**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ**

**Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс**

**«Інститут монокристалів»**

Цикл наукових праць

**на здобуття щорічної премії Президента України
для молодих вчених**

# **АРОМАТИЧНІСТЬ ТА КОНФОРМАЦІЙНА ГНУЧКІСТЬ ШЕСТИЧЛЕННИХ ЦИКЛІВ: ВПЛИВ ГЕТЕРОАТОМІВ І ЗАМІСНИКІВ**

|  |  |
| --- | --- |
| **ОМЕЛЬЧЕНКО Ірина Владиславівна**– | кандидат хімічних наук, в. о. молодшого наукового співробітника ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

**Реферат**

**2016**

**Мета дослідження.** Всі роботи, що об’єднані у цикл, виконані в рамках реалізації єдиної мети – систематичного вивчення зв’язку між структурою ароматичної сполуки та ступенем ароматичності і конформаційної гнучкості циклу. Фокус поточного дослідження зосереджений на шестичленних циклах. В рамках цієї мети вирішувались такі наукові завдання:

* аналіз змін ароматичності і характеристик внутрішньомолекулярних взаємодій в ряду шестичленних моногетероциклів в залежності від природи гетероатома;
* вивчення впливу замісників в ароматичному циклі на ступінь ароматичності і конформаційну гнучкість бензольного кільця та його моногетероциклічних аналогів;
* встановлення взаємозв'язку між ароматичністю і конформаційної гнучкістю.

**Актуальність роботи**. Ароматичність є однією з фундаментальних концепцій сучасної органічної хімії. Вона широко використовується для класифікації, описання та передбачення властивостей цілого класу органічних і деяких неорганічних молекул. Ароматичні цикли входять до складу багатьох біологічно активних природних сполук та ліків, а також більшості оптичних матеріалів (барвників, люмінофорів і т.д.), багатьох органічних полімерів, енергетичних сполук та інших важливих функціональних матеріалів. В той же час саме визначення поняття ароматичності є дискусійним. Незважаючи на різноманітність досліджень, присвячених методам кількісної оцінки ароматичності, не існує єдиного загальноприйнятого способу її визначення. Результати, отримані за допомогою нових теоретичних методів з використанням квантово-хімічних розрахунків, змушують розглядати концепцію ароматичності як комплексне явище, відходячи з встановлених у 60-х роках ХХ сторіччя класичних визначень. Зокрема вимагає перегляду уявлення про те, що будь-який ароматичний цикл має бути планарним. У деяких сполуках (наприклад, у фулеренах та стерично напружених *пара*-циклофанах) наявність ароматичної стабілізації непланарних циклів було доведено, однак це питання систематично не вивчалось, незважаючи на його важливість для розуміння феномену ароматичності.

Застосування сучасних теоретичних методів особливо актуально для вивчення природи впливу замісників на ароматичність. Чимало нових експериментальних і розрахункових результатів не вписуються у класичну концепцію ефектів замісників. Окремі роботи у цій області побудовані на вибірковому аналізі добре відомих сполук, проте це не прояснює загальної картини. Видається особливо важливим розширити цю область досліджень за рахунок сполук, експериментальне вивчення яких ускладнене. Це може виявити невідомі раніше закономірності зміни ароматичності, систематизувати характер впливу замісників різної природи, і сприяти більш точному прогностичному моделюванню властивостей малодосліджених сполук. Особливо актуальними можуть бути дані для заміщених гетероциклів, в яких вплив гетероатомів і сильних електронодонорних або акцепторних груп може бути протилежним.

**Наукова новизна.** У циклі робіт вперше:

* проведено всебічне вивчення ароматичності шестичленних гетероциклів, що містять гетероатоми II-IV періодів (IV-VI груп), за допомогою індексів ароматичності різної природи;
* досліджено вплив широкого кола замісників на ступінь ароматичності бензольного кільця;
* виявлена критична роль внутрішньомолекулярних водневих зв'язків в зниженні ароматичності полізаміщених бензолів з нітро- і аміногрупами;
* продемонстрована істотна відмінність впливу замісників на ступінь ароматичності циклу в бензолі і його гетероциклічних аналогах;
* досліджено взаємозв'язок між енергією деформації циклу і ступенем його ароматичності для різних класів сполук;
* вивчена структурна динаміка ізольованих молекул бензолу та деяких азинів та її вплив на конформаційні характеристики і ступінь ароматичності циклічної кон'югованої системи.

