

УДК 547.541

ТАУТОМЕРИЯ ПИРАЗОЛОНОВ-5 И ИХ ГЕТЕРОАНАЛОГОВ В ГАЗОВОЙ ФАЗЕ И РАСТВОРАХ

Т.И. Маджидов, Э.Р. Исмагилова, Г.А. Чмутова

Аннотация

Методами теории функционала плотности изучена таутомерия 3-метилпиразол-5-она и 1-фенил-3-метилгетеропиразолонов-5 ($X = O, S, Se$) в газовой фазе и растворах. Анализ сольватационных эффектов, проведенный с использованием континуальных и дискретно-континуальных моделей, выявил сильное влияние полярности и комплексообразующих свойств растворителя на положение таутомерных равновесий в изученных соединениях. В неполярных средах (хлороформ), как и в газовой фазе, наиболее устойчивыми являются $CN=$ -формы пиразолонов, в диметилсульфоксиде и воде преобладают более полярные $NH=$ -и $OH=$ -таутомеры. Характер влияния растворителя на относительную устойчивость таутомерных форм одинаково воспроизводится обоими типами моделей, но дискретно-континуальные модели отражают его точнее. Из чисто континуальных моделей наиболее эффективной оказалась IEF-PCM модель, реализованная в программе Gaussian 03, с базисами среднего размера (B3LYP/6-31G(d,p), B3LYP/6-31++G(d,p)). Дополнительная оптимизация геометрии таутомеров в растворах, являясь затратоемкой, приводит лишь к небольшим изменениям в свободной энергии и не является необходимой. Достаточно хорошее согласие расчетных и экспериментальных данных для пиразолонов позволяет рассчитывать на корректность прогнозов влияния растворителей и на таутомерию их гетероаналогов: тио- и селенопиразолонов.

Ключевые слова: пиразолоны-5, таутомерия, сольватационные эффекты, модель поляризованного континуума, теория функционала плотности.

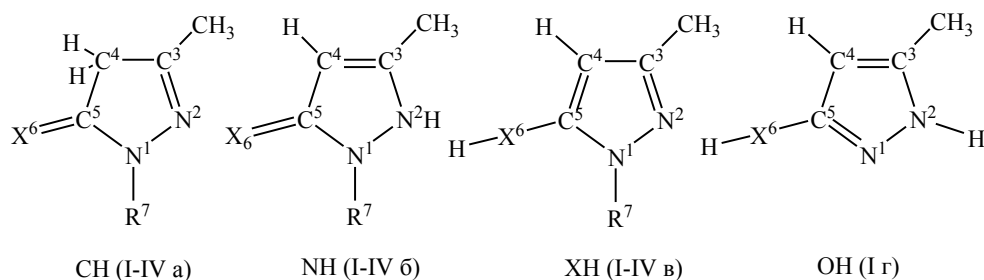
Введение

Химия многокомпонентных систем, и прежде всего растворов, привлекает внимание исследователей уже длительный период времени. Понимание сущности процессов в растворах и управление ими возможно только при установлении внутренней структуры системы «растворенное вещество – растворитель» и оценке энергетики взаимодействий. Значительный вклад в решение проблем сольватации начинают вносить в последнее время теоретические (квантово-химические) подходы с использованием различных моделей и программ [1, 2], хотя для оценок эффективности их использования еще не накоплено достаточного количества данных.

Ранее [3, 4] было изучено влияние сольватации на относительную устойчивость таутомерных форм важных гетероциклических систем 1-метилпиразол-5-она и его гетероаналогов ($X = O, S, Se$) в рамках континуальных (D-PCM, IEF-PCM, C-PCM, IPCM, SCIPCM), дискретных и дискретно-континуальных моделей на разных уровнях теории (*ab initio*, DFT). При этом использовали в основном пакет программ Gaussian 98 и модель PCM [5]. В появившейся позднее программе

Gaussian 03 [6] для оценки сольватационных эффектов использовалась модель IEF-PCM, несколько отличающаяся от использованных в предыдущей программе и позволяющая в заметной степени экономить расчетное время.

В данной работе ставилась цель провести сравнительный анализ влияния растворителей различного типа (хлороформ, диметилсульфоксид, вода) на таутомерию родственных, практически значимых соединений 3-метилпиразол-5-она (I) и 1-фенил-3-метилгетеропиразолонов-5 (X = O, S, Se) (II – IV):



X^6 : O (I,II), S(III), Se(IV)

R^7 : -H (I), $-C_6H_5$ (II-IV)

Кроме того, в задачу исследования входила оценка сольватационных эффектов на различных уровнях теоретического подхода при использовании разных программ и моделей и перспективности прогнозов устойчивости в растворах таутомерных форм гетеропиразолонов по сравнению с их кислородными аналогами.

1. Методы расчета

В качестве основных методов расчета были выбраны методы теории функционала плотности B3LYP [7] с использованием базисных наборов 6-31G(d,p), 6-31++G(d,p), 6-311++G(d,p), B3LYP/cc-pVDZ и континуальных (дискретно-континуальных) моделей PCM [8] и IEF-PCM [9], реализованных в программах Gaussian 98, Revision A.7 [5] и Gaussian 03, Revision 6.0 [6] соответственно. Эти модели широко используются в практике изучения сольватационных эффектов в гетероциклических соединениях вообще и хорошо зарекомендовали себя в прежних расчетах, в частности [3, 4]. В ряде случаев для сравнения использовали программу Prigoda/PBE/3z [10], а также проводили неэмпирические (хартри-фоковские) расчеты. Расчеты проводили с полной оптимизацией геометрии таутомеров в растворах (opt) и на основе газовой геометрии (sp), оптимизированной на том же уровне теории. Для всех стационарных точек вычисляли матрицу вторых производных, все члены которой имели положительное значение. Масштабирующие множители [11] не вводили. Для комплексов 3-метилпиразолона с водой оценены величины суперпозиционной ошибки базисного набора (BSSE). На уровне B3LYP/6-31++G(d,p) эти величины составляли от нескольких сотых до нескольких десятых ккал/моль в зависимости от таутомерной формы. Так как эта ошибка не вносит существенного вклада в картину относительной устойчивости таутомеров в газовой фазе и не может быть учтена при расчетах комплексов таутомеров в растворах, приводимые в таблицах данные ее не содержат.

