

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИРКУТСКИЙ ИНСТИТУТ ХИМИИ ИМ. А. Е. ФАВОРСКОГО
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

**СЕМЕНОВ
ВАЛЕНТИН АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ ХИМИЧЕСКИХ СДВИГОВ
ЯМР ^{15}N В СТРУКТУРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ
АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор Л. Б. Кривдин

Иркутск – 2016

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ ХИМИЧЕСКИХ СДВИГОВ ЯМР ^{15}N (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)...	9
1.1. Общие тенденции современных квантово-химических расчетов химических сдвигов ЯМР ^{15}N	9
1.2. Факторы, влияющие на точность квантово-химических расчетов химических сдвигов ЯМР ^{15}N азотсодержащих соединений.....	13
1.2.1. Уровень теории и методы учета электронной корреляции	14
1.2.2. Качество базисного набора функций атомных орбиталей	31
1.2.3. Сольватационные эффекты и методы их учета	40
1.2.4. Колебательные поправки	49
1.2.5. Релятивистские эффекты.....	51
1.2.6. Пересчет констант экранирования в химические сдвиги ЯМР ^{15}N	55
1.3. Структурные приложения квантово-химических расчетов химических сдвигов ЯМР ^{15}N	59
ГЛАВА 2. СТРУКТУРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ МЕТОДАМИ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР ^{15}N И КВАНТОВОЙ ХИМИИ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)	64
2.1. Методические аспекты квантово-химического расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N в рамках теории функционала электронной плотности.....	64
2.1.1. Функционалы и базисные наборы.....	67
2.1.2. Использование подхода локально плотного базисного набора	73
2.1.3. Выбор эталонного соединения	77
2.1.4. Геометрический фактор.....	79

2.2. Проявление сольватационных эффектов в химических сдвигах ЯМР ^{15}N азотсодержащих гетероциклов.....	84
2.2.1. Эффекты неспецифической сольватации	84
2.2.2. Эффекты специфической сольватации	86
2.3. Эффекты протонирования атома азота в химических сдвигах ЯМР ^{15}N ...	104
2.3.1. Экспериментальные зависимости химических сдвигов ЯМР ^{15}N при протонировании азотсодержащих соединений с разным типом гибридизации атома азота.....	108
2.3.2. Квантово-химический расчет химических сдвигов ЯМР ^{15}N протонированных азотсодержащих соединений с разным типом гибридизации атома азота.....	111
2.3.3. Теоретическое объяснение эффектов протонирования в химических сдвигах ЯМР ^{15}N	117
2.4. Изучение енамино-иминной таутомерии методами спектроскопии ЯМР ^{15}N	125
2.4.1. Енамино-иминная таутомерия каптодативных и пуш-пуллерных енаминов	125
2.4.2. Исследование енамино-иминной таутомерии 4-трифторметилбензо[<i>b</i>]-1,4-дигидродиазепиновой системы	132
ГЛАВА 3. МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....	134
3.1. Регистрация спектров ЯМР	134
3.2. Квантово-химические расчеты	135
ВЫВОДЫ	136
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	140

ВВЕДЕНИЕ

Азот является одним из важнейших элементов в органической, элементоорганической, неорганической химии и биохимии. Широкое распространение азотсодержащих соединений во многом обусловлено тем, что атом азота способен образовывать соединения практически со всеми элементами Периодической системы, в широких пределах изменяя свою степень окисления, координационное число и кратность связей.

Среди всех азотсодержащих соединений особое место занимают гетероциклы азольного и азинового рядов, так как они входят в состав большого числа соединений, проявляющих широкий спектр фармакологической активности [1], такой как антибактериальная [2], антидепрессантная [3], противовоспалительная [4,5]. Азольные и азиновые фрагменты являются структурными блоками для построения полимерных матриц транспортных систем лекарственных препаратов и антибиотических средств [6–10]. В последние десятилетия были синтезированы азотсодержащие полиэлектролиты, способные выступать в качестве пролонгаторов лекарственных препаратов [11], а также высокоэнергетических носителей источников электропитания [12,13]. Все это лишь малая часть исследований, свидетельствующая об огромном значении азотсодержащих соединений, играющих важную роль в ключевых процессах жизнедеятельности.

В настоящее время одним из основных методов изучения азотсодержащих соединений является спектроскопия ЯМР ^{15}N в сочетании с современными, высокоточными квантово-химическими расчетами. Это мощный инструмент структурного анализа, позволяющий проводить как исследования пространственного и электронного строения, так и предсказание реакционной способности азотсодержащих органических и биологических молекул и, в

частности, пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклов, прежде всего, азолов и азинов [14–16].

Из литературных источников хорошо известно, что значения химических сдвигов ЯМР ^{15}N в растворах азотсодержащих соединений существенно зависят от множества факторов, основным из которых является природа растворителя [17–19]. Данная зависимость может быть объяснена как эффектами неспецифической сольватации, возникающими за счет изменения полярности среды, так и эффектами, связанными с образованием слабых межмолекулярных водородных и координационных связей между молекулами растворителя и исследуемых соединений, то есть так называемой специфической сольватацией.

Вопрос учета эффектов сольватации актуален при теоретическом расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N , так как ошибки, связанные с недоучетом эффектов среды, могут приводить к некорректным выводам о строении изучаемых соединений. В настоящее время в литературе описаны несколько моделей теоретического учета влияния эффектов неспецифической сольватации, например модель поляризуемой среды *Томаси* (PCM) [20], или ее более современный вариант IEF-PCM [21,22]. Однако подобные модели учитывают лишь эффект поляризации растворителя и не могут учитывать эффектов специфической сольватации. Поэтому их использование необходимо, но, как правило, недостаточно для проведения точного квантово-химического расчета химических сдвигов.

Таким образом, учитывая огромный потенциал квантово-химических методов расчета молекулярных свойств, в частности, химических сдвигов, прежде всего, ядер ^{15}N , большое значение имеет разработка методологии учета факторов, влияющих на точность квантово-химического расчета, чему и посвящена значительная часть данной работы. Кроме того, особое внимание в работе уделено изучению эффектов протонирования атома азота в химических сдвигах ЯМР ^{15}N , а также исследованию енамино-иминной таутомерии методами спектроскопии ЯМР ^{15}N и квантово-химических расчетов.

Данная работа выполнена в рамках программы ФНИ государственных академий наук V.44. «Фундаментальные основы химии» в соответствии с планом НИР Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН по проекту V.44.1.2 «Исследование особенностей строения и физико-химических свойств новых целевых гетероатомных и элементоорганических соединений на молекулярном и супрамолекулярном уровнях методами спектроскопии и квантовой химии» при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант № 14-03-00218 «Стереoeлектронное строение целевых гетероатомных соединений на основе ацетиленов по результатам спектроскопии ЯМР и квантово-химических расчетов высокого уровня») и Российского Научного Фонда (грант № 14-13-00215 «Релятивистские расчеты магнитно-резонансных параметров в структурных исследованиях новых практически важных органических и элементоорганических соединений»).

Цель работы. Исследование стереoeлектронного строения, таутомерии, сольватационных эффектов и протонирования азотсодержащих гетероциклов современными методами спектроскопии ЯМР ^{15}N и квантовой химии. Разработка эффективных методик высокоточного квантово-химического расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N в целях их использования в структурных исследованиях азотсодержащих гетероциклов.

Научная новизна и практическая значимость работы. Впервые проведены систематические квантово-химические расчеты высокого уровня химических сдвигов ЯМР ^{15}N в рамках теории функционала электронной плотности широкого ряда азотсодержащих гетероциклов. Расчеты проведены по оригинальной разработанной методологии, учитывающей такие аспекты, как использование специальных ЯМР-ориентированных функционалов и базисных наборов; проблему сходимости базисного набора; возможность использования подхода локально плотного базисного набора; выбор эталонного соединения и проблему пересчета констант экранирования азота в химические сдвиги; геометрический фактор.

Значительная часть работы посвящена изучению проявления сольватационных эффектов в химических сдвигах ЯМР ^{15}N азотсодержащих гетероциклов, показана необходимость их учета при проведении квантово-химических расчетов. Впервые продемонстрирована исключительная эффективность сольватной модели супермолекулы с явным включением нескольких молекул растворителя в расчетное пространство, как на стадии оптимизации геометрии, так и при непосредственном расчете констант экранирования и химических сдвигов ЯМР ^{15}N азотсодержащих гетероциклов в условиях специфической сольватации.

Определены характер и динамика эффектов протонирования атома азота в химических сдвигах ЯМР ^{15}N азотсодержащих соединений с разным типом гибридизации азота, проведен теоретический анализ эффектов протонирования в рамках подхода NBO.

Проведены структурные исследования азотсодержащих гетероциклических соединений, в частности, изучена енамино-иминная таутомерия пуш-пульных и каптодативных енаминов на примере 4-трифторметилбензо[*b*]-1,4-дигидродиазепиновой системы.

Апробация работы и публикации. По теме диссертации опубликовано 6 статей в международных и российских журналах, рекомендованных ВАК, и тезисы 10 докладов на всероссийских и международных конференциях. Основные результаты диссертационной работы были представлены на Молодежной конференции «Современные технологии и научно-технический прогресс» (Ангарск, 2012, 2013, 2014, 2015); Всероссийской научной конференции «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи», посвященной 80-летию Химического факультета ИГУ (Иркутск, 2013); Международной научной конференции «Математические методы в технике и технологиях» (Саратов, 2013); Конкурсе проектов молодых ученых ИрИХ СО РАН в рамках научных Чтений памяти академика А.Е. Фаворского (Иркутск, 2014, 2015); 55-th Experimental NMR Conference (Boston MA, USA, 2014); Международной

конференции «Magnetic Resonance: Fundamental Research and Pioneering Applications (MR-70)» (Kazan, 2014); ENC 2015 – 56-th Experimental Nuclear Magnetic Resonance Conference (Asilomar CA, USA, 2015); VI Всероссийской конференции «Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях» (Казань, 2015); Международном конгрессе «Drug Discovery and Therapy World Congress DDTWC – 2015» (Boston MA, USA, 2015).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 172 страницах текста, содержит 14 таблиц, 36 рисунков, 3 схемы и состоит из введения, трёх глав, выводов, списка используемых сокращений и списка литературы, насчитывающего 277 наименований. Глава 1 посвящена обзору современных методов квантово-химических расчетов химических сдвигов ЯМР ^{15}N . В Главе 2 (обсуждение результатов) содержатся основные результаты выполненного исследования. В Главе 3 описаны техника проведения экспериментов ЯМР и методики квантово-химических расчетов.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ ХИМИЧЕСКИХ СДВИГОВ ЯМР ^{15}N (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

1.1. Общие тенденции современных квантово-химических расчетов химических сдвигов ЯМР ^{15}N

Трудно переоценить важность ЯМР-спектроскопии как метода структурного анализа. При этом спектры, полученные в ходе эксперимента ЯМР, как правило, достаточно легко поддаются интерпретации. Однако наиболее сложные случаи подчас требуют прогноза, основанном на рассчитанной электронной структуре молекулы, оказывающего неоценимую помощь в интерпретации экспериментальных измерений в широком диапазоне молекулярных свойств. И поэтому закономерно, что последние десятилетия ознаменовались стремительным развитием квантово-химических методов расчета молекулярной структуры и молекулярных свойств первого и второго порядков.

Молекулярные магнитные свойства, такие как константы ядерного магнитного экранирования и константы спин-спинового взаимодействия (КССВ), впервые были описаны с точки зрения *теории возмущения* и представлены в виде суммирования по состояниям более 60 лет назад *Рэмси* [23–25]. Однако, из-за практических проблем, связанных с недостаточностью вычислительных мощностей, теория ЯМР-параметров *Рэмси* долгое время не была широко востребована. Тем не менее, и на сегодняшний день теория *Рэмси* представляет собой наиболее полное описание магниторезонансных параметров на нерелятивистском уровне и лежит в основе всех современных нерелятивистских

квантово-химических методов расчета химических сдвигов и КССВ в спектрах ядерного магнитного резонанса.

Важным шагом в становлении подходов к расчету констант экранирования стало развитие метода *градиентно-инвариантных атомных орбиталей* (*Gauge Invariant Atomic Orbitals, GIAO*). Впервые данный метод применил Лондон для расчетов магнитной восприимчивости [26], а Попл [27,28] и Хамека [29–31] развили основные принципы GIAO в приложении для расчета химических сдвигов ЯМР. Метод GIAO позволил устранить калибровочную зависимость результатов расчета констант экранирования от выбора начала отсчета магнитного векторного потенциала, при этом существенно сократилось расчетное время, появилась возможность использования базисных наборов большей размерности для соединений с большей молекулярной массой.

Позже, благодаря разработкам алгоритмов вычисления производных больших порядков *Вольнски*, *Хинтона* и *Пулая* [32], метод GIAO, ранее предложенный *Дичфилдом* [33,34], начинает активно развиваться. В это же время *Кутцельнигг* с сотрудниками предлагает свой вариант решения проблемы калибровочной инвариантности – метод *индивидуальных калибровок локализованных молекулярных орбиталей* (*Individual Gauge Localized Orbital, IGLO*) [35,36]. *Хансен* и *Боумен* развивают это направление, дополняя его методом, также основанном на идее индивидуальных началах отсчета для локализованных молекулярных орбиталей (*localized orbital / Local oRiGin, LORG*) [37].

Однако неоспоримое преимущество метода GIAO перед IGLO и LORG заключается в том, что схождение базисного набора к пределу происходит гораздо быстрее, так как в расчете полной энергии используются функции атомных орбиталей (АО), а не молекулярных [38]. Исследования *Алькорта* и *Эльгуэро* свидетельствуют о значительном росте популярности метода GIAO по сравнению с IGLO, LORG в последние десятилетия [14]. Впоследствии

формализм GIAO был расширен для применения с различными расчётными методами, такими как HF-SCF [34,39], DFT [40–43], MP2 [44,45], MP3 и MP4 [46], CCSD(T) [47] и другие.

Современные квантово-химические расчеты, в частности, химических сдвигов ЯМР, являются самостоятельной обширной областью исследований, насчитывающей порядка 10000 публикаций по всему миру ежегодно (Рисунок 1). Среди них стоит отметить обширные обзоры, посвященные теории и методологии квантовой химии молекулярных магнитных свойств второго порядка: *Хельгакера* [48,49], *Гаусса* [50,51], *Кривдина* [52,53], *Йенсена* [54], *Малкина* [42,55], *Малдера* [15].

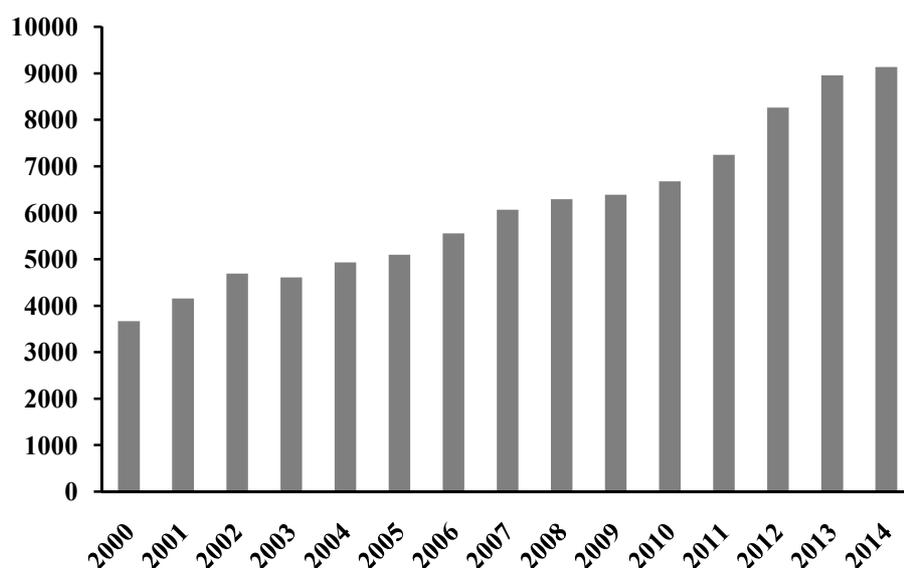


Рис. 1. График роста числа ежегодных публикаций, запрос по тегам «*NMR quantum-chemical calculations*». По данным четырех ведущих издательств (Elsevier B.V., Springer Science, John Wiley & Sons Inc., Taylor & Francis Group).

Говоря о значительной важности исследований природных и биологически важных соединений на основе азотсодержащих гетероциклов, следует отметить,

что ядро ^{15}N в плане ЯМР-эксперимента и квантово-химического расчета представляет особый интерес; обладая низким природным содержанием, характеризуется при этом достаточно легко наблюдаемыми сигналами в спектрах ЯМР. Процессы ядерной релаксации, связанные с диполь-дипольным взаимодействием, анизотропией ядерного экранирования или спин-вращательными взаимодействиями, проявляются в приемлемых временах релаксации ядра ^{15}N .

Кроме того, в последнее время широкое распространение для измерения параметров спектров ЯМР ^{15}N получили различные многоимпульсные многомерные методики, связанные с переносом поляризации с протонов (*INEPT*, *DEPT*, *HMBC* и многие другие). Благодаря этому, эксперимент ЯМР ^{15}N фактически незаменим как метод структурного анализа, также во многом по причине значительного диапазона химического сдвига, составляющего около 1000 м.д. для органических соединений – самого большого среди элементов первых двух периодов.

Сочетание большого диапазона химического сдвига и чувствительности к тонким эффектам с участием электронов НЭП азота обуславливает высокую чувствительность эксперимента ЯМР ^{15}N к структурным изменениям и внутри- и межмолекулярным взаимодействиям.

В данных процессах электронная плотность неподеленной электронной пары азота имеет характер граничной орбитали и фактически играет центральную роль, ее электроны непосредственно вовлечены в механизм химических реакций с участием ненасыщенных азотсодержащих систем. При этом рассматривают два разных типа атома азота. В одном из них электроны НЭП азота не участвуют в образовании π -электронной системы и способны к образованию водородных связей. π -Электронная система доступна для низкоэнергетических $n \rightarrow \pi^*$ переходов, рассматриваемых как возможный вклад в парамагнитную составляющую константы экранирования ядра азота, при этом общее

экранирование ядра снижается. К таким соединениям относятся пиридин, имины, цианиды, азины и атом азота пиридинового типа в азолах.

С другой стороны, электроны НЭП пиррольного типа атома азота не могут быть вовлечены в образование водородной связи, так как они участвуют в образовании π -электронной системы. В таких случаях ядро атома азота становится более экранированным, и значение его химического сдвига, соответственно, смещается в сильное поле. Все это имеет исключительное значение для спектроскопии ЯМР ^{15}N азотсодержащих гетероциклических соединений, определяя величину константы экранирования азота и, соответственно, химического сдвига ЯМР ^{15}N .

1.2. Факторы, влияющие на точность квантово-химических расчетов химических сдвигов ЯМР ^{15}N азотсодержащих соединений

Рассмотренные характерные особенности расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N определяют широкий ряд факторов, влияющих на точность теоретического расчета в сравнении с экспериментом. Для адекватного описания электронной системы необходимо решить ряд задач, направленных на устранение погрешностей, возникающих при квантово-химическом расчете. Среди них стоит отметить свойственные азотсодержащим соединениям эффекты сольватации и протонирования, а также общие факторы, влияющие на точность расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N – уровень теории и качество базисного набора, колебательные поправки, релятивистские эффекты и геометрический фактор. Условно значимость каждого из перечисленных факторов можно представить в виде диаграммы (Рисунок 2):

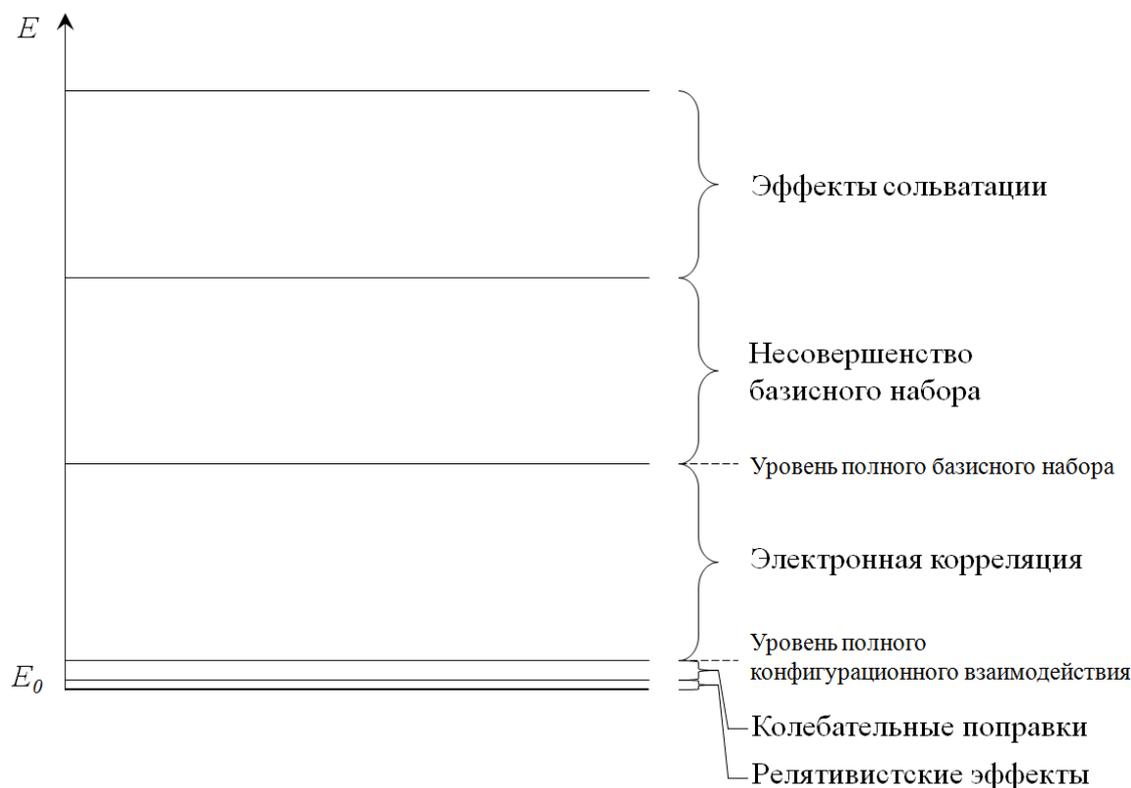


Рис. 2. Диаграмма условного соотношения факторов точности расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N .

1.2.1. Уровень теории и методы учета электронной корреляции

При расчете молекулярных магнитных свойств второго порядка, таких как химические сдвиги и константы спин-спинового взаимодействия, принципиальное значение имеет учет электронной корреляции, который определяет уровень теории используемого метода. В полной мере это относится и к расчету химических сдвигов ЯМР ^{15}N . Учет корреляционных эффектов в современных расчетных методах осуществляется либо на чисто неэмпирическом пост-Хартри-Фоковском уровне, либо в рамках теории функционала электронной плотности, являющейся по сути продвинутым полуэмпирическим подходом. В данном разделе дан краткий обзор современных методов учета электронной корреляции, используемых при расчетах химических сдвигов ЯМР.

Недостаточное описание коррелированного движения электронов является основным источником погрешностей при расчете квантовых систем. Как известно, метод Хартри-Фока в однодетерминантном приближении принципиально не способен описать взаимодействие двух электронов с разнонаправленными спинами, что, исходя из положений кулоновской корреляции, приводит к завышению истинного значения полной энергии системы на величину так называемой корреляционной энергии [56]:

$$E_{\text{ист}} = E_{\text{HF}} + E_{\text{корр}} \quad (1)$$

Основой решения проблемы учета электронной корреляции стало использование линейной комбинации набора одноэлектронных детерминантов по всем возбужденным состояниям [57]:

$$\Psi_{\text{CI}} = a_0 \Phi_{\text{HF}} + \sum_{i=1} a_i \Phi_i \quad (2)$$

где Ψ_{CI} – полная волновая функция электронной системы с учетом всех возможных конфигурационных взаимодействий, Φ_i – набор слейтеровских детерминантов, входящих в волновую функцию молекулы с коэффициентами разложения a_i . Порядок данных вкладов определяет кратность возбужденных конфигураций, принимающих участие в построении многодетерминантного уравнения. Наивысший порядок соответствует максимально возможному числу сгенерированных детерминантов. В таком случае имеет место *полное конфигурационное взаимодействие (Full Configuration Interaction, FCI)*, являющееся самым точным методом учета электронной корреляции для данного базисного набора [58]. Однако применимость данного метода ограничена лишь двухатомными молекулами, так как с увеличением базисного набора число возможных конфигураций растет факториально. Так, расчет простейшей молекулы HF (без преобразования симметрии) методом FCI требует рассмотрения 1880346 детерминантов [59].

Логично предположить, что рассмотрение всех возможных электронных переходов с вакантных на занятые молекулярные орбитали (МО) на практике осуществить практически нереально, так как это требует расчета астрономического числа перестановок. Для упрощения процесса расчета многоэлектронной волновой функции производят процедуру определения *активного конфигурационного пространства*, которое соответствует набору молекулярных орбиталей с наиболее вероятными электронными переходами – с верхних занятых МО на нижние вакантные.

Определение набора необходимых конфигураций имеет несколько подходов. Наиболее популярным из них является метод *полного активного пространства* (*Complete Active Space, CAS*), основная идея которого заключается в разделении всех МО на активные и неактивные [60]. Под активными обычно принимается смесь из верхних занятых молекулярных орбиталей (ВЗМО) и нижних свободных молекулярных орбиталей (НСМО); при этом неактивными чаще всего выступают остальные – дважды заселенные и вакантные МО. Другой разновидностью активного конфигурационного пространства является *ограниченное активное пространство* (*Restricted Active Space, RAS*). Данный метод оперирует тремя областями МО – дважды заселенными МО, смесью заселенных и вакантных МО, вакантными МО.

Для построения многодетерминантного уравнения всех описанных выше приближений метода конфигурационного взаимодействия используется одна общая электронная конфигурация, определяемая Хартри-Фоковским детерминантом Φ_{HF} . Поскольку коэффициент a_0 данного детерминанта фактически близок к единице, то рассматриваемая начальная конфигурация является доминирующей. Из этого можно сделать вывод, что все описанные выше методы CI являются *одноконфигурационными*. Однако на практике часто возникают случаи, когда электронную конфигурацию соединения невозможно описать одной моделью.

Дальнейшим расширением одноконфигурационных методов является метод многоконфигурационного самосогласованного поля (*Multi-Configuration Self-Consistent Field, MCSCF*) [61]. В данном методе для каждой из возможных электронных конфигураций соединения рассчитываются коэффициенты разложения, определяющие долю каждой конфигурации в общей электронной структуре. Также рассчитываются коэффициенты разложения МО на АО. Так как коэффициенты разложения детерминантов зависят от коэффициентов разложения МО, то полученную систему взаимосвязанных уравнений решают по итеративной процедуре до полного самосогласования по коэффициентам. Метод MCSCF также имеет варианты разделения активного конфигурационного пространства на полное и ограниченное – *CASSCF* [62,63] и *RASSCF* [64], соответственно.

Хотя методы MCSCF, CASSCF и RASSCF более привлекательны, чем FCI с точки зрения ресурсоемкости процесса расчета, однако их применение для расчета констант экранирования ^{15}N также ограничено двух- и трехатомными молекулами. При использовании различных сочетаний RASSCF с весьма небольшим набором сгенерированных детерминантов (80000-200000) Яшуньским и соавт. были рассчитаны константы экранирования ^{15}N в изомерах диазометана [65]. Средняя абсолютная ошибка расчета находится на уровне 25 м.д., что говорит о недостаточности использования подобных ограниченных активных пространств. Позже Яшуньским был произведен расчет комплексов $\text{NH}_3 \cdots \text{H}_2\text{O}$ методом CASSCF с гораздо большим числом конфигураций (~ 4500000) [66]. Как и ожидалось, ошибка расчета константы экранирования ^{15}N значительно снизилась – до уровня 5 м.д.

По причине высокой ресурсоемкости приближений конфигурационного взаимодействия, а также принимая во внимание тот факт, что методы MCSCF недостаточно хорошо учитывают динамическую электронную корреляцию, в настоящее время они не получили широкого распространения для расчета

химических сдвигов ЯМР ^{15}N . Необходимо отметить, что учет динамической корреляции особенно актуален для молекул, содержащих кратные связи и гетероатомы с НЭП; подавляющее большинство соединений, содержащих атом азота, прежде всего азотсодержащие гетероциклы, относят к данной категории.

Учет динамической составляющей электронной корреляции впервые был предложен в рамках *теории возмущения Меллера-Плессе (Møller–Plesset perturbation theory, MP)* второго порядка, MP2 [67]. Основная идея теории формулируется как расчет двух частей многоэлектронной системы: полной энергии Хартри-Фоковского решения уравнения Шредингера и ее возмущения – энергии электронной корреляции. На первом этапе рассчитывается Хартри-Фоковский гамильтониан системы \hat{H}_0 . Далее полный гамильтониан, учитывающий энергию электронной корреляции, рассчитывается как сумма Хартри-Фоковского гамильтониана и его возмущения:

$$\hat{H}_\lambda = \hat{H}_0 + \lambda \hat{V} \quad (3)$$

λ здесь является безразмерным параметром возмущения. Конечный результат решения данного уравнения упрощенно можно записать в виде

$$E_{MP} = E_0 + E_1 + E_2 + E_3 + \dots \quad (4)$$

Количество членов в правой части выражения (без учета E_0) будет определять порядок метода. При этом сумма E_0 и E_1 соответствует полной энергии системы Хартри-Фоковского решения, а E_2 , E_3 – вкладом второго и третьего порядков в энергию Меллера-Плессе соответственно (представляют собой суммирование по кратным возбуждениям); энергия порядка размерности бесконечности (MP ∞) соответствует энергии полного конфигурационного взаимодействия. На практике, зачастую ограничиваются только вторым порядком [68–71], так как, начиная с энергии двойных возбуждений, последующие члены учитывают энергию коррелированного движения электронов.

Количество членов суммирования по возбужденным состояниям с ростом порядка уравнения полной энергии увеличивается экспоненциально. Поэтому расчет на уровне теорий $MP3$ [72,73] и последующих порядков требует значительных расчетных ресурсов. При этом следует иметь ввиду, что волновые функции, рассчитанные в рамках данного метода, не являются вариационными. Таким образом, невозможно оценить качество волновой функции по величине ее рассчитанного значения. Также нельзя сравнивать и абсолютные значения полной энергии, полученные на разных уровнях теории. Поскольку метод $MP3$ требует расчетных затрат гораздо больше, чем $MP2$, но при этом зачастую без учета поправок четвертого порядка дает результат не лучше, то используется крайне редко. При необходимости повысить порядок теории обычно прибегают к приближению $MP4(SDQ)$ [74,75], так как расчет поправки четвертого порядка проще, чем третьего. В этом приближении учитываются только поправки первого, второго и четвертого порядка.

В отличие от методов полного и ограниченного учета конфигурационных взаимодействий и мультikonфигурационного самосогласованного поля, значительно более экономичный метод теории возмущения второго порядка $MP2$ вполне подходит (и успешно используется на практике) для расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N .

Высокая точность расчета также может быть достигнута при расчете методом *связанных кластеров* (*Coupled Clusters, CC*) [76,77]. Основная концепция данного метода состоит во включении всех порядков возбуждений вплоть до бесконечности. В методе CC , так же как и в предыдущих описанных, используется общая электронная конфигурация, определяемая Хартри-Фоковской волновой функцией, в качестве начальной точки для построения многодетерминантного уравнения (5):

$$\Psi_{CC} = e^{\hat{T}} \Phi_0 \quad (5)$$

здесь оператор возбуждения \hat{T} , представленный в экспоненциальной форме:

$$e^{\hat{T}} = 1 + \hat{T} + \frac{1}{2!}\hat{T}^2 + \frac{1}{3!}\hat{T}^3 + \dots = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n!}\hat{T}^n \quad (6)$$

генерирует все детерминанты вплоть до максимально возможных N -кратно возбужденных детерминантов:

$$\hat{T} = \hat{T}_1 + \hat{T}_2 + \hat{T}_3 + \dots + \hat{T}_N \quad (7)$$

Оператор \hat{T}_i , действуя на Хартри-Фоковскую волновую функцию Φ_0 , генерирует все i -кратно возбужденные детерминанты:

$$\hat{T}_1\Phi_0 = \sum_i^{occ} \sum_a^{uocc} t_i^a \hat{t}_i^a \quad (8)$$

$$\hat{T}_2\Phi_0 = \sum_{i<j}^{occ} \sum_{a<b}^{uocc} t_{ij}^{ab} \hat{t}_{ij}^{ab} \quad (9)$$

где \hat{t} – операторы однократных, двукратных и т.д. возбуждений, а t – коэффициенты, называемые амплитудами.

Если все операторы возбуждения \hat{T}_i вплоть до \hat{T}_N включаются в оператор \hat{T} , то в этом случае генерируются все возможные детерминанты возбуждения. Фактически в данном случае энергия, рассчитанная полным методом связанных кластеров, равна энергии FCI. Однако, как уже было сказано, расчет на данном уровне применим только для двух- и трехатомных соединений, поэтому зачастую используют наименее затратный, но в то же время достаточно точный метод *связанных кластеров с учетом однократных и двукратных возбуждений (Coupled Clusters Singles, Doubles, CCSD)* [78]. При этом необходимо иметь в виду, что CCSD, вследствие использования экспоненциальной формы оператора

возбуждения \hat{T} , включает в расчет не только однократно и двукратно возбужденные конфигурации, но также возбужденные конфигурации более высоких порядков.

Более сложный метод, использующий конфигурации третьего порядка, *CCSDT* [79,80], ввиду значительной ресурсоемкости применяют достаточно редко. Обычно вместо него прибегают к промежуточной смешанной схеме – *CCSD(T)* [81], в котором однократно и двукратно возбужденные конфигурации рассчитываются методом *CCSD*, а трехкратные возбуждения оцениваются на уровне теории MP5. Данный подход позволяет получить значительный выигрыш в ресурсоемкости, притом без существенной потери в точности расчета энергии корреляции по сравнению с *CCSDT*. Приближение *CCSD(T)* обеспечивает расчет ~ 99% энергии электронной корреляции и на сегодняшний день является наиболее разумным сочетанием по критерию ресурсоемкость-точность расчета для небольших соединений.

Работы, посвященные расчету химических сдвигов ЯМР ^{15}N методами *CCSD* и *CCSD(T)* носят, тем не менее, единичный характер и ограничены самыми простейшими молекулами [15,48,49,82].

Все вышеперечисленные неэмпирические методы основаны на формализме Хартри-Фока как основополагающем при расчете полной энергии. Базируясь на фундаментальном уравнении Шредингера, они не имеют в своих выражениях эмпирических членов. Это делает данные методы математически «честными», без включения экспериментальных корректировок. Такие чисто неэмпирические методы, при использовании соответствующего уровня теории и базисного набора, могут дать прецизионно точные численные результаты. Однако расчеты с использованием неэмпирических методов, особенно на высоких порядках теории – чрезвычайно ресурсоемкий процесс. К настоящему времени достигнут предел на уровне молекулярных систем с 15-20 легкими атомами второго периода.

Поэтому закономерно, что объектом высокоточных неэмпирических методов пока что остаются весьма небольшие соединения без тяжелых ядер. Это дает возможность современным полуэмпирическим методам, таким, например, как *теория функционала электронной плотности (Density Functional Theory, DFT)*, находить широкое применение в различных областях квантовых расчетов, в том числе при расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N биологических молекул со значительной молекулярной массой [15,83–88].

Популярность метода функционала электронной плотности при расчетах молекулярных свойств второго порядка особенно возросла в последние десятилетия. Это неудивительно, ведь при описании электронной системы используется энергия не из многоэлектронной волновой функции, а энергия функции электронной плотности в матричном виде. Такой подход позволяет очень существенно сократить ресурсоемкость метода, потому что в расчете используется функция, зависящая только от трех пространственных координат, в то время как многоэлектронная волновая функция системы с N количеством электронов оперирует $3N$ переменными.

Практический интерес метода DFT для химиков заключается в том, что он является хорошей альтернативой неэмпирическим методам; при правильном выборе функционала DFT для расчета константы экранирования интересующего ядра возможно приблизиться по точности результата к расчётам на уровне теории MP2 при значительном сокращении расчетного времени, сравнимом с таковым при расчете методом Хартри-Фока.

Ввиду большой практической значимости методов теории функционала электронной плотности для серийных расчетов химических сдвигов ЯМР ^{15}N “реальных” химических и даже биологических молекул [15], остановимся на основах этой теории более подробно.

В методе DFT ключевой физической величиной является электронная плотность ρ , которая представляет собой функцию всех электронов системы. Долгое время понятие электронной плотности оставалось в забвении, так как не была известна взаимосвязь электронной плотности и ее энергии, не был определен ее конкретный вид. Развитие теории функционала электронной плотности началось с доказательства двух фундаментальных теорем *Хоэнбергом* и *Коном* [89].

Согласно первой теореме, полная энергия электронной системы, находящейся в основном состоянии, определена ее электронной плотностью. Последняя, в свою очередь, однозначно определяет внешний потенциал V , в котором она находится:

$$\rho(r) \rightarrow V(r) \quad (10)$$

Здесь можно высказать интересное мнение о том, что распределение электронной плотности в системе зависит не только от положения ядер, но и само расположение ядер, в свою очередь, может быть вычислено из данных о функции распределения электронной плотности.

Из второй теоремы следует, что для любой положительно определенной пробной функции электронной плотности, включающей N количество орбиталей, такой, что

$$\int \rho(r) dr = N \quad (11)$$

полная энергия электронной системы является функционалом электронной плотности. И если электронная плотность основного состояния рассчитана точно, то ее энергия будет минимальной:

$$E[\rho] \geq E_0 \quad (12)$$

Основываясь на теоремах Хоэнберга-Кона, *Кон* и *Шэм* предложили расчетную схему для определения точного функционала энергии электронной системы [90]. Основные положения этой схемы заключаются в разделении полной энергии на а) функционал кинетической энергии невзаимодействующих электронов $T_s[\rho]$; б) энергию взаимодействия с внешним потенциалом $V_{\text{ext}}[\rho]$; в) энергию взаимодействия между электронами $V_H[\rho]$; г) обменно-корреляционный функционал $E_{\text{XC}}[\rho]$:

$$E_{\text{DFT}} = T_s[\rho] + V_{\text{ext}}[\rho] + V_H[\rho] + E_{\text{XC}}[\rho] \quad (13)$$

Последний член данного выражения, по сути является суммой ошибок, появляющихся в результате введения приближения невзаимодействующих электронов. Если сделать предположение, что энергия обменно-корреляционного функционала известна, то полная энергия, рассчитанная методом DFT, будет точно соответствовать значению энергии, учитывающей электронную корреляцию. Однако, точный вид E_{XC} на сегодняшний день остается неизвестным; возможно лишь получить приближенные его решения с той или иной степенью точности. И в этом отношении методы DFT представляют собой очень удобный «набор инструментов», ведь правильно варьируя функционалами, в соответствии с поставленной задачей, можно достичь прецизионных результатов.

Большое разнообразие обменно-корреляционных функционалов можно разделить на несколько групп в порядке увеличения их сложности и точности:

1. Самое раннее и простое *приближение локальной плотности (Local Density Approximation, LDA)* предполагающее, что электронная плотность представляет собой электронный газ, описываемой функцией электронной плотности. Энергия обменно-корреляционного функционала $\epsilon_{\text{XC}}^{\text{LDA}}$ может быть вычислена путем комбинации обменного функционала *Дирака-Слейтера (S)* [91,92] с корреляционным функционалом *Воско-Уилка-Нусейра (VWN)* [93], включающим ряд подгоночных эмпирических параметров.

