

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ**

**Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс  
«Інститут монокристалів»**

**Цикл наукових праць  
на здобуття щорічної премії Президента України  
для молодих вчених**

**КОНФОРМАЦІЙНА ГНУЧКІСТЬ ЦИКЛІВ ЯК НОВИЙ ВИМІР  
АРОМАТИЧНОСТІ: РОЛЬ СТРУКТУРНИХ ФАКТОРІВ**

**ОМЕЛЬЧЕНКО Ірина  
Владиславівна**

кандидат хімічних наук, в. о. молодшого  
наукового співробітника ДНУ «НТК  
«Інститут монокристалів» НАН України

**Реферат**

**2017**

**Мета дослідження.** Всі роботи, що об'єднані у цикл, виконані в рамках реалізації єдиної мети – систематичного вивчення впливу базових структурних факторів, таких як розмір циклу, наявність гетероатомів та замісників, на співвідношення ароматичності і конформаційної гнучкості ненасичених циклів. В рамках цієї мети вирішувались такі основні наукові завдання:

- аналіз змін ароматичності і характеристик внутрішньомолекулярних взаємодій в ряду п'ятичленних і шестичленних моногетероциклів в залежності від природи і електронної будови гетероатома;
- вивчення впливу кількості, положення, і будови замісників на ступінь ароматичності і конформаційну гнучкість бензольного кільця та його моногетероциклічних аналогів;
- дослідження конформаційних властивостей циклів та їх структурної ароматичності в нерівноважних станах;
- встановлення взаємозв'язку між ароматичністю і конформаційною гнучкістю у різних групах сполук.

**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 п'ятичленних та шестичленних гетероциклів, що містять гетероатоми II-IV періодів (IV-VI груп), за допомогою індексів ароматичності різної природи;
- встановлений критичний вплив різної електронної будови гетероароматичної групи на фізико-хімічні параметри п'ятичленних моногетероциклів;
- 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;
- продемонстрована відмінність між ефектами аналогічних замісників на кон'юговану систему бензолу і циклопентадієніл-аніону;
- досліджено взаємозв'язок між енергією деформації циклу і ступенем його ароматичності в рівноважному та нерівноважному станах;
- 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 моделювання структури та динаміки різних біологічних систем і практично важливих матеріалів. Окрім того, робота має важливе методичне 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 ароматичних циклів.

**Розвиток роботи з часу попереднього подання.** Частина матеріалів роботи подавалась на здобуття премії Президента для молодих вчених за 2016 рік під назвою «Ароматичність та конформаційна гнучкість шестичленних циклів: вплив гетероатомів та замісників». З часу попереднього подання робота була розширена та поглиблена. Випробувані на шестичленних гетероциклах методи були застосовані до вивчення ароматичності і конформаційної гнучкості серії п'ятичленних моногетероциклічних систем. Методологія дослідження була розширена за рахунок дослідження різних варіантів гетероароматичних груп, що мають різну кількість неподілених електронних пар та є аналогами різних широко використовуваних п'ятичленних ненасичених циклів. Результати дозволили переглянути висновки щодо найважливіших структурних факторів, які мають вплив на співвідношення ароматичності і гнучкості циклів, і суттєво доповнили загальне уявлення про вплив гетероатому на стабільність кон'югованих електронних систем.

**Стислий зміст роботи.** В ході роботи вивчалися перш за все кількісні індекси ароматичності, енергії деформації циклів, характеристики внутрішньомолекулярних взаємодій молекулярних систем – бензолу, циклопентадієніл-аніону, їх моногетероциклічних аналогів, монозаміщених похідних бензолу з різними замісниками, полізаміщених похідних бензолу з нітро- і аміногрупами, 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 набором cc-pVDZ, aug-cc-pVDZ, cc-pVTZ. Оцінка конформаційних 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 кільці.

