

ИЗСЛЕДВАНЕ НА САЛИЦИЛАЛДЕХИД АРОИЛ ХИДРАЗОНИ.  
I. ЕЛЕКТРОСТАТИЧНИ ПОТЕНЦИАЛИ НА СЪЕДИНЕНИЯТА КАТО МЯРКА  
ЗА ТЯХНАТА РЕАКТИВОСПОСОБНОСТ

Н. Халачев, Р. Янкова, Ст. Манолов, Б. Николова-Младенова\*, Д. Иванов\*  
\*Медицински университет, Фармацевтичен факултет – София

STUDY ON SALICYLALDEHYD AROYL HYDRAZONES.  
I. ELECTROSTATIC POTENTIALS AS A MESURE OF THEIR REACTIVITY

N. Halachev, R. Iankova, St. Manolov, B. Nikolova-Mladenova\*, D. Ivanov\*  
E-mail: nhalachev@btu.bg

ABSTRACT

*The electrostatic potentials of some salicylaldehyd aroyl hydrazones were calculated with the Density functional theory at the B3LYP level and 6-31G(d) basis set. It was found that the compounds are more capable to coordinate with the metal ions in their deprotonated forms.*

**Key words:** salicylaldehyd aroyl hydrazones, electrostatic potentials, density functional theory

ВЪВЕДЕНИЕ

Салицилалдехид бензоил хидразонът (*I*) и подобни на него производни се изследват напоследък в качеството им на активни хелатообразуващи съединения с йоните на преходните метали. Образуването на подобни съединения е важен от биохимична гледна точка процес както за транспортирането и усвояването на металните йони, така и за тяхното извеждане от организма в случаи на излишък. Самият салицилалдехид бензоил хидразон е синтезиран и изследван като алтернатива на лекарствена форма за свързване и извеждане от организма както на Fe(II), така и Fe(III), излишък от които може да се появи в резултат на лечение на анемия с някои фармацевтични препарати [1, 2, 3].

Съединенията представляват полидентатни лиганди, които в зависимост от рН на средата съществуват под формата на различни прототропни частици и изследването на техните реакционни свойства може да предскаже предпочитаните места за протониране и координиране на металните йони.

Ефективен инструмент за изследване реакционното поведение на молекулите е техният електростатичен потенциал –  $V(r)$ .

Той е реално физично свойство, отразяващо ефекта от взаимодействието между ядрата и електроните в една молекула и може да бъде определен експериментално чрез дифракционни методи или да бъде изчислен по уравнението:

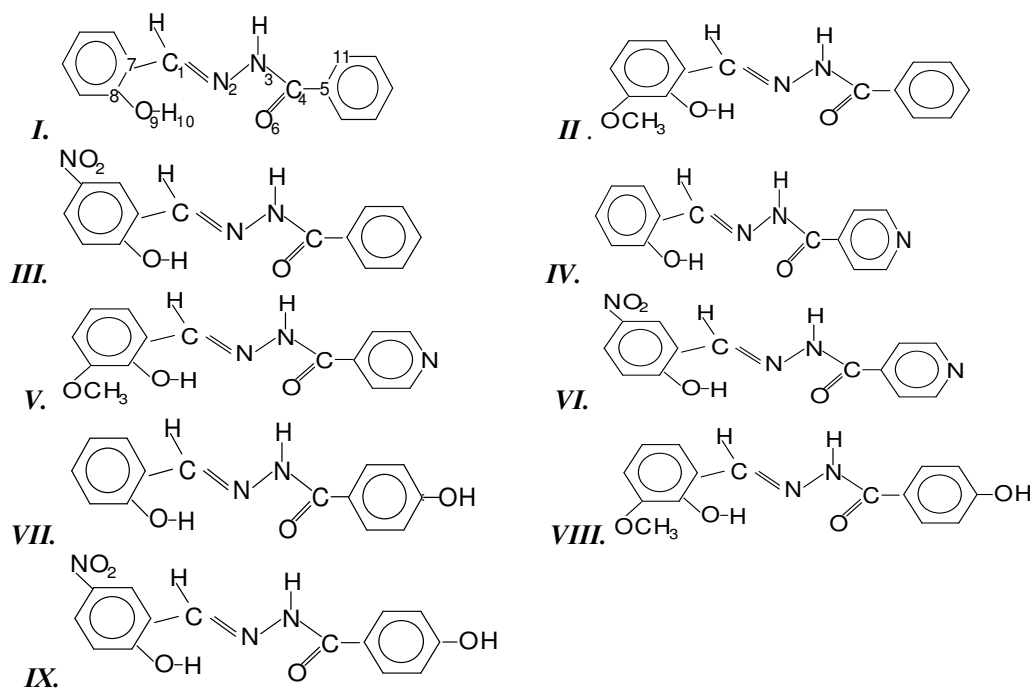
$$V(r) = \sum_A \frac{Z_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r') dr'}{|r' - r|}, \quad (1)$$