**Практичне значення.** Одержані результати створюють основу для побудування прогностичних моделей зміни різноманітних фізико-хімічних властивостей шестичленних ароматичних циклів в залежності від їх елементного складу та структурного оточення. Новітні підходи з використанням методів молекулярної динаміки дозволяють прогнозувати конформаційні характеристики таких циклів за кімнатної температури, а також пов’язані з ними спектральні характеристики. Отримані в ході дослідження кількісні фізико-хімічні параметри можуть бути застосовані для уточнення силових полів класичної молекулярної динаміки, які використовуються для моделювання структури та динаміки різних біологічних систем і практично важливих матеріалів. Окрім того, робота має важливе значення для викладання основ органічної хімії в програмах вищих навчальних закладів, оскільки суттєвим чином змінює класичні уявлення про природу ароматичності, її роль в енергетичній стабілізації циклів, характер впливу гетероатомів і замісників, та гнучкість ароматичніх циклів.

**Стислий зміст роботи.** В ході роботи вивчалися перш за все кількісні індекси ароматичності, енергії деформації циклів, характеристики внутрішньомолекулярних взаємодій молекулярних систем – бензолу, монозаміщених похідних бензолу з різними замісниками, полізаміщених похідних бензолу з нітро- і аміногрупами, і монозаміщених моногетероциклічних аналогів бензолу з нітро- і аміногрупами. Робота виконувалася переважно з використанням неемпіричних квантово-хімічних методів у рамках наближень MP2, DFT, Хартрі-Фока з базисним наборами cc-pVDZ, aug-cc-pVDZ, cc-pVTZ. Оцінка конфірмаційних характеристик здійснювалася шляхом (а) сканування поверхні потенційної енергії за ендоциклічними кутами та (б) молекулярно-динамічного моделювання методом Кара-Паррінелло (CPMD), в рамках якого конформаційна динаміка циклів вивчалася із застосуванням параметрів складчастості Палюліна – Зефірова. Аналіз внутрішньомолекулярних взаємодій проводився в рамках теорії Бейдера "Атоми в молекулах", теорії натуральних зв'язуючих орбіталей, і за допомогою аналізу циклічних струмів в ароматичному кільці.

**Вплив гетероатомів на ароматичність шестичленних циклів**. Всі розглянуті шестичленні гетероцикли загальної формули С5H5X (де X = СH, SiH, GeH, N, P, As, O+, S+, Se+) є планарними в основному стані, і проявляють високий ступень ароматичності, навіть молекули сила- і гермабензолу, що є термодинамічно нестійкими. В цілому, величина ароматичності спадає із збільшенням порядкового номера гетероатома в рамках однієї групи періодичної системи, окрім катіона пірилію, ароматичність якого нижча, ніж для тіо- і селенопірилію. Ароматичність бензолу і піридину значно вища за ароматичність інших гетероциклів.

Зміни енергії деформації (KE) молекул в залежності від порядкового номера гетероатома повністю узгоджуються з іншими індексами ароматичності, за виключенням катіона пірилію, енергія деформації якого є того ж порядку, що і бензолу та піридину. В цілому конформаційна гнучкість всіх гетероциклів є досить високою. Зміна величини ендоциклічного торсійного кута на ±15º призводить до підвищення загальної енергії молекули менш ніж на 2 ккал/моль. Виходячи з оцінки заселеності коливальних рівнів, можна припустити, що тільки 68-85% молекул є планарними при кімнатній температурі.

При детальному аналізі ряду кореляцій було виявлено, що катіон пірилію не тільки відрізняється низькою ароматичністю, але і є винятком із практично всіх кореляцій. Після виключення його зі статистики як точки дисбалансу було знайдено статистично значимі кореляції між парами індексів NICS(1)zz – I6 та ASE – KE (коефіцієнти кореляцій 0.98 і 0.74). Таким чином, ароматичність шестичленних моногетероциклів є багатовимірним явищем, як і у випадку багатьох інших класів сполук.

Оскільки ароматичність пов'язують із кільцевим струмом π-електронів, їх прямий розрахунок дозволяє детальніше вивчити характер делокалізації в молекулах. Розрахунок струму в площині, паралельній площині циклу і віддаленої від неї на відстань 1 бор показав, що ступінь ароматичності якісно узгоджується із ступенем асиметрії струму, незважаючи на характер цієї асиметрії – ущільнення в області гетероатома, як у катіоні пірилію, чи розрідження, як у арсено- та гермабензолу. На поверхні, що приблизно повторює поверхню постійної електронної густини, в жодній молекулі не знайдено переривання кільцевих струмів, що узгоджується з їх високою ароматичністю (рис. 1).