**Конформаційна динаміка і ароматичність бензолу і азинів.** Симуляція ізольованою молекулою 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  $-10^{\circ} \dots +10^{\circ}$  залишається практично постійною, плавно знижуючись до нуля в проміжку  $\pm 10^{\circ} \dots \pm 22^{\circ}$  (рис. 1). При цьому середня по модулю величина ендоциклічних торсійних кутів становить  $6.7^{\circ}$ .

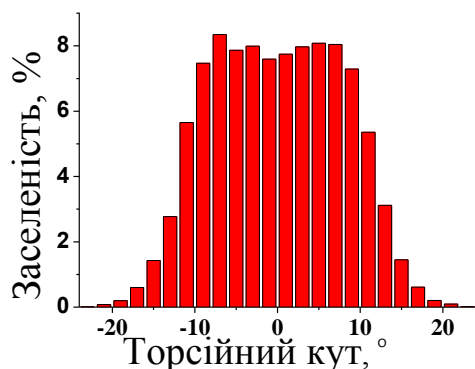


Рис. 1. Розподіл за величиною торсійного кута в молекулі бензолу

Визначення параметрів складчастості продемонструвало надзвичайно низьку заселеність планарної геометрії – всього 6.6%. Середня величина ступеня складчастості дорівнює 0.16, що відповідає приблизним значенням ендоциклічних торсійних кутів  $\pm 10^{\circ}$ . Домінуючими конформаціями є твіст-ванна та ванна. Це узгоджується з результатами коливального аналізу для рівноважної геометрії.

Заселеність дзеркально-симетричних конформацій однакова, тому усереднена геометрія циклу – планарна.

	бензол	піримідин	1,2,4-триазин
<b>I<sub>6</sub></b>			
Діапазон	54...98	46...98	37...96
Середнє	81±6	78±7	73±8
<b>НОМА</b>			
Діапазон	27..100	39..100	31..100
Середнє	85±8	89±7	88±7

Таблиця 1. Параметри індексів I<sub>6</sub> та НОМА

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.

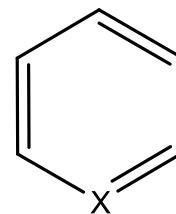
Зміна заселеності плоскої геометрії циклу в цілому узгоджується з порядком симетрії основного стану. Таким чином, конформаційна динаміка досліджених шестичленних ароматичних циклів визначається двома основними факторами: зростання ентальпії при порушенні планарності циклу, яке корелює зі зниженням ароматичності, компенсується зростанням ентропії, яке корелює з порушенням симетрії молекули.

Розподіл заселеності конфігурацій за величиною структурних індексів I<sub>6</sub> та НОМА відображає великі зміни ароматичності порівняно з оцінкою, що дається методами *ab initio*. Якщо індекси I<sub>6</sub> для цих молекул в рівноважному стані дорівнюють відповідно 100%, 97% і 88%, а НОМА – 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.

### Вплив гетероатомів на ароматичність шестичленних циклів.

Всі розглянуті шестичленні гетероцикли загальної формули  $C_5H_5X$  (де  $X = CH, SiH, GeH, N, P, As, O^+, S^+, Se^+$ ) 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 тію- і селенопірилію. Ароматичність бензолу і піридину значно вища за ароматичність інших гетероциклів.



Зміни енергії деформації ( $K_E$ ) 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  $\pm 15^\circ$  призводить до підвищення загальної енергії молекули менш ніж на 2 ккал/моль.

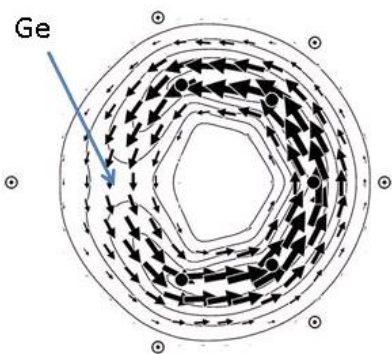
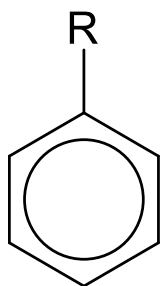


Рис. 2. Кільцеві струми в молекулі гермабензолу

Було знайдено статистично значимі кореляції між парами індексів  $NICS(1)_{zz} - I_6$  та  $ASE - K_E$  (коефіцієнти кореляцій 0.98 і 0.74). Таким чином, ароматичність шестичленних моногетероциклів є багатовимірним явищем, як і у випадку багатьох інших класів сполук.