Табл. 1

Зависимость относительной энергии образования таутомеров 3-метилпиразолона (I) в вакууме ($\delta\Delta G_{298}$, ккал/моль) и их дипольных моментов (μ , D) от используемых методов расчетов

	B3LYP/ 6-31G(d,p)		B3LYP/ 6-31++G(d,p)		B3LYP/ cc-PVDZ	
	$\delta\Delta G_{298}$	μ	$\delta\Delta G_{298}$	μ	$\delta\Delta G_{298}$	μ
(a)	0.00	2.82	0.00	3.26	0.00	2.68
(б)	6.84	5.26	5.96	5.77	6.46	5.18
(в)	6.46	2.67	5.52	2.74	5.52	2.60
(г)	2.0	2.62	1.26	2.89	2.07	2.52
	B3LYP/ aug-cc-PVDZ		Priroda/ PBE/3z		RHF/ 6-31G(d,p)	
	$\delta\Delta G_{298}$	μ	$\delta\Delta G_{298}$	μ	$\delta\Delta G_{298}$	μ
(a)	0.00	3.22	0.00	2.92	0.00	3.32
(б)	5.21	5.64	5.1	5.46	7.56	5.49
(в)	4.52	2.61	5.5	2.63	8.25	2.79
(г)	0.88	2.73	2.5	2.67	4.85	2.88

Табл. 2

Относительная устойчивость ($\delta\Delta G_{298}$, ккал/моль) и дипольные моменты (μ , D), таутомеров 1-фенил-3-метилпиразолона-5(II) его тио-(III) и селено-(IV)-аналогов в газовой фазе по данным расчетов в различных базисах с полной оптимизацией геометрии

№	RHF/ 6-31G(d, p)		B3LYP/ 6-31G(d, p)		B3LYP/ 6-31++G(d,p)		B3LYP/ cc-pVDZ		B3LYP/ 6-311++G(d,p)	
	$\delta\Delta G_{298}$	μ	$\delta\Delta G_{298}$	μ	$\delta\Delta G_{298}$	μ	$\delta\Delta G_{298}$	μ	$\delta\Delta G_{298}$	μ
II а	0.00	3.72	0.00	3.35	0.00	3.59	0.00	3.37	0.00	3.56
II б	8.83	5.31	7.16	5.06	6.07	5.38	6.60	4.98	5.50	5.30
II в	9.89	2.72	7.88	2.71	6.61	2.68	7.02	2.42	6.79	2.65
III а	1.59	4.40	2.14	3.83	3.32	3.77	4.08	3.68		
III б	6.17	7.52	6.00	6.78	6.65	6.71	7.61	6.38		
III в	0.00	1.39	0.00	1.23	0.00	1.37	0.00	1.30		
IV а	5.30	4.61	6.08	3.80	5.06	3.77	5.22	3.82		
IV б	8.99	7.88	9.23	6.82	7.33	7.14	7.75	6.79		
IV в	0.00	1.28	0.00	1.10	0.00	1.30	0.00	1.17		

2. Результаты и обсуждение

2.1. Расчеты в газовой фазе. Как видно из табл. 1 и 2, картина относительной устойчивости таутомеров 3-метилпиразолона-5 (I) и 1-фенил-3-метилгетеропиразолонов-5 (X = O, S, Se) (II – IV) качественно мало меняется при изменении базисов и теоретических моделей – все использованные подходы и программы показали, что наиболее устойчивой формой пиразолонов (X = O) в вакууме является СН-таутомер (I а и II а). Это находится в согласии с имеющимися

экспериментальными и более ранними расчетными данными [12, 13]. Далее по устойчивости в случае 3-метилпиразолона-5 идет ОН-таутомер (I г), который может реализовываться только в случае 1-незамещенных пиразолонов. «Классические» NH- и ОН-таутомеры 3-метилпиразолона (I б и I в соответственно) оказались довольно близкими по энергии. Так, в функционале V3LYP в большинстве своем более устойчивой оказалась ОН(I в)-форма, тогда как при расчетах в методе Хартри – Фока, напротив, NH-таутомер (I б). Для 1-фенил-3-метилзамещенных пиразолонов ($X = O$) устойчивость таутомеров уменьшается в ряду $CH(II а) > NH(II б) > OH(II в)$. Как общую закономерность следует отметить, что при увеличении расщепленности и расширении базисного набора происходит общее сближение таутомерных форм по энергии (забегая вперед, отметим, что подобное наблюдается также при погружении таутомеров в растворитель).

Картина относительной устойчивости таутомерных форм тио- и селенопиразолонов ($X = S, Se$) существенно иная, что отмечалось ранее [3, 4]. Наиболее устойчивыми являются ХН-формы (III в и IV в соответственно), им несколько проигрывают СН-(III а, IV а) и заметно NH-формы (III б, IV б). Отличия гетероаналогов от «классических» пиразолонов в значительной степени обусловлены различиями во взаимодействиях орбиталей гетероатома и атомов углерода кольца, отмечавшимися нами ранее [14] при обсуждении таутомерной устойчивости гетероаналогов в ряду 1-метилзамещенных производных. Размер базиса и метод расчета принципиального влияния на относительную устойчивость таутомерных форм не оказывают. Принципиально ту же картину относительной устойчивости таутомеров дают и существенно более экономичные расчеты в рамках программы PGrida/PBE/3z, а также хартри-фоковские расчеты.