където  $Z_A$  е зарядът на ядрото А, локализиран на разстояние  $R_A$ , а  $\rho(r)$  е функцията на електронната плътност, която се изчислява от молекулната вълнова функция. Знакът на  $V(r)$  в дадена част от молекулната повърхност зависи от това дали на това място е доминиращ ефектът на ядрата или този на електроните. Следователно, когато една електрофилна частица (протон или метален йон) приближава молекулата тя ще се отправя към тази част от нея, където електростатичният потенциал има отрицателни стойности, т.е. където ефектът на електроните е доминиращ. Електростатич-

ният потенциал е широко използван за предсказване на реакционната способност на многобройни химични системи в електро- и нуклеофилни реакции, при изследване на биологични системи и на водородни връзки [4].

В тази работа с помощта на изчислителния подход ние изследваме електростатичните

потенциали на различни салицилалдеhid ароил хидразони в техните неутрални и депротонирани форми с цел изясняване на поведението им в киселинно-основните и комплексобразователните равновесия в разтвори. Бяха изследвани следните съединения:



За по-голямо удобство в ароматните ядра не са представени водородните атоми, а в молекула *I* е дадена само номерацията на представляващите интерес атоми, като тя се запазва във всички останали молекули.

### ИЗЧИСЛИТЕЛНИ МЕТОДИ

Изчисленията на електростатичните потенциални (**EP**) на посочените молекули и техните депротонирани форми (фиг. 1) бяха направени с трипараметричния хибриден потенциал на Веске [5], комбиниран с корелационния потенциал на Lee-Yang-Parr [6] – B3LYP, от теорията на функционала на плътността след пълна геометрична оптимизация на същото ниво на теорията и базис с добавени поляризационни функции за тежките атоми – 6-31G(d), с помощта на програмата Gaussian 03

[7]. При всички изчисления беше използван критерий за сходимост от  $10^{-8}$  a.u. За изследване природата на достигнатата стационарна точка в оптимизационната процедура на всяка оптимизирана молекула бяха изчислявани нейните нормални вибрации, като за нито една от структурите не бяха открити имагинерни честоти.

Визуализацията и описването на получените от изчисленията резултати бяха направени с помощта на интерактивния програмен продукт MOLEKEL [8].

### РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Ние сравнихме получените резултати от изчислените структури с тази на салицилалдеhid бензоил хидразона (*I*), за чиято геометрия има данни от рентге-

ноструктурен анализ [9]. От таблица 1 може да се види, че използвания изчислителен метод много добре възпроизвежда експерименталните резултати. С изключение на четири от съединенията (*II*, *IV*, *V*, *VI*), в които двете ароматни ядра лежат в една равнина, при всички останали диедричният ъгъл C11-C5-C4-N3 се движи в границите от 22,7 до 25,7°. Единствено изчисленият ъгъл C5-C4-C6 във всички молекули е с около 3 градуса по-голям от този в салицилалдехид

бензоил хидразона, което може да се дължи по-слабото отблъскване между лежащите в една равнина свободни електронни двойки на азотния атом N(2) и на кислородния O(6). Обяснението е може би в ангажираността на свободната електронна двойка на азотния атом N(2) във водородна връзка с протона H(10) от хидроксилната група на салицилалдехидната част от молекулата, като изчисленото разстояние между двата атома е 2,01 – 2,09 Å за различните съединения.