Розрахунок кільцевих струмів 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. 2).



**Ароматичність монозаміщених похідних бензолу.** Аналіз індексів ароматичності 14 монозаміщених похідних бензолу показав, що в цілому ступінь впливу замісника вельми невелика (максимальне відхилення становить 13%). Бензоліне 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

I<sub>6</sub> та НОМА 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 ( $\sigma^+$  або  $\sigma^-$ ) 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

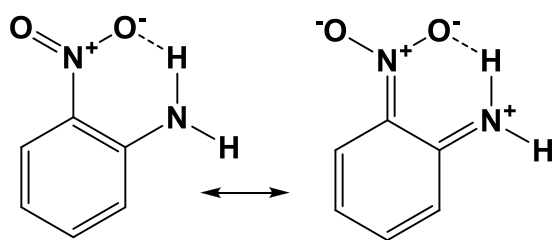


Рис. 3. Канонічні резонансні структури *орто*-нітроаніліну

параметри, індекси ароматичності та енергії деформації для серії похідних бензолу з різною кількістю і розташуванням нітро- і амінозамісників, що характеризуються сильними електронними ефектами ( $\pi$ -акцепторним і  $\pi$ -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 НОМА дорівнює 82%, 88% і 92% відповідно). Такі зміни не узгоджуються з загальноприйнятною моделлю сукупного впливу  $\pi$ -донорного і  $\pi$ -акцепторного замісників, що передбачає пуш-пульну взаємодію з