2.2. Расчеты в континуальных моделях. Погружение молекул пиразолонов в растворитель приводит к существенному изменению картины относительной устойчивости таутомеров по сравнению с газовой фазой, что находится в соответствии с известными экспериментальными данными для пиразолонов [12]. Наиболее подробно были исследованы три растворителя: вода, ДМСО и хлороформ. Эти растворители, сильно отличающиеся друг от друга по диэлектрической проницаемости, протонодонорным и протоноакцепторным свойствам, чаще других используются для количественных оценок таутомерных равновесий в растворах методами ИК-, УФ- и ЯМР-спектроскопии [15].

Данные табл. 3 свидетельствуют о том, что в хлороформе самыми устойчивыми формами 1-фенил-3-метилгетеропиразолонов (II – IV) остаются те же, что и в газовой фазе, а именно СН(II а, III в, IV в) и ХН(II а, III в, IV в), в 3-метилпиразолоне(I) уже две формы сравнимы по устойчивости: ХН(I г) и СН(I а). В ДМСО 3-метилпиразолон представлен ХН(I г) и NH(I б)-таутомерами, тогда как 1-фенил-3-метилпиразолон по прежнему СН(II а)-формой. Для тио- и селенопиразолонов и в ДМСО, и в H_2O (в кислородных аналогах только в H_2O) самой устойчивыми формами становятся NH (III б, IV б) как самые полярные и наиболее легко поляризуемые, чего и следовало ожидать от континуальных моделей.

Табл. 3

Относительная устойчивость ($\delta\Delta G_{298}$, ккал/моль) таутомеров 3-метилпиразолона-5(I), 1-фенил-3-метилпиразолона-5 (IV), его тио-(V) и селено(VI)аналогов в газовой фазе и растворах (B3LYP/6-31++G(d,p))

Гетероатом		Газ	CHCl ₃	DMCO	H ₂ O
O*	I а	0.00	0.20	1.36	1.68
	I б	5.92	1.55	0.09	0.00
	I в	5.47	3.26	2.84	2.74
	I г	1.26	0.00	0.00	0.15
O**	II а	0.00	0.00	0.00	0.16
	II б	6.07	2.01	2.89	0.00
	II в	6.61	3.91	2.33	2.37
S**	III а	3.32	3.49	4.43	4.74
	III б	6.65	1.69	0.00	0.00
	III в	0.00	0.00	0.57	0.57
Se**	IV а	5.06	3.61	5.73	6.00
	IV б	7.33	0.58	0.00	0.00
	IV в	0.00	0.00	2.56	2.88

* Расчеты свойств проведены на геометрии, оптимизированной в растворителе.

** Расчеты свойств проведены на газофазной геометрии.

Табл. 4

Относительные энергии образования таутомеров 1-фенил-3-метилпиразолона-5(II) в растворах хлороформа и ДМСО ($\delta\Delta G_{298}$, ккал/моль) по результатам расчетов с полной оптимизацией геометрии в растворе (Opt) и с газофазной геометрией (SP) (Gaussian 98/PCM/B3LYP/6-31++G(d,p))

	SP (CHCl ₃)	Opt (CHCl ₃)	SP (DMCO)	Opt (DMCO)
II а	0.00	0.00	0.00	0.00
II б	4.84	3.20	4.11	5.00
II в	6.35	4.97	5.89	6.38

Отметим, что принципиальная картина влияния растворителей одинакова и в «одноточечных» (SP – Single point) континуальных расчетах, и в расчетах с дополнительной оптимизацией растворенных молекул в растворах (Opt), как это показано в табл. 4 для 1-фенил- 3-метилпиразолона(II).

Хотя все расчеты на качественном уровне подтверждают экспериментальные данные по энергетике сольватации пиразолонов, однако количественные характеристики, в отличие от газофазных расчетов, заметно зависят от используемого базисного набора (табл. 5).

Табл. 5

Зависимость относительной устойчивости ($\delta\Delta G_{298}$, ккал/моль) таутомерных форм 3-метилпиразолона(I) от используемого базиса в воде и диметилсульфоксиде (Gaussian 03/IEF-PCM/V3LYP)

	H₂O		
	6-31G(d,p)	6-311G(d,p)	cc-PVDZ
I а	1.00	1.53	1.44
I б	1.44	0.53	1.39
I в	2.50	2.36	2.19
I г	0.00	0.00	0.00
	6-31++G(d,p)	6-311++G(d,p)	aug-cc-PVDZ
I а	1.68	2.17	2.30
I б	0.00	0.00	0.39
I в	2.74	3.14	2.80
I г	0.15	0.51	0.00
	ДМСО		
	6-31G(d,p)	6-311G(d,p)	cc-PVDZ
I а	0.63	1.27	1.21
I б	1.41	0.62	1.49
I в	2.42	2.51	2.34
I г	0.00	0.00	0.00
	6-31++G(d,p)	6-311++G(d,p)	aug-ccPVDZ
I а	1.36	1.79	1.96
I б	0.09	0.00	0.41
I в	2.84	3.17	2.84
I г	0.00	0.42	0.00

Общую картину устойчивости таутомеров 3-метилпиразолона(I) в воде лучше описывают те расчеты, которые проведены в базисах с учетом диффузных функций – V3LYP/6-31++G(d,p), V3LYP/6-311++G(d,p). Базисы без учета диффузных функций дают результаты, качественно согласующиеся с экспериментальными данными в случае ДМСО и СНСl₃. Однако они недооценивают устойчивость таутомера (I б) в воде [13]. Можно отметить как тенденцию увеличение относительной стабилизации ОН- и NH-форм при увеличении расщепления базисного набора. При этом, правда, следует считаться с возможностью ошибок, связанных с увеличением доли электронного облака, лежащего за пределами полости [16] (это явление, видимо, имеет место в случае использования крупных базисных наборов типа ccPVDZ и 6-311G(d,p)). В дальнейшем, в частности, для расчетов комплексов с растворителями использовали в основном базис V3LYP/6-31++G(d,p) как наиболее простой и дающий достаточно корректные результаты по сравнению с другими базисами.

