

UNIVERSITATEA "POLITEHNICA" DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE CHIMIE INDUSTRIALĂ ȘI INGINERIA MEDIULUI

SINTEZA ȘI REACTIVITATEA
UNOR COMBINAȚII CARBONILICE
ALE COMPUȘILOR HETEROCICLICI
AROMATICI

Conducător științific
Prof. dr. Carol Csunderlik

Doctorand
Ing. Oana-Raluca Pop

2010

CUPRINS

	Introducere	3
1.	Date de literatură	5
1.1.	Structura și reactivitatea azolilor	5
1.1.1.	Reactivitatea azolilor	7
1.1.2.	Structura și reactivitatea benzazolilor	8
1.2.	Metode de obținere a formilazolilor	9
1.2.1.	Metode directe (Reacții de formilare)	10
1.2.2.	Metode indirecte	12
1.2.2.1.	Metode oxidative	13
1.2.2.2.	Metode hidrolitice	16
1.2.2.3.	Reacții de reducere electrochimică	20
1.2.3.	Obținerea intermediarilor azolici	20
1.2.3.1.	Sinteza derivaților benzimidazolici asistată de microunde	21
1.3.	Proprietățile alchidelor azolice	23
1.4.	Concluzii	24
1.5.	Metode cuanto-chimice în studiul proprietăților compușilor organici	25
1.6.	Metode de calcul în chimia computațională	26
1.6.1.	Metode semi-empirice	27
1.6.2.	Metode <i>ab initio</i>	29
1.6.3.	Metode DFT	31
1.7.	Aplicații ale metodelor cuanto-chimice	35
1.7.1.	Localizarea stării de tranziție a unei reacții chimice	35
1.7.2.	Estimarea și predicția reactivității	42
1.7.2.1.	Descriptori cuanto-chimici ai reactivității	42
1.7.3.	Predicția și cuantificarea caracterului aromatic	47
1.7.3.1.	Considerații teoretice privind aromaticitatea	48
1.7.3.2.	Cuantificarea aromaticității	49
1.8.	Concluzii	52
2.	Contribuții originale	53
2.1.	Metode de sinteză a 2-formil-benzimidazolului	53
2.1.1.	Sinteza derivaților benzimidazolici 2-substituiți	54
2.1.2.	Metode oxidative de obținere a 2-formil-benzimidazolului	55
2.1.3.	Metode hidrolitice de obținere a 2-formil-benzimidazolului	56
2.1.4.	Reactivitatea dihalogenometil-derivaților în reacția de hidroliză bazică	60

2.1.5.	Interpretarea rezultatelor	70
2.2.	Proprietățile azol-2-carboxaldehydelor	71
2.2.1.	Reacția semiaminalului ciclic cu amine secundare	71
2.2.2.	Interpretarea rezultatelor	73
2.3.	Studiul stărilor de tranziție ale adității nucleofile la 2-formil-azoli	74
2.3.1.	Analiza conformațională a 2-formil-azolilor	76
2.3.2.	Localizarea stărilor de tranziție	79
2.3.3.	Interpretarea rezultatelor	82
2.4.	Evaluarea aromaticității heterobenzenilor cu elemente din grupa a 15-a	83
2.4.1.	Stabilitatea heterobenzenilor	86
2.4.2.	Calculul entalpiei de formare prin metode <i>ab initio</i>	87
2.4.3.	Evaluarea caracterului aromatic al heterobenzenilor	89
2.4.3.1.	Indici magnetici	90
2.4.3.2.	Indici geometrici	94
2.4.4.	Interpretarea rezultatelor	98
3.	Partea experimentală și metode de calcul	100
3.1.	Tehnici analitice	100
3.2.	Sinteza derivaților benzimidazolici 2-substituiți	100
	Anexe spectre	107
3.3.	Anexe metode computaționale	115
3.3.1.	Anexe predicția reactivității	115
3.3.2.	Anexe studiul stărilor de tranziție	118
3.3.3.	Anexe evaluarea aromaticității heterobenzenilor	122
4.	Concluzii	127
	Bibliografie	130
	Listă lucrări	137

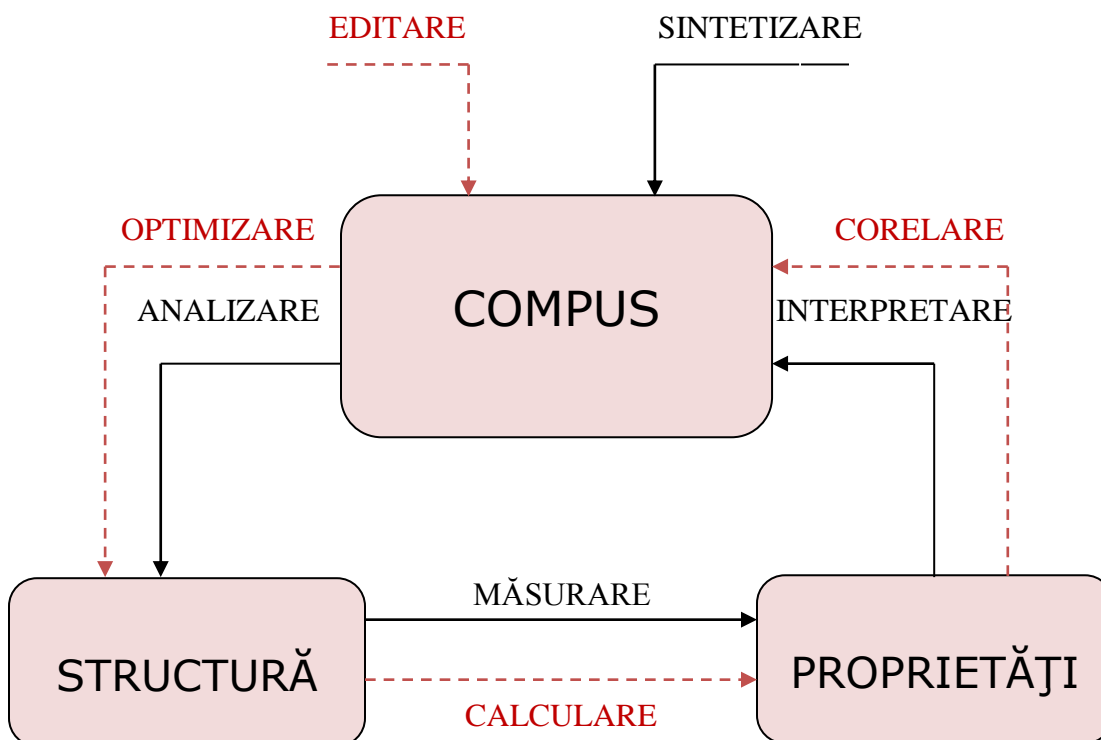
Introducere

Dezvoltarea rapidă a calculatoarelor a influențat și alte domenii ale științei, cum sunt fizica, biologia și îndeosebi chimia. Chimia computațională este considerată ca fiind un domeniu de intersecție al chimiei, matematicii și calculatoarelor, cu aplicații în soluționarea diverselor probleme din chimie.

Științele exacte (chimia, fizica și biologia) au beneficiat în ultimii 40 de ani de dezvoltarea unor metode numerice care să permită evaluarea unor proprietăți și compararea acestora cu rezultatele experimentale. Acest fapt se datorează implicării matematicilor în explicarea fenomenelor. Dintre cele trei științe menționate se consideră că fizica este știința primară, chimia este știința centrală, iar biologia este știința finală, unde primar, central și final trebuie văzute ca grade de complexitate a fenomenelor din domeniile respective [a]. Aceiași autori remarcă faptul că matematizarea este mai puternică în cazul fizicii, medie în cazul chimiei și mai puțin evidentă în cazul biologiei, dar lucrurile sunt oricum într-o evoluție permanentă. Evoluția nu ar fi posibilă fără implicarea tehnicii de calcul, care a cunoscut o dezvoltare extrem de rapidă, în ultimele decenii viteza de lucru a computerelor crescând de aproape 10^6 ori. Dar, fără a neglija importanța acestui fapt se poate spune că îmbunătățirile aduse algoritmilor de calcul, metodelor de lucru și aproximărilor folosite au contribuit într-o mai mare măsură la dezvoltarea chimiei cuantice. Sau, după cum consideră unii autori, „se poate face mai mult folosind cunoștințele de azi și computerele de acum 50 de ani decât folosind computerele de azi și metodele chimiei cuantice de acum 50 de ani” [b].

Domeniul chimiei computaționale prezintă o serie de avantaje: rezultatele se obțin într-un interval de timp mult mai mic comparativ cu cel necesar determinărilor experimentale; eficiență economică, deoarece se pot investiga compuși care sunt dificil de obținut sau sunt scumpi. De asemenea, oferă posibilitatea de a face predicții privind reactivitatea compușilor într-o anumită reacții înainte de punerea în practică a acesteia, oferind informații utile pentru o mai bună alegere a condițiilor de reacție.

O comparație între modul de lucru al chimiei computaționale și cel al chimiei experimentale este redată în Figura 1, subliniind diferențele dintre modul de abordare în cele două ramuri ale chimiei. Folosite împreună de un număr din ce în ce mai mare de chimiști, oferă posibilitatea unei mai bune înțelegeri a diverselor aspecte ale reacțiilor chimice, a reactivității și structurii compușilor organici. Informațiile obținute sunt complementare celor experimentale, computerele și software-urile corespunzătoare devenind instrumente din ce în ce mai folosite pentru determinarea proprietăților moleculelor cu un grad mare de acuratețe.



————— CHIMIE ORGANICĂ EXPERIMENTALĂ
 - - - - - CHIMIE COMPUTACIONALĂ

Figura 1. Abordarea relației Compus-Structură-Proprietăți din perspectiva chimiei experimentale, respectiv computaționale

În cadrul tezei de doctorat au fost studiați o serie de derivați și combinații carbonilice ale 1,3-azolilor. Au fost realizate atât determinări experimentale, cât și calcule cuantochimice privind reactivitatea derivaților azolici în reacția de hidroliză, caracterizarea structurii stării de tranziție a reacției de adiție nucleofilă la aldehydele azolice. De asemenea, prin intermediul metodelor computaționale au fost abordate aspecte ale stabilității și caracterului aromatic ale heterobenzenilor cu elemente din grupa a 15-a.

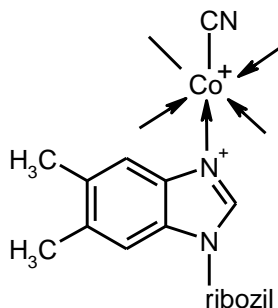
-
- a. Trinajstić, N., Gutman, I., *Croatia Chem. Acta*, **2002**, 75, 329
 b. <http://www.chem.yorku.ca/profs/renef/whatiscc.html>

1. DATE DE LITERATURĂ

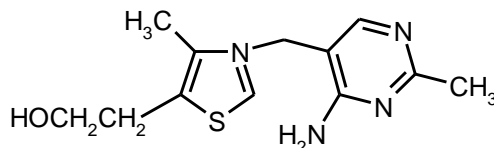
1. 1. Structura și reactivitatea azolilor

Azoli reprezintă sisteme-cheie întâlnite atât în natură, cât și în numeroase produse sintetice folosite în industria farmaceutică, medicină veterinară, agrochimie. Sintetizați la sfârșitul secolului XIX de către Hantzsch, azoli au cunoscut o dezvoltare puternică începând cu a doua jumătate a secolului XX, când au fost identificați ca făcând parte din structuri cu importantă activitate biologică. Scheletul imidazolic se regăsește în structura vitaminei B12 și a purinei, tiazolul este parte a vitaminei B1, iar scheletul oxazolic este prezent în structura penicilinei.

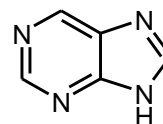
O dată cu clarificarea structurii acestor compuși importanți are loc intensificarea cercetării acestei clase de compuși heterociclici, în special a unor derivați ai acestora cu aplicații în medicină și industria farmaceutică [1]. Astfel, aproximativ 1/3 din compușii prezenți în ediția apărută în 1990 a „*Drug Compendium*” conțin unități imidazolice sau benzimidazolice [2].



Fragment din structura
vitaminei B12

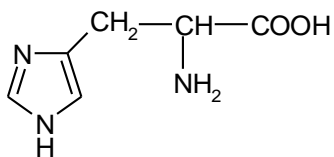


Vitamina B1

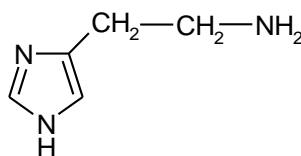


Purina

Sistemul 1,3-azolic este întâlnit și într-o serie de diverși alți compuși naturali; spre exemplu, cei mai importanți compuși naturali care conțin un schelet imidazolic sunt histidina și produsul său de decarboxilare enzimatică, histamina.



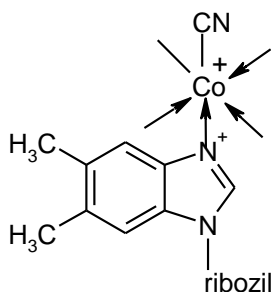
Histidina



Histamina

În proteinele pe care le formează împreună cu alți aminoacizi, nucleul imidazolic (pH=7.4) al histidinei se găsește într-un permanent echilibru bază liberă – acid conjugat. În structura enzimelor, imidazolul îndeplinește funcția de sistem tampon (având rol, după caz, de acid, respectiv bază Brønsted) [1].

Cel mai important compus natural în care apare scheletul benzimidazolic este vitamina B12, în a cărei structură apare 5,6-dimetilbenzimidazolul [2].



Fragment din structura vitaminei B12

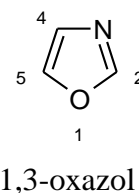
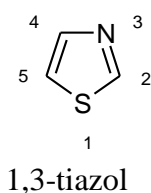
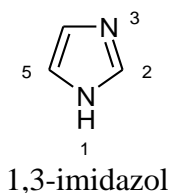
O serie de derivați benzimidazolici sintetici sunt compuși biologic activi, având proprietăți antihelmintice, bactericide, fungicide și antitumorale [3,4].

În ceea ce privește derivații oxazolici, pe lângă penicilină, aceștia pot fi întâlniți și în alți câțiva compuși naturali: tautazol [5], izolat din specia de alge albastre *Scytonima mirabile*; bengazol [6], izolat din bureții de mare din familia *Jaspidae*.

Derivați ai benzoxazolului au fost izolați dintr-o specie de porumb rezistentă la pestă [7]. Drept urmare, au fost sintetizați numeroși compuși cu structură benzoxazolică care sunt folosiți ca fungicide sau insecticide [8].

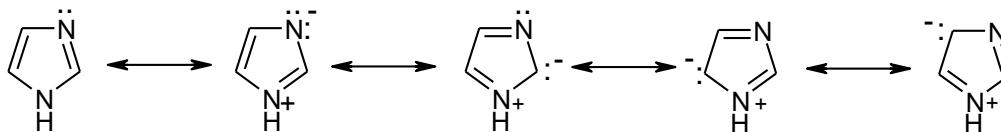
Derivați ai tiazolului pot fi întâlniți, pe lângă tiamină, în albumina din ou și în diverși coloranți cianinici și azoici [9]. O serie de compuși în care apare scheletul 1,3-benzotiazolic se folosesc ca substanțe fotosensibilizatoare, înălbitori optici și agenți antioxidanți [10].

Azoli (imidazoli, tiazoli sau oxazoli) iau naștere prin înlocuirea unei grupe CH din inelul pirazolului, respectiv tiofenului și furanului cu un atom de N [11].



Azoli au caracter aromatic mai pronunțat decât heterociclii cu 5 atomi în ciclu și un singur heteroatom. Introducerea în molecula heterociclului a unui atom de N suplimentar în locul unei grupări CH are ca efect o accentuare a caracterului aromatic [11].

Atomul de N fiind mai electronegativ decât cel de C, asigură creșterea participării la conjugarea aromatică a perechii de electroni neparticipanți ai heteroatomului [12].



De aceea, imidazolul este stabilizat în raport cu pirolul printr-o conjugare aromatică mai puternică.

1.1.1. Reactivitatea azolilor

Azolii au un pronunțat caracter aromatic care se manifestă prin:

- rezistență mare la oxidare
- ușurința cu care dau reacții de substituție electrofilă

Imidazolii dau reacții de substituție aromatică tipică. Ei pot fi halogenați, sulfonați, nitrați și cuplați cu amine aromatice diazotate, dar nu pot fi nitrozați cu HONO. Imidazolul și derivații săi sunt mai puțin reactivi decât pirolul [12]. În cazul oxazolilor, densitatea electronică a electronilor π este [12]:

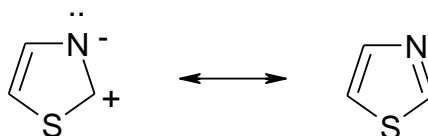
$$C^5 > C^4 > C^2$$

Densitatea electronică scăzută la C^2 favorizează atacul nucleofililor în această poziție. O predicție asupra atacului probabil al electrofililor este greu de făcut, deoarece C^4 și C^5 sunt de valoare aproximativ egală.

Reactivitatea oxazolilor este considerată a fi între furan și piridină [11,12]. Deși 1,3-oxazolul dispune de 6 electroni delocalizați, prezintă un slab caracter aromatic demonstrat de [12]:

- înclinație scăzută pentru reacțiile electrofile
- nu cuplează cu sărurile de diazoniu
- reactivitate ridicată în reacțiile Diels-Alder

Din punct de vedere al reactivității, tiazolii se situează între tiofen și piridină. Ei au atât caracter aromatic, cât și capacitatea de a da reacții Diels-Alder [9]:

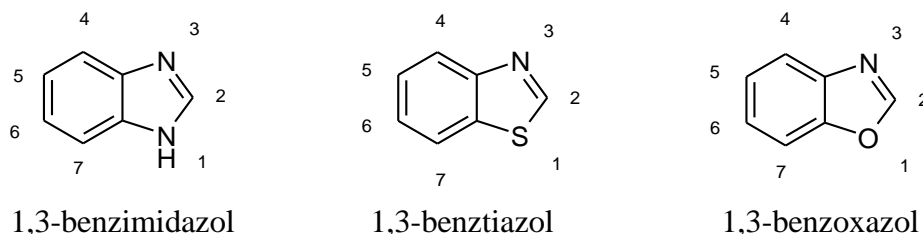


Cea mai probabilă este forma neionică. Reactivitatea atomilor de C în [9]:

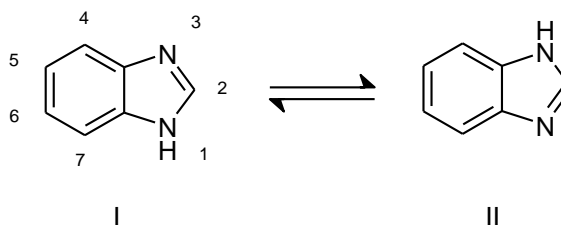
- reacții radicalice: $C^4 < C^5 < C^2$
- reacții electrofile: $C^4 < C^2 < C^5$
- reacții nucleofile: $C^4 < C^5 < C^2$

1.1.2. Structura și reactivitatea benzazolilor

Condensarea heterociclicilor în pozițiile 2-3 cu un alt sistem aromatic carbociclic le extinde conjugarea și în consecință accentuează caracterul aromatic [11]. Grupările heterociclice condensate cu heterocicli de 5 atomi sunt mai reactive în substituția electrofilă decât benzenul.



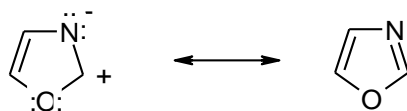
Sistemul benzimidazolic posedă 2 atomi de N diferiți, unul hibridizat sp^2 , iar celălalt sp^3 . Protonul grupei NH este acid, dar în același timp atomul de N iminic hibridizat sp^2 acționează ca bază și poate fi protonat. Substituții alchilici de pe nucleul benzenic sau imidazolic nu măresc în mod considerabil bazicitatea [13].



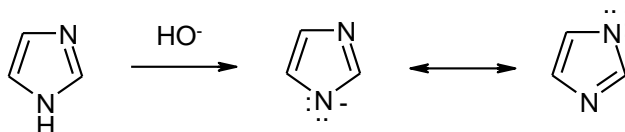
În cazul NH-(benz)imidazolilor există un schimb rapid de proton între N^1 și N^3 . Echilibrul se stabilește intermolecular fie prin transferul unui proton de la o moleculă de benzimidazol la alta, fie prin acceptarea unui proton de la un solvent protic. Din acest motiv există o echivalență chimică a pozițiilor 4/7 și 5/6 de pe nucleul benzenic, izomerii nefiind izolabili. O încetinire a schimbului de protoni se observă dacă benzimidazoli substituți pot forma legături de H intramoleculare [13].

1.1.3. Reactivitatea azolilor în reacția de substituție electrofilă

Dacă în cazul heterociclicilor cu 5 atomi în ciclu și un heteroatom substituția electrofilă decurge mult mai ușor decât la benzen, introducerea în molecula heterociclicului a celui de-al doilea heteroatom îi micșorează reactivitatea din cauza efectului atrăgător de electroni al acestuia [11]. Astfel, imidazolul și oxazolul se substituie similar cu benzenul. Cel de-al doilea heteroatom existent în moleculele diazoliilor, oxazoliilor și tiazoliilor dezactivează atomii de C din pozițiile 2 și 4 printr-un efect mezomer atrăgător de electroni. Din acest motiv heterociclii cu heteroatomii în 1,3 se substituie de preferință în 5:

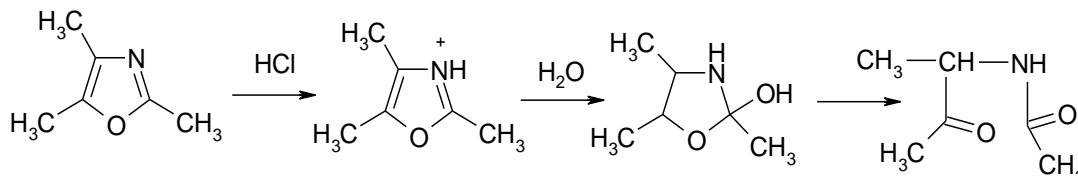


Diazolii pot trece în mediu alcalin în anionii corespunzători care prezintă o reactivitate mult mai mare în substituția electrofilă [11]:



1.1.4. Reactivitatea azolilor în reacția de substituție nucleofilă

Heterociclii cu 5 atomi în ciclu nu sunt accesibili unui atac nucleofil din cauza densității mari de electroni la atomii de C. Prin protonare se obțin săruri deosebit de sensibile la atacuri nucleofile cu o reactivitate similară cu cea a sărurilor de piridiniu sau piriliu. Spre deosebire de acestea, sărurile heterociclicurilor cu 5 atomi au o tendință mult mai mare de a da reacții de deschidere a ciclurilor. Spre exemplu, oxazolii formează cu apa în mediu acid acilaminocetone [11]:



Diversitatea structurală a heterociclicilor poate fi realizată prin grefarea unor substituenți pe scheletul moleculelor, a unor grupe funcționale care pot fi supuse unor transformări ulterioare.

1.2. Metode de sinteză a 2-formil-1,3-azolilor

Conform celor prezentate în subcapitolul 1.1., scheletul 1,3-azolic se regăsește într-o serie de produși naturali și compuși biologic activi cu aplicații în domeniul farmaceutic și al agenților de protecție a culturilor (insecticide, pesticide). Pentru legarea nucleului heterociclic într-o structură mai complexă, cum sunt cele ale compușilor menționați anterior, este necesară grefarea unei grupări reactive, care să faciliteze formarea unei noi legături. O astfel de grupă este grupa formil, -CHO, a cărei versatilitate în diverse tipuri de reacții se datorează polatizabilității dublei legături C=O [14]. În literatură se cunosc o serie de metode de sintetizare a derivaților carbonilici a 1,3-azolilor.

Metodele folosite pentru obținerea aldehydelor heterociclice aromatice pot fi împărțite în 2 categorii:

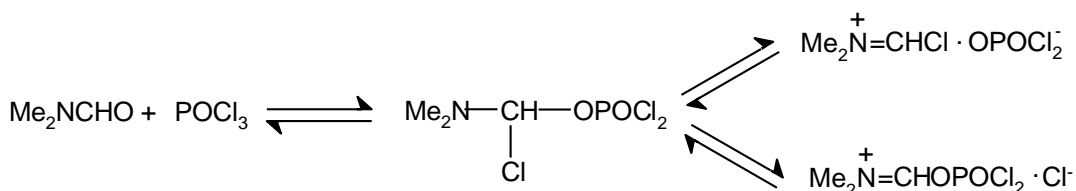
- Metode directe, care implică introducerea grupei formil (sau a precursorilor grupei formil) direct pe nucleul heterociclic;
- Metode indirecte, care presupun transformarea unor grupe deja existente în scheletul heterociclic în grupa –CHO.

1.2.1. Metode directe de obținere a aldehydelor heterociclice

1.2.1.1. Reacții de formilare cu reactanți electrofili

Reacția Vilsmeier [15]

Reactivul Vilsmeier, preparat din dimetilformamidă (DMF) și POCl_3 , constă într-un amestec la echilibru de săruri de iminiu:



După cum se poate observa, reactivul Vilsmeier este un electrofil destul de slab, fiind necesar un substrat aromatic activat. Astfel, reacția poate fi aplicată cu succes în cazul heterociclicilor cu exces de electroni π de tipul furanului, tiofenului și pirolului, în schimb își găsește puține aplicații în cazul azolilor, aceștia fiind compuși heterociclici cu deficit de electroni π .

Formilarea 2-fenil-1,3-oxazolului [15]

Unui amestec de 2-fenil-1,3-oxazol și DMF i se adaugă 15 g POCl_3 dizolvate în DMF. Amestecul de reacție se încălzește timp de 4 ore la 90°C , se neutralizează cu NaOH și se încălzește o oră la reflux. Produsul de reacție este extras cu CHCl_3 .



Formilarea tiazolilor 2-substituiți [16]

Formilarea Vilsmeier a 1,3-tiazolilor are loc doar în prezența unei grupe cu caracter puternic donor de electroni în poziția 2. Prin această metodă s-au obținut o serie de 5-formil-tiazoli substituiți cu diverse grupe în poziția 2.

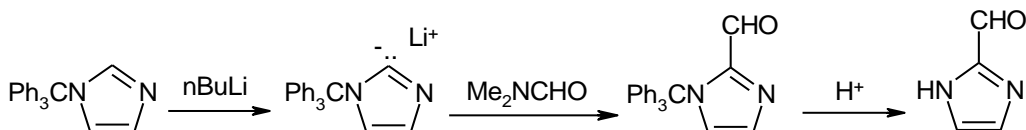


R: OH, SCH₃, NH₂, NR₂, NHAr

1.2.1.2. Formilarea derivaților organo-metalici ai heterociclor aromatici cu reactanți nucleofili

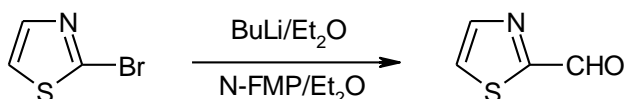
Pentru formilarea derivaților Grignard sau a compușilor organolitici se folosesc o serie de reactanți nucleofili de tipul N,N-dimetilformamidei, N-formilmorfolinei sau N-formilpiperidinei. Această reacție își găsește o serie de aplicații în obținerea alchidelor azolice, în special în cazul obținerii azol-2-carboxaldehydelor.

Formilarea 2-litio-1-tritil-imidazolului [17]



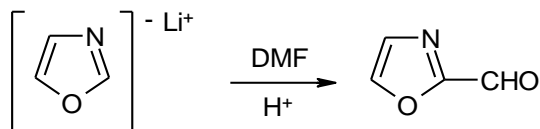
2-Litio-1-tritil-imidazolul se tratează cu dimetilformamidă în THF la 0°C, după care soluția astfel obținută de 1-tritil-2-formilimidazol se refluxează în MeOH timp de 30 de minute. Se obține 2-formil-imidazol cu un randament de 98%.

Formilarea 2-litio-tiazolului [18]

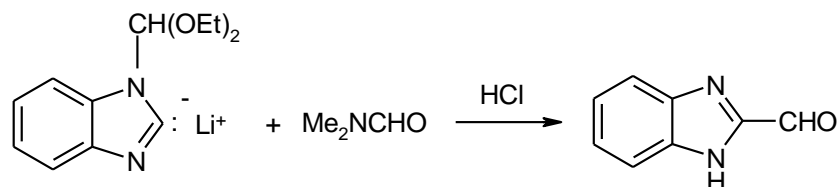


2-Bromotiazolul reacționează cu o soluție de BuLi la -78°C obținându-se 2-litiotiazolul, care prin tratare cu N-formil-morfolină timp de 8 ore la -15°C formează 2-formiltiazol cu un randament de 80%.

Formilarea litiooxazolului [19]



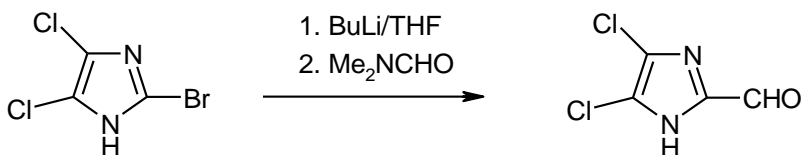
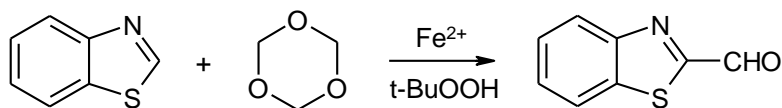
Tratarea litiooxazolului cu dimetilformamidă, urmată de încălzire la 23°C conduce la obținerea, cu un randament de 50%, a oxazol-2-carboxaldehydei.

Formilarea 2-litiobenzimidazolului [20]

Un amestec de dimetilformamidă uscată în eter etilic se adaugă în picături într-o soluție eterică moli 1-dietoximetil-2-litiu-benzimidazol la -60°C pentru a da 2-formilbenzimidazol pur sub formă de pulbere albă (56%), P.T. = $234-235^{\circ}\text{C}$.

Formilarea 2-bromo-4,5-dicloro-imidazolului [21]

Unei soluții de 32.4 mmoli 2-bromo-4,5-dicloro-imidazol în 60 ml THF anhidru se adaugă, la -78°C și sub atmosferă inertă de N_2 , o soluție de BuLi în hexan (1.78 M) și se agită 30 minute la -78°C . Se adaugă apoi 32.4 mmoli Me_2NCHO , lăsând temperatura să crească până la 20°C . Amestecul de reacție este neutralizat cu o soluție HCl 10%, după care este extras cu CHCl_3 . Randamentul reacției este de 52%.

Formilarea homolitică a benzotiazolului [22]

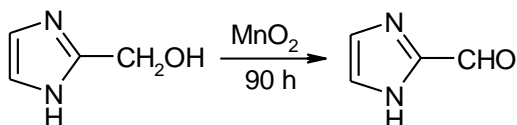
O soluție formată din benzotiazol, acid trifluoracetic, $t\text{-BuOOH}$ și sulfat feros se refluxează timp de 5 ore cu 1,3,5-trioxan și acetonitril. Se obține 2-formil-benzotiazol cu o conversie de 37% și un randament de 90%.

1.2.2. Metode indirecte de obținere a aldehidelor heterociclice

După cum a fost menționat anterior, procesele în care grupe deja existente pe scheletul heterociclic sunt transformate în grupe formil reprezintă metode indirecte de obținere a aldehidelor. Majoritatea acestor metode constă în reacții de oxidare a catenelor laterale sau în reacții de hidroliză ale unor grupe precursorale ale carboxaldehydelor.

1.2.2.1. Metode oxidative

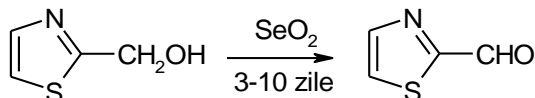
- au loc la catena laterală din poziția 2 a (benz)azolilor

1.2.2.1.1. Oxidarea alcoolilor primariOxidarea 2-hidroxiimidazolului [23]

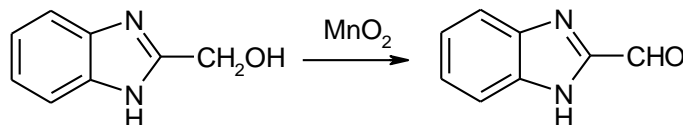
Prin tratarea 2-hidroxiimidazolului cu MnO_2 activat în eter absolut, acetonă sau CCl_4 la temperatura camerei se obține imidazol-2-carboxaldehidă cu p.t.= 204°C .

Oxidarea 2-hidroxiimidazolului și a 2-hidroxiimidazolului [24]

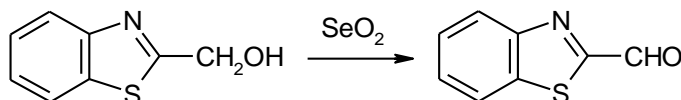
Oxidarea alcoolilor primari cu SeO_2 în dioxan la reflux nu a fost foarte mult utilizată în chimia heterociclicilor, dar pare să decurgă cu rezultate medii până la foarte bune în seria imidazolilor N-substituiți și în seria tiazolilor. Dezavantajele principale sunt timpul de reacție mare (3-10 zile) și posibilitatea ca aldehida formată să fie oxidată la acidul corespunzător, care prin încălzire se decarboxilează rapid la structura heterociclică de bază.

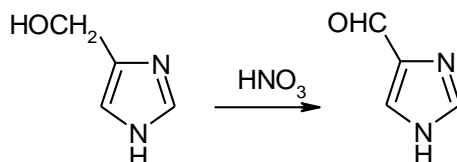


Oxidarea alcoolilor primari cu SeO_2 în dioxan se poate aplica în cazul ciclului tiazolic, dar necesită de asemenea un timp de reacție mare (3-10 zile).

Oxidarea 2-hidroxiimidazolului [20]

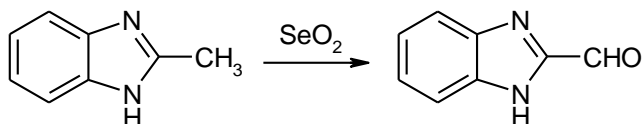
MnO_2 activat se suspendă în EtOH, adăugându-se 2-hidroxiimidazol. Se obține 2-formilbenzimidazol cu P.T. = 233°C .

Oxidarea 2-hidroxiimidazolului [25]

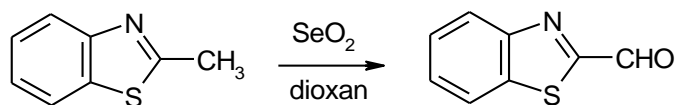
Oxidarea 4(5)-hidroximetilimidazolului [26]**1.2.2.1.2. Oxidarea catenelor laterale alchilice (în special metilice)**

- **Oxidarea cu SeO₂ [27]**

Agentul de oxidare este preparat în soluție apoasă, iar reacția decurge de obicei într-un solvent de tipul acidului acetic, dioxanului, anhidridei acetice sau toluenului. Specia activă este acidul selenios H₂SeO₃, care este un acid slab. Se pare că etapa determinată de viteză este formarea esterului acidului anorganic, care se va descompune formând combinația carbonilică și Se.

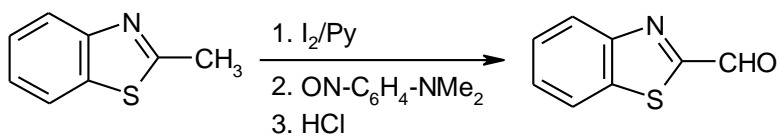
Oxidarea 2-metil-benzimidazolului [28]

2-Formilbenzimidazolul s-a obținut cu randament de 10% prin oxidarea 2-metilbenzimidazolului cu SeO₂, în dioxan.

Oxidarea 2-metil-benzotiazolului [29]

Prin oxidarea 2-metil-benzimidazolului în dioxan la reflux se obține 2-formil-benzotiazol.

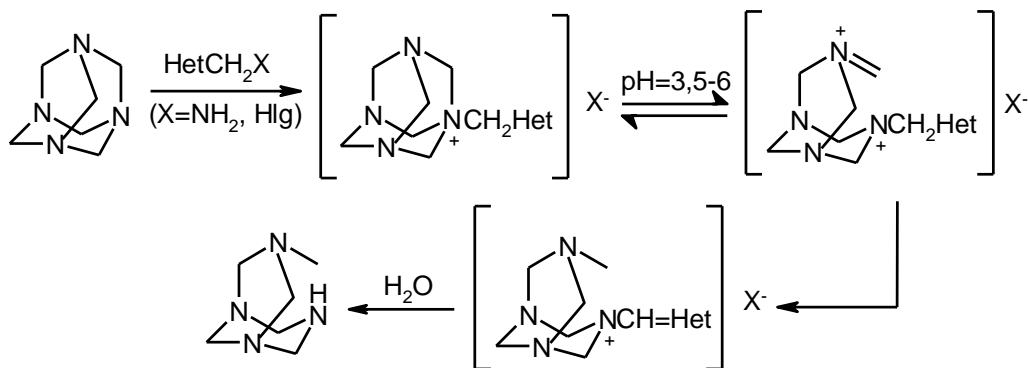
- **Oxidare cu săruri de piridiniu [30]**



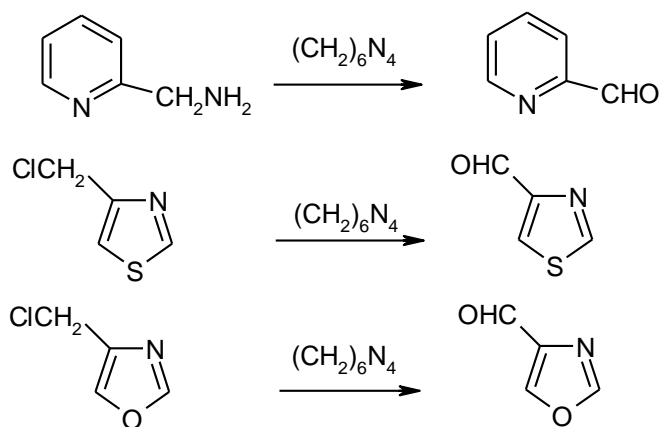
Reacția de oxidare cu I_2/Py , cunoscută și sub numele de reacție Ortoleva-King, presupune tratarea derivatului 2-metil cu o cantitate echimoleculară de I_2 în Py . Iodura de piridiniu astfel obținută este transformată (prin intermediul $NaClO_4$) în perclorat de piridiniu, care este oxidat ulterior cu 4-dimetilamino-nitrozobenzen.

1.2.2.1.3. Oxidarea grupelor halogenometil (Reacția Sommelet) [31]

Combi-națiile de tipul halogenometil sau aminometil reacționează cu urotropină ducând la obținerea de aldehide.

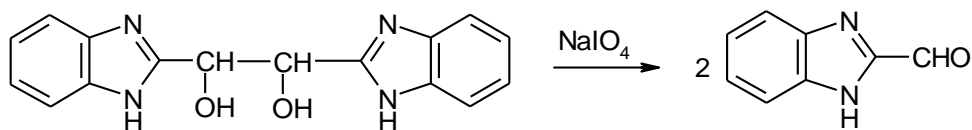


Reacția Sommelet se caracterizează printr-o împiedicare sterică puternică. Astfel, în cazul nucleului piridinic se obține numai derivatul 3-formil, iar în cazul tiazolului și oxazolului se obțin derivații 4-formil [32].

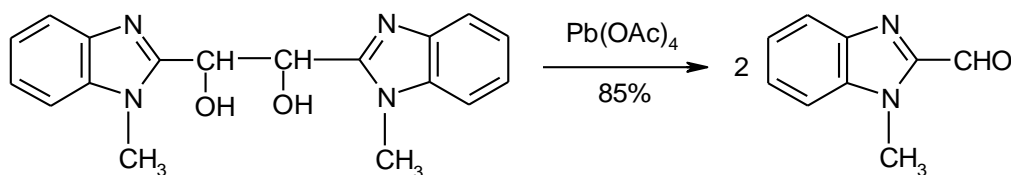


1.2.2.1.4. Oxidarea derivaților diolici

Scindarea glicolilor cu $NaIO_4$ (atunci când mediul de reacție este apa) sau $Pb(OAc)_4$ (în cazul folosirii solvenților organici drept mediu de reacție, în special $AcOH$) decurge în condiții blânde și cu randamente bune [33].

Oxidarea 1,2-dibenzimidazol-2-il-1,2-etandiolului [34]

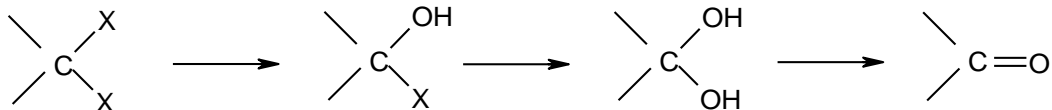
Prin oxidarea diolului obținut prin condensarea o-fenilendiaminei cu acid tartric se obține 2-formil-benzimidazol cu un randament de 74%.

Oxidarea 1,2-di(benzimidazol-2-il-N-metil)-etandiolului [35]

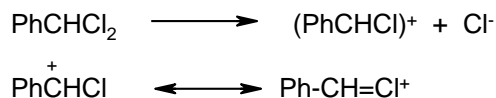
Reacția de oxidare a diolului decurge cu un randament de 75%.

1.2.2.2. Reacții de hidroliză**1.2.2.2.1. Hidroliza derivaților dihalogenați geminali [36]**

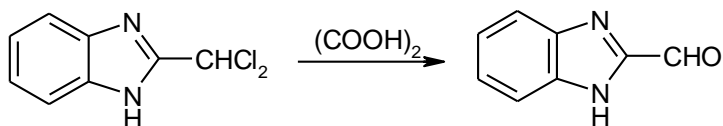
Hidroliza α , α -dihalogenurilor implică 2 înlocuiri succesive la același atom de C, urmate de pierderea unei molecule de apă de la aldehida sau cetona hidratată formată.



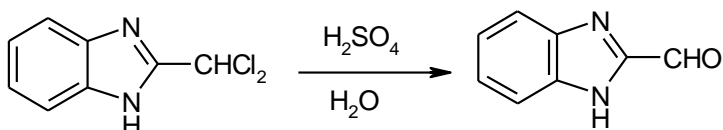
Susceptibilitatea dihalogenurilor în reacția de hidroliză este mult influențată de structura restului moleculei. Este binecunoscut faptul că prin substituirea halogenurilor de metilen cu o grupă aril are loc o creștere semnificativă a reactivității în reacția de hidroliză. Prima explicație a acestui fapt pe baza efectelor electronice îi aparține lui Hughes, care propune un mecanism S_N1 pentru hidroliza clorurii de benziliden, în care stabilizarea ionului carboniu de către atomul de Cl joacă un rol important:



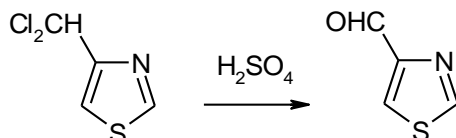
Spre deosebire de clorura de metilen, stabilizarea este mult mai puternică datorită structurii de dublă legătură conjugată cu nucleul benzenic.

1.2.2.2.1.1. Hidroliza dihalogenometilderivaților în mediu acid**Hidroliza 2-diclorometilbenzimidazolului cu acid oxalic [37]**

o-Diaminele din seria benzenului se încălzesc cu acid dicloroacetic în mediu acid, rezultând 2-diclorometilbenzimidazol care hidrolizează la aldehidele corespunzătoare prin încălzire cu acid oxalic, obținându-se 2-formilbenzimidazol cu P.T. = 232°C.

Hidroliza 2-diclorometilbenzimidazolului cu acid sulfuric [38]

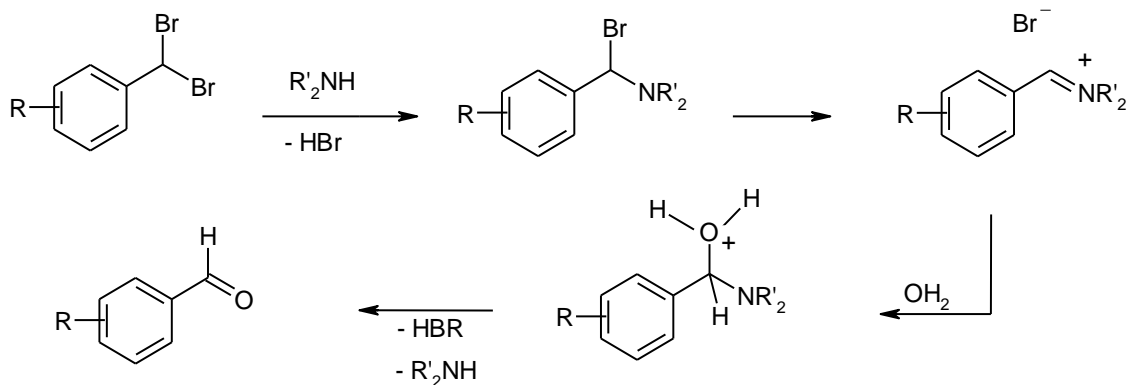
Acidul polifosforic se tratează succesiv cu pulbere *o*-fenilendiamină și acid dicloroacetic formându-se 2-diclorometilbenzimidazol, care se dizolvă într-un amestec de apă și acid sulfuric pentru a se obține 2-formilbenzimidazol, P.T. = 226-228°C.

Hidroliza 4-diclorometilbenzotiazolului cu acid sulfuric [39]

4-Formiltiazolul se obține prin încălzirea la 130°C, timp de 2 ore a 4-diclorometiltiazolului cu H₂SO₄ 10%.