2. Более точные результаты могут быть получены при использовании *приближения обобщенной градиентной коррекции (Generalized Gradient Approximation, GGA)*. Данный подход подразумевает зависимость энергии электронной плотности от ее градиента, в расчете E_{XC} при этом учитывается не только ρ , но и ее первая и вторая производные. В качестве поправок к LDA функционалу были предложены несколько зависимостей, например, обменная поправка *Бекке (B)* $\Delta\epsilon_X^{B88}$, включающая известные эмпирические параметры для атомов [94]:

$$\epsilon_X^{B88} = \epsilon_X^{LDA} + \Delta\epsilon_X^{B88} \quad (14)$$

Также нашли применение обменный и корреляционный функционалы с поправками, определенными *Пердью и Вонгом (PW91)* [95]:

$$\epsilon_X^{PW91} = \epsilon_X^{LDA}(\rho, a, b) \quad (15)$$

$$\epsilon_C^{PW91} = \epsilon_C^{LDA} + \Delta\epsilon_C^{PW91} \quad (16)$$

и ряд функционалов с градиентной коррекцией, наиболее популярным из которых является корреляционный функционал *Ли-Янга-Парра (LYP)* [96]:

$$\epsilon_C^{LYP} = (\rho, a, b, c, d) \quad (17)$$

где a, b, c, d – параметры, определенные подгонкой к экспериментальным данным для атома He.

3. Наиболее совершенные *гибридные функционалы*, включающие обменную энергию E_X^{HF} , рассчитанную в рамках метода Хартри-Фока с использованием орбиталей Кона-Шэма. Среди них стоит выделить обменно-корреляционный трехпараметрический функционал *Бекке (B3)* [97]:

$$E_{XC}^{B3} = (1 - a)E_X^{LDA} + aE_X^{HF} + b\Delta E_X^{B88} + E_C^{VWN} + c\Delta E_C^{GGA} \quad (18)$$

варьированием последнего члена выражения ΔE_C^{GGA} получают требуемый вид градиентной поправки. В качестве последней широкое распространение получили вышеупомянутые корреляционные функциональные зависимости *Пердью-Вонга* (*PW91*) и *Ли-Янга-Парра* (*LYP*). Аббревиатуры полных гибридных функционалов имеют вид *B3PW91* и *B3LYP* соответственно.

Широкое разнообразие и гибкость методов DFT предопределяет их успешное применение для расчетов стереоэлектронного состояния большого числа неорганических, органических и биологических объектов. При этом стоит отметить, что методы DFT характеризуются высокой степенью точности при расчете молекулярных свойств второго порядка, в частности, химических сдвигов. Во многом это определяется правильным подбором обменно-корреляционного функционала, в соответствии с поставленной задачей. Учитывая низкую ресурсоемкость, сравнимую с методом Хартри-Фока, теория функционала электронной плотности является хорошей альтернативой неэмпирическим методам.

Интересные результаты показал сравнительный анализ ряда функционалов DFT, проведенный *Чизменом* с соавт. (Рисунок 3) [98]. В ходе данного исследования также было проведено сравнение между собой методов HF, DFT и MP2. Как можно заметить, степень точности теории функционала электронной плотности приближается к теории MP2, со значительным отрывом от метода HF. Сравнение методов MP2 и DFT при расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N позволяет сделать выводы о принципиальной близости в точности этих методов. Увеличение средней абсолютной ошибки (САО) при расчете методом DFT по сравнению с теорией возмущения достаточно существенно, но не принципиально, и составляет около 6 м.д. (при общем диапазоне изменения взятых в расчет химических сдвигов ЯМР ^{15}N 250 м.д.).

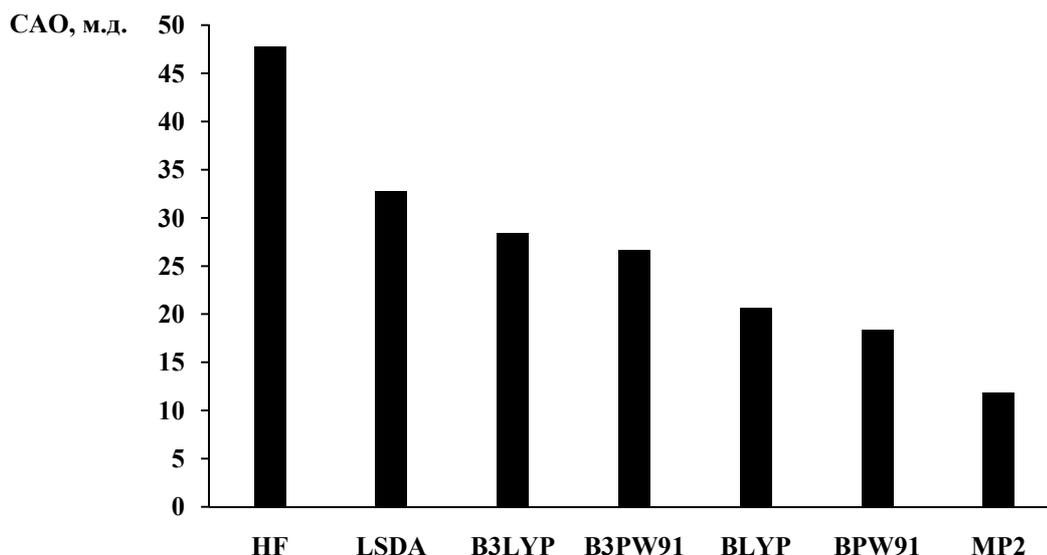


Рис. 3. Зависимость CAO расчета химического сдвига ЯМР ^{15}N в ряду модельных азотсодержащих соединений от типа используемого функционала DFT и уровня теории, по данным работы [98].

Результаты расчетов химического сдвига ЯМР ^{15}N в ряду аминопиримидинов и аминобензолов, проведенных *Барфилдом* и *Фагернессом*, также свидетельствуют о хорошей корреляции (CAO \sim 12 м.д.) с экспериментальными данными при использовании функционала BPW91 [99] (Рисунок 4).

На основании этих данных в целом можно сделать принципиальный вывод о более высокой точности чисто неэмпирического метода MP2 по сравнению с методами теории функционала электронной плотности при расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N . Тем не менее, на сегодняшний день, по соображениям ресурсоемкости методы DFT (особенно при использовании специальных ЯМР-ориентированных функционалов) являются более предпочтительными при серийных расчетах химических сдвигов ЯМР ^{15}N азотсодержащих соединений среднего размера и тем более биоорганических молекул. С другой стороны, некоррелированный уровень теории Хартри-Фока даже при использовании самых

расширенных базисных наборов является абсолютно неприемлемым для расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N , поскольку учет корреляционных эффектов является в данном случае принципиальным.

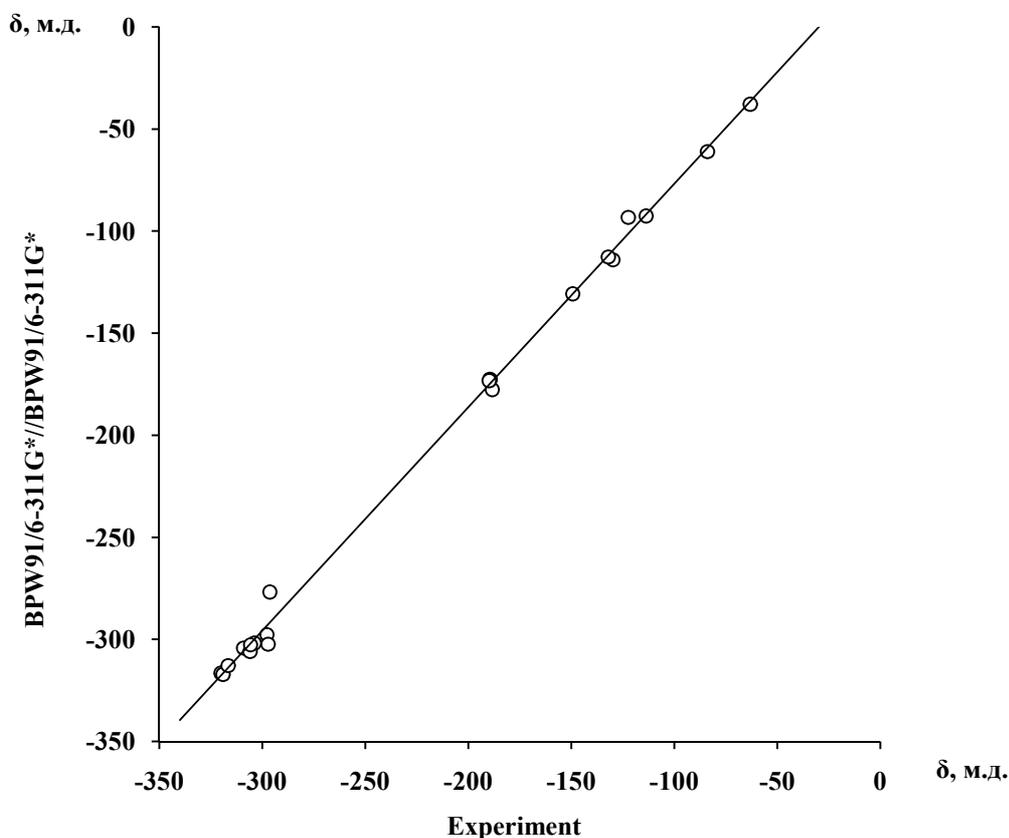


Рис. 4. Корреляционная зависимость рассчитанных химических сдвигов ЯМР ^{15}N и экспериментальных значений в ряду аминопиримидинов и аминобензолов, по данным работы [99].

Обобщая данные ряда работ по описанию и анализу полуэмпирических и неэмпирических методов расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N (как, впрочем, и других молекулярных свойств второго порядка), можно выделить несколько критериев, позволяющих охарактеризовать конкретный метод расчета. Данные характеристики следует учитывать при выборе метода квантово-химического

расчета в соответствии с поставленной задачей. Основными из них являются следующие критерии:

1. Точность метода. Условно все квантово-химические методы можно проранжировать по уровню корреляции с экспериментом. Данный критерий во многом является приблизительным, так как при расчете молекулярных свойств, таких, например, как химические сдвиги ЯМР ^{15}N , в рамках одного и того же метода зачастую наблюдаются значительные расхождения по абсолютной ошибке расчета. Но в целом тенденция по данному критерию на сегодняшний день вполне сформирована. Точность метода практически полностью определяется его степенью учета электронной корреляции.

2. Экспрессность. Определяется требовательностью к расчетным ресурсам и характеризуется в виде затратности (n) расчета N^n , где N – размерность базисного набора.

3. Размерная согласованность. Данная характеристика определяет пропорциональность роста ошибки расчета в зависимости от увеличения размера описываемой электронной системы. Размерно-согласованные методы позволяют, в частности, корректно рассчитывать молекулярные комплексы с удаленными друг от друга молекулами.

4. Вариационность. По мере усложнения метода расчета его точность должна увеличиваться с асимптотическим приближением к истинному значению энергии и рассчитываемого молекулярного свойства. Характерно, что вариационность позволяет прогнозировать ошибку расчета на том или ином уровне данного метода.

5. Итеративность. Нежелательная характеристика метода, так как процедура итерации может значительно увеличить ресурсоемкость метода, вплоть до полной невозможности его применения на практике. Большинство методов,

используемых для расчета молекулярных свойств второго порядка, и химических сдвигов ЯМР ^{15}N в частности, являются итеративными.

Вышеописанные характеристики вынесены в Таблицу 1 для наиболее употребляемых в настоящее время методов квантово-химического расчета констант экранирования (и, соответственно, химических сдвигов).

Таблица 1. Краткая характеристика наиболее популярных методов квантово-химического расчета констант экранирования.

Методы по увеличению точности	Затратность, N^n	Размерная согласованность	Вариационность	Итеративность
HF	N^4			•
DFT	N^4		•	•
MP2	N^5	•		
CCD	N^5	•		•
CISD	N^6	•	•	•
MP4(SDQ)	N^6	•		
CCSD	N^6	•		•
MP4	N^7	•	•	
CCSD(T)	N^7	•		•
CCSDT	N^8	•		•
FCI	$\sim N!$	•	•	•

Необходимо иметь ввиду, что корректное сравнение методов возможно только при том условии, что при расчете используются базисные наборы одинаковой размерности.

1.2.2. Качество базисного набора функций атомных орбиталей

Выбор базисного набора функций, описывающих атомные орбитали, является важным этапом в процедуре определения уровня и способа квантово-химического расчета. Базисный набор должен удовлетворять требованиям поставленной задачи, иметь достаточную размерность, при этом быть гибким для описания свойств рассматриваемой электронной системы. Исходя из этого, основными критериями для выбора базисного набора при расчете констант экранирования ЯМР в целом, и химических сдвигов ЯМР ^{15}N в частности, можно назвать следующие:

1. Быстрое схождение к некоему пределу *полного базисного набора* (*Complete Basis Set, CBS*) [100,101]. Линейный ряд базисных функций должен быть аппроксимирован как можно меньшим числом членов для наиболее точного описания АО Хартри-Фока.

2. Оптимизация базисного набора для расчета спектральных свойств, таких как константы экранирования и константы спин-спинового взаимодействия. Определяется включением специальных плотных функций, корректно описывающих распределение электронной плотности вблизи ядра атома. Используют базисные наборы, расширенные плотными *s*-функциями для расчета КССВ и плотными *p*-функциями для расчета констант экранирования.

3. Оптимизация базисного набора для расчета методами, учитывающими электронную корреляцию, в особенности для функций АО внутренней электронной оболочки, другими словами, корреляционная согласованность базисного набора. Классическим примером таких базисных наборов являются корреляционно-согласованные базисы *Даннинга* *cc-pVXZ* и *aug-cc-pVXZ*.

4. Достаточный уровень валентной расщепленности, расширенность поляризационными и диффузными функциями для корректного описания валентной части электронной оболочки. На практике, при расчете химических

сдвигов ЯМР ^{15}N используют трех- и четырехкратнорасщепленные специализированные базисные наборы *Йенсена* pcS-2 и pcS-3.

5. Адекватная воспроизводимость базисными функциями реального пространственного распределения электронной плотности. В этом плане большое значение имеет включение в базисные наборы диффузных функций, хорошо описывающих внешнюю валентную область – граничные МО и неподеленные электронные пары.

6. Возможность аналитического вычисления необходимых интегралов на основе базисных функций.

Наиболее простым приближением для описания Хартри-Фоковских АО являются атомные *орбитали слейтеровского типа* (*Slater-Type Orbital, STO*), которые имеют следующий вид [102,103]:

$$\chi_{nlm\zeta}(r, \theta, \varphi) = N_n r^{n^*-1} e^{-\zeta r} Y_{lm}(\theta, \varphi) \quad (19)$$

где N – нормировочный множитель, n – главное квантовое число, n^* – эффективное главное квантовое число, r – расстояние между электроном и ядром, Y – сферическая функция АО. Ключевым параметром при описании данных АО является орбитальная экспонента ζ , определяемая отношением:

$$\zeta = \frac{Z - S_{\text{экр}}}{n^*} \quad (20)$$

где Z – заряд ядра, а $S_{\text{экр}}$ – условная безразмерная константа экранирования, имеющая величину 0,35 для каждого из электронов s -уровня (0,3 для электронов $1s$ -подуровня), 0,85 для электронов p и 1,00 для электронов d и f -уровней. Эффективное главное квантовое число n^* определено эмпирически и выбирается по правилу [103]:

n	1	2	3	4	5	6
n^*	1,0	2,0	3,0	3,7	4,0	4,2

Орбитали слейтеровского типа имеют существенный недостаток – они не обладают правильной узловой структурой, то есть не имеют узловых точек в радиальном направлении. Таким образом, данные орбитали сами по себе не могут являться решением уравнения Шредингера для водородоподобного атома. Отсутствие узловой структуры приводит к тому, что орбитали Слейтера хорошо описывают АО только в некотором диапазоне расстояний электрона от ядра. Для устранения этого недостатка в описание АО вводят дополнительные орбитальные экспоненты:

$$\chi_{nlm\zeta}(r, \theta, \varphi) = N_n r^{n^*-1} (e^{-\zeta_1 r} + e^{-\zeta_2 r} + e^{-\zeta_3 r} + \dots) Y_{lm}(\theta, \varphi) \quad (21)$$

Такие улучшенные функции АО называют *double-zeta- (DZ)*, *triple-zeta- (TZ)* и т.д. функциями [104], а их совокупность – DZ-, TZ-базисом, соответственно. Однако подобные расширенные базисы, построенные из функций STO, чрезвычайно трудны для численного интегрирования, поэтому часто применяют аппроксимацию функций орбиталей Слейтера в виде линейного ряда *гауссовых функций (Gauss-Type Orbital, GTO)* [105]:

$$\chi_{nlk} = \sum_{k=1}^K d_{nl,k} g_l \quad (22)$$

где K может принимать значения 2, 3, 4, 5, 6; d – подборочные коэффициенты; n, l – главное и орбитальное квантовые числа, соответственно, g – так называемый *гауссов примитив*, совокупность нескольких гауссовых функций. Наибольшую популярность при расчетах минимальным базисным набором из данной группы приобрел базис STO-3G [106,107], который, однако, уже ушел в историю.

Так как в образовании химической связи участвуют преимущественно электроны валентной оболочки, то дальнейшее улучшение точности расчета может быть достигнуто путем разделения их функций АО на две части – сжатую и диффузную. Коэффициенты каждой из частей могут быть подобраны независимо друг от друга вариационной процедурой; такой подход обеспечивает большую гибкость базисному набору, называемому *валентно-расщепленным*. Общее обозначение таких базисов, разработанных группой *Попла*, имеет вид $k-lmG$, где k определяет число гауссовых функций, описывающих каждую из внутренних АО; l задает количество гауссовых функций для описания сжатой, а m – диффузной частей валентной функции [108].

Одними из наиболее простых и популярных базисных наборов являются стандартные дву- и трехкратно валентно-расщепленные базисные наборы *Попла* 6-31G [109] и 6-311G [110], в которых каждая из внутренних STO описывается шестью гауссовыми функциями, а сжатая часть валентной функции – тремя. Диффузная часть в данных базисах представлена одной гауссовой функцией в первом случае, и двумя диффузными валентными функциями, каждая из которых аппроксимирована одной гауссовой функцией – во втором. Точность расчета с использованием подобных базисов значительно выше по сравнению с минимальными базисными наборами, но ввиду того, что центр заряда орбитали совпадает с центром ядра атома, они не способны учитывать его (центра заряда) смещение, например, в соединениях с высоким значением внутреннего дипольного момента.

Для учета данного эффекта в базисный набор вводят p -набор поляризационных функций для атома водорода и d -набор поляризационных функций для атомов второго и третьего периодов [111]. Включение поляризационных функций d -типа обозначают астериском (или символом d), p -типа – двойным астериском (или символом p), например: 6-311G* или 6-311G(d), 6-311G** или 6-311G(d,p). Такие базисные наборы являются

поляризационными, так как они учитывают эффект смешения функций различного типа, то есть поляризацию АО.

Поляризационные базисные наборы достаточно хорошо описывают неионизированные однокомпонентные системы. Однако при расчете азотсодержащих систем часто необходимо учитывать возможность образования внутри- и межмолекулярных комплексов за счет НЭП азота. В таких случаях происходит «размытие» электронной плотности электронов НЭП азота, снижается сродство к электрону. Для возможности описания подобных эффектов необходимо включение в базисный набор диффузных функций, которые обладают малыми значениями коэффициентов орбитальных экспонент. Диффузные функции имеют большой размер и обладают достаточной удаленностью от ядра, что обеспечивает адекватное описание распределения электронной плотности в ионных и комплексных системах [112].

Включение в базисный набор диффузных функций p -типа обозначается знаком «+», например, 6-311+G. Если необходимо описание системы с избыточной электронной плотностью на протоне, то также включаются диффузные функции s -типа, обозначаемые знаком «++»: 6-311++G. Наиболее точные и гибкие базисные наборы *Попла* имеют поляризационные и диффузные функции одновременно, например, 6-31++G(d,p), 6-311++G(d,p) [113]. В своей работе [114] *Попл* продемонстрировал значительное увеличение точности расчета по мере включения в базис поляризационных и диффузных функций (Рисунок 5). Однако, не следует забывать, что использование подобных расширенных базисов неумолимо ведет к увеличению ресурсоемкости расчета.

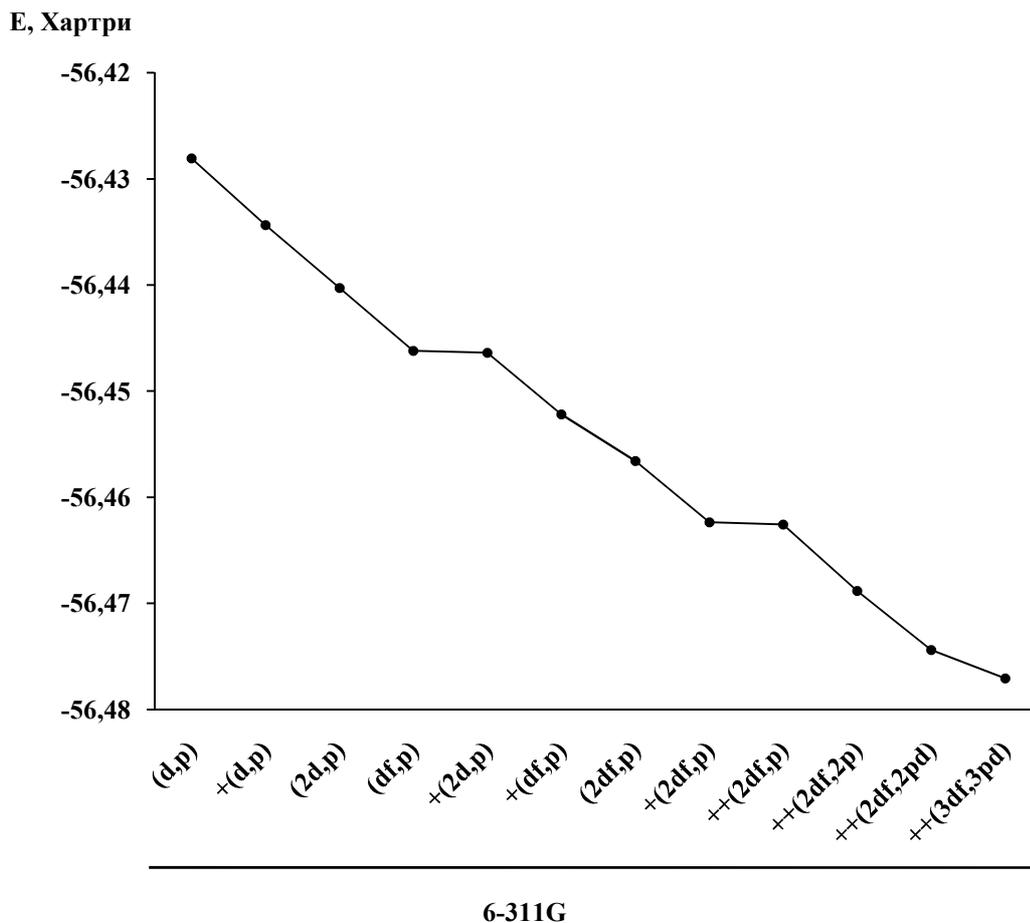


Рис. 5. Зависимость полной энергии молекулы NH_3 от уровня используемого базисного набора, по данным работы [114].

Вышеописанные стандартные валентно-расщепленные базисные наборы *Попла* разработаны специально для описания валентной электронной оболочки. При этом внутренняя часть электронной системы атома, дающая наибольший вклад в полную энергию молекулы и, соответственно, требующая для описания большее число гауссовых функций, в этих базисных наборах недостаточно хорошо учтена. В случае расчета молекулярных свойств второго порядка критическим условием при выборе базиса является его возможность учета остовных электронов, и особенно электронной плотности в непосредственной близости от ядра.

Следует отметить, что популярные и очень экономичные базисные наборы *Попла* исключительно хорошо зарекомендовали себя при оптимизации геометрии и расчете молекулярных свойств первого порядка, являющимися свойствами основного состояния. Однако, для расчета молекулярных свойств второго порядка, таких как химические сдвиги ЯМР, они все же недостаточно гибки (малоразмерны). Кроме того, базисные наборы данного семейства оптимизированы на некоррелированном уровне и вследствие этого плохо подходят для коррелированных расчетов молекулярных свойств, в которых сильно проявляются эффекты электронной корреляции (в полной мере это относится и к химическим сдвигам ЯМР ^{15}N).

Большим достижением в этой области стала разработка группой *Даннинга* специальных *корреляционно-согласованных X-кратно валентно-расщепленных поляризационных базисных наборов (correlation-consistent polarized Valence X-Zeta, cc-pVXZ)* [115]. Символом *X* в обозначении *cc-pVXZ* задается степень расщепления базиса, то есть количество используемых орбитальных экспонент ζ для описания каждой АО. *X* может принимать следующие обозначения: $X = 2$ (*D*), 3 (*T*), 4 (*Q*), 5 , 6 . Важной особенностью данной группы базисных наборов является тот факт, что они обладают согласованностью (с увеличением числа включаемых поляризационных функций растет точность расчета), т.е. они способны к сходимости к пределу CBS. Теоретически, при расчете с использованием CBS возможно получить минимальную энергию E_0 с погрешностью, обусловленной только несовершенством математического аппарата для описания АО.

Корреляционно-согласованные базисные наборы *Даннинга* также могут быть расширены путем добавления диффузных функций, обозначаемых приставкой *aug-* (*augmented*): *aug-cc-pVXZ* [116,117]. Дальнейшая оптимизация для расчета молекулярных свойств второго порядка включает добавление функций внутренней части электронной системы для всех элементов. Примером таких базисов является *cc-pCVXZ*, в который включены экспоненты больших

порядков плотных функций, необходимые для учета Ферми-контактного взаимодействия при расчете констант экранирования ЯМР [118]. Точность *пятикратно- ζ* -расщепленных базисных наборов данной группы приближается к точности CBS.

К числу специальных базисных наборов, оптимизированных для расчета констант экранирования ЯМР, также относится группа базисов *pcS- n* , разработанная *Йенсеном* [119]. Символом *n* обозначается количество дополнительно подключаемых поляризационных функций. Добавление плотных *p*-функций также способствует более быстрому сходимости базисного набора к своему пределу. Расчет констант экранирования с использованием базисных наборов семейства *pcS- n* в рамках теории DFT показал отличную корреляцию с экспериментальными данными (Рисунок 6), средняя абсолютная ошибка составляет достаточно приемлемую величину, начиная с уровня базисного набора *pcS-2*.

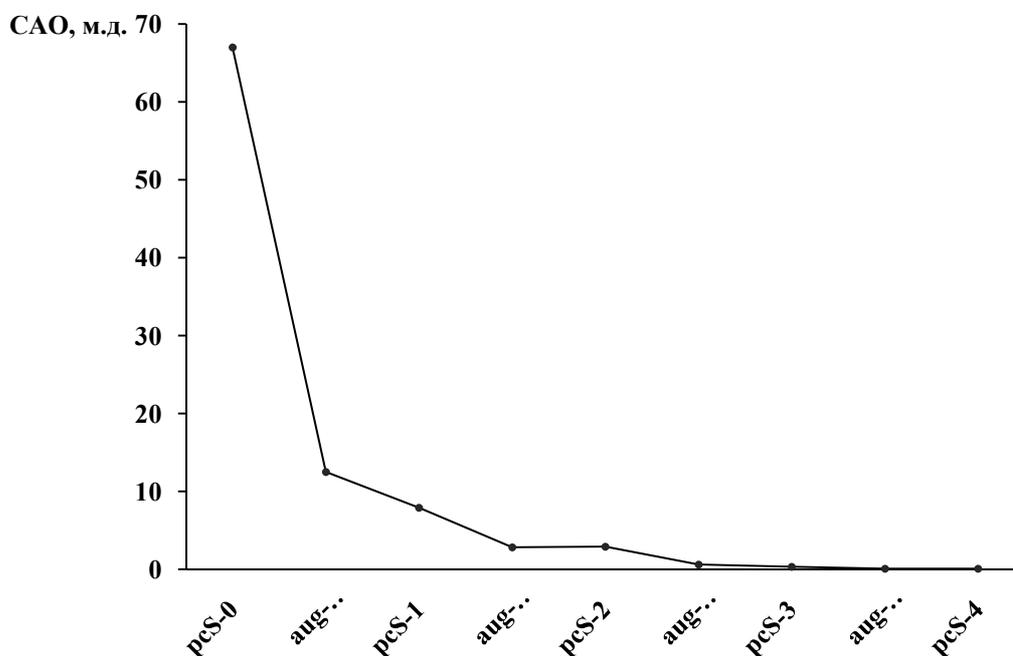


Рис. 6. Зависимость САО расчета константы экранирования ядер ^{13}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{19}F от используемого базисного набора семейства *pcS- n* , по данным работы [119].

В этой же работе автором было проведено сравнение ряда базисов по их способности к корректному описанию волновой функции АО (Таблица 2). Как видно из данных, представленных в Таблице 2, включение поляризационных и диффузных функций в валентную часть и плотных функций во внутреннюю часть электронной системы увеличивает точность расчета констант экранирования:

Таблица 2. Сравнение базисных наборов различных семейств по их точности при расчете констант экранирования для группы ядер ^{13}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{19}F ^a.

Базисный набор	Среднее количество базисных функций	CAO, м.д.	
		КТЗ	ВЗЛР
STO-3G	3,9	88,2	96,9
pcS-0	6,4	63,9	63,6
aug-pcS-0	9,1	14,9	16,2
6-31G(<i>d,p</i>)	11,3	23,8	29,5
6-31++G(<i>d,p</i>)	14,0	22,2	28,6
cc-pVDZ	11,4	19,7	26,1
aug-cc-pVDZ	18,2	18,6	24,8
aug-cc-pCVDZ	20,7	12,8	17,7
pcS-1	12,1	8,2	8,4
aug-pcS-1	18,6	3,3	3,9
6-311G(2 <i>df</i> ,2 <i>pd</i>)	24,4	10,3	8,8
6-311++G(<i>d,p</i>)	27,1	9,4	7,8
cc-pVTZ	24,4	10,5	9,5
aug-cc-pVTZ	37,3	10,6	9,5
aug-cc-pCVTZ	46,0	3,8	4,9
pcS-2	25,0	3,5	2,3
aug-pcS-2	37,5	1,7	0,9

cc-pVQZ	45,5	7,3	4,2
aug-cc-pVQZ	66,6	6,7	3,8
aug-cc-pCVQZ	85,8	1,7	1,7
pcS-3	54,7	0,4	0,2
aug-pcS-3	75,2	0,1	0,1
cc-pV5Z	76,7	3,8	1,2
pcS-4	92,3	0,1	0,0

Примечание. ^a Заимствовано из работы [119].

1.2.3. Сольватационные эффекты и методы их учета

Огромное значение в расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N , как будет видно из дальнейшего, имеет учет сольватационных эффектов, особенно в случае специфической сольватации. Поскольку большая часть диссертации посвящена изучению сольватационных эффектов в химических сдвигах ЯМР ^{15}N , вопрос использования различных сольватных моделей, особенно в применении к азотсодержащим гетероциклам, будет рассмотрен в рамках литературного обзора достаточно подробно.

Атомы азота в составе ароматической системы гетероциклических соединений, как уже было сказано, находятся в двух формах – пиридинового и пиррольного типов. Хотя оба типа азота формально находятся в состоянии sp^2 -гибридизации, электронное распределение в обеих формах сильно отличается. Так, в случае пиррольного атома азота электроны его НЭП вовлечены в образование ароматической π -системы; напротив, в пиридиновом типе атома азота НЭП остается в «свободном» состоянии, склонной к проявлению донорно-акцепторных взаимодействий, потенциально приводящих к специфической сольватации. При этом пиррольная форма проявляет кислые свойства, а пиридиновая – основные.

Одновременное присутствие обеих форм в одном гетероцикле приводит к интересным электростатическим эффектам, которые были количественно оценены *Тафтом*, *Эльгуэро* и соавт. [120]. Поскольку наличие атомов азота в ароматической системе в значительной степени определяет ее полярность и кислотно-основные свойства, то становится очевидным, что азот «диктует» правила поведения всей системы в ее молекулярном окружении. Например, постепенное увеличение числа атомов азота в гетероцикле при переходе от пиррола к тетразолу приводит к значительному росту кислотности на 24 ккал/моль⁻¹ [121,122] и увеличению дипольного момента в 3 раза [123,124].

Комплексное исследование влияния растворителя на изменение химического сдвига ЯМР ¹⁵N было проведено *Витановским* и соавт. Данный цикл работ был направлен на изучение азолов (пиррол и *N*-метилпиррол [125], диазолы [126], триазолы [127], тетразолы [17,128], оксазолы и оксадиазолы [129], тиазолы и тиadiaзолы [130]), азинов [18,131], *N*-нитроаминов [132], а также некоторых конденсированных гетероциклов [133], в которых авторы провели высокоточные измерения химических сдвигов ЯМР ¹⁵N, скорректированных по объемной восприимчивости образца. Были получены данные для широкого спектра свойств азота более, чем в 50 представительных соединениях, которые свидетельствуют о значительном влиянии природы растворителя на величину химического сдвига ЯМР ¹⁵N.

Более подробно данный набор азотсодержащих соединений был изучен *Каталаном* [134] с точки зрения предложенного им ранее [135] подхода для вычисления сольватационной поправки химического сдвига ЯМР:

$$\sigma = sSPP + aSA + bSB + \sigma_{gas} \quad (23)$$

где *SPP*, *SA* и *SB* представляют собой полярность/поляризуемость, кислотность и основность растворителя соответственно. Исходя из этого выражения, константа экранирования σ рассматриваемого ядра азота может быть

вычислена из известного значения σ_{gas} для газовой фазы с корректировкой на чувствительность ядра азота к полярности/поляризуемости s , кислотности a и основности b данного растворителя. По утверждению автора, в принципе любые молекулярные свойства, чувствительные к эффектам растворителей, могут быть вычислены с помощью данного подхода.

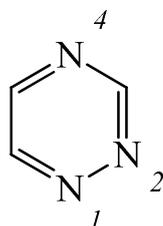
Так, было установлено, что величина константы экранирования азота пиррольного типа очень чувствительна к полярности/поляризуемости растворителя: в ряду N -метилазолов (кроме N -метилпиррола), анализ коэффициента s показывает, что дезэкранирование азота усиливается с ростом полярности растворителя и дипольного момента рассматриваемого азота; при этом изменение основности и кислотности растворителя практически не сказывается на величине экранирования. Подобный вывод также был сделан в работе *Витановского* [133] об увеличении чувствительности экранирования с увеличением дипольного момента в ряду азоиндолизинов. Данная тенденция может быть объяснена фактом увеличения сил межмолекулярного взаимодействия с увеличением дипольного момента и уменьшением радиуса сфер, образующих электростатическую полость. В порядке исключения, экранирование азота в самом пирроле в значительной степени зависит от основности растворителя; фактически, NH -фрагмент пиррола может быть хорошим показателем для оценки основности растворителя [136].

Наличие свободной НЭП у пиридинового атома азота определяет значительную чувствительность его экранирования a к величине H -кислотности растворителя. При этом наблюдается сильная зависимость коэффициента a от положения рассматриваемого пиридинового атома азота по отношению к пиррольному: например, чувствительность к кислотности атома $N(3)$ в N -метилимидазоле в 15 раз больше, чем атома $N(2)$ в N -метил-1,2,3,5-тетразоле. В отличие от азота пиррольного типа, с увеличением полярности растворителя экранирование ядра азота пиридинового типа в азольных системах только

усиливается. Это объясняется тем, что рост полярности растворителя приводит к дезэкранированию пиррольного азота с последующей возрастающей делокализацией его НЭП по π -системе гетероцикла; одновременно с этим на акцепторном фрагменте в виде пиридинового азота усиливается заряд, что, в конечном счете, приводит к увеличению его экранирования.

Что касается пиридинового типа азота в диазинах, то здесь прослеживается следующая закономерность: чувствительность к полярности растворителя растет пропорционально дипольному моменту в ряду 1,4-диазин < 1,3-диазин < 1,2-диазин. В то же время, данный тип азота, обладая значительно меньшим экранированием по сравнению с азотом пиррольного типа, проявляет сильную чувствительность к кислотности растворителя.

Интересным представляется случай с несимметричным 1,2,4-триазином, в котором наблюдается резкое различие свойств группы ядер N(1), N(2) от N(4):



Делокализация электронной плотности ароматической системы на ядрах N(1), N(2) приводит к колоссальному увеличению чувствительности этих ядер к полярности растворителя более, чем в 25(!) раз по сравнению с N(4). Данный эффект проявляется в очень сильной зависимости (~ 33 м.д. для выбранного набора растворителей [137]) химического сдвига ЯМР ^{15}N от полярности растворителя. Ядро N(4), однако, при этом не претерпевает существенных изменений – диапазон изменения химического сдвига для этого же набора растворителей составляет всего 5,5 м.д. Такие наблюдения позволяют сделать вывод о зависимости характера сольватационных эффектов азотсодержащих

соединений от распределения электронной плотности, обусловленной тем или иным состоянием ядер азота, входящих в их состав.

В широком смысле, эффекты влияния растворителя можно разделить на неспецифические взаимодействия, возникающие под действием растворителя как непрерывной диэлектрической среды, и специфические взаимодействия в виде локальных донорно-акцепторных взаимодействий с участием определенных орбиталей и кислотно-основных взаимодействий с образованием водородной связи.

Направленное изучение неспецифических взаимодействий молекулы с окружающей ее средой началось с развития теории *внутреннего поля Клаузиуса-Мосотти* [138,139], впоследствии доработанной *Дебаем* [140]. Согласно данной теории, внутреннее поле, которое поляризует молекулу в среде диэлектрика, эквивалентно электрическому моменту, индуцированному в единице объема диэлектрика с коэффициентом $4\pi/3$. Логично предположить, что сила, которая приводит к определенной ориентации магнитно-ассиметричную молекулу в поляризованном диэлектрике, также пропорциональна величине внутреннего поля. Данное предположение позволило *Дебаю* вывести выражение для относительной диэлектрической постоянной.

Развивая теорию *Дебая*, *Онзагер* пришел к выводу, что действие поляризации диэлектрика на электромагнитное поле растворенной молекулы само зависит от направления дипольного момента этой молекулы. Под влиянием электромагнитного поля диэлектрика растворенная молекула получает дополнительный индуцированный момент, который порождает так называемое *реакционное поле*, ведущее, в конечном счете, к магнитной асимметрии растворенных молекул [141]. Позже *Уолкером* модель реакционного поля *Онзагера* была модифицирована для неоднородной диэлектрической проницаемости, возникающей на краю электростатической полости, в которую помещена молекула растворенного вещества [142]. Еще не так давно модель

реакционного поля была весьма популярна при расчете констант экранирования [143].

Теория полярных молекул *Дебая* и модель реакционного поля *Онзагера* легли в основу современных методов, позволяющих количественно с высокой точностью оценить влияние растворителя на величину химического сдвига ЯМР.

Отправной точкой исследований, посвященных возможности учета эффектов растворителя на экранирование ядра, можно считать работу *Букингема* [144], который предложил разделить эффект растворителя на 4 составляющие:

$$\sigma_{solvent} = \sigma_b + \sigma_a + \sigma_w + \sigma_E \quad (24)$$

где σ_b представляет собой изменение локального магнитного поля ядра, пропорциональное изотропной магнитной восприимчивости растворителя; σ_a является аналогичным изменением локального магнитного поля ядра, вызванного анизотропией магнитной восприимчивости близко расположенных молекул растворителя; параметр σ_w определяет изменение стереоэлектронной структуры соединения, обусловленное Ван-дер-Ваальсовыми взаимодействиями с молекулами растворителя; σ_E является вкладом от электростатических взаимодействий растворителя и растворенного вещества.

Недостатком данного подхода является тот факт, что перечисленные составляющие эффекта растворителя не могут быть с достаточной точностью отделены друг от друга и рассчитаны независимо. Выход может быть найден посредством искусственного разделения общего эффекта растворителя на группы прямых и косвенных эффектов. Прямые эффекты выражаются в перераспределении электронной плотности в молекулах растворенного вещества под действием электромагнитного поля растворителя; косвенные же эффекты обусловлены изменением геометрии молекулы при ее растворении. Данный принцип дифференцирования эффектов растворителя был положен в основу большинства расчетных схем для моделирования сольватационных эффектов.

Наиболее популярные методы моделирования сольватационных эффектов можно разделить на две большие группы – так называемые *континуальные модели* (*implicit/continuum models*), разработанные для учета неспецифической сольватации, и модели с явно заданным растворителем в расчетном пространстве (*explicit/water models*), также называемые “*моделью супермолекулы*”, позволяющие учитывать специфические взаимодействия со средой.

