперпозиція **нерівноважних** ммоментальних конфігурацій



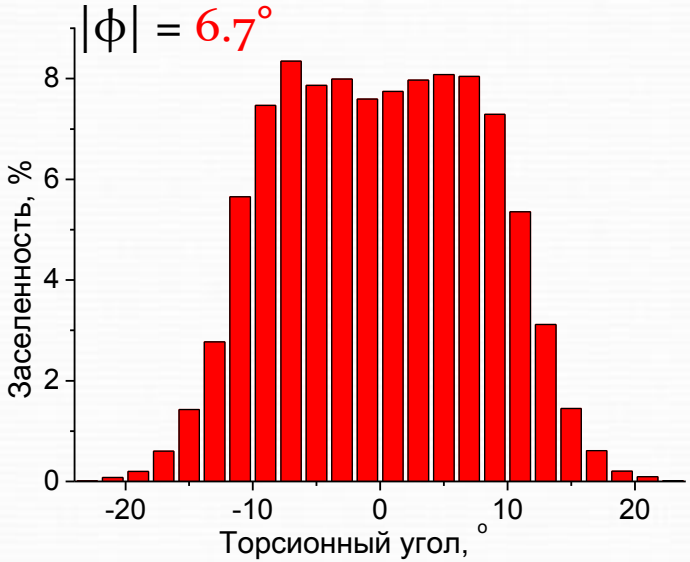


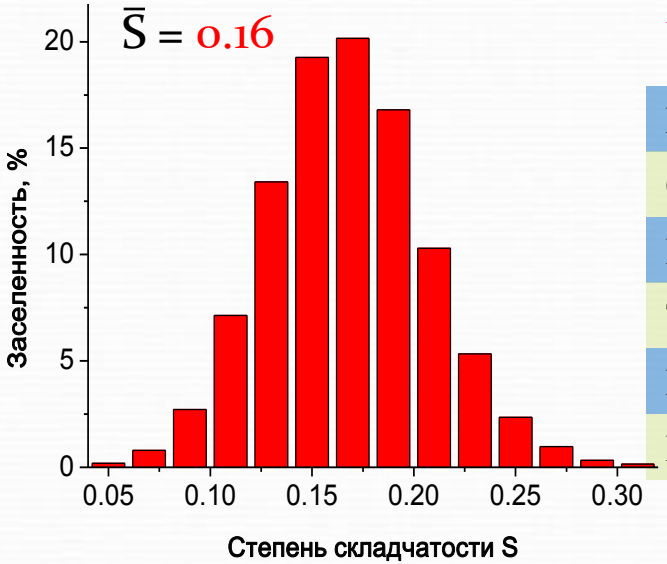
T = 298K



Ступень складчатості **S**
Полярний кут **θ**
Фазовий кут **ψ**

** Zefirov NS, Palyulin VA, Dashevskaya EE. Journal of Physical Organic Chemistry 1990, 3, 147–158.*





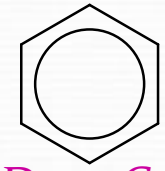
Конформація	%
Планарна	6.6
Софа	5.4
Ванна	24.7
Твіст-ванна	49.4
Крісло	1.6
Напівкрісло	12.3

Середнє значення торсіонних кутів в молекулі бензолу за кімнатної температури – нуль, як і в рівноважному стані, оскільки коливання симетричні відносно нуля. Проте з графіку розподілу видно, що його конформаційна гнучкість насправді висока, і середнє значення кутів за модулем складає 6.7. З аналізу параметрів складчастості випливає, що базові конформації бензолу у газовій фазі – це ванна і твіст-ванна, а зовсім не жорстка планарна конформація.

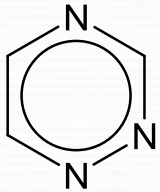
Конформаційна динаміка піримідину і 1,2,4-триазину

Конформаційна гнучкість азинів вища за конформаційну гнучкість бензолу за кімнатної температури, незважаючи на те, що бензол більш ароматичний. Дослідження в рівноважному стані дає протилежний результат. Ймовірна причина полягає в ентропійному факторі, що пов'язаний із порушенням симетрії молекули при деформації.

