

**WŁAŚCIWOŚCI WEWNĄTRZCZĄSTECZKOWYCH
WIĄZAŃ WODOROWYCH W WYBRANYCH
N-TLENKACH POCHODNYCH CHINOLINY**

**INTRAMOLECULAR HYDROGEN BONDS
PROPERTIES IN SELECTED N-OXIDES OF QUINOLINE
DERIVATIVES**

Aneta Jezierska^{1*}, Jarosław J. Panek¹, Kacper Błaziak²

¹ *Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław*

² *Uniwersytet Warszawski, Wydział Chemii
ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa
e-mail: aneta.jezierska@chem.uni.wroc.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Zastosowanie teorii DFT i metody MP2 w badaniach nad właściwościami *N*-tlenków pochodnych chinoliny
2. Zastosowanie metody CPMD w badaniach właściwości dynamicznych wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych w wybranych *N*-tlenkach pochodnych chinoliny

Podsumowanie

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

Dr Aneta Jezierska jest absolwentką Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, gdzie obecnie jest zatrudniona na stanowisku adiunkta. Jej zainteresowania naukowe w czasie studiów doktoranckich skupiały się wokół zagadnień związanych z zastosowaniem metod obliczeniowych do przewidywania aktywności biologicznej małych molekuł. Pracę doktorską wykonaną pod kierunkiem prof. dr hab. Aleksandra Kolla, obroniła z wyróżnieniem, a następnie podjęła staże naukowe w ośrodkach zagranicznych. Obecnie, jej zainteresowania naukowe skupiają się wokół badań zarówno nad małymi układami, jak i makroukładami o znaczeniu biologicznym. W swoich badaniach naukowych stosuje zaawansowane metody nowoczesnej chemii obliczeniowej, zwłaszcza metody dynamiki molekularnej.



 <https://orcid.org/0000-0001-6601-9124>

Dr hab. Jarosław J. Panek jest absolwentem Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego i jest tam zatrudniony jako adiunkt w Zakładzie Chemii Teoretycznej. W swej pracy doktorskiej (promotor: prof. dr hab. Zdzisław Latajka) zajmował się oddziaływaniem atomów glinu i galu z małymi cząsteczkami nieorganicznymi. Po odbyciu stażu naukowego w National Institute of Chemistry (Ljubljana, Słowenia) obecnie zajmuje się badaniem składowych energii oddziaływania oraz dynamiką układów makromolekularnych. W swojej rozprawie habilitacyjnej opisał strukturotwórczą rolę oddziaływań międzycząsteczkowych na przykładach szerokiego spektrum układów – od prostych dimerów typu amoniak – HCl po kompleksy białko – ligand.



 <https://orcid.org/0000-0002-2952-9739>

Dr Kacper Błaziak swoją pracę magisterską dotyczącą badań teoretycznych nad właściwościami molekularnymi pochodnych chinoliny wykonał na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, pod kierownictwem dr Anety Jezierskiej. Studia doktoranckie ukończył w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie, gdzie obronił z wyróżnieniem pracę doktorską pod kierunkiem prof. dr hab. Witolda Danikiewicza. Rozprawa doktorska dotyczyła badań teoretycznych oraz eksperymentalnych wykorzystujących techniki spektrometrii mas nad mechanizmami reakcji organicznych, w szczególności reakcji typu nukleofilowego podstawienia aromatycznego w nitroarenach (SNAr, SNArH). W latach 2016-2018 odbył staż zagraniczny na Uniwersytecie w Oslo w grupie prof. Einara Uggeruda. Obecnie, zatrudniony jest na stanowisku adiunkta na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. W swoich badaniach naukowych skupia się na wykorzystaniu nowoczesnych technik spektrometrycznych do identyfikacji produktów pośrednich oraz końcowych reakcji katalizowanych metalami. Dodatkowo, w celu dokładnego opisu mechanizmów badanych reakcji uzyskane parametry eksperymentalne weryfikuje na drodze teoretycznej, wykorzystując współczesne metody obliczeniowe.



 <https://orcid.org/0000-0003-4852-1254>

ABSTRACT

In the current article we would like to summarize our research shedding light onto properties of intramolecular hydrogen bonds present in *N*-oxide quinoline derivatives. The compounds for the current study were chosen to contain diverse types of hydrogen bonds. Therefore, in the current study we analyze three kinds of hydrogen bonding and their properties. It is well known, that the presence of intramolecular hydrogen bonds stabilizes conformations of molecules. Substituent effects (inductive and steric) influence the strength of the H-bonding as well as its features. Moreover, the intramolecular hydrogen bond in the studied *N*-oxides belongs to the family of resonance assisted hydrogen bonds (RAHB). Our short overview presents the summary of results obtained for twelve *N*-oxides of quinoline derivatives. Quantum-chemical simulations were performed on the basis of static models (classical DFT and MP2 approaches) as well as *ab initio* molecular dynamics (Car-Parrinello MD). The metadynamics method was applied to reproduce the maps of free energy for the motion of the bridged proton. The computations were performed in the gas and in the crystalline phases. Electronic ground state is a natural framework in which chemical compounds exist most of the time. However, in many chemical species we observe a spontaneous internal reorganization of their chemical bonds and atoms e.g. proton transfer phenomenon and the appearance of tautomeric forms already in the ground state. Therefore, it was interesting to investigate some *N*-oxides in the excited electron state knowing that they exhibit excited-state-induced proton transfer (ESIPT effect). At the end of the article we draw some conclusions related to the intramolecular H-bond properties present in the discussed *N*-oxides of quinoline derivatives.

Keywords: DFT, MP2, CPMD, intramolecular HB, *N*-oxides of quinoline derivatives

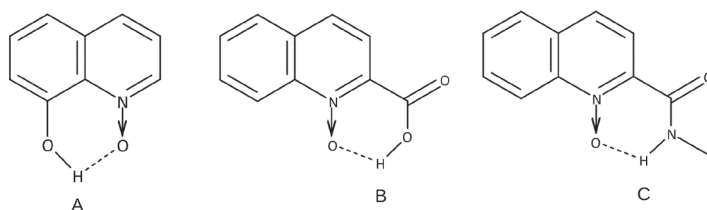
Słowa kluczowe: DFT, MP2, CPMD, wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe, *N*-tlenki pochodnych chinoliny

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

RAHB	– wiązanie wodorowe wspomagane rezonansem (ang. <i>Resonance Assisted Hydrogen Bond</i>)
DFT	– teoria funkcjonału gęstości (ang. <i>Density Functional Theory</i>)
MP2	– metoda rachunku zaburzeń drugiego rzędu Møllera-Plesseta (ang. <i>Møller-Plesset second order perturbation method</i>)
ESIPT	– wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie protonu w stanie wzbudzonym (ang. <i>excited-state-induced intramolecular proton transfer</i>)
WWW	– wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe (ang. <i>intramolecular hydrogen bond</i>)
AIM	– analiza gęstości elektronowej wg Badera – teoria “atomy w molekułach” (ang. <i>Atoms in Molecules theory</i>)
HOMA	– indeks aromatyczności (ang. <i>Harmonic Oscillator Model of Aromaticity</i>)
NMR	– spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (ang. <i>nuclear magnetic resonance</i>)
TD-DFT	– teoria funkcjonału gęstości zależna od czasu (ang. <i>Time Dependent-Density Functional Theory</i>)
2D PES	– dwuwymiarowe powierzchnie energii potencjalnej (ang. <i>two-dimensional potential energy surfaces</i>)
CPMD	– dynamika molekularna Cara-Parrinello (ang. <i>Car-Parrinello molecular dynamics</i>)
HB	– wiązanie wodorowe (ang. <i>hydrogen bond</i>)