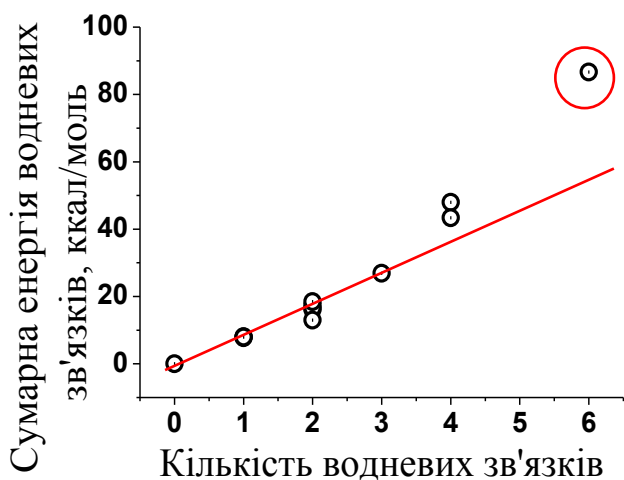


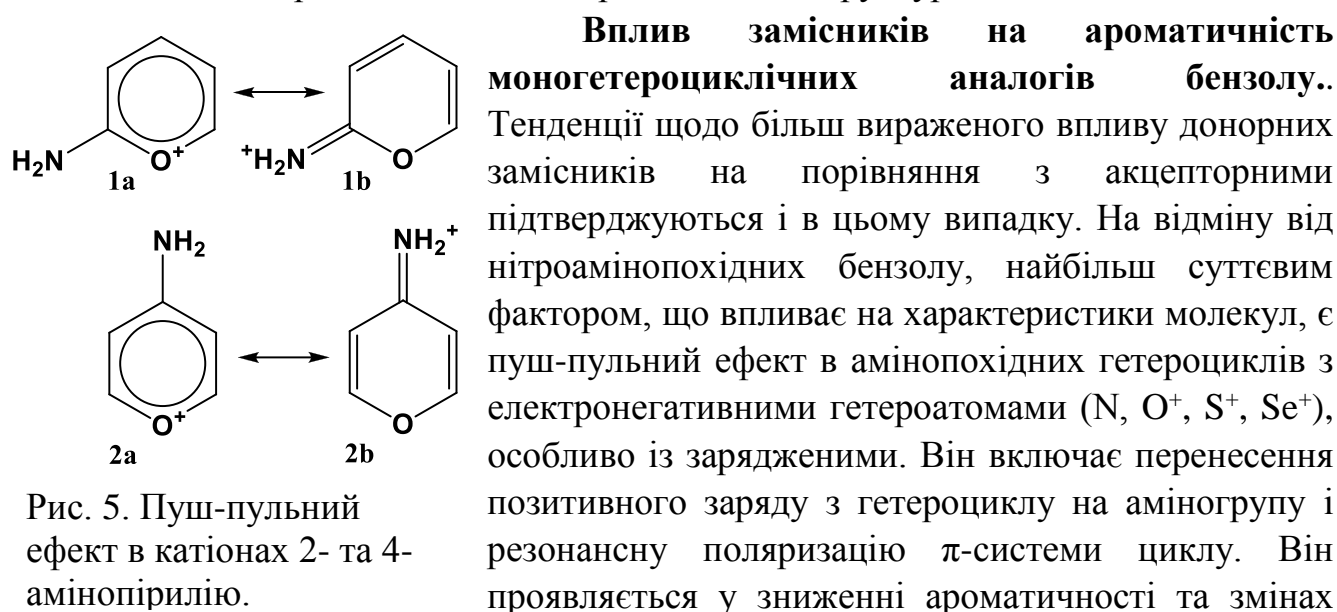
Рис. 4. Залежність сумарної енергії внутрішньомолекулярних водневих зв'язків від їх кількості

переносом заряду через  $\pi$ -систему в *орто*- і *пара*-ізомері, на відміну від *мета*-ізомеру. Аналіз розподілу електронної густини методами АІМ показав наявність водневого зв'язку N–H...O в *орто*-ізомері між сусідніми замісниками. Цей зв'язок є ймовірно резонансно-посиленим і залучає  $\pi$ -електрони циклу, що пояснює зниження його ароматичності (рис.3).

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

триаміотринітробензолі. 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  $\pi$ -електронів ароматичної системи в резонансному посиленні кожного наступного зв'язку. Також це зменшує ароматичність і таким чином сприяє збільшенню чутливості  $\pi$ -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  $1^\circ - 5^\circ$ ) і дуже низьке значення енергій деформації (0.6 – 3.7 ккал/моль), що узгоджується з їх низькою ароматичністю.

Молекула ТАТВ 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 ТАТВ можна розглядати як перехідну між похідними бензолу і циклогексану, з великим внеском радіален-подібних резонансних структур

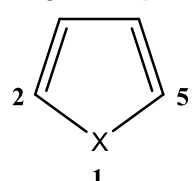


молекулярної геометрії за хіноїдним типом: так, індекси ароматичності у 2- і 4-амінопохідних таких гетероциклів значно менші за 3-амінопохідні, зв'язки C–NH<sub>2</sub> в них виражено коротші, а C(2)–X – довші. Найбільш вираженою ця тенденція є в амінопохідних катіона пірилію – циклу з найбільш електронегативним гетероатомом (Рис. 5).

При тому, що енергія ароматичної стабілізації ASE (як і інші індекси ароматичності) у 3-амінопохідних вища, загальна стабільність цих ізомерів нижча. Таким чином, у деяких заміщених гетероциклічних аналогах бензолу ароматичність є дестабілізуючим фактором, що принциповим чином суперечить класичним уявленням про енергетичну стабілізацію ароматичних сполук.