$C_{2v} \rightarrow C_1$



$D_{6h} \rightarrow C_1$



$C_s \rightarrow C_1$

Порушення ароматичності при вигибі циклу: $\Delta H > 0$

Бензол > піримідин > 1,2,4-триазин

Зміна ентропії системи при вигині циклу:

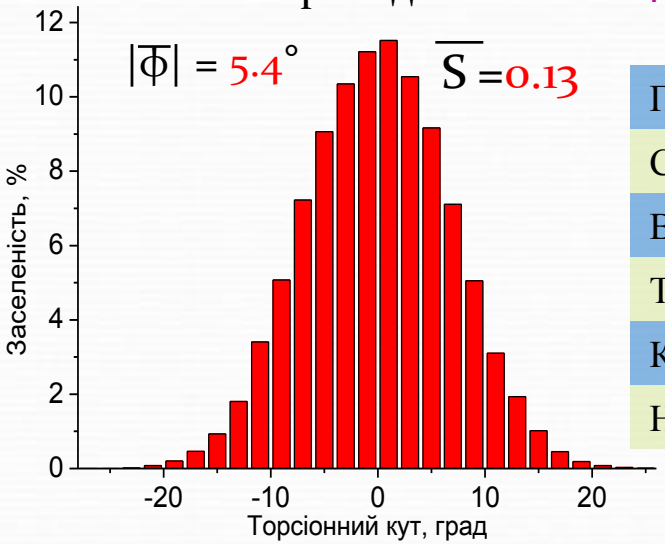
$\Delta S > 0$

Бензол >> піримідин > 1,2,4-триазин

Зміна енергії Гіббсу при вигині циклу:

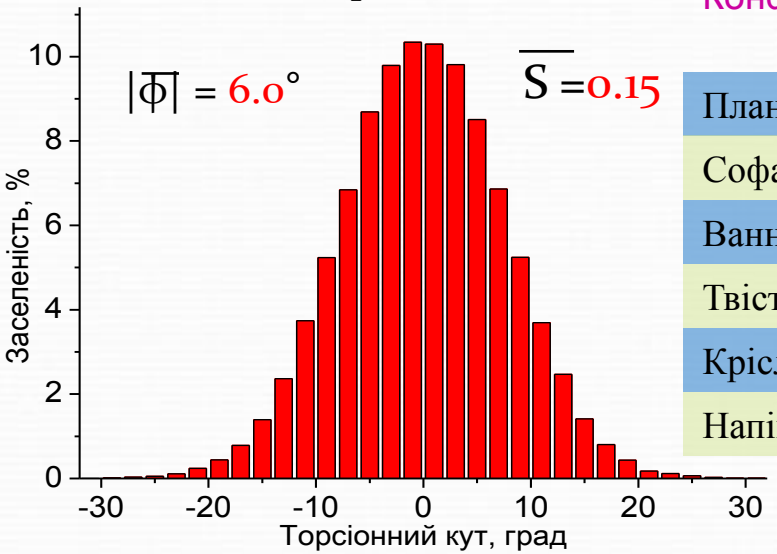
бензол	$\Delta G < 0$
піримідин	$\Delta G > 0$
1,2,4-триазин	$\Delta G > 0$

Піримідин



Конформація	%
Планарна	30.1
Софа	8.6
Ванна	12.5
Твіст-ванна	25.0
Крісло	3.7
Напівкрісло	20.1