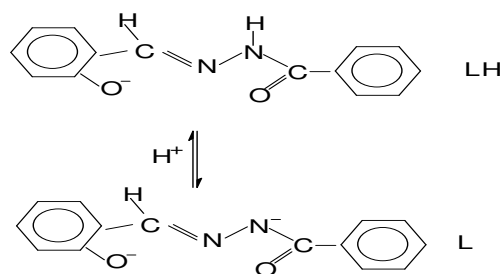
**Таблица 1.** Избрани дължини и ъгли на връзки в изследваните съединения

Дължини (Å) и ъгли (deg)	<i>I</i> *	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>	<i>V</i>	<i>VI</i>	<i>VII</i>	<i>VIII</i>	<i>IX</i>
C1-N2	1,291	1,289	1,290	1,289	1,289	1,290	1,290	1,288	1,288	1,288
N2-N3	1,365	1,358	1,356	1,360	1,358	1,356	1,359	1,353	1,352	1,355
N3-C4	1,332	1,389	1,389	1,385	1,386	1,389	1,381	1,395	1,398	1,389
C4-C5	1,502	1,500	1,497	1,504	1,503	1,497	1,508	1,497	1,491	1,502
C1-C7	1,432	1,451	1,450	1,453	1,454	1,451	1,464	1,455	1,455	1,454
C4-O6	1,221	1,220	1,222	1,219	1,221	1,222	1,220	1,219	1,219	1,218
C8-C9	1,356	1,345	1,345	1,345	1,352	1,352	1,352	1,335	1,335	1,335
C1-N2-N3	118,2	119,1	119,2	118,8	119,2	119,4	118,9	119,9	120,0	119,6
N2-N3-C4	118,9	119,7	119,7	119,7	119,7	119,6	119,7	119,2	119,1	119,3
N3-C4-O6	123,1	122,3	121,3	122,9	121,5	121,3	122,3	121,8	121,5	122,5
N3-C4-C5	116,9	114,6	116,1	114,5	116,1	116,2	115,8	114,7	114,9	114,6
C5-C4-C6	119,9	123,7	122,5	122,6	122,4	122,6	121,9	123,5	123,6	122,9
C1-C7-O8	122,6	121,8	121,9	121,9	121,3	121,3	121,4	121,8	121,8	121,9
C11-C5-C4-N3	23,6	25,4	0,0	25,6	0,0	0,0	0,0	25,1	22,7	25,7

\* [9]

Известно е, че в неутрални и слабоосновни водни разтвори салицилалдехид бензоил хидразонът (*I*) съществува в две прототропни форми L и LH (фигура 1) [10,11], като всяка

една от тези частици може да свързва метални йони по схемата:



**Фиг. 1.** Прототропно равновесие на салицилалдехид бензоил хидразона [11]

Ето защо ние пресметнахме електростатичните потенциали на атомите както за неутралните форми – LH<sub>2</sub>, на всички салицилалдехид ароил хидразони (*I* – *IX*), така и за посочените по-горе две форми – LH и L. В таблица 2 са дадени най-отрицателните

стойности – V<sub>min</sub>, на електростатичния потенциал за представляващите интерес атоми в неутралните молекули. И двата кислородни атома – O(6) и O(9), притежават по две стойности за електростатичния потенциал поради наличието на две електронни

двойки при тях, но поради това, че при O(9) те са еднакви в таблицата е посочена само една.

От резултатите се вижда, че най-отрицателни стойности на електростатичния потенциал като цяло са съсредоточени върху кислородния атом от карбонилната група – O(6). Но в съединенията, съдържащи пиридинов азотен атом – IV, V и VI,

минимумите на потенциала върху него са съответни –55,22, –54,59 и 50,77 kcal/mol, стойности, по-отрицателни от тези на O(6). Електростатичният потенциал върху кислородните атоми на NO<sub>2</sub>-групата – III, VI и IX е –45,80 kcal/mol., а върху кислородния атом от хидроксилната група в бензоилната част на молекулата – VII, VIII и IX, е около –26 kcal/mol.