Рис. 1. Кільцеві струми в молекулі гермабензолу

**Конформаційна динаміка і ароматичність бензолу і азинів**. Симуляція ізольованою молекули бензолу методом Кара-Паррінелло показала, що усереднені за загальним часом геометричні параметри близькі до розрахованих неемпіричними методами. Однак область, в якій варіюються торсійні кути, виявилася істотно більшою, ніж можна було б очікувати з результатів сканування поверхні потенційної енергії бензолу: заселеність станів з ендоциклічними торсійними кутами в проміжку -10º...+10º залишається практично постійною, плавно знижуючись до нулю в проміжку ±10º...±22º (рис. 2). При цьому середня по модулю величина ендоциклічних торсійних кутів становить 6.7º.

Рис. 2. Розподіл за величиною торсійного кута в молекулі бензолу

Для більш інформативного опису конформаційної динаміки бензолу були використані параметри складчастості циклу за Палюліним і Зефіровим. Їх значення продемонстрували надзвичайно низьку заселеність планарної геометрії – всього 6.6%. Середня величина ступеня складчастості дорівнює 0.16, що відповідає приблизним значенням ендоциклічних торсійних кутів ±10º Домінуючими конформаціями є твіст-ванна та ванна, сумарна заселеність яких перевищує 60%. Це узгоджується з результатами коливального аналізу для рівноважної геометрії, в якій форма найнижчої коливальної моди відповідає також деформації типу ванна. Заселеність дзеркально-симетричних конформацій однакова, тому усереднена геометрія циклу – планарна.

Аналогічний аналіз молекулярно-динамічних даних був виконаний також для молекул піримідину і 1,2,4-триазину. Заселеність планарної геометрії складає 30.1% для піримідину і 26.7% для 1,2,4-триазину, що значно вище за аналогічні значення в молекулі бензолу; середній ступінь складчастості – відповідно 0.13 і 0.14. Зміна заселеності плоскої геометрії циклу в цілому узгоджується з порядком симетрії основного стану. Таким чином, конформаційна динаміка досліджених шестичленних ароматичних циклів визначається двома основними факторами: зростання ентальпії при порушенні планарності циклу, яке корелює зі зниженням ароматичності, компенсується зростанням ентропії, яке корелює з порушенням симетрії молекули.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|   | бензол | піримідин | 1,2,4-триазин |
| **I6** |
| Діапазон | 54…98 | 46…98 | 37…96 |
| Середнє | 81±6 | 78±7 | 73±8 |
| **HOMA** |
| Діапазон | 27..100 | 39..100 | 31..100 |
| Середнє | 85±8 | 89±7 | 88±7 |

 Також був проведений аналіз геометричних параметрів і ароматичності з молекулярно-динамічного моделювання. Розподіл заселеності конфігурацій за величиною структурних індексів I6 та HOMA відображає великі зміни ароматичності порівняно з оцінкою, що дається методами ab initio. Якщо індекси I6 для цих молекул в рівноважному стані дорівнюють відповідно 100%, 97% і 88%, а HOMA – 99%, 100% та 98%, то середні значення цих індексів з динамічного аналізу (табл. 1) є істотно нижчими, а змінюються вони в дуже широкому діапазоні. Чимала частина молекул в кожний момент є повністю неароматичною. Таким чином, всі ці три молекули, що за класичних уявлень є високоароматичними, опиняються в області сполук із середніми значеннями індексів. Це є приводом для перегляду кількісних критеріїв ароматичності з врахуванням динамічних коливань молекул.

Таблиця 1. Параметри індексів I6 та HOMA

**Ароматичність монозаміщених похідних бензолу**. Аналіз індексів ароматичності 14 монозаміщених похідних бензолу показав, що в цілому ступінь впливу замісника вельми невелика (максимальне відхилення становить 13%). Бензольне кільце в усіх молекулах має значну конформаційну гнучкість, яка в цілому узгоджується зі ступенем ароматичності. Величина енергії деформації кількісно корелює із індексом NICS (R = 0.97), в той час як структурні індекси I6 та HOMA корелюють між собою (R = 0.75), але не з іншими індексами. Як і у випадку гетероциклічних аналогів бензолу, можна констатувати багатовимірність явища ароматичності.