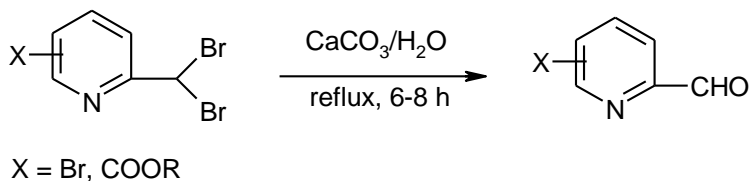
1.2.2.2.1.2. Hidroliza dibromometilderivaților aromatici în mediu bazic

Hidroliza dibromometilderivaților cu Et₂NH aq [40]

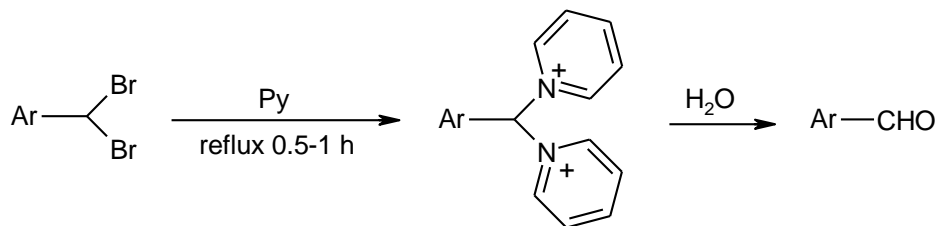


Derivații dihalogenați aromatici și cei aromatici heterociclici pot fi transformați cu randamente bune în derivați carbonilici prin intermediul unei soluții apoase de dimetilamină. Dimetilamina formează un aduct cu derivatul dihalogenat care se rearanjează sub formă de ion iminiu, ușor hidrolizabil ulterior la aldehida corespunzătoare. Pentru purificarea produșilor este uneori necesară filtrarea pe silicagel. Această metodă reprezintă o variantă eficientă și economică de obținere a compușilor carbonilici.

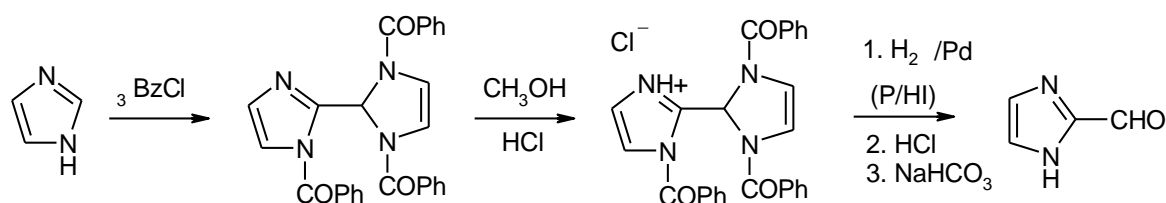
Hidroliza 2-dibromometilpiridinelor substituie cu CaCO₃ [41]



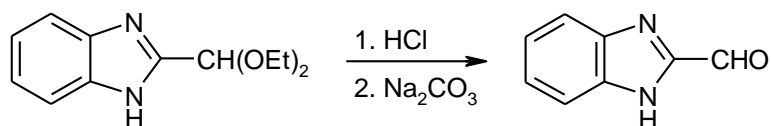
Piridin-aldehidele se obțin cu rezultate bune prin hidroliza dibromometilderivaților corespunzători cu soluție apoasă de CaCO₃, la reflux. Pentru o transformare optimă se folosesc 2.2 echivalenți CaCO₃ pentru 1 echivalent PyChBr₂; uneori sunt necesare, pentru o solubilizare mai bună a substratului, folosirea unor amestecuri dioxan-apă.

Hidroliza dibromometilarenelor (via intermediarilor bis-piridiniu) [42]

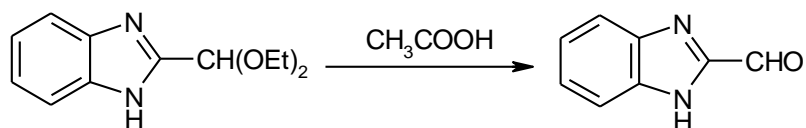
Prin refluxarea dihalogenometil derivaților aromatici și heteroaromatici în piridină se obțin cu randamente bune aldehydele corespunzătoare. Purificarea produsului se face prin extracție cu eter etilic din amestecul de reacție, evaporarea solventului și trecerea rezidului peste un dop de silicagel cu ajutorul unui amestec de eter de petrol/acetat de etil (9/1).

1.2.2.2.2. Hidroliza clorhidratului de 2-(1,3-dibenzoil-imidazolidin-2-il)imidazol [43]

Prin hidroliza compusului de mai sus, obținut prin mai multe etape pornind de la imidazol, se obține 2-formil-benzimidazol cu P.T. = 206-207°C.

1.2.2.2.3. Reacții de hidroliză ale acetalilor**Hidroliza cu HCl [44]**

Prin fierberea 2-dietoximetil-benzimidazolului (obținut prin reacția de condensare între o-fenilendiamină și 1,2-diclor-1,2-dietoxietan) timp de 5 minute cu HCl concentrat și neutralizarea soluției cu Na₂CO₃ se obține 2-formilbenzimidazol, P.T. = 234°C.

Hidroliza cu CH₃COOH [45]

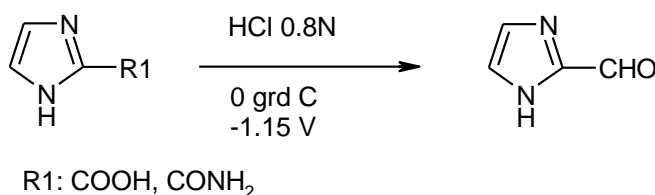
Într-un amestec format din apă și soluție etanolică de EtONa 4% se introduc acidul 1,1-dietoxiacetic și o-fenilendiamina obținându-se dietilacetalul benzimidazol-2-carboxaldehidei, care prin hidroliză cu AcOH 10% formează 2-formilbenzimidazol, P.T. = 214°C.

1.2.2.3. Reacții de reducere electrochimică

1.2.2.3.1. Reducerea electrochimică a derivaților acizilor carboxilici

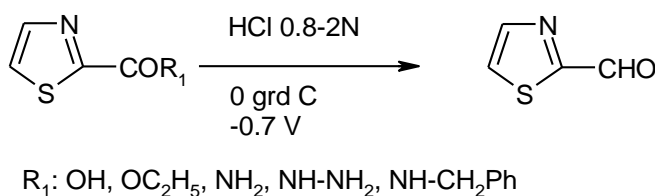
Reducerea acidului imidazol-2-carboxilic, respectiv a imidazol-2-carboxamidei [46]

Reducerea electrochimică a acidului imidazol-2-carboxilic, respectiv imidazol-2-carboxamidei pe un catod de Hg duce la obținerea imidazol-2-carboxaldehidei.



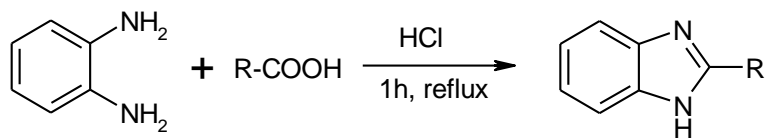
Obținerea 2-formiltiazolului prin reacții de reducere electrochimică [47]

O serie de derivați ai acidului tiazol-2-carboxilic pot fi reduși (catod de Hg, soluție HCl 0.8-2N) la tiazol-2-carboxaldehidă, cu randamente care variază între 42-86%.



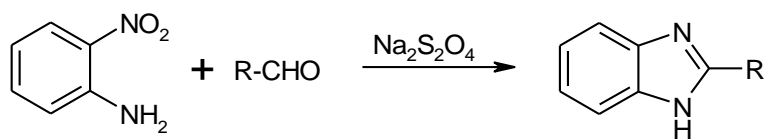
1.2.3. Metode de obținere a intermediarilor azolici folosiți în variantele de sinteză indirectă a aldehydelor heterociclice

Pentru aplicarea metodelor oxidative și hidrolitice de obținere a 2-formilbenzimidazolului se utilizează benzimidazoli 2-substituiți. Principala metodă de sinteză a scheletului benzimidazolic o reprezintă condensarea Phillips [48]:



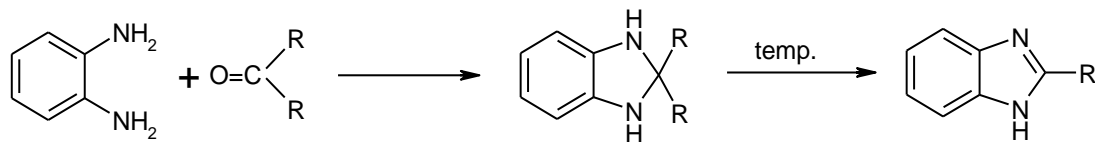
R: H, CH₃, HOCH₂, ClCH₂, C₆H₅

O altă metodă folosită la scară largă presupune folosirea ca materie primă a o-nitroanilinei, reacțiile de reducere și ciclizare având loc într-o singură etapă [49].



R: H, CH₃, HOCH₂, ClCH₂, C₆H₅

Reacția o-fenilendiaminei cu cetone alifatiche sau aromatic-alifatiche duce la obținerea de imidazoline care prin descompunere termică formează benzimidazoli 2-substituiți [49]:



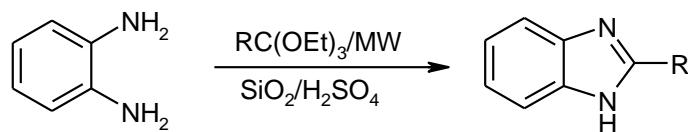
R: rest alchil sau aril

1.2.3.1. Tendințe în sintetizarea scheletului benzimidazolic. Sinteza organică asistată de microunde

Într-un domeniu aflat într-o continuă și rapidă dezvoltare precum cel al chimiei organice preparative există un interes continuu pentru desfășurarea proceselor într-un timp scurt, cu productivitate și siguranță cât mai mari. Sinteza organică asistată de microunde pare să răspundă tuturor acestor cerințe. Istoria acesteia începe în anul 1986, când Gedye [50] și Giguere/Majetich [51] publică primul articol din acest domeniu. Avantajele folosirii microundelor față de metodele de încălzire tradiționale sunt numeroase: viteza de reacție este mult mai mare, randamente mai bune, precum și obținerea unei cantități mai mici de produși secundari.

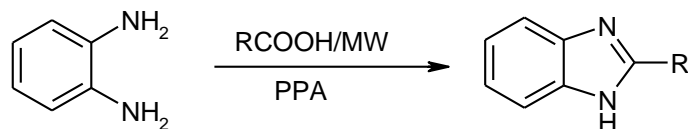
Condensarea o-fenilendiaminei cu ortoesterei [52]

Reacția 1,2-diaminobenzenului cu ortoesterei în prezență de H₂SO₄ suportat pe silicagel duce la obținerea de benzimidazoli 2-substituiți cu randamente bune.

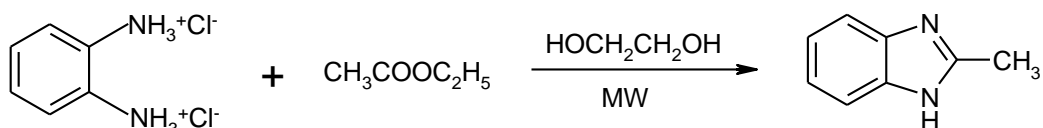


R: H, CH₃, CH₂CH₃

Condensarea o-fenilendiaminei cu acizi organici [53,54]

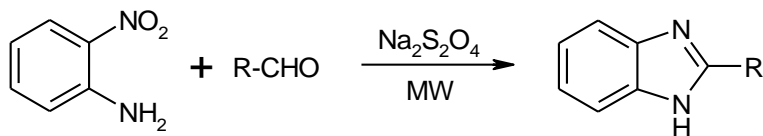


Condensarea clorhidratului de o-fenilendiamină cu esteri [55]



Benzimidazoli 2-substituiți se obțin cu randamente de 90% prin reacția clorhidratului o-fenilendiaminei cu esteri alifatici timp de 90 sec, la o putere a cuptorului de 162 W.

Ciclizarea reductivă a o-nitroanilinei [56]



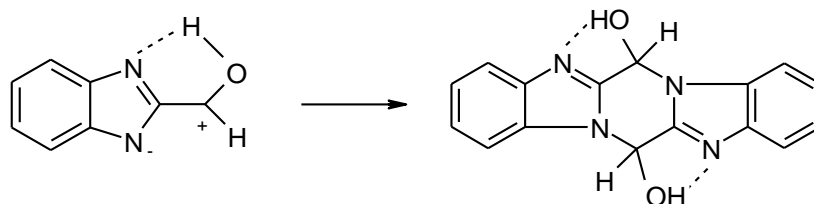
R: C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 2ClC₆H₄, 2BrC₆H₄

Unei soluții de o-nitroanilină și aldehida corespunzătoare în DMF i se adaugă o soluție apoasă de Na₂S₂O₄ 1M, după care este iradiată timp de 60 sec într-un cuptor cu microunde la o putere a acestuia de 162W. Amestecul de reacție obținut se răcește la temperatura camerei și se neutralizează cu o soluție NH₄OH 5N.

1.3. Proprietățile aldehydelor azolice

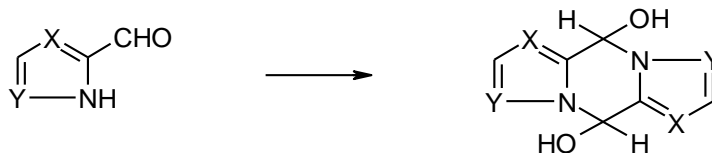
O caracteristică generală a aldehydelor azolice nesubstituite la azot o reprezintă transformarea lor în semiaminali ciclici, atunci când factorii de stabilizare și poziția substituției permit acest lucru.

Formarea semiaminalului ciclic poate fi considerată ca fiind rezultatul transferului complet al protonului grupei amino secundare a scheletului heterociclic către atomul de O al grupei formil, urmat de dimerizarea acestei structuri dipolare [57].



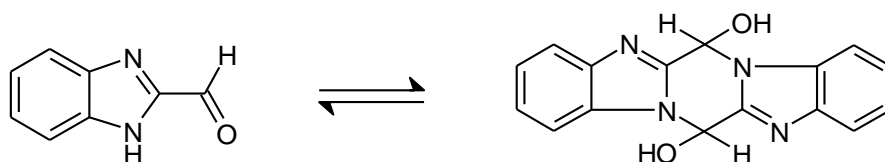
Atomul de C din grupa formil își păstrează caracterul electrofil chiar și în semiaminalul ciclic, fapt dovedit de reacția acestuia cu aminele secundare.

Cunoscută mai întâi în cazul 1,2,4-triazol-3-carboxaldehydelor 5-substituite și al benzimidazol-2-carboxaldehydei, formarea acestui semiaminal ciclic a fost raportată și în cazul aldehydelor unor heterocicli de tipul pirazolului, imidazolului, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinei, 3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridinei și purinei [58].



X: N, CH, N

Y: N, N, CH



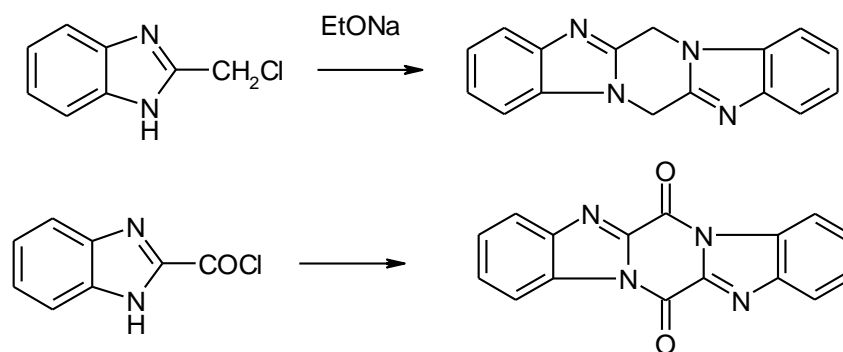
Tendința spre dimerizare poate fi generalizată pentru toți compușii carbonilici heterociclici care îndeplinesc următoarele condiții: grupa NH a scheletului heterociclic și grupa formil sunt adiacente, nu există împiedicare sterică, este prezent fie un substituent arilic, fie un alt ciclu condensat (cu rol de stabilizatori).

Spectrele IR ale acestor compuși (înregistrate în nujol) au o caracteristică comună: nu prezintă vibrații ale grupei C=O, în schimb există o bandă largă la 3040 cm^{-1} (atribuită vibrațiilor de întindere ale grupei -OH) și 2 benzi la 2720 , respectiv 2830 cm^{-1} (corespunzând grupei -CH), caracteristice semiaminalilor. În schimb, spectrul IR al

acestor compuși înregistrat în DMSO prezintă o bandă de absorbție puternică la 1690 cm^{-1} specifică aldehidei în formă de monomer.

Se pare că, în cazul unor solvenți aprotici polari care împiedică asocierea moleculelor este favorizată forma monomerică a aldehidelor. Forma dimerică se reformează o dată cu îndepărtarea solventului [58].

Efectul prezenței grupei NH din scheletul heterociclic se manifestă și asupra structurii și proprietăților altor derivați ai azolilor; astfel, cetonile 1,2,4-triazolului N-nesubstituit au proprietăți mai asemănătoare amidelor decât cetonelor [59]. De asemenea, este cunoscut faptul că alți benzimidazoli 2-substituiți dimerizează în condiții similare, formând produși pentaciclici cu un nucleu piperazinic central. Astfel, prin acțiunea EtONa asupra 2-clorometilbenzimidazolului se obține dibenzamido-[1,2-a:1',2'-d]piperazina [60]. De asemenea, clorura acidului benzimidazol-2-carboxilic formează o diamidă pentaciclică [61].



1.4. Concluziile studiului bibliografic privind metodele de sinteză ale combinațiilor carbonilice ale heterociclicilor aromatici

Reacțiile clasice de formilare cu agenți electrofili nu se pot aplica în cazul sintezei 2-formil-azolilor, deoarece grupa $-\text{CHO}$ nu poate fi introdusă direct pe nucleul heterociclic în poziția 2. Atomul de C din poziția 2 a scheletului heterociclic este caracterizat de o densitate de sarcină negativă mai mare decât atomii de C din pozițiile 4 și 5 (în cazul azolilor) sau decât cel al atomilor de C aparținând nucleului benzenic (în cazul benzazolilor). De aceea, reacțiile clasice de formilare (Vilsmeier, Reimer-Tiemann, etc) duc la obținerea de 4(5)-formilazoli. Singurul mod în care se poate aplica reacția de formilare directă îl reprezintă formilarea derivaților organometalici (în acest caz, atomul de carbon devenind un nucleofil puternic) cu dimetilformamidă, însă condițiile de reacție presupun o temperatură de -78°C și atmosferă inertă de N_2 . Pentru a evita dificultățile legate de obținerea derivaților organolitici, precum și condițiile dificile necesare reacțiilor de formilare, pentru sinteza 2-formilazolilor au fost preferate metodele indirecte, de oxidare și hidroliză a unor grupe deja existente în poziția 2 a scheletului heterociclic.

1.5. Metode cuanto-chimice aplicate în studiul proprietăților compușilor organici

Chimia computațională (sau chimia cuantică) se bazează pe descrierea matematică a comportamentului electronilor, integrată într-un algoritm de calcul efectuat de către computer.

Dezvoltarea extrem de rapidă din ultimele decenii a domeniului informatic, dar mai ales elaborarea unor variante din ce în ce mai elaborate de metode de calcul a diferitelor proprietăți ale moleculelor (geometrie, energii, reactivitate, spectre IR, UV, RMN) au avut drept efect o creștere în popularitate și accesibilitate a chimiei computaționale.

Computerele sunt utilizate pentru a efectua calcule complexe sau simulări al căror rezultat nu ar putea fi determinat *a priori*, chiar dacă principiile teoretice sunt bine cunoscute. Pe măsură ce computerele au devenit mai puternice și mai accesibile, precum și o dată cu dezvoltarea de noi algoritmi și software a crescut și numărul de subiecte care pot fi tratate cu ajutorul metodelor computaționale [62].

Chimia beneficiază din plin de evoluțiile matematizării în fizică, astfel încât preia metodele acesteia și, după o serie de aproximări necesare datorită complexității crescânde a fenomenului chimic aplică metodele respective în diverse direcții: termodinamică, cinetică, calcule de orbitali moleculari, calcule de proprietăți etc. Astăzi, una dintre cele mai bine reprezentate direcții de dezvoltare în chimie o reprezintă aplicarea metodelor cuantice [62].

Istoria chimiei cuantice începe în primii ani ai secolului XX, când fizicianul german Hans Hellmann aplică pentru prima dată în chimie rezultatele obținute în mecanica cuantică de către Planck, Bohr, Pauli, Dirac și Heisenberg. Termenul de chimie cuantică este introdus de către Hellmann în 1937, când apare cartea sa cu același titlu [63].

Istoric (elemente care au condus la situația actuală) [64]

- 1926 → Heisenberg publică prima lucrare despre mecanica cuantică (Z. Phys., 1925, 33, 879)
- 1927 → prima lucrare a lui Schrödinger despre teoria mecanicii cuantice (Ann. Phys., 1926, 79, 361)
- 1931 → apare teoria electronilor π a lui Hückel (Z. Phys., 1931, 70, 204)
- 1943 → este construit primul computer, ENIAC (Electronic Numerical Integrator And Computer)
- 1955 → primul calcul *ab initio* efectuat asupra unei molecule mari (N_2), efectuat de către Scherr
- 1964 → Hansch și Fujita descriu o nouă perspectivă privind descrierea acțiunii medicamentelor, QSAR (Quantitative Structure-Activity Relations, relații cantitative structură-activitate)

- 1978 → se înființează prima companie de chimie computațională, Health Designs, Inc., (produsul inițial, TOPKAT, este folosit pentru predicția toxicității)
- 1980 → este creat programul GAMESS (General Atomic and Molecular Electronic Structure System)
- 1981 → IBM introduce pe piață PC-ul
- 1987 → se înființează Gaussian Inc., care deține drepturile de difuzare ale programului Gaussian

Chimie teoretică sau chimie computațională?

Din punctul de vedere al multor cercetători, sintagma corectă este cea de chimie computațională. Aceasta caracterizează mai bine ceea ce se întâmplă: se folosesc teorii pentru a calcula proprietăți exprimate numeric, care pot fi comparate cu rezultate experimentale și prin care aceste rezultate pot fi explicate. Acest tip de rezultate se pot folosi pentru predicția proprietăților unor compuși chimici înrudiți dar nesintetizați. Deci, se încearcă găsirea unor noi (și mai bune) aproximări ale metodelor teoretice existente, se dezvoltă noi algoritmi, dar acest lucru nu implică găsirea de noi teorii. De aceea, termenul preferat este de chimie computațională. Totuși, nu se poate nega lipsa unei distincții clare între teorie, calcule și experimente, existând o anumită continuitate între aceste ramuri ale cercetării [65].

Precizia rezultatelor obținute în urma aplicării metodelor cuanto-chimice de calcul se datorează următorilor factori [65]:

- seturile de bază compacte
- formulele de recurență și algoritmi eficienți pentru calculul integralelor moleculare
- neglijarea integralelor moleculare mici prin calculul rapid al limitelor superioare
- potențialele de nucleu pentru descrierea aproximativă a electronilor nucleului
- folosirea coordonatelor interne în algoritmi de optimizare geometrică
- tratarea aproximativă a schimbului și corelării de electroni prin metoda Kohn-Sham

Astăzi chimia computațională a devenit un instrument asemănător spectroscopiei de IR și RMN; pentru folosirea acesteia nu este necesar ca fiecare să-și creeze programul de lucru, după cum pentru folosirea metodelor spectroscopice nu se impune ca fiecare să-și construiască un instrument propriu [66].

1.6. Metode de calcul în chimia cuantică

Aplicarea principiilor mecanicii cuantice (a ecuației Schrödinger, în special) în chimie ar trebui să conducă la descrierea exactă a comportamentului electronilor dintr-o moleculă. Ecuația Schrödinger este dată de relația:

$$H\Psi = E\Psi \quad (1.1)$$

unde: H – operator Hamiltonian

ψ – funcție de undă (descrierea electronului ca undă)

E – energia

Soluția exactă a ecuației Schrödinger poate fi obținută doar în cazul celei mai simple molecule, cea a hidrogenului. O dată cu creșterea complexității moleculelor, pentru rezolvarea ecuației Schrödinger sunt necesare unele simplificări. În funcție de aceste aproximări, în chimia computațională o serie de metode cu diferite grade de acuratețe.

Metodele de calcul din chimia cuantică pot fi împărțite în 4 mari categorii:

- metode empirice (HMO, EHT, Del Re)
- metode semi-empirice
- metode *ab initio*
- metode DFT (Density Functional Theory)

1.6.1. Metode semi-empirice

Metodele semi-empirice sunt folosite îndeosebi în chimia organică, oferind posibilitatea studierii și a unor molecule mai mari de 100 de atomi. Metodele semi-empirice reprezintă o combinație între metodele *ab initio* și datele obținute din studii experimentale. Prin folosirea unor date precalculate, metodele semi-empirice permit obținerea de informații standard despre molecule. De obicei, rezultatele obținute sunt mai puțin exacte decât cele obținute prin metode *ab initio*, dar ele sunt generate mai rapid și se pot aplica unui număr mult mai mare de molecule. În funcție de timpul necesar pentru calcul, în timp ce metodele *ab initio* necesită un timp N^4 , aceleași calcule efectuate prin metode semi-empirice se desfășoară într-un timp N^2 unde N reprezintă numărul seturilor de bază folosite [66-69].

Cele două aproximări care caracterizează metodele semi-empirice sunt ignorarea electronilor interiori și aproximarea/parametrizarea integralelor Hartree-Fock [67,69].

Prima aproximare – ignorarea electronilor interiori – se explică prin faptul că doar electronii de valență sunt cei care prezintă interes din punct de vedere chimic.

Caracteristicile unei molecule, inclusiv reactivitatea acesteia, derivă din comportamentul electronilor de valență. În cazul metodelor semi-empirice, electronii interiori sunt incluși în niște calcule simple privind comportamentul nucleului. Această metodă de simplificare a calculelor privind electronii interiori are drept consecință o reducere semnificativă a timpului de lucru (comparativ cu metodele *ab initio*), fără a afecta semnificativ acuratețea rezultatelor [69].

Cea de-a doua aproximare majoră în cazul metodelor semi-empirice o reprezintă neglijarea completă a integralelor bielectronice. Aceste integrale reprezintă expresia matematică a faptului că un orbital molecular este ocupat de obicei de 2 electroni care au un efect de repulsie unul asupra celuilalt. Rezultă că, prin eliminarea acestor integrale bielectronice, numărul de calcule care trebuie efectuate scade semnificativ

[69]. Pentru a compensa această omitere s-a recurs la parametrizare. Astfel, în cadrul metodelor semi-empirice calculul integralelor bielectronice va fi înlocuit cu date experimentale obținute prin metode spectroscopice. Noțiunea de parametrizare se referă la faptul că datele empirice sunt folosite pentru a crea ecuații și seturi de date care sunt

stocate în algoritmul respectiv și vor fi accesate în anumite etape ale unui calcul semi-empiric [67,69].

Integralele electronice din ecuația Schrödinger care sunt ignorate, primind astfel valoarea zero în timpul calculelor, sunt identificate prin stabilirea unui prag până la care suprapunerea diferențială este neglijată. În cazul metodelor semi-empirice, când toate integralele bielectronice sunt eliminate din calculul ecuației Schrödinger, suprapunerea diferențială este zero (zero differential overlap, ZDO).

Aproximația ZDO stă la baza mai multor metode semi-empirice, cele mai importante fiind CNDO și INDO.

- CNDO – Complete Neglect of Differential Overlap; nu se iau în considerare legăturile dintre atomi, doar se calculează o funcție de undă (orbital molecular) în funcție de tipul atomului și de localizarea sa [69].
- INDO – Intermediate Neglect of Differential Overlap; nu sunt ignorate toate repulsiile electron-electron, ci doar acelea care nu sunt centrate pe același atom.

Metodele INDO nu conțin date despre atomii cu număr atomic mai mare de 9, deci nu pot fi folosite pentru moleculele care conțin astfel de atomi [69].

O variantă a ZDO, cunoscută sub numele de Neglect of Differential Diatomic Overlap (NDDO), stă la baza metodelor semi-empirice recente. În aceste metode, principalul rezultat al calculelor îl reprezintă energia moleculelor, exprimată ca energie de formare ΔH_f [69].

- MNDO – Modified Neglect of Differential Overlap; parametri folosiți de această metodă provin din analiza statistică a entalpiilor de formare și ale geometriilor moleculare cunoscute. În general, metodele MNDO tind să supraestimeze forțele de repulsie dintre atomi.
- AM1 – Austin Method 1; pentru prevenirea supraestimării forțelor de repulsie dintre atomi acestea se recalculează prin multiplicare cu calcule de tip STO (Slater-type orbital). Pentru fiecare atom sunt folosiți între 10 și 19 parametri.
- PM3 – Parametrization Method 3; această metodă folosește 18 parametri diferiți pentru fiecare atom (cu excepția hidrogenului, pentru care se folosesc 11 parametri).
- RM1 – Reparametrization AM1; principiul este similar metodei AM1, dar beneficiază de o serie de noi parametri, precum și de unii mult îmbunătățiți față de cei folosiți în varianta anterioară [70].
- PM6 – Parametrization Method 6; metoda a fost destinată inițial evaluării moleculelor de interes din biochimie [71].

Avantajele acestor metode semi-empirice sunt [69]:

- se pot folosi și pentru molecule mari, obținându-se rezultate bune într-un interval scurt de timp. De multe ori, acuratețea rezultatelor este similară celor obținute prin folosirea metodelor *ab initio*.
- rezultatele bune obținute în cazul moleculelor organice: scopul creării și dezvoltării acestor metode semi-empirice a fost acela de a obține un „spectrometru de orbitali moleculari” care să fie folosit pentru predicția reactivității compușilor organici în diverse reacții. Metodele semi-empirice s-au dovedit eficiente în studiul mecanismelor de reacție din chimia organică.

1.6.2. Metode *ab initio*

Termenul *ab initio* provine din latinescul „de la început”. Metodele *ab initio* se bazează în exclusivitate pe date matematice, evitând astfel folosirea datelor experimentale sau a altor parametri pentru a calcula proprietățile moleculelor.

Metodele *ab initio* au cel mai mare grad de acuratețe dintre toate tehnicile chimiei computaționale. Pornind de la structura moleculară a compusului și de câteva constante fizice binecunoscute (viteza luminii, constanta Planck, masa și sarcina electronului) se pot calcula o serie de proprietăți chimice ale acestuia, se pot aprecia reactivitatea sa, forma și mărimea orbitalilor moleculari.

Metodele *ab initio* se bazează pe folosirea unui model chimic teoretic, care reprezintă de fapt o descriere matematică completă a unui anumit calcul. Modelul chimic teoretic are două componente: o teorie folosită în calcule (HF, MP, CI) și un set de funcții de bază folosit ca punct de pornire pentru calcule [66-68,72].

a1. Teoria HF (Hartree-Fock) (sau teoria SCF, Self-Consistent Field)

Teoria HF (sau teoria SCF) poate fi descrisă, din punct de vedere al procedurii, astfel [72]:

- se stabilește un set de bază pentru toți electronii din sistem
- se selectează un electron ca fiind cel de la care începe calculul
- se calculează potențialul (energia sistemului) în care se deplasează electronul prin „înghețarea” distribuției tuturor celorlalți electroni, tratând distribuția medie a acestora ca sursă unică („centro-simetrică”) de potențial
- se calculează ecuația Schrödinger pentru electronul selectat, obținându-se astfel cu un grad mai mare de acuratețe un nou orbital
- procedura se repetă pentru toți electronii din sistem, un ciclu fiind complet doar după evaluarea fiecărui electron
- procesul reîncepe cu primul electron evaluat, folosind de această dată în calcule orbitalii obținuți în etapa anterioară
- iterațiile continuă până când o “trecere” peste o etapă nu modifică valoarea orbitalilor

- calculul este complet, iar orbitalii sunt considerați ca fiind „auto-generați”. Teoria HF se bazează pe două aproximații [66,72]: nucleele atomilor nu sunt luate în considerare (conform aproximației Born-Oppenheimer), iar electronii sunt tratați „ca medie”.

Se pot face două observații asupra acestei teorii: prima, despre nucleele atomilor care nu sunt luate în considerare (conform aproximației Born-Oppenheimer) și a doua, despre tratarea electronilor „ca medie” (conform aproximației Hartree-Fock). Prin faptul că se calculează energia unui electron față de toți ceilalți electroni (considerați a fi un singur mare electron) avem de-a face cu un sistem „necorelat”, care scade ușor gradul de acuratețe al calculelor [72].

Pentru a îmbunătăți metoda HF au fost dezvoltate teorii „post-SCF” care iau în considerare corelarea electronilor, incluzându-se astfel în calcul și repulsiile dintre electroni. Acestea sunt:

- teoria perturbativă Møller-Plesset (MP2, MP3, MP4)
- teoria interacțiilor configuraționale (CI, Configuration Interaction)
- teoria interacțiilor configuraționale cuadratice (QCI, Quadratic Configuration Interaction)
- metode cuanto-chimice compuse (G2, G3)

a2. Teoria perturbativă Moller-Plesset

Această teorie ia în considerare corelarea electronilor prin intermediul teoriei perturbative Rayleigh-Schrödinger. Principiul metodei este următorul: într-un sistem molecular, electronii sunt „perturbați”, sau mutați din starea fundamentală într-o stare excitată și apoi lăsați să revină în starea fundamentală.

- calculul funcției de undă prin metoda Hartree-Fock (electronii în starea fundamentală)
- câțiva electroni trec în stare excitată
- calculul funcțiilor de undă ale electronilor în starea excitată
- combinarea stărilor fundamentală și excitată

a3. Teoria interacțiilor configuraționale (CI)

Bazele teoriei CI diferă doar din punct de vedere matematic de cele ale teoriei MP. În această metodă, un orbital care este ocupat cu un electron este înlocuit cu un orbital „virtual” (neocupat). Dacă în cazul metodei Hartree-Fock funcția de undă este reprezentată de un singur determinant, în teoria CI apar și determinanții corespunzători acestor orbitali virtuali.

b. Seturi de bază [73]

Seturile de bază sunt funcții atomice care în mod normal sunt de tip Slater (STO – Slater Type Orbitals) și necesită un timp de calcul mai mare; din această cauză se înlocuiesc cu GTO (funcții gaussiene)

Funcțiile seturilor de bază cel mai des utilizate sunt funcții de tip gaussian sau orbitali de tip gaussian (GTF sau GTO). Se realizează prin:

- metoda I

- fiecare orbital de tip Slater este transformat în n orbitali de tip gaussian
- se minimizează orbitalii Slater prin metoda celor mai mici pătrate
- obținerea exponenților și coeficienților de contracție

Dezavantajul metodei îl constituie pierderea de informații din cauza utilizării unui număr prea mic de parametri.

- metoda II (LEMAO – Least Energy Minimized Atomic Orbitals)

- minimizează energia
- construiește un set de bază la fel ca STO-nG și optimizează toți exponenții și coeficienții de contracție, incluzând și scindarea regiunii de valență, fiecare parte astfel obținută fiind descrisă de o altă funcție

Exemplu: setul de bază STO-nG (Slater Type Orbitals extinși ca n funcții gaussiene)

4-31G

6-31G (mai multe grade de libertate pentru regiunea de valență decât setul de bază 4-31G)

6-31G* (se adaugă funcțiile d și f pentru a lua în calcul polarizarea)

1.6.3. Metode DFT

Teoria funcționalei de densitate (Density Functional Theory – DFT) nu se bazează pe o funcție de undă, ci pe funcția densității electronice (densitate electronică sau densitate de sarcină), notată prin $\rho(x,y,z)$. Aceasta este o probabilitate per unitate de volum; probabilitatea ca un electron să se găsească în elementul de volum $dx dy dz$, având centrul într-un punct de coordonate x, y și z este $\rho(x,y,z) dx dy dz$. Spre deosebire de funcția de undă, funcția densității electronice poate fi măsurată prin difracție de raze X sau prin difracție de electroni [66-68, 74-76].

Aspecte fundamentale ale DFT

Teoria funcționalei de densitate a influențat și, totodată, a revoluționat evoluția chimiei cuantice în ultimii 20 de ani [77].

Există o serie de diferențe între metodele *ab initio* și cele ale DFT. În metodele *ab initio*, energia unei molecule și toate valorile derivate din aceasta depind de determinarea funcției de undă. Dar funcția de undă nu poate fi observabilă fizic, ea este o construcție pur matematică.

Prin ridicare la pătrat și multiplicare cu suprafața moleculei, funcția de undă reprezintă probabilitatea statistică pentru ca electronul sau electronii să se găsească într-o anumită parte a moleculei. Cu toate că funcția de undă nu există ca proprietate observabilă a unui atom sau a unei molecule, determinarea matematică a funcției de undă și, o dată cu ea, a orbitalilor atomici și moleculari constituie un bun predictor al energiei și a altor proprietăți ale moleculei [74].

Teoria funcționalei de densitate nu se bazează pe o funcție de undă, ci pe funcția densității electronice, $\rho(x,y,z)$ [66,74,77].

Primii care au semnalat existența unei relații de corespondență între densitatea electronică a unei molecule și funcția sa de undă au fost L. Thomas și E. Fermi. Datorită acestei descoperiri s-a ajuns la concluzia că, dacă se cunoaște densitatea electronică a unei molecule se pot afla o serie de proprietăți ale acelei molecule. Acest fapt constituie baza teoriei funcționalei de densitate (DFT). Există două avantaje majore ale DFT: primul constă în faptul că metoda se bazează pe o proprietate măsurabilă a moleculelor, nu pe o expresie matematică; cel de-al doilea avantaj al DFT constă în faptul că, dacă funcția de undă devine mai complicată o dată cu creșterea numărului de electroni, densitatea depinde doar de coordonatele (x,y,z) ale electronilor [66,74].

DFT are unele caracteristici care o încadrează atât între metodele semi-empirice, cât și între cele *ab initio*. Forma matematică corectă a funcționalei densitate nu este cunoscută, spre deosebire de teoria convențională *ab initio* unde funcția de undă poate fi sistematic îmbunătățită prin folosirea unor seturi de bază mai mari care conduc spre o soluție cât mai exactă a ecuației Schrödinger. În cazul DFT nu există nicio metodă prin care funcționala de densitate să poată fi îmbunătățită. În această privință, DFT este o metodă semi-empirică, dar folosirea limitată a parametrilor empirici (maxim zece) și posibilitatea ca într-o zi să se găsească expresia exactă a funcționalei o încadrează între metodele *ab initio* [66, 67].

Conceptul matematic care stă la baza acestei teorii este cel al funcționalei [66,74,77]. Dacă prin intermediul unei funcții un număr este transformat în alt număr, în cazul funcționalei o funcție este transformată într-un număr. Din punct de vedere matematic, expresia unei funcționale este următoarea [74]:

$$y = F[f(x)] \quad (1.2)$$

În cadrul metodelor DFT, energia unei molecule este funcționala densității electronice. Densitatea electronică este o funcție care depinde de 3 variabile, pozițiile x, y, z ale electronilor. Fără a ține cont de numărul de electroni, densitatea electronică depinde întotdeauna doar de cele 3 variabile, ceea ce înseamnă că nu va avea loc complicarea calculului o dată cu creșterea numărului de electroni. Funcționala F a densității electronice duce la obținerea energiei moleculei.

$$\text{Densitatea electronică} = \rho(x, y, z) \quad (1.3)$$

$$\text{Energia} = F[\rho(x, y, z)] \quad (1.4)$$

Scopul DFT este acela de a găsi valoarea funcționalei F , și pentru acest lucru trebuie să facem niște aproximații. Unul din motivele pentru care există mai multe metode DFT este acela că există mai multe moduri de aproximare a funcționalei [66,68,74,77]

Metodele uzuale ale DFT: aproximarea Kohn-Sham

În anii '60, Hohenberg și Kohn au folosit teorema Thomas-Fermi pentru a ajunge la o versiune mai detaliată a acestei teorii. Aceasta a fost adaptată de către Kohn și Sham în 1965 într-o versiune practică a teoriei funcționalei de densitate [66,67,74]. Expresia matematică a densității electronice și corelările ei ulterioare cu energia moleculară sunt date (într-o formă simplificată) de următoarea relație [74]:

$$E_{DFT}[\rho] = T[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (1.5)$$

unde: E – energia

T – energia cinetică a electronilor

E_{ne} – energia de atracție nucleu-electroni

J – energia de repulsie electron-electron

E_{xc} – energia de schimb-corelare electron-electron

Se poate observa că fiecare din acești termeni este o funcție de funcția ρ , densitatea electronică, care este ea însăși funcție de cele 3 coordonate de poziție x , y și z . Astfel, fiecare din termenii de mai sus - T , E_{ne} , J și E_{xc} - sunt la rândul lor funcționale, devenind importantă determinarea valorii fiecărei din aceste funcționale. T , E_{ne} , și J pot fi determinate atât prin metode semi-empirice, cât și prin metode *ab initio*. Indiferent de modul în care sunt determinați primii 3 termeni, cele mai mari dificultăți apar la calculul ultimului termen, energia de schimb-corelare E_{xc} . Există un mare număr de aproximații prin care se încearcă calculul energiei E_{xc} . Aspectul corelării electronice se referă la modul în care un electron dintr-un atom sau moleculă interacționează cu un alt electron [66,74].

Metodele folosite pentru estimarea E_{xc} pot fi împărțite în 4 categorii [66,74]:

1. Metodele care utilizează aproximarea densității locale (local density approximation, LDA). Această metodă se bazează doar pe proprietățile densității electronice. Metodele care se bazează pe aproximarea LDA consideră densitatea electronică ca fiind uniform distribuită într-o moleculă, fapt ce contravine realității și constituie astfel punctul slab al acestor metode.
2. Metodele care utilizează aproximarea LSDA (local spin density approximation, LSDA). În acest caz, electronii de spin diferit sunt considerați ca făcând parte din orbitali Kohn-Sham diferiți, pentru fiecare din aceștia calculându-se funcții ale densității electronice.

3. Metodele care combină calculele densității electronice cu factor de corecție al gradientului (gradient-corrected sau generalized-gradient approximation, GGA). Gradientul fiind o funcție care măsoară viteza de modificare a unor proprietăți, în acest caz va cuantifica non-uniformizarea densității electronice. Aceste metode sunt cunoscute sub numele de metode cu gradient corectat sau non-locale.

4. Metode care reprezintă o combinație între aproximarea Hartree-Fock și între aproximarea DFT pentru energia de schimb, ambele combinate cu o funcțională care include corelările de electroni. Aceste metode sunt cunoscute sub numele de metode hibride și reprezintă cele mai uzuale metode de folosire a DFT.

În tabelul următor sunt prezentate câteva metode ale DFT:

Numele metodei	Tipul metodei	Acronim
Funcționala Hartree-Fock Slater	HF cu aproximația densității locale	HFS
Vosko, Wilks și Nusair	LDA	
Funcționala de corelare Becke; funcționala de schimb electronic Lee, Yang, Parr	LDA cu gradient corectat	BLYP
Funcționala de corelare Becke cu 3 termeni; funcționala de schimb electronic Lee, Yang, Parr	DFT hibrid	B3LYP
Funcționala Perdew 1986	LDA cu gradient corectat	P86
Funcționala Perdew 1986 3 termeni	DFT hibrid	P3P86

Tabelul 1. Metode ale DFT [74]

Față de metodele *ab initio*, DFT prezintă o serie de avantaje: densitatea electronică este o funcție doar de poziție, ceea ce înseamnă că depinde doar de cele 3 variabile (x, y, z), în timp ce funcția de undă a unei molecule cu n electroni este o funcție de $4n$ variabile (3 coordonate spațiale și o coordonată de spin pentru fiecare electron). Indiferent de mărimea moleculei, densitatea electronică rămâne o funcție de 3 variabile, în timp ce complexitatea funcției de undă crește o dată cu numărul de electroni., ca urmare calculele DFT sunt mai rapide și se obțin rezultate de mai mare acuratețe; de asemenea, metodele DFT elimină dezavantajul major al calculelor *ab initio*, și anume neglijarea în întregime a corelării electronilor.

Corelația electronilor este definită ca fiind diferența dintre energia Hartree-Fock și soluția exactă a ecuației Schrödinger. Metodele DFT iau în calcul această diferență fără o creștere suplimentară a timpului de calcul [66].

1.7. Aplicații ale chimiei computaționale

1.7.1. Localizarea stării de tranziție a reacțiilor chimice

Teoria stării de tranziție

La baza oricărei teorii despre mersul reacțiilor chimice trebuie să stea reprezentarea că două molecule reacționează numai când vin în contact, când se ciocnesc în cursul mișcărilor lor cinetice. Viteza de reacție trebuie să fie deci funcție de frecvența ciocnirilor. Pentru ca două molecule care se ciocnesc să poată reacționa, ele trebuie să fie activate. Activarea este de natură energetică, cele două molecule trebuind să aibă o energie E . Relația care exprimă acest fapt este ecuația Arrhenius [11]:

$$k = A \cdot e^{-E/RT} \quad (1.6)$$

k – constantă de viteză

A – factor preexponențial de probabilitate

E – energie de activare

T - temperatura

Teoria stării de tranziție trebuie să precizeze cantitativ natura activării moleculelor în reacție, folosind pentru aceasta metode de mecanică cuantică și de mecanică statistică. Ca și teoria ciocnirilor, această teorie pornește de la premisa că moleculele ce se ciocnesc nu pot reacționa decât numai dacă întrunesc o energie mult mai mare decât energia medie a moleculelor înconjurătoare. Sistemul de molecule în curs de reacție trebuie să treacă „un deal de energie”. Sistemul în curs de reacție absoarbe energie până ajunge în vârful dealului de energie.