WPROWADZENIE

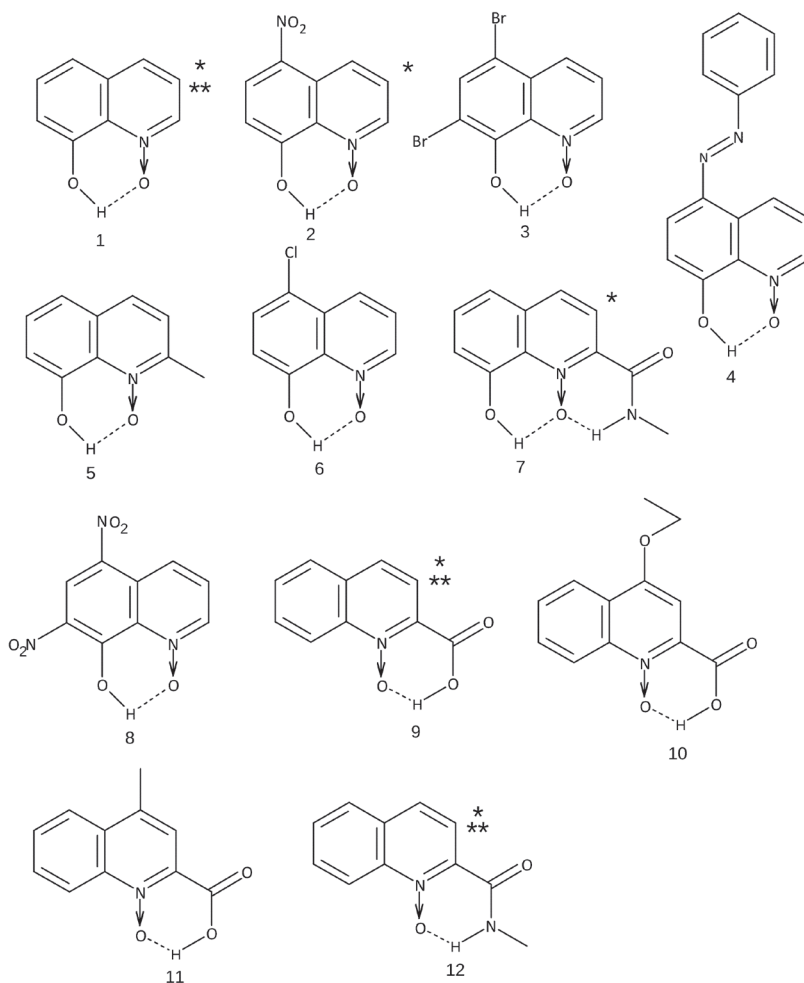
W obecnym artykule Autorzy chcieliby przybliżyć właściwości wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych obecnych w wybranych *N*-tlenkach pochodnych chinoliny [1, 2, 3, 4]. Związki do badań zostały wybrane tak, aby zawierały wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe typu O-H...O i N-H...O. Typy wiązań wodorowych występujących w badanych związkach zostały przedstawione na Rysunku 1.



Rysunek 1. Typy wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych występujących w omawianych *N*-tlenkach pochodnych chinoliny

Figure 1. Examples of intramolecular hydrogen bonds present in the discussed set of *N*-oxides of quinoline derivatives

Powszechnie wiadomo, że obecność wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych stabilizuje konformacje molekuł. Efekty podstawnikowe (indukcyjne i steryczne) wpływają na siłę wiązania wodorowego i jego właściwości [5, 6]. Ponadto, w analizowanych *N*-tlenkach wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe są wspomagane rezonansem – tzw. *resonance assisted hydrogen bond* (RAHB). W naszym krótkim przeglądzie przedstawimy rezultaty badań otrzymanych dla dwunastu *N*-tlenków pochodnych chinoliny, które zostały przedstawione na Rysunku 2.



Rysunek 2. Struktury molekularne omawianych *N*-tlenków pochodnych chinoliny. ---- – oznacza wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe; * – oznacza pochodne dla których wykonano analizy AIM; ** – oznacza pochodne dla których wykonano symulacje CPMD

Figure 2. Molecular structure of the discussed *N*-oxide quinoline derivatives. ---- – indicates the intramolecular hydrogen bond; * – indicates derivatives chosen for AIM analysis; ** – indicates derivatives chosen for CPMD simulations

Symulacje kwantowo-chemiczne zostały wykonane w oparciu o tzw. modele statyczne (klasyczna teoria DFT [7, 8] i metoda MP2 [9]), jak również z użyciem dynamiki molekularnej *ab initio* w formalizmie Cara i Parrinello [10]. Zastosowano również metodę metadynamiki [11] w celu odtworzenia powierzchni energii swobodnej ruchu protonu w mostkach wodorowych. Obliczenia były prowadzone w fazie gazowej, jak również w fazie krystalicznej. Elektronowy stan podstawowy jest stanem, w którym przez zdecydowaną większość czasu przebywają cząsteczki i w którym to stanie w molekułach potrafi pojawić się zjawisko spontanicznej

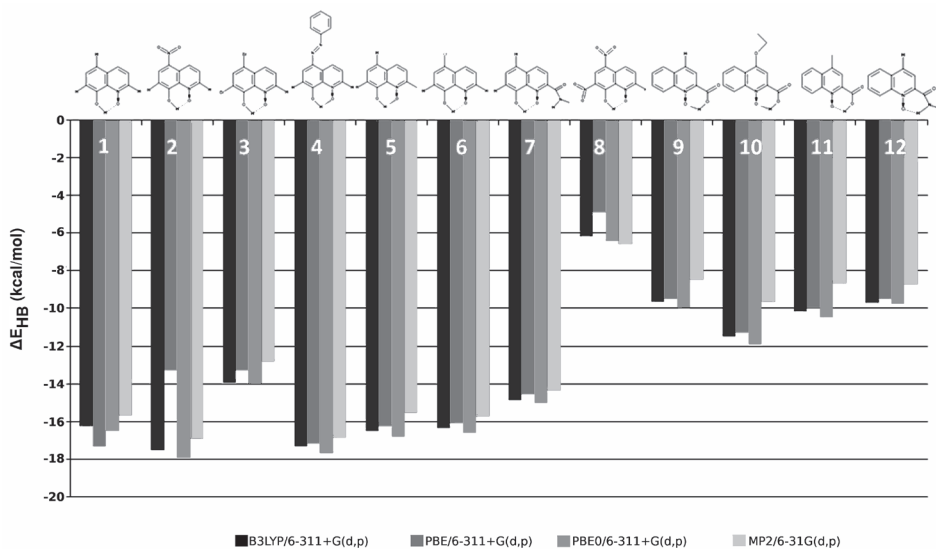
wewnętrznej reorganizacji wiązań chemicznych i położenia np. atomu wodoru w mostku wodorowym, co powoduje pojawienie się form tautomerycznych. Zbadanie właściwości wybranych molekuł w elektronowym stanie wzbudzonym było tym bardziej interesujące, że elektronowy stan wzbudzony może indukować przeniesienie protonu (mamy więc do czynienia z efektem ESIPT – *excited-state-induced intramolecular proton transfer*). Rezultaty badań kwantowo-chemicznych weryfikowane były w oparciu o dostępne literaturowe dane eksperymentalne. Artykuł zakończy krótkie podsumowanie właściwości wiązań wodorowych występujących w omawianych *N*-tlenkach pochodnych chinoliny.