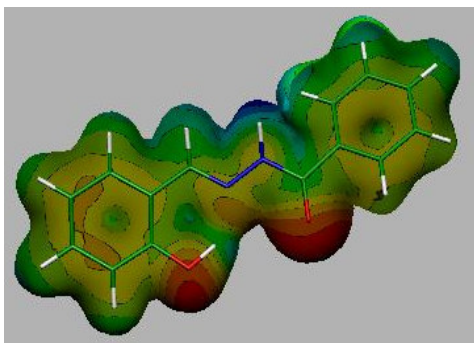
**Таблица 2.** Изчислени минимума на електростатичните потенциали за избрани атоми в напълно протонирани форми на молекулите – LH<sub>2</sub>.

Молекула	$V_{\min}^{O(9)}$ , (kcal/mol)	$V_{\min}^{N(2)}$ , (kcal/mol)	$V_{\min}^{N(3)}$ , (kcal/mol)	$V_{\min}^{O(6)}$ , (kcal/mol)
<b>I</b>	-44,43	-21,27	-5,65	-53,02 -50,32
<b>II</b>	-31,63	-18,95	-2,57	-52,33 -44,41
<b>III</b>	-31,75	-13,55	+1,76	-37,96 -37,96
<b>IV</b>	-37,84	-3,26	+12,93	-44,62 -44,62
<b>V</b>	-31,56	-2,52	+1,44	-44,05 -37,84
<b>VI</b>	-25,98	+1,88	+18,45	-38,84 -37,90
<b>VII</b>	-44,30	-17,26	+0,88	-55,03 -50,33
<b>VIII</b>	-37,96	-17,26	+0,59	-54,13 -44,68
<b>IX</b>	-31,69	-10,67	+7,53	-45,81 -44,18

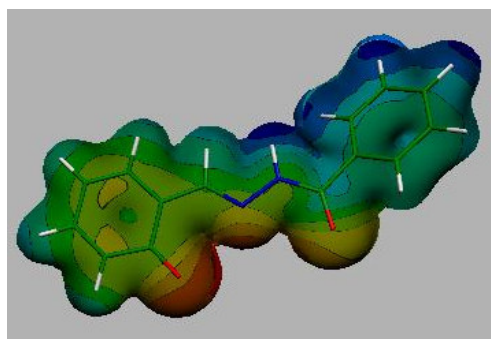
Тъй като в подобна форма съединенията могат да съществуват само в кисела среда то при реакции на протониране или координиране, от гледна точка на посочените резултати може да се очаква, че по-скоро протонът или металният йон ще се насочат към електронната двойка на кислородния атом O(6), а в съединенията IV, V и VI – към пиридиновия азотен атом, които са носителите на най-отрицателен потенциал. Другите два азотни атоми в молекулата – N(2) и N(3), притежават по-високи стойности на електростатичния потенциал от посочения вече, като този на N(3) в повечето съединения е положителен и е разположен върху повърхността над и под равнината на молекулата, факт, който ги прави неатраaktivни за реакции на комплексообразуване. При това положение и по чисто стерични причини е практически невъзможно

реализирането на хелатообразуване, с каквато цел са синтезирани тези молекули. За настъпването му е необходимо депротониране на O(9), което би променило разпределението на зарядите в молекулите, а оттам и електростатичните потенциали върху атомите.

На фигури 2, 3 и 4 са показани 3-размерните карти на молекулния електростатичен потенциал (МЕП) на салициалдехид бензоил хидразона (I) в неутрална (LH<sub>2</sub>) и форми LH и L. За по-добра нагледност повърхността на потенциала е срязана паралелно на равнината, в която лежи молекулата. Атомите с червен цвят са тези на кислорода, а в син – на азота. Зоните от повърхността, оцветени в тъмночервено са тези, където молекулният електростатичен потенциал е най-отрицателен, а тези в тъмносиньо – най-положителен.