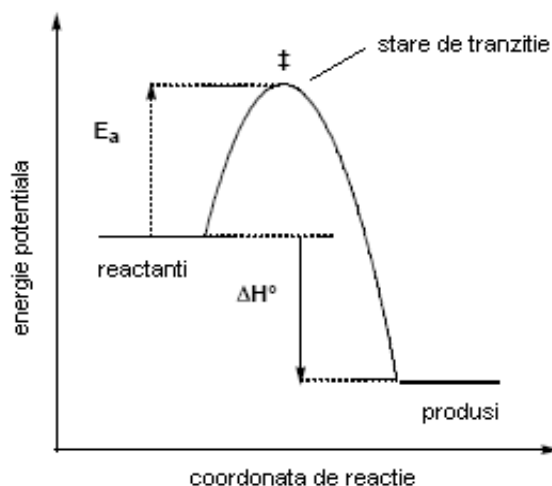
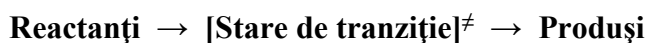
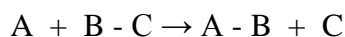


Figura 2. Reprezentare grafică a energiei potențiale a unei reacții [79]



În diagramă, ordonata reprezintă variația energiei potențiale a sistemului în curs de reacție; abscisa, coordonata de reacție, reprezintă desfășurarea reacției între starea finală și cea inițială.

O dată ajuns în punctul cu cea mai mare energie, sistemul poate reveni la starea inițială sau se poate transforma în produșii de reacție fără consum de energie. Se numește **stare de tranziție** starea de energie maximă a sistemului de molecule pe jumătate reacționat. Starea de tranziție poate fi considerată un compus chimic; se deosebește de combinațiile obișnuite prin aceea că posedă energia maxim posibilă a sistemului de molecule sau de atomi considerat, în timp ce combinațiile chimice, stabile, se află în starea de energie minimă. Starea de tranziție are o viață extrem de scurtă; o proporție mică din numărul total de molecule în curs de a reacționa se află, în fiecare moment, în această stare. Să considerăm o reacție în care atomii sunt implicați într-o reacție de substituție [78-80]:



Energia potențială a sistemului se calculează pentru distanțele A-B și B-C. Pentru un sistem liniar energia potențială poate fi reprezentată ca funcție de 2 coordonate.

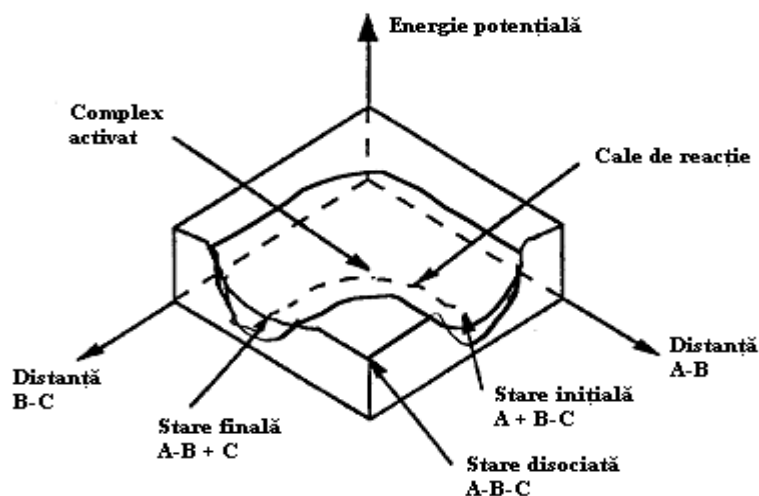


Figura 3. Reprezentare 3D a energiei potențiale a unei reacții generale [81]

Pentru o reacție de ordinul 2:



expresia vitezei de reacție poate fi scrisă ca:

$$-\frac{d[A]}{dt} = k_r [A][B] \quad (1.7)$$

În conformitate cu teoria stării de tranziție reactanții A și B vor forma un complex activat notat $[AB]^\ddagger$:



K^\ddagger - constanta de echilibru a complexului activat

Acest complex va merge spre formarea produșilor atunci când are loc o vibrație corespondentă. Frecvența unei astfel de vibrații este $k_B T/h$, unde k_B este constanta Boltzmann și h este constanta Planck. Viteza reacției va fi proporțională cu produsul concentrației complexului activat și frecvența $k_B T/h$.

$$\text{viteza de reacție} = -\frac{d[A]}{dt} = k \frac{k_B T}{h} [AB^\ddagger] \quad (1.8)$$

$$\text{Întrucât } K^\ddagger = \frac{[AB^\ddagger]}{[A][B]}, \quad \text{viteza de reacție} = -\frac{d[A]}{dt} = k \frac{k_B T}{h} K^\ddagger [A][B] \quad (1.9)$$

k - coeficient de transmisie

Dacă egalăm relațiile (1.7) și (1.9):

$$k_r [A][B] = k \frac{k_B T}{h} K^\ddagger [A][B] \quad \text{sau} \quad k_r = k \frac{k_B T}{h} [K]^\ddagger \quad (1.10)$$

Aceasta este cunoscuta ecuație a constantei de viteză. Valoarea coeficientului de transmisie poate fi considerată egală cu unitatea pentru multe reacții.

Analog termodinamicii clasice, constanta de echilibru K^\ddagger depinde de entalpia liberă de activare:

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln K^\ddagger \quad (1.11)$$

$$k_r = \frac{k \cdot k_B T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger / RT} \text{ - ecuația Eyring} \quad (1.12)$$

Această ecuație arată că viteza specifică k_r a unei reacții este funcție a lucrului $-\Delta G^\ddagger$, necesar pentru a aduce moleculele reactanților de la starea inițială la starea de tranziție. Dar:

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \quad (1.13)$$

Se obține astfel expresia constantei de viteză care arată dependența de temperatură prin entalpia de activare ΔH^\ddagger :

$$k_r = k \frac{k_B T}{h} \left(e^{-\Delta H^\ddagger / RT} \cdot e^{\Delta S^\ddagger / R} \right) \quad (1.14)$$

Caracterizarea stărilor de tranziție

Întrucât stările de tranziție au o durată de viață extrem de scurtă, observarea lor directă este aproape imposibilă, iar orice informație privind geometria lor se obține doar prin deducție. În cele mai multe cazuri, de ajutor sunt **postulatul Hammond** și **principiul reversibilității microscopice**. Recent, a devenit posibilă investigarea mecanismelor de reacție experimental, folosind femtosecond pulsed laser spectroscopy. Cu toate acestea, este puțin probabil ca în viitorul apropiat astfel de metode să poată fi aplicate tuturor reacțiilor [82].

○ Postulatul Hammond [78,83]

Pentru o reacție într-o singură etapă, structura stării de tranziție se aseamănă cu structura speciei stabile celei mai apropiate din punct de vedere al entalpiei libere.

Postulatul Hammond este foarte util pentru aprecierea geometriei stărilor de tranziție, altfel imposibil de determinat datorită instabilității lor.

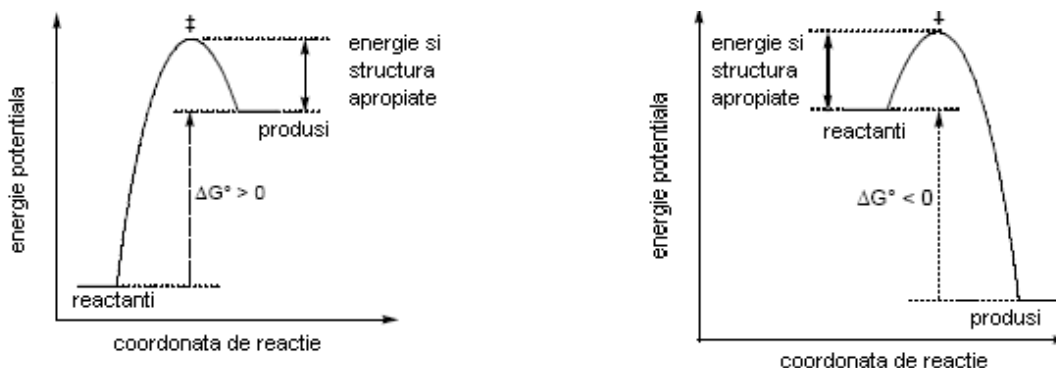


Figura 4. Reprezentarea energiei potențiale în cazul unei reacții endoterme, respectiv exoterme [79]

Reacții endoterme

- au stări de tranziție “târzii”
- starea de tranziție este apropiată în structură și energie de produși
- schimbările care afectează energia produșilor vor influența și energia stării de tranziție

Reacții exoterme

- au stări de tranziție “timpurii”
- starea de tranziție este apropiată în structură și energie de reactanți
- schimbările care afectează energia reactanților vor influența și energia stării de tranziție

○ Reversibilitatea microscopică [78,83]

O reacție reversibilă implică aceeași stare de tranziție și aceiași intermediari în ambele sensuri de desfășurare. Acest lucru presupune că reacția decurge în ambele sensuri după același mecanism. Acest fenomen se numește **principiul reversibilității microscopice**.

De exemplu, în reacția de deshidratare a alcoolilor cu ajutorul acizilor se formează o olefină, via un intermediar ion carboniu. Ca o consecință a acestui principiu, reacția inversă de hidratare a olefinelor în prezența acizilor la alcoolii trebuie să decurgă prin același intermediar ion carboniu.

○ Principiul Curtin-Hammett [83]

Conform acestui principiu, selectivitatea unei reacții depinde de energia relativă a stării de tranziție, și nu de cea a reactanților.

1.7.1.2. Metode de localizare a stărilor de tranziție

a. Pornind de la structurile inițiale și finale ale compușilor [82]

Metoda Synchronous Transit

Cel mai simplu mod de a determina structura stării de tranziție este acela de a presupune că fiecare atom se găsește pe traiectoria dintre poziția sa inițială și cea finală. Această aproximare a mișcării liniare se numește metoda tranzitului sincron liniar (LST, linear synchronous transit). O variantă îmbunătățită este metoda tranzitului liniar quadratic (QST, quadratic linear transit) care presupune că, coordonatele atomilor stării de tranziție se găsesc pe parabola care leagă structurile reactanților și produșilor. Această metodă poate fi aplicată cu rezultate bune doar în cazul reacțiilor cu mecanism concertat (sincron). În cazul reacțiilor al căror mecanism este asincron, ruperea și formarea noii legături neavând loc simultan, se preferă folosirea ca punct de pornire în căutarea stării de tranziție a unei geometrii aproximative a acesteia.

b. Pornind de la o structură aproximativă a stării de tranziție

b1. Metoda Eigenvector Following [84]

Metoda urmăririi vectorului propriu se bazează pe un algoritim cvasi-newtonian pentru localizarea stărilor de tranziție care poate localiza stări de tranziție pentru reacții de rearanjare sau disociere chiar dacă se pornește dintr-o regiune necorespunzătoare de pe suprafața de energie potențială.

Algoritmul este alcătuit din următorii pași:

Pasul 1 – se face o predicție inițială a poziției stării de tranziție. Se vor calcula vectorul gradient g și matricea hessiană H în punctul inițial.

Pasul 2 – presupune diagonalizarea hessianului și determinarea caracteristicilor suprafeței locale (numărul de valori proprii negative).

Pasul 3 – depinde de structura hessianului. Dacă acesta are un număr greșit de valori proprii negative, va determina care mod hessian are cea mai mare acoperire cu vectorul propriu urmărit.

Pasul 4 – dacă este îndeplinit criteriul de convergență, căutarea stării de tranziție se va opri în acest punct. Dacă nu se îndeplinește criteriul de convergență, se calculează energia și vectorul gradient într-un alt punct, atât timp cât numărul maxim de pași nu a fost depășit.

b2. Calcule IRC (Intrinsic Reaction Coordinates) [85]

Una din cele mai bune metode de simulare a mecanismului reacțiilor utilizând programe de mecanică cuantică implică calcule IRC (coordonate de reacție intrinseci). Procedura generală de realizare a acestor calcule implică următoarele etape:

1. Localizarea sau propunerea unei structuri a stării de tranziție
2. Rafinarea structurii stării de tranziție până când gradientul de energie totală este 0 sau foarte apropiat de 0
3. Caracterizarea stării de tranziție prin analiza vibrațională
4. Realizarea a două calcule IRC ale stării de tranziție rafinate

1. Localizarea sau propunerea unei structuri a stării de tranziție

Una din metodele de construire a unei structuri a stării de tranziție o reprezintă scrierea unei Z-matrice. Această metodă poate fi foarte eficientă pentru structuri mici sau structuri ale stării de tranziție care sunt foarte apropiate de structuri cunoscute, dar ușor diferite. Această metodă se bazează pe cât de bună este propunerea și cât de complexă este suprafața energetică a reacției în jurul stării de tranziție. Dacă prin această metodă nu poate fi aleasă o structură rezonabilă, este necesară utilizarea altor metode, cum sunt “căile de reacție” și “punctele șa”.

Calcululele căii de reacție

Localizarea unei stări de tranziție prin această metodă implică variația graduală a unei coordonate interne selectate (distanțe interatomice, unghiuri, unghiuri diedre) care se modifică în decursul reacției dintre reactant și substrat. Coordonata internă variabilă poate fi lungimea unei legături care se formează/rupe în timpul reacției sau, de asemenea, unghiul de apropiere (atac) pe care îl formează reactantul cu o legătură în care este implicat atomul substratului la care are loc atacul.

Calculul căii de reacție poate fi realizat în două moduri:

- prin varierea unei singure coordonate interne, în timp ce celelalte coordonate se optimizează în timpul calculelor.
- se aseamănă cu cazul precedent, doar că în loc de alegerea unor valori explicite ale variabilei, ele sunt generate automat. În acest caz se dau mărimea pasului, valoarea de pornire și numărul de puncte utilizate.

Pentru fiecare valoare explicită a coordonatei variabile se obțin structuri de energii diferite, a căror reprezentare grafică duce la obținerea unei curbe al cărei maxim reprezintă posibila structură a stării de tranziție. Acest maxim este caracterizat ca fiind stare de tranziție numai după confirmarea prin efectuarea analizei vibraționale și a două calcule IRC având drept punct de plecare structura găsită a posibilei stări de tranziție.

Calcule șa

În calculul șa se introduc matricile Z ale materiei prime și a produșilor, iar programul încearcă să le conecteze via TS. Este necesar ca cele două geometrii să fie înrudite printr-o deformare continuă a coordonatelor, ceea ce constituie o cerință foarte dificilă, mai ales în ceea ce privește numerotarea atomilor. Procedura “șă” este o tehnică foarte utilă, dar cu toate acestea eșuează deseori. Aceasta se datorează, de obicei, definerii unghiurilor diedre și specificării configurațiilor.

Multe din aceste probleme pot fi depășite prin utilizarea opțiunii XYZ care permite calculelor să fie realizate în întregime în coordonate carteziane.

2. Rafinarea structurii stării de tranziție

O dată ce starea de tranziție aproximativă a fost localizată, structura sa trebuie să fie rafinată astfel încât gradientul de energie totală să fie ~ 0 . Stările de tranziție reale sunt localizate în punctele șa care conectează punctele de energie minimă a reactanților și produșilor. Astfel, rafinând o stare de tranziție astfel încât gradientul său de energie să fie 0 vom obține o estimare mai bună a stării de tranziție.

3. Caracterizarea stării de tranziție

După ce starea de tranziție a fost rafinată, rămâne să o caracterizăm pentru a ne asigura că este un punct șa real și leagă materia primă dorită cu produșii. Un punct șa adevărat este punctul de pe suprafața de energie potențială unde o deplasare de-a lungul oricărei direcții, cu excepția celor spre materia primă sau produși, va conduce la o creștere de energie.

Primul pas în procesul de caracterizare implică realizarea unei analize vibraționale pentru starea de tranziție presupusă. În acest proces se calculează matricea hessiană care pe diagonală dă constanta de forță a moleculei. Matricea forțelor, măsurată pentru mase izotopice, este utilizată pentru calculul frecvențelor de vibrație. O structură este caracterizată ca fiind stare de tranziție numai dacă prezintă o singură frecvență vibrațională imaginară (negativă).

4. Realizarea de calcule IRC pornind de la starea de tranziție

O dată ce starea de tranziție a fost localizată, rafinată și caracterizată (prin analiza vibrațională) este necesar să arătăm că starea de tranziție leagă reactanții cu produșii. Acest lucru este îndeplinit prin efectuarea a două calcule IRC. Primul IRC începe cu o perturbare inițială pozitivă a coordonatelor atomice în direcția unei anume coordonate normale, iar cel de-al doilea printr-o perturbare negativă a coordonatelor.

1.7.2. Estimarea și predicția reactivității compușilor organici

Relația dintre structura compușilor organici și reactivitatea lor constituie una din problemele fundamentale ale chimiei moderne. Conform lui Zevatskii și Samoilov [88] reactivitatea implică, pe de o parte, dependența vitezei de reacție a unor compuși de structura lor și de condițiile de reacție, pe de altă parte, reactivitatea este tratată ca un set de parametri cantitativi ai posibililor centri de reacție ai moleculelor compușilor organici față de diverși reactanți și în diferite tipuri de reacții. Acești parametri cantitativi sunt numiți *indici ai reactivității*. Metodele existente de estimare a reactivității sunt axate în principal pe calculele cuanto-chimice ale distribuției diverșilor indici ai reactivității (care caracterizează reactivitatea unor fragmente moleculare sau a unor centri de reacție într-o anumite reacție) [86-88].

1.7.2.1. Descriptori cuanto-chimici ai reactivității

Un *descriptor* sau un *indice de reactivitate* este o mărime scalară care caracterizează abilitatea unei molecule ca întreg (descriptor global) sau a unor anumite fragmente din moleculă (descriptor local) de a se comporta într-un anumit fel într-o reacție chimică în general sau într-un anumit tip de reacție [89-92]. Primii indici de reactivitate calculați au fost sarcinile atomice și indicii de valență liberă. Direcțiile probabile de desfășurare a reacțiilor care implică un atac electrofil sau nucleofil au fost estimate calitativ pe baza calculului distribuției de sarcini pentru atomii corespunzători. Unul dintre indicii de reactivitate folosiți, funcția Fukui [93,94], a fost introdusă ca un parametru universal al reactivității. Funcția Fukui a devenit un parametru numeric, demonstrând că reactivitatea unei molecule este determinată în principal de distribuția densității electronice în orbitalii moleculare de frontieră - LUMO (față de nucleofili) și HOMO (față de electrofili).

În ultimul timp, reactivitatea compușilor organici și regioselectivitatea reacțiilor organice sunt estimate folosind indicii de reactivitate care se bazează pe parametrii locali, cei care caracterizează un anumit fragment molecular. Astfel de parametri sunt: duritatea, moliciunea, electronegativitatea, electrofilicitatea, nucleofilicitatea, amfilicitatea și polarizabilitatea. Acești parametri locali sunt determinați prin calcule cuanto-chimice ale densității electronice și ale distribuției potențialului electrostatic în molecule. Cu excepția potențialului electrostatic, a polarizabilității și a densității electronice, toate celelalte

mărimi mai sus menționate pot fi măsurate experimental. Calculele sunt efectuate folosind ecuațiile formale din cadrul DFT.

Ecuția de bază, din care derivă toate expresiile formale ale indicilor de reactivitate menționați anterior este ecuația *potențialului chimic* [89]:

$$\mu = -\chi = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (1.15)$$

E - energia electronică a moleculelor

N - numărul de electroni

v(r) - potențialul extern

μ - potențialul chimic

χ - electronegativitate

Ceilalți parametri locali sunt determinați pe baza potențialului chimic. Această definiție presupune că potențialul chimic este legat de magnitudinea și direcția transferului de sarcină într-o reacție chimică. Expresiile celorlalți indici ai reactivității sunt derivate din definiția potențialului chimic. De exemplu, în termenii DFT, expresia *moliciunii chimice* globale este dată de [89,94]:

$$S = \left(\frac{\partial N}{\partial \mu} \right)_{v(r)} \quad (1.16)$$

Duritatea globală este dată de ecuația [89]:

$$\eta = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} \quad (1.17)$$

Aplicând aproximarea diferențelor finite și energiile sistemelor cu N, (N+1) și (N-1) electroni, expresiile potențialului chimic electronic și al durității devin [89,94]:

$$\mu \approx \frac{-(IP + EA)}{2} \quad (1.18)$$

$$\eta \approx \frac{IP - EA}{2} \quad (1.19)$$

unde: IP – potențialul de ionizare (Ionization Potential), $IP = E(N-1) - E(N)$

EA – afinitatea pentru electroni (Electron Affinity), $EA = E(N) - E(N+1)$

$E(N)$, $E(N-1)$, $E(N+1)$ – energia sistemelor cu N, (N-1) (forma cationică), respectiv (N+1) (forma anionică) electroni

Aceste definiții au fost propuse de către Pearson în anii '60 și se bazează pe mărimi determinabile experimental: afinitatea pentru electroni A și energia de ionizare I.

În termenii teoriei orbitalilor moleculari de frontieră, ecuațiile de mai sus devin:

$$\mu \approx \frac{\varepsilon_{HOMO} + \varepsilon_{LUMO}}{2} \quad (1.20)$$

$$\eta \approx \frac{\varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO}}{2} \quad (1.21)$$

Indicii reactivității mai complecși, de tipul electrofilicității ω și amfifilicității ω^+ și ω^- , au fost introduși relativ recent și sunt definiți prin expresia $\omega = \mu^2/2\eta$.

Conceptul de *electrofilicitate* ca indice al reactivității globale a fost introdus de către Parr et al. și măsoară stabilizarea în energie atunci când sistemul primește din exterior o sarcină adițională ΔN [95].

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (1.22)$$

Altfel spus, electrofilicitatea cuantifică tendința unei molecule de a accepta electroni de la un donor generic. Cu cât valoarea indicelui este mai mare, cu atât molecula în ansamblu are o capacitate mai mare de a atrage electroni. De asemenea, ecuația (1.22) arată faptul că un bun electrofil este caracterizat de o electronegativitate mare ($\chi = -\mu$) și o valoare scăzută a durtății chimice, aceasta din urmă acționând ca rezistență la schimbul de sarcină electronică.

Trecerea de la indicii de reactivitate globali la indicii de reactivitate locali se face prin intermediul funcției Fukui.

Funcția Fukui este un descriptor local care permite înțelegerea și predicția reactivității relative în anumite locuri din moleculă [66,67,89].

Funcția Fukui, notată $f(r)$, este definită ca fiind modificarea densității electronice din cauza unei modificări infinitezimale a numărului de electroni. Astfel,

$$f(r) = \left(\frac{\delta\mu}{\delta v(r)} \right)_N = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (1.23)$$

unde $\rho(r)$ este densitatea electronică, iar N reprezintă numărul total de electroni ai sistemului.

O valoare mare a $f(r)$ într-un anumit loc din moleculă este asociat cu $|\delta\mu|$ mare, indicând o reactivitate ridicată. Dacă se neglijează relaxarea orbitalilor, atunci $f(r)$ poate fi aproximată ca fiind densitatea orbitalului molecular de frontieră, realizându-se astfel o conexiune între teoria orbitalilor de frontieră și DFT.

Datorită discontinuității derivatei $\left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)}$ la o anumite valoare a lui N , pot fi definite 3 variante ale $f(r)$:

$$\begin{aligned}
 f^+(r) &= \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)}^+ \square [\rho_{N+1}(r) - \rho_N(r)] \square \rho_L(r) \\
 f^-(r) &= \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)}^- \square [\rho_N(r) - \rho_{N-1}(r)] \square \rho_H(r) \\
 f^0(r) &= \frac{1}{2} [f^+(r) + f^-(r)]
 \end{aligned} \tag{1.24}$$

În punctul r , $f^+(r)$, $f^-(r)$ și $f^0(r)$ reprezintă măsura directă a reactivității față de atacul nucleofilic, electrofilic și respectiv radicalic. Legătura acestor descriptori DFT cu teoria orbitalilor de frontieră este realizată, în ecuațiile de mai sus, prin intermediul densității electronice a orbitalilor moleculari cel mai înalt ocupat, respectiv cel mai jos neocupat ($\rho_H(r)$ și $\rho_L(r)$). Valorile $f^+(r)$, $f^-(r)$ și $f^0(r)$ pot fi transformate în indici asociați fiecărui atom k (f_k^α ; $\alpha = -, +, 0$) prin partiționarea moleculei în regiuni asociate atomilor și prin integrarea funcțiilor Fukui pe aceste regiuni. Aceasta produce așa-numitele funcții Fukui condensate:

$$f_k^{-/+} = \int_{\Omega_k} \rho_{H/L}(r) dr = \rho_k^{H/L} \tag{1.25}$$

unde ρ_k^H și ρ_k^L reprezintă populația electrică a atomului k asociată orbitalilor de frontieră HOMO și LUMO. În aplicarea funcției Fukui în studiile de reactivitate s-a dovedit că funcția Fukui descrie corespunzător interacțiunile soft-soft, dar pentru interacțiunile hard-hard se pare că sarcinile atomice sunt un indicator al reactivității mai potrivit.

Funcția Fukui, definită prin:

$$f(r) = \left[\frac{\delta \mu}{\delta v(r)} \right]_N = \left[\frac{\partial \rho}{\partial N} \right]_{v(r)} \tag{1.26}$$

reprezintă unul din descriptorii fundamentali ai selectivității. Funcția Fukui prezintă proprietatea matematică de aditivitate care permite distribuirea în molecule a proprietăților globale ale acestora. Acest lucru poate fi demonstrat folosind definiția *moliciunii chimice locale*:

$$s(r) \equiv \left[\frac{\partial \rho}{\partial \mu} \right]_{v(r)} = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)} \left[\frac{\partial N}{\partial \mu} \right]_{v(r)} = f(r)S \tag{1.27}$$

Se poate defini și un *indice local al electrofilicității*, ținând cont de relația $S = \frac{1}{\eta}$:

$$\omega(r) = \frac{\mu^2}{2} s(r) = f(r)\omega \tag{1.28}$$

Din relația de mai sus se poate observa că cel mai electrofil sit coincide cu situl în care moliciunea chimică este mai mare, respectiv în care valoarea funcției Fukui corespunzătoare unui atac nucleofil este mai mare.

Indicii reactivității locale reprezintă bazele pentru aplicarea DFT în analiza regioselectivității via calculul descriptorilor locali: duritatea locală, moliciunea locală,

derivatele lor, parametrii globali corespunzători și funcțiile Fukui locale. Astfel, devine necesară doar calcularea funcțiilor Fukui locale pentru a obține graficul distribuției unor indici ai reactivității față de un anumit tip de reacție. Profilul indicilor reactivității descris de indicii locali ai reactivității este obținut din valorile experimentale ale descriptorilor globali în conformitate cu următoarele ecuații:

$$\eta^-(r) = \eta f^-(r); \eta^+(r) = \eta f^+(r); \eta = \frac{I - A}{2} \quad (1.29)$$

$$s^-(r) = S f^-(r); s^+(r) = S f^+(r); S = \frac{1}{I - A} \quad (1.30)$$

$$\omega^-(r) = \omega f^-(r); \omega^+(r) = \omega f^+(r); \omega = \frac{\mu^2}{\eta} \quad (1.31)$$

Pe baza ecuațiilor fundamentale ale DFT și prin analogie cu indicii prezentați mai sus au fost propuși o serie de noi indici. Toți aceștia au rolul de a conduce la un indice al reactivității universal și optim care să poată descrie regioselectivitatea la fel de bine față de orice reactant.

Nucleofugacitatea

Nucleofugacitatea se definește ca fiind proprietatea unui atom sau a unei grupe (nucleofugul Z) de a pleca cu o pereche de electroni în urma ruperii heterolitice a unei legături și apare în două tipuri de reacție, și anume substituția nucleofilă și reacțiile de eliminare. Ambele procese implică același tip de reactanți: un nucleofil și un substrat care conține o grupă fugace.

Desprinderea grupei fugace (GF) este un proces complex care depinde de o serie de factori, cum sunt: electrofilicitatea grupei Z, mecanismul de reacție, bazicitatea nucleofilului, efectul de solvent, polarizabilitatea și interacțiunile nucleofil-nucleofug. Toți acești factori conduc la imposibilitatea elaborării unei clasificări universale a diverselor grupe cu caracter nucleofug.

Prima încercare de cuantificare a conceptului de nucleofugacitate aparține lui Ayers et al. [96], care au stabilit o legătură grupă fugace – potențial de ionizare și afinitate electronică folosind un model quadratic pentru a reda relația de dependență dintre energie și numărul de electroni.

O altă scală teroretică a nucleofugacității este cea propusă de Domingo et al. [97], care se bazează pe electrofilicitatea globală a substratului model CH₃-GF.

O altă abordare este cea a lui Campodonico et al. [98], care definesc indicele de nucleofugacitate $\nu(PG)$ ca fiind electrofilicitatea grupei Z din diverse substraturi, supusă acțiunii (atacului) aceluiași nucleofil:

$$\nu(PG) \equiv \omega_Z = \sum_{k \in Z} \omega_k \quad (1.32)$$

Notăția $\nu(PG)$ atribuită indicelui de nucleofugacitate a lui Campodonico et al. se folosește pentru se deosebi de indicele nucleofilicității intrinseci propus de Geerlings et al. și, în al

doilea rând, pentru a sublinia dependența de grupele permanente (PG, permanent groups) ale sistemului studiat.

Se poate observa, din formula prezentată mai sus și pe baza considerațiilor teoretice din capitolul anterior, că indicele $\nu(\text{PG})$ include toți cei trei factori considerați a fi principalii determinanți ai ierarhizării caracterului nucleofug [99]: media afinității electronice și a potențialului de ionizare apare în expresia *potențialului chimic electronic* (care este totodată inversul *electronegativității*), iar moliciunea chimică este direct legată de polarizabilitate.

1.7.3. Predicția și cuantificarea caracterului aromatic

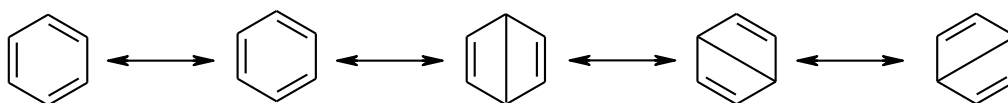
Scurt istoric al aromaticității

La începutul secolului XIX, aromaticitatea era atribuită compușilor cu puternic miros aromat. Abia spre finalul aceluiași secol, după sintetizarea și izolarea arenelor, s-a făcut distincția între derivații aromatici și cei non-aromatici [100]. Compuși aromatici erau considerați toți acei care dădeau reacții de substituție electrofilă în defavoarea reacțiilor de adiție.

O mai bună cunoaștere a compușilor aromatici a fost posibilă în primii ani ai secolului XX. În 1910, Pascal a arătat că, compușii aromatici prezintă susceptibilitate diamagnetică ridicată, iar în 1925 Armit și Robinson sugerează prezența sextetului aromatic.

Teoria funcției de undă dezvoltată de Schrödinger în 1926 a dus la dezvoltarea unei noi teorii, cea a orbitalilor moleculari, și la binecunoscuta regulă a lui Hückel, cei $(4n+2)$ electroni π corespunzători unui compus aromatic (1931) [100].

Conform teoriei rezonanței a lui Slater (apărută tot în perioada anilor '30), bazată pe reprezentarea combinatorie a tuturor electronilor π în jurul scheletului benzenic, au fost propuse 5 structuri pentru molecula benzenului -2 structuri de tip Kekulé și 3 structuri de tip Dewar [11]:



structuri Kekulé

structuri Dewar

În 1935 apare teoria curenților de inel a lui Pauling, care presupune libera circulație a electronilor în jurul nucleului benzenic. Un an mai târziu, London afirmă că această circulație a electronilor π este responsabilă pentru contribuția diamagnetică la susceptibilitatea magnetică. În 1956, Pople explică efectele curenților de inel asupra deplasărilor chimice în RMN. Spre sfârșitul anilor '60 au apărut teoriile moderne ale lui Dauben și Flygare, care iau în considerare exaltarea și anizotropia susceptibilității magnetice, iar în 1980 Kutzelnig efectuează primele calcule cuanto-chimice [100].

1.7.3.1. Considerații teoretice

Noțiunea de aromaticitate reprezintă un concept cheie în chimia organică, dovedindu-se a avea o importanță deosebită în explicarea și clarificarea unor aspecte legate de structura, stabilitatea și reactivitatea moleculelor. Aromaticitatea este asociată delocalizării ciclice a electronilor, care are drept efect extrastabilizarea compușilor aromatici, respectiv destabilizarea în cazul compușilor antiaromatici. O definiție a compușilor aromatici este cea propusă de Jiao și Schleyer în 1996 [101]: „Compușii aromatici sunt acei compuși care prezintă o semnificativă susceptibilitate diamagnetică. Delocalizarea ciclică a electronilor duce, de asemenea, la egalizarea lungimilor de legătură, la deplasări chimice anormale, precum și la proprietăți fizico-chimice care reflectă stabilizarea energetică. În schimb, acei compuși care prezintă o semnificativă susceptibilitate paramagnetică pot fi numiți antiaromatici.”

Principalele caracteristici atribuite unui compus aromatic sunt următoarele [102]:

- este un compus ciclic cu energie de rezonanță mare
- tendință accentuată de a da reacții de substituție
- prezența sextetului aromatic
- $(4n + 2)$ electroni π (regula Hückel)
- capacitatea de a susține un curent de inel diamagnetic
- geometrie plană

Metodele prin care se încearcă estimarea cantitativă a aromaticității pot fi împărțite astfel:

- măsurători experimentale ale entalpiei de formare a compușilor aromatici și compararea acestora cu entalpia de formare estimată a unui model ipotetic care nu prezintă conjugare ciclică;
- măsurători experimentale ale geometriei compușilor aromatici și compararea acestora cu geometria analogilor non-aromatici;
- măsurători experimentale ale proprietăților magnetice ale compușilor aromatici și compararea cu cele estimate pentru analogii non-aromatici;
- calcule cuanto-chimice care corespund acestor abordări experimentale.

Până de curând, aromaticitatea a fost folosită drept metodă de predicție pentru compușii care nu fuseseră sintetizați anterior, în timp ce reactivitatea, lungimea legăturilor sau proprietățile magnetice puteau fi determinate doar după izolarea compusului respectiv și efectuarea investigațiilor necesare. O dată cu dezvoltarea metodelor cuanto-chimice au devenit posibile și predicția (cu suficientă acuratețe) a proprietăților magnetice ale unui compus, a lungimilor și ordinilor de legătură, precum și a reactivității compușilor aromatici [103].

Pentru fiecare din cele trei criterii propuse pentru cuantificarea aromaticității (energetic, geometric și magnetic) au fost propuși o serie de indici, fără a exista un indice universal valabil pentru toate aceste criterii. De asemenea, mai trebuie spus că, în unele cazuri de determinare a aromaticității, apar unele contradicții între indicii corespunzători criteriilor menționate anterior. Toate aceste dificultăți sunt strâns legate și de absența unei definiții clare a caracterului aromatic.

Corespunzător principalelor criterii pe care trebuie să la îndeplinească un compus chimic pentru a putea fi considerat aromatic – geometric, energetic și magnetic –, au apărut o serie de indici care cuantifice aceste proprietăți.

1.7.3.2. Cuantificarea caracterului aromatic

1.7.3.2.1. Indici geometrici

Indicii geometrici de estimare a aromaticității se bazează în principal pe egalizarea lungimilor legăturilor, care ar trebui să fie o urmare a delocalizării electronilor, precum și pe ordinele de legătură.

Molecula benzenului este caracterizată de o lungime de legătură de 1.3983 Å [104], valoare situată între lungimile uzuale ale legăturilor C-C, respectiv C=C pentru atomii de C hibridizați sp^2 (în cazul 1,3-butadienei, lungimile legăturilor sunt 1.467, respectiv 1.349 Å [104]). Astfel, alternanța lungimilor legăturilor a fost considerată o măsură a descreșterii aromaticității [104].

Pe baza acestei idei, Julg și François au formulat primul indice de estimare a aromaticității, A_j , bazat doar pe lungimile legăturilor [104]:

$$A_j = 1 - \frac{225}{n} \sum \left(1 - \frac{R_r}{R} \right)^2 \quad (1.33)$$

în care n reprezintă numărul de legături periferice care au lungimea de legătură individuală R_r , iar R reprezintă valoarea medie a acestora.

Utilizarea acestui indice este limitată de faptul că poate fi aplicat doar sistemelor carbociclice. Dacă se folosește pentru sistemele care conțin și heteroatomi, se vor lua în considerare doar legăturile carbon-carbon.

Pentru a obține un indice care să poată fi folosit și în cazul sistemelor care conțin heteroatomi, Bird [105] a pornit de la aceeași idee folosită și de Julg și François, dar a înlocuit lungimile legăturilor cu ordinele de legătură Gordy [106]:

$$I = 100 \cdot \left(1 - \frac{V}{V_k} \right) \quad (1.34)$$

$$\text{Unde: } V = \frac{100}{\bar{N}} \sqrt{\frac{\sum (N - \bar{N})^2}{n}}; N = \frac{a}{R^2} - b \quad (1.35; 1.36)$$

a, b – constante folosite pentru calculul ordinilor de legătură Gordy

Indicii Bird au fost definiți pentru ciclurile de 5 atomi, I_5 (când $V_k = 35$) și pentru cele de 6 atomi, I_6 (când $V_k = 33.3$).

Modelul oscilatorului armonic al aromaticității (Indicele HOMA – Harmonic Oscillator Model of Aromaticity)

Indicele HOMA se deosebește de ceilalți indici geometrici prin faptul că propune o altă referință pentru lungimea de legătură (respectiv ordinul de legătură), fiind introdusă noțiunea de lungime de legătură optimă [106].

$$HOMA = 1 - \frac{\alpha}{n} \sum (R_{opt} - R_i)^2 \quad (1.37)$$

n – numărul de legături

α – constantă empirică

R_{opt} – lungimea legăturii carbon-carbon pentru care energia (estimată prin utilizarea potențialului armonic) de comprimare către lungimea dublei legături și de expansiune către lungimea legăturii simple carbon-carbon din 1,3-butadienă este minimă.

1.7.3.2.2. Indici care se bazează pe criteriul energetic de determinare a aromaticității

Stabilitatea termodinamică diferită a sistemelor aromatice, non-aromatice și antiaromatice reprezintă bazele dezvoltării criteriului energetic de determinare a caracterului aromatic.

Criteriul energetic se bazează pe ideea că moleculele care prezintă caracter aromatic au o anumită stabilitate energetică (energie de rezonanță) comparativ cu molecula de referință [107].

Energia de rezonanță (RE – resonance energy) este definită ca fiind diferența dintre energia unei molecule conjugate și energia unei structuri ipotetice de referință cu dublele legături localizate (aleasă arbitrar).

Trei dintre cele mai utilizate variante ale RE sunt [102]:

- energia de rezonanță empirică (ERE); reprezintă diferența dintre energia unui compus calculată pe baza energiilor de legătură și entalpia sa de formare, determinată experimental.

- energia de rezonanță Dewar (DRE)

$$DRE = n(E_{CX}(s) - E_{CX'}) + m(E_{CX}(d) - E_{CX''}) + E_{\pi b} \quad (1.38)$$

$X = C, N, O, S$

În ecuația de mai sus, n reprezintă numărul total de legături C-C și C-X, iar m reprezintă numărul de legături C=C și C=X.; $E_{CX}(s)$ și $E_{CX}(d)$ reprezintă energia legăturilor σ ale legăturilor simple și duble dintr-o polienă; $E_{CX'}$ și $E_{CX''}$ reprezintă energia legăturilor σ ale legăturilor simple și duble dintr-o polienă ciclică; $E_{\pi b}$ reprezintă energia de legătură π .

În urma aplicării criteriului DRE, se obțin valori pozitive mici pentru compușii non-aromatici, respectiv valori negative pentru cei antiaromatici.

- energia de rezonanță Hess-Schaad (HSRE) [102,108]

Pornind de la ipoteza lui Dewar, potrivit căreia energiile de legătură ale polienelor aciclice sunt aditive, se poate calcula energia totală a unei poliene aciclice prin însumarea tuturor energiilor de legătură. Folosind aceste energii de legătură, se pot calcula energiile unor structuri artificial localizate ale polienelor ciclice, obținându-se astfel energiile de rezonanță. Aplicând aceste considerente la nivel Hückel s-a ajuns la următoarea relație [102]:

$$HSRE = E_{HMO} - E_{loc} \quad (1.39)$$

E_{HMO} reprezintă energia π totală a HMO, iar E_{loc} este energia calculată cu ajutorul energiilor legăturilor π (determinate empiric).

Datorită variațiilor mari în ceea ce privește mărimea moleculelor, în 1982, Schaad și Hess [108] afirmă că energia de rezonanță trebuie să se calculeze per electron (sau per electron π) (REPE) sau per atom C, deoarece altfel valoarea acestui indice ar depinde de mărimea moleculei.

$$REPE = \frac{RE}{n} \quad (1.40)$$

Grupul de la Zagreb și Aihara au propus un indice topologic al energiei de rezonanță, TRE (topological resonance energy) [102]:

$$TRE = \sum_{j=1}^N g_j (x_j - x_j^{ac}) \quad (1.41)$$

N – numărul de elemente ale grafului (corespunde numărului de atomi din molecula conjugată)

X_j – rădăcinile polinomului caracteristic sistemului aromatic

X_j^{ac} – rădăcinile polinomului corespunzător sistemului de referință de tip polienic

g_j – gradul de ocupare orbitală (uneori notat cu $b_i = 0, 1$ sau 2)

În 1994, Minkin propune definirea energiei de rezonanță pe baza entalpiei reacțiilor izodesmice sau homodesmice, al căror rezultat depinde de modul în care sunt aleși reactanții și produșii [109].

Energia de stabilizare aromatică (ASE, Aromatic Stabilization Energy) poate fi calculată ca fiind efectul energetic al unei reacții izodesmice sau homodesmotice [110]. Reacțiile izodesmice sunt procese imaginare în care se conservă numărul de legături de fiecare tip. Calculul energiei reacțiilor va reflecta deviațiile de la aditivitatea energiilor de legătură.

În 1997, Glukhostev [107] a propus o serie de indici care diferă în special prin alegerea moleculei de referință, care poate fi o polienă conjugată, o structură Kekulé, un ciclu saturat sau combinații ale acestor variante.

Aplicarea criteriului energetic în determinarea aromaticității întâmpină o serie de dificultăți, una din acestea fiind legată de energia de torsiune care poate forța așezarea

moleculelor într-o conformație nonplanară [111]. Astfel, cei mai stabili izomeri pot să nu fie cei care prezintă caracterul aromatic cel mai pronunțat [112].

1.7.3.2.3. Indici care se bazează pe criteriul magnetic

Sunt considerați a fi aromatici acei compuși în care se menține un curent de inel diamagnetic indus. Trebuie menționat că, curentul de inel nu este observabil fizic, iar alte efecte interferează cu proprietățile care pot fi măsurate (susceptibilitatea magnetică, anizotropia, deplasările chimice, efectele Faraday) [113].

În 1936, Pauling a arătat că un câmp magnetic aplicat electronilor delocalizabili creează un curent de inel, făcând astfel primul pas spre utilizarea criteriului magnetic în determinarea aromaticității. Astfel, curenții de inel au fost priviți ca fiind cauza susceptibilității magnetice neobișnuite a sistemelor organice. Curentul de inel datorat sistemului de electroni π exercită un efect de dezecranare asupra atomilor din exteriorul ciclului și un efect de ecranare asupra atomilor aflați în interiorul ciclului.

Conceptul de curent de inel a fost folosit pentru a explica deplasarea chimică mare a protonilor benzenului comparativ cu cei ai etenei. Acest criteriu nu poate fi aplicat în sisteme care nu conțin hidrogen și duce la apariția erorilor în ceea ce privește cazul hidrocarburilor aromatice cu punte [114]. În 1996, Schleyer et al. au propus un nou indice al aromaticității, NICS (deplasare chimică independentă de nucleu – Nucleus-Independent Chemical Shift), care cuantifică ecranarea magnetică absolută în centrul compusului ciclic [115]. Pentru a corespunde convenției RMN, (protonii din interiorul nucleelor aromatice sunt puternic ecranați) rezultatele calculelor sunt inversate, astfel sistemele aromatice sunt caracterizate de valori NICS negative, cele antiaromatice de valori NICS pozitive. Trebuie menționat faptul că valoarea NICS nu reprezintă o măsură absolută a aromaticității.

1.8. Concluziile studiului bibliografic privind aplicațiile metodelor cuanto-chimice în chimia organică

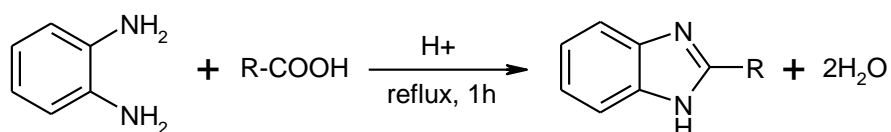
În capitolele anterioare au fost prezentate doar câteva aplicații ale metodelor cuanto-chimice, care demonstrează importanța chimiei computaționale în elucidarea unor aspecte ale chimiei organice. Este evident faptul că, computerele și software-urile corespunzătoare au devenit o extensie a modului de obținere a informațiilor experimentale. Chimia computațională nu poate substitui chimia experimentală; raportul dintre aceste două domenii fiind unul de complementaritate. În prezent, aplicarea metodelor cuanto-chimice în chimia organică are două mari avantaje: primul, pot oferi o predicție suficient de exactă a proprietăților unui compus, astfel încât să se evite sintetizarea (care necesită uneori un timp mare de lucru și materiale costisitoare) aceluia care nu prezintă caracteristicile dorite; în al doilea rând, folosind chimia computațională se pot obține mult mai rapid și mai ușor o serie de informații despre unele proprietăți ale moleculelor care oferă o mai bună înțelegere a diverselor aspecte ale chimiei.