1. ZASTOSOWANIE TEORII DFT I METODY MP2 W BADANIACH NAD WŁAŚCIWOŚCIAMI *N*-TLENKÓW POCHODNYCH CHINOLINY

Obecność wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego, a zwłaszcza mobilność protonu w mostku wodorowym, moduluje własności fizyko-chemiczne związków. Utworzenie się wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego skutkuje także powstaniem *quasi*-pierścienia, który powoduje reorganizację geometrii molekuly, struktury elektronowej, a także wprowadza nowe oddziaływania. Ciekawym zjawiskiem jest zwłaszcza przeniesienie się protonu ze strony donora na atom akceptora [5]. Przyjrzyjmy się teraz dokładniej *N*-tlenkom pochodnych chinoliny [12]. Obecność różnych podstawników w pierścieniu chinolinowym (Rys. 1) wpływa na aromatyczność badanych związków, jak również na właściwości WWW. Oszacowanie siły wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego jest zagadnieniem złożonym, o czym świadczy chociażby fakt mnogości proponowanych metod [13–15]. Siła WWW w omawianych pochodnych została oszacowana jako różnica energii pomiędzy konformerem „zamkniętym” a „otwartym”, co ilustruje poniższe równanie:

$$E_{\text{względna}} = E_{(\text{konformeru z WWW})} - E_{(\text{konformeru bez WWW})} \quad (1)$$

Uzyskano w ten sposób względną wartość energii oddziaływania, na podstawie której mogliśmy stwierdzić, że WWW obecne w analizowanej grupie związków, zaliczane są do silnych wiązań, bądź o średniej mocy. W sposób graficzny otrzymane wartości energii zostały przedstawione na Rysunku 3.

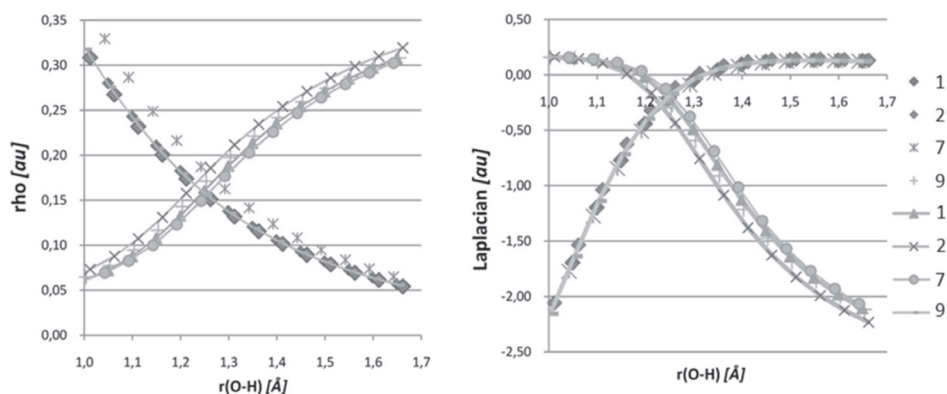


Rysunek 3. Oszacowanie siły wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego jako różnicy wartości energii dla konformeru tzw. „zamkniętego” (zawierającego WWW) i „otwartego” (bez WWW) na różnych poziomach obliczeniowych

Figure 3. The estimation of the intramolecular hydrogen bond strength on the basis of energy value differences between the “closed” (containing intramolecular hydrogen bond) and “open” (without intramolecular hydrogen bond) at various levels of theory

W celu oszacowania siły oddziaływania wewnątrzcząsteczkowego, optymalizacja geometrii omawianych pochodnych została wykonana dla fazy gazowej z zastosowaniem dwóch metod obliczeniowych: teorii funkcjonału gęstości (DFT) [7, 8] i rachunku zaburzeń drugiego rzędu Møllera-Plesseta (MP2) [9]. Symulacje były prowadzone z zastosowaniem trzech funkcjonałów (B3LYP, PBE i PBE0) [16–18] i bazy funkcyjnej typu triple-zeta z funkcjami dyfuzyjnymi i polaryzacyjnymi (6-311+G(d,p) [19]). W przypadku metody MP2 została zastosowana baza funkcyjna 6-31G(d,p). Zastosowane metody obliczeniowe w sposób poprawny odtworzyły parametry metryczne badanych związków. Jak pokazano na Rysunku 3, dla funkcjonałów hybrydowych B3LYP i PBE0 otrzymano zbliżone wartości energii wiązania wodorowego. Natomiast metoda MP2 i funkcjonał PBE (gradientowy) dały wartości energii odmienne od funkcjonałów hybrydowych. Warto zwrócić uwagę na związek 8, który ma, według oszacowania równaniem (1), najsłabsze WWW. Jest to jednak artefakt związany z powstaniem w formie „otwartej” słabego kontaktu protonu hydroksylowego z grupą nitrową, a co za tym idzie – obniżeniem energii formy „otwartej”. Prześledzenie ścieżki energetycznej przeniesienia protonu (czyli stworzenie profilu zmian energii potencjalnej w zależności od położenia protonu w mostku wodorowym) wykazało istnienie jednego minimum energetycznego dla wszystkich molekuł. Obecność tylko jednego minimum na powierzchni energii potencjalnej nie jest dużym zaskoczeniem, gdyż tego typu związki wykazują większą

aktywność w stanach wzbudzonych [20]. Najniższą wartość bariery energetycznej uzyskano dla pochodnej **8**, natomiast najwyższą dla związku **12**. Na podstawie uzyskanych rezultatów można stwierdzić, że spontaniczne przeniesienie protonu na stronę akceptora jest raczej mało prawdopodobne w podstawowym stanie elektronowym. Niemniej jednak proton w mostku wodorowym jest labilny, a zatem istnieje możliwość tzw. „krótkich kontaktów” protonu z atomem akceptorowym [12]. Analizy AIM [21] (dla związków **1**, **2**, **7** i **9**) i HOMA [22] zostały wykonane dla wybranych pochodnych *N*-tlenków chinoliny w celu prześledzenia zmian w strukturze geometrycznej, elektronowej i aromatyczności molekuł na skutek zmian położenia protonu w mostku wodorowym. Na Rysunku 4 zostały pokazane zmiany wartości gęstości elektronowej i jej Laplasjanu w zależności od położenia protonu w mostku wodorowym.

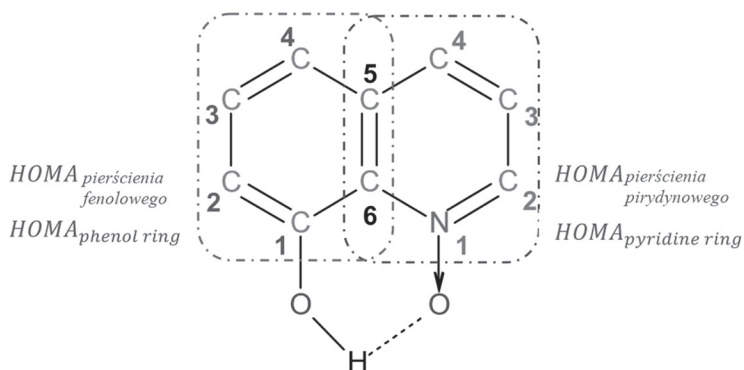


Rysunek 4. Zmiany gęstości elektronowej (lewy panel) i jej Laplasjanu (prawy panel) w punktach krytycznych wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego związków **1**, **2**, **7** i **9** w trakcie symulowanego przeniesienia protonu.