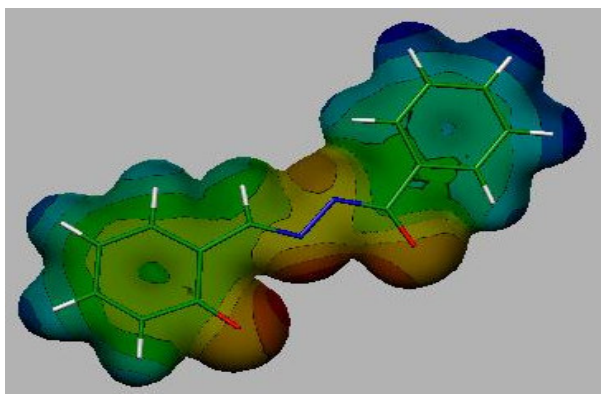
**Фиг. 2.** МЕР върху повърхността на салицилалдехид бензоил хидразон – неутрална ( $LH_2$ ) форма. В зоната с тъмночервен цвят стойностите на потенциала са  $-53,1 < V(r) <$



**Фиг. 3.** МЕР върху повърхността на салицилалдехид бензоил хидразон във форма LH – депротониран е O(9). В зоната с тъмночервен цвят стойностите на потенциала са  $-179,0 <$

В таблици 3 и 4 са представени минимумите на електростатичните потенциали на представляващите интерес атоми за двете прототропни форми на молекулите – LH и L. Резултатите за съединенията VII, VIII и IX са получени като сме приели, че и двете хидроксилни групи са депротонирани. И тук за атомите O(9) и O(6) съществуват по два минимума от стойности на потенциала, поради наличието на две свободни електронни двойки във всеки един от тях.

Вижда се, че депротонирането на O(9) води до значително по-отрицателни стойности на електростатичния потенциал върху него, както и до появата на такъв върху N(2), с което се създава вече възможност за хелтообразуване. Във формата LH електростатичният потенциал върху N(3) вече има също отрицателни стойности, а в напълно депротонираната форма L (табл. 4, фиг. 4) се вижда, че върху него се появява значителна отрицателна стойност на потенциала.



**Фиг.4.** МЕР върху повърхността на салицилалдехид бензоил хидразон във форма L - депротонирани O(9) и N(3). В зоната с тъмночервен цвят  $-257,7 < V(r) < -236,8$  kcal/mol.

Въвеждането на  $CH_3O-$  и  $NO_2-$  групи в салицилалдехидната част на молекулата като цяло води до повишаване на стойностите на електростатичния потенциал, като по-значително е увеличението в молекулите, съдържащи  $NO_2-$  група, породено, вероятно от нейния отрицателен индукционен ефект. Най-силно влияе присъствието на  $NO_2-$  групата върху O(9) и N(2), от което следва, че тяхната реакционна способност в електрофилни реакции, каквито са тези на присъединяване на протон или метален йон, би трябвало да намалее.

Влиянието на тази група е най-осезателно в съединенията III, VI и IX, намиращи се в прототропна форма L (табл. 4), където

електростатичният потенциал на N(2) е вече по-отрицателен, отколкото този на O(9).

Останалите атоми – O(6) и N(3) също се повлияват от заместителите и е налице тенденция към по-положителни стойности за минимума на електростатичния им потенциал.

В съединенията *IV*, *V* и *VI* електростатичният потенциал върху пиридиновия азотен атом е също с отрицателни стойности, окито поради отдалечеността на атома слабо се влияят от заместителите в салицилалдехидната част на молекулите.

Стойността на потенциала върху този атом в съединенията, намиращи се във форма LH е една и съща (-104,4 kcal/mol), докато за тези, намиращи се във форма L тя съответно е -175,7 за *IV* и *V*, и -163,2 kcal/mol за *VI*, т.е. по-положителни в сравнение с останалите донорни атоми в молекулите, което го прави неконкурентноспособен в реакции на комплексообразуване, протичащи в неутрални или слабоосновни разтвори.