2. CONTRIBUȚII ORIGINALE

2.1. Studiul influenței grupei NH a scheletului benzimidazolic asupra metodelor oxidative și hidrolitice de obținere a 2-formil-benzimidazolului

Benzimidazolul reprezintă un schelet heterociclic întâlnit în mai multe substanțe cu activitate biologică, în special în domeniul farmaceutic. În plus, benzimidazolul și derivații săi sunt intermediari valoroși în reacțiile organice. Din aceste motive, prepararea benzimidazolilor a stârnit un interes considerabil în ultimii ani.

În general, benzimidazoli sunt preparați prin condensarea o-fenilendiaminei cu acizi organici în prezență unor catalizatori acizi cum sunt: acidul clorhidric [116], acidul polifosforic [117], acidul boric [118] sau acidul p-toluensulfonic [119]. Alte metode de obținere sunt reducerea derivaților o-nitroanilinei sau reacția o-fenilendiaminei cu derivați ai acizilor organici [120].

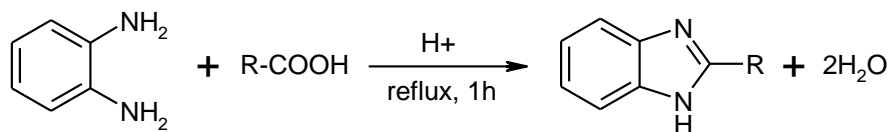


De cele mai multe ori, aceste reacții necesită presiuni ridicate și timp de reacție mare, devenind necesară găsirea unor metode îmbunătățite de sinteză a scheletului benzimidazolic. Un astfel de exemplu îl constituie reacția 2-aminobenzamidei cu diverși acizi organici [121], precum și reacția o-fenilendiaminei cu acizii organici în prezența FeCl_3/O_2 [122].

Una din cele mai eficiente metode de funcționalizare a compușilor heterociclici o reprezintă grefarea unei grupe formil care, datorită polarizabilității legăturii $\text{C}=\text{O}$ poate reacționa atât cu agenți nucleofili, cât și cu reactanți electrofili. În cazul compușilor heterociclici condensați cu un nucleu benzenic, cum este cazul benzazolilor, metodele de formilare directă orientează introducerea grupei formil pe nucleul benzenic. Pentru obținerea benzazol-2-carboxaldehydilor (când grupa $-\text{CHO}$ este grefată pe nucleul azolic) este necesară aplicarea metodelor indirecte de sinteză a compușilor carbonilici, și anume reacții de oxidare, respectiv hidroliză.

2.1.1. Obținerea derivaților benzimidazolici 2-substituiți, intermediari necesari obținerii 2-formilbenzimidazolului prin reacții de oxidare și hidroliză

Varianta clasică de ciclizare a o-fenilendiaminei cu acizi organici [48] (cunoscută sub numele de condensare Phillips) presupune refluxarea acestora timp de 45-60 de minute în mediu acid. Producția se obține prin neutralizarea masei de reacție cu o soluție bazică de NaOH sau Na₂CO₃. Randamentele de obținere a acestor compuși se încadrează între 40-60%.



Raport molar o-fenilendiamină: acid carboxilic = 1: 1.5

R: CH₃, HOCH₂, Cl₂CH

Aplicarea acestei variante de ciclizare a o-fenilendiaminei a dus la obținerea cu randamente destul de modeste a benzimidazolilor 2-substituiți.

R	Compus	Randament (%)
CH ₃	2-Metilbenzimidazol	58
HOCH ₂	2-Hidroximetilbenzimidazol	62
Cl ₂ CH	2-Diclorometilbenzimidazol	35

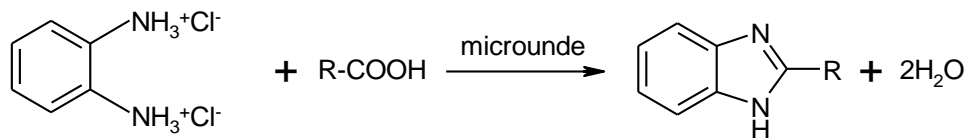
Tabel 2. Benzimidazoli 2-substituiți, obținuți prin condensarea Phillips

La ora actuală, folosirea iradierii cu microunde în sinteza compușilor organici cunoaște o evoluție rapidă, datorată în special timpului de lucru mult mai mic. În plus, procesele care se desfășoară în prezența microundelor sunt caracterizate de viteze de reacție mai mari, încălzire mai uniformă a amestecului de reacție, instalații simple, randamente mai bune și o mai mare selectivitate [123, 124].

În literatură există o serie de metode care prezintă obținerea benzimidazolilor 2-substituiți folosind iradierea cu microunde; majoritatea acestor variante folosesc fie un suport solid (rășini sau argile speciale), fie un agent deshidratant (și în același timp catalizator) de tipul acidului polifosforic. Există o singură mențiune în literatură privind sinteza benzimidazolilor substituiți în soluție apoasă, fără a folosi catalizator [125] și se referă doar la obținerea benzimidazolului, respectiv a 2-metilbenzimidazolului.

Optimizarea reacției de ciclizare a o-fenilendiaminei (sub formă de clorhidrat) cu acizi organici în mediu apos s-a realizat prin variația timpului de reacție și a puterii cuptorului. Cele mai eficiente variante s-au dovedit a fi cele în care iradierea s-a făcut în reprize de 90 de secunde, la o putere de 20% a cuptorului.

Prin această metodă s-au putut sintetiza, pe lângă 2-metilbenzimidazol, și 2-hidroximetil-, respectiv 2-diclorometilbenzimidazol. Folosirea clorhidratului o-fenilendiaminei este necesară pentru asigurarea omogenității amestecului de reacție, nemaifiind necesară agitarea.



R: CH₃, HOCH₂, Cl₂CH

R	Compus	Timp (sec)	Putere cuptor (W)	Randament (%)
CH ₃	2-Metilbenzimidazol	4min30sec	220	74
HOCH ₂	2-Hidroximetilbenzimidazol	5min	220	68
Cl ₂ CH	2-Diclorometilbenzimidazol	5min30sec	220	57

Tabel 3. Benzimidazoli 2-substituiți, obținuți prin reacții de condensare asistate de microunde

Avantajele acestei metode sunt evidente: timp de reacție de câteva ori mai scăzut, randamente mai bune, prelucrare rapidă a amestecului de reacție.

2.1.2. Metode oxidative de obținere a 2-formilbenzimidazolului

Transformarea grupelor alchil în grupe formil se realizează prin intermediul unor agenți oxidanți puternici, cum sunt dioxidul de seleniu sau anhidrida cromică, în solvenți aprotici de tipul toluenului sau dioxanului. Randamentele variază în funcție de substrat, fiind mai mici în cazul compușilor în care există și alte grupe susceptibile la oxidare. Este și cazul scheletului benzimidazolic, în care prezența grupei amino secundare poate influența negativ desfășurarea unei reacții de oxidare a unui alchilbenzimidazol. În literatură există doar o singură mențiune despre reacția de oxidare a 2-metilbenzimidazolului cu dioxid de seleniu care a dus la obținerea cu un randament de 10% a benzimidazol-2-carboxalhidei impure.

Pentru oxidarea 2-metilbenzimidazolului s-a ales varianta de oxidare cu dioxid de seleniu, în toluen; dioxidul de seleniu a fost introdus treptat pentru a evita o oxidare avansată a substratului. Cu toate acestea, amestecul de reacție nu a putut fi prelucrat, neputându-se separa niciunul din produșii de oxidare.

Pentru a putea determina dacă această evoluție a reacției se datorează prezenței grupei NH secundare de pe scheletul heterociclic, am aplicat aceeași metodă oxidativă

1,2-dimetilbenzimidazolului. În acest caz s-a obținut, cu un randament de 35%, N-metil-2-formilbenzimidazolul, al cărui spectru IR este prezentat în Figura 5:

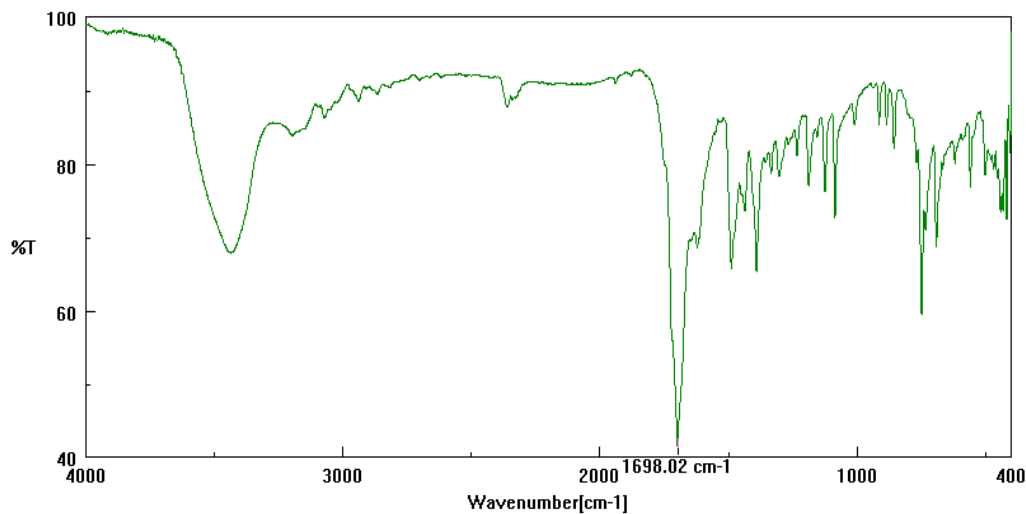


Figura 5. Spectrul IR al N-metil-2-formilbenzimidazolului

În spectrul IR al N-metil-2-formilbenzimidazolului prezentat în Figura 5 se observă prezența benzii corespunzătoare grupei C=O (1698 cm^{-1}). Devine astfel evident faptul că oxidarea 2-alkilbenzimidazolilor la 2-formilbenzimidazol este dificil de realizat din cauza instabilității scheletului heterociclic.

Ca urmare a dificultăților care apar în cazul obținerii 2-formilbenzimidazolului prin metode oxidative, se vor lua în considerare variantele de hidroliză ale derivaților dihalogenați geminali.

2.1.3. Metode hidrolitice de obținere a 2-formilbenzimidazolului

Pentru a evita degradarea scheletului benzimidazolic în reacții de oxidare, alegerea metodelor hidrolitice de obținere a benzimidazol-2-carboxaldehidei pare a fi cea mai potrivită. Sunt luate în calcul trei variante: hidroliza în mediu acid, hidroliza în mediu neutru și hidroliza în mediu bazic. În fiecare din aceste cazuri trebuie să se țină cont de solubilitatea scăzută a materiei prime, 2-diclorometilbenzimidazolul.

Reacția de hidroliză a derivaților dihalogenați presupune înlocuirea succesivă a atomilor de halogen cu grupe hidroxil, urmată de eliminarea unei molecule de apă. Aceasta reprezintă o metodă uzuală de obținere a aldehydelor, dar prezintă o serie de dezavantaje: temperatură de lucru ridicată (de obicei, reacția are loc la reflux) și, în funcție de substrat, un mediu de reacție puternic acid sau puternic bazic.

Pentru o serie de aldehyde care sunt stabile în aceste condiții, reacția poate decurge cu rezultate satisfăcătoare, timpul de reacție fiind puternic influențat de reactivitatea substratului.

În cazul unor aldehyde care sunt sensibile la pH-ul mediului de reacție, astfel de metode hidrolitice sunt dificil de aplicat. Este și cazul 2-formilbenzimidazolului, care ar trebui să

se obține prin hidroliză în mediu acid a 2-diclorometilbenzimidazolului. Însă, în soluții și în mediu ușor acid, 2-formilbenzimidazolul (Ia) se prezintă sub formă de dimer (Ib), un semiaminal ciclic insolubil în majoritatea solvenților organici. Aceasta reprezintă o caracteristică a întregii clase de aldehide azolice N-nesubstituite, acolo unde poziția grupei –CHO pe scheletul heterociclic și factorii de stabilizare permit acest lucru.

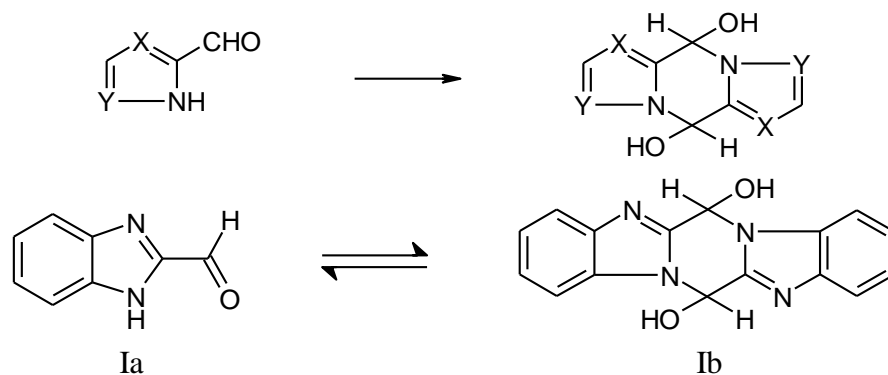


Figura 6. Dimerizarea 2-formilazolilor, respectiv 2-formilbenzimidazolului

Această proprietate a clasei de aldehide face ca și obținerea lor prin metode de hidroliză să necesite condiții speciale, legate în special de aciditatea mediului de reacție. Astfel, variantele clasice de hidroliză cu acizi minerali diluați, la reflux, au condus (în cazul hidrolizei 2-diclorometilbenzimidazolului) la obținerea dimerului ciclic cu randamente mici (~20%).

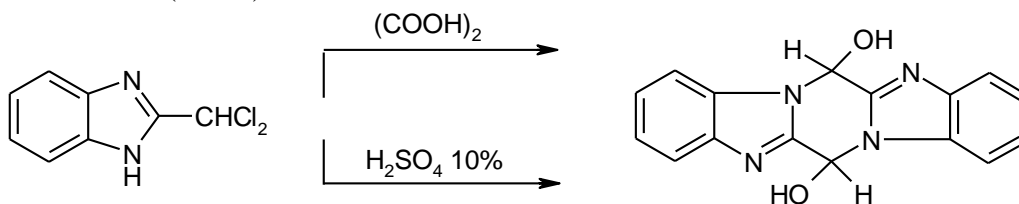


Figura 7. Reacția de hidroliză în mediu acid a 2-diclorometilbenzimidazolului

Această proprietate de a dimeriza, o dată cu formarea semiaminalului ciclic, a făcut imposibilă obținerea benzimidazol-2-carboxalhidei prin metode de hidroliză clasice. Astfel, variantele de hidroliză cu acid sulfuric diluat, cu acid oxalic sau cu soluție acetat de sodiu/acid acetic au condus la obținerea 6*H*,13*H*-dihidroxi-6*H*,13*H*-pirazino[1.2-*a*:4.5-*a'*]bis-benzimidazolului, un compus cristalin, insolubil în majoritatea solvenților organici.

Au fost aplicate două variante ale hidrolizei acide a 2-diclorometilbenzimidazolului: prima din ele implică reacția substratului cu o soluție de acid sulfuric 10%, iar cea de-a doua presupune reacția în topitură a derivatului dihalogenat cu acid oxalic.

În ambele cazuri, după prelucrarea amestecului de reacție, s-a obținut forma dimerică (semiaminal ciclic) a 2-formilbenzimidazolului.

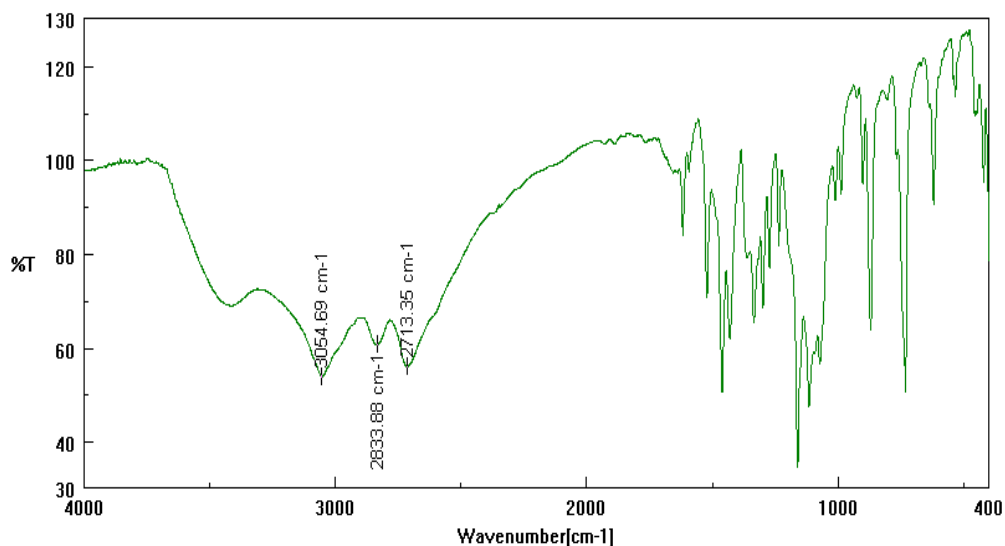


Figura 8. Spectrul IR al semiaminalului benzimidazol-2-carboxalhidei

Acest fapt este confirmat de spectrul IR al semiaminalului, în care se observă lipsa benzii de la $\sim 1700\text{ cm}^{-1}$ specifice grupării carbonil; se remarcă benzile de la 3054 cm^{-1} , atribuite vibrației de întindere a grupelor -OH , precum și cele de la 2713 și 2833 cm^{-1} , corespunzătoare vibrațiilor de întindere ale grupei CH .

De asemenea, același compus se obține și în urma sintezei 2-diclorometilbenzimidazolului, când o parte din compusul diclorurat hidrolizează, obținându-se semiaminalul ciclic. Acest lucru este confirmat de spectrul $^1\text{H-RMN}$, când se observă un semnal la $\delta = 10\text{ ppm}$, corespunzător protonului aldehydic.

Hidroliza în mediu neutru s-a efectuat în prezența unui mare exces de soluție apoasă de acetat de sodiu, la o valoare $\text{pH} = 6$ al mediului de reacție. Trebuie menționat faptul că materia primă a fost doar parțial solubilizată, ceea ce a împiedicat o desfășurare corespunzătoare a reacției.

Pentru a evita dimerizarea 2-formilbenzimidazolului, s-a încercat aplicarea unei variante de hidroliză în mediu bazic. Reacția de hidroliză a dihalogenoderivaților cu soluție apoasă de dietilamină [40] elimină inconvenientele sus-menționate ale reacției de hidroliză în mediu acid a dihalogenoderivaților aromatici. Substratul dihalogenat reacționează cu o soluție apoasă de dimetilamină la o temperatură care nu depășește 60°C , formându-se o sare de iminiu care este rapid hidrolizată la aldehida corespunzătoare.

Această metodă decurge cu randamente foarte bune în cazul derivaților bromurii de benziliden (1a) și ai clorurii de benziliden în care există un substituent atrăgător de electroni (2a). Aplicată 2-diclorometilbenzimidazolului, a dus doar la obținerea intermediarului următor:

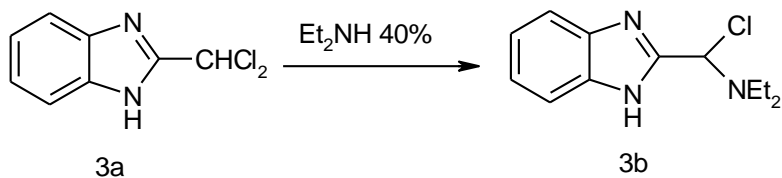


Figura 9. Reacția de hidroliză a 2-diclorometilbenzimidazolului cu Et₂NH aq 40%

Intermediarul obținut, 2-cloro-2-dietilaminometil-benzimidazol, este caracterizat prin spectrul ¹H-RMN; valorile deplasărilor chimice sunt prezentate mai jos:

2-Cloro-2-dietilaminometil-benzimidazol (C₁₂H₁₆ClN₃) (δ, ppm): 1.020 (triplet, 6H, 2xCH₃); 2.700 (dublet de cuartete, 4H, 2xCH₂); 6.635 (singlet, H, CH); 7.312-7.909 (multiplet, H, CH aromatic).

Pentru explicarea acestor rezultate a fost efectuat un studiu al reactivității substraturilor dihalogenate în reacția de hidroliză cu Et₂NH aq.

2.1.4. Reactivitatea dihalogenoderivaților aromatici în reacția de hidroliză cu Et₂NH

Pentru studiul reactivității substraturilor dihalogenate în reacția de hidroliză cu Et₂NH aq au fost comparate 3 substraturi: pe de o parte, bromura de benziliden și 2-fluorodichlorometilbenzenul, în cazul cărora se obțin benzaldehida, respectiv 2-fluorobenzaldehida, iar pe de altă parte, 2-dichlorometilbenzimidazolul, în cazul căruia nu s-au obținut rezultatele așteptate.

Mecanismul reacției de hidroliză a dihalogenometil derivaților aromatici cu soluție 40% Et₂NH este următorul:

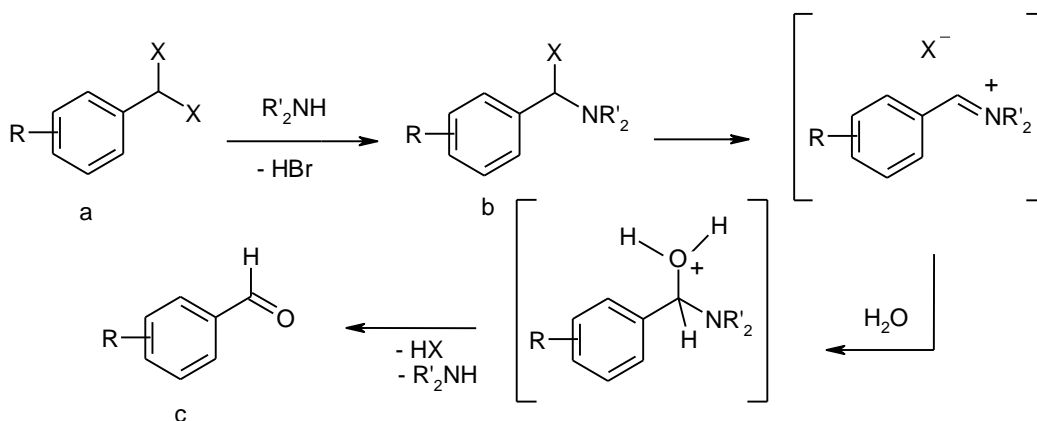


Figura 10. Mecanismul reacției de hidroliză a dihalogenoderivaților aromatici cu R'₂NH aq [40]

Compușii studiați sunt prezentați în Figura 11:

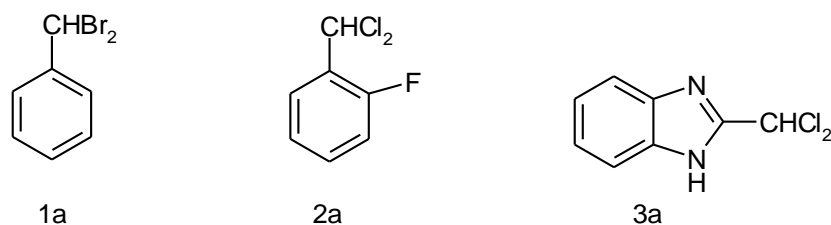


Figura 11. Derivații dihalogenați analizați: bromura de benziliden (**1a**), 2-fluorodichlorometilbenzen (**2a**), 2-dichlorometilbenzimidazol (**3a**)

De asemenea, au fost studiați și intermediarii obținuți în prima etapă a reacției:

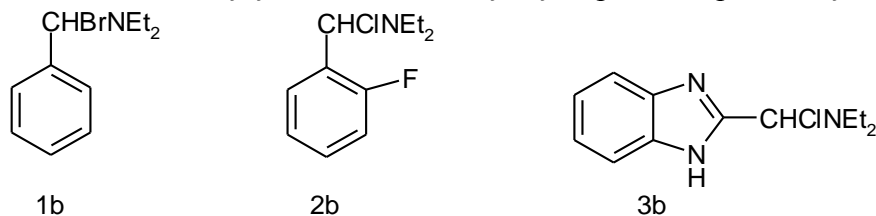


Figura 12. Derivații halogenați obținuți după prima etapă a reacției, atacul nucleofil al Et₂NH asupra atomului de C al grupei -CHX₂

S-a analizat reactivitatea globală a celor 6 molecule menționate anterior, precum și reactivitatea unor atomi sau grupuri de atomi din acești compuși cu ajutorul unor descriptori globali și locali.

Reacția de hidroliză a 2-diclorometilbenzimidazolului cu Et_2NH a fost aplicată pentru a evita mediul acid (care în celelalte reacții de hidroliză a dus la obținerea semiaminalului ciclic, și nu a 2-formilbenzimidazolului). Dar, în acest caz, reacția s-a oprit după prima etapă, neavând loc formarea ionului iminiu care ar fi dus la obținerea benzimidazol-2-carboxaldehidei.

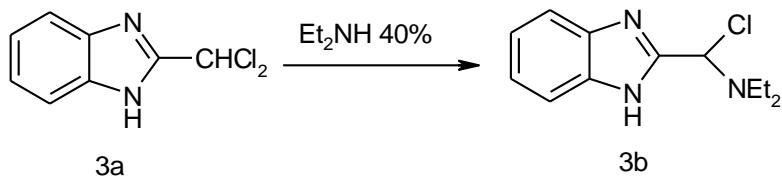


Figura 13. Prima etapă a reacției de hidroliză a 2-diclorometilbenzimidazolului cu Et_2NH aq

Intermediarul **3b** are două posibilități de a reacționa: prima dintre ele este în concordanță cu mecanismul prezentat în Figura 10, caz în care produsul de reacție este 2-formilbenzimidazolul, iar cea de-a doua, în conformitate cu proprietățile benzimidazolilor 2-substituiți, când are loc dimerizarea acestuia și obținerea unui compus cu structură pentaciclică.

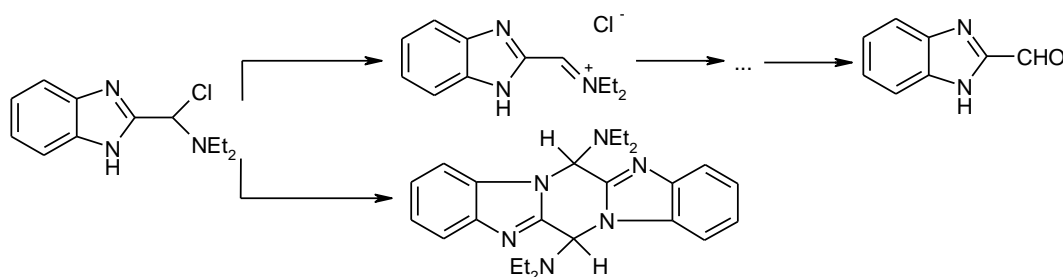


Figura 14. Căi de reacție posibile ale intermediarului **3b**

Prima etapă a reacției de hidroliză a derivaților aromatici dihalogenați o reprezintă atacul nucleofil al dietilaminei asupra atomului de C al grupei $-\text{CHX}_2$.

Modul în care se desfășoară reacțiile chimice poate fi „controlat de sarcini” sau „controlat de orbitali”. Pentru un atac nucleofil, în cazul unei reacții controlate de sarcini, situl electrofil corespunde atomului cu cea mai mare sarcină pozitivă. Pentru a determina în care din cele două posibile situații se încadrează atacul nucleofil al dietilaminei asupra derivaților dihalogenați, au fost calculate sarcinile atomice bazate pe potențialul electrostatic (sarcini Merz-Singh-Kollmann) pentru fiecare din cele trei substraturi luate în discuție. În cazul unei reacții „controlate de sarcini”, atomul de C al grupei $-\text{CHX}_2$ ar trebui să aibă cea mai mare sarcină pozitivă.

Rezultatele sunt prezentate în Figura 15:

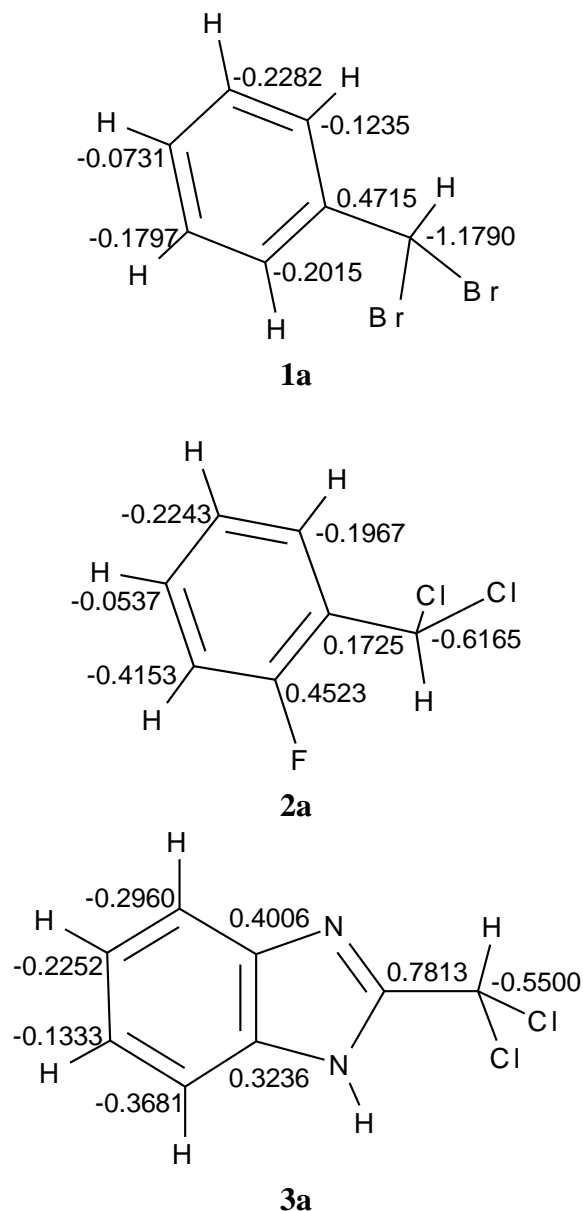


Figura 15. Sarcinile atomice Merz-Singh-Kollmann ale compușilor **1a-3a** (B3LYP/6-31G)

După cum se poate observa, în fiecare din cele trei cazuri atomul care prezintă cea mai mare sarcină pozitivă nu este cel aparținând grupei $-\text{CHX}_2$.

Rezultă că, atacul nucleofil al dietilaminei asupra derivaților dihalogenați este unul „controlat de orbitali”. S-au calculat o serie de indici globali și locali ai reactivității pentru atomii de C și halogen implicați direct în această etapă (și anume cei din grupele $-\text{CHX}_2$ ale fiecărui substrat. Calculul indicilor globali ai reactivității (potențialul chimic, durezza chimică și electrofilicitatea) s-a făcut atât prin metoda DFT, folosind funcționala hibridă B3LYP și setul de bază 6-31G, precum și prin metode *ab initio* la nivel 3-21G.

Ar-CHX ₂	μ(eV)	η(eV)	ω(eV)	Nivel teorie
1a	-0.1451	0.2147	2.667	B3LYP/6-31G
	-0.1197	0.4463	0.873	HF/3-21G
2a	-0.1499	0.2208	2.768	B3LYP/6-31G
	-0.1348	0.4560	1.084	HF/3-21G
3a	-0.1375	0.2005	2.563	B3LYP/6-31G
	-0.1151	0.4240	0.850	HF/3-21G

Tabel 4. Indici globali ai reactivității calculați pentru compușii **1a-3a**

Rezultatele obținute arată că, la nivelul indicilor globali, nu există o diferență semnificativă de reactivitate între substraturile inițiale. Valori mai mari ale electrofilicității globale s-au obținut pentru 2-fluoro-diclorometilbenzen, datorate prezenței atomului de F. Valorile obținute în cazul 2-diclorometilbenzimidazolului sunt de același ordin de mărime cu cele ale derivaților dihalogenați benzenici.

Pentru a putea aprecia caracterul electrofil al atomului de C din grupele -CHX₂ au fost calculați o serie de indici locali ai reactivității (funcția Fukui corespunzătoare atacului nucleofil și electrofilicitatea locală). Inițial, funcția Fukui corespunzătoare atomului de C din grupele menționate anterior s-a calculat prin metoda diferențelor finite, folosind 3 scheme de calcul: Mulliken, Merz-Singh-Kollmann (se ia în considerare potențialul electrostatic) și Hirshfeld.

-CHX ₂	f [†] _C			Nivel teorie
	Mulliken	Merz-Singh-Kollmann	Hirshfeld	
1a	0.0178	-0.5264	0.0553	B3LYP/6-31G
	-0.0062	-0.4473	0.0332	HF/6-31G
2a	0.0287	-0.3900	0.0461	B3LYP/6-31G
	-0.0090	-0.3771	0.0202	HF/6-31G
3a	0.0312	-0.3425	0.0500	B3LYP/6-31G
	-0.0014	-0.2356	0.0280	HF/6-31G

Tabel 5. Calculul funcției Fukui prin metoda diferențelor finite pentru atomul de C al grupei -CHX₂

-CHXNEt ₂	f ⁺ _C			Nivel teorie
	Mulliken	Merz-Singh-Kollmann	Hirshfeld	
1b	0.0136	-0.4938	0.0617	B3LYP/6-31G
	-0.0144	-0.2387	0.0042	HF/6-31G
2b	0.0182	-0.6865	0.0498	B3LYP/6-31G
	-0.3194	-1.3068	-0.1215	HF/6-31G
3b	0.0828	-0.3761	0.0286	B3LYP/6-31G
	-0.0343	-0.6943	0.0107	HF/6-31G

Tabel 6. Calculul funcției Fukui prin metoda diferențelor finite pentru atomul de C al grupei –CHXNEt₂

După cum se poate observa din rezultatele prezentate, calculul funcției Fukui pe baza sarcinilor atomice nu poate fi considerat relevant pentru aprecierea electrofilicității atomului de C. Se pare că aceste erori provin din imposibilitatea obținerii unei optimizări geometrice corecte a formei ionice a compusului analizat.

Pentru a evita aceste erori și pentru a obține o evaluare cât mai corectă a funcției Fukui s-a utilizat metoda de calcul care folosește coeficienții orbitalilor moleculari. Coeficienții orbitalilor moleculari sunt obținuți prin efectuarea de calcule Single Point doar pentru molecula neutră, eliminându-se astfel erorile provenite din imposibilitatea unei optimizări geometrice cât mai apropiate de realitate a formei anionice a compușilor. Ecuația de calcul a funcției Fukui corespunzătoare atacului nucleofil:

$$f_k^\alpha = \sum_{\mu \in k} |c_\mu^\alpha|^2 + \sum_{\mu \in k} \sum_{v \neq \mu} c_\mu^\alpha c_v^\alpha S_{\mu v} \quad (2.1)$$

este simplificată prin eliminarea celui de-al doilea termen, care nu este semnificativ pentru valoarea finală a funcției Fukui, fiind de câteva sute de ori mai mic decât primul termen al sumei.

$$f_k^\alpha = \sum_{\mu \in k} |c_\mu^\alpha|^2 \quad (2.2)$$

Valorile obținute sunt prezentate în tabelele de mai jos:

Ar-CHX ₂	f ⁺ _C	ω ⁺ _C	f ⁺ _X	ω _{Z=X}	Nivel teorie
1a	0.228	0.768	0.233	0.621	B3LYP/6-31G
	0.265	0.231	0.258	0.225	HF/3-21G
2a	0.181	0.501	0.143	0.396	B3LYP/6-31G
	0.173	0.187	0.164	0.178	HF/3-21G
3a	0.225	0.577	0.190	0.487	B3LYP/6-31G
	0.209	0.178	0.189	0.161	HF/3-21G

Tabel 7. Indici locali ai reactivității calculați pentru compușii **1a-3a**

Se observă că în cazul calculelor efectuate pentru atomii de C și X din substraturile inițiale (**1a-3a**) indicii de reactivitate au valori comparabile, indicând o primă etapă a reacției care ar trebui să aibă loc în aproximativ aceleași condiții pentru toți cei 3 compuși. Se explică astfel desfășurarea fără probleme a primei etape a reacției de hidroliză, când compusul **3a** a reacționat cu dietilamina până la obținerea intermediarului **3b**.

Aceiași indici globali ai reactivității au fost calculați pentru etapa a doua a reacției, pentru intermediarii **1b-3b** formați, când are loc eliminarea celui de-al doilea atom de halogen și preformarea ionului iminiu.

Ar- CHXNEt ₂	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)	Nivel teorie
1b	-0.1188	0.2193	1.751	B3LYP/6-31G
	-0.099	0.4654	0.575	HF/3-21G
2b	-0.1263	0.2094	2.072	B3LYP/6-31G
	-0.114	0.4583	0.782	HF/3-21G
3b	-0.1190	0.2116	1.820	B3LYP/6-31G
	-0.095	0.4347	0.565	HF/3-21G

Tabel 8. Indici globali ai reactivității calculați pentru compușii **1b-3b**

Ar- CHXNEt ₂	f^+_{C}	ω^+_{C}	f^+_{X}	$\omega_{\text{Z=X}}$	Nivel teorie
1b	0.211	0.369	0.203	0.355	B3LYP/6-31G
	0.169	0.097	0.135	0.077	HF/3-21G
2b	0.194	0.402	0.254	0.526	B3LYP/6-31G
	0.180	0.141	0.229	0.179	HF/3-21G
3b	0.071	0.129	0.068	0.124	B3LYP/6-31G
	0.055	0.031	0.045	0.025	HF/3-21G

Tabel 9. Indici locali ai reactivității calculați pentru compușii **1b-3b**

În cazul intermediarilor **1b-3b** se observă diferențe semnificative în ceea ce privește indicii locali de reactivitate, funcția Fukui corespunzătoare atomului de C al grupei -CHXNEt₂ din compusul **3b** având o valoare de 3-4 ori mai mică decât în cazul derivaților benzenici **1b** și **2b**. Aceeași scădere a valorii funcției Fukui se înregistrează și în cazul atomului de Cl din **3b**, aceste valori fiind în concordanță cu datele experimentale, când reacția dintre 2-diclorometilbenzimidazol și dietilamină s-a oprit la formarea intermediarului **3b**, nemaivând loc eliminarea celui de-al doilea atom de Cl și formarea sării de iminiu.

Oprirea reacției în această fază este explicată prin scăderea reactivității atomului de C al grupei -CHXNEt₂ la atacul nucleofil, precum și la scăderea nucleofugacității atomului de halogen (în ambele cazuri se obțin valori de cel puțin 3 ori mai mici decât în cazul celorlalți 2 compuși).

Pentru explicarea acestor rezultate s-au calculat interacțiunile dintre orbitalii atomilor de C și N ai grupei $-\text{CHXNEt}_2$, folosind metoda orbitalilor naturali de legătură (natural bond orbital -NBO). În Tabelele 10-12 sunt prezentate valorile energiei de interacțiune dintre orbitalii donori și cei acceptori ai compușilor **1b-3b**.

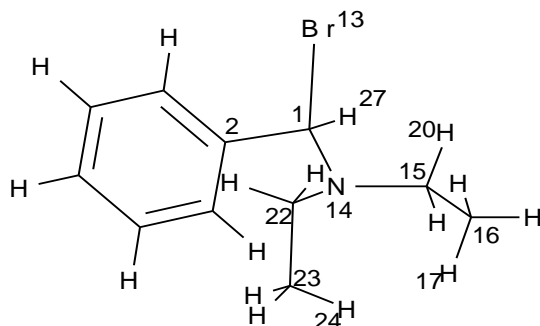


Figura 16. Structura optimizată a compusului **1b**

NBO donor	NBO acceptor	E (kcal/mol)
PEN N(NEt ₂)	$\sigma^*_{\text{C}1-\text{C}2}$	2.72
PEN N(NEt₂)	$\sigma^*_{\text{C}1-\text{Br}13}$	47.24
PEN N(NEt ₂)	$\sigma^*_{\text{C}1-\text{H}29}$	0.53
PEN N(NEt ₂)	$\sigma^*_{\text{C}15-\text{C}16}$	4.17
PEN N(NEt ₂)	$\sigma^*_{\text{C}15-\text{H}20}$	8.09
PEN N(NEt ₂)	$\sigma^*_{\text{C}16-\text{H}17}$	0.51
PEN N(NEt ₂)	$\sigma^*_{\text{C}22-\text{C}23}$	4.09
PEN N(NEt ₂)	$\sigma^*_{\text{C}22-\text{H}27}$	7.61
PEN N(NEt ₂)	$\sigma^*_{\text{C}23-\text{H}24}$	0.58

Tabel 10. Analiza NBO a compusului **1b**

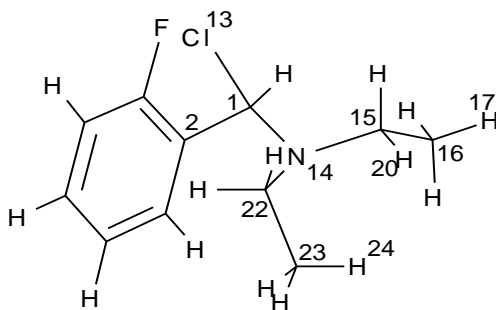
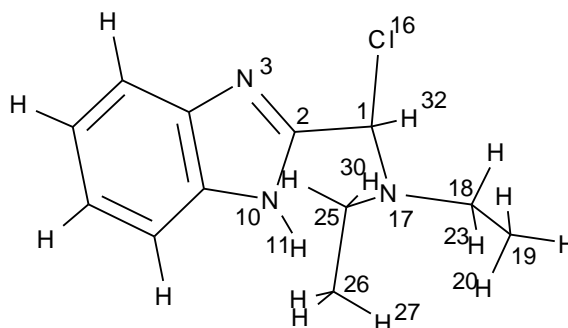


Figura 17. Structura optimizată a compusului **2b**

NBO donor	NBO acceptor	E (kcal/mol)
LP N(NEt ₂)	σ^*_{C1-C2}	4.20
LP N(NEt₂)	σ^*_{C1-C13}	31.68
LP N(NEt ₂)	$\sigma^*_{C15-C16}$	4.15
LP N(NEt ₂)	$\sigma^*_{C15-H20}$	8.13
LP N(NEt ₂)	$\sigma^*_{C16-H17}$	0.56
LP N(NEt ₂)	$\sigma^*_{C22-C23}$	3.79
LP N(NEt ₂)	$\sigma^*_{C22-H27}$	8.21
LP N(NEt ₂)	$\sigma^*_{C23-H24}$	0.52

Tabel 11. Analiza NBO a compusului **2b**Figura 18. Structura optimizată a compusului **3b**

NBO donor	NBO acceptor	E (kcal/mol)
LP N(NEt ₂)	σ^*_{C1-C2}	3.30
LP N(NEt₂)	σ^*_{C1-C16}	29.08
LP N(NEt ₂)	σ^*_{C1-H32}	0.56
LP N(NEt ₂)	$\sigma^*_{N10-H11}$	0.76
LP N(NEt ₂)	$\sigma^*_{C18-C19}$	3.79
LP N(NEt ₂)	$\sigma^*_{C18-H23}$	8.22
LP N(NEt ₂)	$\sigma^*_{C19-H20}$	0.51
LP N(NEt ₂)	$\sigma^*_{C25-C26}$	3.66
LP N(NEt ₂)	$\sigma^*_{C25-H30}$	7.95
LP N(NEt ₂)	$\sigma^*_{C26-H27}$	0.55

Tabel 12. Analiza NBO a compusului **3b**

Rezultatele analizei NBO arată că cea mai mare valoare a energiei de stabilizare corespunde, în cazul tuturor compușilor **1b-3b**, interacțiunii $n_N \rightarrow \sigma^*_{CX}$ dintre perechea de electroni neparticipanți ai atomului de N din grupa $-NEt_2$ (PEN N(NEt₂)) și orbitalul de antilegătură al legăturii C-X.

Aceste rezultate sunt în concordanță cu desfășurarea reacției de hidroliză în cazul compușilor **1a-2a** conform mecanismului prezentat în Figura 10.

În cazul 2-diclorometilbenzimidazolului (**3a**) trebuie luată în considerare prezența celeilalte grupe NH, și anume cea a scheletului benzimidazolic. După cum a fost menționat anterior, atacul nucleofil se desfășoară prin transferul electronilor de pe orbitalii HOMO ai grupeii amino spre orbitalii LUMO ai ArCHX₂. Drept urmare, în acest caz este posibil un atac nucleofil intermolecular al grupeii amino secundare a benzimidazolului asupra atomului de carbon C1 al altei molecule de 2-diclorometilbenzimidazol.