Табл. 6

Составляющие энергии сольватации в программах Gaussian 98 и Gaussian 03 по результатам SP-расчетов B3LYP/6-31++G(d,p) (все энергетические термы в ккал/моль) и дипольные моменты (μ , D)

			E^{el}	E^{cav}	E^{disp}	E^{rep}	$E^{non/el}$	μ
Gaussian 98	CHCl ₃	П а	-4.19	16.40	-19.72	3.56	0.24	4.21
		П б	-5.93	16.44	-19.27	3.26	0.43	6.56
		П в	-4.54	16.44	-19.50	3.37	0.30	3.28
	DMCO	П а	-6.75	21.57	-27.66	6.13	0.05	4.42
		П б	-8.92	21.63	-26.96	5.60	0.27	7.10
		П в	-6.93	21.63	-27.31	5.78	0.10	3.56
Gaussian 03	CHCl ₃	П а	-6.09	18.43	-13.64	0.76	5.58	4.29
		П б	-11.65	18.31	-13.86	0.84	5.29	7.00
		П в	-9.66	18.39	-13.92	0.86	5.32	3.52
	DMCO	П а	-10.36	24.54	-18.40	1.14	7.27	4.54
		П б	-18.14	24.34	-18.75	1.28	6.87	7.80
		П в	-15.06	24.43	-18.85	1.32	6.90	3.96
	H ₂ O	П а	-10.84	26.34	-17.90	1.16	9.60	4.56
		П б	-18.95	26.10	-18.26	1.32	9.16	7.89
		П в	-15.71	26.21	-18.38	1.37	6.20	4.02

Особое внимание было уделено анализу различных составляющих сольватационных эффектов. Влияние растворителя на растворенное вещество в методах поляризованного континуума описывается несколькими составляющими, объединенными в две большие группы – так называемые эффекты «электростатических» и «неэлектростатических» взаимодействий. Вклад последних, включающих дисперсионную (E^{disp}), кавитационную составляющие (E^{cav}), а также энергию отталкивания электронных оболочек молекул растворенного вещества и растворителя (E^{rep}), оценивается на основе эмпирических закономерностей, при этом параметризация в методах PCM и IEF-PCM, реализованных в пакетах Gaussian 98 и Gaussian 03 соответственно, различна. Из табл. 6 следует, что среди «неэлектростатических» членов энергии сольватации наибольшие значения дают дисперсионная и кавитационные составляющие. В целом они близки по модулю и имеют противоположные знаки, так что отчасти компенсируют друг друга в рамках обоих пакетов программ. В более позднем пакете величина дисперсионных взаимодействий существенно меньше по модулю, как и энергия отталкивания, но энергия кавитации выше. При этом суммы E^{rep} и E^{cav} в обоих программах весьма близки. По этой причине снижение вклада E^{disp} в программе Gaussian 03 приводит к большей положительной величине общей энергии «неэлектростатических» взаимодействий; в ряду растворителей хлороформ – ДМСО – вода она увеличивается примерно от 6 до 10 ккал/моль в версии программы 2003 года и почти не меняется в более старой версии программы. Впрочем, «неэлектростатические» члены свободной энергии сольватации

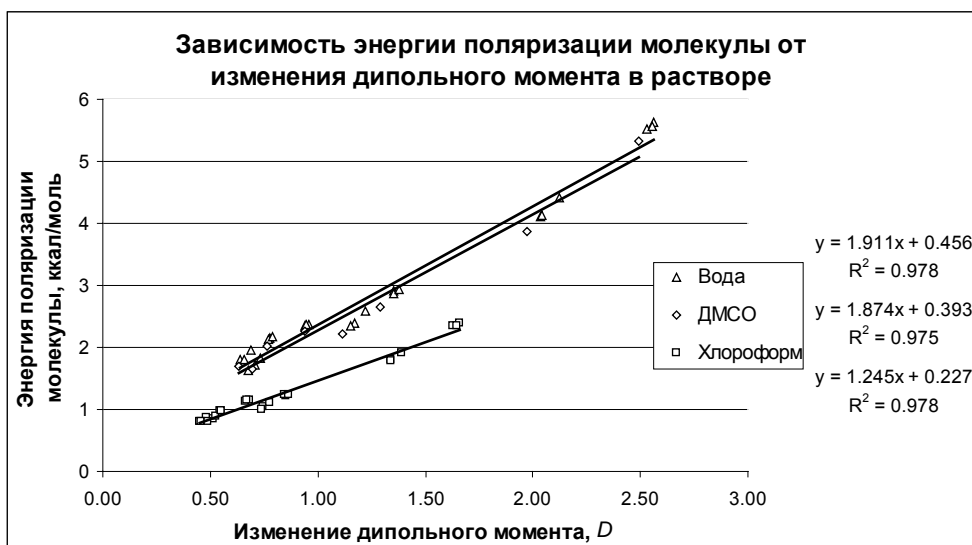


Рис. 1. Зависимость энергии поляризации всех таутомеров молекулы (I) континуумом, ккал/моль, от изменения дипольного момента при переходе от вакуума к континууму, D (Gaussian 03/IEF-PCM /B3LYP/все базисы)

у разных таутомеров очень близки, и картина относительной устойчивости таутомеров в разных растворителях определяется главным образом «электростатическими» взаимодействиями «растворенное вещество – растворитель».