Молекулите *VII*, *VIII* и *IX*, намиращи се във форма LH и L заслужават специално внимание, поради присъствието на депротонирана хидроксилна група на *p*-място в бензоилния фрагмент на молекулите. В сравнение със съединенията *I*, *II* и *III*, където тя отсъства, електростатичният потенциал върху O(9) и N(2) придобива с около 50 – 60 kcal/mol по-негативни стойности, а при N(3) и O(6) понижението е с около 70 kcal/mol. Видно от таблици 3 и 4, това на практика води до много по-отрицателни електростатични потенциали на отговорните за хелатообразуване O(9) и N(2) в съединение *VII*, отколкото тези в съединение *I*, от което следва, че съединението *VII* би трябвало да притежава много по-висока реакционна способност при комплексообразуване, отколкото използвания за сравнение салицилалдехид бензоил хидразон – *I*.

**Таблица 3.** Изчислени минимуми на електростатичните потенциали и атомни заряди за избрани атоми в молекулите, намиращи се в прототропна форма LH.

Молекула	Vmin <sub>O(9)</sub> , (kcal/mol)	Атомен заряд	Vmin <sub>N(2)</sub> , (kcal/mol)	Атомен заряд	Vmin <sub>N(3)</sub> , (kcal/mol)	Атомен заряд	Vmin <sub>O(6)</sub> , (kcal/mol)	Атомен заряд
<i>I</i>	-179,0	-	-175,7	-	-87,7	-	-145,0	-
	-157,6	0,600		0,238		0,482	-119,9	0,523
<i>II</i>	-174,4	-	-169,6	-	-75,9	-	-145,0	-
	-137,6	0,606		0,236		0,502	-113,7	0,529
<i>III</i>	-158,6	-	-150,7	-	-80,2	-	-125,8	-
	-138,3	0,562		0,221		0,487	-100,4	0,506
<i>IV</i>	-174,5	-	-169,4	-	-75,9	-	-138,1	-
	-151,0	0,595		0,238		0,481	-113,6	0,520
<i>V</i>	-170,6	-	-163,2	-	-75,6	-	-138,2	-
	-139,2	0,600		0,236		0,496	-113,4	0,526
<i>VI</i>	-155,4	-	-144,6	-	-76,1	-	-125,8	-
	-133,1	0,560		0,223		0,486	-101,0	0,502
<i>VII</i>	-231,0	-	-226,0	-	-151,0	-	-207,3	-
	-202,5	0,625		0,218		0,519	-189,8	0,564
<i>VIII</i>	-227,3	-	-219,7	-	-151,2	-	-207,7	-
	-190,5	0,631		0,218		0,519	-190,5	0,564
<i>IX</i>	-208,6	-	-200,9	-	-138,7	-	-194,8	-
	-177,0	0,569		0,199		0,486	-177,0	0,550

**Таблица 4.** Изчислени минимуми на електростатичните потенциали и атомни заряди за избрани атоми в молекулите, намиращи се в прототропна форма L.

Молекула	V <sub>minO(9)</sub> , (kcal/mol)	Атомен заряд	V <sub>minN(2)</sub> , (kcal/mol)	Атомен заряд	V <sub>minN(3)</sub> , (kcal/mol)	Атомен заряд	V <sub>minO(6)</sub> , (kcal/mol)	Атомен заряд
<b>I</b>	-257,7 -219,3	- 0,638	-250,9	- 0,265	-219,4	- 0,472	-238,6 -208,4	- 0,637
<b>II</b>	-251,2 -207,1	- 0,643	-251,1	- 0,264	-221,1	- 0,473	-239,1 -208,9	- 0,636
<b>III</b>	-232,3 -196,0	- 0,633	-239,0	- 0,248	-208,0	- 0,471	-225,9 -194,8	- 0,617
<b>IV</b>	-251,1 -220,4	- 0,635	-254,0	- 0,266	-219,7	- 0,465	-238,8 -208,5	- 0,636
<b>V</b>	-244,7 -208,1	- 0,639	-250,1	- 0,265	-214,0	- 0,465	-232,4 -208,1	- 0,636
<b>VI</b>	-226,0 -194,6	- 0,573	-235,1	- 0,250	-207,3	- 0,466	-220,1 -196,4	- 0,616
<b>VII</b>	-307,4 -270,2	- 0,660	-312,3	- 0,253	-295,7	- 0,487	-307,5 -275,5	- 0,648
<b>VIII</b>	-301,2 -252,9	- 0,662	-310,1	- 0,251	-295,4	- 0,486	-301,8 -277,1	- 0,646
<b>IX</b>	-288,9 -239,5	- 0,580	-295,7	- 0,236	-282,9	- 0,471	-288,7 -263,7	- 0,624