Ключевую роль в моделях неявного учета растворителя играют эмпирические параметры, которые определяют растворитель как непрерывное изотропное поле. Основным из них является относительная диэлектрическая проницаемость среды ϵ . Так как континуальные модели рассматривают усредненные по тепловому движению системы, поэтому лишь небольшое число эмпирических параметров может быть использовано для описания растворителя, но в определенных случаях могут быть использованы и другие константы, например, коэффициент поверхностного натяжения.

Для всех континуальных моделей характерна схема, согласно которой молекула растворенного вещества помещается в некую полость, изоповерхность которой представлена центрированными на ядрах сферами, выстроенных из определенного набора многогранных элементов. Варьированием площади элементов достигается требуемая точность описания поверхности полости. Далее она помещается в окружающую среду – реакционное поле растворителя, которое будет изменять поляризацию молекул растворенного вещества и определять распределение зарядов на поверхности его полостей. Энергию таких наведенных зарядов рассчитывают в виде обобщенного оператора взаимодействия \hat{H}^{MS} – дополнительного члена к гамильтониану растворенной молекулы:

$$\hat{H}^{tot}(r_M) = \hat{H}^M(r_M) + \hat{H}^{MS}(r_M) \quad (25)$$

где r_M – координаты молекулы растворенного вещества.

Фактически, при включении молекул растворенного вещества в систему, происходит возмущение не только энергии последнего, но также и энергии самого непрерывного поля растворителя, при этом в некоторой степени изменяются его объемные свойства. Данная взаимосвязь, еще больше усиливающаяся с увеличением концентрации растворенного вещества, может быть учтена в рамках модели поляризуемого континуума (*Polarizable Continuum Model, PCM*), разработанной Томаси с сотр. [145–147].

Энергия взаимодействия растворитель-субстрат в данном случае представлена четырьмя операторами взаимодействия, имеющими вид свободной энергии Гиббса, дополненная пятым вкладом G_{tm} , характеризующим тепловое движение молекул:

$$G(M) = G_{cav} + G_{el} + G_{dis} + G_{rep} + G_{tm} \quad (26)$$

Каждый из операторов взаимодействия имеет ясный физический смысл: G_{cav} определяет энергию, затрачиваемую на создание полости в растворителе необходимого размера и формы, в которой будет размещена молекула растворенного вещества; фактически это энергия сжатия растворителя для создания в нем пустот. G_{el} – энергия электростатического взаимодействия при поляризации молекул растворителя и растворенного вещества. G_{dis} – энергия диспергирования молекул, рассчитанная на уровне квантовой механики. Параметр G_{rep} учитывает присутствие полостей в системе и определяет энергию их взаимного отталкивания.

Модель PCM характеризуется как квазиэмпирический метод расчета энергии сольватации, учитывающий неспецифические взаимодействия между растворителем-диэлектриком и субстратом. Может применяться на всех уровнях теории квантово-химического расчета (от HF до CCSDT). При этом его ресурсоемкость значительно ниже, чем у моделей явного учета растворителя. Гибкость модели PCM также обусловлена возможностью использования набора

интерпретационных инструментов для характеристичного описания ряда свойств рассматриваемой электронной структуры.

Большую популярность в последнее время приобрел *формализм интегральных уравнений модели РСМ (Integral Equation Formalism, IEF-PCM)* [21,22], позволяющий записать аналитические выражения для градиентов энергии. В рамках данного подхода используется способ построения полостей, учитывающий топологию молекулы, гибридизацию атомов и другие структурные факторы. В частности, благодаря этому удастся более корректно описать эффекты сольватации для заряженных структур [148].

Распространенная *модель экранировки проводникового тина (COnductor-like Screening MOdel, COSMO)* рассматривает растворитель как среду с бесконечной диэлектрической проницаемостью ($\epsilon \rightarrow \infty$), то есть как идеальный проводник [149,150]. Поэтому она позволяет рассчитывать сольватационные эффекты с высокой точностью для растворителей, имеющих большие значения диэлектрической проницаемости среды (например, для воды и минеральных кислот).

Однако, использование континуальных моделей с рассмотрением растворителя как изотропной непрерывной среды не учитывает специфические взаимодействия между молекулами растворителя и растворенного вещества. Для описания подобных взаимодействий необходимо использование приближения супермолекулы, суть которого состоит в расчете молекулярного кластера растворитель-субстрат. В идеале, количество молекул растворителя в расчетном пространстве должно быть как можно большим, но увеличение числа рассчитываемых электронных систем логически приводит к росту ресурсоемкости расчета. На практике ограничиваются введением 1-4 молекул растворителя.

Приближение супермолекулы позволяет достаточно точно оценить степень влияния сольватационных эффектов на изменение химического сдвига ЯМР.

Единственным условием использования данного приближения является правильное задание конфигурации кластера с разумными радиусами аттрактивных взаимодействий. Для корректного описания молекулярного кластера их порядок должен быть приближен к реальным значениям. Слишком большие значения межатомных расстояний могут привести к росту энтропийного вклада в энергию взаимодействия и, в конечном счете, к некорректным результатам расчета. Наиболее удачным подходом в этом плане является расчет нескольких наиболее вероятных конфигураций молекулярных кластеров с последующим усреднением полученных значений.

1.2.4. Колебательные поправки

Как уже было сказано, основное направление всех современных методов квантово-химического расчета молекулярных свойств второго порядка состоит в совершенствовании расчетных процедур учета эффектов электронной корреляции. И немаловажным фактором здесь выступает влияние эффектов *нулевых колебаний* атомных ядер (*Zero-Point Vibrations, ZPV*) [151,152], определяющих энергию основного состояния квантовой системы. В ряде случаев эффекты нулевых колебаний превосходят даже сами эффекты корреляции. Так, расчет константы экранирования азота в аммиаке методом Хартри-Фока дает значение 262 м.д. [153]. Далее учет электронной корреляции методом MCSCF увеличивает константу экранирования до 274 м.д., а учет энергии колебания ядер на этом же уровне уменьшает эту величину до 267 м.д.; при этом экспериментально полученное значение константы экранирования составляет 264,5 м.д. [153]. Таким образом, при сравнении окончательных значений можно сделать ошибочный вывод о незначительности эффектов колебания ядер, а также о том, что расчеты обсуждаемой константы экранирования методами Хартри-Фока и MCSCF дают результаты одинаковой точности.

Одними из основоположников развития методологии расчета колебательных поправок для молекулярных свойств второго порядка стала группа *Рууда*, впервые предложившая расчет ZPV-поправки к константе экранирования ЯМР через квантовое среднее значение по основному состоянию [153]. Предложенная расчетная схема заключается в аппроксимации колебательной части волновой функции в виде гармонического осциллятора [154,155]. Поиск необходимых средних значений внутренних координат ядер осуществляется посредством отклонения геометрических параметров молекулы в равновесном состоянии по всем возбужденным состояниям до нахождения так называемой *эффективной геометрии*, при которой происходит усреднение всех отклонений.

Необходимо иметь в виду, что расчет поправок нулевых колебаний ядер – чрезвычайно ресурсоемкий процесс, требующий многократных повторений расчетов значений констант экранирования ЯМР для большого набора ангармонических вкладов, то есть различных наборов геометрических параметров молекулы. Разумный компромисс в данном случае может быть найден посредством проведения расчета константы экранирования для равновесной геометрии на высоком уровне теории, в то время как расчет колебательной поправки – на уровне теории DFT с применением упрощенных базисов [156]. И даже такой гибридный подход исключительно ресурсоемок и позволяет проводить расчеты только для самых простых молекул.

Данный принцип расчета вполне обоснован, учитывая, что результаты расчета колебательных поправок на разных уровнях теории имеют приблизительно одинаковый порядок. Например, поправка ZPV к константе экранирования ЯМР ^{15}N , рассчитанная *Ауэром* методом CCSD(T)/cc-pVTZ, находится на уровне -7 м.д. для ряда простейших неорганических азотсодержащих соединений [157]. Результаты исследования *Руудом* диазинов на уровне теории DFT-KT3/6-311++G(2d,2p) говорят о таком же порядке поправки нулевых колебаний [158]. На практике, при расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N ,

влиянием колебательной поправки зачастую пренебрегают, так как она самокомпенсируется при вычитании рассчитанной константы экранирования исследуемого ядра из константы экранирования ядра эталона.

1.2.5. Релятивистские эффекты

В большинстве методов квантово-химического расчета констант экранирования ЯМР вид волновой функции определяется операторами, наибольший вклад в которые дают электроны, находящиеся на нижних энергетических уровнях, то есть наиболее близкие к атомному ядру. Вследствие того, что большинство расчетных методов основано на фундаментальном нерелятивистском уравнении Шредингера, они не учитывают релятивистских факторов, оказывающих наибольшее влияние именно на внутренние околоядерные электроны.

Релятивистские эффекты часто разделяют на две группы – прямые и косвенные (геометрические). Прямые эффекты характеризуются непосредственно как релятивистские поправки к волновой функции электронов при фиксированной геометрии молекул; косвенные эффекты возникают из-за геометрических изменений молекулы (в основном, релятивистского сжатия связей) и, в следствие этого, изменения в экранировании ядер. Как правило, при описании релятивистских эффектов и их влияния на константу экранирования ЯМР имеют ввиду прямые эффекты, связанные с изменением энергии орбиталей и электронной плотности вблизи ядра.

Наиболее полной теорией, способной описать релятивистские эффекты, является *формализм четырехкомпонентного одноэлектронного уравнения Дирака (fully relativistic four-component framework)* [159,160]. В рамках этой теории вид поправок определяется как релятивистский гамильтониан возмущения, рассчитываемый из четырехкомпонентных матриц *Дирака*. Приложение данной

теории для расчета релятивистских поправок к константам экранирования ЯМР впервые было предложено *Пюккё* [161]. Позднее четырехкомпонентное приложение на уровне теории Хартри-Фока было реализовано группой японских ученых, при этом произведены расчеты релятивистских поправок в ряду галогено- и халькогеноводородов [162–164]. Было показано, что влияние релятивистских эффектов на величину константы экранирования может достигать колоссальных значений, в частности, для популярных в ЯМР тяжелых ядер, таких как ^{77}Se и ^{125}Te .

Поскольку расчет по четырехкомпонентной релятивистской схеме – крайне ресурсоемкая задача, то ее упрощение может быть возможно посредством использования двухкомпонентного квазирелятивистского приближения *Брейта-Паули* [165]. Суть приближения состоит в определении основных релятивистских поправок к нерелятивистскому гамильтониану волновой функции, влияющих на константу экранирования ЯМР – поправки на классическую зависимость массы электрона от его скорости, поправки Дарвина и поправки на спин-орбитальное взаимодействие. Масс-скоростная поправка характеризует изменение кинетической энергии электрона вследствие увеличения его массы при движении со скоростью, близкой к скорости света. Поправка Дарвина является основным вкладом в изменение энергии ядерного потенциала; спин-орбитальная поправка определяет взаимосвязь спина электрона с его орбитальным моментом и возникает в результате взаимодействия спина электрона с магнитным полем, индуцируемым его собственным орбитальным движением.

Так как масс-скоростная поправка и поправка Дарвина не зависят от спина электрона, то обычно их объединяют в группу так называемых скалярных релятивистских эффектов. По причине того, что прямые релятивистские эффекты по большей части зависят от изменения энергии орбиталей и электронной плотности вблизи ядра, то скалярные релятивистские поправки могут оказывать значительное влияние на величину константы экранирования ЯМР. Особенно

сильно это влияние проявляется для тяжелых ядер, под которыми обычно понимаются элементы третьего и более высоких периодов [166] (Рисунок 7):

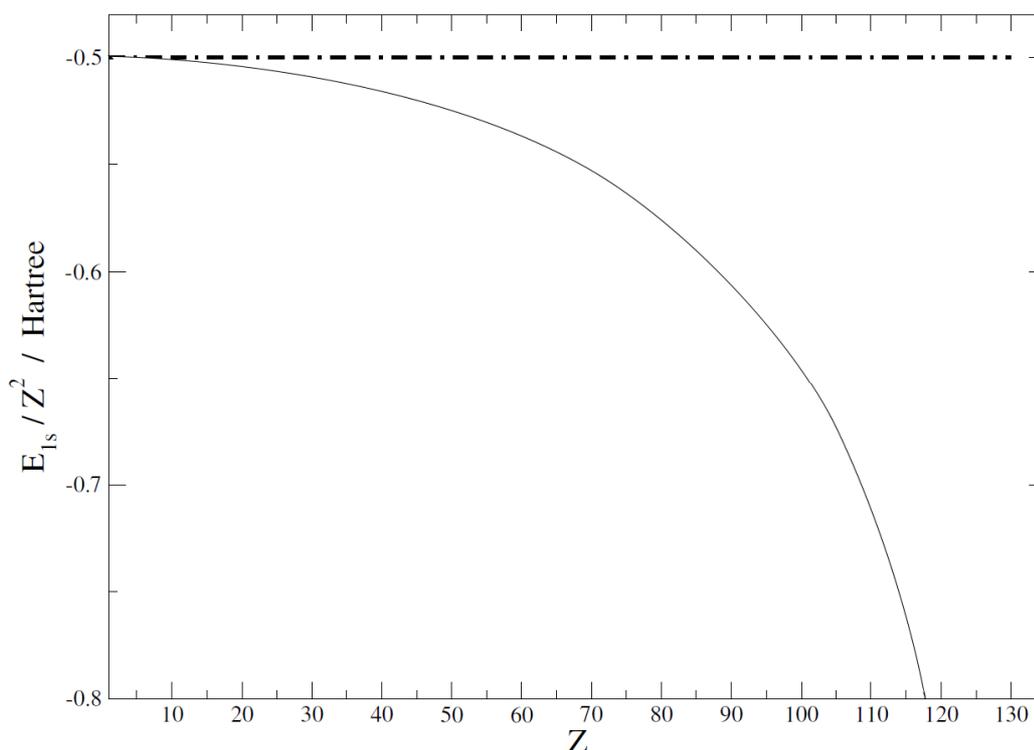


Рис. 7. Зависимость энергии орбиталей $1s$ -электронного уровня от заряда ядра, приводящее к “релятивистскому сжатию” орбитали, по данным работы [166].

Для возможности практического применения формализма четырехкомпонентного уравнения Дирака было разработано несколько его двухкомпонентных приближений. Из наиболее популярных стоит отметить *регулярное приближение нулевого порядка (Zero-Order Regular Approximation, ZORA)*, рассматривающее все основные релятивистские поправки, включая, прежде всего, спин-орбитальную [167–170]. Расчеты констант экранирования ЯМР тяжелых ядер данным методом на уровне теории DFT показывают хорошее согласие с экспериментом, при этом, что немаловажно, ресурсоемкость данной

расчетной схемы является одной самых низких среди методов расчета релятивистских поправок [171–177].

Из приближений двухкомпонентного гамильтониана альтернативой ZORA является метод *Дугласа-Кролла (DK)* [178], доработанный и развитый группой *Гесса (DKH)* [179]. Метод DKH рекомендован как надежный инструмент расчета релятивистских поправок для тяжелых ядер [166].

Данные многочисленных исследований влияния эффектов тяжелого атома на молекулярные свойства второго порядка говорят о том, что, как скалярные релятивистские эффекты, так и спин-орбитальная поправка, способствуют значительному изменению величины константы экранирования ЯМР для тяжелых ядер – элементов третьего и более высоких периодов. С другой стороны, для элементов первых двух периодов релятивистские поправки пренебрежимо малы и не имеют принципиального значения при проведении квантово-химических расчетов.

Исключение составляют *эффекты тяжелого атома на экранирование легкого атома (Heavy-Atom effect on the Light-Atom shielding, HALA)* [180]), проявляющиеся в случае наличия рядом с легким атомом тяжелого. При этом спиновая плотность, индуцированная внешним магнитным полем вокруг ядра тяжелого атома передается через связь на ядро легкого атома, которое оказывает возмущения Ферми-контактного и спин-дипольного вкладов в гамильтониан волновой функции околядерных электронов [181].

HALA-эффекты при расчете констант экранирования ЯМР легких ядер могут достигать значительных величин, в таком случае учет релятивизма для легкого атома будет иметь принципиальное значение [182,183]. Так, например, в тетрагидросилане релятивистский вклад в константу экранирования кремния за счет HALA-эффекта составляет около -600 м.д. [184], почти на порядок превышая ее нерелятивистское значение. Понятно, что ни о каком корректном сравнении

нерелятивистского расчета химического сдвига ЯМР ^{29}Si без учета релятивистской поправки с экспериментом не может быть и речи.

Аналогичную ситуацию следует ожидать и в спектроскопии ЯМР ^{15}N азотсодержащих соединений, в которых атом азота имеет “тяжелое” окружение. Наиболее принципиальное значение учет релятивистских эффектов будет иметь при расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N азотсодержащих лигандов в комплексах переходных металлов [185].

1.2.6. Пересчет констант экранирования в химические сдвиги ЯМР ^{15}N

Несмотря на кажущуюся простоту пересчета теоретически рассчитанных констант экранирования в химические сдвиги ЯМР ^{15}N для сравнения с экспериментом, эта операция таит в себе много подводных камней и неоднозначностей. Самая главная проблема заключается в выборе стандарта. В спектроскопии ЯМР ^{15}N традиционно в качестве стандарта используется запаянная в ампуле чистая жидкость нитрометана, CH_3NO_2 . Однако, это не совсем удобный стандарт для теоретического расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N .

Дело в том, что по своему электронному строению полярная молекула нитрометана очень сильно отличается от многих азотсодержащих соединений, в частности, от объектов исследования данной диссертационной работы – азотсодержащих гетероциклов. В силу этого различия, многие факторы, определяющие точность расчета констант экранирования ^{15}N (сольватационные эффекты, колебательные поправки, релятивистские эффекты, эффекты электронной корреляции, качество базисных наборов и др.) по-разному влияют на результаты проводимых расчетов исследуемых соединений и стандарта (в данном случае нитрометана). Перечисленные факторы требуют тщательного учета и анализа; проблеме используемого стандарта в данной работе посвящен отдельный

раздел во второй главе диссертации. На практике, при пересчете констант экранирования в химические сдвиги используют статистические приемы, позволяющие взаимно компенсировать перечисленные факторы точности расчета констант экранирования в исследуемых соединениях и, с другой стороны, в используемом стандарте.

На данный момент существует несколько статистических способов преобразования рассчитанных констант экранирования в химические сдвиги. Все они основаны на модели, подразумевающей построение корреляционной зависимости рассчитанных констант экранирования и экспериментальных значений химических сдвигов. Для построения данной корреляции по оси абсцисс откладываются значения экспериментально определенных химических сдвигов, а по оси ординат – рассчитанные константы экранирования (Рисунок 8):

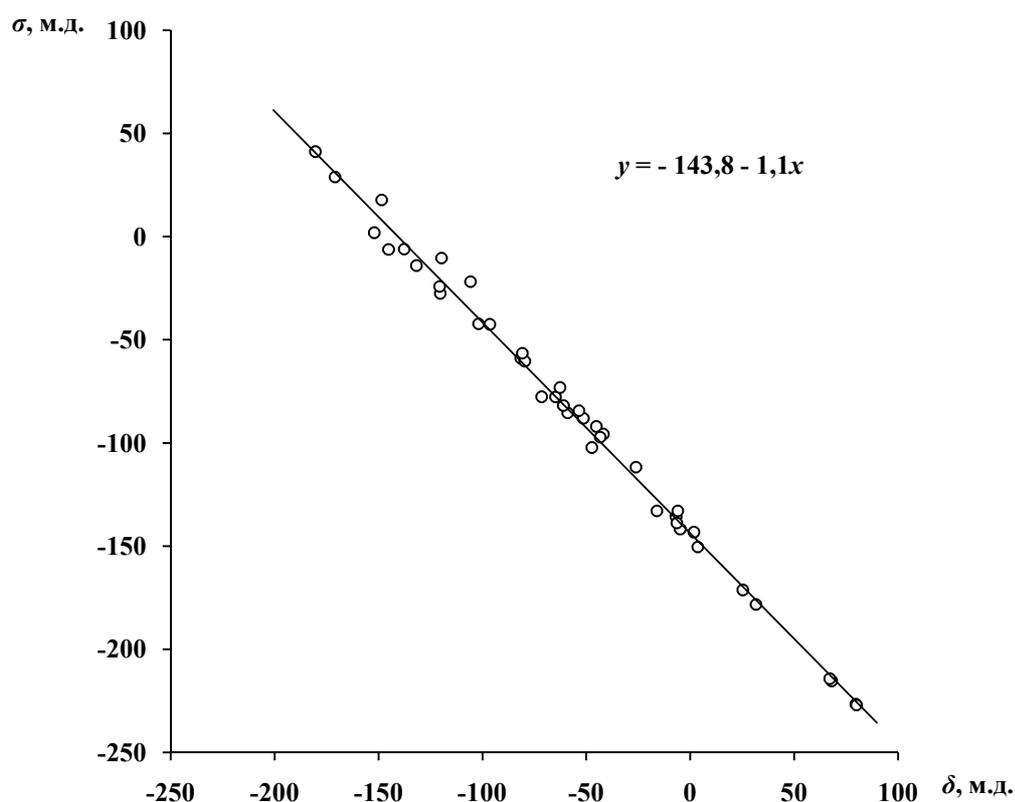


Рис. 8. Линейная регрессионная корреляция рассчитанной константы экранирования [186] и экспериментального химического сдвига ЯМР ^{15}N [18,125,129,130].

В результате построения корреляционной зависимости определяется уравнение линейной регрессии, имеющее вид

$$\sigma = a - b\delta_{эм} \quad (27)$$

где коэффициент a по сути является нулевым химическим сдвигом и соответствует константе экранирования исследуемого ядра σ в потенциальном эталонном соединении. Масштабирующий коэффициент b характеризует систематическую ошибку расчета и может быть использован для определения поправочного коэффициента на эффекты сольватации, ZPV-поправки и др. На практике, коэффициент b никогда не может быть равен 1, однако, чем ближе его значение к 1, тем меньше систематическая ошибка.

После перерасчета констант экранирования с учетом поправочного коэффициента b , рассчитывают результирующие химические сдвиги ЯМР ^{15}N , определяемые как разность между рассчитанными константами экранирования наблюдаемого ядра в эталонном ($\sigma_{эм}$) и исследуемом (σ) соединениях по формуле (28) в соответствии с рекомендациями IUPAC [187,188]:

$$\delta = \frac{\sigma_{эм} - \sigma}{1 - 10^{-6}\sigma_{эм}} \quad (28)$$

Величина $(1 - 10^{-6}\sigma_{эм})$ в знаменателе несет смысл поправки на магнитную восприимчивость образца.

При этом обе константы экранирования должны быть рассчитаны на одном уровне теории с применением одинаковых базисных наборов и методов учета эффектов сольватации, нулевых колебаний и релятивизма, если они включены в расчетную схему.

Между рассчитанными и экспериментальными химическими сдвигами определяют корреляционную зависимость (Рисунок 9):

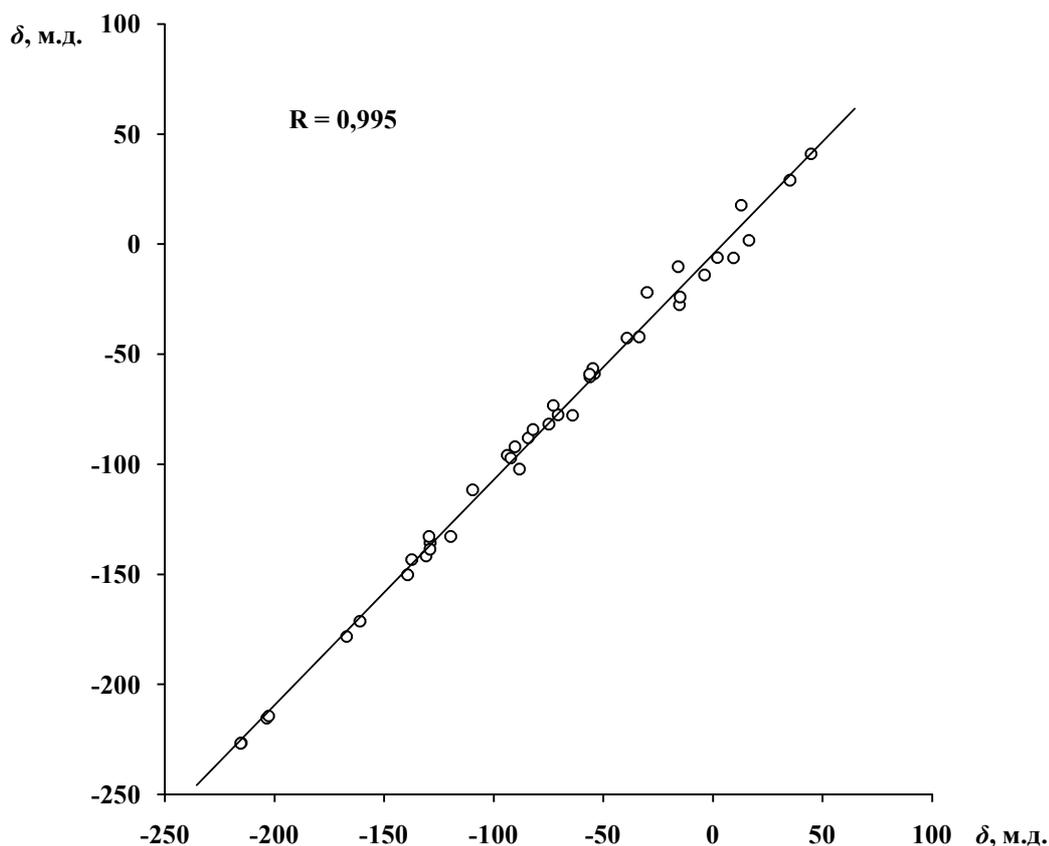


Рис. 9. Корреляционная зависимость рассчитанного [186] и экспериментального химического сдвига ЯМР ^{15}N [18,125,129,130].

По величине линейного коэффициента корреляции R судят о воспроизводимости выбранной расчетной схемы. Хорошей величиной коэффициента корреляции в данном случае принято считать $R \geq 0,990$.

Альтернативный подход был развит в серии работ *Джемесон* и *Джемесон* [189–198] по определению абсолютных шкал экранирования многих ядер, включая и ядро ^{15}N [192]. Суть данного подхода заключается в том, что парамагнитная составляющая константы экранирования стандарта определяется экспериментально в прецизионных экспериментах с молекулярными пучками, либо по измерению спин-вращательных времен релаксации в разбавленных

газовых растворах. Диамагнитная же составляющая константы экранирования рассчитывается теоретически.

Результатом является “экспериментальная” абсолютная константа экранирования стандарта, с которой можно сравнивать рассчитанные константы экранирования изучаемых соединений. Для азота определенная таким образом абсолютная константа экранирования ЯМР ^{15}N жидкого нитрометана составила $\sigma_{\text{N}} = -135,8$ м.д. [192].

Как уже отмечалось выше, общепризнанным стандартом для ЯМР ^{15}N эксперимента является CH_3NO_2 (*жс*). Однако его использование представляет некоторые трудности, так как сигнал ^{15}N в данном случае чувствителен к концентрации и агрегатному состоянию стандарта, к тому же точность квантово-химического расчета константы экранирования ЯМР ^{15}N сильно зависит от уровня используемого базисного набора. Тем не менее, расчет с использованием нитрометана в качестве эталонного соединения показывает лучшую корреляцию с экспериментом, чем другие стандарты [199].

1.3. Структурные приложения квантово-химических расчетов химических сдвигов ЯМР ^{15}N

Исследованию структурных особенностей азотсодержащих соединений посвящено большое число работ, и значительная часть из них так или иначе связана с квантово-химическим расчетом химических сдвигов ЯМР ^{15}N .

Из наиболее ранних работ, посвященных теоретическому расчету химических сдвигов ЯМР ^{15}N , можно выделить фундаментальный обзор *Малкиных*, в котором были подробно рассмотрены возможность и необходимость использования теории функционала электронной плотности [42]. В данном обзоре авторами была проведена обширная работа по анализу химических сдвигов ЯМР,

в том числе ядер ^{15}N в ряду простейших азотсодержащих неорганических соединений – N_2 , NH_3 , N_2O , HCN , PN ; была достигнута хорошая корреляция с экспериментальными данными даже без использования точных гибридных функционалов. Так, при использовании функционалов VWN и PW91 CAO расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N составила всего 6-7 м.д.

Метод GIAO-DFT также широко используется группой *Эльгуэро* при проведении теоретических структурных исследований органических азотсодержащих соединений [14,200–214]. За несколько лет был накоплен значительный массив данных квантово-химического расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N . Систематические исследования в рамках теории функционала электронной плотности позволили авторам приблизиться к точности расчета, сравнимой с таковой на уровне MP2. Так, в результате комплексного расчета химических сдвигов ЯМР серии ациклических и циклических аминов наибольшая абсолютная ошибка расчета методом B3LYP/6-311++G(*d,p*) составила не более 4 м.д. для ядра ^{15}N [206].

Стоит отметить, что значительная часть работ авторов посвящена изучению проблематики установления структур соединений в сложных случаях, когда результаты исследования традиционными методами спектроскопии ЯМР ^{15}N не позволяют сделать однозначного вывода. В качестве яркого примера можно привести работу [200], в которой из 20 возможных конформеров 3,3'-азопиразола расчет методом B3LYP/6-311++G(*d,p*) с использованием континуальной модели учета эффектов сольватации РСМ позволил однозначно установить наиболее вероятную структуру конформера исследуемого соединения (3,3'-*Z,Z*-*анти*-азопиразол).

Кроме того, большое внимание в группе исследователей *Эльгуэро* уделяется изучению эффектов протонирования азота и прототропного равновесия. При этом принципиальный акцент ставится именно на теоретический расчет химических сдвигов ЯМР ^{15}N , позволяющий количественно оценить долю

каждого из прототропных таутомеров в исследуемой смеси. Так, например, в работе [207] была определена структура доминирующего таутомера в растворе бензотриазола; расчет на уровне теории DFT показал, что положение N(1)(3) наиболее активно для образования связи σ_{N-H} (Схема 1):

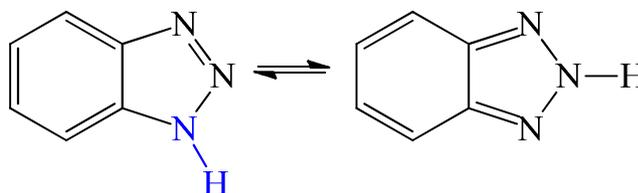


Схема 1. Прототропное таутомерное равновесие в растворе бензотриазола.

По данным работы [207].

Тема кватернизации азота и образования внутримолекулярных водородных связей также была затронута польскими исследователями в работе [215], где они провели расчет ряда структурных параметров в серии дипиридил-производных. Расчет химических сдвигов ЯМР ^{15}N методом GIAO-CHF/DZP//6-31G(*d,p*) позволил установить преобладающие центры кватернизации азота в исследуемых соединениях, при этом точность результатов расчета охарактеризовалась средним значением коэффициента корреляции между рассчитанными и экспериментальными значениями на уровне $R = 0,974$.

Говоря об исследованиях азотсодержащих гетероциклов, нельзя не упомянуть о масштабном цикле работ *Витановского* и соавт. [18,125–133,137], оказавшего колоссальное влияние на развитие данного направления структурной органической химии и его квантово-химических приложений. Литературный обзор работ автора свидетельствует о значительном влиянии среды на свойства атома азота, при этом подавляющее большинство теоретических исследований химического сдвига ЯМР ^{15}N проведено с учетом эффектов растворителя.

При использовании такого подхода было достигнуто значение средней абсолютной ошибки расчета методом GIAO-CHF(RHF)/6-31++G(*d,p*) на уровне 6-8 м.д. в ряду гетероциклических азинов и азолов [128,131]. Выбор гибридных функционалов теории DFT привел к улучшению точности расчета: САО составила 5,3 м.д. при расчете методом GIAO-DFT-B3PW31/6-311++G(*d,p*) химических сдвигов ЯМР ^{15}N в нитросоединениях [132].

Интересным с точки зрения методологии расчета представляется исследование N_6^{2+} и N_4^{2+} дикатионов и их N_{12} и N_{10} азидо-производных, проведенное *Ола* с соавт. [216]. В рамках данной работы были рассчитаны энергии нулевых колебаний атомных ядер методом B3LYP/aug-cc-pVTZ и химические сдвиги ЯМР ^{15}N на уровне теории GIAO-MP2/TZP. Расчет последних был проведен в условиях идеализированной газовой фазы, и поэтому расхождение экспериментальных и рассчитанных значений оказалось весьма существенным и составило около 30 м.д., что еще раз подтверждает необходимость учета эффектов сольватации при расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N даже на высоком неэмпирическом уровне теории.

Структурные исследования гетероциклических азотсодержащих систем точными неэмпирическими методами достаточно редки по причине большой ресурсоемкости. Однако, среди них можно выделить работу *Бартлетта* и соавт. [217] по расчету химических сдвигов ЯМР ^{15}N на представительной выборке из 29 (35 химических сдвигов) соединений. САО расчета в газовой фазе точным неэмпирическим методом высокого уровня CCSD(T)/p3d2f составила 12,6 м.д., что в принципе уже является неплохим результатом при диапазоне химического сдвига в 400 м.д. Тем не менее, введение поправки на эффект растворителя позволило снизить значение средней абсолютной ошибки расчета до 3,6 м.д. (Рисунок 10):

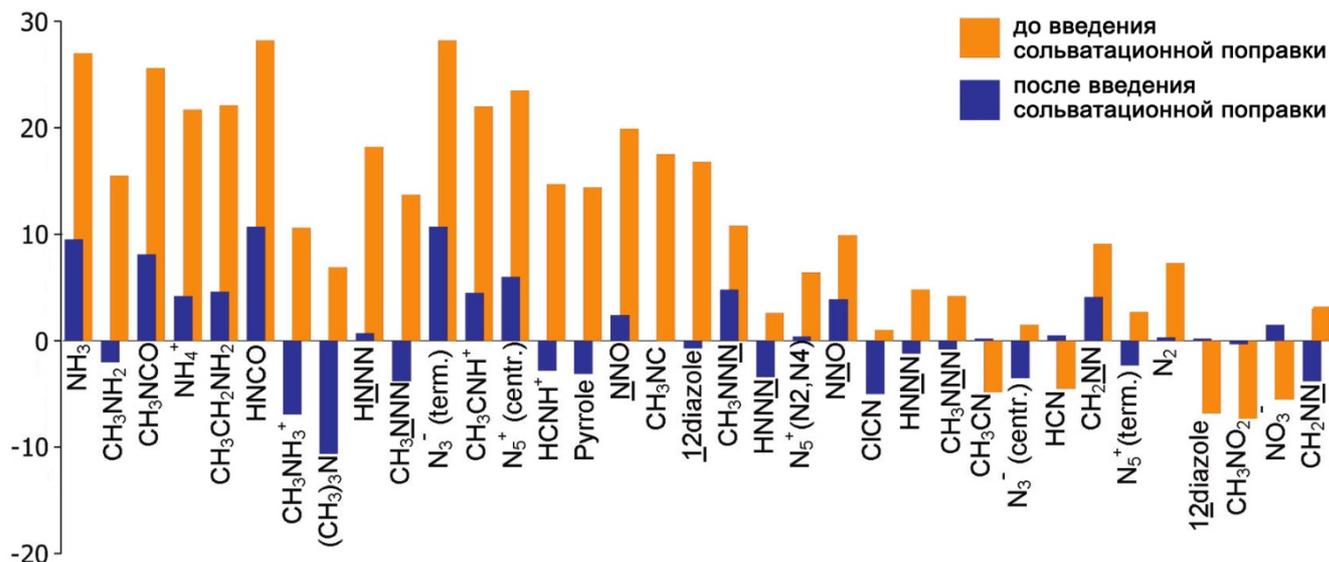


Рис. 10. Ошибки расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N методом CCSD(T)/p3d2f в ряду модельных соединений, м.д. По данным работы [217].

Подводя итог проведенного литературного обзора, следует сделать два очень важных вывода. Во-первых, квантово-химические расчеты химических сдвигов ЯМР ^{15}N в сочетании с современными экспериментальными методиками спектроскопии ЯМР ^{15}N играют исключительную роль в структурных исследованиях азотсодержащих соединений. Во-вторых, квантово-химические расчеты химических сдвигов ЯМР ^{15}N требуют тщательного анализа многочисленных факторов точности, таких как выбор уровня теории для учета эффектов электронной корреляции, качество базисного набора, учет эффектов сольватации, колебательных поправок и релятивистских эффектов, выбор и корректный расчет стандарта для пересчета констант экранирования в химические сдвиги ЯМР ^{15}N .

Во второй главе диссертации обсуждены полученные автором результаты по изучению стереоэлектронного строения, таутомерии, сольватационных эффектов и протонирования в представительной серии азотсодержащих соединений (прежде всего, гетероциклов – азолов и азинов), полученные в ходе квантово-химического расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N в сравнении с экспериментом.

ГЛАВА 2. СТРУКТУРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ МЕТОДАМИ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР ^{15}N И КВАНТОВОЙ ХИМИИ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

2.1. Методические аспекты квантово-химического расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N в рамках теории функционала электронной плотности

В последнее время, особенно в последнее десятилетие, интерес к химическим сдвигам ЯМР ^{15}N главным образом сориентировался на биологических объектах, таких как аминокислоты, пептиды, нуклеотиды, нуклеозиды, белки и ферменты, недавно обсуждавшиеся в обстоятельном обзоре Малдера и Филатова [15]. Авторы сосредоточили внимание на современных теоретических методах расчета тензора экранирования ЯМР (химических сдвигов), включая ядра ^{15}N .

Было показано, что использование *ab initio* методов, учитывающих электронную корреляцию, таких как теория возмущения Меллера-Плессе второго порядка (MP2), приближение поляризационного пропагатора второго порядка (*Second-Order Polarization Propagator Approximation*, SOPPA [218]), метода связанных кластеров с учетом однократных и двукратных (CCSD) и неитеративных трехкратных, CCSD(T), возбуждений для расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N гораздо надежнее с точки зрения точности по сравнению с некоррелированной теорией Хартри-Фока [219]. Тем не менее, неэмпирические методы в настоящее время слишком ресурсоемки, что исключает их практическое применение в расчетах химических сдвигов ЯМР ^{15}N в среднеразмерных

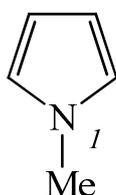
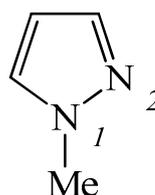
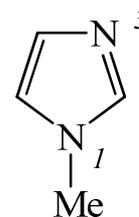
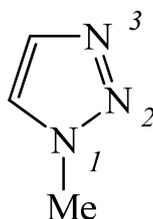
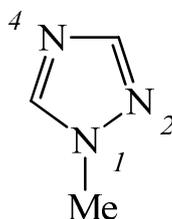
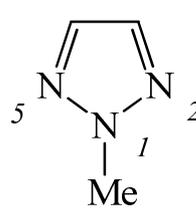
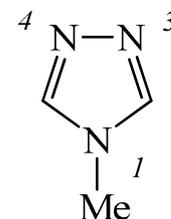
органических соединениях, не говоря уже о больших биомолекулах. Разумный компромисс между точностью и вычислительными затратами расчета может быть найден при использовании семейства методов теории функционала электронной плотности в совокупности с формализмом GIAO.

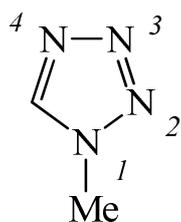
Константы экранирования являются магнитными молекулярными свойствами второго порядка, при расчете которых методы DFT могут приводить к некорректным результатам ввиду известных проблем описания возбужденных состояний в рамках теории функционала электронной плотности [49,220]. Поэтому проводить расчеты магнитных свойств второго порядка, требующих рассмотрения триплетных возбужденных состояний, необходимо с тщательным подбором функционалов DFT и базисных наборов.