Figure 4. Changes of the electron density (left panel) and its Laplacian (right panel) at bond critical points of the intramolecular hydrogen bond for the **1**, **2**, **7** and **9** compounds during the simulated proton transfer

Analizując Rysunek 4 widzimy, że wartość gęstości elektronowej w punkcie krytycznym maleje, gdy mostkowy proton przesuwa się w stronę atomu akceptora (lewy panel). Odwrotną sytuację obserwujemy w przypadku Laplasjanu gęstości elektronowej (panel prawy). Obserwowane zmiany pokazują również, że początkowo obecne wiązanie kowalencyjne O-H wraz ze zmianą położenia protonu, przechodzi w wiązanie wodorowe O...H. Natomiast wiązanie wodorowe (H...O), wraz ze zbliżaniem się protonu do atomu akceptora zyskuje charakter wiązania kowalencyjnego. Zmiany charakteru wiązań są tak płynne, że nie jesteśmy w stanie zaobserwować zerwania wiązania O-H przy konkretnej odległości donor-proton. Wykonana analiza AIM wykazała ponadto, że obecność podstawników w pierścieniu chinolinowym nie wpływa znacząco na wartość gęstości elektronowej i jej Laplasjanu w czasie „wędrówki” protonu od donora do akceptora. W tym miejscu

warto zwrócić uwagę na pracę Koch i Popeliera [23], w której autorzy zaproponowali kryteria, jakie powinny być spełnione, abyśmy mieli pewność, że w badanych molekułach istnieją wiązania wodorowe. Powinniśmy jednak pamiętać, że kryteria te zostały zaproponowane w celu potwierdzenia obecności słabych wiązań wodorowych, takich jak np. C-H...O. W przypadku analizowanych molekuł kryteria zaproponowane przez Koch i Popeliera zostały spełnione, a nawet mogliśmy stwierdzić, że mamy do czynienia z silnymi wewnątrzcząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi wspomagany rezonansem [12]. Zmiany położenia protonu w mostku wodorowym pociągają za sobą również zmiany w aromatyczności pierścieni. W celu prześledzenia i oszacowania wielkości tych zmian została wykonana analiza HOMA [22]. Na Rysunku 5 została przedstawiona numeracja atomów pierścieni fenolowego i pirydynowego zastosowana w trakcie liczenia wartości indeksu aromatyczności dla omawianych 12 pochodnych.

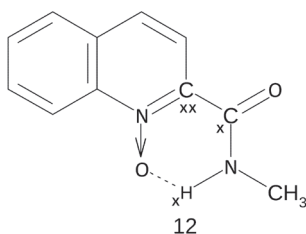


Rysunek 5. Struktura molekularna *N*-tenuin 8-hydroksychinoliny z nomenklaturą pierścieni aromatycznych użytą w analizie HOMA

Figure 5. Structure of 8-hydroxyquinoline *N*-oxide with aromatic rings indications used in HOMA analysis.

Zmiany wartości indeksu aromatyczności HOMA w pierścieniu fenolowym i pirydynowym jako rezultat zmiany położenia protonu w mostku wodorowym zależą od rodzaju wiązania wodorowego i możemy je podzielić na dwie grupy. Jedną grupę tworzą pochodne od **1** do **8**, a drugą od **9** do **12**. W przypadku pierwszej grupy, „odejście” protonu od atomu donora (usytuowanego po stronie pierścienia fenolowego) skutkuje dużym obniżeniem aromatyczności. Na tej podstawie łatwiej jest też zrozumieć, dlaczego w analizowanych związkach nie zachodzi spontaniczne przeniesienie protonu w podstawowym stanie elektronowym. Konkludując, możemy powiedzieć, że duża utrata aromatyczności jest połączona z utworzeniem się struktur rezonansowych, czyli następuje stabilizacja poprzez rezonans. Jednakże, utrata aromatyczności przez pierścień fenolowy jest częściowo rekompensowana wzrostem aromatyczności w pierścieniu pirydynowym, ale do momentu uzyskania stanu przejściowego (czyli protonu pośrodku mostka). Tendencję malejącą obserwujemy znowu wraz z przesuwaniem się protonu w stronę atomu akceptora. Otrzymane

wyniki wskazują również, że kiedy proton znajduje się pośrodku mostka wodowego występuje najsilniejsze sprzężenie pomiędzy pierścieniami aromatycznymi, a pierścieniem *quasi*-aromatycznym. Siła otrzymanego sprzężenia maleje, kiedy proton przesuwa się w kierunku atomu donora lub akceptora. Inna sytuacja istnieje dla związków **9-12**. Jak wynika z Rysunku 2, pierścień aromatyczny zbudowany z atomów węgla, nie ma właściwości donorowo-akceptorowych i nie bierze udziału w utworzeniu WWW. A zatem zmiany aromatyczności tego pierścienia są małe (mniejsze niż ± 0.015 według indeksu HOMA). W przypadku pierścienia pirydynowego obserwujemy monotoniczny wzrost aromatyczności wraz ze zmianą położenia protonu w mostku wodowym. Właściwościom wiązania wodowego typu C przyjrzelśmy się również od strony spektralnej. Dla pochodnej **12**-tej zostały wykonane symulacje w oparciu o modele statyczne i wyznaczone wartości przesunięć chemicznych najbardziej reprezentatywnych atomów na kilku poziomach obliczeń w ramach teorii DFT (Rys. 6, Tab. 1) [24]. Związek wybrany do badań posiada WWW wspomagane rezonansem (RAHB). Zmierzona eksperymentalnie [25] odległość N...O wynosi 2.598 Å i wskazuje, że obecne w cząsteczce wiązanie wodowe może być zaklasyfikowane jako silne (należy jednak pamiętać, że jest ono słabsze w porównaniu do wiązań typu O-H...O [26]). Następnie policzone wartości przesunięć chemicznych dla protonu mostkowego i dwóch atomów węgla *quasi*-pierścienia zostały porównane z danymi eksperymentalnymi [25].



Rysunek 6. Struktura molekularna pochodnej N-tlenku chinoliny dla której wykonano obliczenia NMR. x – oznacza atomy dla których policzono przesunięcia chemiczne

Figure 6. Molecular structure of quinoline N-oxide derivative used in NMR simulations. x – indicates atoms significant in the chemical shifts computations

Tabela 1. Porównanie wartości przesunięć chemicznych eksperymentalnych [25] i obliczonych związku **12**
Table 1. Comparison of experimental [25] and computed chemical shifts for the compound **12**

Eksperymentalne wartości przesunięć chemicznych [Ref. 25]	Cxx (ppm)	Cx (ppm)	Hx (ppm)
		137,5	162,1
Poziom obliczeń			
B3LYP/6-311++G(d,p)	145,87	166,16	10,93
B3LYP/6-311++G(2d,2p)	145,44	166,22	11,29
B3LYP/6-311++G(3df,3pd)	146,27	167,24	11,61
B3LYP-D3/6-311++G(d,p)	146,00	166,25	10,87
B3LYP-D3/6-311++G(2d,2p)	145,58	166,31	11,24

Eksperymentalne wartości przesunięć chemicznych [Ref. 25]	Cxx (ppm)	Cx (ppm)	Hx (ppm)
		137,5	162,1
B3LYP-D3/6-311++G(3df,3pd)	146,40	167,31	11,55
PBE/6-311++G(d,p)	140,37	160,17	11,27
PBE/6-311++G(2d,2p)	140,09	160,24	11,65
PBE/6-311++G(3df,3pd)	141,11	161,64	11,96
PBE-D3/6-311++G(d,p)	140,07	161,10	11,24
PBE-D3/6-311++G(2d,2p)	139,81	161,20	11,66
PBE-D3/6-311++G(3df,3pd)	140,82	162,46	11,97
wB97xD/6-311++G(d,p)	144,93	165,47	10,98
wB97xD/6-311++G(2d,2p)	144,42	165,57	11,34
wB97xD/6-311++G(3df,3pd)	145,4	166,67	11,64