	$\epsilon_{\text{HOMO}}(\text{N})$ (Hartrees)	$\epsilon_{\text{LUMO}}(\text{C})$ (Hartrees)	$\epsilon_{\text{LUMO}} - \epsilon_{\text{HOMO}}$ (Hartrees)	$\epsilon_{\text{LUMO}} - \epsilon_{\text{HOMO}}$ (eV)
N 10	0.26531	0.64352	0.37821	10.2
N 17	0.05828	0.64352	0.58524	15.9

Tabel 13. Diferența HOMO-LUMO

Favorizarea atacului nucleofil intermolecular este confirmată și de diferența de energie mai scăzută dintre orbitalii LUMO ai atomului de C și orbitalii HOMO ai atomului de N sp³ al benzimidazolului (10.2 eV), comparativ cu valoarea de 15.9 eV corespunzătoare diferenței dintre orbitalii LUMO ai atomului de C și orbitalii HOMO ai atomului de N din grupa -NEt₂. Pe baza rezultatelor prezentate, se poate afirma că cea de-a doua etapă a hidrolizei 2-diclorometilbenzimidazolului cu Et₂NH este următoarea:

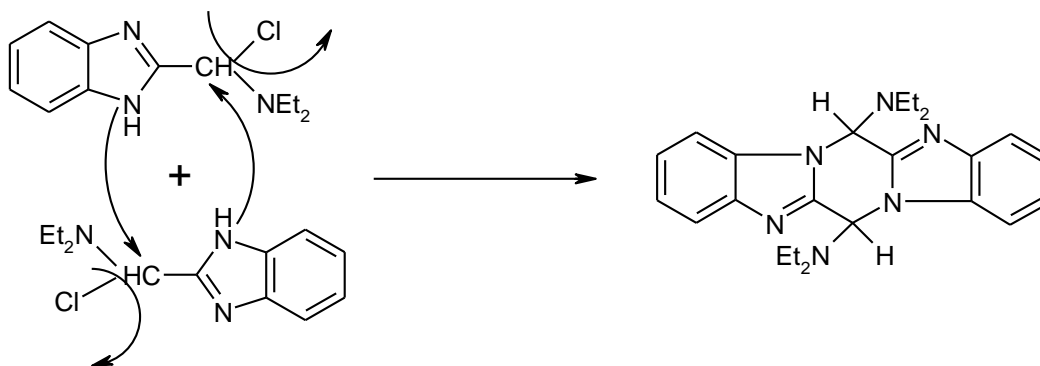
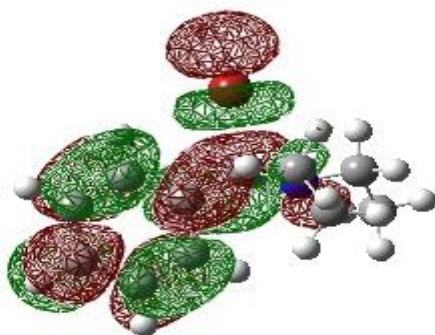


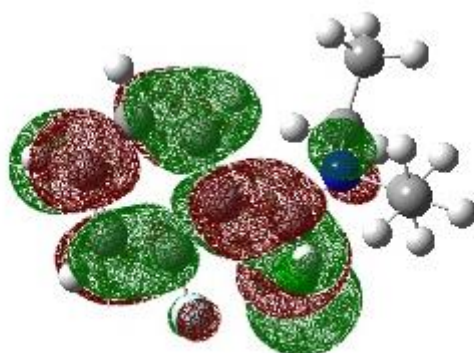
Figura 19. Etapa a doua a reacției de hidroliză a 2-diclorometilbenzimidazolului cu dietilamină

Trebuie menționat că aceste rezultate sunt confirmate și de datele experimentale; reacția 2-diclorometilbenzimidazolului cu dietilamina a dus la obținerea aminalului ciclic 6*H*.13*H*-dietilamino-6*H*.13*H*-pirazino [1.2-*a*:4.5-*a'*]bis-benzimidazol [35].

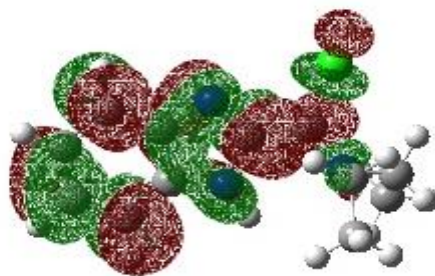
Orbitalii LUMO calculați la nivel B3LYP/6-31G pentru compușii **1a**, **2a**, respectiv **3a**:



LUMO 1b



LUMO 2b



LUMO 3b

Figura 20. Reprezentarea grafică a orbitalilor LUMO ai intermediarilor **1b-3b**

2.1.5. Interpretarea rezultatelor

Metodele oxidative de obținere a 2-formilbenzimidazolului dau preponderent produși de oxidare avansată, aldehida obținându-se doar în mică măsură sau deloc din cauza grupei aminice secundare, sensibile la oxidare; prin urmare metoda nu este avantajoasă. De asemenea, gruparea $-CHO$, atunci când se formează, se poate oxida ulterior în condițiile mediului de reacție. Prin metilare se protejează grupa amino secundară și se păstrează scheletul benzimidazolic, obținându-se N-metil-2-formilbenzimidazolul.

Hidroliza în mediu acid a 2-diclorometilbenzimidazolului (cu acid oxalic, respectiv soluție acid sulfuric 10%) duce la obținerea benzimidazol-2-carboxaldehidei sub formă de semiaminal ciclic, un compus stabil, cu solubilitate scăzută în majoritatea solvenților organici.

Comportarea diferită a diclorometilbenzimidazolului în reacțiile de hidroliză bazică se datorează prezenței grupei aminice secundare a scheletului benzimidazolic.

Formarea intermediarilor **b** (prin atacul nucleofil al dietilaminei asupra atomului de C cu caracter electrofil al grupei $-CX_2$) este o etapă comună celor trei compuși studiați; conform rezultatelor calculelor, diclorometilbenzimidazolul se comportă similar derivaților dihalogenați benzenici, având o reactivitate comparabilă cu a acestora.

Conform mecanismului prezentat anterior, etapa următoare presupune eliminarea atomului de halogen și preformarea grupei carbonil prin obținerea ionului de iminiu corespunzător. Eliminarea atomului de halogen este direct influențată de cedarea perechii de electroni neparticipanți ai atomului de N al grupei $-NEt_2$ către atomul de C vecin, fapt dovedit de rezultatele analizei NBO (Natural Bond Orbitals), care estimează interacțiunile donor-acceptor, respectiv legătură-antilegătură. Astfel, cea mai mare valoare a energiei de stabilizare $E(2)$ corespunde interacțiunii $n_N \rightarrow \sigma^*_{CX}$ dintre perechea de electroni neparticipanți ai N din $-NEt_2$ și orbitalul de antilegătură al C-X.

În cazul compusului **3b** apare posibilitatea unui atac nucleofil intermolecular al celuilalt atom de N, respectiv cel al grupei amino secundare din scheletul benzimidazolic, asupra atomului de C din grupa $-CXNEt_2$. Favorizarea acestui atac nucleofil intermolecular este confirmată și de diferența de energie mai scăzută (10.2 eV) dintre orbitalii LUMO ai atomului de C și orbitalii HOMO ai atomului de N, comparativ cu o valoare de 15.9 eV în cazul diferenței dintre orbitalii LUMO ai atomului de C și orbitalii HOMO ai atomului de N din grupa $-NEt_2$.

2.2. Proprietățile azol-2-carboxaldehydelor. Electrofilicitatea atomului de C carbonilic

2.2.1. Reacția semiaminalului ciclic cu amine secundare

Reacțiile de condensare ale aldehydelor cu reactanți nucleofili de tipul aminelor sau cu compuși cu grupe metilen activ se bazează pe electrofilicitatea atomului de C al grupei carbonil.

În cazul compușilor cu funcțiune aldehydică mascată, cum este cazul benzimidazol-2-carboxaldehydei, caracterul electrofil al atomului de C al grupei carbonil se manifestă prin reacțiile cu amine secundare [35] și enamine [57], când grupele –OH ale semiaminalului ciclic sunt înlocuite cu grupele amino corespunzătoare.

Prin reacția semiaminalului ciclic al benzimidazol-2-carboxaldehydei cu dietilamina în etanol s-a obținut aminorul ciclic 6*H*,13*H*-dietilamino-6*H*,13*H*-pirazino[1.2-*a*:4.5-*a'*]bis-benzimidazol cu un randament de 65%:

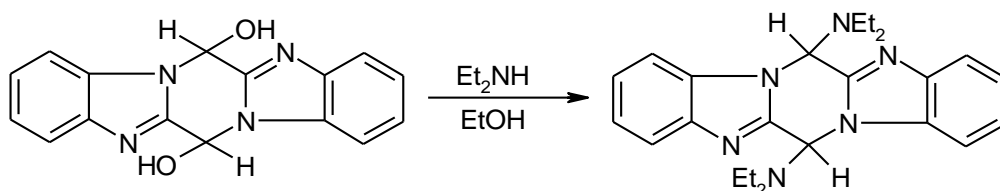


Figura 21. Reacția 2-formil-benzimidazolului (forma dimerică) cu dietilamina

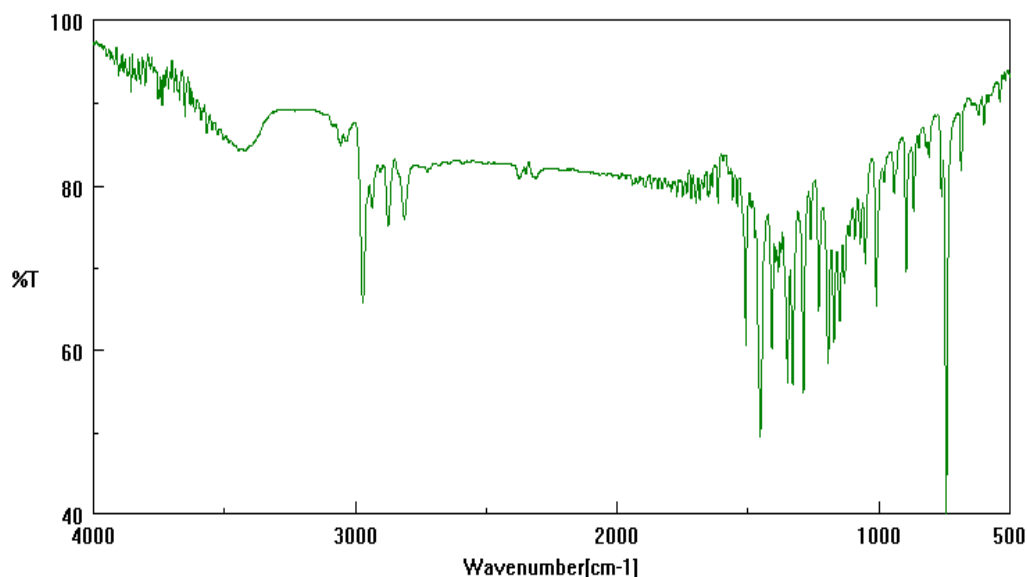


Figura 22. Spectrul aminorului ciclic 6*H*,13*H*-dietilamino-6*H*,13*H*-pirazino [1.2-*a*:4.5-*a'*]bis-benzimidazol

Prin dizolvarea aminalului ciclic în soluție de acid acetic 50%, la temperatura camerei, în câteva secunde are loc scindarea acestuia la semiaminalul ciclic.

În cazul în care benzimidazol-2-carboxaldehida s-ar găsi în formă monomerică, reacția cu amine secundare ar trebui să conducă la formarea unor semiaminali de tipul:

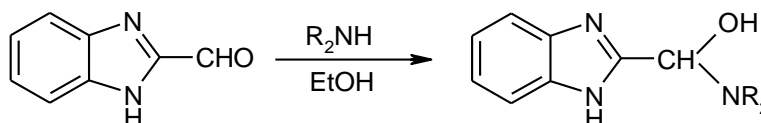


Figura 23. Reacția 2-formil-benzimidazolului (forma monomerică) cu amine alifatic secundare

Desfășurarea acestor reacții este influențată de caracterul electrofil al atomului de carbon la care are loc atacul nucleofil al aminei secundare. Obținerea aminalului ciclic 6*H*,13*H*-dietilamino-6*H*,13*H*-pirazino[1.2-*a*:4.5-*a'*]bis-benzimidazol prin reacția dimerului benzimidazol-2-carboxaldehidei cu dietilamina arată că un oarecare caracter electrofil există și în cazul atomului de C din semiaminalul ciclic la care are loc atacul nucleofil. Este de așteptat ca acesta să fie mai scăzut decât cel corespunzător atomului de carbon din grupa carbonil a formei monomere a 2-formil-benzimidazolului.

Pentru cuantificarea caracterului electrofil al atomului de carbon la care are loc atacul nucleofil au fost calculate funcțiile Fukui pentru cei doi atomi de carbon, precum și electrofilicitatea globală și locală a benzimidazol-2-carboxaldehidei atât sub formă de monomer, cât și de dimer. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 14:

Compus	f^+_C	ω (eV)	ω^+_C (eV)
2-Formilbenzimidazol (monomer)	0.1206	0.570	0.0687
2-Formilbenzimidazol (semiaminal ciclic)	0.0562	0.330	0.0183

Tabel 14. Evaluarea caracterului electrofil al atomului de C al grupei carbonilice a 2-formil-benzimidazolului

Conform unui studiu realizat în 1974 [58], prin încălzirea semiaminalilor ciclici la temperaturi mai mari de 80°C într-un solvent organic se reformează aldehida corespunzătoare, fapt demonstrat prin spectrele de $^1\text{H-RMN}$. De asemenea, înregistrarea spectrelor IR ale semiaminalilor ciclici în DMSO confirmă existența unei benzi de absorbție în jurul valorii de 1690 cm^{-1} , corespunzătoare grupei carbonil.

Spectrul IR al semiaminalului ciclic al 2-formil-benzimidazolului (soluție DMSO) este prezentat în Figura 24:

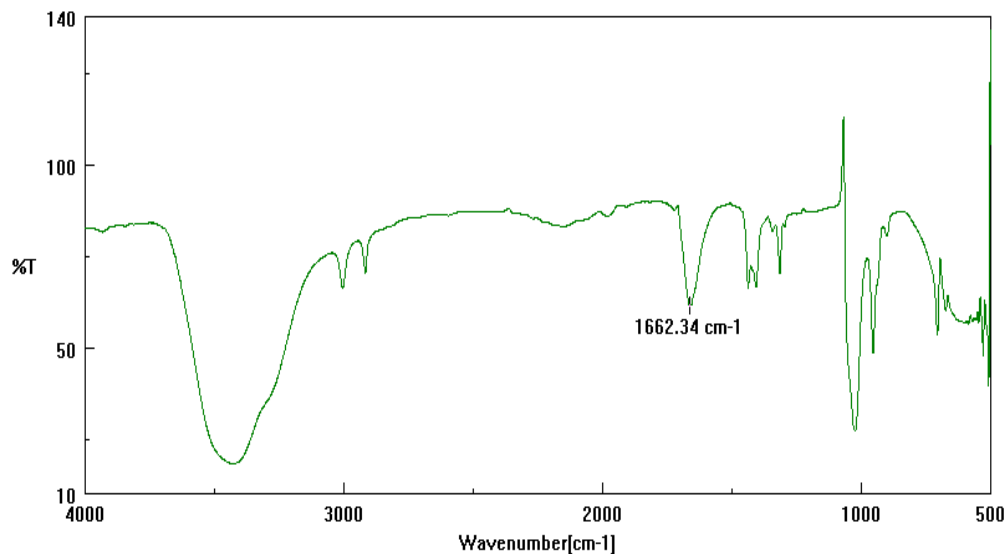


Figura 24. Spectrul 2-formilbenzimidazolului (forma dimerică) dizolvat în DMSO

Se observă prezența unei benzi la $\sim 1660\text{ cm}^{-1}$, care ar putea fi atribuit legăturii C=O, precum și absența benzii de la $\sim 3050\text{ cm}^{-1}$, specifică grupei –OH. Spectrul înregistrat în DMSO al semiaminalului ciclic, prezentat în Figura 24, este net diferit de spectrul aceluiași compus înregistrat în pastilă de KBr (Figura 8).

2.2.2. Interpretarea rezultatelor

Caracterul electrofil caracteristic atomului de C al grupei carbonilice se păstrează și în cazul formei de semiaminal ciclic al acesteia, fiind însă de aproximativ 4 ori mai scăzut decât în cazul formei monomerice a aldehidei. Rezultatele estimării electrofilicității sunt susținute de reacția semiaminalului 2-formil-benzimidazolului cu dietilamina, în urma căreia s-a obținut aminalul ciclic *6H,13H*-dietilamino-*6H,13H*-pirazino[1.2-a:4.5-a']bis-benzimidazol.

Spectrul IR al semiaminalului ciclic înregistrat în DMSO arată o structură diferită față de cea obținută în cazul înregistrării spectrului în pastilă de KBr, banda de la 1660 cm^{-1} putând fi atribuită grupei C=O.

2.3. Studiul stărilor de tranziție ale reacției de adiție nucleofilă a ionului hidroxil la 2-formil-imidazol, respectiv 2-formil-tiazol

Reacția de adiție nucleofilă la grupa carbonil a cunoscut, de-a lungul timpului, o serie de modele privind explicarea și predicția atacului reactantului nucleofil la dubla legătură C=O.

Unul din primele modele este cel elaborat de Cram (1952) [126] în care se spune că, în reacțiile de adiție nucleofilă, va predomina diastereoizomerul care se formează prin atacul nucleofilului pe partea cel mai puțin împiedicată steric a dublei legături, iar dubla legătură este intercalată între cei 2 substituenți de volum mai mic ai centrului asimetric adiacent. Traectoria nucleofilului este considerată perpendiculară pe dubla legătură C=O, iar repulsiile sterice care pot apărea între substituenți nu sunt discutate.

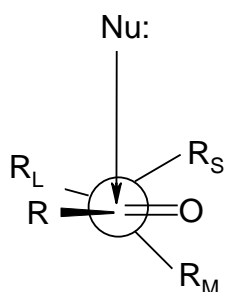


Figura 25. Modelul Cram al adiției nucleofile

În 1967 Karabatsos propune un alt model [127], bazat pe conformația stării fundamentale celei mai stabile. Traectoria nucleofilului este considerată tot perpendiculară pe legătura C=O, iar starea de tranziție, de tip „reactant-like”.

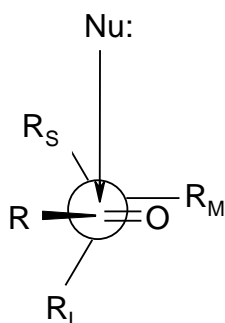


Figura 26. Modelul Karabatsos al adiției nucleofile

Sunt luate în considerare și interacțiunile care pot apărea între substituenții mai voluminoși (RM și RL) și atomul de O din grupa C=O.

În 1968 este elaborat modelul Felkin [128], caracterizat prin stare de tranziție de tip „reactant-like” și prin faptul că, produsul majoritar este considerat ca fiind cel care are conformația complet intercalată.

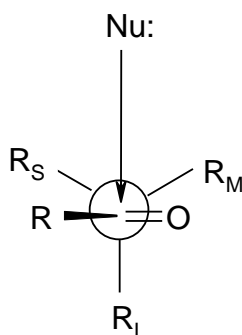


Figura 27. Modelul Felkin al adității nucleofile

Modelul Felkin dă rezultate bune în cazul cetonelor; în cazul aldehydelor predicțiile obținute sunt incorecte (mai ales din cauza neglijării interacțiunilor sterice, ducând la propunerea unor produși în care substituentul de mărime medie (RM) se găsește în vecinătatea atomului de H.

Modificările aduse modelului Felkin de către Anh au dus la obținerea celui mai cunoscut model de predicție al reacțiilor de adție nucleofilă, și anume modelul Felkin-Anh [129]. Atacul nucleofilului nu mai este considerat ca având loc sub un unghi de 90° , încorporându-se astfel traiectoria Burgi-Dunitz conform căreia atacul nucleofil are loc sub un unghi care să permită întrepătrunderea maximă a orbitalilor HOMO cu π^* . Atacul nucleofilului va avea loc pe partea cel mai puțin împiedicată steric și nu este influențat de stabilitatea conformerilor din starea fundamentală.

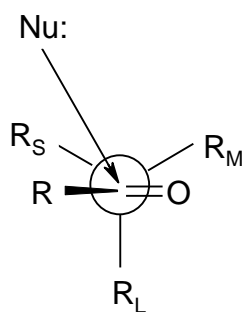
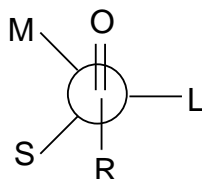


Figura 28. Modelul Felkin-Anh al adității nucleofile

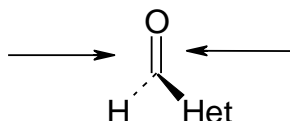
Traietoria Burgi-Dunitz sau unghiul sub care are loc atacul nucleofil a fost determinată prin metode cristalografice și se încadrează de obicei în intervalul $105^\circ \pm 5^\circ$, variind în limite destul de mici pentru diversele tipuri de nucleofili.

Cele mai multe rezultate experimentale, precum și calcule teoretice, au condus la stabilirea valorii de 107° a unghiului sub care se desfășoară atacul diversilor nucleofili [130].

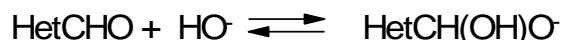
Cele mai multe date din literatură privind reacția de adiție nucleofilă la grupa carbonil se referă la aldehide aciclice cu un centru asimetric adiacent, de tipul:



Se va studia reacția de adiție nucleofilă la o aldehydă în care grupa formil este grefată pe un nucleu heterociclic, de tipul:



în care grupa carbonil are două fețe diastereotopice care, datorită liberei rotații în jurul legăturii simple C-C au în medie aceeași reactivitate. Un posibil exemplu îl reprezintă adiția nucleofilă a ionului hidroxil la aldehide heterociclice de tipul 2-formilazolilor.



În funcție de reactivitatea lor față de HO^- , aldehidele heterociclice pot fi împărțite în 2 categorii:

- aldehide cu exces de electroni π (cu 5 atomi în ciclu): derivații furanului, tiofenului, pirolului N-substituit, în care adiția HO^- are loc similar celei la benzaldehidă;
- aldehide cu deficit de electroni π (cu 5 sau 6 atomi în ciclu): derivații tiazolului, imidazolului și piridinei, care se găsesc în mare măsură în formă hidratată [126].

A fost efectuat studiul adiției nucleofile a HO^- la aldehidele cu deficit de electroni π , de tipul 2-formilazolilor (imidazol, oxazol sau tiazol). Datele experimentale (RMN) arată că aceste aldehide heterociclice prezintă disocierea diolului geminal; în soluții apoase ele există în proporție considerabilă (70-90%) sub formă hidratată.

Se va studia mai întâi analiza conformațională a acestor compuși pentru a putea stabili ulterior eventuala influență a celui mai stabil conformer în desfășurarea reacției, a stării de tranziție a acestuia și a produsului obținut [131].

2.3.1. Analiza conformațională a 2-formilazolilor

Barierile energetice care apar la rotația internă în jurul unei legături simple în compușii organici sunt influențate de interacțiunile electronice și sterice din molecula respectivă; astfel, analiza conformațională oferă date despre stabilitatea relativă a conformerilor și corelează conformațiile moleculelor cu proprietățile acestora. Heterociclii aromatici cu 5 atomi în moleculă (cu 2 heteroatomi) de tipul oxazolului, tiazolului și imidazolului au fost mereu considerați ca având proprietăți intermediare între cele ale heterociclicilor cu 5 atomi și un singur heteroatom (furan, tiofen, pirol) și piridină.

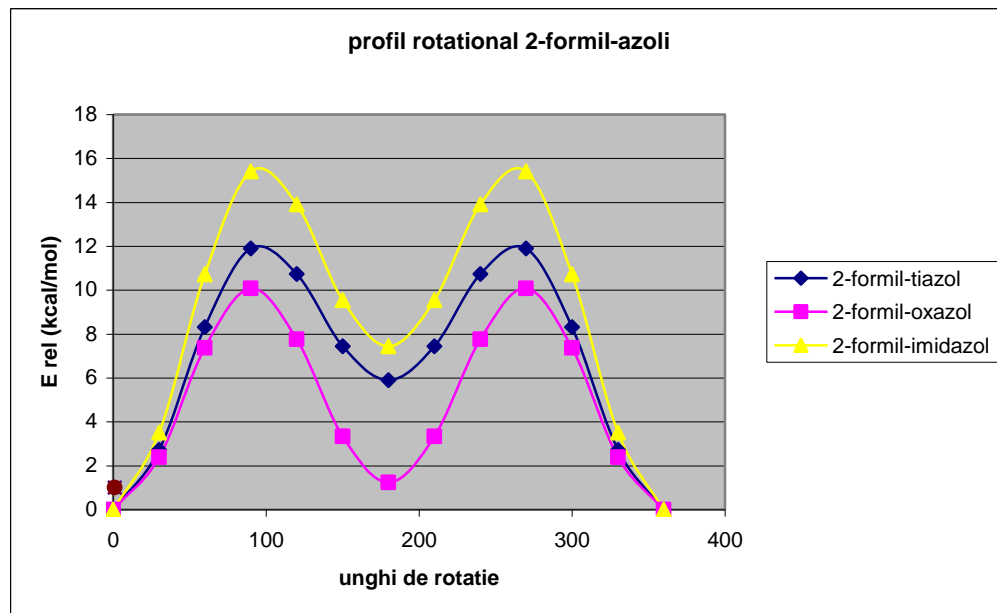


Figura 30. Profilul rotațional al 2-formil-azolilor (*ab initio*, 6-31G)

Conform rezultatelor obținute, în fiecare din cele 3 cazuri cea mai stabilă formă corespunde valorii $\alpha = 0^\circ$ (X, O-cis). Conformerii au o structură aproximativ planară care favorizează o conjugare π extinsă, fapt ce determină (probabil) stabilitatea lor. Coplanaritatea nucleului heterociclic și a grupei formil a fost demonstrată și prin studiul compușilor în stare solidă [159].

Pentru a putea verifica dacă stabilitatea conformerului cis al 2-formilimidazolului este influențată de legăturile de H, a fost calculat și profilul rotațional al N-Me-2-formilimidazolului atât prin metode *ab initio* (setul de bază 6-31 G) (Fig. 31), cât și prin metode semi-empirice (PM6) (Fig. 32).

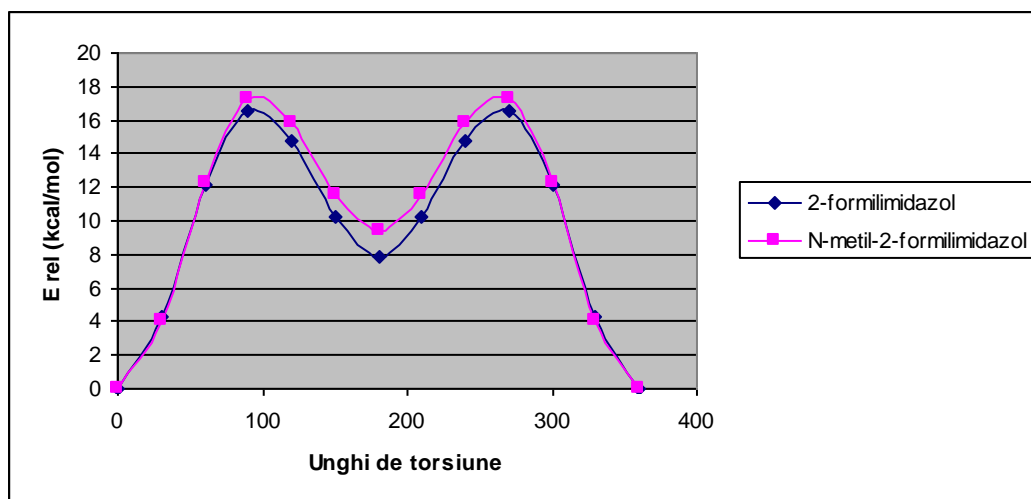
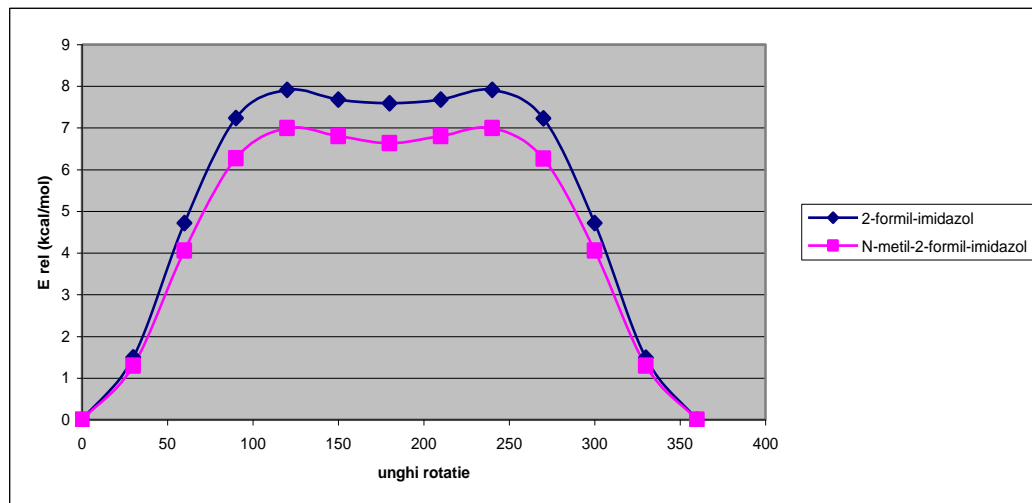


Figura 31. Profilul rotațional al 2-formilimidazolului, respectiv al N-Me-2-formilimidazolului (*ab initio*, 6-31G)



Figura

32. Profilul rotațional al 2-formilimidazolului, respectiv N-Me-2-formilimidazolului (semi-empiric, PM6)

Se poate observa că și în cazul substituției atomului de H din grupa NH cu o grupă alchil conformerul cis este mai stabil, fapt ce exclude o influență majoră a legăturilor de H asupra stabilității conformerului cis al 2-formilimidazolului.

Barierile de energie sunt influențate de conjugarea dintre grupa C=O și nucleul heterociclic, care este invers proporțională cu caracterul său aromatic.

Analizând profilele rotaționale obținute prin cele două metode de calcul se poate spune că, deși presupun un timp de lucru mai scurt, rezultatele obținute prin metoda semi-empirică nu sunt la fel de concludente.

2.3.2. Localizarea stării de tranziție

Pentru studiul stării de tranziție a reacției de adiecție nucleofilă a la aldehide heterociclice am ales reacția de adiecție a ionului hidroxil la 2-formiltiazol, reacție care are loc astfel:

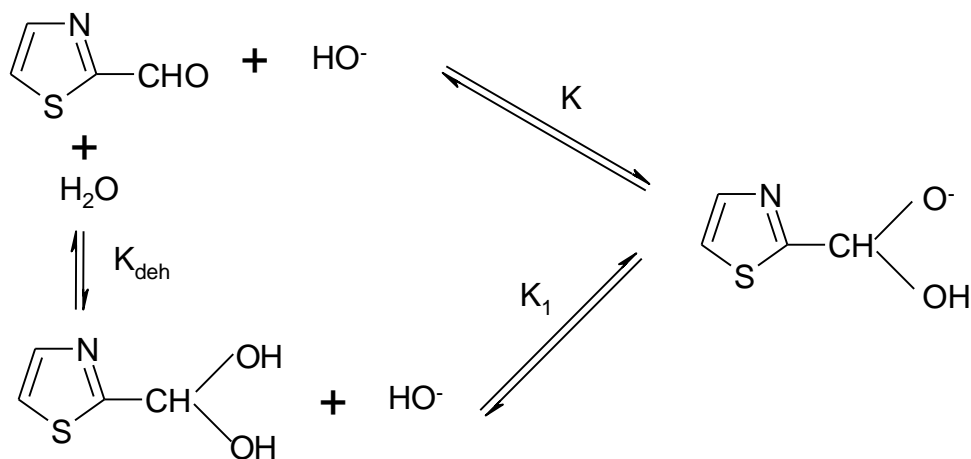


Figura 33. Schema de reacție a adiecției nucleofile a ionului hidroxil la 2-formil-tiazol

Starea de tranziție a fost determinată prin calcule IRC cu metoda semi-empirică RM1, folosind programul MOPAC 2009.

S-a folosit metoda de calcul „reaction path” (calea de reacție), pornind de la o structură aproximativă a stării de tranziție în elaborarea căreia am ținut cont de unghiul de atac al nucleofilului de 107° , pornind, pe baza analizei conformațională, de la izomerul mai stabil S,O-cis. Ulterior, am început căutarea stării de tranziție pornind de la izomerul mai puțin stabil S,O-trans, menținând unghiul de atac al ionului hidroxil la aceeași valoare de 107° .

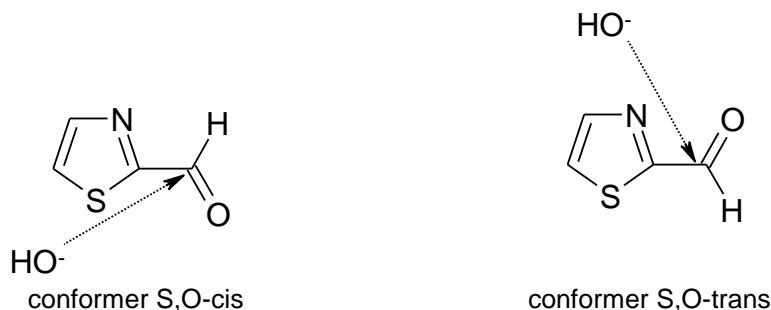


Figura 34. Structura estimată a traiectoriei atacului nucleofil al HO^-

Starea de tranziție obținută are aceeași conformație pentru conformerii cis-trans:

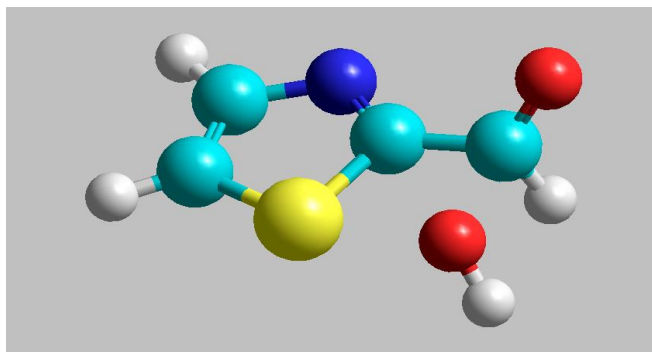


Figura 35. Starea de tranziție obținută pornind de la conformerul S,O-trans (1b)

Aceași metodă de calcul (a căii de reacție) a fost aplicată pentru localizarea stării de tranziție a adiecției nucleofile a ionului hidroxil la 2-formil-imidazol.

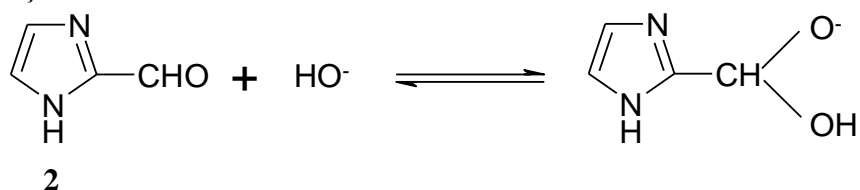


Figura 36. Reacția de adiecție a ionului hidroxil la 2-formil-imidazol

2a: 2-formil-imidazol (conformerul cis)

2b: 2-formil-imidazol (conformerul trans)

Pentru aproximarea stării de tranziție am luat în considerare mai multe traiectorii ale atacului nucleofil în intervalul 100-110°, menținând într-o primă etapă valoarea unghiului constantă, iar în fazele ulterioare permițând optimizarea acestuia.

O geometrie posibilă a stării de tranziție (o singura frecvență vibrațională negativă) s-a obținut atunci când unghiul de atac a fost optimizat la valoarea de 100.66°.

Structura stării de tranziție este similară celei obținute în cazul adității ionului hidroxil la tiazol-2-carboxaldehidă.

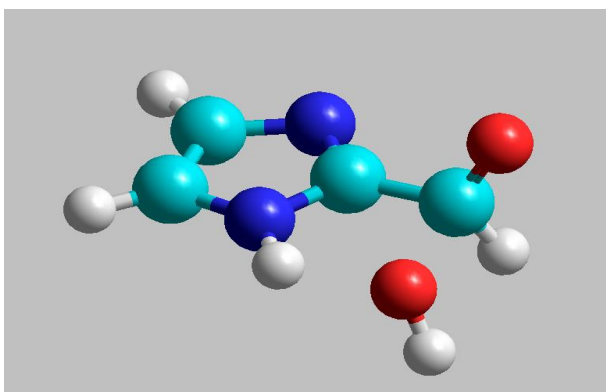


Figura 37. Starea de tranziție obținută pornind de la conformerul NH,O-cis (2a)

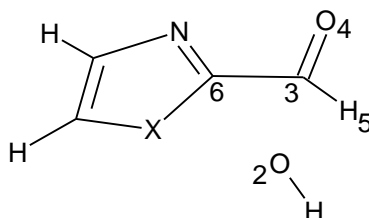


Figura 38. Structura generală a stării de tranziție a adității nucleofile a ionului hidroxil la 2-formilazoli

TS	d(C-O) (Å)	O ₂ -C ₃ -O ₄ (°)	N-C ₆ -C ₃ -O ₂ (°)	X-C ₆ -C ₃ -O ₄ (°)	X-C ₆ -C ₃ -H ₅ (°)
1a	1.976	107°	184°	257°	93.4°
1b	1.905	107°	178°	250°	92.7°
2a	1.823	100.6°	186°	260°	108°
2b	1.823	100.6°	186°	260°	108.1°

Tabel 15. Parametrii geometrici ai stărilor de tranziție (TS) obținute pentru reacția de adție nucleofilă a ionului hidroxil la 2-formilazoli

Pe baza acestor rezultate, putem spune că adția nucleofilă a ionului hidroxil la 2-formiltiazol atacul este influențată doar de considerente sterice, fiind preferată varianta în care traiectoriei nucleofilului nu i se opun împiedicări sterice, chiar dacă acest conformer este minoritar în amestec, ceea ce este în concordanță și cu principiul Curtin-Hammett (selectivitatea nu depinde de energia relativă a reactanților).

Obținerea aceleiași conformații a heterociclului în starea de tranziție se datorează și faptului că grupa carbonil din 2-formiltiazol are 2 fețe diastereotopice care, datorită liberei rotații în jurul legăturii simple C-C, au în medie aceeași reactivitate.

Structurile similare ale stărilor de tranziție obținute pentru cele 2 reacții studiate pot fi explicate prin efectul antiperiplanar [134]: interacțiunile dintre legătura C=N și și legătura în curs de formare C-O vor stabiliza starea de tranziție (geometria stării de tranziție confirmă acest punct de vedere, grupa HO⁻ și legătura C=N găsindu-se în plane diferite).

2.3.3. Interpretarea rezultatelor

Luând în considerare modelele teoretice ale adăției nucleofile prezentate anterior, cele mai favorabile traiectorii ale atacului nucleofil al ionului hidroxil asupra 2-formil-azolilor sunt următoarele:



Figura 39. Traiectoriile atacului nucleofil asupra 2-formil-azolilor

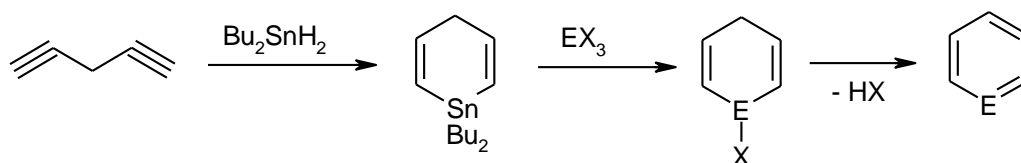
Aceste presupuneri au constituit punctual de plecare pentru localizarea stării de tranziție, fiind ulterior confirmate de rezultate. Mai întâi, se observă că în ambele cazuri atacul nucleofil are loc pe partea cel mai puțin împiedicată steric, pe lângă atomul de H, fapt ce este în deplină concordanță cu modelul Felkin-Anh. În al doilea rând, unghiul de atac al nucleofilului este de 107° (în cazul 2-formil-tiazolului), respectiv ~101° (în cazul 2-formil-imidazolului) în concordanță cu traiectoria Burgi-Dunitz.

În cele din urmă, geometria stării de tranziție poate fi explicată prin efectul antiperiplanar (conform modelului Cieplak) [134]: cel mai bun donor de electroni (în acest caz, C=N) este aliniat *anti* față de gruparea care realizează atacul nucleofil (ionul hidroxil) pentru a stabili orbitalul σ^* al legăturii care se formează, fapt demonstrat de valoarea unghiului N-C₆-C₃-O₂.

2.4. Evaluarea aromaticității heterobenzenilor cu elemente din grupa a 15-a

Asemănările structurale, spectrale și de stabilitate dintre benzen și piridină arată faptul că, prin înlocuirea unei grupe CH a benzenului cu un atom de N izovalent se păstrează caracterul aromatic al compusului, acest fapt constituind punctul de plecare în efectuarea numeroaselor studii privind aromaticitatea [135-138].

Astfel, heteroanalogii benzenului în care grupele CH sunt înlocuite cu atomi/ioni/grupe izovalente reprezintă un subiect de interes atât în chimia experimentală, cât și în cea teoretică. În 1971 au fost sintetizați pentru prima dată compuși în care o grupă CH este înlocuită cu atomi mai grei din grupa a 15-a (P, As, Sb, Bi) [139], obținându-se astfel o serie de informații privind stabilitatea, reactivitatea și aromaticitatea acestora, care se constituie într-o bază de date pentru diversele criterii de determinare a aromaticității [140, 141].



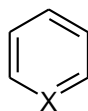
Figura

40. Sinteza heterobenzenilor monosubstituiți

E: P, As, Sb, Bi

Spectrele RMN și UV ale acestor compuși, precum și studiile privind reactivitatea lor (reacția de cicloadiție, reacția cu acizii Lewis) arată că fosfabenzenul și arsabenzenul se aseamănă cel mai mult cu derivații carbociclici, dar un comportament similar acestora se înregistrează și pentru stibabenzen și arsabenzen, chiar dacă aceștia sunt mai puțin stabili [139].

Parametrii geometrici determinați [139] ai C_5H_5X :



Compus	d(C, X) (Å)	d(C, X) (Å)	∠ CXC (°)
C_6H_6	1,39	1,39	120
C_5H_5N	1,37	1,39	117
C_5H_5P	1,73	1,41	101
C_5H_5As	1,85	1,39	97
C_5H_5Sb	2.04	1,40	93

Tabel 16. Parametrii geometrici ai C_5H_5X

Există o serie de studii teoretice în care se urmărește modul în care substituția uneia sau mai multor grupe CH ale scheletului benzenic cu diverși heteroatomi influențează stabilitatea, reactivitatea și alte proprietăți ale acestor compuși [142, 143].

Dacă unii homocicli aromatici de 6 atomi $(\lambda^3\text{-X})_6$ ($\text{X}=\text{CH},\text{N},\text{P}$) sau heteroaromatici alternanți $(\lambda^3\text{-X}-\lambda^3\text{-Y})_3$ ($\text{X},\text{Y}=\text{CH},\text{N},\text{P}$) cu elemente din grupa a 15-a au fost prevăzuți și studiați prin diverse metode cuanto-chimice, iar existența lor a fost dovedită prin sinteză chimică, prin diferite metode fizico-chimice sau prin complexare: $(\text{CHN})_3$ [144], $(\text{CHP})_3$ [145], $(\text{NP})_3$ [146], $(\text{N})_6$ [147], $(\text{P})_6$ [148] majoritatea heterociclicilor alternanți $(\lambda^3\text{-X}-\lambda^3\text{Y})_3$ ($\text{X},\text{Y} = \text{CH}, \text{N}, \text{P}, \text{As}, \text{Sb}, \text{Bi}$) cu un potențial caracter aromatic nu au fost studiați până în prezent.

De aceea, se va urmări predicția stabilității și a posibilității de a fi sintetizați a unei noi clase de compuși: compușii heterociclici alternanți de 6 atomi cu elemente din grupa a 15-a, în care toți heteroatomii sunt trivalenți dicoordinați: $(\lambda^3\text{-X}-\lambda^3\text{-Y})_3$ ($\text{X},\text{Y} = \text{CH},\text{N},\text{P},\text{As}, \text{Sb},\text{Bi}$). În 1999 a fost prezentat un studiu comparativ privind geometriile calculate prin metode cuanto-chimice a $(\text{CHX})_3, (\text{X}=\text{CH},\text{N},\text{P},\text{As},\text{Sb},\text{Bi})$ [149] Pornind de la acesta ne propunem să raportăm stabilitatea lor, analizată pe baza unor mărimi termodinamice calculate și anume entalpiile lor standard de formare ΔH_f . Ca și alți autori care au utilizat ΔH_f pentru a compara stabilitatea unor structuri chimice [150], vom considera că entalpia de formare este mărimea care reflectă cel mai bine stabilitatea unei molecule în raport cu substanțele simple care conduc la formarea lor [150].

De asemenea, având ca punct de plecare geometriile compușilor optimizate pentru determinarea căldurii de formare a homociclicilor de 6 atomi $(\lambda^3\text{-X})_6$ ($\text{X} = \text{CH}, \text{N}, \text{P}, \text{As}, \text{Sb}, \text{Bi}$) și a heterociclicilor alternante de 6 atomi $(\lambda^3\text{-X}-\lambda^3\text{-Y})_3$ ($\text{X}, \text{Y} = \text{CH}, \text{N}, \text{P}, \text{As}, \text{Sb}, \text{Bi}$), va fi investigat caracterului aromatic al acestei serii de compuși. Înlocuirea grupelor CH din scheletul benzenic s-a făcut cu heteroatomi trivalenți dicoordinați, astfel încât condițiile esențiale pentru ca un compus să prezinte caracter aromatic -ciclicitatea și respectarea regulii Hückel- sunt îndeplinite.

Complexitatea noțiunii de aromaticitate și lipsa unei definiții unitare, universal acceptate a acesteia au condus la apariția mai multor tipuri de criterii pentru a o cuantifica. Cel mai des se folosesc criteriul geometric, care urmărește egalizarea lungimilor de legătură și a ordinelor de legătură, criteriul energetic, care ia în calcul îndeosebi stabilitatea și energia de rezonanță, criteriul magnetic, bazat pe efectele curentului de inel caracteristic compușilor aromatici asupra atomilor ciclului. Nu în ultimul rând, o dată cu dezvoltarea metodelor DFT se folosește și un criteriu care se bazează pe reactivitatea chimică, o serie de mărimi care se pot cuantifica în cadrul DFT (de exemplu, duritatea totală a unui sistem) putând fi folosite ca indici ai aromaticității.