Величина «электростатической» составляющей во всех растворителях максимальна для NH-форм пиразолонов и увеличивается с увеличением полярности растворителя, в этом же направлении несколько возрастают дипольные моменты таутомеров. Принципиально те же тенденции проявляются и в 3-метилпиразолоне(I), и в изученных ранее 1-метилпроизводных [3, 4]. Рис. 1 на примере 3-метилпиразолоне показывает, что изменение дипольного момента всех форм во всех растворителях удовлетворительно коррелирует с энергией поляризации молекулы как важной частью электростатических взаимодействий. Наклон аппроксимирующей уменьшается при снижении полярности растворителя, причем при переходе от воды к ДМСО – всего на 2%, тогда как для хлороформа уменьшение углового коэффициента по сравнению с водой приближается к 50%. Эти данные удовлетворительно согласуются с изменением в этих рядах факторов восприимчивости диэлектрической среды к зарядовому распределению внутри полости, определенных Борном как $(\epsilon - 1)/(2\epsilon)$ и Беллом как $(\epsilon - 1)/(\epsilon + 1)$ [17]. Различные базисы дают качественно одинаковую картину.

При погружении в континуум увеличивается дипольный момент всех таутомерных форм (ср. табл. 2 и 6) в связи с заметным изменением зарядов на гетероатомах (на рис. 2 это проиллюстрировано на примере NH-таутомерной формы 3-метилпиразолоне(I б)).

Причиной изменения дипольного момента в растворителе является частичная компенсация зарядов поляризованным континуумом. Там, где в молекуле локализуется отрицательный заряд, континуум заряжается положительно и, таким образом, частично нейтрализует этот заряд, что позволяет «накачать» туда

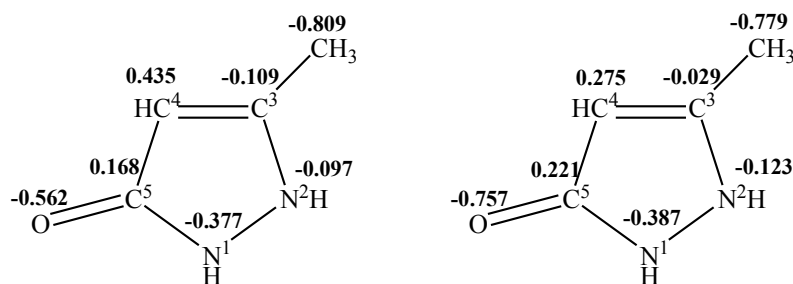


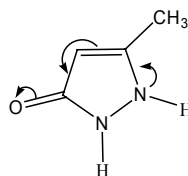
Рис. 2. Зарядовое распределение в таутомере (I в) 3-метилпиразолоне в вакууме (слева) и континууме (справа) (Gaussian 03/IEF-PCM/B3LYP/6-31++G(d, p))

Табл. 7

Удлинение связей Δl , Å, и уменьшение частоты колебаний связей $\Delta \nu$, cm^{-1} , 3-метилпиразолоне(I) при погружении его из вакуума в континуум растворителя (Gaussian 03/IEF-PCM/B3LYP/6-31G(d,p))

	Δl				$\Delta \nu$			
	C–O	N ¹ –H	N ² –H	O–H	C–O	N ¹ –H	N ² –H	O–H
I а	0.011	0.015			77	314		
I б	0.020	0.012	0.011		109	260	226	
I в	0.009	0.015		0.021	19	305		455
I г	0.000		0.016	0.018	18		328	400

дополнительную электронную плотность. Это особенно свойственно именно NH-форме, где имеет место прямое полярное сопряжение:



Отмеченные изменения в электронной структуре сопровождаются удлинением связей водород – гетероатом и длины карбонильной связи (увеличение длины связи C=O в воде достигает 0.02 Å, а N–H-связи – чуть более 0.01 Å, расчет в рамках IEF-PCM/B3LYP/6-31G(d,p)). Симбатно с изменением длины связи в область меньших частот смещается полоса поглощения соответствующей группы в рассчитанном ИК-спектре (табл. 7). Эти эффекты позволяют считать, что в неявном виде в континуальных моделях частично учитывается таким образом и специфическая сольватация, а именно электростатическая составляющая водородной связи между молекулами пиразолоне и растворителя.

Можно сделать вывод, что погружение молекул в континуум растворителя существенно изменяет термодинамические характеристики, геометрию молекулы, электронное распределение, картину относительной устойчивости таутомеров по сравнению с газовой фазой.

Табл. 8

Сравнение изменения дипольного момента 3-метилпиразолона (I) при переходе от вакуума к водному раствору $\Delta\mu$, Д, относительной энергии таутомеров $\delta\Delta G_{298}$, ккал/моль, для расчетов отдельных молекул пиразолона (Изол.) и комплексов его с водой (Комп.) в континууме; а также свободная энергия образования комплекса $\Delta G_{298}^{\text{complex}}$, ккал/моль

	$\Delta G_{298}^{\text{complex}}$	$\Delta\mu$		$\delta\Delta G_{298}$	
		Изол.	Комп.	Изол.	Комп.
(а)	-1.76	0.96	0.38	1.68	2.41
(б)	-2.67	2.56	2.27	0.00	0.00
(в)	-3.40	1.30	1.27	2.65	2.62
(г)	-2.29	0.77	0.94	0.15	0.19

2.3. Расчеты дискретных комплексов пиразолонов с растворителем.