1,2,4-триазин



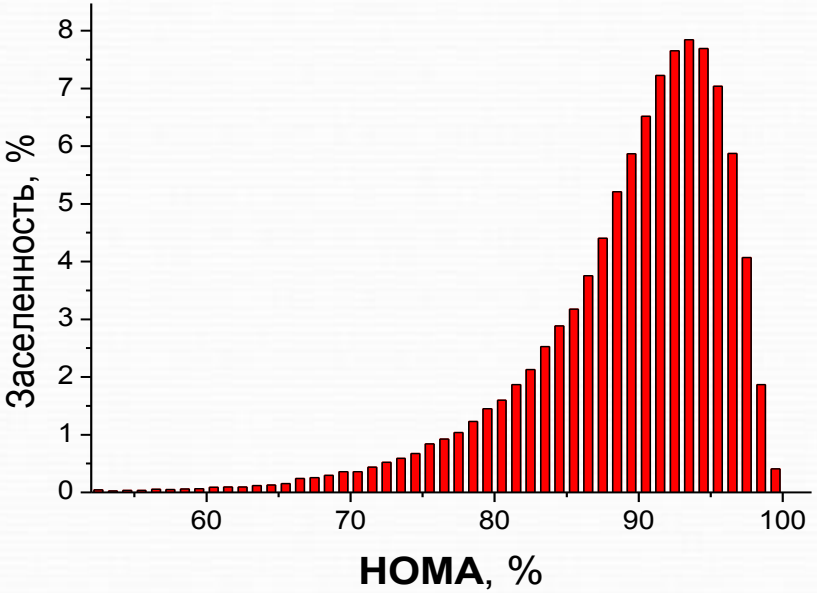
Конформація	%
Планарна	26.7
Софа	5.2
Ванна	18.7
Твіст-ванна	35.7
Крісло	1.5
Напівкрісло	12.2

Динамічна ароматичність шестичленних циклів

Індекси ароматичності в рівноважному стані

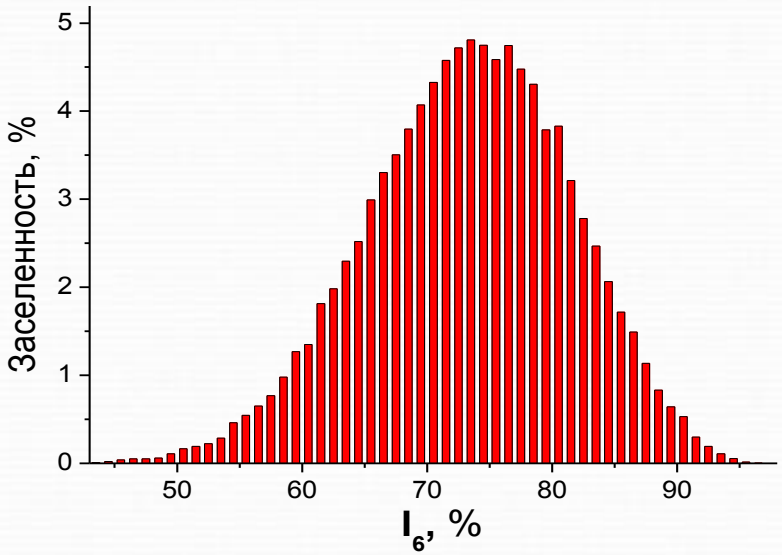
Індекс	C_6H_6	$C_4H_4N_2$	$C_3H_3N_3$
$NICS(1)_{zz}$	-30.45	-29.83	-28.71
I_6, %	100.00	97.40	88.18
HOMA,%	99.17	99.91	98.12

Розподіл за індексом HOMA



	C_6H_6	$C_4H_4N_2$	$C_3H_3N_3$
Діапазон	27..100	39..100	31..100
Середнє	**85±8**	**89±7**	**88±7**

Розподіл за індексом I6



	C_6H_6	$C_4H_4N_2$	$C_3H_3N_3$
Діапазон	54…98	46…98	37…96
Середнє	**81±6**	**78±7**	**73±8**

- Середні значення індексів в динамічному аналізі набагато нижчі, ніж в рівноважному стані
- В кожний момент часу достатньо велика частина молекул може бути класифікована як неароматичні