Calculule privind stabilitatea și caracterul aromatic s-au efectuat pentru o serie de 21 de compuși:

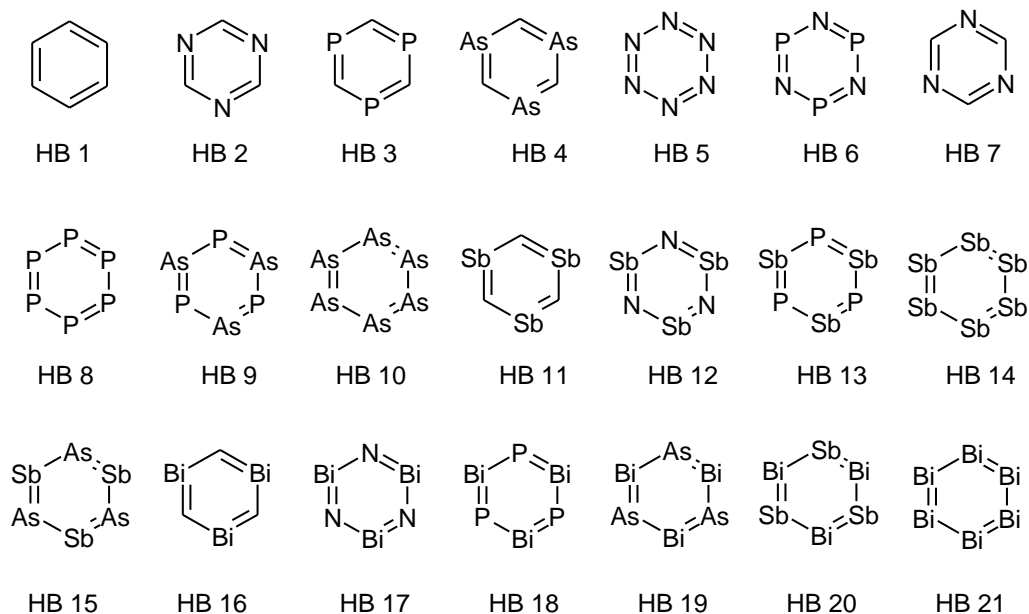
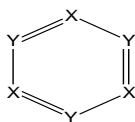


Figura 41. Heterobenzenii cu elemente din grupa a 15-a



X/Y	CH	N	P	As
CH	HB1	HB2	HB3	HB4
N		HB5	HB6	HB7
P			HB8	HB9
As				HB10

Tabel 17. Seria HB1-HB10, pentru care s-a folosit setul de baze 6-31G(d)

X/Y	CH	N	P	As	Sb	Bi
Sb	HB11	HB12	HB13	HB15	HB14	
Bi	HB16	HB17	HB18	HB19	HB20	HB21

Tabel 18. Seria HB11-HB21, pentru care s-a folosit setul de baze LanL2DZ

2.4.1. Stabilitatea heterobenzenilor

Rezultatele calculelor sunt prezentate în Tabelul 19. Pentru comparație s-au efectuat calcule și pentru compușii similari cu carbon. Întrucât *s*-triazina este o moleculă stabilă, toate moleculele care au entalpii de formare comparabile cu ale benzenului și ale *s*-triazinei sau mai mici sunt considerate ca molecule stabile.

Din datele prezentate în Tabelul 19, se remarcă faptul că valorile obținute cu PM6 (MOPAC) sunt mai mari decât cele obținute cu PM3. Comparând aceste rezultate cu entalpia de formare a benzenului $\Delta H_f = 23.292$ kcal/mol și *s*-triazinei rezultă că ciclurile homoatomic (λ^3 -P)₆ și (λ^3 -Bi)₆, precum și cele heteroatomice (λ^3 -N- λ^3 P)₃, (λ^3 -P- λ^3 Sb)₃, (λ^3 -N- λ^3 Bi)₃, (λ^3 -P- λ^3 Bi)₃, (λ^3 -As- λ^3 Bi)₃, (λ^3 -Sb- λ^3 Bi)₃, au o stabilitate comparabilă cu a benzenului sau mai bună. Aceste rezultate sugerează că ciclurile (λ^3 -N- λ^3 P)₃, (λ^3 -P- λ^3 Sb)₃, (λ^3 -N- λ^3 Bi)₃, (λ^3 -P- λ^3 Bi)₃, (λ^3 -As- λ^3 Bi)₃, (λ^3 -Sb- λ^3 Bi)₃ ar putea fi sintetizabile.

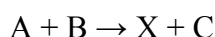
Heterobenzen	ΔH_f (kcal/mol)(PM3)	ΔH_f (kcal/mol)(PM6)
HB1 C ₆ H ₆	23.387	24.191
HB2 (λ^3 -CH- λ^3 -N) ₃	46.130	59.080
HB3 (λ^3 -CH- λ^3 -P) ₃	76.134	76.526
HB4 (λ^3 -CH- λ^3 -As) ₃	140.832	128.161
HB5 (λ^3 -N) ₆	52.654	175.959
HB6 (λ^3 -N- λ^3 -P) ₃	-17.685	38.775
HB7 (λ^3 -N- λ^3 -As) ₃	71.050	126.536
HB8 (λ^3 -P) ₆	10.625	33.697
HB9 (λ^3 -P- λ^3 -As) ₃	35.619	264.347
HB10 (λ^3 -As) ₆	62.190	58.104
HB11 (λ^3 -CH- λ^3 -Sb) ₃	196.276	92.142
HB12 (λ^3 -N- λ^3 -Sb) ₃	139.651	286.996
HB13 (λ^3 -P- λ^3 -Sb) ₃	95.079	-19.090
HB14 (λ^3 -Sb- λ^3 -As) ₃	94.127	174.257
HB15 (λ^3 -Sb) ₆	104.515	78.401
HB16 (λ^3 -CH- λ^3 -Bi) ₃	241.117	232.294
HB17 (λ^3 -N- λ^3 -Bi) ₃	236.818	10.097
HB18 (λ^3 -P- λ^3 -Bi) ₃	-25.440	-369.292
HB19 (λ^3 -As- λ^3 -Bi) ₃	-4.743	-255.453
HB20 (λ^3 -Sb- λ^3 -Bi) ₃	-0.841	-495.056
HB21 (λ^3 -Bi) ₆	-6.404	98.971

Tabel 19. Entalpii de formare ale heterobenzenilor HB1-HB21

2.4.2. Calculul entalpiei de formare a heterociclicilor alternanți ($\lambda^3\text{-CH-}\lambda^3\text{-X}$)₃ prin metode *ab initio*

Dacă metodele semi-empirice permit calculul direct al entalpiei de formare, prin aplicarea directă a metodelor *ab initio* se obține doar energia totală a compusului luat în calcul. O modalitate de calcul a căldurii de formare a unui compus oarecare X prin metode *ab initio* o reprezintă formularea unei reacții ipotetice de obținere a acestuia din compuși ale căror entalpii de formare au fost determinate fie experimental, fie au fost calculate cu acuratețe.

Fie o reacție de tipul:



În conformitate cu legea lui Hess, energia corespunzătoare reacției este:

$$E_{\text{reacție}} = \Delta H_f(X) + \Delta H_f(C) - \Delta H_f(A) - \Delta H_f(B) \quad (2.3)$$

Entalpia de formare a compusului X va fi:

$$\Delta H_f(X) = E_{\text{reacție}} + \Delta H_f(A) + \Delta H_f(B) - \Delta H_f(C) \quad (2.4)$$

Dacă valorile căldurilor de formare ale compușilor A, B și C sunt determinate experimental, erorile pot proveni doar din calculul termenului $E_{\text{reacție}}$.

Energia degajată sau consumată într-o reacție chimică se determină prin metode *ab initio* cu ajutorul energiilor totale ale compușilor implicați.

Pentru o reacție de tipul: $R \rightarrow P$,

$$E_{\text{reacție}} = \left(\sum E_P - \sum E_R\right) + \left(\sum EPZ_P - \sum EPZ_R\right) + \left(\sum CT_P - \sum CT_R\right) + 4(m-n)RT \quad (2.5)$$

E_P, E_R – energiile totale ale produșilor, respectiv reactanților

EPZ_P, EPZ_R – energiile în punctul zero ale produșilor, respectiv reactanților

CT_P, CT_R – corecțiile termice ale produșilor, respectiv reactanților

$4(m-n)RT$ – contribuțiile translaționale; m, n – coeficienții stoichiometrici ai produșilor, respectiv reactanților

În cazul unor compuși similari din punct de vedere chimic, termenii 2 și 3 ai ecuației se anulează; de asemenea, dacă numărul de molecule este același de fiecare parte a reacției ($m=n$) obținem forma simplificată a ecuației:

$$E_{\text{reacție}} = \sum E_P - \sum E_R \quad (2.6)$$

Ecuția (47) poate fi aplicată cu rezultate bune doar în cazul în care produșii și reactanții au structuri similare. Acest lucru reprezintă principalul dezavantaj al calculului *ab initio* al căldurii de formare, și anume faptul că acuratețea rezultatelor va depinde întotdeauna de alegerea schemei de reacție. Rezultate bune se obțin prin folosirea unor reacții izodesmice, homodesmice sau izolobale [151].

Reacții izolobale

Două molecule sau două fragmente de molecule sunt considerate a fi izolobale dacă orbitalii lor de frontieră sunt identici ca număr și prezintă simetrie, formă, energie și ocupare cu electroni similare (dar nu neapărat identice) [152].

Reacțiile izolobale au fost folosite cu succes pentru calculul căldurii de formare a azolilor, benzazolilor și azinelor.

După cum se poate observa, reactanții și produșii au o structură similară, fapt ce permite calculul cu acuratețe al căldurii de formare.

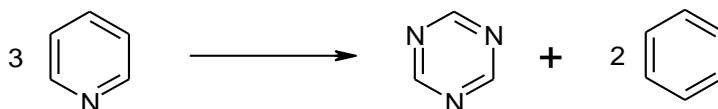


Figura 42. Reacția izolobală de obținere a 1,3,5-triazinei pornind de la piridină

Această schemă de reacție poate fi generalizată pentru calculul entalpiei de formare a heterociclicilor alternanți $(\lambda^3\text{-CH-}\lambda^3\text{-X})_3$ pornind de la fosfa-, arsa-, stiba, respectiv bismabenzen. Căldura de formare a acestora a fost determinată prin metode *ab initio* de către Shobe [153], valori pe care le vom folosi în calculul *ab initio* al căldurilor de formare ale heterobenzenilor menționați anterior.

$\text{C}_5\text{H}_5\text{X}$	ΔH_f (kcal/mol)
$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	31.82
$\text{C}_5\text{H}_5\text{P}$	43.30
$\text{C}_5\text{H}_5\text{As}$	55.26
$\text{C}_5\text{H}_5\text{Sb}$	78.71
$\text{C}_5\text{H}_5\text{Bi}$	111.96

Tabel 20. Entalpiile de formare (calculate) [153] ale heterobenzenilor monosubstituiți

Schema de reacție folosită este similară celei prezentate pentru obținerea 1,3,5-triazinei:

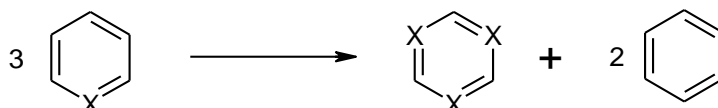


Figura 43. Reacția izolobală de obținere a heterobenzenilor alternanți $(\lambda^3\text{-CH-}\lambda^3\text{-X})_3$

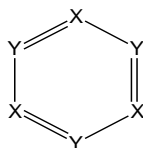
Compus	ΔH_f (kcal/mol) (6-311G)	ΔH_f (kcal/mol) (PM3)	ΔH_f (kcal/mol) (PM6)
HB2	51.433	46.130	59.078
HB3	90.245	76.134	75.526
HB4	124.243	140.832	128.161
HB11	225.968	196.276	92.142
HB16	325.718	241.117	232.294

Tabel 21. Entalpia de formare calculată pentru heterobenzenii alternanți

2.4.3. Evaluarea caracterului aromatic al heterobenzenilor

Pentru a putea compara caracterul aromatic al unei serii de compuși, aceștia trebuie să aibă geometriile optimizate la același nivel, de preferință cu un grad cât mai mare de acuratețe [155]. Astfel, structurile heterobenzenilor au fost optimizate la nivel *ab initio*, la nivel 6-311G pentru seria de heterobenzenii HB1-HB10, respectiv la nivel LANL2DZ pentru heterobenzenii HB11-HB21.

Parametrii geometrici ai heterobenzenilor HB:



Heterobenzen	$d(X,Y)\text{\AA}$	$\angle XYX$	$\angle YXY$
HB1	1.385	120.00	120.00
HB2	1.317	114.50	125.50
HB3	1.716	106.37	133.62
HB4	1.829	105.54	134.47
HB5	1.284	120.00	120.00
HB6	1.604	109.15	130.85
HB7	1.733	109.71	130.29
HB8	2.094	120.00	120.00
HB9	2.205	119.50	120.50
HB10	2.309	120.00	120.00

Tabel 22a. Parametrii geometrici ai structurilor optimizate (la nivel *ab initio*) ale heterobenzenilor

Heterobenzen	$d(X,Y)\text{\AA}$	$\langle XYX \rangle$	$\langle YXY \rangle$
HB11	2.025	103.94	136.11
HB12	1.921	101.62	138.39
HB14	2.555	121.93	118.07
HB15	2.741	120.00	120.00
HB16	2.090	103.46	136.54
HB17	1.992	102.81	137.21
HB18	2.507	115.71	124.29
HB19	2.602	117.28	122.72
HB20	2.927	118.05	121.95
HB21	2.832	120.00	120.00

Tabel 22b. Parametrii geometrici ai structurilor optimizate (la nivel *ab initio*) ale heterobenzenilor

Observație 1: datele prezentate sunt obținute în urma optimizării *ab initio* a seriei de heterobenzenii (HB1-HB10 la nivel 6-311G, HB11-HB21 la nivel LanL2DZ, mai puțin HB20, care a fost optimizat la nivel LanL2MB).

Observație 2: $Z_X < Z_Y$

2.4.3.1. Indici magnetici folosiți pentru determinarea caracterului aromatic al seriei de heterobenzenii HB1-HB21

Delocalizarea electronilor, specifică substanțelor aromatice, le conferă acestora caracteristici cum sunt stabilitatea ridicată, egalizarea lungimilor de legătură, precum și o serie de proprietăți fizico-chimice și magnetice speciale [154]. Astfel, o proprietate definitorie a compușilor aromatici este capacitatea acestora de a susține un curent de inel diatropic.

În ultimii ani, pentru evaluarea aromaticității cu ajutorul criteriului magnetic se folosește metodologia NICS (Nucleus-Independent Chemical Shift).

Această metodă se bazează pe opusul ecranării magnetice calculată în centrul moleculei sau la distanța de 1Å deasupra acestuia, pentru o evaluare mai corectă a delocalizării electronilor π [155]. Pentru calculul indicelui NICS s-au folosit atât geometriile heterobenzenilor optimizate prin metode semiempirice, cât și prin metode *ab initio*. Valorile NICS au fost calculate în centrul moleculelor (NICS(0)), cât și la distanța de 1Å deasupra acestuia (NICS(1)). Valorile NICS(0) și NICS(1) au fost calculate atât pentru geometriile optimizate prin metode semiempirice, cât și pentru cele optimizate prin metode *ab initio*. Întrucât între cele 2 seturi de valori nu există diferențe semnificative în ceea ce privește rezultatele obținute, vom discuta doar despre valorile NICS obținute pentru compușii optimizați la

nivel *ab initio*. Pentru homociclii de tip $(\lambda^3-X)_6$ vom lua ca termen de comparație molecula benzenului (HB1), iar pentru heterociclii alternanți $(\lambda^3-X-\lambda^3-Y)_3$ referința va fi 1,3,5-triazina (HB2), compus pentru care caracterul aromatic a fost determinat și experimental. Conform datelor din literatură [156], pentru calculul NICS al sistemelor

care conțin heteroatomi este preferată varianta de calcul NICS(1), prin care se evită efectele contribuțiilor legăturilor σ locale, cuantificând mai exact deplasările datorate electronilor π .

HB	NICS(0) (ppm)	NICS(1) (ppm)	$\Delta\epsilon$ (LUMO-HOMO) (eV)
HB1	-9.5923	-11.2577	6.89
HB2	-4.4902	-5.2236	6.08
HB3	-5.2236	-8.6337	4.65
HB4	-4.3302	-8.1043	4.48
HB5	4.5410	-10.5602	3.93
HB6	3.8290	-3.3177	3.77
HB7	4.5304	-2.8934	3.55
HB8	-8.0236	-10.5729	3.11
HB9	-10.7168	-12.2594	3.10
HB10	-12.9378	-13.7870	3.09

Tabel 23. Valorile NICS (ppm) și diferența de energie HOMO-LUMO calculate la nivel B3LYP/6-31G(d), pentru compușii HB1-HB10 optimizați la nivel *ab initio*

HB	NICS(0) (ppm)	NICS(1) (ppm)
HB1	-9.6782	-11.1190
HB2	-4.7621	-10.1757
HB3	-5.8329	-8.7654
HB4	-4.1433	-8.1117
HB5	1.3859	-9.7370
HB6	2.1119	-4.1893
HB7	6.9466	-1.0770
HB8	-8.0236	-10.5729
HB9	-12.9293	-16.4260
HB10	-11.0581	-12.7517

Tabel 24. Valorile NICS (ppm) calculate la nivel B3LYP/6-31G(d), pentru compușii HB1-HB10 optimizați la nivel semiempiric

HB	NICS(0) (ppm)	NICS(1) (ppm)	$\Delta\epsilon$ (LUMO-HOMO) (eV)
HB11	-1.7483	-5.5245	8.27
HB12	7.7391	0.6382	2.79
HB13	-3.4529	-5.6450	6.85
HB14	-8.0342	-8.9755	6.51
HB15	-8.7828	-9.3871	5.95
HB16	-1.4024	-5.0556	7.89
HB17	8.0019	1.0392	2.74
HB18	-7.0155	-8.2562	6.67
HB19	-9.1915	-9.8445	6.34
HB20*	-5.1153	-6.1825	2.25
HB21	-11.6831	-11.6954	2.45

Tabel 25. Valorile NICS (ppm) și diferența de energie HOMO-LUMO calculate la nivel B3LYP/LanL2DZ, pentru compușii HB11-HB21 optimizați la nivel *ab initio*

*Observație: HB20 a fost optimizat folosind setul de bază LanL2MB, de asemenea indicii NICS au fost calculați la nivel B3LYP/LanL2MB (calculule efectuate cu setul de bază LanL2DZ nu au reușit în cazul compusului HB20)

HB	NICS(0) (ppm)	NICS(1) (ppm)
HB11	-2.1645	-6.4899
HB12	8.6628	1.3526
HB13	-0.4243	-3.6243
HB14	-3.1355	-4.9396
HB15	-4.3530	-8.8837
HB16	-0.8358	-5.2709
HB17	8.7791	0.9996
HB18	3.2308	-1.3591
HB19	-3.7920	-6.0389
HB20*	-	-
HB21*	-	-

Tabel 26. Valorile NICS (ppm) calculate la nivel B3LYP/LanL2DZ, pentru compușii HB11-HB21 optimizați la nivel semiempiric

*- Compușii HB20 și HB21 nu au putut fi optimizați prin metode semiempirice.

Pentru seria heterobenzenilor HB2-HB10, se observă că toate valorile NICS(1) sunt negative, indicând astfel aromaticitatea tuturor compușilor, deci o delocalizare continuă a electronilor π . Valori mai mari ale indicelui NICS(1) decât cel obținut pentru HB1 (C_6H_6) se obțin pentru HB9 ($(\lambda^3-P-\lambda^3-As)_3$) și pentru HB10 ($(\lambda^3-As)_6$).

O valoare apropiată de acestea (puțin mai mică decât cea obținută în cazul HB1, dar > -10 ppm) se obține pentru compusul HB5 ($(\lambda^3\text{-N})_6$) (Tabel 23).

Datele geometrice prezentate în Tabelul 22 arată faptul că HB5, HB9 și HB10 au o geometrie cel mai apropiată de cea a benzenului (din punct de vedere al egalității lungimilor de legătură -valabil pentru toți HB luați în calcul- și mai ales prin aceeași valoare a unghiurilor formate de legături, 120°). Ceilalți compuși din seria HB1-HB10 prezintă valori ale indicelui NICS similare celei obținute pentru 1,3,5-triazină, HB2 (având, de asemenea, și o geometrie asemănătoare acesteia, cu unghiuri XYX, respectiv YXY între care există diferențe de maxim 20°).

În seria heterobenzenilor care conțin Sb și Bi (HB11-HB21), cele mai mari valori ale indicelui NICS(1) se obțin pentru HB15 ($(\lambda^3\text{-Sb})_6$), HB14 ($(\lambda^3\text{-As-}\lambda^3\text{-Sb})_3$), HB19 ($(\lambda^3\text{-As-}\lambda^3\text{-Bi})_3$), HB18 ($(\lambda^3\text{-P-}\lambda^3\text{-Bi})_3$) și HB21 ($(\lambda^3\text{-Bi})_6$) (Tabel 23). Ca și în cazul seriei precedente, geometria acestor compuși prezintă lungimi de legătură egale și unghiuri între legături de 120° sau foarte apropiate de această valoare. Alte valori negative ale NICS(1) care confirmă caracterul aromatic se înregistrează pentru HB11 ($(\lambda^3\text{-CH-}\lambda^3\text{-Sb})_3$), HB13 ($(\lambda^3\text{-P-}\lambda^3\text{-Sb})_3$), HB16 ($(\lambda^3\text{-CH-}\lambda^3\text{-Bi})_3$) și HB20 ($(\lambda^3\text{-Sb-}\lambda^3\text{-Bi})_3$). Valori pozitive ale NICS(1) se obțin pentru HB12 ($(\lambda^3\text{-N-}\lambda^3\text{-Sb})_3$) și pentru HB17 ($(\lambda^3\text{-N-}\lambda^3\text{-Bi})_3$), indicând un posibil caracter non-aromatic. Se poate observa că cele mai mici valori ale indicelui NICS(1) (tabelele 23 și 25) se obțin în cazul heterociclurilor alternante în care $X=N$, iar $Y=P, As, Sb, Bi$.

O altă posibilitate de cuantificare a aromaticității acestei serii de heterobenzene o reprezintă reactivitatea, fiind cunoscută reactivitatea scăzută a compușilor cu caracter aromatic comparativ cu cea a compușilor cu caracter non-aromatic.

Diferența LUMO-HOMO ($\Delta\varepsilon$) reprezintă o aproximare a durtății totale a sistemului, fiind un indicator al stabilității. Conform unui studiu realizat în 1993 [157] asupra aromaticității unei serii de compuși care include și fosfabenzenul, arsabenzenul, respectiv stibabenzenul, valoarea $\Delta\varepsilon$ care desparte compușii aromatici de cei non-aromatici este de 1,28 eV. Rezultatele obținute pentru seria de heterobenzene HB1-HB21 arată, în toate cazurile, o valoare $\Delta\varepsilon > 2$ eV (tabelele 23 și 25).

2.4.3.2. Indici geometrici

Indici geometrici ai aromaticității funcție de ordinul de legătură

Primii indici geometrici folosiți pentru cuantificarea aromaticității luau în calcul lungimile de legătură. În cazul compușilor care conțin și heteroatomi lungimea legăturilor va depinde și de tipul heteroatomului, fiind astfel dificil de stabilit un indice geometric care să dea rezultate satisfăcătoare. Pentru a evita aceste probleme au fost propuși o serie de indici care iau în calcul ordinul de legătură (care este, la rândul său, bazat pe lungimea legăturii). Un astfel de indice geometric este indicele Bird, care utilizează variația ordinilor de legătură:

$$V_n = \frac{100}{\bar{N}} \left[\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (N - N_i)^2 \right]^{1/2} \quad (2.7)$$

Pe o scară de la 1 la 100, expresia indicelui Bird pentru un sistem ciclic de 6 atomi este:

$$I_6 = 100 \left(1 - \frac{V_n}{33.5} \right) \quad (2.8)$$

Ordinele de legătură calculate pentru seria de heterobenzeni HB1-HB21 sunt prezentate în Tabelul 27 :

Heterobenzen	Ordin de legătură	Simetrie
HB1	1,4359	D _{6h}
HB2	1,4004	D _{3h}
HB3	1,3103	D _{3h}
HB4	1,2908	D _{3h}
HB5	1,4593/1,4561	D _{6h}
HB6	1,0989	D _{3h}
HB7	1,0783/1,0798	D _{3h}
HB8	1,4397	D _{6h}
HB9	1,4275	D _{3h}
HB10	1,4271	D _{6h}

Tabel 27a. Ordine de legătură calculate pentru seria de heterobenzeni HB1-HB10*

Heterobenzen	Ordin de legătură	Simetrie
HB11	1,1458/1,1520	D _{3h}
HB12	0,9205	D _{3h}
HB13	1,3395	D _{3h}
HB14	1,4153	D _{6h}
HB15	1,3834	D _{3h}
HB16	1,1510	D _{3h}
HB17	0,9400	D _{3h}
HB18	1,3205	D _{3h}
HB19	1,3662	D _{3h}
HB20*	1,3815	D _{3h}
HB21	1,4150	D _{6h}

Tabel 27b. Ordine de legătură calculate pentru seria de heterobenzeni HB11-HB21**

*HB1-HB10: ordinele de legătură au fost calculate la nivel HF/6-31G

**HB11-HB21: ordinele de legătură au fost calculate la nivel HF/LanL2DZ

(Excepție: HB20, calculul a fost efectuat la nivel HF/LanL2MB)

Pe baza acestor rezultate au fost calculate valorile indicelui Bird pentru compușii studiați; rezultatele sunt prezentate în Tabelul 28 :

HB	HB1	HB2	HB3	HB4	HB5	HB6	HB7	HB8	HB9	HB10
I ₆	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

HB11	HB12	HB13	HB14	HB15	HB16	HB17	HB18	HB19	HB20	HB21
100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabel 28. Valorile indicelui Bird obținute pentru seria de heterobenzeni HB1-HB21, pentru geometriile optimizate la nivel HF/6-311G.

Valorile obținute subliniază dificultățile care apar la folosirea criteriilor geometrice, bazate în special pe lungimi sau ordine de legătură, în cazul moleculelor cu simetrie D_{6h} sau D_{3h}.

Indici geometrici ai aromaticității funcție de unghiuri

După cum se poate observa din cele prezentate anterior, aplicarea indicilor geometrici care se bazează pe ordinul de legătură în cazul moleculelor cu simetrie D_{3h} (cum este cazul 1,3,5-triazinei) sau cu simetrie D_{6h} (de exemplu, hexazina) nu duce la rezultate concludente. De fiecare dată, pentru acest tip de compuși se vor obține valori maxime sau foarte apropiate de cele ale C₆H₆, fapt ce poate fi atribuit mai degrabă simetriei decât aromaticității. Acest lucru ar putea fi evitat prin folosirea unor indici care să cuantifice alternanța unghiurilor.

Conform lui Doerksen et al. [158], indicii care se bazează pe alternanța unghiurilor implică două părți: o măsură a variației și stabilirea extremelor scalei de măsură. Dacă Doerksen et al. [158] atribuiă valoarea 100 benzenului și valoarea 0 unui ciclu de 6 atomi cu unghiuri alternante de 110, respectiv 130°, în cazul nostru vom păstra aceeași valoare 100 atribuită benzenului, dar valoarea 0 va corespunde unui ciclu de 6 atomi cu unghiuri alternante de 100, respectiv 135°. Această diferență este aproximativ cea mai mare diferență între valorile unghiurilor întâlnite în seria de compuși HB1-HB21 (există un singur compus care nu se încadrează în această scală și care va avea o valoare negativă a indicelui).

Indicii geometrici folosiți sunt:

$$AVGNEXT = 100 \left[1 - \frac{1}{35n} \sum_i^n |\theta_i - \theta_{i+1}| \right] \quad (2.9)$$

care se bazează pe alternanța unghiurilor consecutive (valoarea 35 reprezintă diferența maximă dintre două unghiuri alternante), respectiv

$$ADIFFPC = 100 \left[1 - \frac{1}{1837.5} \sum_i^n (\theta_{med} - \theta_i)^2 \right] \quad (2.10)$$

Valoarea 1837.5 din expresia indicelui ADIFFPC corespunde obținerii valorii 0 pentru un ciclu de 6 cu unghiurile alternante de 100 și 135°.

Heterobenzen	AVGNEXT	ADIFFPC
HB1	100	100
HB2	71.4	90.1
HB3	22.1	38.7
HB4	17.1	31.3
HB5	100	100
HB6	38.0	61.6
HB7	41.1	65.3
HB8	100	100
HB9	97.1	99.9
HB10	100	100

Tabel 29a. Calculul indicilor geometrici AVGNEXT și ADIFFPC pentru seria de heterobenzeni HB1-HB10, pornind de la geometria optimizată la nivel *ab initio*

Heterobenzen	AVGNEXT	ADIFFPC
HB11	8.6	16.4
HB12	-5.1	-10.5
HB13	77.1	94.7
HB14	100	100
HB15	88.6	98.7
HB16	5.7	11.1
HB17	1.7	3.4
HB18	75.4	94.0
HB19	84.6	97.6
HB20	88.8	98.7
HB21	100	100

Tabel 29b. Calculul indicilor geometrici AVGNEXT și ADIFFPC pentru seria de heterobenzen HB11-HB21, pornind de la geometria optimizată la nivel *ab initio*

Heterobenzen	AVGNEXT	ADIFFPC
HB1	100	100
HB2	77.4	93.1
HB3	38.6	49.1
HB4	34.3	41.2
HB5	100	100
HB6	43.1	56.0
HB7	34.3	41.2
HB8	100	100
HB9	63.4	81.8
HB10	100	100

Tabel 30a. Calculul indicilor geometrici AVGNEXT și ADIFFPC pentru seria de heterobenzen HB1-HB10, pornind de la geometria optimizată la nivel PM6.

Heterobenzen	AVGNEXT	ADIFFPC
HB11	36.0	44.2
HB12	-24.6	-111.2
HB13	62.3	47.2
HB14	100	100
HB15	69.7	87.5
HB16	-0.6	-37.6
HB17	-8.6	-61.3
HB18	1.7	-31.5
HB19	93.1	99.4
HB20	-	-
HB21	-	-

Tabel 30b. Calculul indicilor geometrici AVGNEXT și ADIFFPC pentru seria de heterobenzeni HB11-HB21, pornind de la geometria optimizată la nivel PM6.

După cum se poate observa din rezultatele obținute, folosirea datelor geometrice obținute în urma optimizării la nivel semi-empiric a seriei de heterobenzeni HB1-HB21 duce la obținerea unor valori negative ale indicilor AVGNEXT și ADIFFPC, diferența dintre unghiurile alternante XYX și YXY fiind mai mare decât media folosită pentru normare. De aceea, în evaluarea rezultatelor se va face referire doar la valorilor indicilor geometrici care au fost calculați pe baza parametrilor geometrici obținuți în urma optimizării la nivel *ab initio* (Tabel 22).

După cum era de așteptat, pentru homociclii de tipul $(\lambda^3-X)_6$ a căror geometrie este similară celei a benzenului, s-au obținut valori maxime ale indicilor AVGNEXT și ADIFFPC. Și în acest caz, rezultatele sunt influențate de simetria moleculelor, fiind dificilă o estimare a caracterului aromatic doar pe baza acestui tip de indici.

2.4.4. Interpretarea rezultatelor

Valorile indicilor NICS(0) și NICS(1) au fost calculate atât pentru geometriile heterobenzenilor optimizate atât la nivel *ab initio*, cât și la nivel semiempiric. Se poate observa că nu există o diferență semnificativă între valorile indicilor calculate pentru geometriile optimizate la diferite nivele ale teoriei.

Rezultatele NICS sunt influențate de geometria și în special de simetria moleculelor. Astfel se pot explica valorile NICS similare sau chiar mai mari decât cele corespunzătoare benzenului obținute pentru heterobenzenii HB5, HB8, HB14 și HB20. Aceste rezultate, cel puțin în cazul hexazinei care este un compus instabil, sunt în contradicție cu datele experimentale.

Conform parametrilor geometrici prezentați în Tabelul 22, se observă că toți heterobenzenii din serie prezintă egalizarea lungimilor de legătură, altă caracteristică care ar trebui să la confere caracter aromatic.

Evaluarea aromaticității prin intermediul unor descriptori ai reactivității, cum este diferența de energie HOMO-LUMO, arată un posibil caracter aromatic pentru toți heterobenzenii HB1-HB21, dar predicția aromaticității este dificil de făcut în lipsa unor baze de date privind proprietățile acestor compuși.

După cum era de așteptat, simetria moleculelor influențează și valorilor indicilor AVGNEXT și ADIFFPC. Valori maxime se obțin atât pentru benzen (HB1), cât și pentru ceilalți heterocicli în care unghiurile sunt de 120° .

Rezultatele studiului teoretic al caracterului aromatic al homo- și heterociclor de 6 atomi ($\lambda^3\text{-X}_6$ ($X = \text{CH, N, P, As, Sb, Bi}$) și ($\lambda^3\text{-X-}\lambda^3\text{-Y}_3$ ($X, Y = \text{CH, N, P, As, Sb, Bi}$), evaluat cu ajutorul criteriului magnetic, al diferenței de energie HOMO-LUMO, al principiului egalizării lungimilor de legătură și al criteriului geometric (bazat pe alternanța unghiurilor) subliniază imposibilitatea folosirii doar a unor indici singulari pentru evaluarea aromaticității.

3. PARTEA EXPERIMENTALĂ ȘI METODE DE CALCUL

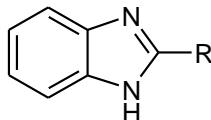
3.1. Tehnici analitice

Spectrele de infraroșu (**IR**) ale produșilor sintetizați au fost înregistrate pe un spectrofotometru FT-IR Jasco 430.

Spectrele de rezonanță magnetică nucleară (**¹H-RMN**) au fost înregistrate pe un spectrometru Bruker de 200 MHz, în CDCl₃ și DMSO-d₆. Abrevierile folosite pentru multiplicitatea semnalelor sunt: s (singlet), d (dublet), t (triplet), c (cuartet), m (multiplet). Spectrele de masă (**MS**) au fost înregistrate pe un spectrometru Varian FNNIGAN MAT 212.

Determinarea punctului de topire al compușilor sintetizați s-a făcut pe un aparat Boetius (Carl Zeiss Jenna).

3.2. Obținerea derivaților benzimidazolici 2-substituiți, intermediari necesari obținerii 2-formilbenzimidazolului prin reacții de oxidare și hidroliză

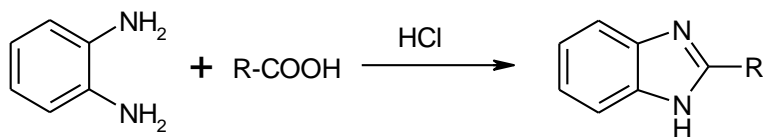


I

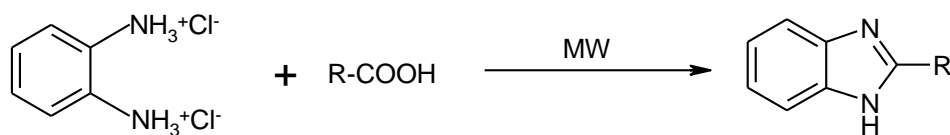
R: CH₃ (**Ia**), CH₂OH (**Ib**), CHCl₂ (**Ic**)

Mod de lucru general

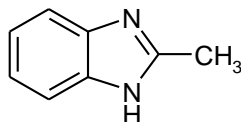
Metoda 1



Într-un balon-pară de 100 mL, prevăzut cu refrigerent de reflux, se introduc 5.5 g (0.05 moli) o-fenilendiamină 98%, 0.075 moli acid carboxilic și 40 mL soluție acid clorhidric 4N. Se refluxează timp de 50 de minute, după care amestecul de reacție este răcit la temperatura camerei și neutralizat cu soluție NaOH 20%. Produsul obținut este filtrat și recristalizat dintr-un solvent corespunzător (de obicei, apă sau amestec etanol-apă).

Metoda 2

Într-un balon Erlenmeyer se introduc 0.5 g (0.0028 moli) clorhidrat de o-fenilendiamină, 2 mL apă și 0.0085 moli acid carboxilic. Balonului i se atașează un tub de sticlă prevăzut cu un dop de vată și se încălzește în cuptorul cu microunde timp de câteva minute la o putere de 20%. Amestecul de reacție se răcește la temperatura camerei și se neutralizează cu o soluție de Na₂CO₃ 50%. Produsul brut se filtrează, se spală pe filtru cu 20 mL apă rece și se recristalizează dintr-un amestec apă-etanol.

2-Metilbenzimidazol (Ia)**Ia**

Metoda 1: Amestecul de reacție obținut prin această metodă este neutralizat cu soluție hidroxid de sodiu 10 %, până la pH = 7,5 – 8, având loc precipitarea produsului dorit. Acesta se purifică prin recristalizare din apă (se dizolvă în apă, la 100°C, se adaugă cărbune activ, se filtrează la cald și se răcește, având loc recristalizarea 2-metilbenzimidazolului). Se obțin 3.83 g ($\eta = 58\%$)

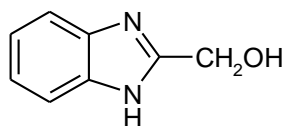
Metoda 2: Amestecul de reacție se încălzește în cuptorul cu microunde timp de 3 minute și jumătate (în 3 reprize: 3 x 90 secunde) la o putere de 20%, după care este răcit la temperatura camerei și neutralizat cu o soluție de Na₂CO₃ 50%. 2-Metilbenzimidazolul brut se filtrează, se spală pe filtru cu 20 mL apă rece și se recristalizează dintr-un amestec apă-etanol. Se obțin 0.274 g ($\eta = 74\%$)

Caracterizarea produsului **Ia** (C₈H₈N₂, M = 132)

P. t. = 174-176 (Lit. p. t. = 176-177°C)

IR (pastilă KBr, cm⁻¹): 2600-3100 (zone benzimidazoli), 1456-1620 (sk aromatic), 1385 (δ CH₂), 1270 (ν C_{Ar-N}), 735, 1020 (substituția 1,2 a nucleului benzenic) (Anexa 1)

MS (m/z): 133 (PM), 132 (PB), 105 (PM-27) (Anexa 2)

2-Hidroximetilbenzimidazol (Ib)**Ib**

Metoda 1: Amestecul de reacție este neutralizat la pH alcalin, cu amoniac, având loc precipitarea produsului dorit. Acesta se purifică prin recristalizare din apă (se dizolvă în apă, la 100°C, se adaugă cărbune activ, se filtrează la cald și se răcește, având loc recristalizarea 2-hidroximetilbenzimidazolului). Se obțin 4.56 g ($\eta = 62\%$)

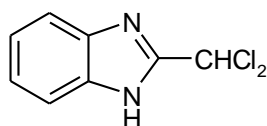
Metoda 2: Amestecul de reacție se încălzește în cuptorul cu microunde timp de 4 minute (în 4 reprize: 3 x 90 secunde + 1 x 30 secunde) la o putere de 20%, după care este răcit la temperatura camerei și neutralizat cu o soluție de Na₂CO₃ 50%. 2-Hidroximetilbenzimidazolul brut se filtrează, se spală pe filtru cu 20 mL apă rece și se recristalizează dintr-un amestec apă-etanol. Se obțin 0.282 g ($\eta = 68\%$)

Caracterizarea produsului **Ib** (C₈H₈N₂O, M = 148)

P. t. = 167-169°C

IR (pastilă KBr, cm⁻¹): 3244 (ν_{OH} \ ν_{NH}), 1621 (sk aromatic), 1273 ($\nu_{C_{Ar-N}}$), 1044, 721 (substituția 1,2 a nucleului benzenic) (Anexa 3)

MS (m/z): 148 (PM), 130 (PM-18), 119 (PM-29), 93 (PM-26) (Anexa 4)

2-Diclorometilbenzimidazol (Ic)**Ic**

Metoda 1: Amestecul de reacție este neutralizat cu bicarbonat de sodiu, având loc precipitarea produsului dorit. Acesta se purifică prin dizolvare în HCl 20%, îndepărtarea impurităților prin filtrare și reprecipitare prin neutralizarea filtratului cu soluție de NaHCO₃. Se obțin 3.52 g ($\eta = 35\%$).

Metoda 2: Amestecul de reacție se încălzește în cuptorul cu microunde timp de 5 minute (în 4 reprize: 3 x 90 secunde + 1 x 60 secunde) la o putere de 20%, după care se răcește la temperatura camerei, se diluează cu 7 mL apă și gheață și se neutralizează cu NaHCO₃. 2-Diclorometilbenzimidazolul brut se filtrează și se spală pe filtru cu 20 mL apă rece. Se obțin 0.321 g ($\eta = 57\%$).

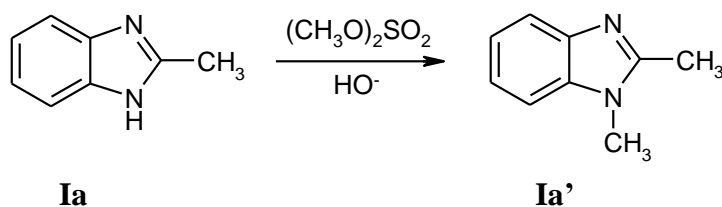
Caracterizarea produsului **Ic** (C₈H₆N₂Cl₂, M = 201)

P. t. = 151-153°C

IR (pastilă KBr, cm⁻¹): 2600-3100 (zone benzimidazoli), 2855-2975 (δ_{CH}), 1620 (sk aromatic), 1365 (δ_{C-Cl}), 850 (ν_{C-Cl}) (Anexa 5)

MS (m/z): 202 (PM), 165 (PM-36), 129 (PM-72) (Anexa 6)

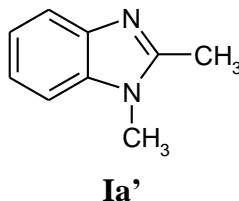
N-Alchilarea 2-metilbenzimidazolului



Mod de lucru

Într-un balon de 500 mL prevăzut cu agitator și pâlnie de picurare se introduc 6 g 2-metilbenzimidazol, 28 mL NaOH 32% și 195 mL apă și se încălzesc pe baie de apă la 80°C. Timp de 30 de minute se adaugă, în picături, 14 mL Me₂SO₄, temperatura scăzând la 60-65°C. După introducerea Me₂SO₄ reacția se perfectează încă 2 ore la 60-65°C. După răcirea la temperatura camerei a amestecului de reacție se filtrează precipitatul alb obținut și se recrystalizează din 40 mL apă. S-au obținut 2.45 g 1,2-dimetilbenzimidazol (η = 37%).

1,2-Dimetilbenzimidazol (Ia')

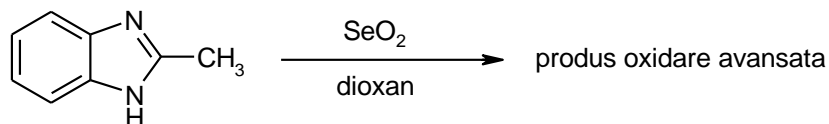
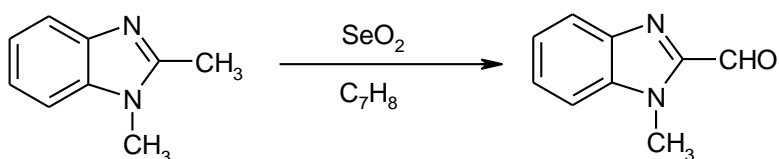


Caracterizarea produsului **Ia'** (C₉H₁₀N₂, M = 146)

P. t. = 107-109°C

IR (pastilă KBr, cm⁻¹): 2600-3100 (zone benzimidazoli), 1470-1610 (sk aromatic), 1390 (δ_{CH₂}) (Anexa 7)

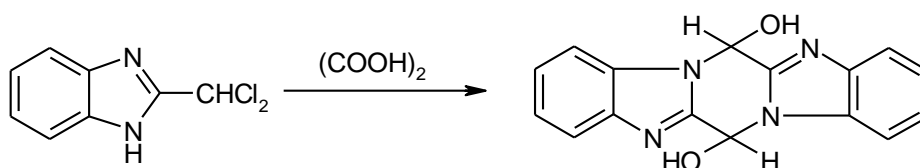
¹H-RMN (δ, ppm): 2.52 (s, CH₃), 3.59 (s, CH₃), 7.2-7.7 (m, CH aromatic) (Anexa 9)

Reacții de oxidare**Oxidarea grupei –CH₃****Oxidarea 2-metilbenzimidazolului****Oxidarea 1,2-dimetilbenzimidazolului**

1,2-Dimetilbenzimidazol (3 g) dizolvat în 30 mL toluen se încălzesc la 95°C; timp de 4 ore se adaugă în porțiuni mici 3.6 g SeO₂. După ce s-a adăugat întreaga cantitate de SeO₂ reacția se perfectează încă 2 ore, la aceeași temperatură de 95°C. Se filtrează Se depus, iar filtratul este antrenat cu vapori de apă pentru îndepărtarea toluenului. Soluția rămasă se răcește și se lasă la temperatura camerei timp de 12 ore. Precipitatul format se filtrează și se recrystalizează din 15 mL apă, obținându-se 1.15 g 1-metil-2-formilbenzimidazol ($\eta = 35\%$).

P.t. = 101-103°C

Spectrul IR: 1698 cm⁻¹ ($\nu_{C=O}$), 2600-3100 cm⁻¹ (zone specifice benzimidazoli) (Anexa 8)

Reacții de hidroliză**Hidroliza 2-diclorometilbenzimidazolului****Hidroliza cu acid oxalic**

Într-un balon prevăzut cu termometru și refrigerent de aer se introduc 4 g 2-diclorometilbenzimidazol și 12 g acid oxalic. Temperatura de reacție se menține la 130-140°C până când nu se mai degajă HCl (aproximativ 90 de minute). Amestecul de reacție

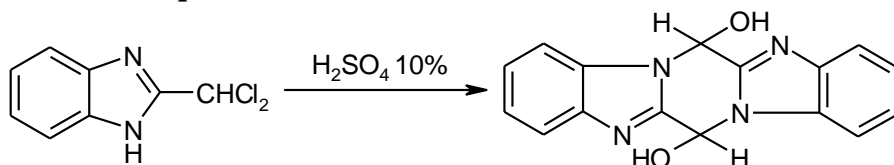
se răcește la temperatura camerei, se dizolvă în 250 mL apă și se neutralizează cu o soluție saturată de NaHCO_3 . Precipitatul obținut (2.9 g) se filtrează și este caracterizat prin punct de topire, spectrul IR și spectrul RMN ($\eta = 50\%$).