Jak wynika z Tabeli 1 wszystkie zastosowane funkcjonały i bazy funkcyjne w sposób poprawny odtworzyły wartości przesunięć chemicznych. Widać to zwłaszcza w przypadku atomu wodoru. Natomiast w przypadku atomów węgla C_x i C_{xx} , wartości najbardziej zbliżone do eksperymentalnych otrzymano dla funkcjonału PBE i PBE-D3. W przypadku atomu węgla C_{xx} wartość przesunięcia chemicznego korespondująca najlepiej z danymi eksperymentalnymi została otrzymana dla PBE-D3/6-311++G(2d,2p). W przypadku atomu węgla C_x najbardziej zbliżone wartości przesunięć chemicznych do eksperymentalnych, otrzymano jako rezultat obliczeń PBE-D3/6-311++G(3df,3pd). Jak już wspomnieliśmy, w pochodnych *N*-tlenków chinoliny obserwujemy wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie protonu w stanie wzbudzonym (ESIPT). Dla omawianych pochodnych oznaczonych na Rysunku 1 jako **1**, **2**, **7**, **9** i **12** zostały wykonane symulacje w stanie wzbudzonym. Zastosowano w tym celu teorię funkcjonału gęstości zależną od czasu (obliczenia TD-DFT), funkcjonał PBE i bazę funkcyjną def2-TZVP. Pochodne do badań zostały wybrane w taki sposób, aby:

- i) reprezentowały trzy typy wiązań wodorowych (Rys. 1) obecne w omawianej grupie 12 pochodnych *N*-tlenków chinoliny (związki 1, 9 i 12);
- ii) zawierały elektronodonorowe podstawniki (związek 2)
- iii) zawierały różne typy wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych (związek 7).

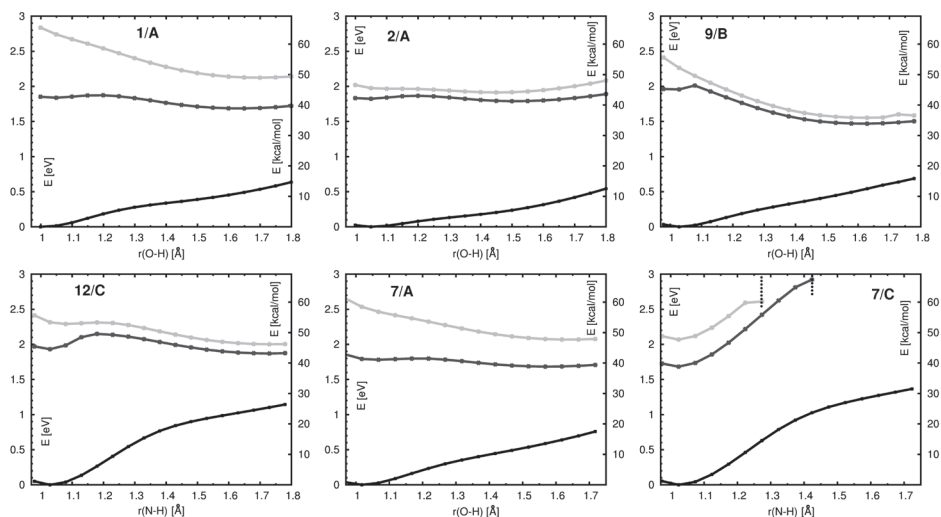
Otrzymane wartości energii przejścia z $S_0 \rightarrow S_1$ zostały zestawione w Tabeli 2. Jak pokazano, otrzymane energie są raczej w wąskim zakresie od 2.79 do 3.00 eV. Związek **1** został potraktowany jako związek referencyjny. Najniższe energie zostały otrzymane dla związków **7** i **12**. Związki te zawierają grupę amidową połączoną z pierścieniami aromatycznymi. Podobnie można wyjaśnić wartość energii przejścia w związku **9**, który zawiera grupę karboksylową. Wartość energii przejścia dla tego związku wynosi 2.90 eV. W związku **2** pierścień fenolowy został podstawiony grupą nitrową, co dało energię przejścia 2.95 eV. Tak więc widzimy, że podstawienie grupą nitrową miało najmniejszy wpływ na wartość energii przejścia. Jednak, jak pokazano w Tabeli 2, obecność grupy nitrowej spowodowała duże zmiany w obliczonym

przesunięciu Stokesa. Dla związków **9** i **12**, w których występują WWW typu B i C wartość przesunięcia Stokesa jest największa.

Tabela 2. Rezultaty obliczeń TD-DFT (na poziomie obliczeniowym PBE/def2-TZVP z przybliżeniem Tamm-Dancoff'a). Energie przejścia $S_0 \rightarrow S_1$ i $S_0 \rightarrow T_1$ oraz oszacowane przesunięcia Stokesa dla związków **1**, **2**, **7**, **9** i **12**

Table 2. Results of the TD-DFT simulations (at the PBE/def2-TZVP within Tamm-Dancoff approximation). Vertical excitation energies for the $S_0 \rightarrow S_1$ and $S_0 \rightarrow T_1$ transitions and estimated Stokes shifts in molecules of **1**, **2**, **7**, **9** and **12**

Związek	$S_0 \rightarrow T_1$ [eV]	$S_0 \rightarrow S_1$ [eV]	Przesunięcie Stokesa [cm ⁻¹]
1	2,02	3,00	17800
2	1,96	2,95	10600
7	1,99	2,79	17900
9	2,17	2,90	19200
12	2,14	2,83	19000

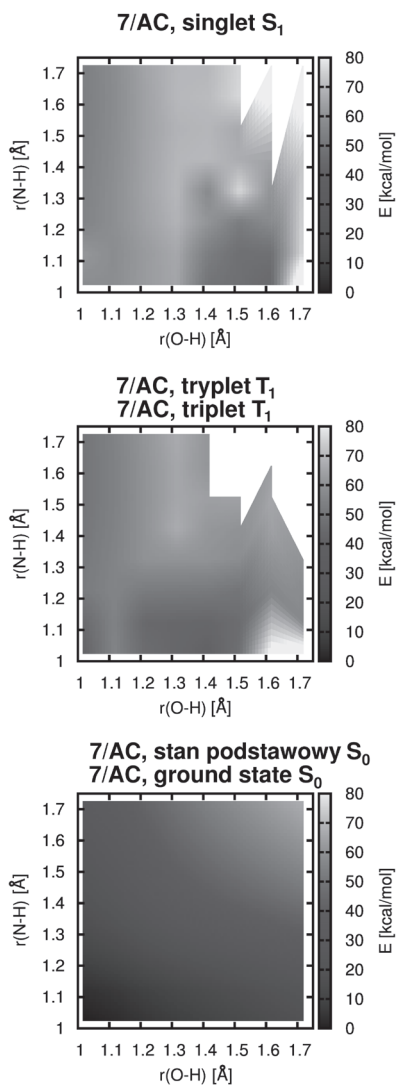


Rysunek 7. Powierzchnie energii potencjalnej dla ruchu proton w mostkach wodorowych związków **1**, **2**, **7**, **9** i **12**. Czarna linia – stan podstawowy S_0 , ciemnoszara – stan wzbudzony trypletowy T_1 , jasnoszara – singletowy S_1 . Typ wiązania wodorowego według Rysunku 1 oznaczono literowo. Dla mostka **7/C** przerywaną linią zaznaczono dysocjację wiązania N-O. Rys. na podstawie [12] za zgodą AIP

Figure 7. Potential energy surfaces for the proton motion in the hydrogen bridges of the compounds **1**, **2**, **7**, **9** and **12**. Black line – ground state S_0 , dark grey – triplet T_1 , light grey – singlet S_1 . The kind of the hydrogen bond is indicated according to the Figure 1. For the **7/C** bridge, dotted lines indicate points of the N-O bond breaking. Figure adapted from [12] with permission of AIP

Jak pokazano na Rysunku 7, we wszystkich analizowanych pochodnych *N*-tlenków chinoliny obserwuje się występowanie zjawiska ES IPT w stanie singletowym S_1 . Z przeprowadzonych obliczeń wynika, że związki te w stanie S_1 posiadają bardzo

niską, bądź też nie posiadają bariery energetycznej. Spośród badanych *N*-tlenków, związki **1** i **9** posiadają najgłębsze minimum energetyczne po stronie atomu akceptora w stanie S_1 . W przypadku związku **2** powierzchnia energii potencjalnej jest płaska, co skutkuje silną delokalizacją protonu w mostku wodorowym. Związek **12** jest najmniej podatny na zjawisko ESIPT, co wynika z faktu, że WWW jest typu N-H...O, a nie O-H...O jak w przypadku pozostałych molekuł.