Замісники, що характеризуються донорним електронним ефектом, порушують ароматичність сильніше, ніж акцепторні. При цьому в рамках кожної з цих підгруп величина константи замісника (σ+ або σ–) корелює з енергією деформації (R дорівнює 0.83 для донорних і 0.91 для акцепторних замісників), а отже – і зі ступенем ароматичності.

**Ароматичність та конкурентні внутрішньомолекулярні взаємодії в полізаміщених нітроамінобензолах**. Розраховані геометричні і енергетичні параметри, індекси ароматичності та енергії деформації для серії похідних бензолу з різною кількістю і розташуванням нітро- і амінозамісників, що характеризуються сильними електронними ефектами (π-акцепторним і π-донорним, відповідно. Вплив декількох замісників на молекулярну структуру і ароматичність бензольного циклу в гомозаміщених молекулах невеликий і добре узгоджується з моделлю індуктивної поляризації електронної системи. Натомість дослідження ізомерних нітроанілінів показало, що ароматичність *орто*-ізомеру суттєво нижча за ароматичність *мета*- та *пара*-ізомерів (індекс HOMA дорівнює 82%, 88% і 92% відповідно). Такі зміни не узгоджуються з загальноприйнятною моделлю сукупного впливу π-донорного і π-акцепторного замісників, що передбачає пуш-пульну взаємодію з переносом заряду через π-систему в *орто*- і *пара*-ізомері, на відміну від *мета*-ізомеру. Аналіз розподілу електронної густини методами AIM показав наявність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку N–H…O в *орто*-іозмері між сусідніми замісниками. Цей зв'язок є ймовірно резонансно-посиленим і залучає π-електрони циклу, що пояснює зниження його ароматичності (рис.3).

Рис. 3. Канонічні резонансні структури *орто*-нітроаніліну

Аналіз характеристик водневих зв'язків показав, що відстань N–H…O–N скорочується від 1.957 Å у *орто*-нітроаніліні до 1.703 Å в триамінотринітробензолі. З рис. 4 можна побачити, що сумарна енергія водневих зв'язків в молекулі, оцінена за формулою Еспінози, зростає нелінійно. В перерахунку на один зв'язок вона збільшується від 8 до 14 ккал/моль. Це є ознакою наявності кооперативного ефекту для великої кількості зв'язків. Утворення одного водневого зв'язку порушує спряження в ароматичному циклі, що сприяє участі π-електронів ароматичної системи в резонансному посиленні кожного наступного зв'язку. Також це зменшує ароматичність і таким чином сприяє збільшенню чутливості π-системи бензольного кільця до інших електронних ефектів різноманітної природи. Для молекул з трьома і більше водневими зв'язками характерна деяка непланарність бензольного кільця в основному стані (торсійні кути становлять 1º – 5º) і дуже низьке значення енергій деформації (0.6 – 3.7 ккал/моль), що узгоджується з їх низькою ароматичністю.

Молекула TATB за всіма індексами є неароматичною. Сумарна енергія водневих зв'язків в ній сягає 87 ккал/моль, що значно перевищує енергію ароматичної стабілізації бензольного кільця (близько 36 ккал/моль). Структуру TATB можна розглядати як перехідну між похідними бензолу і циклогексану, з великим внеском радіален-подібних резонансних структур

Рис. 4. Залежність сумарної енергії внутрішньомолекулярних водневих зв’язків від їх кількості

**Вплив замісників на ароматичність моногетероциклічних аналогів бензолу.** Були розраховані індекси ароматичності і геометричні параметри монозаміщених нітро- і аміногрупами моногетероциклічних аналогів бензолу. Тенденції щодо більш вираженого впливу донорних замісників на порівняння з акцепторними підтверджуються і в цьому випадку. На відміну від нітроамінопохідних бензолу, найбільш суттєвим фактором, що впливає на характеристики молекул, є пуш-пульний ефект в амінопохідних гетероциклів з електронегативними гетероатомами (N, O+, S+, Se+), особливо із зарядженими. Він включає перенесення позитивного заряду з гетероциклу на аміногрупу і резонансну поляризацію π-системи циклу. Цей ефект аналогічний пуш-пульній взаємодії π-донорного і π-акцепторного замісників, розташованих в *орто*- або *пара*-положеннях. Він проявляється у зниженні ароматичності та змінах молекулярної геометрії за хіноїдним типом: так, індекси ароматичності у 2- і 4-амінопохідних таких гетероциклів значно менші за 3-амінопохідні, зв'язки С–NH2 в них виражено коротші, а С(2)–X – довші. Найбільш вираженою ця тенденція є в амінопохідних катіона пірилію – циклу з найбільш електронегативним гетероатомом (Рис. 5).