Далее будут рассмотрены основные достоинства и методологические аспекты различных методов GIAO-DFT, используемых для расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N на представительной серии из 33 азотсодержащих гетероциклических соединений **1-33**:

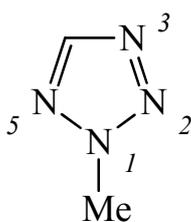


пиррол (1)

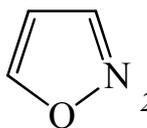
*N*-метилпиррол (2)*N*-метилпиразол (3)*N*-метилимидазол (4)*N*-метил-1,2,3-триазол (5)*N*-метил-1,2,4-триазол (6)*N*-метил-1,2,5-триазол (7)*N*-метил-1,3,4-триазол (8)



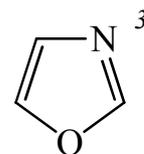
N-метил-1,2,3,4-тетразол (9)



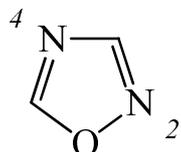
N-метил-1,2,3,5-тетразол (10)



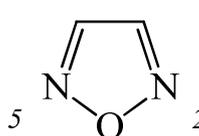
изооксазол (11)



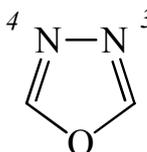
оксазол (12)



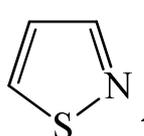
1,2,4-оксадиазол (13)



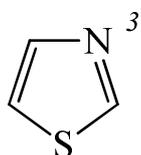
1,2,5-оксадиазол (14)



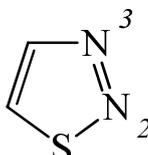
1,3,4-оксадиазол (15)



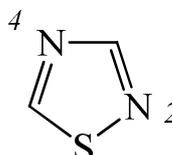
изотиазол (16)



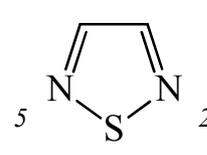
тиазол (17)



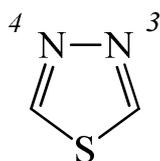
1,2,3-тиадиазол (18)



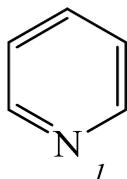
1,2,4-тиадиазол (19)



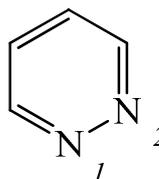
1,2,5-тиадиазол (20)



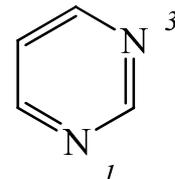
1,3,4-тиадиазол (21)



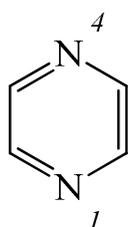
пиридин (22)



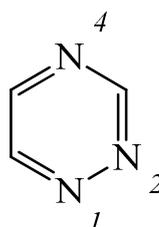
пиридазин (23)



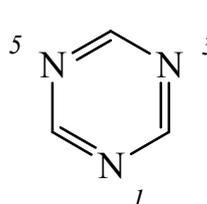
пиримидин (24)



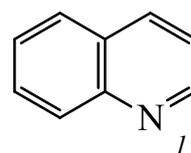
пиразин (25)



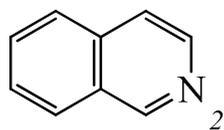
1,2,4-триазин (26)



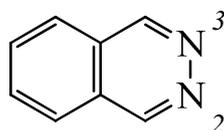
1,3,5-триазин (27)



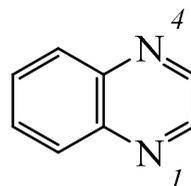
хинолин (28)



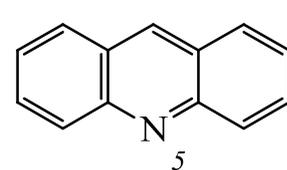
изохинолин (29)



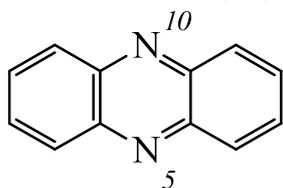
фталазин (30)



хиноксалин (31)



акридин (32)



феназин (33)

В настоящей работе проведено изучение следующих методологических факторов, определяющих точность и ресурсоемкость расчетных схем GIAO-DFT:

- а) выбор наиболее эффективного сочетания функционала и базисного набора;
- б) возможность применения приближения *локально-плотного базисного набора* (*Locally Dense Basis Set, LDBS*) [221–223], позволяющего значительно снизить ресурсоемкость расчета без потери (или потери в разумных пределах) в точности;
- в) выбор наиболее подходящего эталонного соединения, удовлетворяющего требованиям расчетной схемы;
- г) геометрический фактор (определение метода, используемого для оптимизации исследуемого соединения).

2.1.1. Функционалы и базисные наборы

Для выбора наиболее эффективного функционала DFT среди их большого многообразия были протестированы следующие: самое простое приближение локальной плотности – LDA-функционал (также известный как функционал *Слейтера-Воско-Уилка-Нусейра*, *SVWN*); трехпараметрический гибридный функционал *Бекке* в сочетании с корреляционным функционалом *Ли-Янга-Парра* – B3LYP и с градиентно-корректированным корреляционным функционалом *Пердью-Вонга* – B3PW91; непараметрические обобщенные градиентные функционалы *Пердью-Берка-Эрзенхофа* – PBE [224] и PBE0 [225]; также были использованы два ЯМР-ориентированных обобщенных градиентных обменно-корреляционных функционала *Кула-Тозера* – KT2 [226] и KT3 [227].

Данные функционалы были протестированы в сочетании с шестью базисными наборами: двумя базисами *Попла* – 6-311G(*d,p*) и 6-311++G(*d,p*), двумя базисами *Даннинга* – cc-pVTZ и aug-cc-pVTZ, а также двумя базисными наборами *Йенсена* – pcS-2 и pcS-3, специально оптимизированными авторами для расчета химических сдвигов. Результаты расчетов в виде средних абсолютных ошибок 41 химического сдвига ЯМР ^{15}N для функционалов DFT, используемых в сочетании

с базисными наборами, представлены на Рисунке 11; для базисных наборов в сочетании с 7 исследуемыми функционалами DFT – на Рисунке 12.

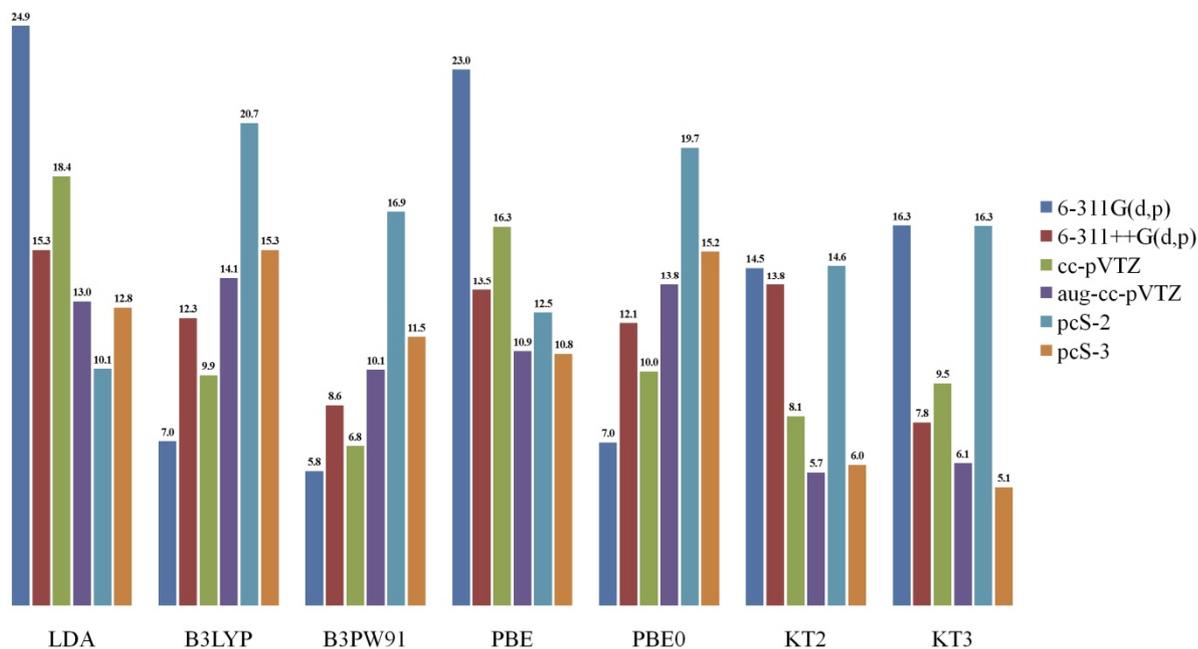


Рис. 11. CAO расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N , м.д. в сравнении с экспериментом, рассчитанные для серии соединений **2-17**, **19**, **22-27** в ряду функционалов DFT.

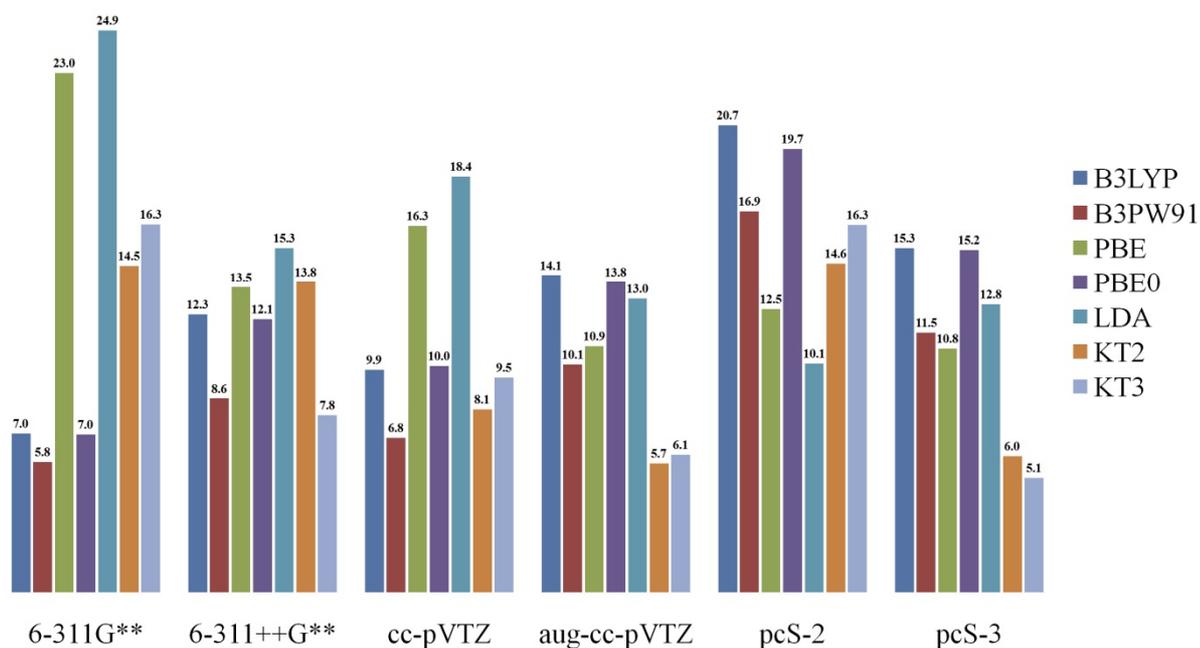


Рис. 12. CAO расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N , м.д. в сравнении с экспериментом, рассчитанные для серии соединений **2-17**, **19**, **22-27** в ряду различных базисных наборов.

Числовые значения результатов исследования объединены в Таблице 3.

При первом рассмотрении полученных данных можно сказать, что ЯМР-ориентированные функционалы KT2 и KT3 в сочетании с базисным набором pcS-3 показывают наилучшую сходимость с экспериментальными данными: CAO находится на уровне 5-6 м.д. в диапазоне измерения химического сдвига, превышающем 270 м.д. Остальные из исследованных функционалов показали более скромные результаты со средней CAO в 10-15 м.д. (в зависимости от используемого базиса). Наименее точными оказались результаты расчета при использовании сочетания функционалов LDA и PBE с базисными наборами *Попла* 6-311G(*d,p*), ошибка расчета составляет 23-25 м.д.

Таблица 3. САО расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N , рассчитанные на уровне теории GIAO-DFT соединений **2-17, 19, 22-27**, м.д., в сравнении с экспериментом.

Функционал	Базисный набор					
	6-311G(d,p)	6-311G++(d,p)	cc-pVTZ	aug-cc-pVTZ	pcS-2	pcS-3
LDA	24,9	15,3	18,4	13,0	10,1	12,8
B3LYP	7,0	12,3	9,9	14,1	20,7	15,3
B3PW91	5,8	8,6	6,8	10,1	16,9	11,5
PBE	23,0	13,5	16,3	10,9	12,5	10,8
PBE0	7,0	12,1	10,0	13,8	19,7	15,2
KT2	14,5	13,8	8,1	5,7	14,6	6,0
KT3	16,3	7,8	9,5	6,1	16,3	5,1

Как известно, большим недостатком различных функционалов DFT является медленная сходимость валентно-расщепленных базисных наборов к их пределу (*Complete Basis Set Limit, CBSL*) [228–231], что может приводить к некорректным результатам при расчете химических сдвигов. Изучение сходимости к CBSL в ряду исследуемых функционалов было проведено на примере корреляционно-согласованных базисных наборов *Даннинга* cc-pVXZ ($X=2(\text{D}), 3(\text{T}), 4(\text{Q})$ и 5) посредством построения зависимости первой производной изотропной константы магнитного экранирования ^{15}N пиридина σ' от X -кратности расщепления базиса (Рисунок 13).

Кривая производной изотропной константы магнитного экранирования ^{15}N пиридина $\sigma' = f(X)$ была рассчитана путем аналитического дифференцирования уравнения соответствующей зависимости для самой константы экранирования σ , аппроксимированной гиперболической функцией $y = a + b/x$.

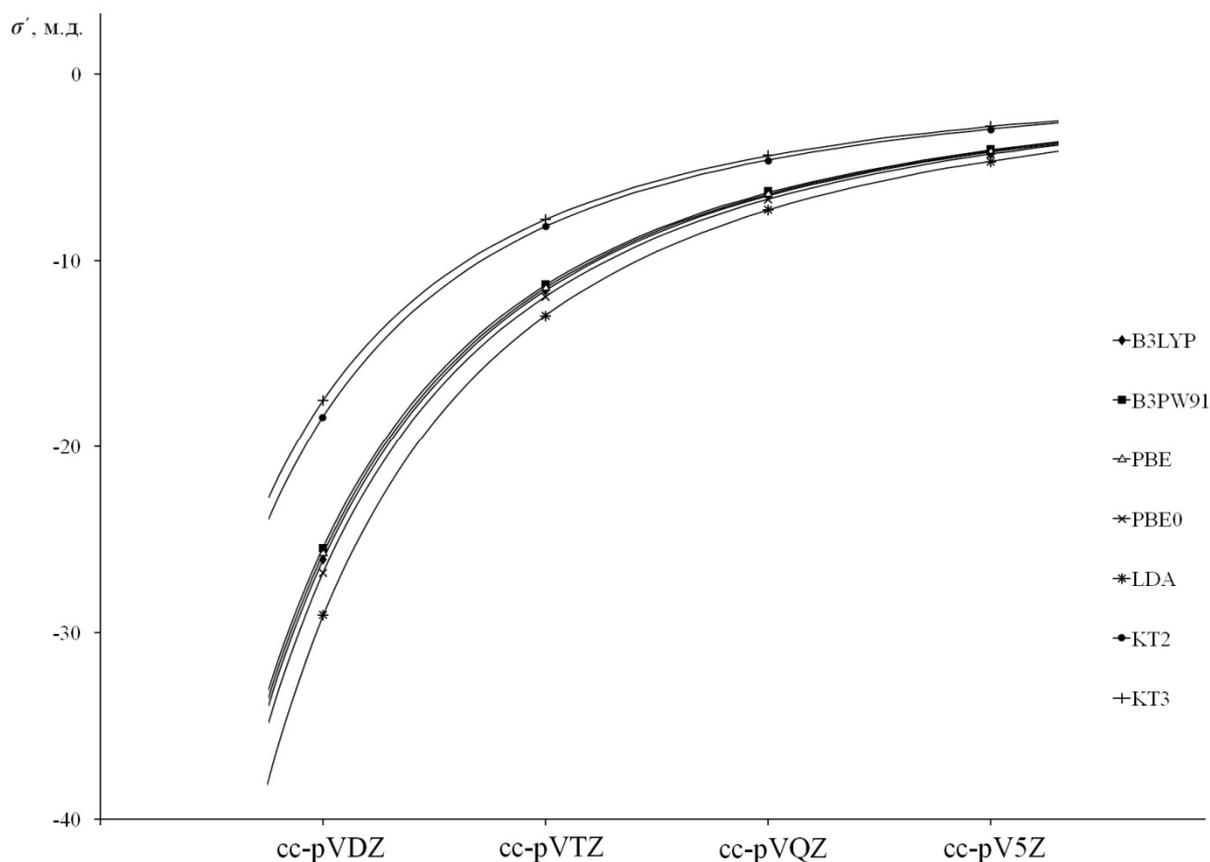


Рис. 13. Зависимость первой производной константы магнитного экранирования ЯМР ^{15}N от кратности расщепления базисного набора Даннинга.

Преимущество функционалов *Кула-Тозера* над остальными также можно оценить при рассмотрении данной зависимости. Хорошо заметно, что в целом скорость схождения к пределу полного базисного набора при использовании функционалов *KT2* и *KT3* значительно выше по сравнению с остальными рассмотренными функционалами DFT. Это еще раз подтверждает правильность выбора наиболее точных и надежных функционалов *Кула-Тозера* для расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N азотистых гетероциклов.

Рассматривая выбор базисного набора как один из факторов точности расчета, следует отметить, что расширение базиса поляризационными функциями положительно влияет на согласованность результатов расчета с

экспериментальными данными. Сравнение базисных наборов *Йенсена* говорит о том, что при переходе от сравнительно небольшого базиса pcS-2 к более широкому и гибкому pcS-3 CAO расчета заметно уменьшается для большинства функционалов. Данная закономерность сильнее выражена для функционалов KT2 и особенно KT3, где происходит снижение CAO более чем на 10 м.д. Таким образом, наилучшая корреляция с экспериментальными данными была получена при использовании в расчетной схеме сочетания ЯМР-ориентированного DFT-функционала KT3 со специальным базисным набором *Йенсена* pcS-3, которая представлена на Рисунке 14. Средняя абсолютная ошибка расчета находится на уровне 5 м.д., что составляет менее 2% от диапазона химического сдвига для ряда исследуемых соединений.

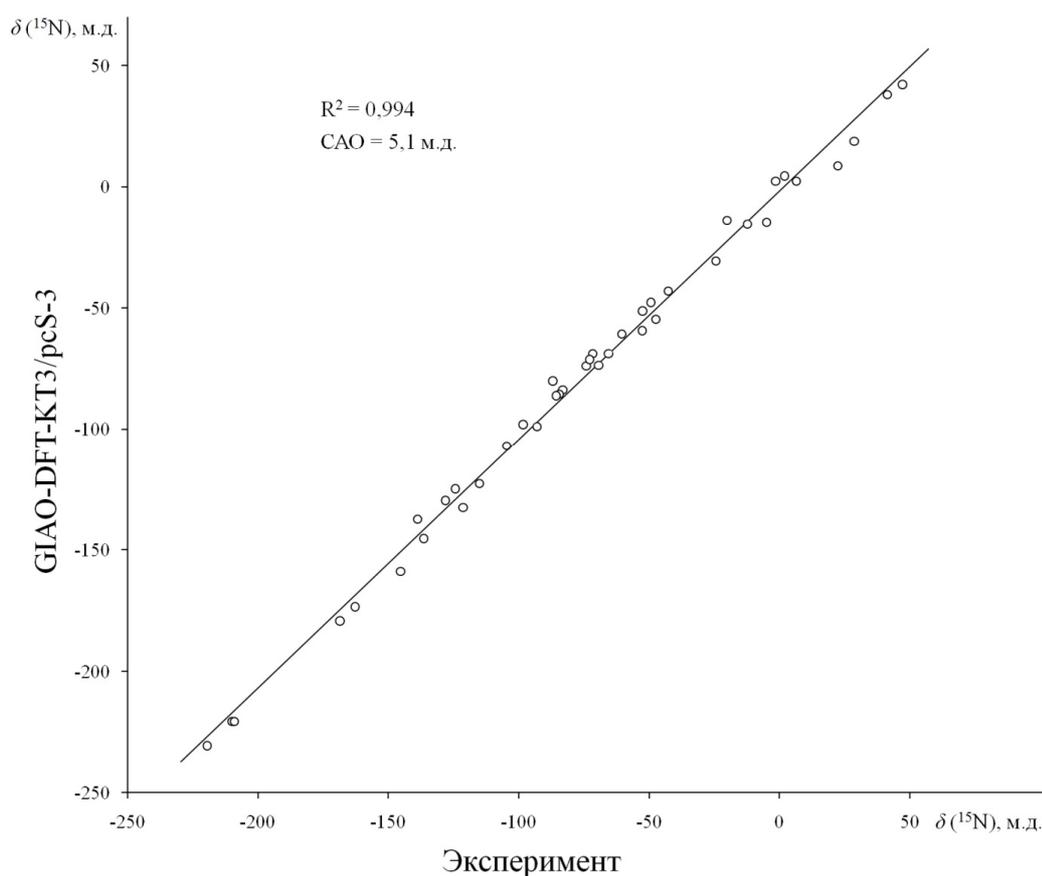


Рис. 14. Корреляционная зависимость экспериментальных и рассчитанных^a методом GIAO-DFT-KT3/pcS-3 химических сдвигов ЯМР ¹⁵N для серии соединений **2-17, 19, 22-27**.

^a Учет эффектов сольватации (CHCl₃) был проведен в рамках модели IEF-PCM.

2.1.2. Использование подхода локально плотного базисного набора

Однако, как известно, использование подобных расширенных базисных наборов (pcS-3) ведет, с одной стороны, к увеличению точности расчета, а с другой стороны – к увеличению времени, необходимого на его проведение. При этом следует учитывать, что время квантово-химического расчета может стать неприемлемо большим. В таких случаях применяется подход локально плотных базисных наборов, основная идея которого заключается в том, что исследуемое магнитное ядро (^{15}N) описывается расширенным высококачественным базисным набором, а все остальные ядра в молекуле – гораздо меньшим экономичным базисом.

Подход LDBS позволяет значительно сократить затрачиваемое на расчеты машинное время (до нескольких порядков!) с незначительной потерей в точности. Кроме того, принципиальность этого подхода состоит в том, что он позволяет проводить расчет химических сдвигов на высоком уровне для больших молекул, для которых в принципе невозможно использование полных базисных наборов по причине превышения лимита программного комплекса по числу базисных функций АО.

В нескольких ранних работах подход LDBS показал высокую эффективность при расчете КССВ на высоком неэмпирическом уровне при низком уровне вычислительных затрат [53,232]; исследуемые атомы были описаны с помощью расширенных базисных наборов с включением плотных *s*-функций, в то время как для остальных атомов были использованы стандартные базисы DZ-качества. Обзор литературных источников свидетельствует о том, что подход LDBS не был реализован (по крайней мере, систематически) при расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N .

Для определения возможности, целесообразности и границ применимости данного подхода в случае расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N азотсодержащих

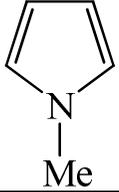
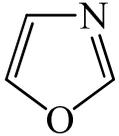
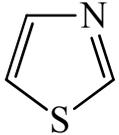
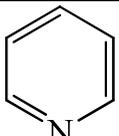
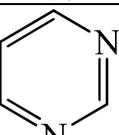
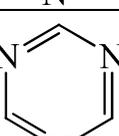
гетероциклов был исследован ряд базисных наборов, включающих расширенные поляризационными, диффузными и (плотными) функциями базисы 6-311++G(*d,p*), aug-cc-pVTZ и pcS-3 для описания атомов азота. Для остальных атомов были протестированы различные схемы LDBS с использованием стандартных экономичных базисов 6-31G, 6-311G, 6-31G(*d*), 6-311G(*d*), cc-pVDZ, pc-1 и pc-2. Все расчеты этой серии были произведены на представительной выборке соединений, включающей ключевые пятичленные и шестичленные азотистые гетероциклы – *N*-метилпиррол (**2**), оксазол (**12**), тиазол (**17**), пиридин (**22**), пиримидин (**24**) и 1,3,5-триазин (**27**), с применением ЯМР-ориентированного функционала *Кула-Тозера* KT3, ранее положительно зарекомендовавшим себя при расчете химических сдвигов [233].

Результаты расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N с применением различных схем LDBS представлены в Таблице 5; соответствующие CAO расчета по отношению к полным базисным наборам приведены в Таблице 4.

Таблица 4. CAO расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N , рассчитанные методом GIAO-DFT-KT3 с использованием приближения LDBS, по отношению к химическим сдвигам ЯМР ^{15}N , рассчитанных в полных базисных наборах, м.д.

Базисный набор остальных атомов	Базисный набор атома азота (LDBS)		
	6-311++G(<i>d,p</i>)	aug-cc-pVTZ	pcS-3
6-31G	3,1	4,1	4,6
6-311G	3,4	3,2	3,8
6-31G(<i>d</i>)	3,5	3,3	5,8
6-311G(<i>d</i>)	2,0	1,4	4,1
cc-pVDZ	1,2	0,9	2,6
pc-1	1,9	1,1	3,3
pc-2	0,5	0,6	0,9
LDBS	0,0	0,0	0,0

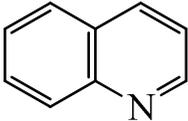
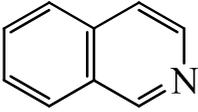
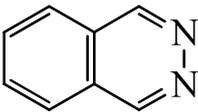
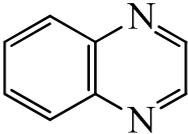
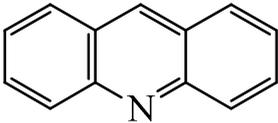
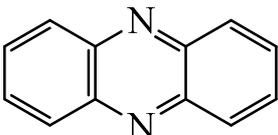
Таблица 5. Химические сдвиги ЯМР ^{15}N азотсодержащих гетероциклов, рассчитанные ^a методом GIAO-DFT-КТЗ с применением различных схем LDBS, м.д.

№	Структура	Базис атома азота (LDBS)	Базис остальных атомов							
			6-31G	6-311G	6-31G(<i>d</i>)	6-311G(<i>d</i>)	cc-pVDZ	pc-1	pc-2	LDBS
2		6-311++G(<i>d,p</i>)	-211,6	-209,7	-214,4	-212,0	-211,2	-212,5	-210,5	-210,2
		aug-cc-pVTZ	-215,3	-212,8	-216,8	-213,8	-213,0	-213,2	-213,0	-213,1
		pcS-3	-221,8	-220,2	-224,3	-222,4	-220,8	-220,8	-220,0	-219,6
12		6-311++G(<i>d,p</i>)	-119,2	-118,1	-121,9	-120,9	-120,0	-120,5	-119,1	-119,1
		aug-cc-pVTZ	-125,0	-123,5	-125,5	-123,9	-122,8	-123,6	-122,0	-122,9
		pcS-3	-127,1	-127,1	-129,5	-128,3	-126,6	-127,6	-125,3	-124,5
17		6-311++G(<i>d,p</i>)	-67,5	-66,8	-65,0	-64,0	-63,3	-63,6	-59,1	-61,5
		aug-cc-pVTZ	-73,9	-72,0	-68,5	-66,3	-67,7	-66,3	-62,3	-60,6
		pcS-3	-74,6	-73,6	-70,2	-68,7	-64,8	-68,3	-62,9	-62,6
22		6-311++G(<i>d,p</i>)	-63,1	-60,7	-68,1	-65,4	-64,8	-64,4	-62,5	-62,6
		aug-cc-pVTZ	-69,8	-66,5	-72,0	-68,7	-67,6	-67,9	-66,1	-66,3
		pcS-3	-71,5	-69,1	-74,1	-70,9	-69,2	-69,5	-66,6	-65,5
24		6-311++G(<i>d,p</i>)	-77,6	-76,5	-84,6	-83,2	-82,4	-83,3	-81,3	-81,5
		aug-cc-pVTZ	-84,2	-82,2	-88,0	-86,1	-84,8	-85,7	-84,7	-85,7
		pcS-3	-86,5	-85,7	-90,2	-88,6	-86,7	-88,1	-86,3	-85,7
27		6-311++G(<i>d,p</i>)	-87,0	-86,5	-95,1	-94,6	-93,8	-95,6	-93,3	-93,4
		aug-cc-pVTZ	-93,1	-91,8	-97,7	-96,9	-97,7	-96,8	-96,7	-97,6
		pcS-3	-96,2	-95,5	-100,7	-99,8	-98,0	-99,6	-98,5	-98,2

^a Все химические сдвиги ЯМР ^{15}N рассчитаны относительно нитрометана. Учет эффектов растворителя (CDCl_3) был проведен в рамках модели IEF-PCM.

Основываясь на результатах данного исследования, можно сделать вывод, что при расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N использование схемы LDBS GIAO-DFT-КТЗ/pcS-3//pc-2 наиболее эффективно. В Таблице 6 проиллюстрированы преимущества различных схем LDBS на примере нескольких конденсированных гетероциклов **28-33**.

Таблица 6. Химические сдвиги ЯМР ^{15}N соединений **28-33**, рассчитанные методом GIAO-DFT-КТЗ с использованием различных схем LDBS.

№	Структура	Базис атома азота (LDBS) ^a	Химический сдвиг ЯМР ^{15}N , м.д.	
			Расчет ^б	Эксперимент ^в
28		6-311++G(d,p) aug-cc-pVTZ pcS-3	-71,9 -74,5 -76,0	-67,2
29		6-311++G(d,p) aug-cc-pVTZ pcS-3	-74,0 -76,5 -78,5	-69,3
30		6-311++G(d,p) aug-cc-pVTZ pcS-3	-8,8 -11,0 -10,8	-10,3
31		6-311++G(d,p) aug-cc-pVTZ pcS-3	-53,0 -55,5 -56,0	-50,1
32		6-311++G(d,p) aug-cc-pVTZ pcS-3	-79,0 -81,6 -82,9	-74,5
33		6-311++G(d,p) aug-cc-pVTZ pcS-3	-56,8 -59,0 -59,6	-54,0

Примечание. ^a Для расчета остальных атомов был использован базисный набор cc-pVDZ. ^б Учет эффектов сольватации (ДМСО) был проведен в рамках модели IEF-PCM. ^в Измерено в ДМСО-*d*6 [234].

Сравнение рассчитанных и экспериментальных химических сдвигов, представленных в Таблице 6, говорит о том, что все протестированные схемы LDBS работают достаточно хорошо и позволяют рассчитывать химические сдвиги ЯМР ^{15}N с погрешностью в пределах 5-7 м.д. по сравнению с экспериментом.

2.1.3. Выбор эталонного соединения

Для перевода рассчитанных абсолютных констант экранирования ^{15}N в химические сдвиги ЯМР ^{15}N и дальнейшего сравнения с экспериментальными химическими сдвигами, необходимо знать точное значение абсолютной константы экранирования ядра ^{15}N в используемом стандарте эксперимента ЯМР ^{15}N . В качестве последнего более предпочтительным является чистый CH_3NO_2 (*жс*), используемый как внешний, так и внутренний стандарт [235]. Шкала абсолютных констант экранирования ЯМР ^{15}N , впервые предложенная *Джемесон* [192], основана на экспериментально определенной величине абсолютной константы экранирования нитрометана, равной 135,8 м.д.

В некоторых работах по расчету химических сдвигов ЯМР ^{15}N в качестве стандарта предлагается использовать не традиционно применяемый на практике нитрометан, относительно которого экспериментально измеряют химические сдвиги ЯМР ^{15}N , а пиридин с последующим пересчетом теоретических значений $\delta(^{15}\text{N})$ в шкалу нитрометана на основе экспериментального химического сдвига пиридина [236]. Такой подход является, на наш взгляд, вполне правомочным, однако в данном случае он не дает какого-либо улучшения точности расчета, как это видно из данных Таблицы 7. Более того, использование в качестве стандарта пиридина при расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N гетероциклов **23-25**, **27** методом GIAO-DFT-KT2/aug-cc-pVTZ приводит даже к увеличению САО с 2,3 до 3,1 м.д. по сравнению с нитрометаном.

Таблица 7. Химические сдвиги ЯМР ^{15}N соединений **23-25, 27**, рассчитанные с использованием разных стандартов, м.д.

Соединение	Стандарт		Эксперимент ^a
	Нитрометан	Пиридин	
23	22,6 ^b (3,6) ^b	21,8 (2,8)	19,0
24	-87,4 (1,2)	-88,3 (2,1)	-86,2
25	-52,9 (5,1)	-53,7 (5,9)	-47,8
27	-98,9 (0,8)	-99,7 (1,6)	-98,1
CAO, м.д.	2,3	3,1	

Примечание. ^a По данным работ [18,237]. ^b Расчет методом GIAO-DFT-KT2/aug-cc-pVTZ; учет эффектов растворителя (CDCl_3) проведен в рамках модели IEF-PCM. ^b В скобках приведены абсолютные отклонения рассчитанных химических сдвигов ЯМР ^{15}N от экспериментальных, $\Delta\delta = |\delta_{\text{теор}} - \delta_{\text{эксп}}|$.

Основываясь на обсужденных выше результатах, представленных в Таблице 7, во всех дальнейших расчетах химических сдвигов ЯМР ^{15}N будет использоваться в качестве стандарта нитрометан, рассчитанный на уровне теории GIAO-DFT-KT3/pcS-3 с учетом эффектов неспецифических взаимодействий в рамках модели IEF-PCM, имеющий величину абсолютной константы экранирования ЯМР ^{15}N , равную 139,5 м.д.

Заметим, что рассчитанное в данной работе значение константы экранирования жидкого нитрометана находится в хорошем соответствии с экспериментальной величиной (135,8 м.д.), определенной *Джемесон* в опыте с молекулярными пучками в газовой фазе [192].

2.1.4. Геометрический фактор

Анализ литературных источников свидетельствует о том, что один из наилучших способов повышения точности квантово-химических расчетов методом DFT молекулярных свойств второго порядка, таких как константы экранирования ЯМР и константы спин-спинового взаимодействия – использование геометрических параметров, оптимизированных на том же уровне теории DFT, который используется для расчета молекулярных свойств. При этом не рекомендуется использовать геометрию молекулы, определенную экспериментально или оптимизированную более точным неэмпирическим методом.

Однако, на практике зачастую использование такой схемы не оправдывает себя, особенно в том случае, когда используются специальные функционалы DFT и базисные наборы, оптимизированные для расчетов конкретных молекулярных свойств и, следовательно, не очень хорошо подходящих для оптимизации геометрии с точки зрения корреляции с экспериментом.

Учитывая это обстоятельство, для определения наилучшей расчетной схемы оптимизации геометрических параметров были выбраны следующие методы:

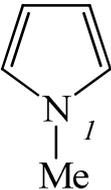
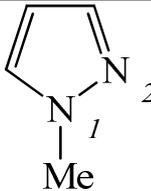
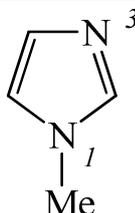
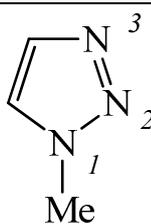
1) На уровне теории функционала электронной плотности – специальный ЯМР-ориентированный корреляционный обменный функционал *Кула-Тозера* KT2 в сочетании с расширенным базисным набором *Даннинга* aug-cc-pVTZ. Следует отметить, что функционал KT2 оптимизирован авторами [116,117] для расчета химических сдвигов.

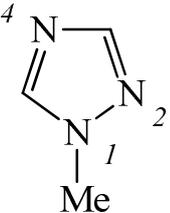
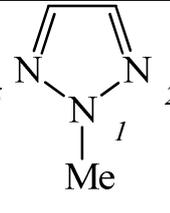
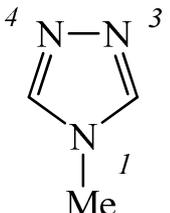
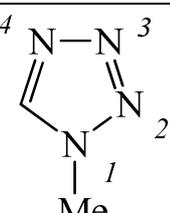
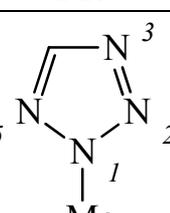
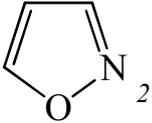
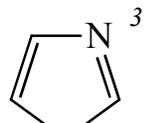
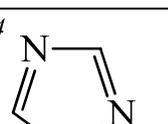
2) На неэмпирическом уровне – метод теории возмущения второго порядка MP2 в сочетании с трехкратно валентно-расщепленным базисным набором *Попла*, расширенным поляризационными и диффузными функциями, 6-311++G(d,p).

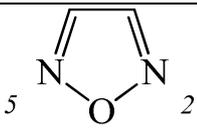
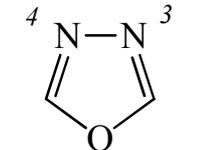
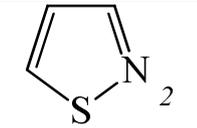
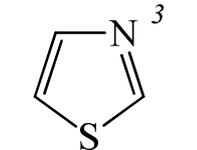
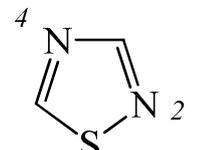
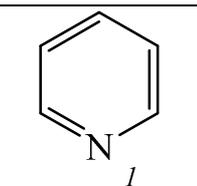
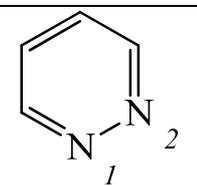
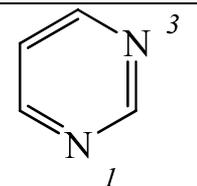
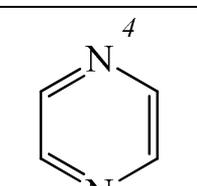
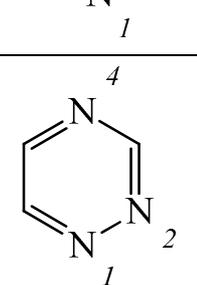
Данный метод оптимизации геометрии традиционно используется нашей группой для расчета ЯМР-параметров [53,232].

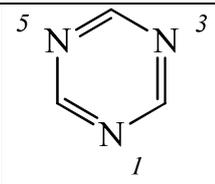
Расчет химических сдвигов ЯМР ^{15}N был проведен на уровне теории DFT с применением функционала KT2 в сочетании с базисом aug-cc-pVTZ. Результаты сравнения двух расчетных схем оптимизации геометрии, используемых при расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N , на примере азолов **2-17**, **19** и азинов **22-27** приведены в Таблице 8:

Таблица 8. Химические сдвиги ЯМР ^{15}N азолов **2-17**, **19** и азинов **22-27**, рассчитанные с использованием разных схем оптимизации геометрии, м.д.