Rysunek 8. 2D PES dla ruchu protonu w dwóch mostkach wodorowych (typu A i C) związku 7 w stanie podstawowym i pierwszych wzbudzonych: singletowym i trypletowym. Białe obszary oznaczają rejon rozpadu cząsteczki (dysocjacji wiązania N-O)

Figure 8. 2D PES for the proton motion in the two hydrogen bridges (type A and C) of the compound 7 in the ground state, the first triplet and singlet excited states. Empty spaces in the excited state PES denote regions of molecule break-up (dissociation of the N-O bond)

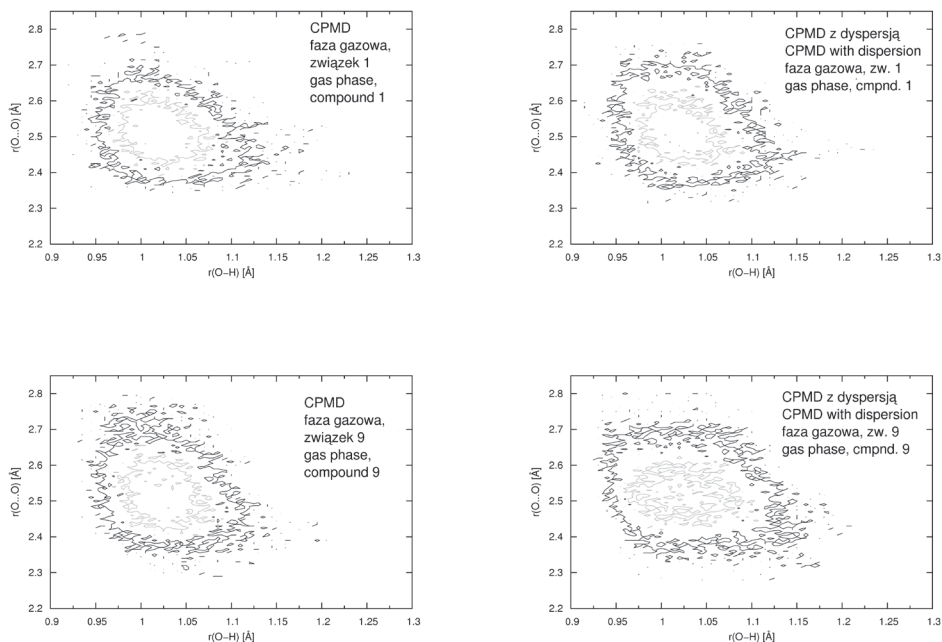
Interesujący jest związek 7, który zawiera dwa (konkurujące ze sobą) WWW typu A i C. Jak wynika z wykonanych symulacji, za obecność efektu ESIPT odpowiada obecność WWW typu A. W przypadku próby przeniesienia protonu w obrębie wiązania typu C obserwujemy fotolizę cząsteczki: dysocjację wiązania N-O, a także rozerwanie wiązań wodorowych z uwolnieniem atomów wodoru i utworzeniem cząsteczki wody. W sposób graficzny, opisane powyżej własności związku 7 zostały zilustrowane na Rysunku 8.

2. ZASTOSOWANIE METODY CPMD W BADANIACH WŁAŚCIWOŚCI DYNAMICZNYCH WEWNĄTRZCZĄSTECzkOWYCH WIĄZAŃ WODOROWYCH W WYBRANYCH N-TLENKACH POCHODNYCH CHINOLINY

Symulacje metodą Cara i Parrinello [10] dla trzech wybranych pochodnych N-tlenków chinoliny (Rysunek 2) zostały wykonane w dwóch stanach skupienia:

- i) w fazie gazowej
- ii) w fazie krystalicznej

Wykonywanie symulacji w różnych stanach skupienia jest cennym źródłem wiedzy o np. wpływie otoczenia na parametry fizyko-chemiczne badanych układów, w naszym przypadku na właściwości WWW. Symulacje metodami dynamiki *ab initio* pozwalają nie tylko na śledzenie ewolucji parametrów metrycznych układu w funkcji czasu, ale także struktury elektronowej i właściwości spektroskopowych. Zastosowana metoda opisuje jądra atomowe w sposób klasyczny, natomiast skwantowana jest struktura elektronowa, co pozwala na prześledzenie ścieżki reakcji przeniesienia protonu, jak ma to miejsce w omawianych pochodnych [27, 24]. W naszych badaniach skupiliśmy się przede wszystkim na analizach zmian parametrów metrycznych, zwłaszcza WWW w funkcji czasu, w skali pikosekundowej. Drugim elementem badań było odtworzenie właściwości spektroskopowych badanych związków, poprzez symulację widm mocy i porównanie ich z danymi eksperymentalnymi [2, 3, 28] – rezultaty tych badań znaleźć można w pracach [27, 24]. W tym rozdziale skupimy się przede wszystkim na omówieniu wyników symulacji CPMD dla związków oznaczonych jako 1 i 9 na Rysunku 2. W celu uwzględnienia słabych oddziaływań i ich wpływu na właściwości WWW, symulacje były wykonywane z poprawkami dyspersyjnymi zaproponowanymi przez Stefana Grimme [29], jak również bez ich uwzględnienia. Na Rysunku 9 zostały przedstawione rozkłady gęstości prawdopodobieństwa dla odległości O-H i O...O badanych mostków wodorowych w molekułach izolowanych.

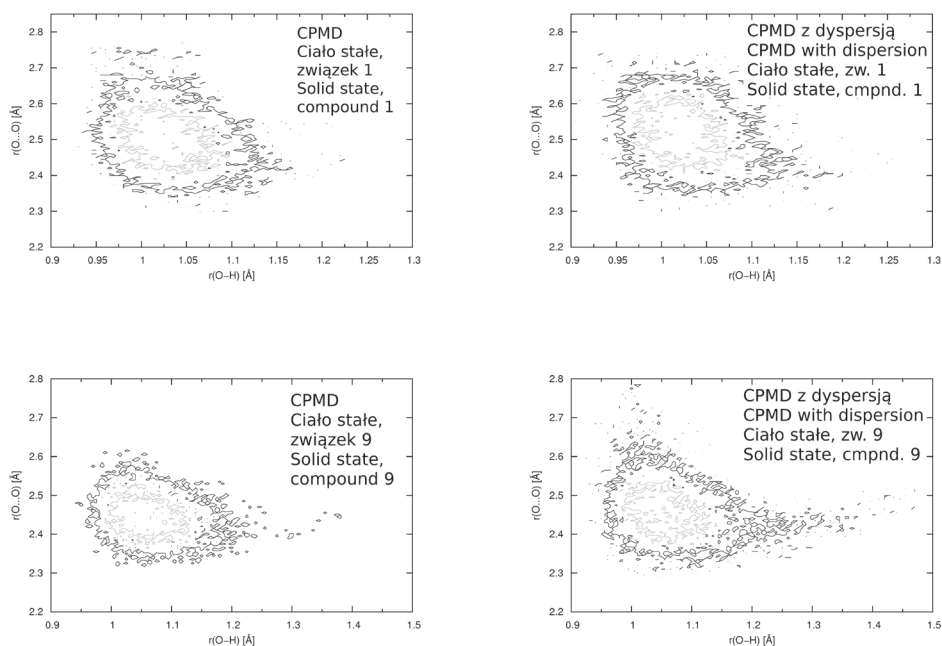


Rysunek 9. Rozkład gęstości prawdopodobieństwa dla odległości O-H i O...O uzyskany jako wynik symulacji w fazie gazowej dla N-tlenku 8-hydroksychinoliny (**1**) i N-tlenku 2-karboksychinoliny (**9**) – lewy panel: symulacje dla FPMD, prawy panel: symulacje z uwzględnieniem poprawek dyspersyjnych według S. Grimme’go. Wartości izokonturów: wewnętrzny -15 \AA^{-2} ; zewnętrzny -5 \AA^{-2} . Rysunek na podstawie [27] za zgodą Springer Nature