SUMMARY

1. Всі досліджені групи молекул виявляють високу структурну гнучкість, для більшості з них величина енергії деформації якісно узгоджується з іншими індексами ароматичності.
2. Динамічна гнучкість і циклів за кімнатної температури значно вища за статичну гнучкість в рівноважному стані, а їх ароматичність - нижче. Вплив ентропійного фактору призводить до того, що найбільш симетричні і ароматичні молекули, такі як бензол, демонструють найменшу заселеність планарної конформації і найбільше зниження ароматичності порівняно із менш симетричними азиновими циклами.
3. Наявність одного замісника в бензольному циклі незначно знижує його ароматичність, в той час як спільний вплив декількох замісників може значно порушити циклічну делокалізацію π-електронів за рахунок кооперативності внутрішньомолекулярних взаємодій, зокрема водневих зв'язків – аж до повної втрати ароматичного характеру бензольного циклу.
4. Заміна атому карбону в бензолі на гетероатом порушує делокалізацію більше ніж введення одного заміснику, проте всі шестичленні аналоги бензолу зберігають високий ступінь ароматичності і значну гнучкість. Вона залежить перш за все від атомного номеру гетероатому, окрім катіону пірилію, в якому висока полярність зв'язків С–О призводить до сильного порушення симетрії розподілу π-електронів.
5. Спільний вплив гетероатому і заміснику може призводити до втрати ароматичності циклу, в якому ключову роль грає пуш-пульна взаємодія між електронодонорними та електроноакцепторними групами. При цьому конформаційна гнучкість таких циклів залишається відносно високою.
6. Зміна розміру циклу найбільш суттєвим чином впливає на ароматичність та конформаційні властивості: гнучкість циклопентадієніл-аніону вдвічі нижча за гнучкість бензолу. Проте, введення гетероатому в п'ятичленний цикл може змінювати його ароматичність в дуже широкому діапазоні при збереженні формально однакової кількості π-електронів. В цілому, стабільність кон'югованої системи п'ятичленних циклів відносно наявності гетероатому дуже невелика.

Статті за темою роботи

1. Shishkin OV, Omelchenko IV, Krasovska MV, Zubatyuk RI, Gorb L, Leszczynski J (**2006**). «Aromaticity of monosubstituted derivatives of benzene. The application of out-of-plane ring deformation energy for a quantitative description of aromaticity». ***Journal of Molecular Structure***, *791*(1-3), pp. 158–164.
2. Omelchenko IV, Shishkin OV, Gorb L, Leszczynski J, Fias S, Bultinck P. (**2011**). «Aromaticity in heterocyclic analogues of benzene: comprehensive analysis of structural aspects, electron delocalization and magnetic characteristics». ***Physical Chemistry Chemical Physics***, *13*(46), pp. 20536–48.
3. Shishkin OV, Dopieralski P, Omelchenko IV, Gorb L, Latajka Z, Leszczynski J. (**2011**). «Dynamical Nonplanarity of Benzene. Evidences from the Car–Parrinello Molecular Dynamics Study». ***The Journal of Physical Chemistry Letters***, *2*(22), pp. 2881–2884.
4. Omelchenko IV, Shishkin OV, Gorb L, Hill FC, Leszczynski J. (**2012**). «Properties, aromaticity, and substituents effects in poly nitro- and amino-substituted benzenes». ***Structural Chemistry***, *23*(5), pp. 1585–1597.
5. Shishkin OV, Dopieralski P, Omelchenko IV, Gorb L, Latajka Z, Leszczynski J. (**2013**). «Entropy versus aromaticity in the conformational dynamics of aromatic rings». ***Journal of Molecular Modeling***, *19*(10), pp. 4073–7.
6. Omelchenko IV, Shishkin OV, Gorb L, Hill FC, Leszczynski J. (**2013**). «Substituent effects and aromaticity of six-membered heterocycles». ***Structural Chemistry***, *24*(2), pp. 25–733.
7. Omelchenko IV, Shishkin OV, Gorb L, Leszczynski J. (**2016**). «Aromaticity and conformational flexibility of five-membered monoheterocycles: pyrrole-like and thiophene-like structures». ***Structural Chemistry***, *27*(1), pp. 101–109.

Профіль автора у Scopus: http://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=54385743400

Профіль автора у Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?user=e-kYPOoAAAAJ&hl=en