P. t. = 229-231°C

IR: 3054 cm^{-1} (ν_{OH}), 2713 - 2833 cm^{-1} (ν_{CH}) (Anexa 10)

^1H -RMN: 2.53 (s, CH), 5.79 (s, NH), 7.23-7.72 (m, CH aromatic), 9.98 (s, CHO) (Anexa 12)

Hidroliza cu H_2SO_4 aq

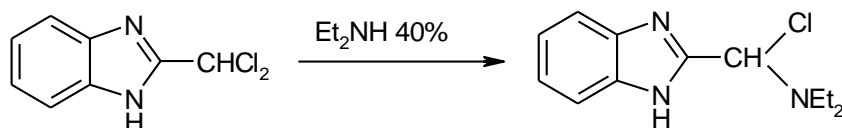


Într-un balon prevăzut cu refrigerent de reflux se introduc 4 g 2-diclorometilbenzimidazol și 45 mL soluție H_2SO_4 15%. Amestecul de reacție se refluxează timp de 15 minute, după care se răcește la temperatura camerei și se neutralizează până la $\text{pH}=4$ cu o soluție NaOH 10%. Precipitatul format (2-diclorometilbenzimidazol nereacționat) se filtrează, filtratul se tratează cu C activ, se filtrează din nou și se neutralizează cu soluție NaOH 10%. Se obține un precipitat alb (3.7 g) (semiaminalul ciclic al 2-formilbenzimidazolului), caracterizat prin punct de topire și spectrul IR ($\eta = 63.7\%$).

P. t. = 228-230°C

IR: 3054 cm^{-1} (ν_{OH}), 2713 - 2833 cm^{-1} (ν_{CH}) (Anexa 10)

Hidroliza cu Et_2NH 40%



Într-un balon prevăzut cu refrigerent de reflux, pâlnie de picurare (sub atmosferă inertă) se introduc 0.8 g 2-diclorometilbenzimidazol; soluție de 40 mL Et_2NH 40% se adaugă în picături, timp de 30 de minute, la o temperatură de 60°C. După ce s-a introdus întreaga cantitate de Et_2NH , reacția se perfectează încă 2 ore la 80°C.

Amestecul de reacție se toarnă în 50 mL CH_2Cl_2 , se separă stratul organic și se evaporă sub vid. Produsul obținut este caracterizat prin spectrul IR și spectrul RMN.

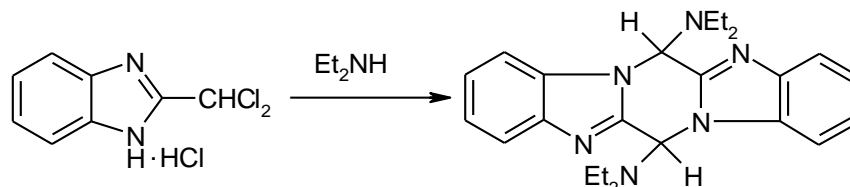
P. t. > 250°C

Spectrul RMN: 1.020 (triplet, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); 2.700 (dublet de cuartete, 4H, $2 \times \text{CH}_2$); 6.635 (singlet, H, CH); 7.312-7.909 (multiplet, H, CH aromatic) (Anexa 13)

Proprietățile azol-2-carboxaldehydilor. Reacția semiaminalului ciclic cu amine secundare

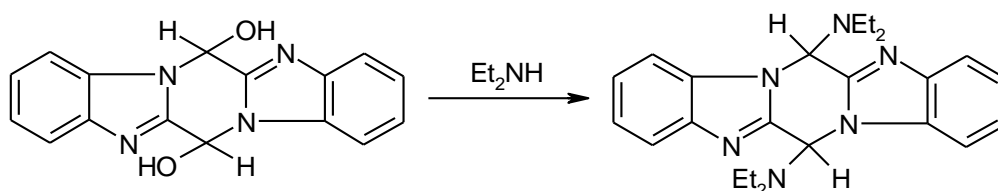
Obținerea aminalului ciclic 6*H*,13*H*-dietilamino-6*H*,13*H*-pirazino[1,2-*a*:4,5-*a'*]bis-benzimidazol

Metoda 1



Într-un balon prevăzut cu refrigerent de reflux se introduc 0.9 g clorhidrat de 2-diclorometilbenzimidazol și o soluție formată din 2.5 mL Et₂NH 99% și 1.5 mL EtOH. Timp de 30 de minute se mai introduc încă 3 mL Et₂NH 99%. Amestecul de reacție se menține pe o baie de apă de 50°C încă 60 de minute, după care se răcește la 10°C și se filtrează. Precipitatul obținut se spală cu 5 mL apă și 8 mL acetonă. Aminalul ciclic astfel obținut este caracterizat prin punct de topire și spectrul IR. Se obțin 0.42 g ($\eta = 51.5\%$)

Metoda 2

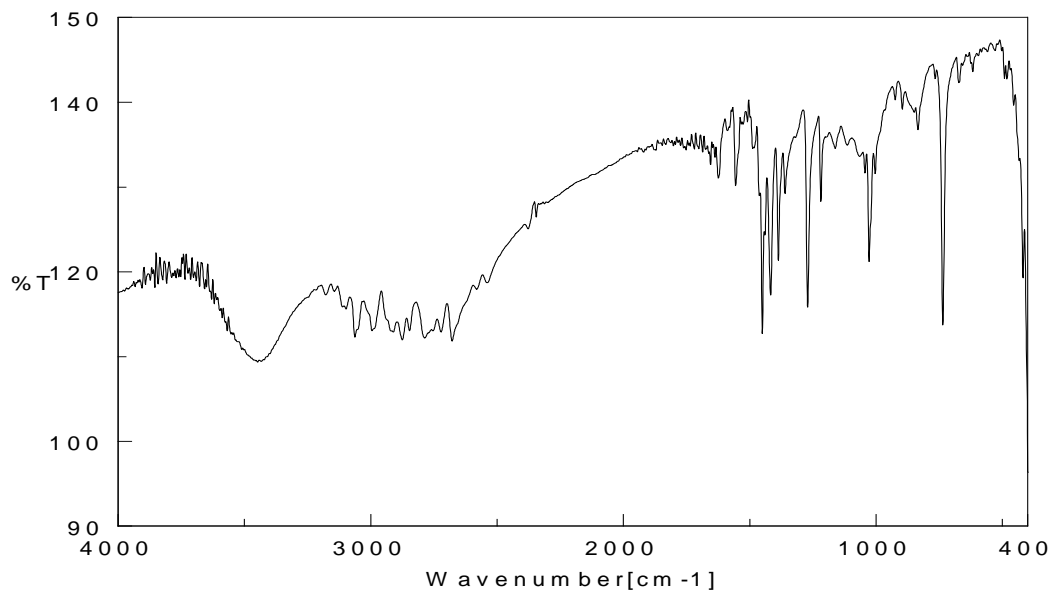


Într-un balon prevăzut cu refrigerent de reflux se introduc 1 g semiaminal ciclic și 3.5 mL Et₂NH 99% și se mențin pe o baie de apă timp de 60 de minute, la o temperatură de 50°C. Amestecul de reacție astfel obținut se răcește într-o baie de apă și gheață și i se adaugă 2 mL EtOH. Se obține un precipitat alb (aminal ciclic), caracterizat prin punct de topire și spectrul IR. Se obțin 0.80 g ($\eta = 58\%$)

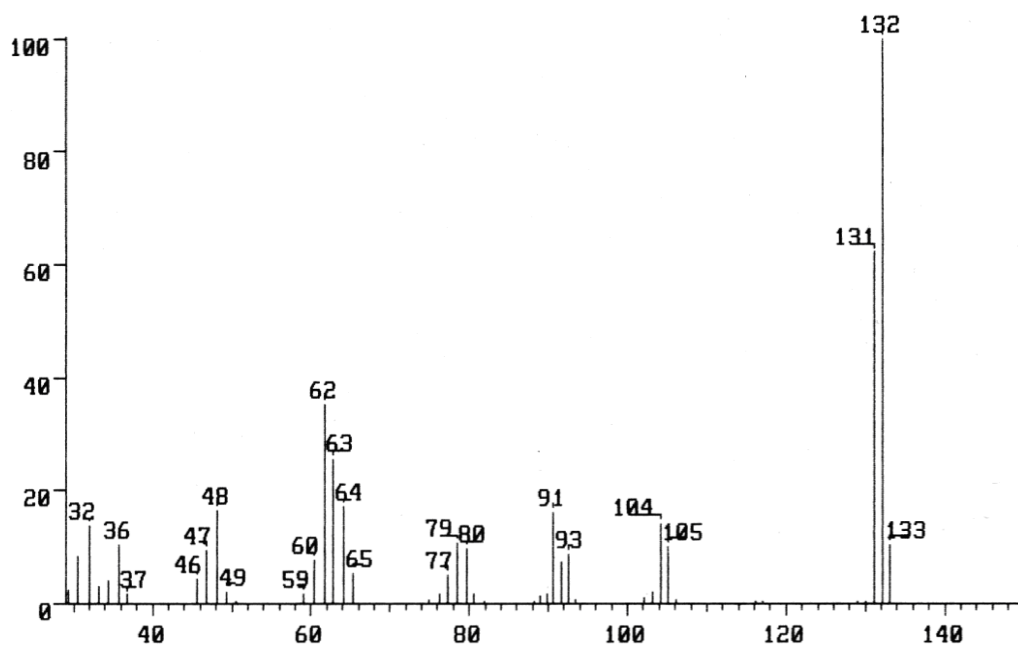
Caracterizarea 6*H*,13*H*-dietilamino-6*H*,13*H*-pirazino[1,2-*a*:4,5-*a'*]bis-benzimidazolului

P. t. = 187-188°C (Lit. p. t. = 189°C)

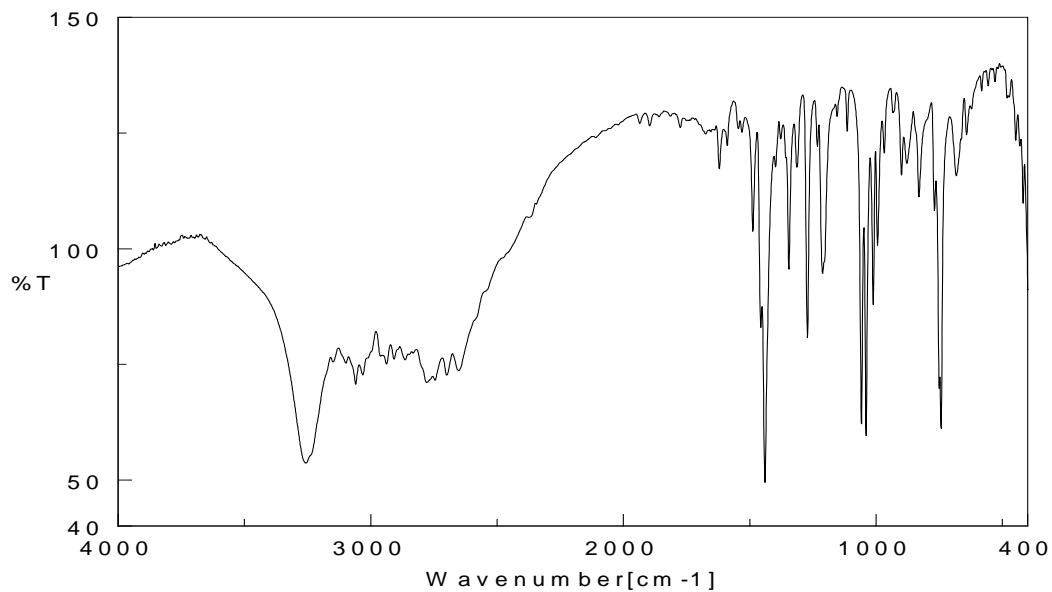
IR (pastilă KBr, cm⁻¹): 2970-2810 (δ_{CH}), 1615 (sk aromatic), 1388 (δ_{CH_2}) (Anexa 11)



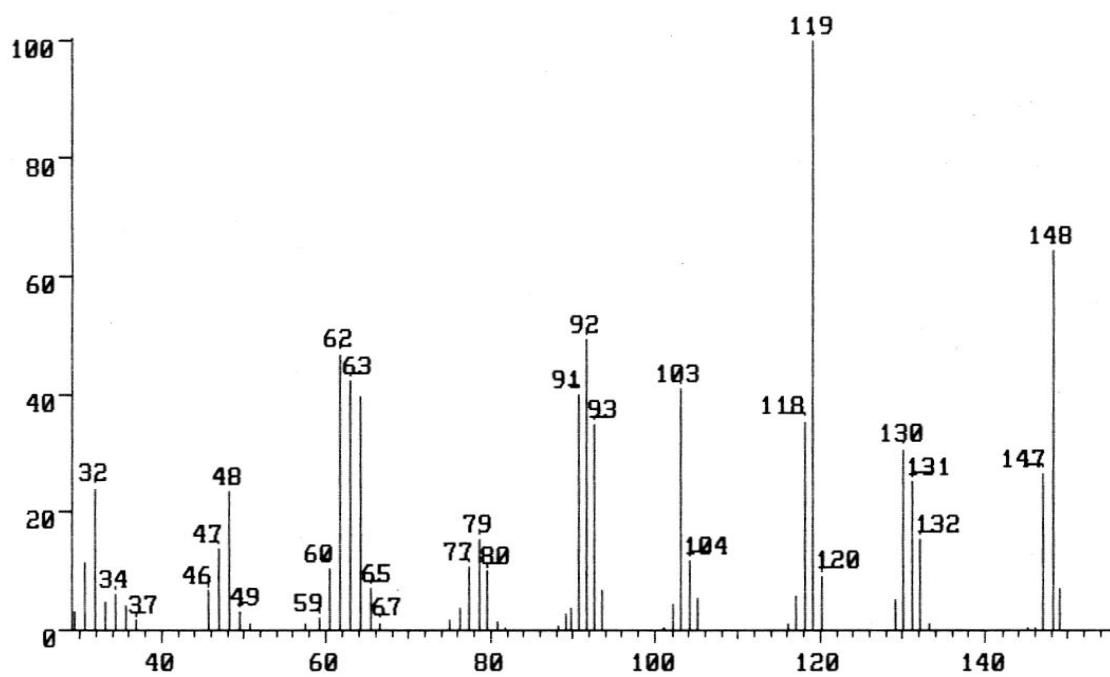
Anexa 1. Spectrul IR al 2-metilbenzimidazolului



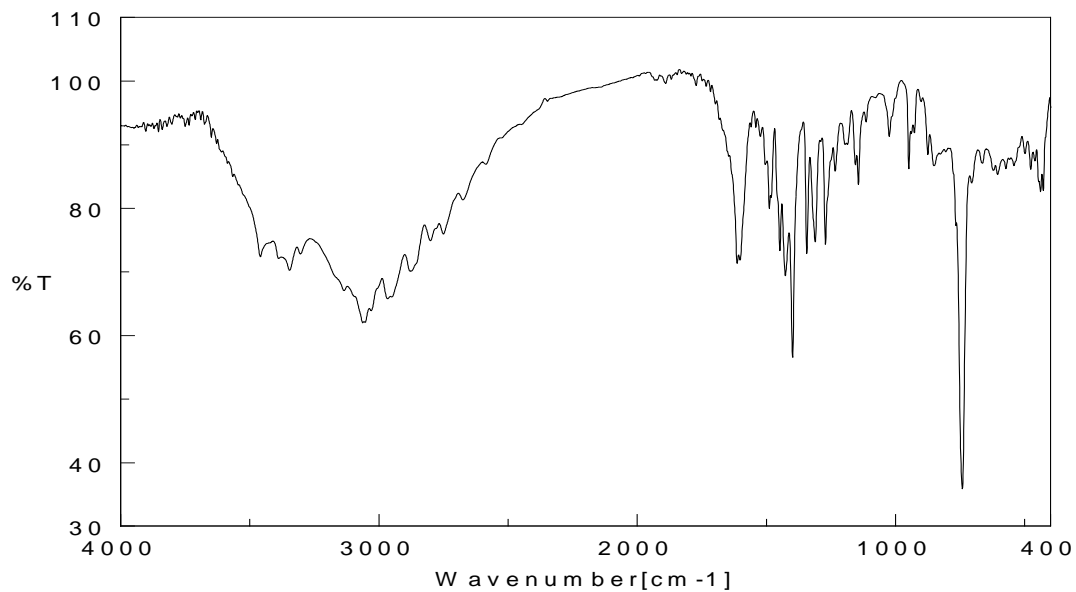
Anexa 2. Spectrul MS al 2-metilbenzimidazolului



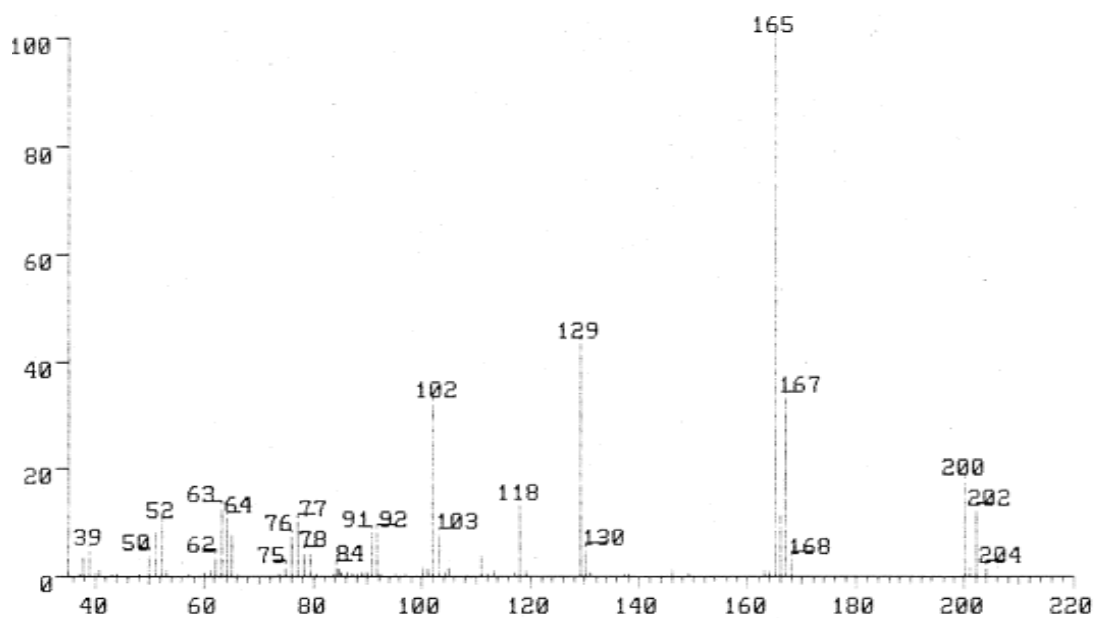
Anexa 3. Spectrul IR al 2-hidroximetilbenzimidazolului



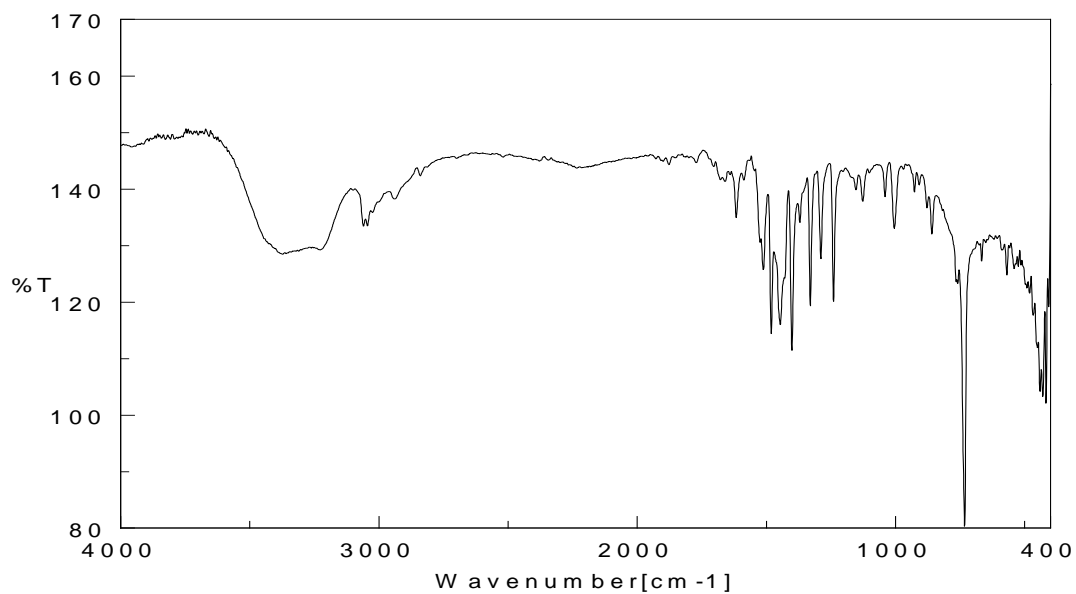
Anexa 4. Spectrul MS al 2-hidroximetilbenzimidazolului



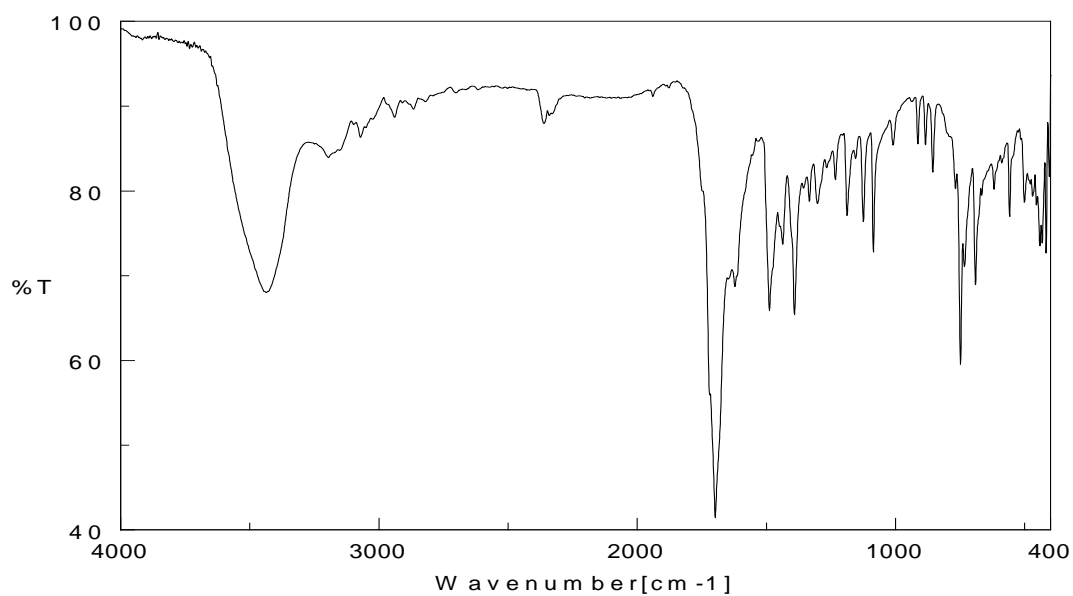
Anexa 5. Spectrul IR al 2-diclorometilbenzimidazolului



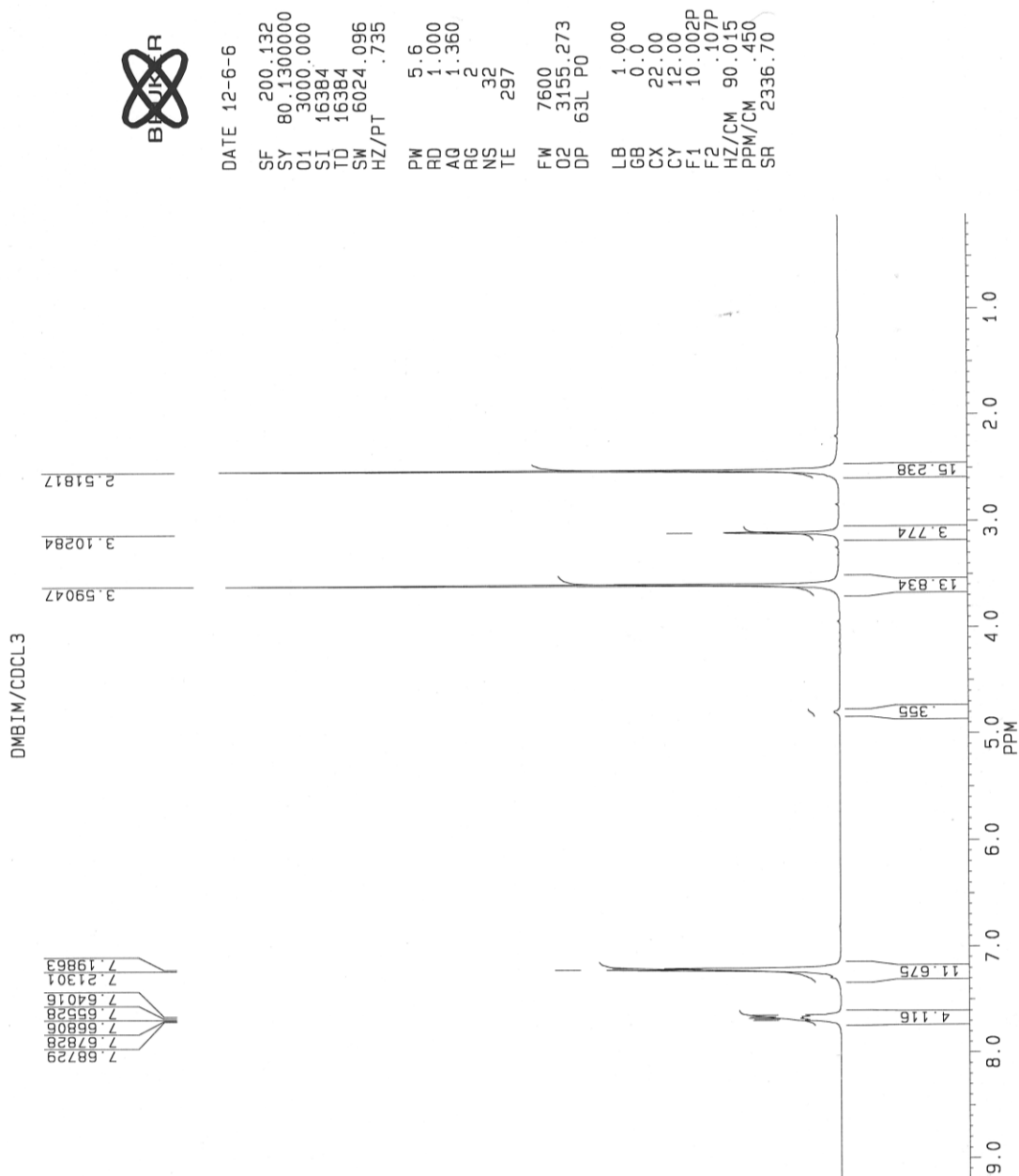
Anexa 6. Spectrul MS al 2-diclorometilbenzimidazolului



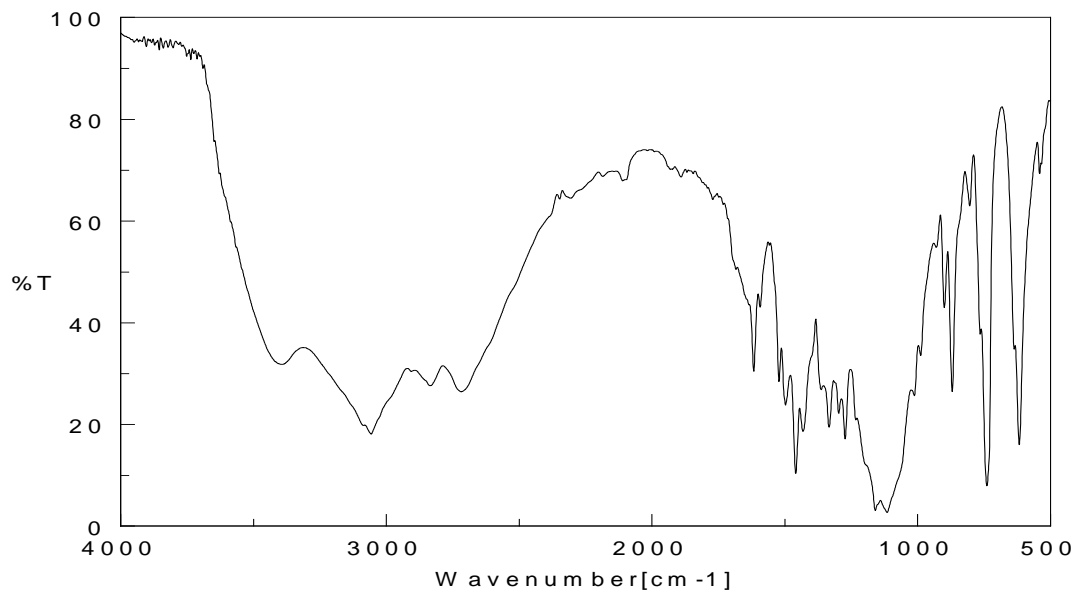
Anexa 7. Spectrul IR al 1,2-dimetilbenzimidazolului



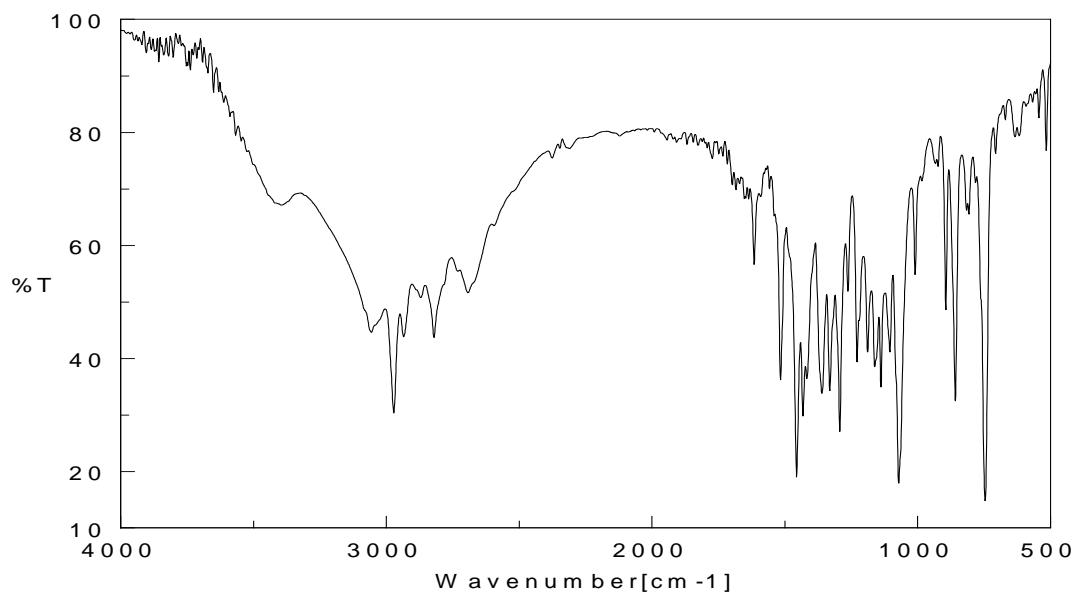
Anexa 8. Spectrul IR al N-metil-2-formilbenzimidazolului



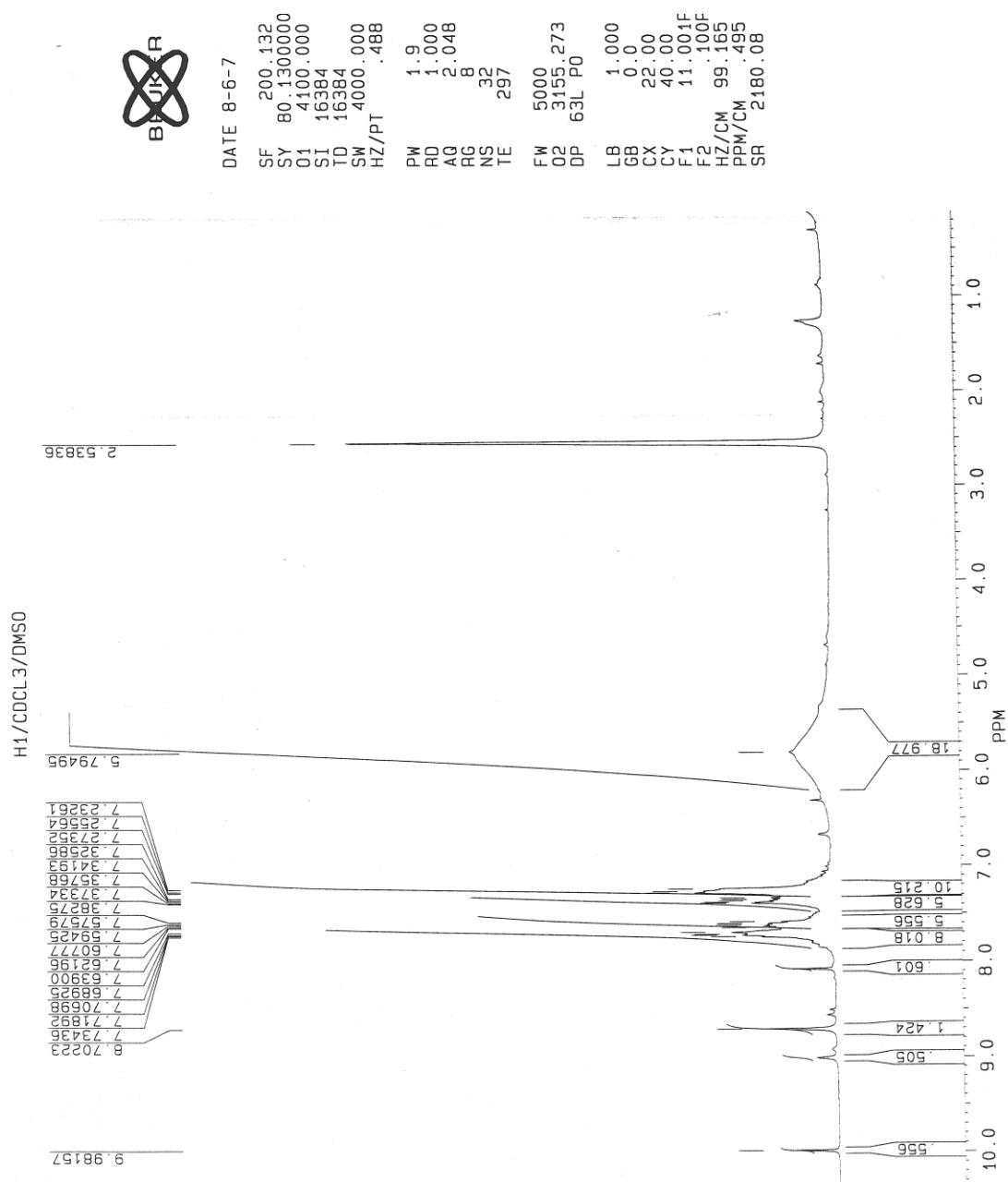
Anexa 9. Spectrul ¹H-RMN al 1,2-dimetilbenzimidazolului

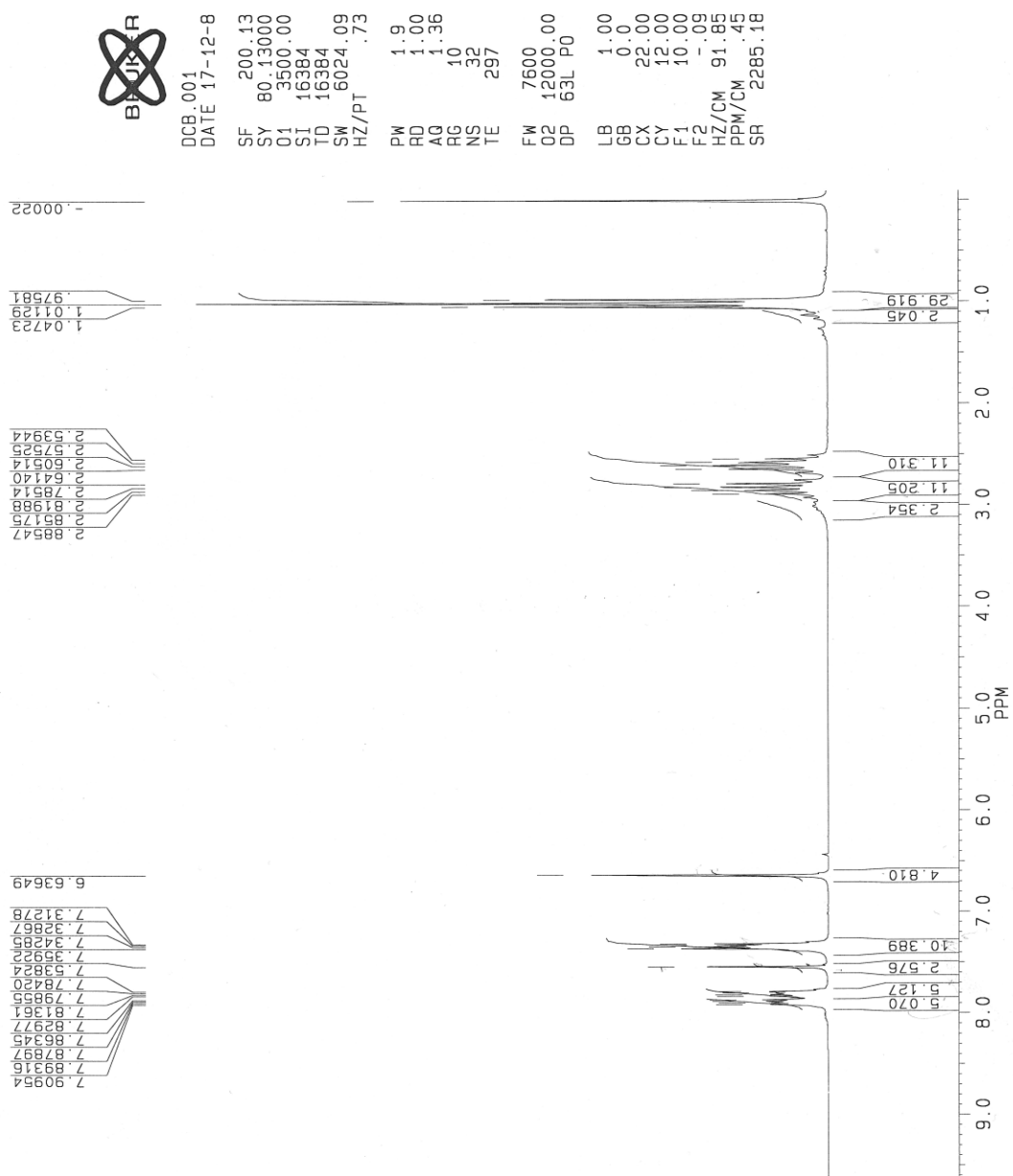


Anexa 10. Spectrul IR al semiaminalului ciclic al 2-formilbenzimidazolului



Anexa 11. Spectrul IR al aminalului ciclic 6H,13H-dietilamino-6H,13H-pirazino[1,2-a:4,5-a']bis-benzimidazol

Anexa 12. Spectrul ¹H-RMN al semiaminalului ciclic al 2-formilbenzimidazolului

Anexa 13. Spectrul ^1H -RMN al (2-cloro-2-diethylamino)metilbenzimidazolului

3.3. Metode computaționale

3.3.1. Reactivitatea dihalogenoderivaților aromatici în reacția de hidroliză cu Et₂NH

Pentru a compara impactul substituției unui atom de halogen cu o grupă –NEt₂ se vor calcula o serie de indici de reactivitate pentru atomii de C și atomii de halogen din grupa –CHX₂. Aceleași calcule vor fi efectuate pentru atomii de C și halogen din grupa –CHXNEt₂ a intermediarilor II [160].

Pentru fiecare din cei 6 compuși se vor calcula următorii indici globali ai reactivității:

- Potențialul chimic electronic μ

$$\mu = \frac{\varepsilon_{HOMO} + \varepsilon_{LUMO}}{2}$$

- Duritatea chimică η

$$\eta = \frac{\varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO}}{2}$$

- Electrofilicitatea ω

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

De asemenea, se vor calcula o serie de indici locali ai reactivității:

- Funcția Fukui corespunzătoare atacului nucleofil pentru atomii de C și halogen din grupa –CHX₂, respectiv –CHXNEt₂

Funcția Fukui se va calcula prin 2 metode:

a. metoda diferențelor finite ale sarcinilor atomice

În cazul unui atac nucleofil, expresia funcției Fukui este:

$$f_N^{+, \alpha} = q_N^\alpha - q_{N+1}^\alpha$$

b. în funcție de coeficienții orbitalilor moleculari de frontieră și a integralelor de suprapunere ale orbitalilor:

$$f_k^\alpha = \sum_{\mu \in k} |c_\mu^\alpha|^2 + \sum_{\mu \in k} \sum_{v \neq \mu} c_\mu^\alpha c_v^\alpha S_{\mu v}$$

- Electrofilicitatea locală a atomului de C din grupa –CHX₂, respectiv –CHXNEt₂

$$\omega_k^\alpha = \omega f_k^\alpha$$

- Nucleofugacitatea atomului de halogen din $-\text{CHX}_2$, respectiv $-\text{CHXNEt}_2$

$$\omega_Z = \sum_{k \in Z} \omega_k$$

Toți cei 6 compuși au fost optimizați la nivel HF/6-31G(d). Pentru optimizarea geometrică, pentru calculele DFT și pentru calculul sarcinilor atomice s-a folosit programul Gaussian 03 [161]. Pentru calculul funcției Fukui prin metoda diferențelor finite s-a realizat și optimizarea formei anionice a celor 6 compuși menționați anterior, la nivel HF/6-31G.

Calculul sarcinilor atomice parțiale ale atomului de C al grupei $-\text{CHX}_2$, respectiv $-\text{CHXNEt}_2$ (nivel HF/6-31G):

Compus	Sarcini Mulliken	Sarcini Merz-Singh-Kollman	Sarcini Hirshfeld
1a	-0.3714	-0.5618	0.0793
2a	-0.3702	-0.6142	0.1032
3a	-0.4077	-0.5362	0.1031
1b	0.0469	-1.0218	0.1133
2b	-0.3422	-1.3878	-0.033
3b	-0.1914	-0.6088	0.0988

Tabel 31. Calculul sarcinilor atomice parțiale (*ab initio*, HF/6-31G) prin metoda Mulliken și metoda Merz-Singh-Kollman (forma neutră a compușilor)

Compus	Sarcini Mulliken	Sarcini Merz-Singh-Kollman	Sarcini Hirshfeld
1a	-0.2171	-0.7317	0.0461
2a	-0.3610	-0.2393	0.0829
3a	-0.4061	-0.3143	0.0751
1b	0.0614	-0.7831	0.1091
2b	-0.0227	-0.0810	0.0882
3b	-0.0778	0.0191	0.0881

Tabel 32. Calculul sarcinilor atomice parțiale (*ab initio*, HF/6-31G) prin metoda Mulliken și metoda Merz-Singh-Kollman (forma anionică a compușilor)

Calculul energiei orbitalilor moleculari de frontieră:

Compus	ϵ_{HOMO} (u.a.)	ϵ_{LUMO} (u.a.)
1a	-0.35124	0.09773
2a	-0.35183	0.09913
3a	-0.31431	0.10376
1b	-0.33183	0.13166
2b	-0.18475	0.09333
3b	-0.30165	0.12595

Tabel 33. Energia orbitalilor moleculari de frontieră (HF/6-31G)

Calculul sarcinilor atomice parțiale ale atomului de C al grupei $-\text{CHX}_2$, respectiv $-\text{CHXNEt}_2$ (nivel B3LYP/6-31G):

Compus	Sarcini Mulliken	Sarcini Merz-Singh-Kollman	Sarcini Hirshfeld
1a	-0.2591	-1.1790	0.0439
2a	-0.4215	-0.6165	0.0670
3a	-0.4300	-0.5500	0.0651
1b	-0.0770	-0.9429	0.0665
2b	-0.1686	-0.5066	0.0701
3b	-0.1913	-0.6088	0.0613

Tabel 34. Calculul sarcinilor atomice parțiale (DFT, B3LYP/6-31G) prin metoda Mulliken și metoda Merz-Singh-Kollman (forma neutră a compușilor)

Compus	Sarcini Mulliken	Sarcini Merz-Singh-Kollman	Sarcini Hirshfeld
1a	-0.2771	-0.5998	-0.0115
2a	-0.4503	-0.1938	0.0209
3a	-0.4612	-0.1928	0.0151
1b	-0.0906	-0.4491	0.0048
2b	-0.1868	0.1799	0.0203
3b	-0.1996	-0.2328	0.0327

Tabel 35. Calculul sarcinilor atomice parțiale (DFT, B3LYP/6-31G) prin metoda Mulliken și metoda Merz-Singh-Kollman (forma anionică a compușilor)

Calculul energiei orbitalilor moleculari de frontieră:

Compus	ϵ_{HOMO} (u.a.)	ϵ_{LUMO} (u.a.)
1a	-0.25247	-0.03773
2a	-0.26208	-0.03950
3a	-0.23776	-0.03721
1b	-0.22851	-0.00924
2b	-0.23100	-0.02160
3b	-0.22490	-0.01326

Tabel 36. Energia orbitalilor moleculari de frontieră (B3LYP/6-31G)

3.3.2. Studiul stărilor de tranziție ale reacției de adiție nucleofilă a ionului hidroxil la 2-formil-imidazol, respectiv 2-formil-tiazol

Optimizarea geometrică a formil-azolilor și profilul rotațional s-au efectuat cu programul Gaussian 03, la nivel HF/6-31G(d) (algoritm Polak-Ribiere, gradient RMS = 0.01 kcal/(Å·mol).