Известно, что континуальные модели не полностью учитывают склонность пиразолонов и их тиоаналогов к Н-комплексобразованию [4, 15] и что явный учет даже одной молекулы растворителя в первой сольватной оболочке пиразолонов улучшает описание энергии и свойств этих соединений в растворах. Представляло интерес на разных уровнях теории охарактеризовать влияние на таутомерию гетеропиразолонов Н-комплексобразования их с теми же растворителями, которые были рассмотрены в рамках континуальных моделей. Расчеты различных комплексов 3-метилпиразолона(I) с одной молекулой растворителя в газовой фазе показали, что при этом полная энергия (E_0) и энтальпия (H_{298}) всех таутомеров халькогенопиразолонов понижаются, хотя и в разной степени. При этом, однако, свободная энергия комплексообразования (ΔG_{298}), как и в комплексах 1-метилпиразолонов с водой и метанолом [4], в большинстве случаев составляет небольшую, но положительную величину, что обусловлено неблагоприятным энтропийным фактором. Важным исключением являются NH-формы, для которых получены небольшие отрицательные энергии образования комплексов с водой (например, $\Delta G_{298}^{\text{complex}} = -0.8$ ккал/моль для комплекса 3-метилпиразолона(I б) с водой по карбонильной группе). В комплексах с двумя молекулами воды имеет место дополнительное понижение значений E_0 и H_{298} , но величины ΔG_{298} , за тем же исключением, по-прежнему остаются положительными. Для комплексов пиразолонов с ДМСО и хлороформом в принципе картина такая же. Это позволяет заключить, что образование халькогенопиразолонами Н-комплексов с растворителями в газовой фазе стандартных условиях маловероятно, то есть равновесие сдвинуто в сторону свободных компонентов.

Погружение комплексов в континуум сопровождается уменьшением свободной энергии на величину 1–3 ккал/моль (4–12 кДж/моль) для всех структур вода-пиразолон (расчеты в базе 6-31++G(d,p), табл. 8) и приводит к тому, что свободная энергия комплексообразования с растворителем для всех таутомеров становится отрицательной величиной. Дискретно-континуальный подход по сравнению с континуальными моделями позволил добиться несколько лучшего описания эксперимента, то есть более корректных оценок относительной устойчивости таутомеров в воде.

Табл. 9

Характеристики комплексов 3-метилпиразолона (дискретно-континуальные модели, растворитель ДМСО). Центры, участвующие в образовании водородной связи, межмолекулярные расстояния ($l(\text{O}\dots\text{H})$, Å), энергия комплексообразования ($\Delta G_{298}^{\text{complex}}$), энергия сольватации комплекса ($\Delta G_{298}^{\text{solv}}$), относительная энергия образования таутомера ($\delta\Delta G_{298}$) – все энергетические характеристики в ккал/моль

Форма	S–O...H–X		$\Delta G_{298}^{\text{complex}}$	$\Delta G_{298}^{\text{solv}}$	$\delta\Delta G_{298}$
	X	$l(\text{O}\dots\text{H})$			
(а)	C ⁴	2.250	–1.90	–5.01	1.75
	N ¹	1.823	–1.83	–2.50	1.81
(б)	N ¹	1.821	–2.13	–8.54	0.25
	N ²	1.760	–0.51	–7.69	1.87
	N ¹	1.823	–1.00	–7.42	1.37
(в)	O	1.602	–1.57	–3.01	3.56
(г)	O	1.671	–1.86	–4.92	0.43
	O	1.673	–2.29	–5.34	0.00

Табл. 10

Удлинение связи Н–Х в молекулах пиразолона (Δl , Å) и увеличение заряда на протоне (Δq , в единицах заряда электрона), при переходе от континуальной к дискретно-континуальной модели описания пиразолона в ДМСО (комплекс 1 : 1)

	ДМСО связан с	X	Δl (Н–Х)	Δq	X	Δl (Н–Х)	Δq
I а	C ⁴	N ¹	0.000	0.001	C ⁴	0.003	0.062
I б	N ¹	N ¹	0.004	0.047	N ²	0.000	0.001
I в	O	N ¹	–0.001	–0.008	O	0.019	0.085
I г	O	N ¹	–0.002	–0.009	O	0.011	0.060

Принципиально те же эффекты обнаружены и для комплексов пиразолонов с ДМСО (табл. 9, 10).

Геометрические параметры молекулы и заряды на атомах, рассчитанные в рамках дискретно-континуальных моделей, изменяются (по сравнению с газофазными характеристиками) в том же направлении, что и при «континуальных» расчетах, и также заметны лишь в области фрагментов, участвующих в образовании водородных связей с растворителями. Из анализа данных (табл. 7 и 10), равно как и из сравнения энергетических величин (табл. 3 и 8), можно заключить, что в образование водородной связи основной вклад вносят электростатические эффекты, а обменное взаимодействие играет существенно меньшую роль. Неспецифическая составляющая является доминирующей частью сольватационных эффектов, ее роль особенно велика при сольватации наиболее полярных и легче поляризуемых NH-форм.

Интересно отметить, что с водой и особенно с ДМСО в газовой фазе наблюдается тенденция к образованию своеобразных шестичленных циклов между пиразолонами и растворителем, подобное обнаруженному в работе [12]. Так, в случае кластера 3-метилпиразолона-5 (форма I в) с ДМСО образуются две связи: сильная – между протоном, связанным с атомом N¹, и кислородом

диметилсульфоксида и слабая – между водородом метильной группы ДМСО и неподеленной электронной парой атома кислорода. Сопоставление длины последней (2.687 Å) с длиной первой (1.845 Å) и с длинами связей других водородосвязанных комплексов (табл. 7, 9) показывает, что образование второй связи является скорее артефактом расчетов или проявлением дисперсионных взаимодействий. При погружении в континуум тенденция к образованию циклических структур растворитель – растворенное вещество существенно менее выражена (так, в случае комплексов пиразолона с ДМСО наблюдается большое (на величину около 0.2 Å) удлинение слабых связей $C_{\text{dmsso}}\text{H}\dots\text{X}_{\text{pyr}}$, где X – гетероатом, при одновременном небольшом укорочении водородных связей $\text{X}_{\text{pyr}}\text{H}\dots\text{O}_{\text{dmsso}}$ – около 0.005 Å).