При тому, що енергія ароматичної стабілізації ASE (як і інші індекси ароматичності) у 3-амінопохідних вища, загальна стабільність цих ізомерів нижча. Так, різниця їх енергій Гіббса з 2- та 4-ізомерами становить 10 – 11 ккал/моль для амінопохідних пірилію, 4 – 5 та 3 – 5 ккал/моль для похідних, відповідно, тіо- і селенопірилію, та 3 – 5 ккал/моль для похідних піридину. При цьому різниця в енергіях між ізомерними амінопохідними всіх інших гетероциклів та всіма ізомерними нітропохідними не перевищує 2 ккал/моль. Таким чином, у деяких заміщених гетероциклічних аналогах бензолу ароматичність є дестабілізуючим фактором, що принциповим чином суперечить класичним уявленням про енергетичну стабілізацію ароматичних сполук.

Рис. 5. Пуш-пульний ефект в катіонах 2- та 4-амінопірилію.

**Висновки**. В результаті досліджень сучасними квантово-хімічними методами бензолу, його гетероциклічних аналогів та їх похідних були виявлені такі фундаментальні закономірності зміни ароматичності та конформаційної гнучкості шестичленних циклів:

* Всім дослідженим циклам притаманна висока структурна гнучкість, а величина енергії деформації якісно узгоджується з іншими індексами ароматичності. Для монозаміщених похідних бензолу та його моногетероциклічних аналогів знайдена також кількісна кореляція енергії деформації з окремими індексами ароматичності.
* Заміна атома карбону в бензольному кільці на гетероатом порушує циклічну π-делокалізацію, однак всі досліджені моногетероциклічні аналоги бензолу зберігають високий ступінь ароматичності. Вона знижується зі збільшенням атомного номера гетероатома, за винятком катіона пірилію, в якому висока полярністю зв'язків С–О призводить до сильного порушення симетрії розподілу π-електронів.
* Введення одного замісника в бензольне кільце спричиняє незначне зниження його ароматичності, при цьому вплив електронодонорних замісників є суттєвішим, ніж електроноакцепторних. Енергія деформації циклу в цьому випадку кількісно узгоджується з величинами констант замісників.
* Спільний вплив декількох замісників (нітро- та аміногруп) може привести до значного порушення циклічної делокалізації в бензольному кільці за рахунок кооперативного ефекту резонансно-підсилених внутрішньомолекулярних водневих зв'язків N–H...O, аж до повної втрати ароматичного характеру циклу. Спільний вплив гетероатома та замісника також може істотно знижувати ароматичність шестичленного циклу, але в цьому випадку ключову роль відіграє пуш-пульна взаємодія електронодонорних замісників та електроноакцепторних гетероатомів за участю всієї π-електронної системи циклу.
* Гнучкість ароматичних циклів за кімнатної температури (за даними молекулярно-динамічного моделювання) значно вища, а їх ароматичність – значно нижча, ніж розрахована в рівноважному стані при 0 К. Вплив ентропійного фактора на високосиметричну молекулу бензолу сильніший, ніж на менш симетричні молекули його гетероциклічних аналогів, що зумовлює значно нижчу заселеність планарної конформації бензольного циклу, а також більше зниження його ароматичності за кімнатної температури, порівняно з піримідиновим та триазиновим циклами.

**Публікації**. І. В. Омельченко є автором 48 наукових праць, опублікованих у 2006 – 2016 рр., серед яких 34 статті в міжнародних наукових виданнях, що включені в наукометричну базу Scopus, та 12 тез доповідей на українських та міжнародних наукових конференціях. Сумарна кількість цитувань складає 130, h-індекс автора дорівнює 6. До циклу робіт «Ароматичність та конформаційна гнучкість шестичленних циклів: вплив гетероатомів і замісників» увійшли 14 публікацій, зокрема 6 статей в міжнародних виданнях з імпакт-фактором від 1.47 до 6.75, та 8 тез доповідей (опубліковані у 2006 – 2013 рр). Сумарна кількість цитування цих робіт складає 69, їх вибірковий h-індекс дорівнює 4.