Минимумът на електростатичния потенциал върху депротонирания кислороден атом на *p*-място за тези молекули във форма LH е съответно -202,2, -201,6 и -196,5 kcal/mol, а за форма L – между -272,0 и -263,0 kcal/mol, т.е. стойности по-положителни от тези на останалите донорни атоми.

От чисто методологична гледна точка в таблици 3 и 4 заедно с електростатичните потенциали са представени и изчислените заряди на представляващите нитерес атоми. Вижда се, че при N(3) и за двете прототропни форми атомният заряд е по-отрицателен от електростатичния потенциал. При останалите атоми за приблизително еднакви стойности на атомните заряди съществуват различни стойности на електростатичния потенциал и обратно. Самият атомен заряд се влияе слабо от заместителите както в салицилалдехидната, така и в ароилната част на молекулите. От това следва, че в случая отсъства реална корелация между изчислените заряди и реакционната способност на тези атоми, факт, дискутиран и от други автори [12]. Ако бъде избран атомният заряд като индекс за реакционна способност, то в случая N(3) би бил по-подходящ за електрофилни реакции от N(2). Като се има предвид обаче реалното поведение на използвания за сравнение сали-

цилалдехид бензоил хидразон (**I**) в реакции на комплексообразуване в разтвори, очевидно е, че от тези два индекса за реакционната способност – електростатичен потенциал и атомен заряд, за предсказване на поведението на тези молекули предпочитанието трябва да бъде в полза на първия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ponka P., J. Borova, J. Neuwirt and O. Fuchs, *FEBS Lett.*, **97**, (1979), p. 317.
2. Ponka P., J. Borova, J. Neuwirt, O. Fuchs and E. Necas, *Biochim. Biophys. Acta*, **586**, (1979) p. 287.
3. Ponka P., H. M. Schulman and A. Wilzynska, *Biochim. Biophys. Acta*, **718**, (1982), p.151.
4. Politzer P. and J. S. Murray, *Reviews in Computational Chemistry*, Vol. 2, K. B. Lipkowitz, D. B. Boyd – Editors, VCH, 1991.
5. Becke A. D., *J. Chem. Phys.*, **98**, 5648 (1993).
6. Lee C., W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **37**, (1998), p. 785.
7. Gaussian 03, Revision B.04, 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, V. Bakken, 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., Wallingford CT, 2004.
8. MOLEKEL 4.0, P. Flükiger, H.P. Lüthi, S. Portmann, and J. Weber, Swiss Center for Scientific Computing, Manno (Switzerland), 2000.
  9. Lyubchova A., A. Cossé-Barbi and J. P. Doucet, *Acta Crystallographica*, **C51**, (1995), p. 1893.
  10. Duboias J. E., H. Fakhryan, J. P. Doucet and J. M. El Hage Chahine, *Inorg. Chem.*, **31**, (1992), p. 853.
  11. Lyubchova A., A. Cossé-Barbi, J. P. Doucet and J. M. El Hage Chahine, *J. Chim. Phys.* **94**, (1997), p.1195.
  12. Polak R., *Theor. Chim. Acta.*, **50**, (1978). p. 21.

Представена за печат на 10.10.2007 г.