2.4. Методические вопросы. Большая часть расчетов была проведена в рамках процедур, предусмотренных обеими программами «по умолчанию», с точным расчетом интегралов и жесткими критериями процедуры SCF. Однако в ходе исследования возникли проблемы, решение которых потребовало определенных методических усовершенствований. Частой проблемой был срыв расчетов производных в ходе процедуры самосогласования геометрии. Поиски выхода из проблемы привели к заключению, что от нее в ряде случаев можно избавиться более удачным подбором исходной геометрии или приостановкой расчетов производных по полости. Удобным способом снижения вероятности появления ошибок в ходе самосогласования геометрии в растворах явился метод подбора количества площадок, на которые разбивается полость. По умолчанию в программах Gaussian 98 полость разбивается 60 точками, а в Gaussian 03 – таким их количеством, чтоб средняя площадь выделенного участка полости была около 0.2 кв. ангстрема. Однако было обнаружено, что такого количества их, особенно при работе в рамках дискретно-континуальных моделей, как правило, недостаточно. При варьировании количества точек разбиения полости от 100 до 500 оптимальным оказался диапазон 100–200. При этом изменений общей энергии и относительной устойчивости таутомеров практически не наблюдается, что позволяет сравнивать друг с другом расчеты, полученные при разных разбиениях полости. Было также показано, что на относительную устойчивость таутомеров в растворах мало влияет тип поляризационных функций. Близкие результаты дает использование на тяжелых атомах «чистых» 5d- и 7f-функций или более удобных для расчетов 6d- и 10f-функций, применяемых в пакетах Gaussian по умолчанию для базисов типа 6-31G и 6-311G. Небольшие количественные изменения, которые иногда при этом имеют место, можно приписать изменениям в расщепленности базисного набора.

При анализе рассчитанных «растворных» энергетических характеристик и сравнении их с литературными данными следует учитывать, что под терминами «свободная энергия образования молекулы (комплекса) в растворе» и «свободная энергии сольватации» не всегда понимаются однотипные величины. Выдаваемые обеими программами в разделе «Термохимия» значения суммы электронной и термической свободной энергии не содержат вкладов от неэлектростатических взаимодействий, и для получения «строгих» значений свободных энергий последние величины нужно приплюсовывать к первым. Получаемые

при «sp-расчетах» в программе Gaussian 98 значения ΔG^{solv} молекул или комплексов относятся к 0К, для получения стандартных термодинамических величин к ним нужно приплюсовывать соответствующие термические поправки (пересчет на 298К). Таким образом, свободную энергию Гиббса образования молекулы в растворителе можно вычислять тремя способами: $\Delta G_{298}^{\text{f}} = \Delta G_0^{\text{R}} + \Delta G^{\text{thermal}} = \Delta G_{298}^{\text{R}} + E^{\text{non-el}} = E + \Delta G^{\text{solv}} + \Delta G^{\text{thermal}}$, где ΔG_0^{R} – энергия молекулы, возмущенной взаимодействием с континуумом при температуре 0 К с учетом неэлектростатических взаимодействий (она имеет смысл свободной энергии образования молекулы в растворителе [8]), выдается программой после слов «Total free energy in solution: with all non electrostatic terms», E – та же величина, что указана выше, но без учета неэлектростатических взаимодействий, $\Delta G_{298}^{\text{R}}$ – свободная энергия молекулы, возмущенной взаимодействием с континуумом при 298 К без учета неэлектростатических взаимодействий, которая выдается программой после стадии расчета частот, $E^{\text{non-el}}$ – энергия «неэлектростатических» взаимодействий с растворителем, ΔG^{solv} – свободная энергия сольватации молекулы, выдаваемая программой (является разницей между энергией образования молекулы в растворе и газовой фазе на той же геометрии, что и в растворителе). Одноточечные «sp-расчеты» в растворах, проводимые на газофазной геометрии и не учитывающие релаксации геометрии молекул (комплексов) в растворах, дают менее точные значения свободных энергий сольватации, чем расчеты с дополнительной оптимизацией геометрии в растворах. Отклонения составляют в среднем 0.3–0.4 ккал/моль и, если достаточно качественной оценки сольватационных эффектов, можно ограничиться «sp-расчетами», так как оптимизация геометрии молекул и особенно комплексов в растворе требует существенно больших временных затрат.

Summary

T.I. Madzhidov, E.R. Ismaguilova, G.A. Chmutova. The Tautomerism of Pyrazolones-5 and Their Heteroanalogues in the Gas Phase and in Solutions.

Tautomerism of 3-methylpyrazol-5-one and 1-phenyl-3-methylheteropyrazolones-5 (X = O, S, Se) in the gas phase and in solutions was studied by Density Functional Theory methods. The analysis of solvation effects performed using continuum and cluster-continuum models revealed the strong influence of solvent polarity and complexation abilities on tautomeric equilibrium of the studied compounds. CH-forms of pyrazolones are the most stable in non-polar medium (chloroform) and in gaseous phase. More polar NH- and OH-tautomeric forms predominate in DMSO and water. Trends in solvent influence on the relative stability of tautomeric forms are reproduced identically by both types of methods but cluster-continuum ones are more accurate. Gaussian 03 IEF-PCM model with medium-size basis sets (B3LYP/6-31G(d,p), B3LYP/6-31++G(d,p)) was shown as the most effective among pure continuum methods. Additional geometry optimization of tautomers in solutions requires more time, leads only to small changes in free energy values and is not considered to be essential. Quite a good agreement between calculated and experimental data for pyrazolones points to validity of forecasts of solvent influence on tautomerism of their heteroanalogues: thio- and selenopyrazolones.