№	Структура	Атом азота	Метод оптимизации геометрии		Эксперимент ^a
			DFT-KT2/ aug-cc-pVTZ	MP2/ 6-311++G(d,p)	
2		N-1	-214,9 ^b (15,9) ^b	-214,7 (16,1)	-230,8
3		N-1 N-2	-228,4 (49,0) -145,4 (71,7)	-165,0 (14,4) -75,0 (1,3)	-179,4 -73,7
4		N-1 N-3	-206,4 (14,1) -115,5 (7,0)	-206,0 (14,5) -115,3 (7,2)	-220,5 -122,5
5		N-1 N-2 N-3	-135 (10,5) -17,8 (2,5) -29,9 (0,5)	-134,8 (10,7) -15,5 (0,2) -27,9 (2,5)	-145,5 -15,3 -30,4

6		N-1 N-2 N-4	-159,8 (13,8) -83,2 (0,4) -128,8 (1,0)	-160,0 (13,6) -84,2 (0,6) -128,3 (1,5)	-173,6 -83,6 -129,8
7		N-1 N-2(5)	-119,9 (12,5) -55,6 (4,3)	-119,1 (13,3) -55,3 (4,0)	-132,4 -51,3
8		N-1 N-3(5)	-205,7 (14,8) -55,5 (3,9)	-205,1 (15,4) -56,0 (3,4)	-220,5 -59,4
9		N-1 N-2 N-3 N-4	-143,2 (15,5) -14,0 (0,5) 13,5 (4,7) -50,9 (3,5)	-143,4 (15,3) -9,3 (5,2) 17,6 (8,8) -50,4 (4)	-158,7 -14,5 8,8 -54,4
10		N-1 N-2 N-3 N-5	-74,2 (24,6) -46,4 (50,8) -6,9 (36,0) -94,9 (26,2)	-92,7 (6,1) -3,0 (7,4) -45,2 (2,3) -73,6 (4,9)	-98,8 4,4 -42,9 -68,7
11		N-2	3,4 (0,9)	-5,1 (7,6)	2,5
12		N-3	-125,9 (0,9)	-125,2 (0,2)	-125,0
13		N-2 N-4	-14,0 (0,3) -137,7 (0,4)	-23,8 (10,1) -138,5 (1,2)	-13,7 -137,3

14		N-2(5)	33,8 (4,3)	35,2 (2,9)	38,1
15		N-3(4)	-71,6 (1,8)	-71,1 (2,3)	-73,4
16		N-2	43,1 (128,4)	-84,0 (1,3)	-85,3
17		N-3	-65,1 (4,6)	-64,5 (4,0)	-60,5
19		N-2 N-4	-101,3 (5,5) -76,3 (5)	-103,9 (2,9) -76,7 (5,4)	-106,8 -71,3
22		N-1	-70,5 (1,8)	-67,9 (0,8)	-68,7
23		N-1(2)	20,0 (1,0)	22,6 (3,6)	19,0
24		N-1(3)	-90,0 (3,8)	-87,4 (1,2)	-86,2
25		N-1(4)	-55,4 (7,6)	-52,9 (5,1)	-47,8
26		N-1 N-2 N-4	39,6 (2,5) -0,9 (3,3) -90,7 (10,5)	40,0 (2,1) 1,3 (1,1) -88,5 (8,3)	42,1 2,4 -80,2

27		N-1(3,5)	-100,9 (2,8)	-98,9 (0,8)	-98,1
CAO ^Г			13,6	5,6	

Примечание. ^а Все экспериментальные химические сдвиги получены в CDCl₃ с использованием нитрометана в качестве стандарта. Данные взяты из серии работ *Витановского* и соавт. [18,125–130,137]. ^б Все химические сдвиги рассчитаны методом GIAO-DFT-KT2/aug-cc-pVTZ относительно нитрометана в CDCl₃, учет эффектов растворителя (CDCl₃) проведен в рамках модели IEF-PCM. ^в В скобках приведены абсолютные отклонения рассчитанных химических сдвигов ЯМР ¹⁵N от экспериментальных, $\Delta\delta = |\delta_{\text{теор}} - \delta_{\text{эксп}}|$. ^Г Средняя абсолютная ошибка расчета (м.д.) 41 химического сдвига ЯМР ¹⁵N соединений **2-17**, **19**, **22-27** для двух различных геометрий.

Как видно из данных, представленных в Таблице 8, CAO расчета атома азота пиррольного типа (~ 15 м.д.) заметно больше, чем атома азота пиридинового типа (~ 5 м.д.), в результате чего для азолов **11-17**, **19** и азинов **22-27**, не содержащих атома азота пиррольного типа, абсолютные ошибки заметно меньше по сравнению с азолами **2-10**.

Кроме того, следует отметить, что расчет химических сдвигов с применением чисто неэмпирической схемы оптимизации геометрии находится в значительно лучшем согласии с экспериментальными данными, чем при использовании геометрических параметров, оптимизированных в рамках DFT: CAO расчета химических сдвигов находится на уровне 14 м.д. при использовании метода DFT-KT2/aug-cc-pVTZ; метод MP2/6-311++G(d,p) дает среднюю абсолютную ошибку в 5,6 м.д. Из этого следует, что использование второй схемы оптимизации геометрии является наиболее предпочтительным для использования ее при расчете химических сдвигов ЯМР ¹⁵N.

2.2. Проявление сольватационных эффектов в химических сдвигах ЯМР ^{15}N азотсодержащих гетероциклов

Вопрос проявления эффектов растворителей в значениях химических сдвигов ЯМР ^{15}N , измеренных экспериментально и рассчитанных теоретически, является интересным и практически важным аспектом при структурных исследованиях азотсодержащих соединений.

Определение возможности теоретического учета эффектов растворителей на величину химического сдвига было проведено в данной работе серией квантово-химических расчетов химических сдвигов ЯМР ^{15}N обширной выборки азотсодержащих гетероциклов **1-27** для 10 растворителей трех различных типов (значение относительной диэлектрической проницаемости среды ϵ приведено в скобках): неполярные апротонные – циклогексан (2,0), четыреххлористый углерод (2,2), бензол (2,3), хлороформ (4,8) и дихлорметан (8,9); полярные апротонные – ацетон (20,7) и диметилсульфоксид (46,7); полярные протонные – этанол (24,5), метанол (32,7) и вода (80,1).

Основываясь на результатах трех последних разделов, все химические сдвиги ЯМР ^{15}N были рассчитаны относительно чистого нитрометана методом GIAO-DFT-КТ3/pcS-3//pc-2, оптимизация геометрии исследуемых соединений и сольватных комплексов была проведена на уровне MP2/6-311++G(d,p).

2.2.1. Эффекты неспецифической сольватации

Для того, чтобы оценить адекватность описания эффектов растворителя на величину химического сдвига ЯМР ^{15}N в рамках формализма интегральных уравнений модели поляризуемого континуума *Томаси* IEF-PCM, были рассчитаны

химические сдвиги ЯМР ^{15}N в ряду соединений 1-27 для перечисленных выше растворителей.

По результатам данной работы на Рисунке 15 приведена диаграмма распределения средних абсолютных ошибок расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N как сравнение расчета с учетом неспецифической сольватации и без него (расчет в газовой фазе). Из данных диаграммы наглядно видно, что включение в расчетную схему модели учета неспецифической сольватации значительно улучшает точность расчета химического сдвига. При этом САО расчета снижается приблизительно на 3 м.д. в случае апротонных растворителей, и на ~ 7 м.д. для протонных растворителей. Такой эффект еще раз доказывает необходимость учета влияния растворителя при проведении квантово-химического расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N азотсодержащих соединений.

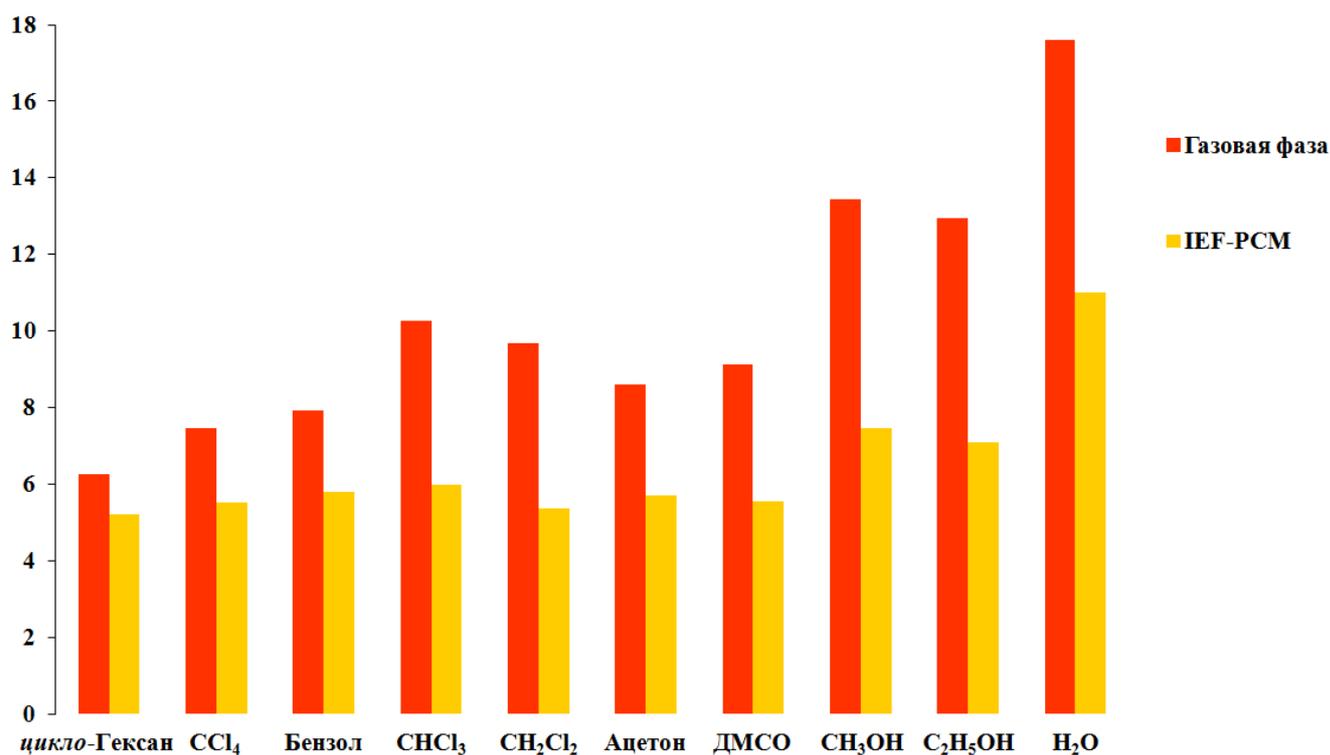


Рис. 15. САО расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N , м.д., рассчитанных методом GIAO-DFT-КТ3/pcS-3//pc-2 в газовой фазе и с учетом эффектов сольватации в рамках модели IEF-PCM для соединений 1-27 в ряду различных растворителей.

Дальнейший анализ диаграммы показывает, что наименьшие средние абсолютные ошибки наблюдаются при расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N изучаемых азотистых гетероциклов в неполярных и полярных апротонных растворителях (САО находится на уровне 5-6 м.д.). В случае же полярных протонных растворителей САО заметно больше (~ 7-8 м.д.).

Из этого следует, что модель поляризованной среды *Томаси* адекватно описывает неспецифические сольватационные эффекты в значениях химических сдвигов ЯМР ^{15}N азинов в случае малополярных апротонных растворителей. Однако в случае полярных растворителей, для которых можно ожидать проявления эффектов специфической сольватации в результате образования слабых межмолекулярных комплексов с молекулами растворенного вещества, стабилизированных водородными связями, модели РСМ явно недостаточно.

2.2.2. Эффекты специфической сольватации

Для более подробного изучения сольватационных эффектов, включая учет специфической сольватации, был проведен расчет химических сдвигов ЯМР ^{15}N того же набора исследуемых соединений и растворителей в рамках модели супермолекулы, предполагающей непосредственное включение молекулы растворителя в расчетное пространство молекулы растворенного вещества с последующим их помещением в электростатическую полость поляризуемого континуума *Томаси*.

Для всех супермолекулярных комплексов была проведена оптимизация геометрических параметров, заключающаяся в построении первоначальных суперструктур исходя из наиболее вероятных вариантов образования межмолекулярных комплексов. Далее они подверглись поиску их минимальной энергии на уровне MP2/6-311++G(d,p) с учетом влияния растворителя в рамках IEF-PCM, используя стандартный алгоритм оптимизации, реализованный в программе GAMESS [238]. В качестве примера процесс оптимизации геометрии для супермолекулярного комплекса пиррол-бензол проиллюстрирован на Рисунке 16:

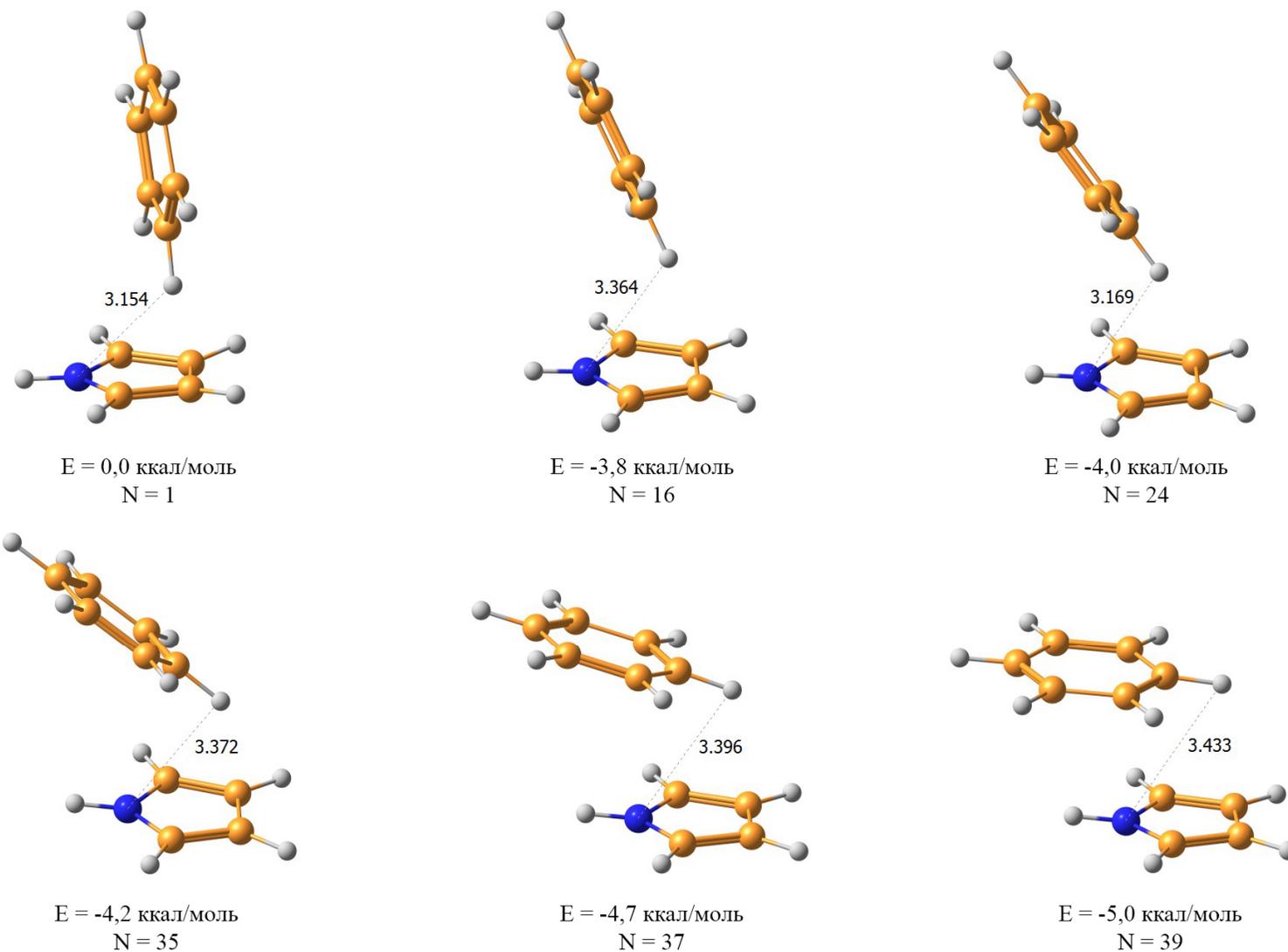


Рис. 16. Оптимизированные структуры, относительные энергии (E) и количество шагов оптимизации (N) в процессе геометрической оптимизации *супермолекулы* пиррол-бензол, проведенной на уровне MP2/6-311++G(d,p) с учетом сольватационных эффектов в рамках модели IEF-PCM. Характеристичные межатомные расстояния приведены в Å.

Поиск минимальной энергии логически приводит к равновесной геометрии межмолекулярного комплекса, используемой в расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N . Равновесные геометрии супермолекул 1:1 пиррола и пиридина со всеми исследуемыми растворителями представлены в качестве примера на Рисунках 17 и 18, соответственно.

Как будет продемонстрировано ниже, в случае сильных эффектов специфической сольватации использование одной молекулы растворителя в супермолекулярной модели недостаточно, так что для адекватного описания сольватационных эффектов требуется добавление в расчетное пространство двух, трех и более молекул растворителя.

При рассмотрении равновесных геометрий пиррола становится очевидным, что в случае полярных растворителей комплексы образуются в основном из-за слабых межмолекулярных связей с участием *NH*-протона пиррола, в то время как комплексы пиридина с полярными протонными растворителями имеют в основе межмолекулярные связи с участием НЭП атома азота пиридина. Подобная картина наблюдается и для серии сольватных комплексов азолов **1-21** (образованы аналогично пирролу) и азинов **22-27** (образованы аналогично пиридину).

Интересно отметить, что для обоих типов гетероциклов – азолов и азинов, их сольватные комплексы с бензолом имеют форму, подобную монетам в стопке, с компланарным выравниванием обоих колец – исследуемого гетероцикла и бензола – в так называемую форму “сэндвича”. Стабилизирующий эффект ароматического взаимодействия (*π -стэкинга*) хорошо известен [239,240] и представляет собой немалый теоретический интерес [241–243].

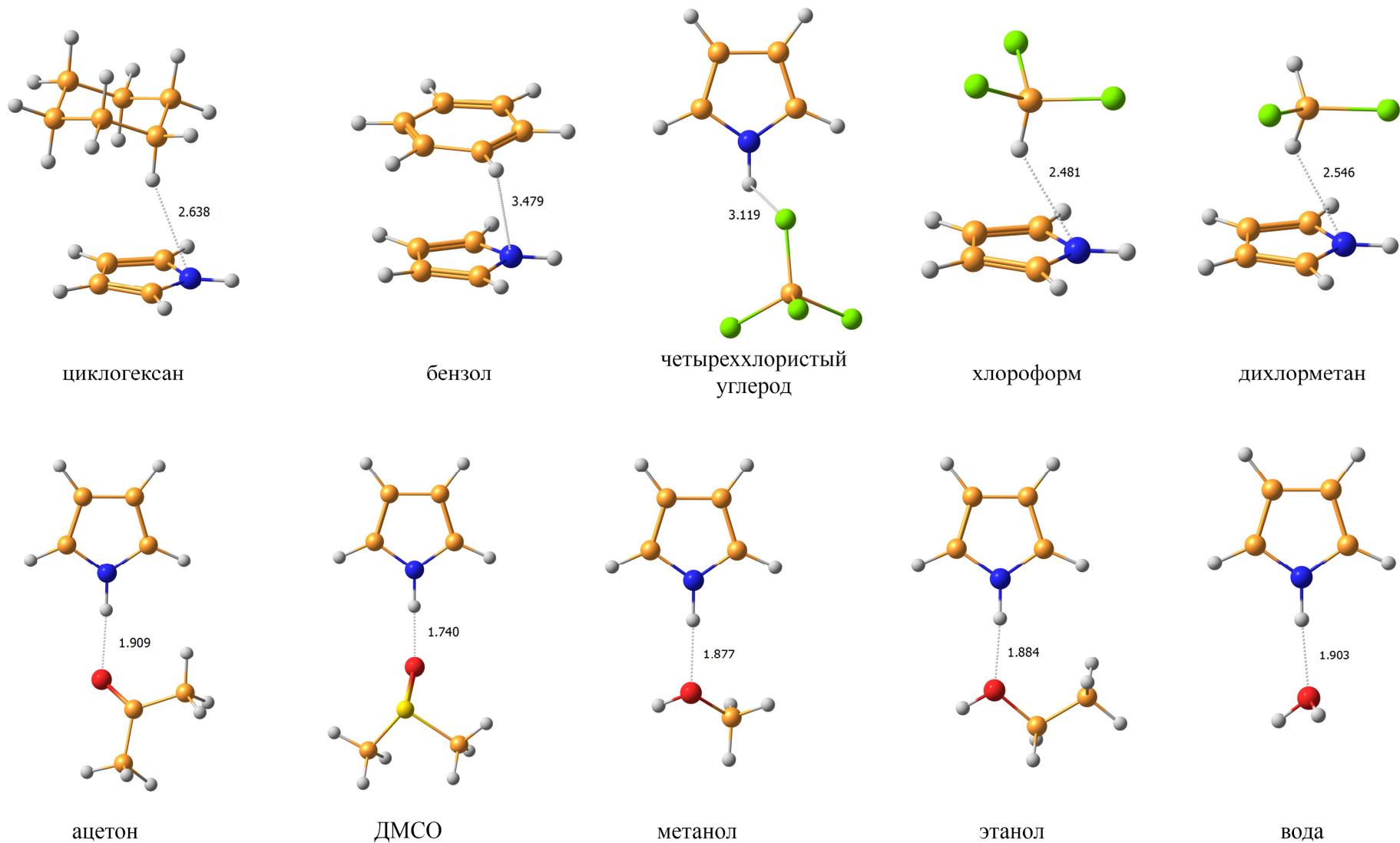


Рис. 17. Равновесные геометрии супермолекул 1:1 пиррола с различными растворителями, оптимизированные на уровне MP2/6-311++G(*d,p*) с учетом сольватационных эффектов в рамках модели IEF-PCM. Характеристичные межатомные расстояния приведены в Å.

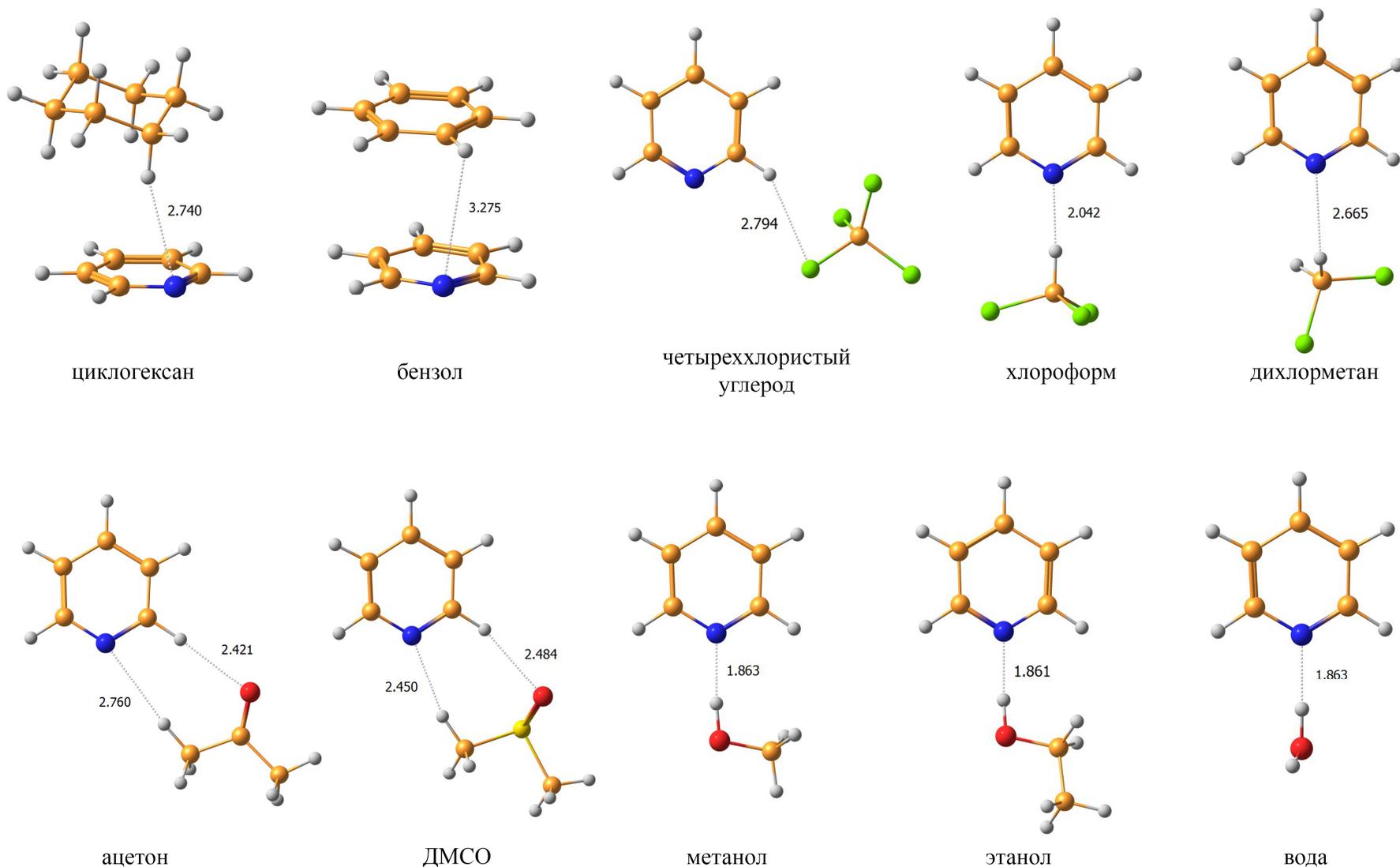


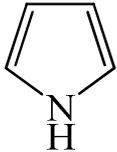
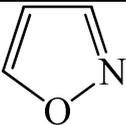
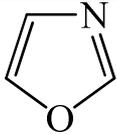
Рис. 18. Равновесные геометрии супермолекул 1:1 пиридина с различными растворителями, оптимизированные на уровне MP2/6-311++G(*d,p*) с учетом сольватационных эффектов в рамках модели IEF-PCM. Характеристичные межатомные расстояния приведены в Å.

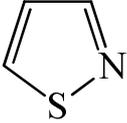
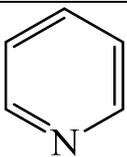
Как можно видеть на Рисунке 17, межмолекулярные комплексы азолов с неполярными хлороформом, дихлорметаном и циклогексаном стабилизированы с помощью аттрактивных взаимодействий С–Н-протонов растворителя и гетероароматической π -системы. Напротив, сольватные комплексы азинов с неполярными растворителями, представленными на Рисунке 18, стабилизированы межмолекулярными аттрактивными взаимодействиями между С–Н-протонами растворителя и электронами неподеленной электронной пары σ -типа атома азота пиридина; сила данных взаимодействий характеризуется межатомными расстояниями $N \cdots H-C$.

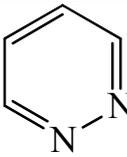
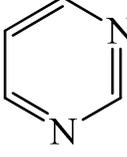
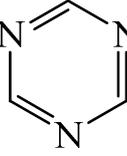
В комплексах пиррола и других азолов с четыреххлористым углеродом стабилизирующий эффект обусловлен аттрактивными $Cl \cdots H-N$ взаимодействиями, тогда как для пиридина и других азинов в его основе лежит слабое $Cl \cdots H-C$ связывание (Рисунок 18).

На следующем этапе, используя равновесные геометрии супермолекулярных комплексов, были рассчитаны химические сдвиги ЯМР ^{15}N для атомов азота в исследуемых соединениях. Результаты проведенных расчетов 460 химических сдвигов 27 соединений в 10 растворителях приведены в Таблице 9 на примере девяти наиболее представительных гетероциклов этой серии: пиррола (**1**), оксазолов (**11**, **12**), тиазолов (**16**, **17**), пиридина (**22**), пиридазина (**23**), пиримидина (**24**) и триазина (**27**):

Таблица 9. Химические сдвиги ЯМР ^{15}N , соединений **1**, **11**, **12**, **16**, **17**, **22-24**, **27**, рассчитанные методом GIAO-DFT-КТ3/pcS-3//pc-2 с использованием разных моделей учета эффектов сольватации.

№	Структура	Растворитель	Химический сдвиг ЯМР ^{15}N (δ , м.д.) ^a			
			Газовая фаза	IEF-PCM	Супермолекула 1:1	Эксперимент ^b
1		цикло- C_6H_{12}	-232,5 (6,3) ^B	-229,7 (9,1)	-228,6 (10,2)	-238,8
		CCl_4	-232,5 (5,3)	-229,3 (8,5)	-225,7 (12,1)	-237,8
		C_6H_6	-232,5 (3,4)	-229,3 (6,6)	-221,7 (14,2)	-235,9
		CHCl_3	-232,5 (2,2)	-227,1 (7,6)	-222,6 (12,1)	-234,7
		CH_2Cl_2	-232,5 (1,8)	-226,0 (8,3)	-221,7 (12,6)	-234,3
		$(\text{CH}_3)_2\text{CO}$	-232,5 (2,2)	-225,1 (5,1)	-218,2 (12,1)	-230,3
		$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	-232,5 (8,3)	-224,8 (0,6)	-210,4 (13,8)	-224,2
		CH_3OH	-232,5 (2,6)	-225,0 (4,9)	-217,9 (12,0)	-229,9
		$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	-232,5 (3,7)	-225,1 (3,7)	-214,7 (14,1)	-228,8
		H_2O	-232,5 (6,0)	-224,7 (1,8)	-215,3 (11,2)	-226,5
11		цикло- C_6H_{12}	12,7 (1,5)	6,5 (4,7)	7,1 (4,1)	11,2
		CCl_4	12,7 (4,0)	5,8 (2,9)	8,0 (0,7)	8,7
		C_6H_6	12,7 (5,4)	5,7 (1,6)	-2,6 (9,9)	7,3
		CHCl_3	12,7 (10,2)	1,0 (1,5)	-6,7 (2,5)	9,2
		CH_2Cl_2	12,7 (8,8)	-1,2 (5,1)	-2,5 (6,4)	6,4
		$(\text{CH}_3)_2\text{CO}$	12,7 (7,4)	-2,9 (8,2)	-1,8 (7,1)	7,1
		$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	12,7 (9,5)	-3,7 (6,9)	-1,8 (5,0)	3,2
		CH_3OH	12,7 (14,4)	-3,4 (2,7)	-20,4 (18,7)	-1,7
		$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	12,7 (13,0)	-3,1 (2,8)	-15,1 (14,8)	-0,3
		H_2O	12,7 (23,0)	-3,9 (6,4)	-16 (5,7)	-10,3
12		цикло- C_6H_{12}	-116,1 (3,4)	-119,4 (0,1)	-116,1 (3,4)	-119,5
		CCl_4	-116,1 (4,5)	-119,8 (0,8)	-115,6 (5,0)	-120,6
		C_6H_6	-116,1 (5,1)	-119,9 (1,3)	-119,9 (1,3)	-121,2
		CHCl_3	-116,1 (8,9)	-122,5 (2,5)	-126,4 (1,4)	-125,0
		CH_2Cl_2	-116,1 (7,9)	-123,8 (0,2)	-123,6 (0,4)	-124,0

		(CH ₃) ₂ CO	-116,1 (6,1)	-124,7 (2,5)	-126,1 (3,9)	-122,2
		(CH ₃) ₂ SO	-116,1 (6,2)	-125,2 (2,9)	-125,1 (2,8)	-122,3
		CH ₃ OH	-116,1 (14,1)	-125,0 (5,2)	-128,0 (2,2)	-128,0
		C ₂ H ₅ OH	-116,1 (12,4)	-124,9 (3,6)	-126,5 (2,0)	-128,5
		H ₂ O	-116,1 (16,8)	-125,3 (7,6)	-129,7 (3,2)	-132,9
16		<i>цикло</i> -C ₆ H ₁₂	-73,0 (4,9)	-77,2 (0,7)	-75,5 (2,4)	-77,9
		CCl ₄	-73,0 (6,6)	-77,7 (1,9)	-73,8 (5,8)	-79,6
		C ₆ H ₆	-73,0 (7,6)	-77,8 (2,8)	-87,2 (6,6)	-80,6
		CHCl ₃	-73,0 (12,3)	-81,3 (4,0)	-87,6 (2,3)	-85,3
		CH ₂ Cl ₂	-73,0 (11,0)	-83,0 (1,0)	-85,1 (1,1)	-84,0
		(CH ₃) ₂ CO	-73,0 (9,1)	-84,4 (2,3)	-83,3 (1,2)	-82,1
		(CH ₃) ₂ SO	-73,0 (9,0)	-85,0 (3,0)	-83,1 (1,1)	-82,0
		CH ₃ OH	-73,0 (16,9)	-84,8 (5,1)	-97,8 (7,9)	-89,9
		C ₂ H ₅ OH	-73,0 (15,0)	-84,6 (3,4)	-94,0 (6,0)	-88,0
		H ₂ O	-73,0 (22,8)	-85,2 (10,6)	-94,0 (1,8)	-95,8
17		<i>цикло</i> -C ₆ H ₁₂	-52,7 (0,5)	-56,4 (4,2)	-53,6 (1,4)	-52,2
		CCl ₄	-52,7 (1,4)	-56,9 (2,8)	-53,3 (0,8)	-54,1
		C ₆ H ₆	-52,7 (2,1)	-56,9 (2,1)	-56,9 (2,1)	-54,8
		CHCl ₃	-52,7 (7,8)	-60,1 (0,4)	-67,3 (6,8)	-60,5
		CH ₂ Cl ₂	-52,7 (5,8)	-61,6 (3,1)	-63,8 (5,3)	-58,5
		(CH ₃) ₂ CO	-52,7 (2,8)	-62,9 (7,4)	-65,1 (9,6)	-55,5
		(CH ₃) ₂ SO	-52,7 (3,5)	-63,4 (7,2)	-62,7 (6,5)	-56,2
		CH ₃ OH	-52,7 (16,2)	-63,2 (5,7)	-66,5 (2,4)	-68,9
		C ₂ H ₅ OH	-52,7 (13,9)	-63,0 (3,6)	-62,8 (3,8)	-66,6
		H ₂ O	-52,7 (20,5)	-63,6 (9,6)	-73,0 (0,2)	-73,2
22		<i>цикло</i> -C ₆ H ₁₂	-56,1 (1,6)	-60,9 (3,2)	-58,1 (0,4)	-57,7
		CCl ₄	-56,1 (4,4)	-61,5 (1,0)	-62,8 (2,3)	-60,5
		C ₆ H ₆	-56,1 (5,0)	-61,6 (0,5)	-64,6 (3,5)	-61,1
		CHCl ₃	-56,1 (12,6)	-65,5 (3,2)	-75,0 (6,3)	-68,7
		CH ₂ Cl ₂	-56,1 (9,2)	-67,4 (2,1)	-65,2 (0,1)	-65,3
		(CH ₃) ₂ CO	-56,1 (5,7)	-68,8 (7,0)	-68,3 (6,5)	-61,8
		(CH ₃) ₂ SO	-56,1 (5,2)	-69,5 (8,2)	-68,9 (7,6)	-61,3
		CH ₃ OH	-56,1 (25,0)	-69,3 (11,8)	-87,7 (6,6)	-81,1
		C ₂ H ₅ OH	-56,1 (24,2)	-69,0 (11,3)	-82,1 (1,8)	-80,3 ^r

		H ₂ O	-56,1 (28,2)	-69,7 (14,6)	-82,2 (2,1)	-84,3
23		цикло-C ₆ H ₁₂	45,6 (10,3)	36,8 (1,5)	38,8 (3,5)	35,3
		CCl ₄	45,6 (16,2)	35,8 (6,4)	35,3 (5,9)	29,4
		C ₆ H ₆	45,6 (17,8)	35,7 (7,9)	29,5 (1,7)	27,8
		CHCl ₃	45,6 (26,6)	29,0 (10,0)	21,1 (2,1)	19,0
		CH ₂ Cl ₂	45,6 (25,4)	25,8 (5,6)	24,8 (4,6)	20,2
		(CH ₃) ₂ CO	45,6 (19,7)	23,3 (2,6)	23,5 (2,4)	25,9
		(CH ₃) ₂ SO	45,6 (24,7)	22,1 (1,2)	40,5 (19,6)	20,9
		CH ₃ OH	45,6 (39,3)	22,5 (16,2)	6,3 (0,0)	6,3
		C ₂ H ₅ OH	45,6 (35,1)	22,9 (12,4)	10,2 (0,3)	10,5
		H ₂ O	45,6 (51,8)	21,7 (27,9)	9,3 (15,5)	-6,2
24		цикло-C ₆ H ₁₂	-78,6 (1,7)	-82,0 (1,7)	-79,2 (1,1)	-80,3
		CCl ₄	-78,6 (3,0)	-82,5 (0,9)	-82,9 (1,3)	-82,9
		C ₆ H ₆	-78,6 (4,2)	-82,5 (0,3)	-86,9 (4,1)	-82,8
		CHCl ₃	-78,6 (7,6)	-85,2 (1,0)	-87,7 (1,5)	-86,2
		CH ₂ Cl ₂	-78,6 (6,7)	-86,4 (1,1)	-86,0 (0,7)	-85,3
		(CH ₃) ₂ CO	-78,6 (4,8)	-87,4 (4,0)	-90,9 (7,5)	-83,4
		(CH ₃) ₂ SO	-78,6 (5,3)	-99,2 (15,3)	-88,6 (4,7)	-83,9
		CH ₃ OH	-78,6 (12,2)	-87,7 (3,1)	-89,0 (1,8)	-90,8
		C ₂ H ₅ OH	-78,6 (10,1)	-87,5 (1,2)	-92,0 (3,3)	-88,7
		H ₂ O	-78,6 (18,5)	-88,0 (9,1)	-92,4 (4,7)	-97,1
27		цикло-C ₆ H ₁₂	-92,6 (2,8)	-95,2 (0,2)	-92,0 (3,4)	-95,4
		CCl ₄	-92,6 (3,3)	-95,5 (0,4)	-96,1 (0,2)	-95,9
		C ₆ H ₆	-92,6 (3,6)	-95,5 (0,7)	-96,4 (0,2)	-96,2
		CHCl ₃	-92,6 (5,5)	-97,3 (0,8)	-97,8 (0,3)	-98,1
		CH ₂ Cl ₂	-92,6 (5,6)	-98,2 (0,0)	-98,2 (0,0)	-98,2
		(CH ₃) ₂ CO	-92,6 (4,8)	-98,9 (1,5)	-99,5 (2,1)	-97,4
		(CH ₃) ₂ SO	-92,6 (5,5)	-99,2 (1,1)	-100,0 (1,9)	-98,1
		CH ₃ OH	-92,6 (7,7)	-99,1 (1,2)	-101,4 (1,1)	-100,3
		C ₂ H ₅ OH	-92,6 (6,1)	-99,0 (0,3)	-101,4 (2,7)	-98,7
		H ₂ O	-92,6 (13,7)	-99,3 (7,0)	-100,9 (5,4)	-106,3

Примечание. ^a Все рассчитанные и экспериментальные химические сдвиги получены с использованием нитрометана в качестве стандарта. ^b Данные взяты из работ [18,125,126,129,130]. ^c В скобках приведены абсолютные отклонения рассчитанных химических сдвигов ЯМР ¹⁵N от экспериментальных, $\Delta\delta = |\delta_{\text{теор}} - \delta_{\text{эксп}}|$. ^d Экспериментальные данные, полученные в работе [186].

Из данных, представленных в Таблице 9, можно видеть, что абсолютная ошибка рассчитанных химических сдвигов ЯМР ^{15}N в сравнении с экспериментальными данными закономерно уменьшается при переходе от результатов расчета в газовой фазе к результатам, полученным при использовании модели учета эффектов растворителя IEF-PCM. Дальнейший учет специфической сольватации в рамках модели супермолекулы также способствует улучшению точности расчета. Наибольшую величину абсолютной ошибки (51,8 м.д. для газовой фазы; 27,9 м.д. для модели IEF-PCM; 15,5 м.д. для модели супермолекулы) составляет результат расчета химического сдвига ЯМР ^{15}N пиридазина в воде, что будет обсуждено позже.

Распределение САО расчета для соединений **1-27** по индивидуальным растворителям приведено на диаграмме Рисунка 19. Анализ диаграммы показывает, что в случае неполярных растворителей (циклогексан, четыреххлористый углерод, бензол, хлороформ и дихлорметан) включение в расчетную схему моделей учета эффектов сольватации – IEF-PCM или супермолекулы, улучшает согласие рассчитанных химических сдвигов ЯМР ^{15}N с экспериментально определенными приблизительно на 2 м.д., не показывая при этом особой разницы между двумя моделями. Это означает, что в данных растворителях не наблюдаются эффекты специфической сольватации, и использование модели поляризуемого континуума для учета сольватационных эффектов является вполне достаточным.