Figure 9. Joint probability density for the O-H and O...O distances obtained as a result of gas phase simulations of 8-hydroxyquinoline N-oxide (**1**) and 2-carboxyquinoline N-oxide (**9**) within classical nuclear dynamics (FPMD) (left panel) and within inclusion of dispersion effects according to S. Grimme (right panel). Probability density isocontours: inner -15 \AA^{-2} ; outer -5 \AA^{-2} . Figure adapted from [27] with permission of Springer Nature

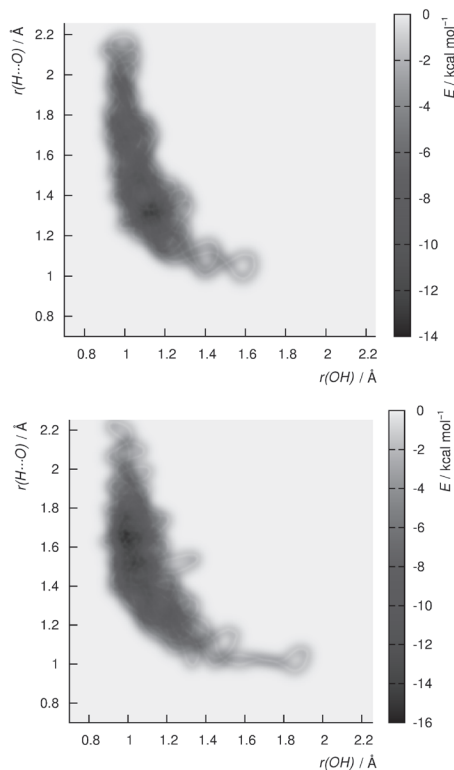
W przypadku obu analizowanych związków proton jest zlokalizowany po stronie atomu donora. W elektronowym stanie podstawowym i w kilkunastopikosekundowej skali symulacji nie zaobserwowaliśmy zjawiska przeniesienia protonu (co jest również zgodne z naszymi oczekiwaniami, gdyż analizując otoczenie chemiczne atomu akceptora – zwłaszcza uwzględniając teorię kwasów i zasad Lewisa, zauważyć można że konieczna jest modyfikacja otoczenia chemicznego atomu akceptora poprzez wprowadzenie odpowiednich podstawników). W przypadku związku **1**, proton w mostku wodorowym jest bardziej labilny, gdyż zaobserwowaliśmy krótkie „kontakty” z atomem akceptorowym. Oba badane wiązania wodorowe zostały zakwalifikowane jako silne według pomiarów krystalograficznych. Dla związku **1** zmierzona eksperymentalnie odległość O...O wynosi 2.477 \AA [30], natomiast dla związku **9** jest ona równa 2.435 \AA [31]. Porównując rezultaty symulacji wykonanych z uwzględnieniem słabych oddziaływań z wynikami symulacji, gdzie takie oddziaływania nie zostały uwzględnione, nie obserwujemy znaczących różnic. W przypadku

uwzględnienia słabych oddziaływań, widzimy, że w związku **1** skróceniu uległa odległość O...O, natomiast długość wiązania O-H nie uległa znaczącym zmianom. W przypadku związku **9**, skróceniu uległa odległość O...O, natomiast wiązanie O-H zostało wydłużone w porównaniu do rezultatów symulacji, gdzie poprawki Grimme'go nie zostały uwzględnione. Obserwowane różnice w dynamice mostków wodorowych wynikają najprawdopodobniej z budowy chemicznej analizowanych związków. Analizując Rysunek 2 stwierdzimy, że WWW w związku pierwszym jest dość „sztywne”, gdyż utworzony *quasi*-pierścień znajduje się pomiędzy pierścieniami aromatycznymi. W przypadku związku **9**, WWW zostało utworzone przez grupę karboksylową i wiązanie N→O, a zatem nie jest ono „usztynwione” bezpośrednio przez pierścienie aromatyczne (lecz może być usztynwione przez efekt RAHB, obecny też w **1**). Symulacje w fazie krystalicznej pozwoliły nam na przeanalizowanie wpływu otoczenia i międzycząsteczkowych oddziaływań na właściwości WWW. Na Rysunku 10 zostały przedstawione rezultaty tych symulacji.



Rysunek 10. Rozkład gęstości prawdopodobieństwa dla odległości O-H i O...O uzyskany jako wynik symulacji w fazie krystalicznej dla *N*-tlenku 8-hydroksychinolini (**1**) i *N*-tlenku 2-karboksychinolini (**9**) – lewy panel: symulacje FPMD, prawy panel: symulacje z uwzględnieniem poprawek dyspersyjnych. Wartości izokonturów: wewnętrzny -15 \AA^{-2} ; zewnętrzny -5 \AA^{-2} . Rysunek na podstawie [27] za zgodą Springer Nature

Figure 10. Joint probability density for the O-H and O...O distances obtained as a result of the crystalline phase simulations of 8-hydroxyquinoline N-oxide (**1**) and 2-carboxyquinoline N-oxide (**9**) within classical nuclear dynamics (FPMD) (left panel) and within inclusion of dispersion effects (right panel). Probability density isocontours: inner— 15 \AA^{-2} ; outer— 5 \AA^{-2} . Figure adapted from [27] with permission of Springer Nature



Rysunek 11. Powierzchnie energii swobodnej wyznaczone metodą metadynamiki opartej na przebiegach CPMD w fazie gazowej. Panel górny – związek **1**, panel dolny – związek **9**. Rysunek na podstawie [27] za zgodą Springer Nature

Figure 11. Free energy surfaces reproduced by the CPMD-based metadynamics methods in the gas phase. Compound **1** – top graph, compound **9** – bottom graph. Figure adapted from [27] with permission of Springer Nature

Symulacje CPMD w fazie krystalicznej wykazały, że właściwości dynamiczne mostka wodorowego, w przypadku związku **1** nie zależą w znaczący sposób od obecności, bądź też braku otoczenia chemicznego. W czasie 12 ps symulacji CPMD widoczne były tylko krótkie „kontakty” protonu z atomem akceptorowym. Natomiast porównując Rysunki 9 i 10, widzimy, że w fazie krystalicznej efekty dyspersyjne mają wpływ na dynamikę mostka wodorowego. Zauważyć możemy nieznaczne skrócenie odległości międzyatomowej O...O, natomiast widoczne jest wydłużenie wiązania O-H. Natomiast w przypadku związku **9**, w czasie trwania symulacji CPMD zostało zaobserwowanych wiele krótkich „kontaktów” protonu z atomem akceptora. Proton jest zlokalizowany po stronie donora, ale jest bardziej labilny, niż w związku **1**. Również w przypadku związku **9**, uwzględnienie dyspersji spowodowało zmiany w parametrach metrycznych atomów tworzących mostek wodorowy. Zwłaszcza jest to widoczne dla wiązania O-H, które zostało znacznie wydłużone. Uwzględnienie efektów dyspersyjnych w czasie symulacji w fazie krystalicznej, wskazało na

większą delokalizację protonu w obu analizowanych mostkach wodorowych. Dla omawianych molekuł **1** i **9**, wykonaliśmy również symulacje metodą metadynamiki [11]. W rezultacie otrzymaliśmy 2D mapy profili energii swobodnej (Rys. 11). Jako zmienne kolektywne wybraliśmy do obliczeń $r(\text{O-H})$ i $r(\text{H}\dots\text{O})$, a zatem odległości donor-proton i proton-akceptor w mostku wodorowym. Jak wynika z Rysunku 11, w obu związkach zaobserwować można krótkotrwałe przeniesienia protonu na stronę atomu akceptora, co związane jest z utratą energii swobodnej o około 6-8 kcal/mol. W przypadku związku **1** bariera energetyczna wynosi 14 kcal/mol, natomiast dla związku **9**, otrzymaliśmy wartość 16 kcal/mol. Zastosowanie metody metadynamiki pozwoliło na dokładniejszy opis profili energii swobodnej związków o wyższych barierach energetycznych i jest to niewątpliwa przewaga tej metody nad dynamiką CPMD, która próbuje okolice przestrzeni fazowej dostępne „termicznie” i nie jest zdolna do efektywnego przekraczania wysokich barier energetycznych.