Key words: pyrazolones-5, tautomerism, solvation effects, polarizable continuum model, DFT.

Литература

1. Чуев Г.Н., Базилевский М.В. Молекулярные модели сольватации в полярных жидкостях // Усп. химии. – 2003. – Т. 72, № 9. – С. 827–851.
2. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models // Chem. Rev. – 2005. – V. 105. – P. 2999–3093.
3. Чмутова Г.А., Исмаилова Э.Р., Шамов Г.А. Квантовохимическое исследование структуры и реакционной способности 5=пиразолонов, их тио= и селеноаналогов VIII. Сольватационные эффекты и таутомерия 4,5=дегидропиразол=5=онов, их тио= и селеноаналогов // Журн. общ. химии. – 2006. – Т. 76, Вып. 7. – С. 1166–1171.
4. Чмутова Г.А., Исмаилова Э.Р., Шамов Г.А. Квантовохимическое исследование структуры и реакционной способности 5=пиразолонов, их тио= и селеноаналогов IX. 1=метилпиразол=2=ин=5=он, его тио= и селеноаналоги в реакциях Н=комплексобразования в газовой фазе и растворах // Журн. общ. химии. – 2007. – Т. 77, Вып. 9. – С. 1556–1563.
5. Frisch M.J. et al. Gaussian 98. Rev. A. 7. – Pittsburgh Inc., 1998.
6. Frisch M. J. et al. Gaussian Inc., – Pittsburgh PA, 2003.
7. Becke A.D. A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories // J. Chem. Phys. – 1993. – V. 98, No 2. – P. 1372–1377.
8. Lee C., Yang W., Parr R.G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density // Phys. Rev. B. – 1988. – V. 37. – P. 785–789.
9. Tomasi J., Persico M. Molecular interaction in solution: an overview of methods based on continuous distribution of the solvent // Chem. Rev. – 1994. – V. 94. – P. 2027–2094.
10. Tomasi J., Mennucci B., Cancés E. The IEF version of the PCM solvation method: an overview of a new method addressed to study molecular solutes at the QM ab initio level // J. Mol. Struct. (Theochem). – 1999. – V. 464, No 1–3. – P. 211–226.
11. Laikov D.N. Fast evaluation of density functional exchange-correlation terms using the expansion of the electron density in auxiliary basis sets // Chem. Phys. Lett. – 1997. – V. 281. – P. 151–156.
12. Scott A.P., Radom L. Harmonic vibrational frequencies: an evaluation of Hartree-Fock, Møller-Plesset, Quadratic Configuration Interaction, Density Functional Theory, and semiempirical scale factors // J. Chem. Phys. – 1996. – V. 100, No 41. – P. 16502–16513.
13. Kleinpeter E., Koch A. Tautomerism in 4-substituted 1-phenyl-3-methyl-pyrazolin-5-ones – a theoretical ab initio and ¹³C NMR study // J. Phys. Org. Chem. – 2001. – V. 14. – P. 566–576.
14. Alderete J.B., Belmar J., Parra M., Zuñiga C. NMR and DFT study on the prototropic tautomerism of 3-methyl-5-pyrazolone // Boletín de la Sociedad Chilena de Química. – 2000. – V. 45, No 1. – P. 85–92.
15. Tschmutowa G., Ahlbrecht H. Ab initio-Rechnungen zur tautomerie, acidität und basizität von 1-methylpyrazolin-2-one-5 und seinen schwefel und selen analogen // Z. Naturforsch. B. – 1997. – Bd. 52. – S. 535–542.
16. Claramunt R.M., Cornago P., Torres V., Pinilla E., Torres M.R., Samat A., Lokshin V., Vales M., Elguero J. The structure of pyrazoles in the solid state: A combined CPMAS, NMR, and crystallographic study // J. Org. Chem. – 2006. – V. 71. – P. 6881–6891.
17. Farkas O., Schlegel H.B. Methods for optimizing large molecules. Part III. An improved algorithm for geometry optimization using direct inversion in the iterative subspace // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2002. – V. 4. – P. 11–15.

18. *Reichardt C.* Solvent and solvent effects in organic chemistry. – Weinheim; Basel (Switzerland); Cambridge; New York: VCH. – 1990. – 534 p.
19. *Pliago J.R. Jr., Riveros J.M.* Gibbs energy of solvation of organic ions in aqueous and dimethyl sulfoxide solutions. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2002. – V. 4. – P. 1622–1627.
20. *Zhan C.-G., Dixon D.A.* Absolute hydration free energy of the proton from the first-principles electronic structure calculations. // *J. Phys. Chem. A.* – 2001. – V. 105. – P. 11534–11540.
21. *Pliago J.R. Jr., Riveros J.M.* The cluster-continuum model for the calculation of the solvation free energy of ionic species. // *J. Phys. Chem. A.* – 2001. – V. 105. – P. 7241–7247.

Поступила в редакцию
19.12.08

Маджидов Тимур Исмаилович – аспирант кафедры органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: *madzh.is@rambler.ru*

Исмагилова Эльвира Рафаиловна – аспирант кафедры органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: *Elvira.Ismaguilova@ksu.ru*

Чмутова Галина Алексеевна – доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: *Galina.Tschmutowa@ksu.ru*