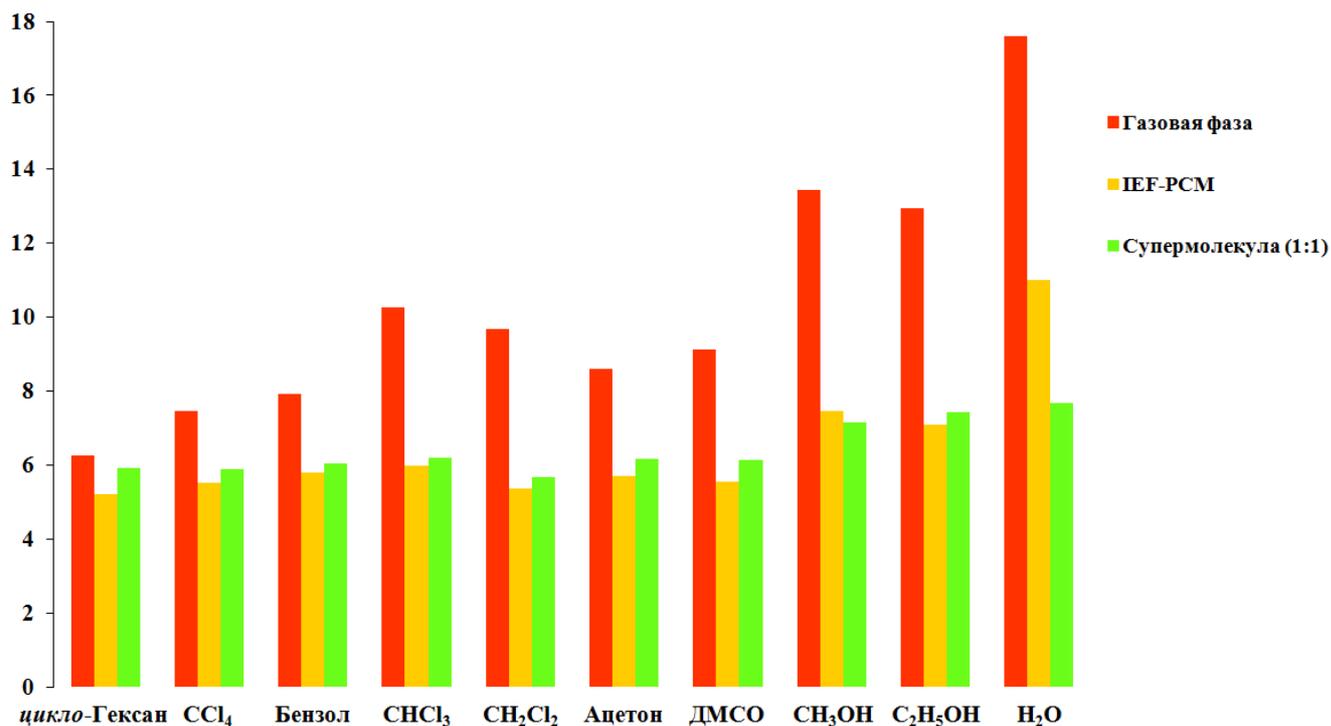


Рис. 19. CAO расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N , м.д., рассчитанных методом GIAO-DFT-KT3/pcS-3//pc-2 в газовой фазе и с учетом эффектов сольватации в рамках модели IEF-PCM и приближения супермолекулы для соединений 1-27 в ряду различных растворителей.

С другой стороны, эта разница становится более ощутимой для полярных и, особенно, полярных протонных растворителей, где модель супермолекулы улучшает точность расчета по сравнению с моделью IEF-PCM примерно на 1-2 м.д. и почти на 6 м.д. при расчете межмолекулярных комплексов с водой. Этот результат свидетельствует о том, что в данном случае наблюдаются значительные эффекты специфической сольватации азотсодержащих гетероциклов с растворителем; таким образом, использование модели супермолекулы настоятельно рекомендуется для учета сольватационных эффектов в водных растворах.

В целом, хорошее согласие рассчитанных химических сдвигов ЯМР ^{15}N с экспериментальными может быть достигнуто при использовании моделей IEF-PCM или супермолекулы для учета эффектов сольватации, как можно видеть на Рисунках 20, 21 и 22, изображающих графики корреляции экспериментальных и теоретических химических сдвигов, рассчитанных в газовой фазе, в рамках моделей IEF-PCM и супермолекулы, соответственно, для всех 27 гетероциклов в воде (где наблюдаются наибольшие эффекты растворителя).

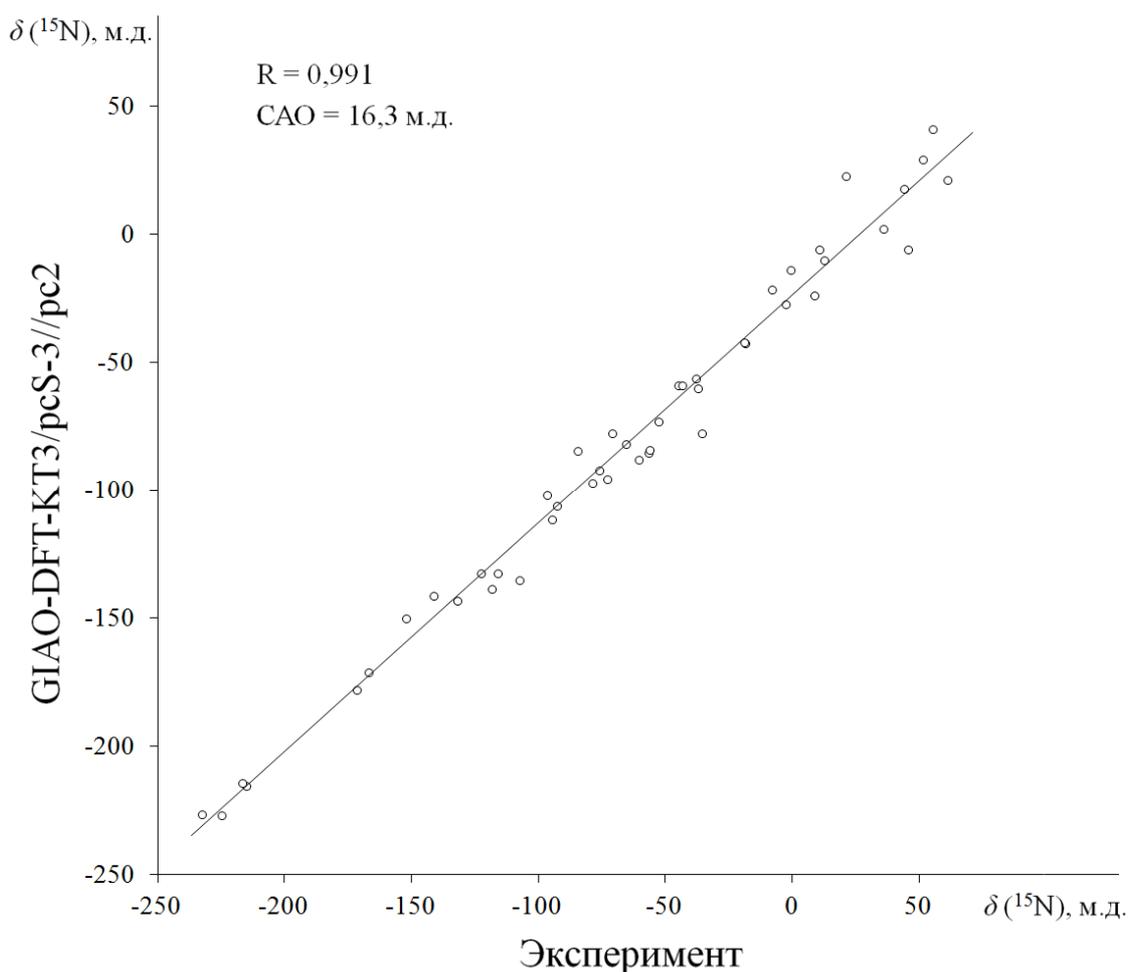


Рис. 20. Корреляционная зависимость экспериментальных ^a и рассчитанных в газовой фазе методом GIAO-DFT-КТ3/pcS-3//pc-2 химических сдвигов ЯМР ^{15}N серии соединений **1-27**.

^a В эксперименте в качестве растворителя была использована вода.

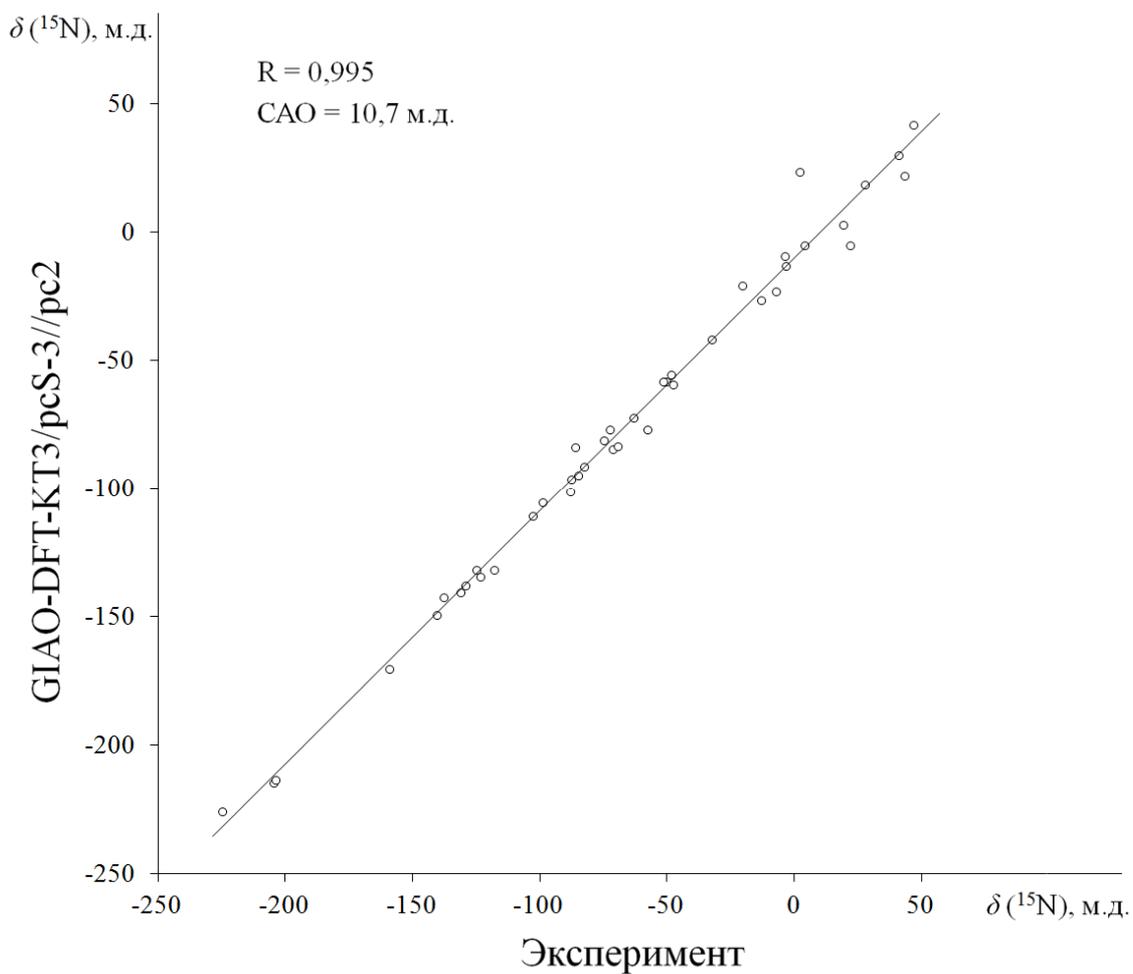


Рис. 21. Корреляционная зависимость экспериментальных и рассчитанных методом GIAO-DFT-КТ3/pcS-3//pc-2 химических сдвигов ЯМР ^{15}N серии соединений **1-27** с учетом растворителя (воды) в рамках модели IEF-PCM.

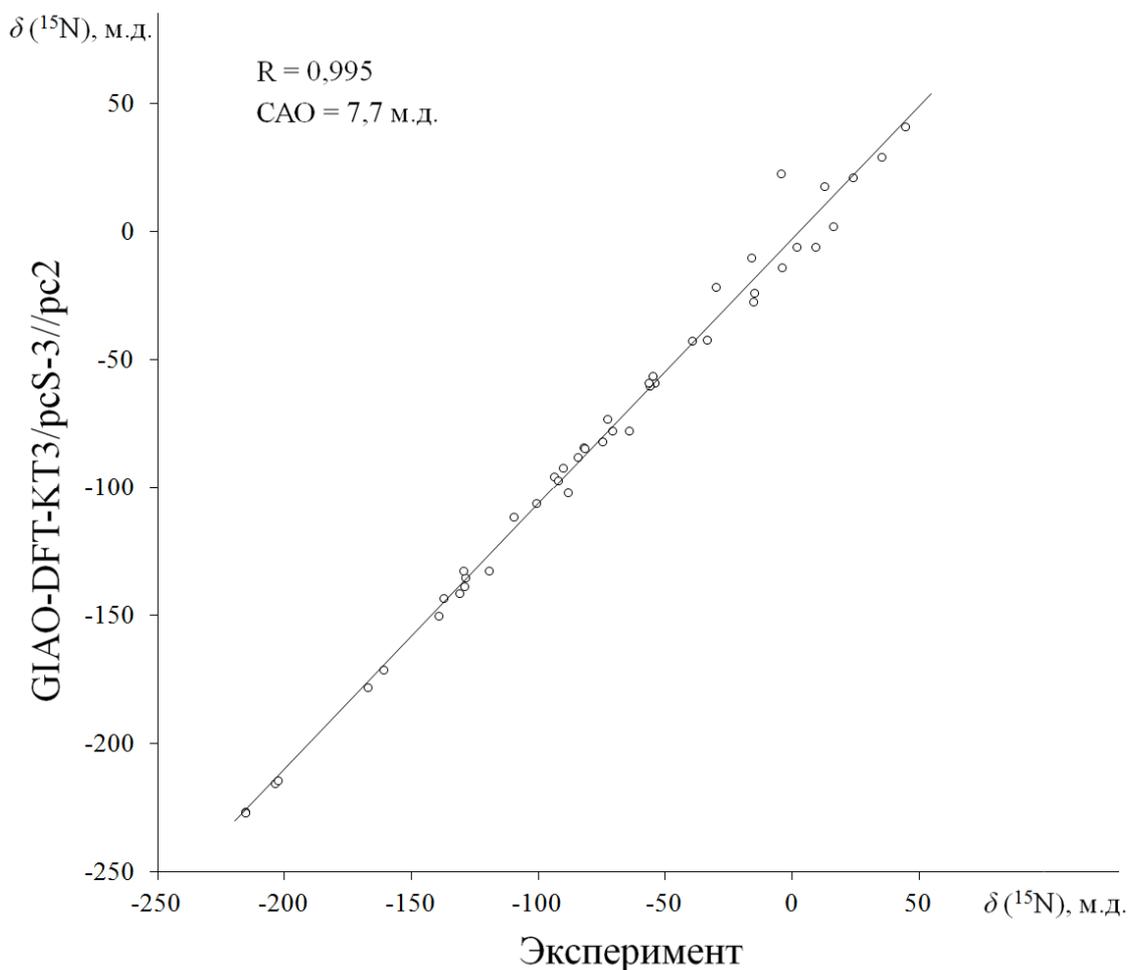


Рис. 22. Корреляционная зависимость экспериментальных и рассчитанных методом GIAO-DFT-KT3/pcS-3//pc-2 химических сдвигов ЯМР ^{15}N серии соединений **1-27** с учетом растворителя (воды) в рамках приближения супермолекулы.

При рассмотрении всех 10 растворителей наилучший результат расчета достигается также при использовании модели супермолекулы, характеризуемый средней абсолютной ошибкой расчета на уровне 6,5 м.д., что в исследуемом диапазоне $\delta(^{15}\text{N})$, превышающем 300 м.д., составляет всего около 2% (Рисунок 23). Использование модели поляризуемого континуума *Томаси* дает несколько худший результат с $\text{CAO} = 7,1$ м.д. для этой же серии соединений (Рисунок 24).

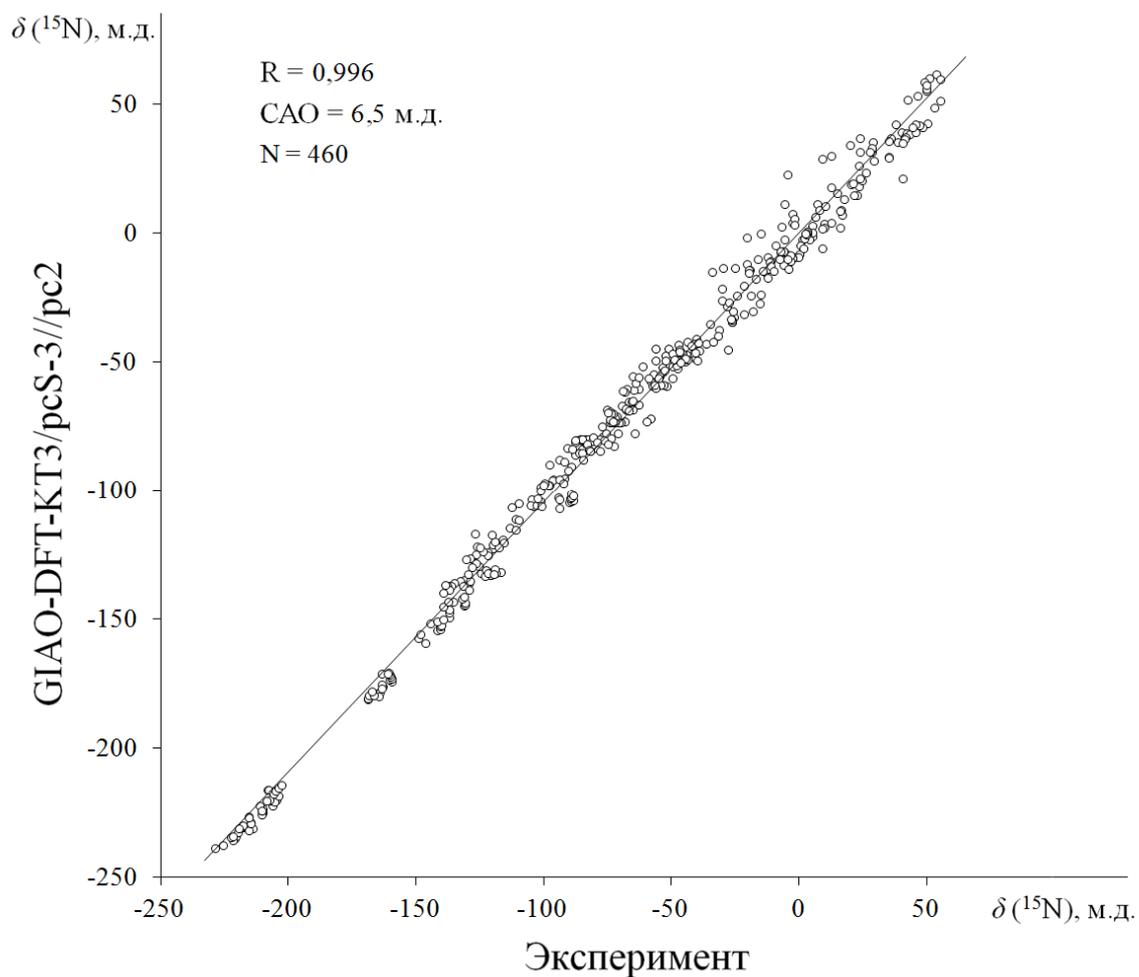


Рис. 23. Корреляционная зависимость экспериментальных и рассчитанных методом GIAO-DFT-KT3/pcS-3//pc-2 химических сдвигов ЯМР ^{15}N серии соединений **1-27** с учетом ряда растворителей в рамках приближения супермолекулы.

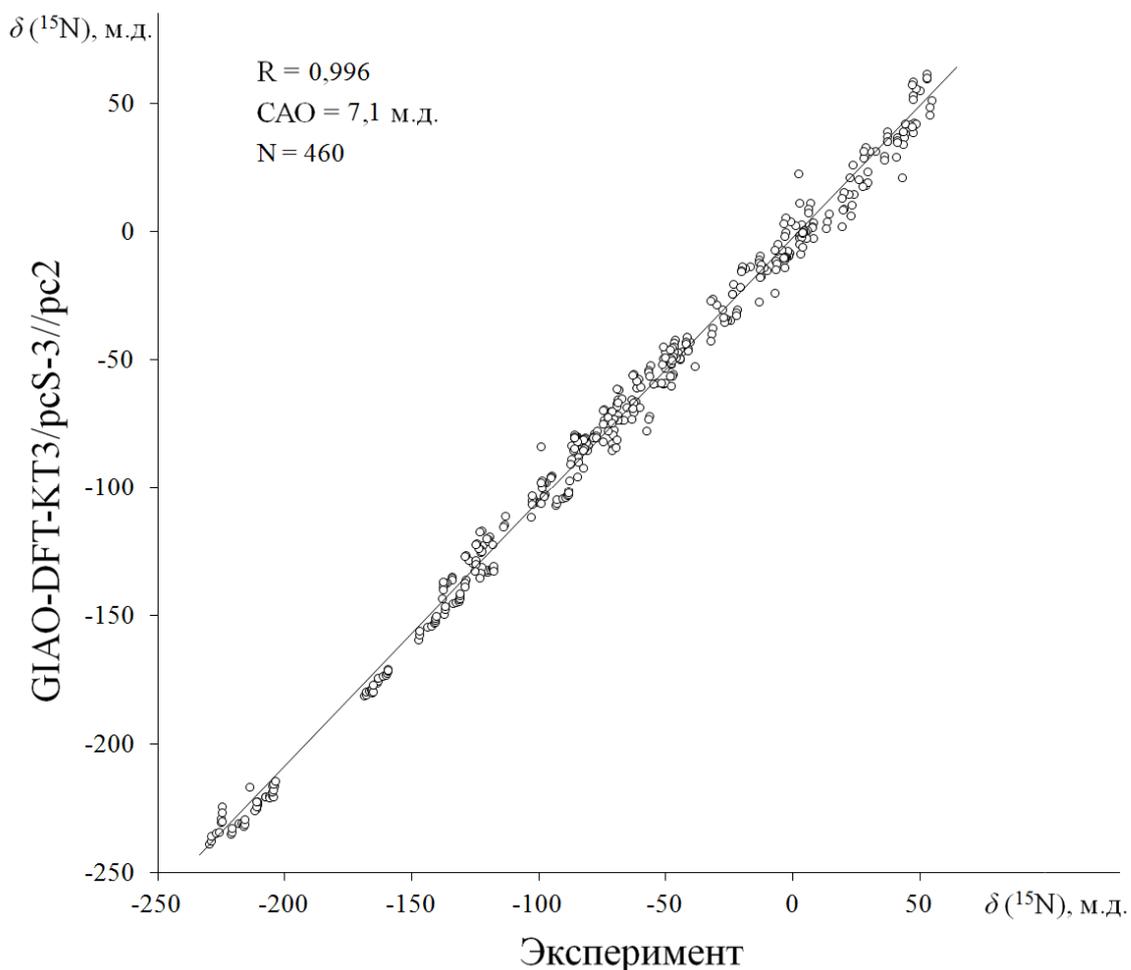


Рис. 24. Корреляционная зависимость экспериментальных и рассчитанных методом GIAO-DFT-КТ3/рсS-3//рс-2 химических сдвигов ЯМР ^{15}N серии соединений **1-27** с учетом ряда растворителей в рамках модели IEF-PCM.

Как уже было упомянуто, наибольшая абсолютная ошибка составила 27,9 м.д. при расчете с использованием модели IEF-PCM для пиридазина в воде. Несомненно, это связано с сильной специфической сольватацией молекул пиридазина в растворителе, которая не учитывается в полном объеме даже добавлением одной молекулы воды в расчетное пространство, приводя к значительной погрешности расчета в 15,5 м.д. Для более подробного изучения данного эффекта были проведены расчеты химического сдвига ЯМР ^{15}N

пиридазина в воде с использованием модели супермолекулы 1: n для полного учета специфической сольватации. Расчетная схема заключалась в последовательном добавлении 1, 2, ... n молекул воды непосредственно в расчетное пространство пиридазина, которые затем были помещены в полость IEF-PCM. Результаты данной серии расчетов представлены на Рисунке 25:

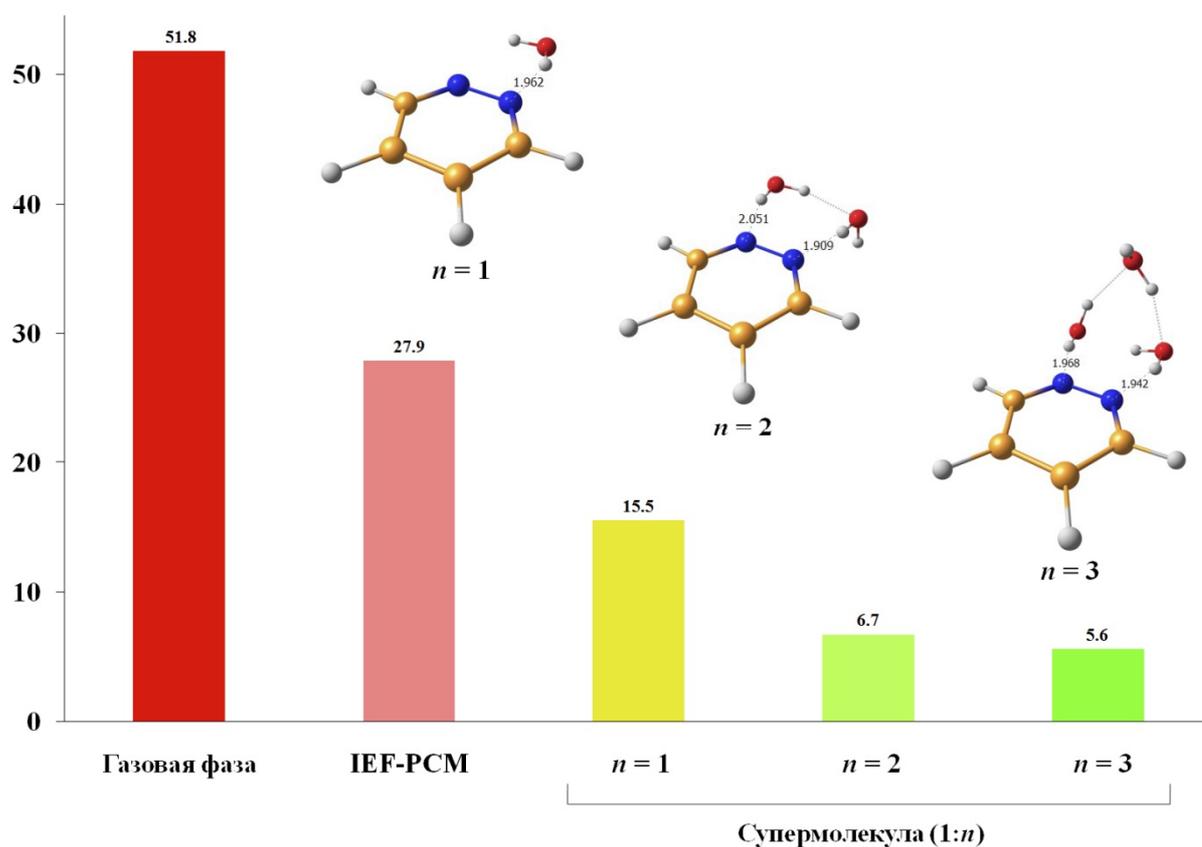


Рис. 25. Абсолютные ошибки химических сдвигов ЯМР ^{15}N пиридазина в воде, рассчитанные методом GIAO-DFT-KT3/pcS-3//pc-2, с использованием различных моделей учета эффектов сольватации. Наиболее характеристичные межатомные расстояния в межмолекулярных комплексах 1:1 ($n=1$), 1:2 ($n=2$), 1:3 ($n=3$) приведены в Å.

Можно заметить, что абсолютная ошибка расчета в газовой фазе (эффект растворителя не учитывается) весьма значительная и составляет 51,8 м.д.

Включение модели поляризуемого континуума для учета сольватации позволяет снизить ее до 27,9 м.д., однако этого недостаточно, так как величина химического сдвига все равно оказывается меньше самой ошибки. Последовательное введение молекул растворителя в явном виде в расчетное пространство позволяет *принципиально* снизить величину ошибки расчета до 15,5 м.д. при $n = 1$, с уменьшением до 6,7 м.д. при $n = 2$ и до уровня 5,6 м.д. при $n = 3$.

Таким образом, дальнейшее увеличение числа молекул растворителя в расчетном пространстве не имеет смысла, поскольку при $n \geq 3$ абсолютная ошибка расчета становится меньше САО при расчете с использованием моделей IEF-PCM и супермолекулы во всей серии соединений **1-27**.

Тем не менее, увеличение числа молекул воды в супермолекулярном кластере пиридазина до $n = 12$, в котором полностью заполняется внутренний сольватный слой (Рисунок 26), снижает абсолютную ошибку расчета до 2 м.д.

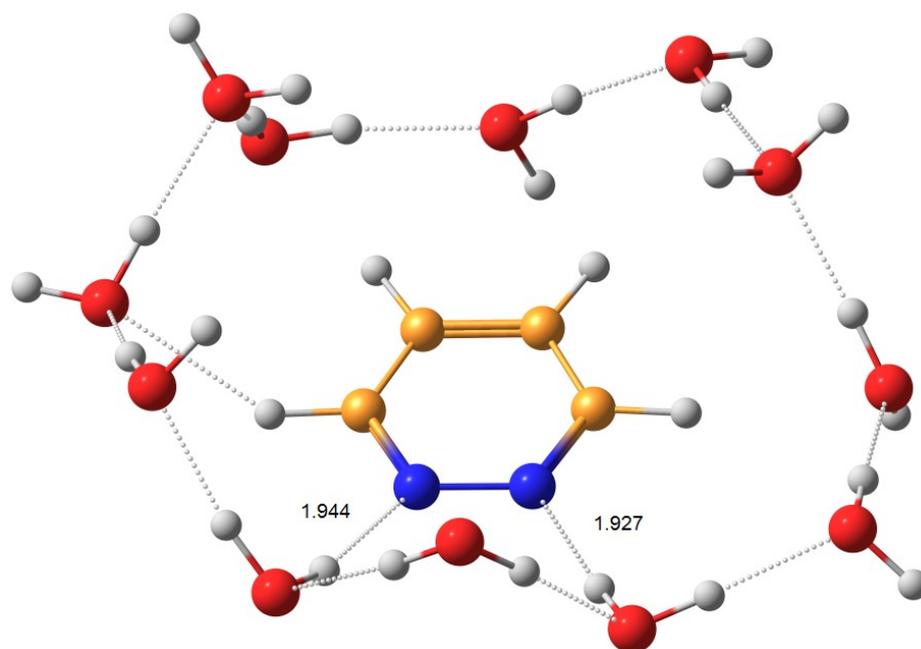


Рис. 26. Равновесная геометрия супермолекулы 1:12 пиридазина в воде, оптимизированная на уровне MP2/6-311++G(d,p) с учетом сольватационных эффектов в рамках модели IEF-PCM. Характеристичные межатомные расстояния приведены в Å.

Данный пример наглядно демонстрирует, насколько важным может оказаться учет сольватационных эффектов при расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N – в случае водного раствора пиридазина он снижает абсолютную ошибку расчета с 52 м.д. (газовая фаза) до 2 м.д. (супермолекула 1:12)!

2.3. Эффекты протонирования атома азота в химических сдвигах ЯМР ^{15}N

Одно из самых интересных и практически важных направлений изучения химических сдвигов ЯМР ^{15}N является, как уже было отмечено, изменение величины экранирования при протонировании атома азота. Известно, что данный эффект весьма неоднозначно проявляется для разных типов соединений. Так, протонирование ароматического азота в азотсодержащих гетероциклических соединениях приводит к увеличению экранирования ядра азота; протонирование же азота в аминах, напротив, приводит к более умеренному слабopольному смещению значения химического сдвига ЯМР ^{15}N .

Так, при исследовании 2-амино-, 3-амино- и 4-аминопиридина и их протонированных форм было установлено, что протонирование происходит в основном по ароматическому азоту с последующим изменением величины химического сдвига ЯМР ^{15}N в сильное поле, превышающем 100 м.д. по абсолютной величине [244]. Эффект протонирования пиридинового атома азота в основаниях Шиффа 3-гидроксипиридин-4-карбоксальдегида с 1-аминопиразолом и 1-амино-бензимидазолом, связанным с пиридоксаль-5-фосфатом (естественной биологически активной формой витамина B_6), как показал эксперимент ЯМР ^{15}N , демонстрирует еще более значительное увеличение экранирования (около -120 м.д.) [245].

В противоположность этому, протонирование атомов азота аминного типа (например, в гуанидине, мочеvine и подобных соединениях) приводит к заметному дезэкранированию ядер ^{15}N [246].

Значительное увеличение (100 м.д. и более) экранирования азота в составе гомологов пурина, наблюдаемое при его протонировании, позволило установить центры протонирования и определить значения pK_a нуклеиновых оснований, имеющих большое значение в таких процессах жизнедеятельности, как самоассоциация нуклеотидов, взаимодействие с ионами металлов, молекулярное распознавание белками и сочетание нуклеиновых кислот и оснований. Таким образом, исследование процессов прототропного равновесия в природных и синтетических нуклеозидах имеет огромное значение для более глубокого понимания сути этих явлений. С этой целью, в работе [247] набор биологических образцов был исследован с помощью спектроскопии ЯМР ^{15}N ; а химические сдвиги соответствующих адениновых оснований были рассчитаны теоретически.

Стоит отметить, что в данном случае эксперимент ЯМР ^{15}N достаточно информативен не только для определения констант кислотности, но также и при исследовании центров протонирования ароматической системы аденина и равновесных соотношений монопротонированных форм. Очевидно, что спектроскопия ЯМР ^{15}N нуклеиновых оснований в данном случае – основной метод для исследования электронного окружения азота в нуклеозидах и олигомерных фрагментах нуклеиновых кислот [248]. Характерное изменение величины химического сдвига ЯМР ^{15}N при протонировании азота также может служить в качестве однозначного показателя при определении центров связывания нуклеиновых кислот и нуклеозидов, как было показано на примере этенаденозина и этенцитидина [249].

Хорошо известно, что большинство ингибиторов ферментов, содержащих азольные и/или азиновые системы, подвергаются протонированию при связывании с ферментом. Например, *Беван* с сотр. [250] исследовали связывание

триметоприма и [1,3,2-амино- $^{15}\text{N}_3$]-триметоприма с дигидрофолатредуктазой *Lactobacillus Casei* помощью спектроскопии ЯМР ^{15}N . Сравнение химических сдвигов ЯМР ^{15}N нейтральной и монопротонированной форм триметоприма (192,3 м.д. и 112,1 м.д. соответственно) показывает существенное усиление экранирования при протонировании, выражающимся в сильнополюном смещении значения химического сдвига примерно на 80 м.д., что позволяет определить центр кватернизации азота. Действительно, анализ химических сдвигов ЯМР ^{15}N связанного триметоприма однозначно указывает на то, что препарат протонируется по атому азота при связывании с ферментом.

Перенос протона является основной стадией в многочисленных ферментативных процессах и химических реакциях в ходе процессов жизнедеятельности. Так, механизм кислотно-индуцированного протонного переноса и центры протонирования в 4-[(4-*R*-фенилимино)метил]пиридин-3-олах были установлены на основании значительных эффектов смещений значений химических сдвигов ЯМР ^{15}N в сильное поле при протонировании пиридиновых атомов азота, лежащих в диапазоне -(118-125) м.д. [251].

В современной фармакологии протонирование азота и образование солей азотсодержащих гетероциклов обычно используется при разработке лекарственных средств для решения проблемы низкой биологической доступности исходных препаратов [252]. В данном случае процесс образования соли можно контролировать с помощью спектроскопии ЯМР ^{15}N посредством измерения смещения значения химического сдвига при протонировании азота.

Преимущество такого подхода было продемонстрировано в работе *Кима* и соавт. [253] на примере пиразина, фталазина и пиридина и их протонированных форм в ряду кислот и различных растворителей. В данной работе было показано, что эффект протонирования азота, определенный как изменение величины химического сдвига ЯМР ^{15}N , позволяет по-новому взглянуть на процесс образования солей азотсодержащих систем в различных средах. Информация,

полученная в ходе подобных исследований эффекта протонирования азота, может оказаться полезной при выборе конкретных растворителей и противоионов для реакции образования солей исходных лекарственных препаратов и их прекурсоров.

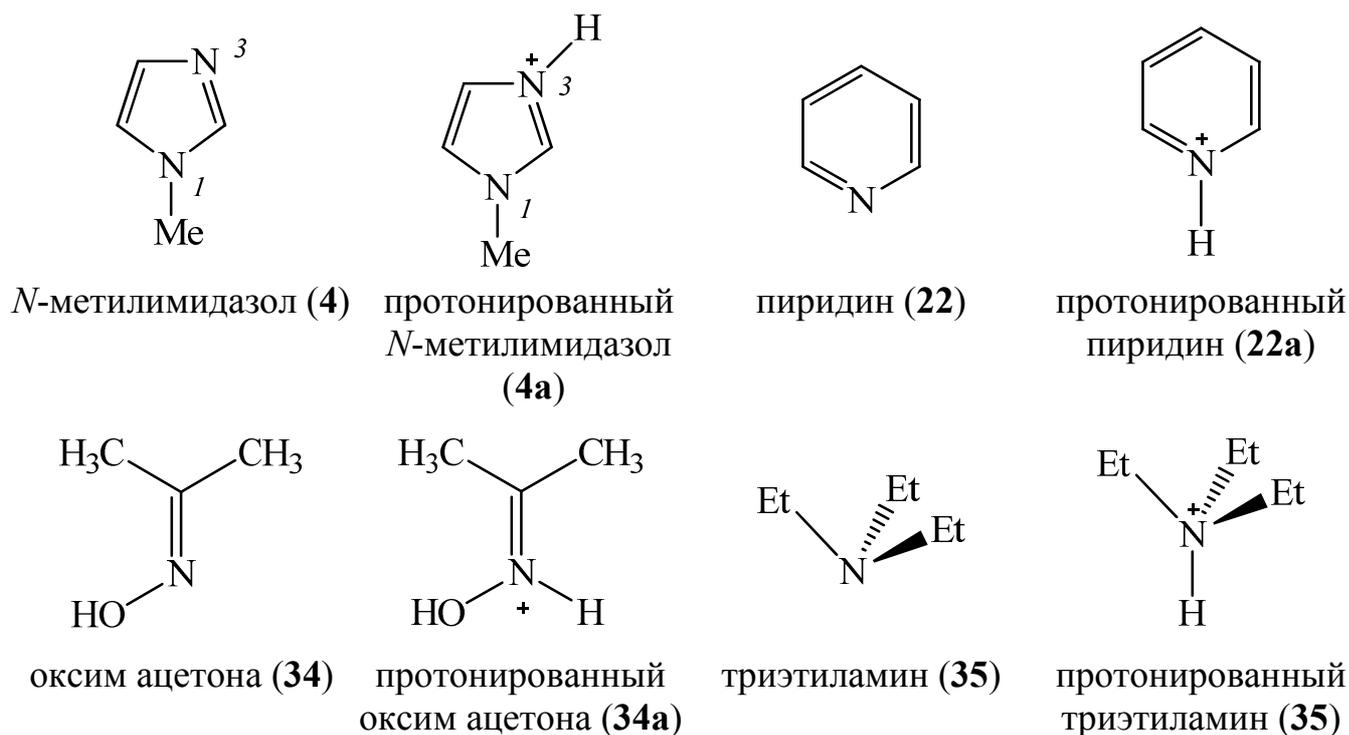
С другой стороны, протонирование трициклического антидепрессантного препарата тримипрамина, содержащего два атома азота аминного типа (одного при ароматическом кольце и одного терминального боковой цепи), с малеиновой, метансульфоновой и соляной кислотой приводит к смещению значения химического сдвига ЯМР ^{15}N только терминального атома азота аминного типа в слабое поле (примерно на 15 м.д.), при этом оставляя неизменным значение химического сдвига атома азота аминного типа при ароматическом кольце. Данный эффект позволяет однозначно определить центр протонирования тримипрамина [254].

Приведенные примеры показывают исключительную важность эффектов протонирования азота в органической и биоорганической химии, и как ярко они проявляются в химических сдвигах ЯМР ^{15}N . Несмотря на это, насколько известно автору, теоретическое объяснение эффектов протонирования азота в химических сдвигах ЯМР ^{15}N в полной мере до сих пор не было представлено. В данном разделе диссертации приведены результаты по изучению эффектов протонирования азота в значениях химических сдвигов ЯМР ^{15}N различных азотсодержащих соединений с разным типом гибридизации атома азота, и представлены результаты их теоретического исследования в рамках орбитального анализа NBO.

2.3.1. Экспериментальные зависимости химических сдвигов ЯМР ^{15}N при протонировании азотсодержащих соединений с разным типом гибридизации атома азота

Проведенный анализ литературных источников свидетельствует о том, что образование донорно-акцепторной связи N–H в различных типах соединений кардинально разным образом влияет на величину химического сдвига ЯМР ^{15}N атомов азота с разным типом гибридизации. Для определения динамики и причин слабопольного и сильнопольного смещений значений химического сдвига ЯМР ^{15}N при протонировании атомов азота было проведено комплексное экспериментальное и теоретическое исследование методом DFT серии азотсодержащих соединений, моделирующих основные стереоэлектронные конфигурации атома азота.