W przypadku związku **12**, nie zaobserwowano znaczących różnic w dynamice mostka wodorowego, porównując rezultaty symulacji wykonanych w fazie gazowej i krystalicznej [24]. Uwzględnienie dyspersji również nie wpłynęło w znaczący sposób na parametry metryczne mostka wodorowego. W czasie trwania symulacji CPMD w fazie gazowej, odległość pomiędzy atomami N...O zawierała się w przedziale 2.45 Å-2.9 Å. Długość wiązania N-H, nie zmieniała się natomiast w sposób znaczący i oscylowała pomiędzy 0.95 Å a 1.11 Å. Jako rezultat symulacji w fazie krystalicznej otrzymano dla odległości międzyatomowej N...O wartości zawierające się w przedziale od 2.45 Å a 2.85 Å. Natomiast długość wiązania N-H oscylowała w zakresie od 0.96 Å do 1.12 Å.

PODSUMOWANIE

W niniejszym artykule przedstawiliśmy pokrótce rezultaty naszych badań nad *N*-tlenkami pochodnych chinoliny. Uwzględniono dwanaście struktur o trzech typach wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego. Statyczne metody obliczeniowe (rachunek zaburzeń MP2, teoria DFT) umożliwiły oszacowanie energii WWW, przy czym dla niektórych podstawionych pochodnych widoczne są ograniczenia metody porównującej konformer „otwarty” i „zamknięty”. Zaobserwowano zróżnicowanie zmienności aromatyczności (według indeksu HOMA) przy przeniesieniu protonu w zależności od rodzaju pierścienia i od typu WWW. Zastosowane poziomy obliczeniowe dobrze oddają parametry NMR, w tym odekranowanie protonów mostkowych. Obliczenia TD-DFT dla stanów wzbudzonych pokazały częste występowanie zjawiska ESİPT w badanych pochodnych. Natomiast dopiero rezultaty symulacji metodami dynamiki molekularnej Cara-Parrinello oraz metadynamiki pokazały, że mimo braku zjawisk przeniesienia protonu w podstawowym stanie elektronowym stopień delokalizacji protonu jest zróżnicowany w opisywanym zbiorze związków. Wyniki badań obliczeniowych pokazały, że *N*-tlenki pochodnych

chinoliny to związki ciekawe z punktu widzenia badań wiązania wodorowego, także w elektronowych stanach wzbudzonych.

PODZIĘKOWANIA

A.J. i J.J.P. pragną podziękować Narodowemu Centrum Nauki (NCN) za wsparcie finansowe badań w ramach grantu o numerze UMO-2011/03/B/ST4/00699. A.J. i J.J.P. pragną również podziękować centrom obliczeniowym: Wrocławskiemu Centrum Sieciowo-Superkomputerowemu (WCSS), Akademickiemu Centrum Komputerowemu CYFRONET w Krakowie, Centrum Informatycznemu Trójmiejskiej Akademickiej Sieci Komputerowej (TASK) oraz Interdyscyplinarnemu Centrum Modelowania Matematycznego i Komputerowego (ICM) w Warszawie za czas obliczeniowy, a także archiwizację danych i wszelką pomoc w trakcie wykonywanych obliczeń.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] T. Dziembowska, Z. Rozwadowski, P.E. Hansen, *J. Mol. Struct.*, 1997, **189-199**, 436.
- [2] T. Dziembowska, M. Szafran, E. Jagodzińska, I. Natkaniec, A. Pawlukoć, J. S. Kwiatkowski, J. Baran, *Spectrochim. Acta Part A*, 2003, **59**, 2175.
- [3] J. Spanget-Larsen, B.K.V. Hansen, P.E. Hansen, *Chem. Phys.*, 2011, **389**, 107.
- [4] P.E. Hansen, J. Spanget-Larsen, *J. Mol. Struct.*, 2012, **1018**, 8.
- [5] L. Sobczyk, S. J. Grabowski, T.M. Krygowski, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 3513.
- [6] T.M. Krygowski, H. Szatyłowicz, O.A. Stasyuk, J. Dominikowska, M. Palusiak, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 6383.
- [7] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.*, 1964, **136**, B864.
- [8] W. Kohn, L.J. Sham, *Phys. Rev.*, 1965, **140**, A1133.
- [9] A. Møller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.*, 1934, **46**, 618.
- [10] R. Car, M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.*, 1985, **55**, 2471.
- [11] A. Laio A.M. Parrinello, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, **99**, 12562.
- [12] K. Błaziak, J.J. Panek, A. Jezierska, *J. Chem. Phys.*, 2015, **143**, 034301.
- [13] M. Jabłoński, A. Kaczmarek, A.J. Sadlej, *J. Phys. Chem. A*, 2006, **110**, 10890.
- [14] K. Wendler, J. Thar, S. Zahn, B. Kirchner, *J. Phys. Chem. A*, 2010, **114**, 9529.
- [15] C.-L. Sun, C.-S. Wang, *J. Mol. Struct. Theochem.*, 2010, **956**, 38.
- [16] A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 5648.
- [17] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B*, 1988, **37**, 785.
- [18] J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.*, 1996, **77**, 3865.
- [19] R. Krishnan, J.S. Binkley, R. Seeger, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 1980, **72**, 650.
- [20] F.R. Stermitz, C.C. Wei, C.M. O'Donnell, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 2745.
- [21] R.F.W. Bader, *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*, Clarendon, Oxford 1990.
- [22] J. Kruszewski, T.M. Krygowski, *Tetrahedron Lett.*, 1972, **13**, 3839.
- [23] U. Koch, P.L.A. Popelier, *J. Phys. Chem.*, 1995, **99**, 9747.
- [24] A. Jezierska, *J. Mol. Model.*, 2015, **21**, 47.

-
- [25] R. Kamiński, W. Schilf, O. Cmoch, T. Dziembowska, K. Woźniak, *J. Phys. Org. Chem.*, 2009, **22**, 857.
- [26] A. Jezierska, J.J. Panek, A. Koll, *Chem. Phys. Chem.*, 2008, **9**, 839.
- [27] J.J. Panek, K. Błaziak, A. Jezierska, *Struct. Chem.*, 2016, **27**, 65.
- [28] T. Dziembowska, M. Szafran, *Rocz. Chem. Ann. Soc. Chim. Polonarum*, 1974, **48**, 1687.
- [29] S. Grimme, *J. Comput. Chem.*, 2006, **27**, 1787.
- [30] R. Desiderato, J.C. Terry, G.R. Freeman, H.A. Levy, *Acta Cryst.*, 1971, **27**, 2443.
- [31] T. Steiner, A.M.M. Schreurs, M. Lutz, J. Kroon, *Acta Cryst. C*, 2000, **56**, 577.

Praca wpłynęła do Redakcji 1 lutego 2019 roku