Pentru determinarea structurii stărilor de tranziție s-au efectuat calcule IRC (metode semi-empirice, nivel RM1) cu ajutorul programului MOPAC 2009 [162].

Unghiul de torsiune α este unghiul format de X-C2-C6-O; valoarea $\alpha = 0^\circ$ corespunde conformației X,O-cis. Profilul rotațional al compușilor a fost calculat prin optimizarea geometriei 2-formil-azolilor în intervale de 30° , menținând constantă valoarea unghiului de torsiune și optimizând toți ceilalți parametri [163, 164].

2-Formil-imidazol (HF/6-31G)

$\theta(^{\circ})$	E(kcal/mol)	ΔE_{rel} (kcal/mol)
0	-211802.585	0.000
30	-211800.075	2.510
60	-211794.427	8.158
90	-211790.662	11.923
120	-211791.290	11.295
150	-221794.427	8.158
180	-211795.682	6.903
210	-211794.427	8.158
240	-211791.290	11.295
270	-211790.662	11.923
300	-211794.427	8.158
330	-211800.075	2.510
360	-211802.585	0.000

Tabel 37. Energia diverselor conformații optimizate ale 2-formil-imidazolului (HF/6-31G)

N-Metil-2-formil-imidazol (HF/6-31G)

$\theta(^{\circ})$	E(kcal/mol)	$\Delta E_{rel}(\text{kcal/mol})$
0	-236295.165	0.000
30	-236292.655	2.510
60	-236287.007	8.160
90	-236282.615	12.550
120	-236283.242	11.920
150	-236285.752	9.415
180	-236287.007	8.160
210	-236285.752	9.415
240	-236283.242	11.920
270	-236282.615	12.550
300	-236287.007	8.160
330	-236292.655	2.510
360	-236295.165	0.000

Tabel 38. Energia diverselor conformații optimizate ale N-metil-2-formil-imidazolului (HF/6-31G)

2-Formil-tiazol (HF/6-31G)

$\theta(^{\circ})$	E(kcal/mol)	$\Delta E_{rel}(\text{kcal/mol})$
0	-426705.020	0.000
30	-426703.137	1.883
60	-426698.745	6.275
90	-426696.235	8.785
120	-426696.862	8.158
150	-426698.745	6.275
180	-426700.000	5.020
210	-426698.745	6.275
240	-426696.862	8.158
270	-426696.235	8.785
300	-426698.745	6.275
330	-426703.137	1.883
360	-426705.020	0.000

Tabel 39. Energia diverselor conformații optimizate ale 2-formil-tiazolului (HF/6-31G)

2-Formil-oxazol (HF/6-31G)

$\theta(^{\circ})$	6-31G E(kcal/mol)	$\Delta E_{rel}(kcal/mol)$
0	-224232.732	0.000
30	-224230.850	1.882
60	-224227.085	5.647
90	-224224.575	8.157
120	-224226.457	6.275
150	-224228.967	3.765
180	-224230.222	2.510
210	-224228.967	3.765
240	-224226.457	6.275
270	-224224.575	8.157
300	-224227.085	5.647
330	-224230.850	1.882
360	-224232.732	0.000

Tabel 40. Energia diverselor conformații optimizate ale 2-formil-oxazolului (HF/6-31G)

Analiza conformațională a 2-formil-azolilor (nivel semi-empiric, PM6)

2-Formil-imidazol (PM6)

$\theta(^{\circ})$	$\Delta H_f(kcal/mol)$	$\Delta E_{rel}(kcal/mol)$
0	6.249	0.000
30	7.543	1.294
60	10.307	4.058
90	12.518	6.269
120	13.242	6.993
150	13.049	6.800
180	12.883	6.634
210	13.049	6.800
240	13.242	6.993
270	12.518	6.269
300	10.307	4.058
330	7.543	1.294
360	6.249	0.000

Tabel 41. Energia diverselor conformații optimizate ale 2-formil-imidazolului (PM6)

N-Metil-2-formil-imidazol (PM6)

$\theta(^{\circ})$	$\Delta H_f(\text{kcal/mol})$	$\Delta E_{\text{rel}}(\text{kcal/mol})$
0	4.383	0.000
30	5.880	1.497
60	9.104	4.721
90	11.617	7.234
120	12.293	7.910
150	12.065	7.682
180	11.972	7.589
210	12.065	7.682
240	12.293	7.910
270	11.617	7.234
300	9.104	4.721
330	5.880	1.497
360	4.383	0.000

Tabel 42. Energia diverselor conformații optimizate ale N-metil-2-formil-imidazolului (PM6)

2-Formil-oxazol (PM6)

$\theta(^{\circ})$	$\Delta H_f(\text{kcal/mol})$	$\Delta E_{\text{rel}}(\text{kcal/mol})$
0	-33.065	0.000
30	-33.060	0.005
60	-33.048	0.017
90	-33.059	0.006
120	-31.875	1.191
150	-31.876	1.189
180	-31.878	1.187
210	-31.872	1.193
240	-31.878	1.187
270	-33.059	0.006
300	-33.048	0.017
330	-33.060	0.005
360	-33.065	0.000

Tabel 43. Energia diverselor conformații optimizate ale 2-formil-oxazolului (PM6)

2-Formil-tiazol (PM6)

$\theta(^{\circ})$	$\Delta H_f(\text{kcal/mol})$	$\Delta E_{\text{rel}}(\text{kcal/mol})$
0	9.608	0.000
30	9.775	0.167
60	9.935	0.327
90	10.414	0.805
120	10.494	0.885
150	10.489	0.881
180	10.484	0.875
210	10.489	0.881
240	10.494	0.885
270	10.414	0.805
300	9.935	0.327
330	9.775	0.167
360	9.608	0.000

Tabel 44. Energia diverselor conformații optimizate ale 2-formil-tiazolului (PM6)

3.3.3. Evaluarea aromaticității heterobenzenilor cu elemente din grupa a 15-a

Pentru calculele privind stabilitatea heterobenzenilor s-au utilizat 2 metode cuantochimice semiempirice: PM3 și PM6 din pachetul de programe MOPAC 2009 [165]. Pentru optimizarea geometriilor necesare calculului ΔH_f cu metodele PM3 și PM6 din MOPAC2009 s-au folosit cuvintele cheie SCFCRT=1.D-10, GEO-OK, PRECISE, GNORM=0.01. Pentru calculele privind caracterul aromatic s-au folosit 2 metode cuantochimice: o metodă semiempirică, PM6, din programul MOPAC 2009 și o metodă *ab initio*, HF la nivel 6-311G pentru heterobenzenii HB1-HB10, respectiv la nivel LanL2DZ pentru HB11-HB21. Geometriile de start folosite la optimizarea *ab initio* au fost cele obținute la optimizarea heterobenzenilor cu metoda PM6.

Reacții izolobale

Compușii C_5H_5X , respectiv $(\lambda^3\text{-CH-}\lambda^3\text{-X})_3$ în care $X = \text{CH, N, P, As}$ au fost optimizați folosind programul Gaussian 03 prin metode *ab initio* (metoda HF la nivel 6-311G); compușii C_5H_5X , respectiv $(\lambda^3\text{-CH-}\lambda^3\text{-X})_3$ în care $X = \text{CH, Sb, Bi}$ au fost de asemenea optimizați folosind programul Gaussian 03 prin metode *ab initio* (metoda HF la nivel LanL2DZ). Pentru calculul energiei corespunzătoare procesului chimic se folosește varianta simplificată, și anume ecuația (2.47).

În lipsa datelor experimentale, datele obținute vor fi comparate cu cele obținute prin metodele semi-empirice PM3 și PM6.

Compus	Energia totală (u. a.)
C ₆ H ₆	-230.757
C ₅ H ₅ N	-246.753
C ₅ H ₅ P	-533.021
C ₅ H ₅ As	-2426.424
HB2	-278.762
HB3	-1137.551
HB4	-6817.763
C ₆ H ₆ *	-230.605*
C ₅ H ₅ Sb*	-197.386*
C ₅ H ₅ Bi*	-197.417*
HB11*	-130.901*
HB16*	-130.996*

Tabel 45. Energia totală a compușilor calculată la nivel 6-311G (valorile marcate cu * au fost obținute prin calcul la nivel LanL2DZ)

$3\text{C}_5\text{H}_5\text{X} \rightarrow (\lambda^3\text{-CH-}\lambda^3\text{-X})_3 + 2\text{C}_6\text{H}_6$	E _{reacție} (kcal/mol)
X=N	-10.667
X=P	-1.255
X=As	-3.137
X=Sb	29.493*
X=Bi	28.238*

Tabel 46. Entalpia reacției de obținere a heterobenzenilor alternanți (obținută prin calcule la nivel 6-311G, cu excepția valorilor marcate cu * care au fost obținute prin calcul la nivel LanL2DZ)

Indicii NICS au fost calculați în centrul moleculei (NICS 0) și la distanța de 1 Å deasupra centrului moleculei (NICS 1) prin metoda GIAO (Gauge-independent atomic orbital) la nivel B3LYP/6-31G pentru HB1-HB10, respectiv la nivel B3LYP/LanL2DZ pentru HB11-HB21, folosind geometriile optimizate prin metode *ab initio*, cât și cele optimizate prin metode semiempirice [166].

HB1	Bq (1.049; 1.8169; 0.0000) Bq (1.049; 1.8169; 1.0000)
HB2	Bq (0.6293; 1.1825; 0.0000) Bq (0.6293; 1.1825; 1.0000)
HB3	Bq (0.6897; 1.5025; 0.0000) Bq (0.6897; 1.5025; 1.0000)
HB4	Bq (0.6864; 1.5238; 0.0000) Bq (0.6864; 1.5238; 1.0000)
HB5	Bq (0.6313; 1.1779; 0.0000) Bq (0.6313; 1.1779; 1.0000)
HB6	Bq (0.6731; 1.4419; 0.0000) Bq (0.6731; 1.4419; 1.0000)
HB7	Bq (0.5710; 1.4529; 0.0000) Bq (0.5710; 1.4529; 1.0000)
HB8	Bq (1.0470; 1.8136; 0.0000) Bq (1.0470; 1.8136; 1.0000)
HB9	Bq (1.3730; 2.0976; 0.0000) Bq (1.3730; 2.0976; 1.0000)
HB10	Bq (1.1100; 1.9226; 0.0000) Bq (1.1100; 1.9226; 1.0000)
HB11	Bq (1.1509; 1.6927; 0.0000) Bq (1.1509; 1.6927; 1.0000)
HB12	Bq (1.3888; 1.6029; 0.0000) Bq (1.3888; 1.6029; 1.0000)
HB13	Bq (1.5118; 2.1243; 0.0000) Bq (1.5118; 2.1243; 1.0000)
HB14	Bq (1.3681; 2.3689; 0.0000) Bq (1.3681; 2.3689; 1.0000)
HB15	Bq (1.2101; 2.3405; 0.0000) Bq (1.2101; 2.3405; 1.0000)
HB16	Bq (0.6937; 1.7889; 0.0000) Bq (0.6937; 1.7889; 1.0000)
HB17	Bq (1.3928; 1.6882; 0.0000) Bq (1.3928; 1.6882; 1.0000)
HB18	Bq (1.6073; 2.0147; 0.0000) Bq (1.6073; 2.0147; 1.0000)
HB19	Bq (1.2726; 2.1525; 0.0000) Bq (1.2726; 2.1525; 1.0000)
HB20	-
HB21	-

Tabel 47. Coordonatele carteziene ale centrului moleculei heterobenzenilor (atomul-fantomă Bq) (optimizată în prealabil prin metode semi-empirice – PM6) în care s-a calculat valoarea indicelui NICS

HB1	Bq (-0.0691; 1.3845; 0.0000) Bq (-0.0691; 1.3845; 1.0000)
HB2	Bq (1.1075; 0.6394; 0.0000) Bq (1.1075; 0.6394; 1.0000)
HB3	Bq (-1.5866; -0.0075; 0.0000) Bq (-1.5866; -0.0075; 1.0000)
HB4	Bq (1.0161; -1.3398; 0.0000) Bq (1.0161; -1.3398; 1.0000)
HB5	Bq (-1.1116; -0.6413; 0.0000) Bq (-1.1116; -0.6413; 1.0000)
HB6	Bq (0.6098; 1.3806; 0.0000) Bq (0.6098; 1.3806; 1.0000)
HB7	Bq (-1.1918; -1.1211; 0.0000) Bq (-1.1918; -1.1211; 1.0000)
HB8	Bq (1.0471; -1.8136; 0.0000) Bq (1.0471; -1.8136; 1.0000)
HB9	Bq (-1.1051; -1.9142; 0.0000) Bq (-1.1051; -1.9142; 1.0000)
HB10	Bq (-0.0079; 1.9996; 0.0000) Bq (-0.0079; 1.9996; 1.0000)
HB11	Bq (-0.0002; -1.8417; 0.0000) Bq (-0.0002; -1.8417; 1.0000)
HB12	Bq (0.0000; 2.0741; 0.0000) Bq (0.0000; 2.0741; 1.0000)
HB13	Bq (0.0000; 2.5050; 0.0000) Bq (0.0000; 2.5050; 1.0000)
HB14	Bq (0.0000; 2.7412; 0.0000) Bq (0.0000; 2.7412; 1.0000)
HB15	Bq (-2.2336; -1.2896; 0.0000) Bq (-2.2336; -1.2896; 1.0000)
HB16	Bq (-1.7320; -0.7675; 0.0000) Bq (-1.7320; -0.7675; 1.0000)
HB17	Bq (0.0106; 2.1089; 0.0000) Bq (0.0106; 2.1089; 1.0000)
HB18	Bq (2.2170; -1.2799; 0.0000) Bq (2.2170; -1.2799; 1.0000)
HB19	Bq (1.9085; 1.8197; 0.0000) Bq (1.9085; 1.8197; 1.0000)
HB20	Bq (2.5595; -1.4783; 0.0000) Bq (2.5595; -1.4783; 1.0000)
HB21	Bq (2.4534; 1.4157; 0.0000) Bq (2.4534; 1.4157; 1.0000)

Tabel 48. Coordonatele carteziene ale centrului moleculei heterobenzenilor (optimizată în prealabil prin metode *ab initio* – HF/6-311G)

Energia orbitalilor moleculari de frontieră ai heterobenzenilor:

Heterobenzeni	ϵ_{HOMO} (u.a.)	ϵ_{LUMO} (u.a.)
HB1	-0.24724	0.00613
HB2	-0.27681	-0.05337
HB3	-0.25784	-0.08672
HB4	-0.24906	-0.08672
HB5	-0.29940	-0.15481
HB6	-0.26042	-0.12176
HB7	-0.24584	-0.11534
HB8	-0.26455	-0.15037
HB9	-0.25684	-0.14255
HB10	-0.25088	-0.13713
HB11	-0.29433	0.00976
HB12	-0.21505	-0.11226
HB13	-0.31686	0.10143
HB14	-0.28959	0.07084
HB15	-0.30719	-0.06794
HB16	-0.27097	0.01926
HB17	-0.31381	0.00062
HB18	-0.29692	-0.05611
HB19	-0.28931	-0.05611
HB20	-0.23093	-0.14826
HB21	-0.21869	-0.12853

Tabel 49. Energia orbitalilor moleculari de frontieră ai heterobenzenilor, calculată la nivel B3LYP/6-31G

4. CONCLUZII

4.1. Studiul influenței grupei NH a scheletului benzimidazolic asupra obținerii prin metode oxidative și hidrolitice a 2-formil-benzimidazolului

Sinteza derivaților benzimidazolici 2-substituiți

Comparând varianta clasică de obținere a derivaților benzimidazolici 2-substituiți (condensarea Phillips) cu varianta de reacție asistată de microunde, se pot evidenția o serie de avantaje ale acesteia din urmă: timpul de lucru de aproape 10 ori mai mic, prelucrare mai rapidă și mai simplă a amestecului de reacție, randamente îmbunătățite. Există și unele limitări ale acestei metode, în special legate de posibilitatea de a utiliza o serie mai largă de solvenți drept mediu de reacție.

Obținerea semiaminalului ciclic al 2-formil-benzimidazolului

Hidroliza în mediu acid a 2-diclorometilbenzimidazolului (cu acid oxalic, respectiv soluție acid sulfuric 10%) duce la obținerea benzimidazol-2-carboxalhidei sub formă de semiaminal ciclic, un compus stabil, cu solubilitate scăzută în majoritatea solvenților organici. Această proprietate de a dimeriza este comună atât aldehydelor azolice în care există o grupă NH nesubstituită, cât și altor compuși azolici care au în poziția 2 o grupă metilen activ și grupa NH a scheletului heterociclic nesubstituită.

Studiul teoretic al reactivității dihalogenometil-derivaților în reacția de hidroliză bazică

S-a arătat faptul că atacul nucleofil al dietilaminei asupra atomului de C din grupa $-CHX_2$ este „controlat de orbitali”. În consecință, au fost calculați o serie de indici ai reactivității bazați pe energiile, respectiv pe coeficienții orbitalilor de frontieră. Rezultatele obținute confirmă faptul că, comportarea diferită a diclorometilbenzimidazolului în reacțiile de hidroliză bazică se datorează prezenței grupei aminice secundare a scheletului benzimidazolic care favorizează un atac nucleofil intermolecular și conduce la obținerea dimerilor ciclici.

Proprietățile semiaminalului ciclic al 2-formil-benzimidazolului

Calcululele efectuate demonstrează menținerea caracterului electrofil caracteristic atomului de C al grupei carbonilice și în cazul formei de semiaminal ciclic al acesteia, fiind însă de aproximativ 4 ori mai scăzut decât în cazul formei monomerică a aldehidei.

Rezultatele estimării electrofilicității sunt susținute de reacția semiaminalului 2-formil-benzimidazolului cu dietilamina, în urma căreia s-a obținut aminorul ciclic 6*H*,13*H*-dietilamino-6*H*,13*H*-pirazino[1.2-*a*:4.5-*a'*]bis-benzimidazol.

4.2. Studiul stărilor de tranziție ale adității nucleofile a ionului hidroxil la 2-formil-imidazol, respectiv 2-formil-tiazol

Analiza conformațională a 2-formil-azolilor

Prin efectuarea analizei conformaționale a 2-formil-azolilor s-a urmărit obținerea de informații despre stabilitatea relativă a conformerilor cis-trans ai acestora. În fiecare din cele 3 cazuri cea mai stabilă formă corespunde valorii $\alpha = 0^\circ$ (X, O-cis). Conformerii au o structură aproximativ planară care favorizează o conjugare π extinsă, fapt ce determină stabilitatea lor. S-a arătat faptul că barierele de energie sunt influențate de conjugarea legăturii C=O cu scheletul heterociclic, fapt care conduce la o probabilă scădere a caracterului aromatic al heterociclului. Valorile calculate ale ordinului de legătură în cazul legăturii C-C (atomul de C al heterociclului și atomul de C al grupei C=O) sunt de 1.027 în cazul 2-formil-tiazolului și 1.462 în cazul 2-formil-imidazolului. Aceste valori sunt în concordanță cu valoarea calculată de 1.0261 a ordinului de legătură dintre atomul de C al grupei formil și atomul de C al nucleului benzenic în benzaldehidă.

Localizarea stărilor de tranziție

Se poate spune că în cazul adității nucleofilă a ionului hidroxil la 2-formil-azoli atacul este influențat doar de considerente sterice, fiind preferată varianta în care traiectoriei nucleofilului nu i se opun împiedicări sterice, chiar dacă acest conformer este minoritar în amestec. Acest fapt este în concordanță cu principiul Curtin-Hammett (selectivitatea nu depinde de energia relativă a reactanților).

Obținerea aceleiași conformații a stării de tranziție se datorează și faptului că grupa carbonil din 2-formiltiazol are 2 fețe diastereotopice care, datorită liberei rotații în jurul legăturii simple C-C au în medie aceeași reactivitate.

Geometria stării de tranziție arată că aditia nucleofilă a ionului hidroxil la azol-2-carboxaldehide decurge în conformitate cu modelul Cieplak, explicat prin efectul antiperiplanar. Astfel, interacțiunile dintre legătura C=N și legătura în curs de formare C-O vor stabiliza starea de tranziție.

4.3. Evaluarea aromaticității heterobenzenilor cu elemente din grupa a 15-a

Stabilitatea heterobenzenilor

Stabilitatea homo- și heterociclor alternanți $(\lambda^3\text{-X})_6$ ($X = \text{CH, N, P, As, Sb, Bi}$) și $(\lambda^3\text{-X-}\lambda^3\text{-Y})_3$ ($X, Y = \text{CH, N, P, As, Sb, Bi}$) a fost analizată pe baza unor mărimi termodinamice calculate la nivel semi-empiric și anume entalpiile lor standard de formare ΔH_f .

Se va considera că entalpia de formare este mărimea care reflectă cel mai bine stabilitatea unei molecule în raport cu substanțele simple care conduc la formarea lor. Comparând aceste rezultate cu entalpia de formare a benzenului și *s*-triazinei rezultă că ciclurile homoatomic $(\lambda^3\text{-P})_6$ și $(\lambda^3\text{-Bi})_6$, precum și cele heteroatomice $(\lambda^3\text{-N-}\lambda^3\text{P})_3$, $(\lambda^3\text{-P-}\lambda^3\text{Sb})_3$, $(\lambda^3\text{-N-}\lambda^3\text{Bi})_3$, $(\lambda^3\text{-P-}\lambda^3\text{Bi})_3$, $(\lambda^3\text{-As-}\lambda^3\text{Bi})_3$, $(\lambda^3\text{-Sb-}\lambda^3\text{Bi})_3$ au o stabilitate comparabilă cu a benzenului sau mai bună. Aceste rezultate sugerează faptul că ciclurile $(\lambda^3\text{-N-}\lambda^3\text{P})_3$, $(\lambda^3\text{-P-}\lambda^3\text{Sb})_3$, $(\lambda^3\text{-N-}\lambda^3\text{Bi})_3$, $(\lambda^3\text{-P-}\lambda^3\text{Bi})_3$, $(\lambda^3\text{-As-}\lambda^3\text{Bi})_3$, $(\lambda^3\text{-Sb-}\lambda^3\text{Bi})_3$ în principiu sunt sintetizabile.

Entalpia de formare a heterociclor alternanți $(\lambda^3\text{-CH-}\lambda^3\text{-X})_3$ ($X = \text{N, P, As, Sb, Bi}$) a fost calculată și prin metode *ab initio*, folosind o schemă de reacție izolobală. Rezultatele obținute sunt similare celor obținute prin metode semi-empirice, în special valorilor obținute folosind metoda PM3. Se poate spune că, pentru acest tip de calcule, metodele semi-empirice dau rezultate cu un grad de acuratețe mare, necesitând un timp de lucru mult mai mic decât cel necesar calculelor *ab initio*.

Cuantificarea caracterului aromatic - indici geometrici

Indicii geometrici care se bazează pe ordinul de legătură nu pot fi aplicați în cazul seriei de heterobenzeni HB1-HB21. Conform datelor obținute, ar trebui ca toți compușii din această serie să prezinte caracter aromatic similar benzenului, deoarece în toate cazurile *s*-au obținut valori maxime ale indicelui Bird, $I = 100$. Din cauza gradului mare de simetrie al moleculelor, lungimile de legătură, la fel și ordinele de legătură sunt egale (în cadrul aceleiași molecule). Acest fapt face imposibilă folosirea criteriilor geometrice bazate pe ordine de legătură sau pe lungimi de legătură, care au fost folosite cu rezultate foarte bune la cuantificarea caracterului aromatic al unor serii de azoli,azine și alți compuși heterociclici. Singura variantă de indici geometrici care pot fi folosiți în cazul seriei de heterobenzeni studiată este cea a indicilor geometrici care se bazează pe unghiurile de legătură. Tabelul în care sunt prezentați parametrii geometrici ai heterobenzenilor HB1-HB21 arată, în unele cazuri, diferențe semnificative între valorile acestora. Calculul indicilor AVGNEXT și ADIFFPC duce la obținerea aceluiași valori maxime atât pentru molecula benzenului, cât și pentru celelalte structuri în care unghiurile dintre legături sunt de 120° . Acest lucru duce din nou spre imposibilitatea folosirii criteriului geometric pentru a prevedea caracterul aromatic al seriei de heterobenzeni, ținând cont că este imposibil ca o moleculă instabilă de tipul hexazinei să poată avea același caracter aromatic ca al benzenului.

Cuantificarea caracterului aromatic - indici magnetici

Pentru evaluarea aromaticității cu ajutorul criteriului magnetic se folosește metodologia NICS (Nucleus-Independent Chemical Shift) care se bazează pe opusul ecranării magnetice calculată în centrul moleculei sau la distanța de 1 Å deasupra acesteia, pentru o evaluare mai corectă a delocalizării electronilor π . Geometriile heterobenzenilor au fost optimizate la nivel *ab initio*, pentru a evita erorile de calcul cauzate de structuri necorespunzătoare. Pentru prima serie de heterobenzeni (HB2-HB10), care nu conțin atomi de Sb și Bi, se poate observa faptul că toate valorile indicelui NICS(1) sunt negative, indicând un posibil caracter aromatic pentru toți compușii din serie. Analog, în cazul seriei HB11-HB21, valori pozitive ale indicelui NICS(1) se înregistrează doar pentru compușii care prezintă cele mai mari valori ale diferenței dintre unghiurile alternante. Valori NICS(1) similare sau chiar mai mari decât cele obținute pentru benzen se obțin, din nou, pentru acei compuși în care diferența dintre unghiuri este 0-5°.

Ajungem astfel la concluzia că, și în acest caz, simetria moleculelor este cea care influențează valorile indicilor magnetici NICS(0) și NICS(1).

BIBLIOGRAFIE

1. Grimmett, M.R., *Imidazole and Benzimidazole Syntheses*, **1997**, Academic Press, Inc.
2. Eicher, T., Hauptmann, S., *The chemistry of heterocycles*, Wiley-VCH Verlag, **2003**
3. Binder, D., Noe, C. R., Kohlmann, H., *Arch. Pharm.*, **1985**, 318, 40
4. Atassi, G., Schmaus, C., Tagnon, J. M., *Eur. J. Cancer*, **1975**, 11, 609
5. Carmeli, S., Moore, R. E., Patterson, G. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 8195
6. Adamceski, M., Quinoa, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 647
7. Hietala, P. K., Wahlroos, O., *Acta Chem. Scand.*, **1956**, 10, 1196
8. Sicker, D., *Synthesis*, **1989**, 875
9. *** *Methoden der Organische Chemie*, G. Thieme Verlag, **1994**, E8b, 1
10. *** *Methoden der Organische Chemie*, G. Thieme Verlag, **1994**, E8b, 865
11. Nenițescu, C.D., *Chimie organică*, Editura Didactică și Pedagogică, **1974**, București,
12. *** *Methoden der Organische Chemie*, G. Thieme Verlag, **1994**, E8a, 891
13. *** *Methoden der Organische Chemie*, G. Thieme Verlag, **1994**, E8c, 216
14. Olah, G. A., Ohanessian, L., Arvanaghi, M., *Chemical Reviews*, **1987**, 87(4), 671
15. Jones, G., Stanforth, S. P., *Organic Reactions*, **1997**, 49
16. Gompper, R., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 3563
17. *** *Methoden der Organische Chemie*, G. Thieme Verlag, **1994**, E8b, 272
18. Belenkii, L. I., Cheskis, M. A., *Khim. Getrotsikl. Soedin*, **1984**, 881; (*** *Methoden der Organische Chemie*, G. Thieme Verlag, **1994**, E8a, 905)
19. *** *Methoden der Organische Chemie*, G. Thieme Verlag, **1954**, VII/1, 29
20. Ooi, H.C., Suschitzky, H., *J. Chem Soc.*, **1982**, 2871
21. Iddon, B., Khan, N., *J. Chem. Soc.*, **1987**, 1445
22. Giordani, C., Minisci, F., *J. Org. Chem.*, **1986**, 536
23. Schubert, H., Rudolf, W.D., *Angew. Chem.*, **1966**, 715
24. Iversen, P.E., Lund, H., *Acta Chem. Scand.*, **1966**, 2649
25. Horn, U., *Helv. Chim. Acta*, **1976**, 59, 211
26. Pyman, J., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 109, 191
27. Patai, S. Series: „The chemistry of carbonyl group”, John Wiley & Sons, New York, **1996**, p.160
28. Campaigne, M., Thompson, R.L., *J. Med. Pharm. Chem.*, **1959**, 1, 577
29. Borsche, W., Doeller, E., *Ann. Chem.*, **1938**, 537, 53
30. Ried, W., Bender, H., *Ann. Chem.*, **1956**, 89, 1893
31. Angyal, S.J., *Organic Reactions*, **1954**, 8, 197
32. *** *Methoden der Organische Chemie*, G. Thieme Verlag, **1994**, E3, 259

33. Patai, S. Series: „The chemistry of carbonyl group”, John Wiley & Sons, New York, **1996**, p.150
34. Chase, B.H., Evans, J.M., *J. Chem Soc.*, **1964**, 4825
35. Hensel, R.H., *Chem. Ber.*, **1965**, 98, 1325
36. Patai, S. Series: „The chemistry of carbonyl group”, John Wiley & Sons, New York, **1996**, p.178
37. Baganz, H., *Ger. 1025,-415*, **1958**
38. Schuetze, W., *Ann. Chem.*, **1956**, 625, 3821
39. CA 65 PC 8919d Neth Appl 6,413,477 (Cl. C07d), May 20, 1966
40. Bankston, D., *Synthesis*, **2004**, 2, 283
41. Mandal, A. B. Et al., *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 6033
42. Augustine, J.K. et al., *Tetrahedron*, **2008**, 64, 688
43. Bastiaansen, L.A.M., Godefroi, E.F., *J. Org. Chem.*, **1978**, 1603
44. Baganz, H., *Chem. Ber.*, **1956**, 89, 689
45. Spaenig, H., Hensel, H.R., *Ger. 942,327*, **1956**
46. Iversen, P., Lund, H., *Acta Chem. Scand.*, **1967**, 21, 679
47. Iversen, P., Lund, H., *Acta Chem. Scand.*, **1967**, 21, 389
48. Phillips, M. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1928**, 2398
49. Pozarskii, A. F., Garnovskii, A.D., Simonov, A. M., *Russ. Chem. Rev.* **1966**, 35, 122
50. Gedye, R. et al., *Tetr. Letters*, **1986**, 27, 279
51. Giguere, R. J., Bray, T. L., Duncan, S. M., Majetich, G., *Tetr. Letters*, **1986**, 27, 4945
52. Montazeri, N., Rad-Moghadam, K., *Asian J. Chem.* **2006**, 18, 1557
53. Yu, H., Kawanishi, H., Koshima, H., *Heterocycles* **2003**, 60, 1457
54. Lu, J., Yang, B., Bai, Y., *Synth. Comm.*, **2002**, 32, 3703
55. Jing, X. et al., *Synth. Comm.*, **2006**, 36, 2597
56. Surpur, M. P. Et al., *Synth. Comm.*, **2007**, 37, 1375
57. Ukhin, L. Yu., Shishkin, O. V., Baumer, V. N., Borbulevych, O. Ya., *Russ. Chem. Bul.*, **1999**, 48(3), 561
58. Browne, E. J., *Austr. J. Chem.*, **1974**, 24, 2389
59. Browne, E. J., Polya, J. B., *J. chem. Soc. (C)*, **1968**, 824
60. Skolnik, H., Miller, J. G., Day, A. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, 65, 1854
61. Copeland, R. A. B., Day, A. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, 65, 1072
62. <http://www.chem.yorku.ca/profs/renef/whatiscc.html>
63. Von Lilienfeld-Toal O. A., PhD Thesis „Atom Centered Potentials for the Description and the Design of Chemical compounds within DFT”, **2005**, Lausanne
64. www.netsci.org/Science/Compchem/feature17a.html
65. <http://www.ccl.net/cca/documents/dyoung/topics-orig/compchem.html>
66. Lewars, E., „Computational Chemistry”, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2003**
67. Young, D., „Computational Chemistry. A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems,” Wiley, New York, **2001**

68. Rogers, D. W., „Computational Chemistry Using the PC”, Wiley, Hoboken, New Jersey, **2003**
69. <http://chemistry.ncssm.edu/book/Chap8SemiEmp.pdf>
70. Rocha, G. B., Freire, R. O., Stewart, J. J. P., *J. Comput. Chem.*, **2006**, 27(10), 1101
71. Stewart, J. J. P., *J. Mol. Model.*, **2008**, 14, 499
72. <http://chemistry.ncssm.edu/book/Chap7AbInitio.pdf>
73. <http://www.chem.swin.edu.au/modules>
74. <http://chemistry.ncssm.edu/book/Chap9DFT.pdf>
75. Harisson, N. M., „An Introduction to Density Functional Theory – Lecture”, Department of Chemistry, Imperial College of Science Technology and Medicine, SW7 2AY, London
76. Tuckerman, M., „Lecture 8: Introduction to Density Functional Theory”, Marie Curie Tutorial Series: Modeling Biomolecules, Dec **2004**
77. Geerlings, P., De Proft, F., Langenaeker, W., *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 1793
78. Badea, F., *Mecanisme de reacție în chimia organică*, Editura Științifică, București, **1973**
79. *** MIT OpenWareCourses, *Lecture 34 (Transition State Theory)*, 1 , **2004**
80. Miller, W. H., *Acc. Chem. Res.*, **1993**, 26, 174-181
81. <http://www.chem.uscb.edu/TransitionStates.html>
82. <http://www.ccl.net/cca/documents/dyoung/topics-orig/ts.html>
83. March, J., Smith, M.B., *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, Wiley Interscience New-York, **2001**
84. Baker, J., *J. Comp. Chem.*, **1986**, 7(4), 385-395
85. http://www.brunel.ac.uk/depts/chem/ch241s/re_view/re_view.html
86. Ayers, P. W., Melin, J., *Theor. Chem. Acc.*, **2007**, 117, 371–381
87. Chandrakumar, K. R. S., *BARC Newsletters*, **2006**, 273, 43
88. Zevatskii, Yu. E., Samoilov, D. V., *Russ. J. Org. Chem.*, **2007**, 43(4), 483
89. Aizman, A., Contreras, R. J. *Chil. Chem. Soc.*, **2004**, 49(2), 107
90. Padmanabhan, J., Parthasarathi, R., Sarkar, U., Subramanian, V., Chatarraaj, P. K. *Chem. Phys. Lett.*, **2004**, 383, 122
91. Parthasarathi, R., Padmanabhan, J., Elango, M., Subramanian, V., Chatarraaj, P. K., *Chem. Phys. Lett.*, **2004**, 394, 225
92. Perez, P., Parra-Mouchet, J., Contreras, R., *J. Chil. Chem. Soc.*, **2004**, 49(1), 717
93. Toro-Labbe, A., Jaque, P., Murria, J. S., Politzer, P., *Chem. Phys. Lett.*, **2005**, 407, 143
94. De Proft, F., Liu, S., Geerlings, P., *J. Chem. Phys.*, **1998**, 108(18), 7549
95. Parr, R. G., Szentpaly, L. V., Liu, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 1922
96. Ayers, P. W., Anderson, J.S.M., Bartolotti, L.J., *Int. J. Quantum Chem.*, **2005**, 101, 520
97. Domingo, L. R., Perez, P., Contreras, R., *Tetrahedron*, **2004**, 60(31), 6585
98. Campodonico, P. R., Aizman, A., Contreras, R., *Chem. Phys. Lett.*, **2006**, 422, 340
99. Jaramillo, P., Domingo, L.R., Perez, P., *Chem. Phys. Lett.*, **2006**, 420(1-3), 95

100. Astruc, D., „Modern Arene Chemistry”, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**
101. Schleyer, P. v. R.; Jiao, H. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 209
102. Katritzky, A. R.; Jug, K., Oniciu, D. C., *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1421
103. Balaban, A. T., Oniciu, D. C., Katritzky, A. R., *Chem. Rev.* **2004**, 2777
104. Krygowsky, T. M., Cyranski, M. K., *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1385
105. Bird, C. W. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1409
106. Krygowski, T. M.; Cyranski, M. K., *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10255-10264
107. Glukhovstev, M., *J. Chem. Educ.* **1997**, *74*, 132
108. Schaad, L. J.; Hess, B. A., Jr., *Pure Appl. Chem.*, **1982**, *54*, 109
109. Minkin, V. **1**; Glukhovstev, M. N.; Simkin, B. Y. „Aromaticity and Antiaromaticity”, Wiley, New York, **1994**
110. Katritzky, A.R., Karelson, N., Sild, S., Krygowski, T.M., Jug, K., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5228
111. Schleyer, P. v. R.; Jiao, H., *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 209
112. Subramanian, G.; Schleyer, P. v. R.; Jiao, H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2638
113. Csunderlik, C., Cotarcă, L., Glatt, H. H., „Structura și proprietățile compușilor organici”, vol. II, Ed. Tehnică, București, **1987**, p. 351-365
114. Doerksen, R. J., PhD Thesis „Geometries, Polarizabilities and Aromaticity of Ring Molecules”, The University of New Brunswick, **1998**
115. Schleyer, P. v. R., Maerker, C., Dransfeld, A., Jiao, H., Hommes, N. J. R. v. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6317
116. Efros, L.S., *Zh. Obshch. Khim.*, **1953**, *23*, 957; *Chem. Abstr.* **1954**, *48*, 8223a
117. Hein, D.W.; Alheim, R.J.; Leavitt, J.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 427
118. Pushkina, L.N.; Mazalov, S.A.; Postovskii, I.Ya., *Zh. Obshch. Khim.* **1962**, *32*, 2624; *Chem. Abstr.*, **1963**, *58*, 9049h
119. Yoshiyuki, T.; Kazuaki, Y., Hokkaido Daigaku Kogakubu Kenkyu Hokoku **1980**, *45*; *Chem. Abstr.* **1980**, *93*, 204537k.
120. (a) Ramana, D.V.; Kantharaj, E., *Tetrahedron* **1994**, *50*(8), 2485–2496;
(b) Preston, P.N., *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 279; (c) Wrigth, J.B., *Chem. Rev.* **1951**, *48*, 397
121. Reddy, V.P.; Prasunamba, P.L.; Reddy, P.S.N.; Ratnam, C.V., *Indian J. Chem.* **1983**, *22B*, 917
122. Singh, M.P.; Sasmal, S.; Lu, W.; Chatterjee, M.N., *Synthesis* **2000**, *10*, 1380
123. Lu, J., Yang, B., Bai, Y., *Synth. Comm.* **2002**, *32*, 3703
124. Surpur, M. P. et al., *Synth. Comm.* **2007**, *37*, 1375
125. Dubey, R., Moorthy, N. S. H. N., *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*(1), 115
126. Cram, D. J., Elhafez, F. A. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 5828
127. Karabatsos, G. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1367
128. Cherest, M., Felkin, H., Pudent, N., *Tetrahedron Lett.*, **1968**, *18*, 2199
129. Anh, N. T., Eisenstein, O., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 155
130. S. J. Clayden, S. Warren, „Organic Chemistry”, **2000**, Oxford University Press
131. Simon M., Csunderlik C., Medeleanu M., *Rev. Chim.*, **2003**, *54*(4), 325

132. A. R. Katritzky, „Advanced in Heterocycle Chemistry”, 41 (Chapter 3, The Conformations of Acyl Group in Heterocyclic Compounds), Academic Press, **1987**, New York, 82
133. G. Barbieri, R. Benassi, R. Taddei, *J. Molec. Structure (THEOCHEM)*, **1989**, *184*, 269
134. Cieplak, A. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4540
135. Sleyden, S. W., Liebman, J. F., *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 1541
136. Schleyer, P. v. R., *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 1116
137. Nyulaszi, L., *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 1229
138. Mitchell, R. H., *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 1301
139. Ashe, A.J.III, *J. Acc. Chem. Res.*, **1978**, *11*, 153
140. Priyakumar, U. D., Sastry, G. N., *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)*, **2003**, *115*(1), 49
141. De Proft, F., Geerlings, P., *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 1451
142. Kassae, M. Z., Jalalimanesh, N., Musavi, S. M., *J. Molec. Structure (THEOCHEM)*, **2007**, *816*, 153
143. Saieswari, A. et al., *J. Molec. Structure (THEOCHEM)*, **2003**, *663*, 145
144. Binger, P., Leininger, S., Stannek, J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 2227
145. Kee, T. P., *Ann. Rep. Prog. Chem., Sect. A*, **2000**, *96*, 97-119
146. Wright, J. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *92*, 4753
147. Scherer, O. J., Sitzmann, H., Wolmerhauser, G., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 351
148. Nagase, S., Ito, K., *Chem. Phys. Lett.*, **1986**, *126*, 43-47
149. Mracec, M., Mracec, M., Bologa, C., *Ann. West Univ. Timișoara, Ser. Chem.*, **1999**, *8*, 27
150. Schulman, J. M., Disch, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5059
151. Williams, C. I., Whitehead, M. A., *J. Molec. Structure (THEOCHEM)* **1997**, *393*, 924
152. Hoffmann, R., „*Building Bridges Between Inorganic and Organic Chemistry*”, Nobel lecture, Dec **1981**
153. Shobe, D. S., *J. Phys. Chem. A*, **2005**, *109*, 9118
154. Shaik, S. et al., *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 1501
155. Katritzky, A. R.; Karelson, M.; Wells, A. P., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 1619-1623
156. Shishkin, O. V. et al., *J. Molec. Structure (THEOCHEM)*, **2006**, *791*, 158
157. Chamizo, J. A., Morgado, J., Sosa, O., *Organometallics*, **1993**, *12*, 2005
158. El-Bakali Kassimi, N., Doerksen, R. J., Thakkar, A. J., *J. Phys. Chem.*, **1995**, *99* (34), 12790
159. Marzin, C., Peek, M. E., *Heterocycles*, **1977**, *6*, 135
160. **Pop, R.**, Medeleanu, M., Csunderlik, C., *Int. J. Quant. Chem.*, **2010**, acceptată spre publicare

161. Gaussian 03, Revision B.03, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **2003**
162. *** MOPAC2009: James P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Version 9.069W; <http://OpenMOPAC.net>
163. **Pop, R.**, Medeleanu, M., „A model of the transition state structure for the nucleophilic addition at azole-2-carboxaldehydes”, *Zilele Academice Timișene*, Ediția a XI-a, Mai **2009**
164. **Pop, R.**, Medeleanu, M., Csunderlik, C., *Rev. Chim.*, **2010**, 61(x), yyy
165. Mracec, M., **Pop, R.**, Medeleanu, M., Mracec, M., “Comparison of $(\lambda^3\text{-X-}\lambda^3\text{-Y})_3$ (X,Y = N, P, As, Sb, Bi) Aromatic Heterocycles Stability Through Quantum Chemical Methods”, *ISNA13, 13th International Symposium on Novel Aromatic Compounds*, Luxembourg, July **2009**, 238
166. **Pop, R.**, Medeleanu, M., Csunderlik, C., Mracec, M., *Rev. Chim.*, **2010**, 61(5), 483

Listă de lucrări

Lucrări publicate

1. **R. Pop**, M. Medeleanu, C. Csunderlik, „Theoretical Considerations on the Hydrolysis of 2-Dichloromethylbenzimidazole”, *Int. J. Quant. Chem.*, **2010**, lucrare acceptată spre publicare
2. **R. Pop**, M. Medeleanu, C. Csunderlik, „Theoretical study about the reactivity of formyl groups in heterocyclic derivatives”, *Revista de Chimie*, **2010**, lucrare acceptată spre publicare
3. **R. Pop**, M. Medeleanu, C. Csunderlik, M. Mracec, „Aromaticity Evaluation of λ^3 -Heterobenzenes using the Magnetic Criterion and Reactivity Based Descriptors”, *Revista de Chimie*, **2010**, 61(5), 483
4. I. David, M. N. Ștefănuț, A. Căta, I. Ienașcu, **R. Pop**, C. Tănăsie, I. Balcu, „Study of Anthocyanins from *Vaccinium Myrtillis L.* Frozen Fruits”, *Journal of Agroalimentary Processes and Technologies*, **2009**, 15 (3), 348-352;
5. M. N. Ștefănuț, A. Căta, I. Ienașcu, C. Tănăsie, **R. Pop**, „The Electrochemical Behavior of some Berries Extracts”, *Studia Universitatis Babeș-Bolyai Chemia*, **2009**, Special Issue 1, 7;
6. M. N. Ștefănuț, A. Căta, **R. Pop**, C. Tănăsie, B. Pinteau, I. David, „Thermal Stability of Anthocyanins from *Vaccinium Myrtillus L.* Methanolic Extract”, *Journal of Agroalimentary Processes and Technologies*, **2010**, 16 (1), 36-40

Lucrări comunicate

1. M. Mracec, **R. Pop**, M. Medeleanu, M. Mracec, "Comparison of $(\lambda^3\text{-X-}\lambda^3\text{-Y})_3$ (X,Y = N, P, As, Sb, Bi) Aromatic Heterocycles Stability Through Quantum Chemical Methods", *ISNA13, 13th International Symposium on Novel Aromatic Compounds*, Luxembourg, July **2009**, p. 238
2. **R. Pop**, M. Medeleanu, „A Model of the Transition State Structure for the Nucleophilic Addition at Azole-2-Carboxaldehydes”, *Zilele Academice Timișene*, Ediția a XI-a, Mai **2009**
3. **R. Pop**, „Heterocyclic Carbonylic Compounds as Intermediates for Schiff Bases”, *The 11th International Symposium for Students in Chemistry*, Timișoara, Dec **2006**