Объектами исследования при изучении эффектов протонирования азота были выбраны следующие соединения: 1) для наблюдения слабопольного смещения величины химического сдвига (дезэкранирования) был использован триэтиламин (**35**) – азот в молекуле данного соединения имеет тетрагональное строение и sp^3 -гибридизацию; 2) оксим ацетона (**34**) – в этом соединении наряду со связью $\sigma_{\text{C-N}}$ присутствует также связь $\pi_{\text{C-N}}$, атом азота имеет плоское строение в состоянии sp^2 -гибридизации; 3) для исследования эффекта увеличения экранирования был выбран пиридин (**22**) – атом азота в данном соединении включен в шестичленный ароматический цикл так, что неподеленная электронная пара азота находится в одной плоскости с кольцом и не участвует в образовании π -системы, атом азота при этом имеет плоское строение и находится в состоянии sp^2 -гибридизации; 4) *N*-метилимидазол (**4**) – наряду с атомом азота пиридинового типа в молекуле присутствует также sp^2 -гибридизованный атом азота пиррольного типа, который участвует в образовании ароматической π -системы своей неподеленной электронной парой.



Далее была записана серия спектров ЯМР ^{15}N для 0,2 М растворов каждого из вышеперечисленных соединений в ДМСО- d_6 , а также для ряда 0,2 М растворов с добавлением различных количеств трифторуксусной кислоты (ТФУК), начиная с десятикратного мольного недостатка и заканчивая концентрацией, после которой добавление кислоты никак не влияет на величину химического сдвига ЯМР ^{15}N – пятикратным мольным избытком.

Данная серия экспериментов позволила установить характер и направление изменения химических сдвигов ЯМР ^{15}N при протонировании атомов азота в соединениях **4**, **22**, **34**, **35**. Посредством экстраполяции полученных зависимостей, представленных на Рисунке 27, была установлена точная величина химического сдвига ЯМР ^{15}N для протонированных форм соединений **4**, **22**, **34**, **35**.

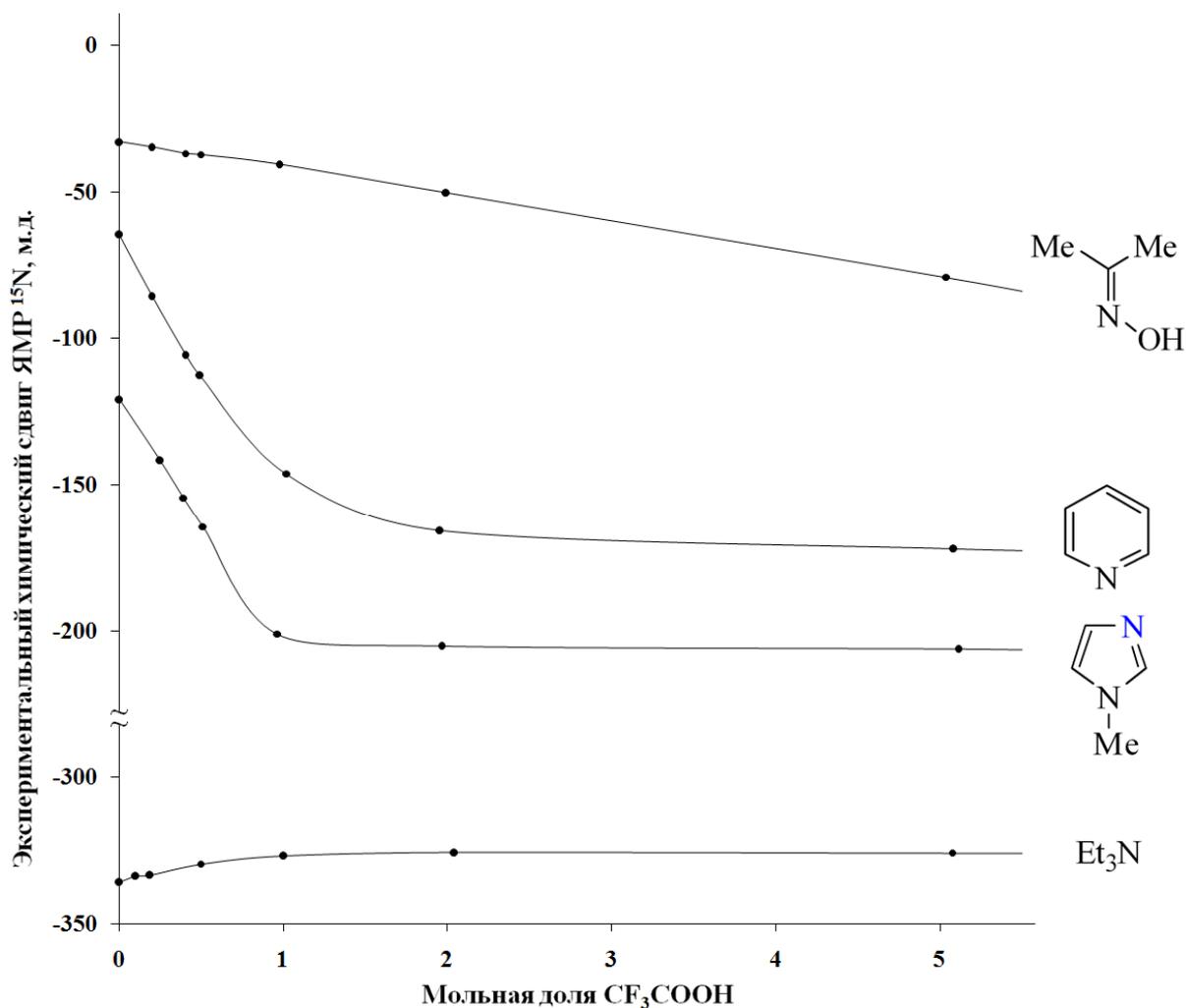


Рис. 27. Экспериментальные кривые протонирования соединений **4**, **22**, **34**^a, **35**.

Зависимость экспериментального химического сдвига ЯМР ^{15}N от мольной доли добавленной ТФУК наглядно демонстрирует, что последовательное увеличение концентрации протонирующего агента приводит к значительному смещению значения химического сдвига ЯМР ^{15}N в сильное поле на величину порядка -100 м.д. для группы соединений **4**, **22**, **34**. Однако, эффект протонирования азота в триэтилаmine (**35**) имеет противоположный знак, характеризуемый незначительным изменением величины химического сдвига ЯМР ^{15}N в слабое поле на +10 м.д.

^a Выход на плато кривой протонирования оксима ацетона (**34**) был достигнут при использовании в качестве протонирующего агента трифторметансульфокислоты в пятикратном избытке. Экстраполированная величина химического сдвига ЯМР ^{15}N для протонированной формы оксима ацетона составила -150,3 м.д.

2.3.2. Квантово-химический расчет химических сдвигов ЯМР ^{15}N протонированных азотсодержащих соединений с разным типом гибридизации атома азота

Для количественной оценки эффекта протонирования азота в ряду исследуемых соединений **4**, **22**, **34**, **35** и их протонированных форм **4а**, **22а**, **34а**, **35а** был произведен расчет по разработанной методике [233] химических сдвигов ЯМР ^{15}N , результаты которого представлены в Таблице 11. Все расчеты химических сдвигов ЯМР ^{15}N были проведены на уровне теории DFT в рамках метода GIAO с использованием специального ЯМР-ориентированного обменно-корреляционного функционала *Кила-Тозера* [227] в сочетании с ЯМР-ориентированным базисным набором *Йенсена* pcS-3 [119].

Рассчитанные константы экранирования ^{15}N были преобразованы в химические сдвиги ЯМР ^{15}N относительно эталонного соединения, в качестве которого был использован чистый нитрометан, также рассчитанный методом GIAO-DFT-КТ3/pcS-3. Учет эффектов сольватации был проведен в рамках модели поляризуемого континуума *Томаси* IEF-PCM, величина рассчитанной таким образом константы экранирования ^{15}N жидкого нитрометана составила -139,5 м.д.

Для учета эффектов растворителя и/или противоиона при расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N в исследуемых соединениях **4**, **22**, **34**, **35** и их протонированных формах **4а**, **22а**, **34а**, **35а** было применено три различных расчетных схемы: 1) формализм интегральных уравнений модели поляризуемого континуума *Томаси* – IEF-PCM; 2) приближение супермолекулы в сочетании с моделью PCM с добавлением одной молекулы растворителя (в данном случае ДМСО) в расчетное пространство в явном виде; 3) модель противоиона в сочетании с моделью PCM с добавлением противоиона (в данном случае CF_3COO^-) в расчетное пространство в явном виде. Последняя расчетная схема была использована только для расчета протонированных форм **4а**, **22а**, **34а**, **35а**.

Таблица 10. Химические сдвиги ЯМР ^{15}N ^a соединений **4**, **22**, **34**, **35** и их протонированных форм **4a**, **22a**, **34a**, **35a**, рассчитанные методом GIAO-DFT-КТ3/pcS-3 с использованием разных моделей учета эффектов сольватации.

№	Газовая фаза		Модель РСМ		Приближение супермолекулы		Модель противоиона		Эксперимент ^б
	δ	АО	δ	АО	δ	АО	δ	АО	
22	-58,5	6,0	-72,3	7,8	-72,5	8,0			-64,5
22a	-197,8	25,9	-191,7	19,8	-172,4	0,5	-160,2	11,7	-171,9
4	-104,1	16,5	-121,1	0,5	-124,7	4,1			-120,6
4a	-219,0	12,8	-213,4	7,2	-209,2	3,0	-188,8	17,4	-206,2
34	-16,5	16,3	-28,8	4,0	-26,9	5,9			-32,8
34a	-170,4	20,1	-162,9	12,6	-156,2	5,9	-135,7	14,6	-150,3 ^б
35	-315,2	20,7	-313,6	22,3	-320,3	15,6			-335,9
35a	-291,5	34,5	-295,6	30,4	-310,5	15,5	-316,0	10,0	-326,0

Примечание. ^a Все рассчитанные (δ) и экспериментальные химические сдвиги получены с использованием нитрометана в качестве стандарта и приведены в м.д. ^б Для группы соединений **4a**, **22a**, **35a** химические сдвиги ЯМР ^{15}N измерены в 0,2 М растворе в ДМСО- d_6 в мольном соотношении 5:1 CF_3COOH и исследуемого соединения, соответственно. ^б В качестве протонирующего агента была использована трифторметан-сульфокислота в пятикратном мольном избытке по отношению к оксиму ацетона.

Приближения с включением молекул растворителя/противоиона в расчетное пространство в явном виде были использованы ввиду недостаточности описания специфических взаимодействий между растворителем и растворенным веществом моделью РСМ. Построенные таким образом межмолекулярные кластеры были оптимизированы на уровне MP2/6-311++G(*d,p*); равновесные геометрии оптимизированных супермолекул/противоионов 1:1 представлены на Рисунке 28:

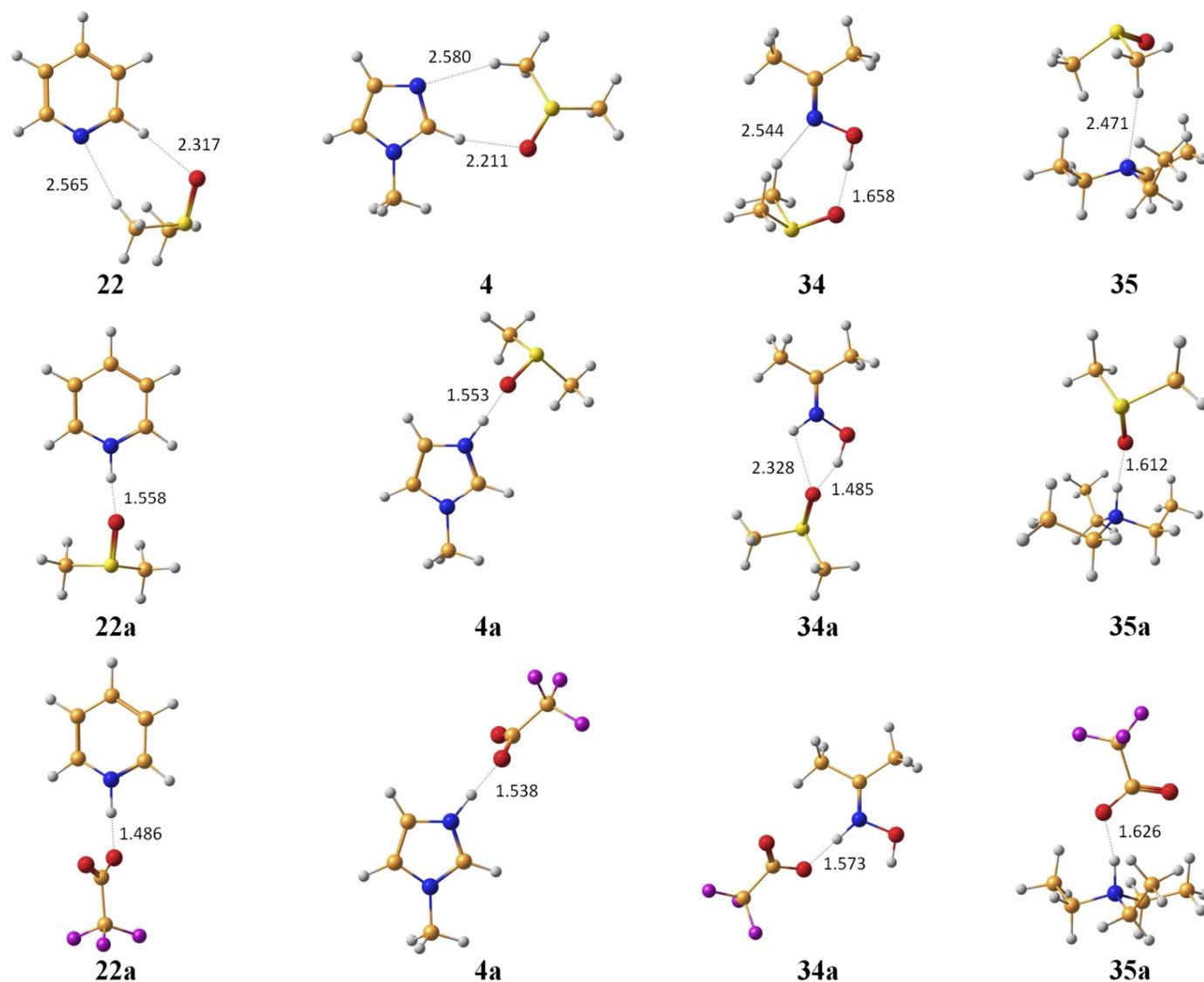


Рис. 28. Равновесные геометрии супермолекул, включающих молекулы растворителя (ДМСО) или противоиона (CF_3COO^-) в соотношении 1:1, соединений **4**, **22**, **34**, **35** и их протонированных форм **4a**, **22a**, **34a**, **35a**, оптимизированные методом MP2/6-311++G(*d,p*) с учетом сольватационных эффектов в рамках модели IEF-PCM. Характеристичные межатомные расстояния приведены в Å.

На основании рассчитанных с использованием различных расчетных схем химических сдвигов ЯМР ^{15}N , представленных в Таблице 10, были определены «чистые» сдвиги протонирования соединений **4**, **22**, **34**, **35** (Таблица 11):

Таблица 11. Эффекты протонирования атома азота в химических сдвигах ЯМР ^{15}N ^a соединений **4**, **22**, **34**, **35**, рассчитанные методом GIAO-DFT-KT3/pcS-3 с использованием разных моделей учета эффектов сольватации.

№	Газовая фаза	Модель РСМ	Приближение супермолекулы	Модель противоиона	Эксперимент
22	-139,3	-119,4	-99,9	-87,7	-107,4
4	-114,9	-92,3	-84,5	-64,1	-85,6
34	-153,9	-134,1	-129,3	-108,8	-117,5
35	+23,7	+18,0	+9,8	+4,3	+9,9

Примечание.^a Все рассчитанные и экспериментальные химические сдвиги получены с использованием нитрометана в качестве стандарта и приведены в м.д.

Как видно из данных, представленных в Таблице 11, среди трех использованных расчетных схем (РСМ, супермолекула, противоион) наилучшую корреляцию с данными эксперимента демонстрирует приближение супермолекулы (Рисунок 29), при этом средняя абсолютная ошибка расчета находится на уровне 7 м.д.

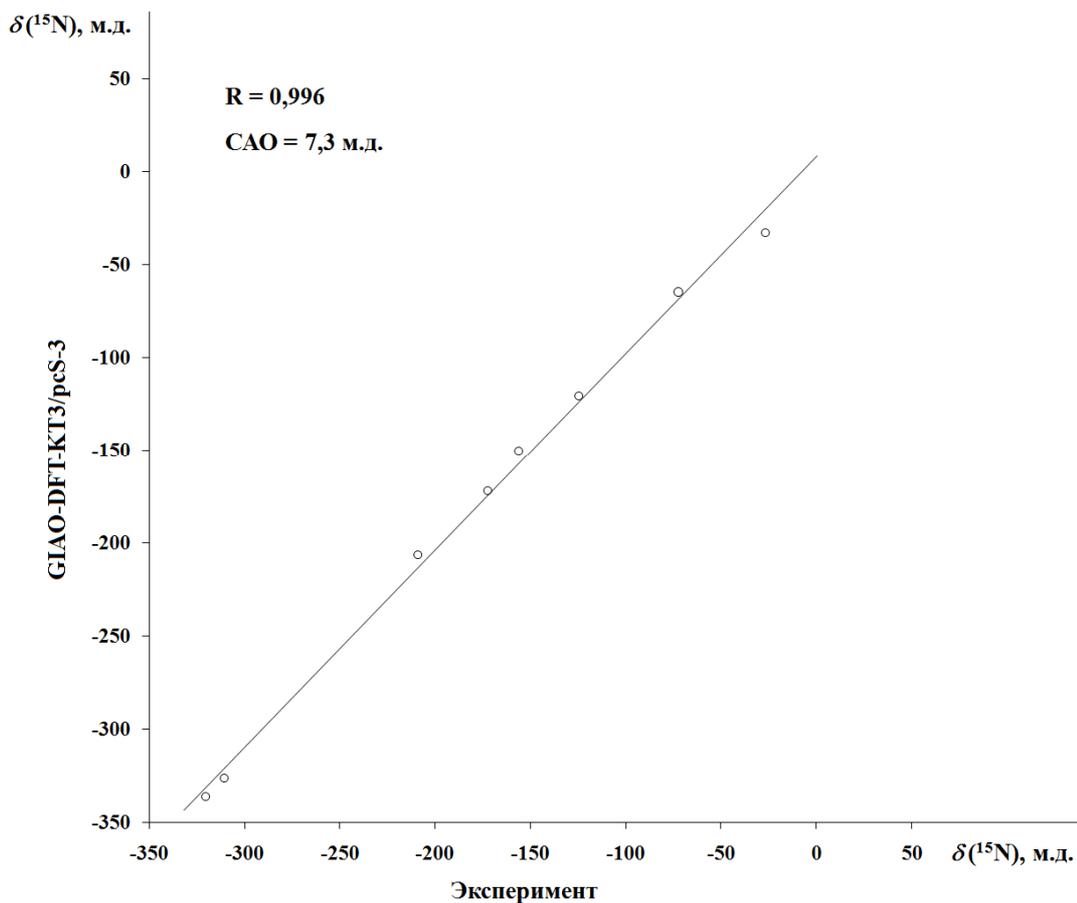


Рис. 29. Корреляционная зависимость экспериментальных и рассчитанных методом GIAO-DFT-КТЗ/рсS-3 химических сдвигов ЯМР ^{15}N соединений **4**, **22**, **34**, **35** и их протонированных форм **4а**, **22а**, **34а**, **35а** с учетом растворителя (ДМСО) в рамках приближения супермолекулы в сочетании с моделью IEF-PCM.

Не является неожиданностью, что расчет химических сдвигов ЯМР ^{15}N соединений **4**, **22**, **34**, **35** и их протонированных форм **4а**, **22а**, **34а**, **35а** в газовой фазе характеризуется неприемлемо большой САО – около 20 м.д. (Рисунок 30). Использование расчетных схем в рамках моделей PCM и противоиона позволяет снизить САО расчета до уровня 13 м.д. Таким образом, среди трех протестированных схем учета эффектов специфической сольватации можно рекомендовать приближение супермолекулы для расчета химических сдвигов

ЯМР ^{15}N как нейтральных, так и протонированных форм азотсодержащих соединений.

Интересно отметить, что модель супермолекулы с включением в расчетное пространство (полость поляризуемого континуума) противоиона CF_3COO^- оказалась значительно менее эффективной, чем модель супермолекулы с нейтральной молекулой растворителя (ДМСО). Это свидетельствует о том, что протонированные формы **4а**, **22а**, **34а** и **35а** находятся в растворе ДМСО преимущественно в диссоциированной форме с образованием сильных сольватных комплексов. Учет эффектов специфической сольватации в рамках модели супермолекулы является, таким образом, более важным, чем учет влияния противоиона.

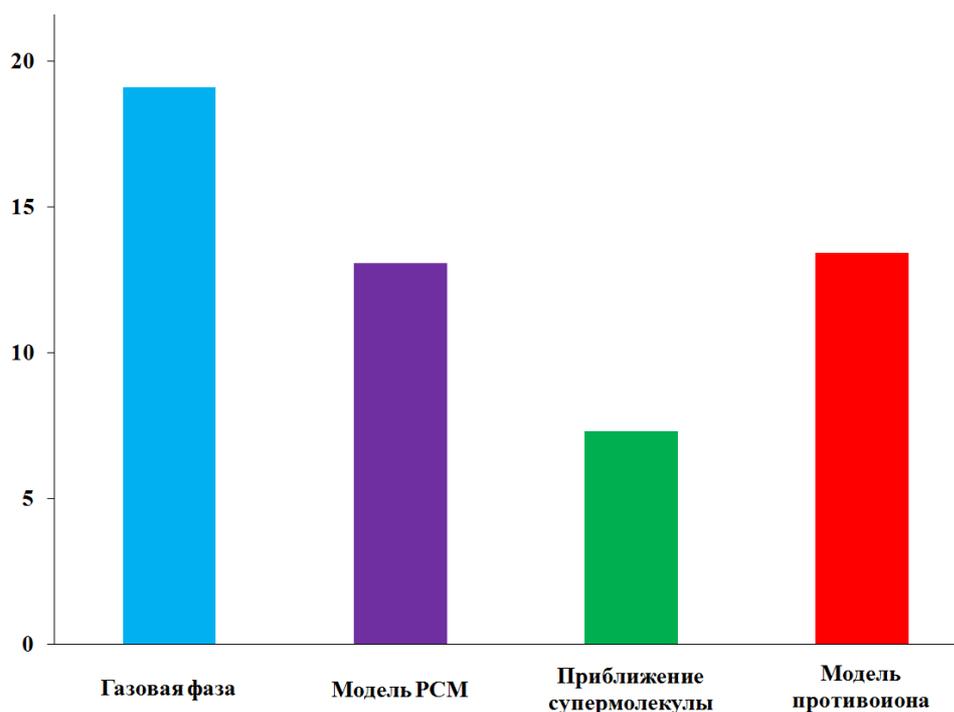


Рис. 30. Диаграмма средних абсолютных ошибок расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N , м.д., соединений **4**, **22**, **34**, **35** и их протонированных форм **4а**, **22а**, **34а**, **35а**, рассчитанных методом GIAO-DFT-KT3/pcS-3 в газовой фазе, с учетом растворителя (ДМСО) в рамках модели поляризуемого континуума Томаса, приближения супермолекулы и модели противоиона.

Подводя итог данного раздела, можно сделать вывод, что в ходе исследования было получено однозначное экспериментальное доказательство значительного эффекта смещения величины химического сдвига ЯМР ^{15}N при протонировании атома азота. Динамика данного эффекта характеризуется увеличением экранирования ядра ^{15}N на величину порядка $-(90-115)$ м.д. для sp^2 -гибридизованного азота в пиридине (**22**), *N*-метилимидазоле (**4**) и оксиме ацетона (**34**). В случае sp^3 -гибридизованного азота в триэтилаmine (**35**), напротив, наблюдается умеренный (около $+10$ м.д.) дезэкранирующий эффект. Данные тенденции смещения значений химических сдвигов ЯМР ^{15}N очень хорошо воспроизводятся квантово-химическими расчетами на уровне теории GIAO-DFT-КТЗ/pcS-3 с учетом эффектов сольватации в рамках приближения супермолекулы в сочетании с моделью РСМ.

2.3.3. Теоретическое объяснение эффектов протонирования в химических сдвигах ЯМР ^{15}N

Для установления природы таких кардинально разных тенденций смещения величин химических сдвигов ЯМР ^{15}N при протонировании атомов азота был проведен орбитальный анализ *Natural Chemical Shielding (NCS)* предложенный Бохманном и соавт. [255] в рамках анализа *Natural Bond Orbital (NBO)* Вайнгольда [256–260]. Анализ NBO, проведенный методом B3LYP/6-311++G(*d,p*) для нейтральных и протонированных форм соединений **4**, **22**, **34**, **35**, позволил оценить вклад каждой отдельно взятой локализованной молекулярной орбитали в общую константу экранирования атома азота. Орбитали NBO с наиболее значимыми величинами вкладов соединений **4**, **22**, **34**, **35** и их протонированных форм **4a**, **22a**, **34a**, **35a** представлены в Таблице 12:

Таблица 12. Эффекты протонирования в константах экранирования ЯМР $^{15}\text{N}^a$ соединений **4**, **22**, **34**, **35** и их протонированных форм **4a**, **22a**, **34a**, **35a**, определенные для характеристичных NBO.

NBO ^b	Нейтральная форма			Протонированная форма			Эффект протонирования
	$\sigma_{\text{диа}}$	$\sigma_{\text{пара}}$	σ	$\sigma_{\text{диа}}$	$\sigma_{\text{пара}}$	σ	$\Delta\sigma_{\text{прот}}$
Пиридин (22)							
НЭП _N / $\sigma_{\text{N-H}^+}$	24,8	-174,7	-149,9	14,3	-54,7	-40,4	109,5
$\sigma_{\text{N-C}(2)} + \sigma_{\text{N-C}(6)}$	24,0	-183,6	-159,6	30,5	-162,8	-132,3	27,3
$\pi_{\text{N-C}(2)}$	19,6	-50,0	-30,4	24,6	-35,3	-10,7	19,7
$\pi_{\text{C}(5)-\text{C}(6)}$	2,7	19,4	22,1	3,2	6,3	9,5	-12,6
$\sigma_{\text{C}(2)-\text{C}(3)} + \sigma_{\text{C}(5)-\text{C}(6)}$	1,9	0,4	2,3	2,9	-9,3	-6,4	-8,7
$\pi_{\text{C}(3)-\text{C}(4)}$	3,3	-13,8	-10,5	2,9	-4,8	-1,9	8,6
$\sigma_{\text{C}(3)-\text{C}(4)} + \sigma_{\text{C}(4)-\text{C}(5)}$	2,4	-7,1	-4,7	1,9	-0,2	1,7	6,4
$\sigma_{\text{C}(4)-\text{H}}$	0,3	-4,0	-3,7	0,0	-0,8	-0,8	2,9
$\sigma_{\text{C}(2)-\text{H}} + \sigma_{\text{C}(6)-\text{H}}$	0,8	-8,1	-7,3	4,9	-11,5	-6,6	0,7
$\sigma_{\text{C}(3)-\text{H}} + \sigma_{\text{C}(5)-\text{H}}$	2,4	-4,2	-1,8	1,2	-3,1	-1,9	-0,1
Остовные σ_{N}	240,0	0,0	240,0	239,8	0,0	239,8	-0,2
Вклад остальных NBO	-0,3	4,1	3,8	-0,1	0,8	0,7	-3,1
Общий вклад	321,9	-421,6	-99,7	326,1	-275,4	50,7	150,4
N-метилимидазол (4)							
НЭП _{N(3)} / $\sigma_{\text{N(3)-H}^+}$	14,0	-155,3	-141,3	14,0	-53,8	-39,8	101,5
$\sigma_{\text{N(3)-C}(2)}$	13,6	-92,9	-79,3	16,4	-76,7	-60,3	19,0
$\sigma_{\text{N(3)-C}(4)}$	12,5	-90,6	-78,1	17,0	-76,2	-59,2	18,9
$\pi_{\text{C}(4)-\text{C}(5)}$	3,1	-9,0	-5,9	3,0	-5,0	-2,0	3,9
НЭП _{N(1)}	2,3	5,3	7,6	2,7	3,0	5,7	-1,9
$\sigma_{\text{C}(2)-\text{N}(1)}$	0,2	-3,4	-3,2	0,7	-2,7	-2,0	1,2
$\sigma_{\text{C}(2)-\text{H}}$	1,4	-5,3	-3,9	1,9	-6,7	-4,8	-0,9
$\sigma_{\text{N}(1)-\text{C}(5)}$	0,7	-2,5	-1,8	0,5	-1,8	-1,3	0,5
$\sigma_{\text{C}(5)-\text{H}}$	0,3	-1,8	-1,5	0,4	-1,4	-1,0	0,5
$\sigma_{\text{C}(4)-\text{C}(5)}$	0,5	-2,8	-2,3	0,7	-3,4	-2,7	-0,4
$\sigma_{\text{C}(4)-\text{H}}$	1,0	-2,9	-1,9	2,0	-4,3	-2,3	-0,4
$\sigma_{\text{N}(1)-\text{CH}_3}$	0,0	-1,4	-1,4	0,2	-1,7	-1,5	-0,1
$\pi_{\text{N(3)-C}(2)}$	20,1	-28,0	-7,9	25,0	-32,8	-7,8	0,1

Остовные $\sigma_{N(3)}$	240,0	0,0	240,0	239,8	0,0	239,8	-0,2
Вклад остальных NBO	0,6	-1,4	-0,8	0,0	-0,1	-0,1	0,7
Общий вклад	310,3	-392,0	-81,7	324,3	-263,6	60,7	142,4
Оксим ацетона (34)							
НЭП _N / σ_{N-H^+}	21,6	-204,3	-182,7	13,5	-95,6	-82,1	100,6
σ_{N-C}	14,5	-108,2	-93,7	17,4	-87,9	-70,5	23,2
σ_{N-O}	13,5	-42,3	-28,8	20,1	-25,7	-5,6	23,2
π_{N-C}	22,6	-80,8	-58,2	26,5	-70,8	-44,3	13,9
$\sigma_{NЭП(O)} + \pi_{NЭП(O)}$	1,8	-15,6	-13,8	1,5	-9,8	-8,3	5,5
$\sigma_{C-C(Z)} + \sigma_{C-C(E)}$	1,4	-2,7	-1,3	3,8	-3,7	0,1	1,4
6 σ_{C-H}	3,7	-2,1	1,6	4,8	-3,7	1,1	-0,5
σ_{O-H}	2,1	-3,5	-1,4	2,8	-4,6	-1,8	-0,4
Остовные σ_N	240,1	0,0	240,1	239,7	0,0	239,7	-0,4
Общий вклад	321,3	-459,5	-138,2	330,1	-301,8	28,3	166,5
Триэтиламин (35)							
НЭП _N / σ_{N-H^+}	40,0	-19,5	20,5	16,3	-19,8	-3,5	-24,0
3 σ_{N-C}	13,9	-108,1	-94,2	35,7	-102,2	-66,5	27,7
3 σ_{C-C}	0,0	4,1	4,1	2,1	-3,4	-1,3	-5,4
Остовные σ_N	239,7	0,0	239,7	239,8	0,0	239,8	0,1
Вклад остальных NBO (15 σ_{C-H} и 6 остовных σ_C)	5,8	-12,3	-6,5	4,6	-11,3	-6,7	-0,2
Общий вклад	299,4	-135,8	163,6	298,5	-136,7	161,8	-1,8

Примечание. ^a Все абсолютные константы экранирования и их вклады приведены в м.д. ^b Обозначение орбиталей NBO приведено на Рисунках 31-34.

Посредством сравнения вкладов отдельных молекулярных орбиталей в обеих формах были определены характеристичные орбитали NBO, за счет вкладов которых в наибольшей степени происходит изменение величины химического сдвига ЯМР ^{15}N . Изоповерхности и вклады в константу экранирования ^{15}N данных орбиталей NBO для соединений **4**, **22**, **34**, **35** и их протонированных форм **4a**, **22a**, **34a**, **35a** представлены на Рисунках 31-34:

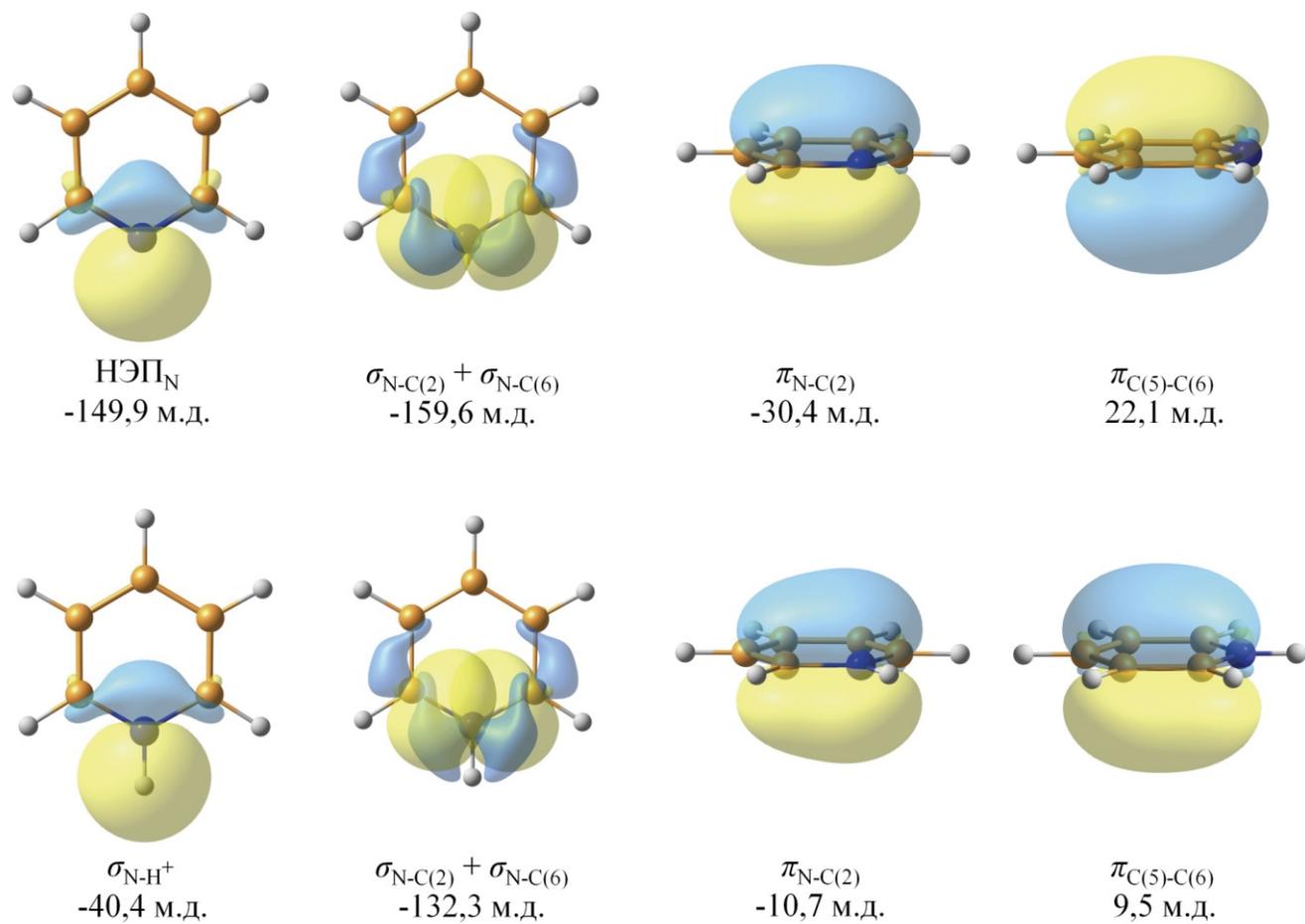


Рис. 31. Изоповерхности характеристичных орбиталей NBO, определяющих наибольший вклад в эффект протонирования в абсолютной константе экранирования ЯМР ^{15}N пиридина (**22**) и его протонированной формы (**22a**).

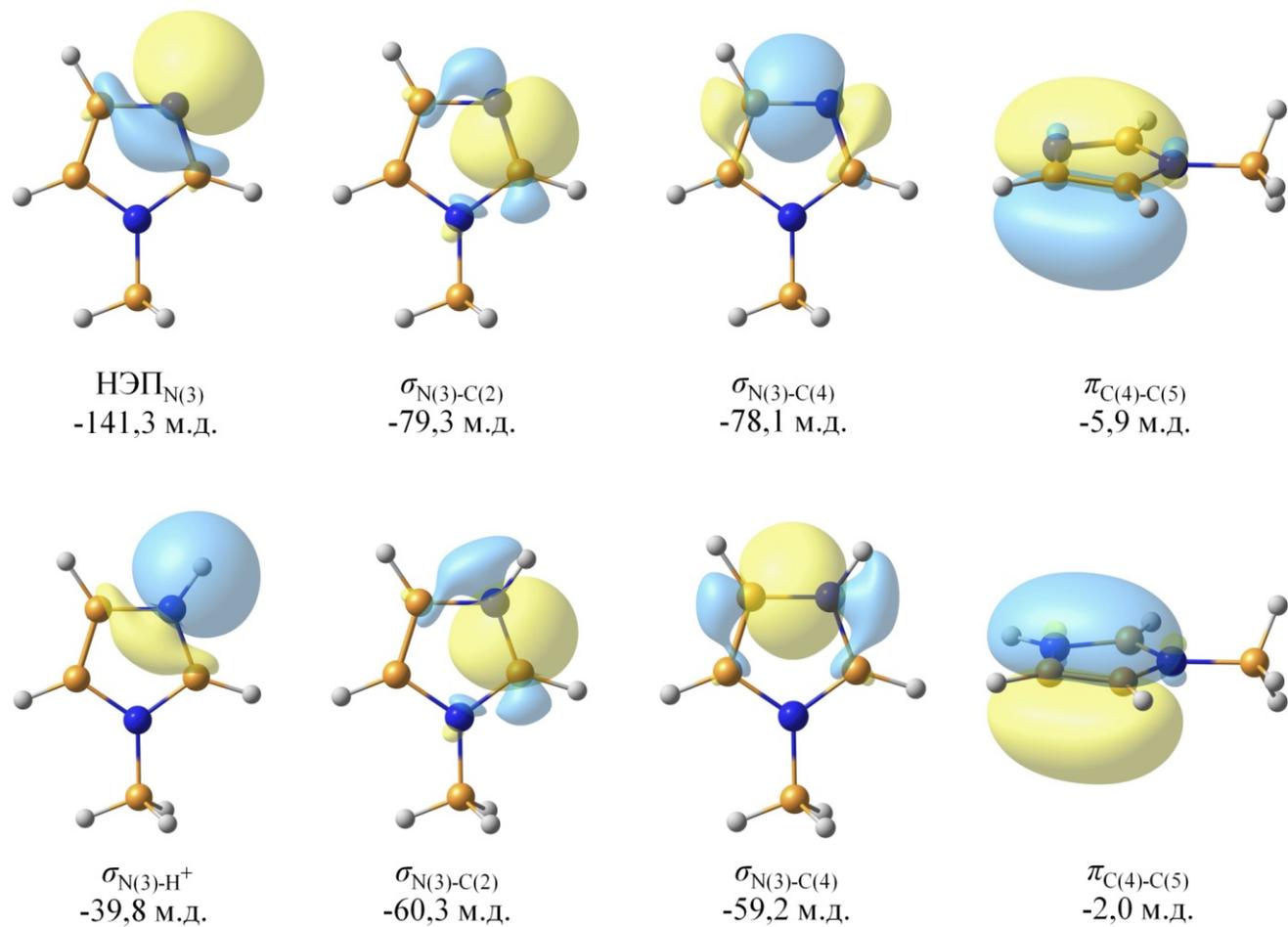


Рис. 32. Изоповерхности характеристичных орбиталей NBO, определяющих наибольший вклад в эффект протонирования в абсолютной константе экранирования ЯМР ^{15}N *N*-метилимидазола (**4**) и его протонированной формы (**4a**).