**Ароматичність та гнучкість п'ятичленних моногетероциклів.** Діапазон ступенів ароматичності і конформаційної гнучкості для серії моногетероциклічних аналогів цикlopентадієніл-аніону та тіофену значно ширший, ніж для шестичленних циклів з тими ж гетероатомами.

X with one LP				X with two LP's		
CH <sup>-</sup>	NH	OH <sup>+</sup>		C <sup>2-</sup>	N <sup>-</sup>	O
SiH <sup>-</sup>	PH	SH <sup>+</sup>		Si <sup>2-</sup>	P <sup>-</sup>	S
GeH <sup>-</sup>	AsH	SeH <sup>+</sup>		Ge <sup>2-</sup>	As <sup>-</sup>	Se

структурний індекс  $I_5$  варіюється від 3 до 100%, енергія стабілізації циклу від -1.6 до +24.6 ккал/моль, а енергія деформації – від -23.7 до +15.5 ккал/моль, причому остання цифра

вдвічі більша за енергію деформації бензолу. Деякі з циклів – структурних аналогів піролу із гетероатомом, що несе одну неподілену електронну пару – є непланарними і неароматичними в рівноважному стані (в той час як їх перехідний стан характеризується доволі високою ароматичністю). Закономірності зміни стабільності в залежності від гетероатому (рис. 6) суттєво відрізняються від таких для шестичленних циклів і сильно залежать від кількості електронних пар, що несе гетероатоматична група, а також від планарності циклу.

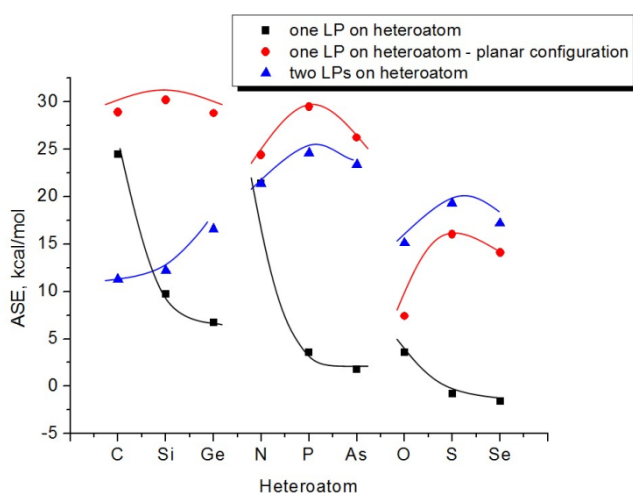


Рис. 6. Залежність енергії стабілізації циклу від типу гетероатому у різних групах п'ятичленних моногетероциклів (аналогі піролу, планарні аналогі піролу, і аналогі тіофену)

**Висновки.** В результаті досліджень сучасними квантово-хімічними методами серії ароматичних молекул були виявлені такі фундаментальні закономірності зміни ароматичності та конформаційної гнучкості циклів:

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  $\pi$ -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 замісника, 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 C–O призводить до сильного порушення симетрії розподілу  $\pi$ -електронів.
5. Спільний вплив гетероатому і замісника 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  $\pi$ -електронів. В цілому, стабільність кон'югованої системи п'ятичленних циклів відносно наявності гетероатому дуже невелика.

**Публікації.** І. В. Омельченко є автором 61 наукової праці, опублікованих у 2006 – 2017 рр., серед яких 46 статей (43 в міжнародних наукових виданнях, що включені в наукометричну базу Scopus), та 15 тез доповідей на українських та міжнародних наукових конференціях. Сумарна кількість цитувань складає 218, h-індекс автора дорівнює 7. До циклу робіт «Ароматичність та конформаційна гнучкість шестичленних циклів: вплив гетероатомів і замісників» увійшли 15 публікацій, зокрема 7 статей в міжнародних виданнях з імпаکت-фактором від 1.47 до 6.75, та 8 тез доповідей (опубліковані у 2006 – 2016 рр). Сумарна кількість цитування цих робіт складає 93.