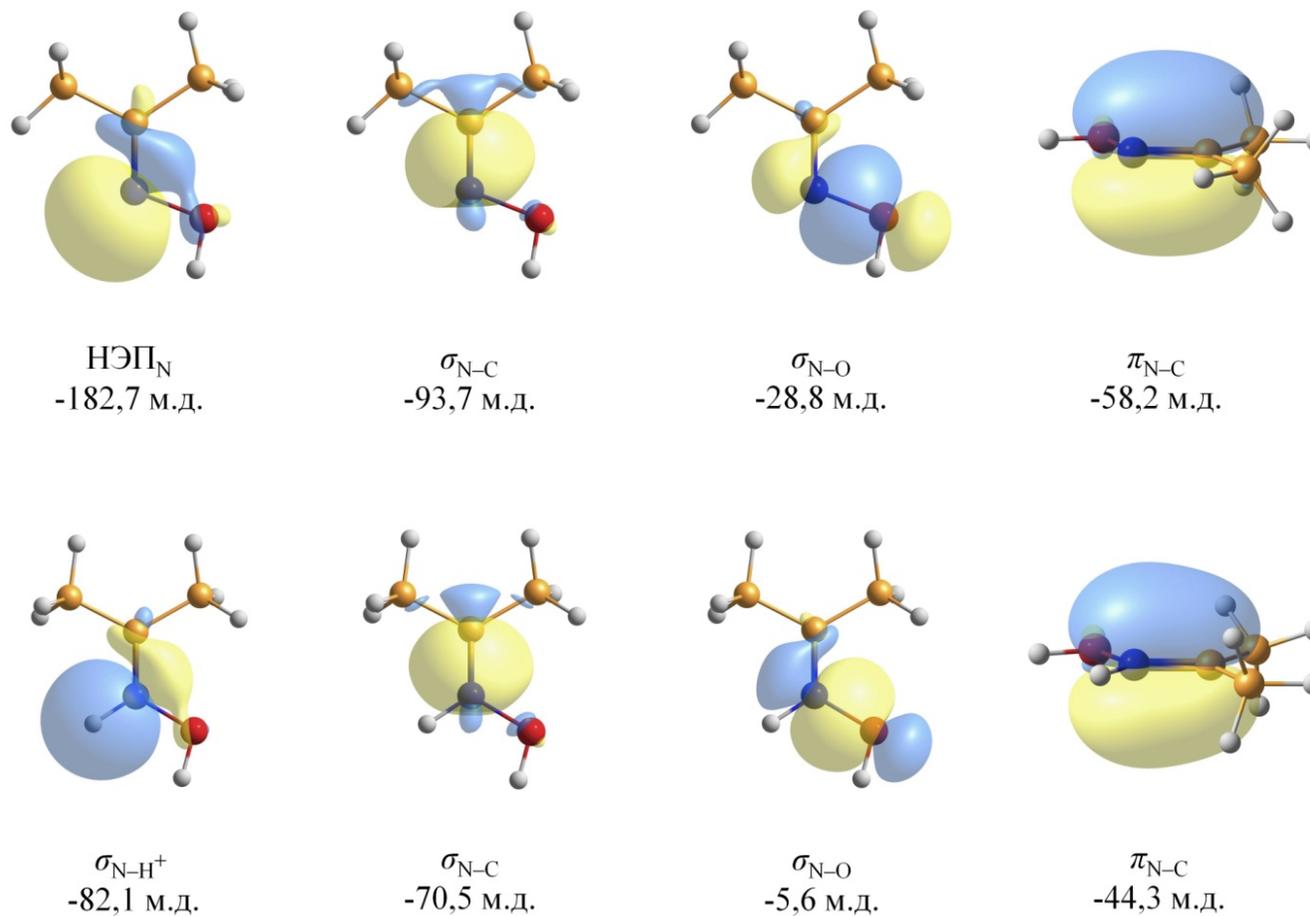
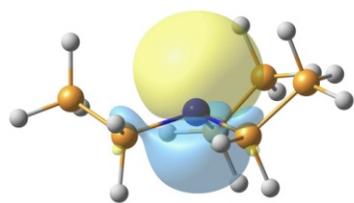
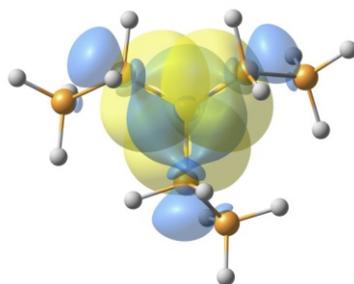


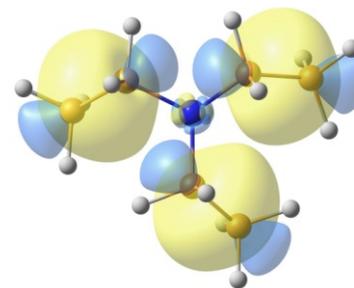
Рис. 33. Изоповерхности характеристичных орбиталей NBO, определяющих наибольший вклад в эффект протонирования в абсолютной константе экранирования ЯМР ^{15}N оксима ацетона (**34**) и его протонированной формы (**34a**).



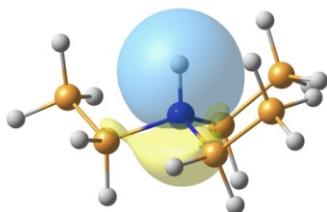
НЭП_N
20,5 м.д.



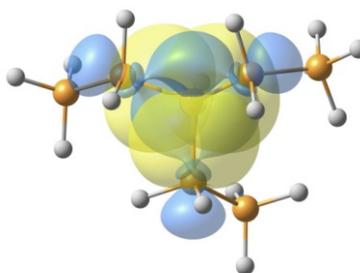
σ_{N-C} (3 СВЯЗИ)
-94,2 м.д.



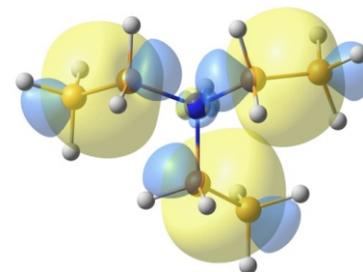
σ_{C-C} (3 СВЯЗИ)
4,1 м.д.



σ_{N-H^+}
-3,5 м.д.



σ_{N-C} (3 СВЯЗИ)
-66,5 м.д.



σ_{C-C} (3 СВЯЗИ)
-1,3 м.д.

Рис. 34. Изоповерхности характеристичных орбиталей NBO, определяющих наибольший вклад в эффект протонирования в абсолютной константе экранирования ЯМР ^{15}N триэтиламина (**35**) и его протонированной формы (**35a**).

Рассмотрение данных, полученных в результате анализа NBO, позволяет сделать вывод о том, что величина эффекта протонирования азота в существенной степени зависит от изменений значения парамагнитного члена константы экранирования азота. Так, можно видеть, что изменение общего парамагнитного вклада в константу экранирования азота в соединениях **4**, **22**, **34**, где наблюдается экранирующий эффект протонирования азота, составляет значительную величину порядка -100 м.д. При этом величина общего диамагнитного вклада при протонировании остается практически неизменной, изменяясь всего на 4 м.д. в пиридине (**22**), на 14 м.д. в *N*-метилимидазоле (**4**), на 9 м.д. в оксиге ацетона (**34**) и на 1 м.д. в триэтилаmine (**35**). В сравнении с общим эффектом протонирования величина данных изменений слишком мала и составляет не более 10%.

В случае триэтиламина (**35**), где наблюдается умеренный дезэкранирующий эффект протонирования азота, изменения как общего парамагнитного, так и общего диамагнитного вкладов незначительны и находятся в пределах 1 м.д. (Таблица 12).

Как видно из данных, представленных в Таблице 12, в группе соединений **4**, **22**, **34** наиболее значимый вклад в изменение константы экранирования ^{15}N при протонировании азота $\Delta\sigma_{\text{прот}}$ определяется его неподеленной электронной парой. При этом величина ее экранирующего эффекта составляет 109,5 м.д. в пиридине (**22**), 101,5 м.д. в *N*-метилимидазоле (ядро N(3)) (**4**) и 100,6 м.д. в оксиге ацетона (**34**).

В триэтилаmine (**35**) в результате протонирования атома азота, дезэкранирующий эффект его неподеленной электронной пары составляет -24 м.д., который, однако, компенсируется экранирующим эффектом орбиталей NBO трех $\sigma_{\text{N-C}}$ связей (+28 м.д.). Результирующий дезэкранирующий эффект протонирования в данном соединении составляет всего -1,8 м.д. с учетом вкладов других орбиталей NBO, в частности, трех $\sigma_{\text{C-C}}$ связей.

2.4. Изучение енамино-иминной таутомерии методами спектроскопии ЯМР ^{15}N

Еще одним из наиболее интересных и ярко выраженных свойств ненасыщенных азотсодержащих соединений является енамино-иминная таутомерия, проявляющаяся, главным образом, в каптодативных и пуш-пуллерных енаминах, а также в гетероциклических соединениях, содержащих 1,4-дiazепиновый цикл.

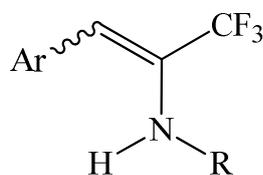
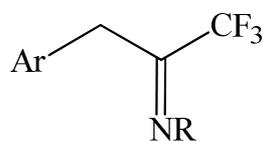
1,4-дiazепины представляют собой важный класс аза-гетероциклов, широко используемых при разработке лекарственных препаратов [261]. Основные фармакологические эффекты данной ароматической системы состоят в противовоспалительной, противосудорожной, седативной, противоопухолевой и обезболивающей активности [262–264]. 1,4-дiazепины также нашли широкое применение в качестве красителей и сегнетоэлектриков [265,266].

Биологическая активность 1,4-дiazепинов сильно зависит от стереоэлектронного состояния семичленной системы; теоретическое и экспериментальное исследование таутомерии гетероциклов такого типа в настоящее время остается известной проблемой [267,268]. Поэтому закономерно, что современные теоретические методы расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N широко используются в структурном анализе ряда азотсодержащих гетероциклов.

2.4.1. Енамино-иминная таутомерия каптодативных и пуш-пуллерных енаминов

Известно, что гетероциклы 1,4-дiazепинового ряда существуют в нескольких таутомерных формах с преобладанием енаминной формы в полярных средах [269]. Следует ожидать, что таутомерное равновесие будет смещаться в

каптодативных енаминов **37a-d**, соответствующих им азометинов **38a-c** и пушпульных енаминов **39a,b** (Схема 3):

**37a-d****38a-c**

Ar = 3-O₂NC₆H₄, R = *sec*-Bu (**a**); 4-O₂NC₆H₄, R = *sec*-Bu (**b**);
2-O₂NC₆H₄, R = Cy (**c**); 4-O₂NC₆H₄, R = Cy (**d**)

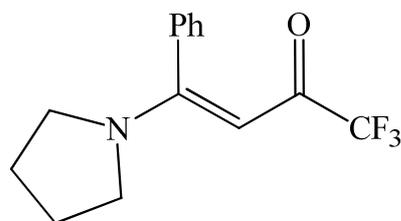
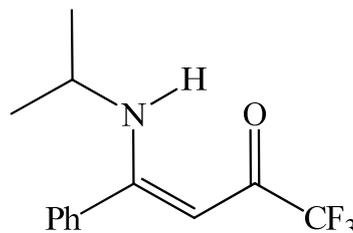
**39a****39b**

Схема 3. Исследуемые енамины и соответствующие им имины.

Для данной серии соединений были рассчитаны химические сдвиги ЯМР ¹⁵N в сравнении с экспериментальными данными. Все расчеты химических сдвигов ЯМР ¹⁵N были проведены относительно CH₃NO₂ (*ж*) в качестве стандарта на уровне теории DFT в рамках метода GIAO с использованием ЯМР-ориентированного обменно-корреляционного функционала *Кула-Тозера* КТЗ в сочетании с ЯМР-ориентированным базисным набором *Йенсена* pcS-3.

Ввиду относительно большого размера молекул исследуемой серии соединений был использован подход локально плотных базисных наборов, состоящий в использовании четырехкратно-расщепленного базисного набора

pcS-3 на атоме азота и трехкратно-расщепленного базиса pc-2 на остальных атомах молекулы. Успешное применение схемы LDBS pcS-3//pc-2 было проверено в ряде наших предыдущих работ [186,233,273].

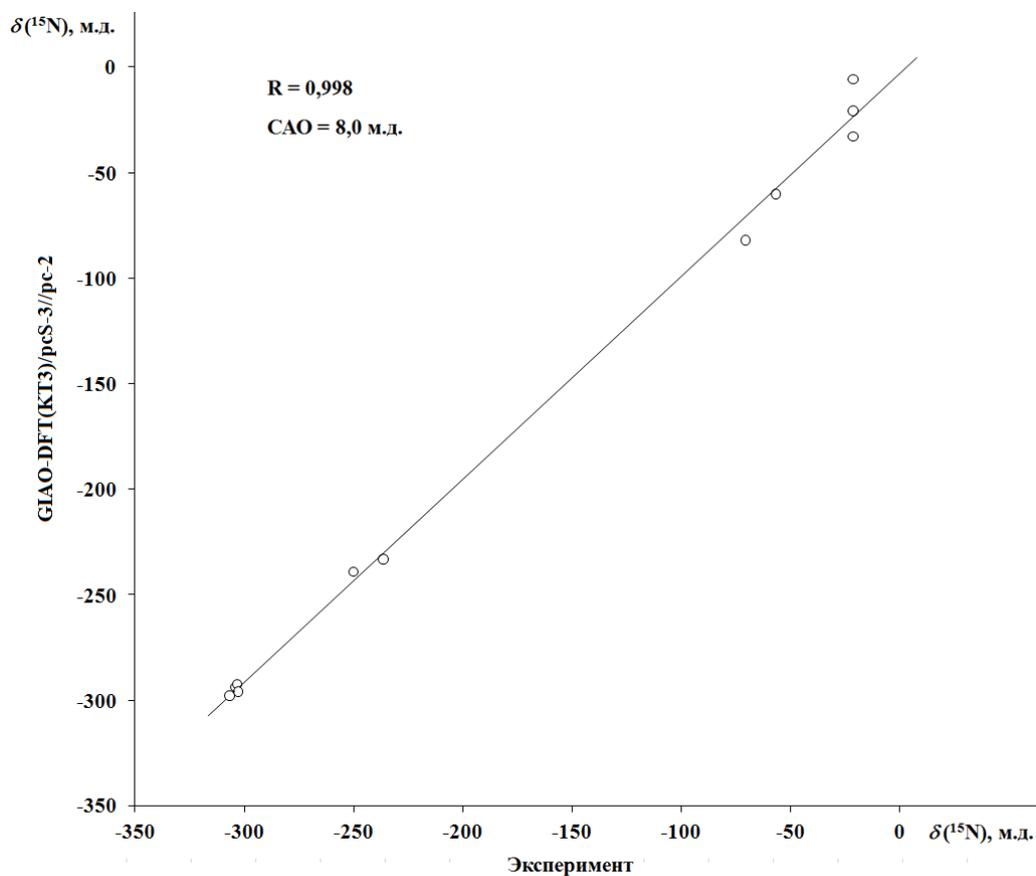
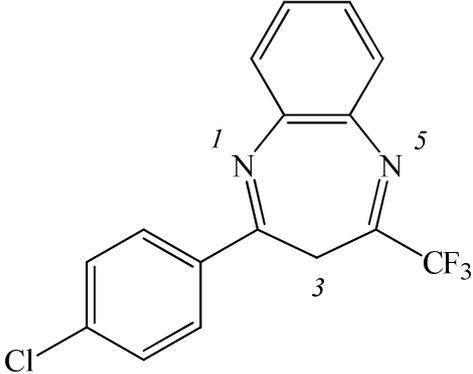
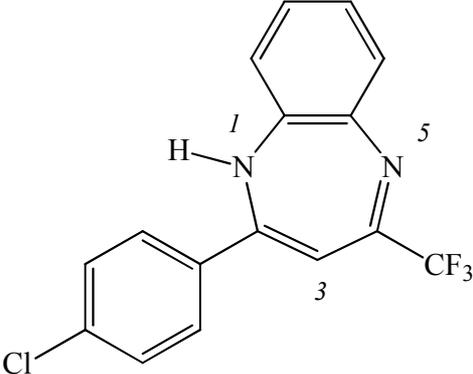
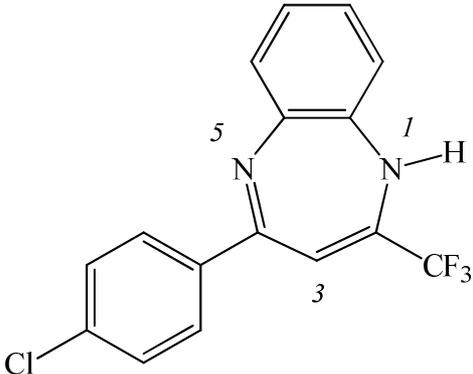
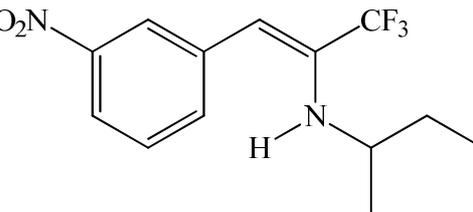
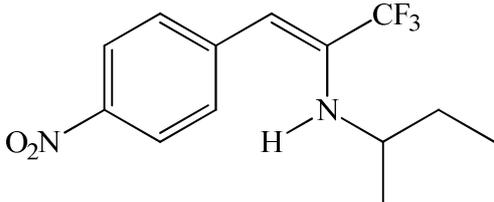
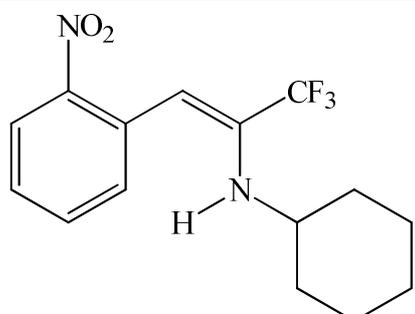
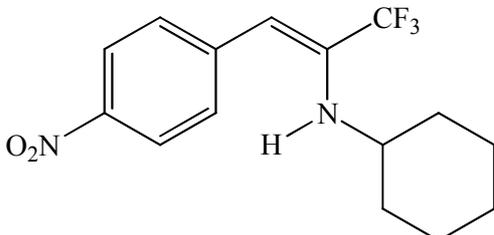
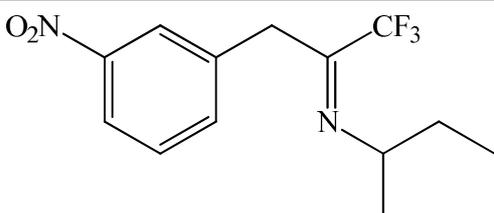
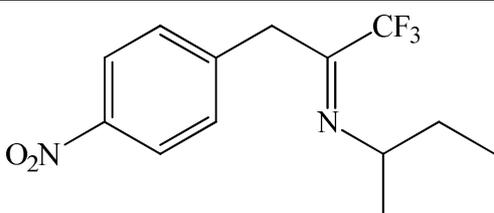
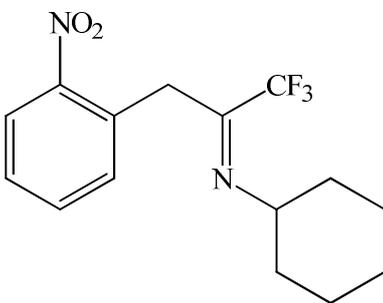
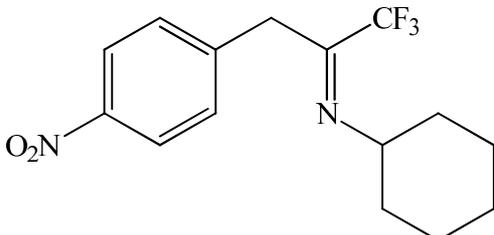


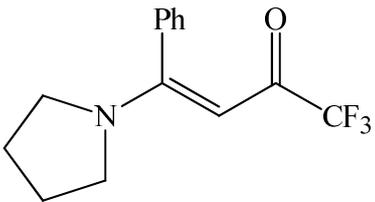
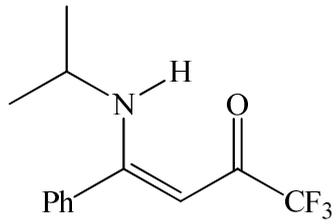
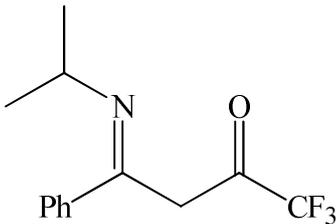
Рис. 35. Корреляционная зависимость экспериментальных и рассчитанных методом GIAO-DFT-КТ3/pcS-3//pc-2 химических сдвигов ЯМР ^{15}N соединений **36a**, **37a-d**, **38a-c**, **39a,b** с учетом влияния растворителя (CDCl_3) в рамках модели IEF-PCM.

Результаты выполненных расчетов, представленные в Таблице 13, демонстрируют хорошую корреляцию с экспериментальными данными химических сдвигов ЯМР ^{15}N серии соединений **36a**, **37a-d**, **38a-c**, **39a,b**, что проиллюстрировано на Рисунке 35.

Таблица 13. Химические сдвиги ЯМР ^{15}N соединений **36a-c**, **37a-d**, **38a-d**, **39a-c**, рассчитанные методом GIAO-DFT-KT3/pcS-3//pc-2 в сравнении с экспериментом ^a.

№	Структура ^b	$\delta_{\text{теор}}$	$\delta_{\text{эксп}}^{\text{B}}$
36a		N(1) -82,0 N(5) -60,1 C(3) 34,4 H(3) 2,91	-69,0 ^Г -55,0 ^Г 32,0 ^Г 3,41 ^Г
36b		N(1) -269,8 N(5) -47,0 C(3) 105,2 H(3) 5,42	
36c		N(1) -292,3 N(5) -40,9 C(3) 110,5 H(3) 6,38	
37a		-293,6	-303,6

37b		-292,2	-302,7
37c		-297,6	-306,4
37d		-295,7	-302,5
38a		-32,9	-19,4
38b		-5,8	-19,4
38c		-20,7	-19,4
38d^a		-2,3	

39a		-239,0	-249,3
39b		-233,1	-235,7
39c^d		-18,2	

Примечание. ^a Все рассчитанные и экспериментальные химические сдвиги ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁵N получены с использованием ТМС и нитрометана в качестве стандарта, соответственно, и приведены в м.д. ^b Указаны преобладающие конформации. ^c Экспериментальные данные взяты из работ [269,271,272]. ^d Экспериментальные данные полученные в работе [274]. ^e В спектре ЯМР ¹⁵N сигналы не наблюдаются [269].

Как видно из данных, представленных в Таблице 13, химические сдвиги ЯМР ¹⁵N для азота аминного типа в енаминах **37a-d** и **39a,b** находятся в диапазоне $-(230-300)$ м.д., в то время как диапазон для иминного азота азометинов **38a-c** составляет $-(20-30)$ м.д. Подобные различия в величинах химических сдвигов позволяют с высокой точностью оценить соотношение таутомерных форм в исследуемой равновесной смеси, используя теоретические химические сдвиги ЯМР ¹⁵N в сравнении с экспериментом.

2.4.2. Исследование енамино-иминной таутомерии 4-трифторметилбензо[*b*]-1,4-дигидродиазепиновой системы

Используя значительное различие в 250 м.д. между химическими сдвигами атомов азота аминного и иминного типов, представляется достаточно несложной задача оценить соотношение таутомеров в енамино-иминном равновесии на основе сравнения рассчитанных химических сдвигов ЯМР ^{15}N отдельных таутомеров и усредненных экспериментальных химических сдвигов. Применение данного подхода в изучении равновесия трех таутомерных форм 2-(4-хлوفенил)-4-(трифторметил)-3*H*-бензо[*b*][1,4]диазепина (**36a-c**), представленных на Рисунке 36^a, позволило обнаружить значительное преобладание таутомера **36a** в равновесной смеси, в то время как общий вклад таутомеров **36b** и **36c** составляет менее 1%.

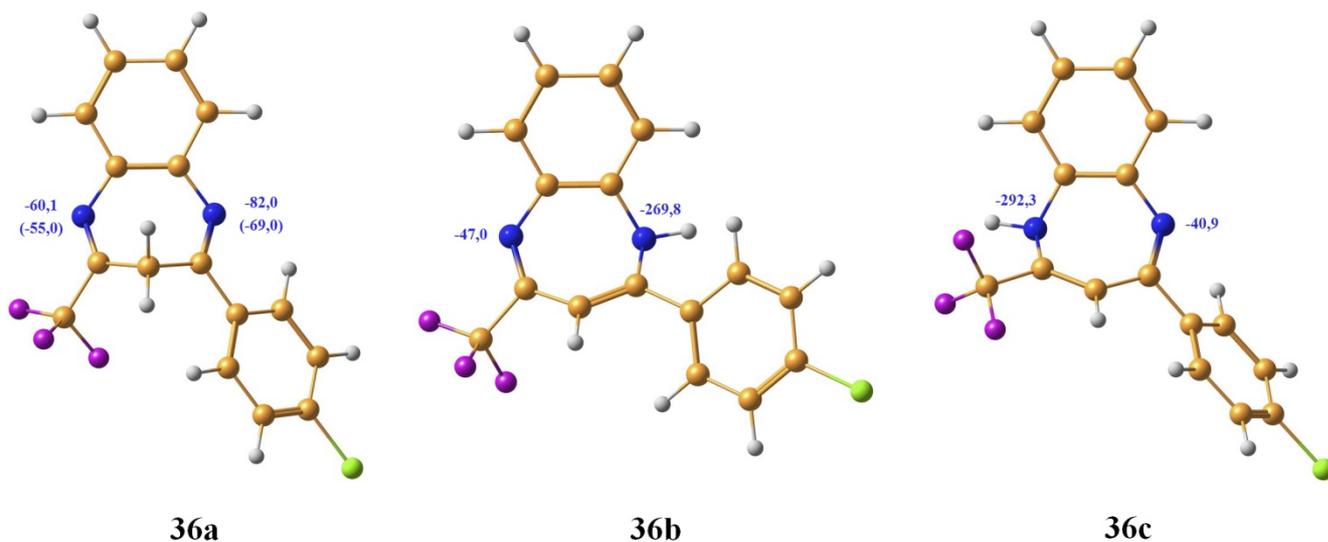


Рис. 36. Равновесные геометрии таутомерных форм **36a-c**, оптимизированные методом MP2/6-311++G(*d,p*) с учетом влияния растворителя (CDCl_3) в рамках модели IEF-PCM. Химические сдвиги ЯМР ^{15}N рассчитаны методом GIAO-DFT-КТ3/pcS-3//pc-2 относительно жидкого нитрометана и приведены в м.д. (экспериментальные химические сдвиги даны в скобках).

^a Отнесение химических сдвигов ядер N(1) и N(5) проведено на основании теоретических данных, полученных в ходе настоящего исследования методом GIAO-DFT.

Рассчитанные характеристичные химические сдвиги ЯМР ^1H и ^{13}C таутомеров **36a-c** (представлены в Таблице 13) также свидетельствуют о преобладании таутомерной формы **36a** в равновесной смеси. Не менее важным доказательством этому могут служить рассчитанные методами DFT и MP2 относительные энергии и распределение Больцмана таутомерных форм **36a-c** (Таблица 14):

Таблица 14. Относительные энергии и распределение Больцмана таутомерных форм **36a-c**, рассчитанные на уровнях теории DFT и MP2.

Соединение	B3LYP/6-311++G(d,p)		MP2/6-311++G(d,p)	
	$E_{\text{отн}}$, ккал/моль	Мольная доля, %	$E_{\text{отн}}$, ккал/моль	Мольная доля, %
36a	0,00	99,7	0,00	100,0
36b	3,51	0,3	6,96	0,0
36c	5,00	0,0	8,94	0,0

Интересно отметить, что, в отличии от 2-(4-хлорфенил)-5-(трифторметил)-3*H*-бензо[*b*][1,4]дiazепина (**36a-c**), динамика енамино-иминной таутомерии в ациклических каптодативных и пуш-пулльных енаминах **37a-d**, **38a-c**, **39a,b** достаточна медленна во временной шкале ЯМР, поэтому в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N наблюдаются индивидуальные сигналы одновременно енаминных и иминных форм [270].

ГЛАВА 3. МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

3.1. Регистрация спектров ЯМР

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N были записаны на импульсном спектрометре Bruker AVANCE 400 при 298 К в ампулах с внешним диаметром 5 мм с добавлением ТМС в качестве внутреннего стандарта для записи спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . При регистрации спектров ЯМР ^{15}N в качестве внешнего стандарта была использована запаянная в ампуле чистая жидкость нитрометана. В качестве растворителей использовались хлороформ CDCl_3 и ДМСО- d_6 .

Параметры импульсных последовательностей, использованных для регистрации спектров ЯМР:

Спектр ЯМР ^1H : частота спектрометра $SF = 400,13$ МГц, ширина спектра $SW = 24$ м.д., длительность 90° импульса $P1 = 5,9$ мкс, время считывания $AQ = 3$ с, релаксационная задержка $D1 = 2,0$ с, число проходов $NS = 2$, размер матрицы $TD = 32$ К.

Спектр ЯМР ^{13}C : $SF = 100,61$ МГц, $SW = 240$ м.д., $P1 = 8$ мкс, $AQ = 3,2$ с, $D1 = 3$ с, $NS = 100$, $TD = 128$ К.

2D HMBC ^1H - ^{15}N : стандартная инверсная импульсная последовательность в магнитудной форме *hmbcgpndqf* [275]. $SF(F_1) = 40,55$ МГц, $SW(F_1) = 360$ м.д., $P1(^{15}\text{N}) = 27,1$ мкс, $TD(F_1) = 1$ К; $SF(F_2) = 400,13$ МГц, $SW(F_2) = 3,0$ м.д., $P1(^1\text{H}) = 6$ мкс, $TD(F_2) = 1$ К, $AQ = 0,2$ с, $D1 = 3,0$ с, $NS = 32$. Задержка $D4 = 1/(2 \cdot {}^nJ_{\text{N-H}})$ оптимизировалась на значения дальней КССВ ${}^nJ_{\text{N-H}} = 5$ Гц.

3.2. Квантово-химические расчеты

Квантово-химические расчеты проводились на вычислительном комплексе из 14 персональных компьютеров на ядрах Intel Core i7 с тактовой частотой 3 ГГц, оперативной памятью 250 Гб и дисковой памятью 10 Тб каждый в среде операционной системы SuSE Linux 12.1. Оптимизация геометрических параметров и расчет относительных энергий проводились на уровне теории возмущения второго порядка MP2/6-311++G(*d,p*) с учетом эффектов сольватации в рамках формализма интегральных уравнений модели поляризуемого континуума *Томаси* IEF-PCM при использовании программных пакетов Gaussian 09 [276], GAMESS [238]. Расчет констант экранирования ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N проводился методами GIAO-DFT-KT3/pcS-3 и GIAO-DFT-KT3/pcS-3//pc-2 в программе DALTON [277]. Анализ NCS в рамках анализа NBO был проведен методом B3LYP/6-311++G(*d,p*) с помощью программного кода NBO 3.1, имплементированного в программный пакет Gaussian 09 [276].

Рассчитанные абсолютные константы экранирования ^{15}N были конвертированы в химические сдвиги ЯМР ^{15}N , м.д., относительно чистого CH_3NO_2 (*жс*) согласно выражению (28), рекомендованного IUPAC [187,188]:

$$\delta = \frac{\sigma_{\text{CH}_3\text{NO}_2} - \sigma}{1 - 10^{-6}\sigma_{\text{CH}_3\text{NO}_2}} \quad (28)$$

где σ (м.д.) и $\sigma_{\text{CH}_3\text{NO}_2} = -139,5$ (м.д.) [199] – абсолютные изотропные константы экранирования ЯМР ^{15}N исследуемого соединения и чистого нитрометана, используемого в качестве эталонного соединения, соответственно.

ВЫВОДЫ

1. По результатам масштабных квантово-химических расчетов высокого уровня в представительном ряду азотсодержащих гетероциклов показана перспективность подхода, основанного на сочетании высокоточного расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N с экспериментом при изучении эффектов неспецифической и специфической сольватации, эффектов протонирования атомов азота различной гибридизации, а также таутомерных превращений на примере енамино-иминной таутомерии 1,4-дигидродиазепиновой системы.

2. Проведен анализ факторов, определяющих точность квантово-химического расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N в рамках теории функционала электронной плотности (функционалы и базисы, использование подхода локально плотного базисного набора, учет сольватационных эффектов при использовании различных сольватных моделей, выбор оптимального стандарта, геометрический фактор) с разработкой наиболее эффективных методик. На большой статистике показано, что для серийных расчетов химических сдвигов ЯМР ^{15}N наиболее эффективным является использование функционала *Кула-Тозера* КТЗ в сочетании с базисными наборами *Йенсена* pcS-3 на атомах азота и pc-2 на всех других атомах с обязательным учетом влияния растворителя в рамках модели поляризуемого континуума или сольватной модели супермолекулы.

3. Методами квантово-химического расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N по сравнению с экспериментом проведено систематическое изучение эффектов неспецифической и специфической сольватации в широком ряду азолов и азинов. На большой статистической выборке азотсодержащих гетероциклов (27 соединений в 10 растворителях каждое) установлено, что в случае неспецифической сольватации учет сольватационных эффектов при расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N может быть адекватно проведен в рамках

сольватной модели поляризуемого континуума, в то время как при специфической сольватации, включающей образование сольватных комплексов, модели поляризуемого континуума недостаточно, и требуется привлечение сольватной модели супермолекулы с включением в расчет одной и более молекул растворителя в явном виде.

4. По результатам анализа экспериментальных кривых протонирования пиридина, *N*-метилимидазола, триэтиламина и оксима ацетона, моделирующих основные стереоэлектронные конфигурации атома азота, определены точные значения химических сдвигов ЯМР ^{15}N соответствующих протонированных форм, которые находятся в хорошем соответствии с результатами квантово-химических расчетов. На основании проведенного орбитального анализа в рамках метода NBO установлено, что природа сильнопольного сдвига ЯМР ^{15}N при протонировании атома азота пиридинового типа практически полностью определяется снятием сильного дезэкранирующего эффекта неподеленной пары sp^2 -гибридизованного атома азота. Напротив, неподеленная пара sp^3 -гибридизованного атома азота обладает значительно более слабым дезэкранирующим эффектом, в результате чего протонирование атома аминного азота приводит к значительно меньшему эффекту, причем противоположной направленности.

5. При изучении енамино-иминной таутомерии в ряду пуш-пулльных и каптодативных енаминов методами квантово-химического расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N в сравнении с экспериментом установлено, что 4-трифторметилбензо[*b*]-1,4-дiazепиновая система существует в растворе в преобладающей дииминной таутомерной форме, в то время как мольная доля двух альтернативных енаминоиминных таутомеров составляет в сумме менее 1%.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АО – Атомная орбиталь

ВЗМО – Высшая занятая молекулярная орбиталь

ДМСО – Диметилсульфоксид

КССВ – Константа спин-спинового взаимодействия

МО – Молекулярная орбиталь

НСМО – Низшая свободная молекулярная орбиталь

НЭП – Неподделенная электронная пара

САО – Средняя абсолютная ошибка

ТФУК – Трифторуксусная кислота

ЯМР – Ядерный магнитный резонанс

B3 – Becke three-parameter hybrid functional

CAS – Complete active space

CBSL – Complete basis set limit

CCSDT – Coupled clusters singles, doubles and triples

COSMO – Conductor-like screening model

DEPT – Distortionless enhancement by polarization transfer

DFT – Density functional theory

DKH – Douglas-Kroll-Hess theory

FCI – Full configuration interaction

GGA – Generalized gradient approximation

GIAO – Gauge-invariant atomic orbital

HALA – Heavy-atom-on-light-atom

HF – Hartree-Fock

HMBC – Heteronuclear multiple bond correlation

IEF-PCM – Integral equation formalism *of* polarizable continuum model

IGLO – Individual gauge localized orbital

INEPT – Insensitive nuclei enhanced by polarization transfer

KT – Keal-Tozer generalized gradient exchange-correlation functional

LDA – Local density approximation

LDBS – Locally dense basis set

LORG – Localized orbital / Local origin

LYP – Lee-Yang-Parr correlation functional

MCSCF – Multi-configuration self-consistent field

MP – Møller–Plesset perturbation theory

NBO – Natural bond orbital

NCS – Natural chemical shielding

PBE – Perdew-Burke-Ernzerhof exchange-correlation functional

PW91 – Perdew-Wang's the exchange component

SOPPA – Second-order polarization propagator approximation

STO – Slater-type orbital

SVWN – Slater-Dirac exchange and Vosko-Wilk-Nusair correlation functional

ZORA – Zero-order regular approximation

ZPV – Zero-point vibrations

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fustero S. From 2000 to mid-2010: A fruitful decade for the synthesis of pyrazoles / S. Fustero, M. Sánchez-Roselló, P. Barrio, A. Simón-Fuentes // *Chem. Rev.* – 2011. – V. 111. – № 11. – P. 6984–7034.
2. Genin M.J. Novel 1,5-diphenylpyrazole nonnucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors with enhanced activity versus the delavirdine-resistant P236L mutant: Lead identification and SAR of 3- and 4-substituted derivatives / M. J. Genin, C. Biles, B. J. Keiser, S. M. Poppe, S. M. Swaney, W. G. Tarpley, Y. Yagi, D. L. Romero // *J. Med. Chem.* – 2000. – V. 43. – № 5. – P. 1034–1040.
3. Bailey D.M. 3,4-Diphenyl-1H-pyrazole-1-propanamine antidepressants / D. M. Bailey, P. E. Hansen, A. G. Hlavac, E. R. Baizman, J. Pearl, A. F. DeFelice, M. E. Feigenson // *J. Med. Chem.* – 1985. – V. 28. – № 2. – P. 256–260.
4. Szabó G. New celecoxib derivatives as anti-inflammatory agents / G. Szabó, J. Fischer, Á. Kis-Varga, K. Gyires // *J. Med. Chem.* – 2008. – V. 51. – № 1. – P. 142–147.
5. Farag A.M. Regioselective synthesis and antitumor screening of some novel N-phenylpyrazole derivatives / A. M. Farag, A. S. Mayhoub, S. E. Barakat, A. H. Bayomi // *Bioorganic Med. Chem.* – 2008. – V. 16. – № 2. – P. 881–889.
6. Duncan P.C.M. Formation of an infinite interpenetrating three-dimensional network by tris(N,N'-butylenebismidazole)manganese(II) tetrafluoroborate / P. C. M. Duncan, D. M. L. Goodgame, S. Menzer, D. J. Williams // *Chem. Commun.* – 1996. – V. 270. – № 18. – P. 2127–2128.
7. Kitagawa S. Functional porous coordination polymers / S. Kitagawa, R. Kitaura, S. Noro // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2004. – V. 43. – № 18. – P. 2334–2375.
8. Cui G.H. Multidimensional metal-organic frameworks constructed from flexible bis(imidazole) ligands / G. H. Cui, J. R. Li, J. L. Tian, X. H. Bu, S. R. Batten //

- Cryst. Growth Des. – 2005. – V. 5. – № 5. – P. 1775–1780.
9. Peng X.M. Recent developments in azole compounds as antibacterial and antifungal agents / X. M. Peng, G. X. Cai, C. H. Zhou // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2013. – V. 13. – № 16. – P. 1963–2010.
 10. Yang W. Drug delivery strategies for improved azole antifungal action / W. Yang, N. P. Wiederhold, R. O. Williams // *Expert Opin. Drug Deliv.* – 2008. – V. 5. – № 11. – P. 1199–1216.
 11. Крахоткина Э.А. Синтез и свойства карбо- и гетероцепных азолсодержащих полиэлектролитов: дис. канд. хим. наук : 02.00.06 / Э. А. Крахоткина – 2011. – 142 с.
 12. Yan S. Novel tetrazole-functionalized absorbent from polyacrylonitrile fiber for heavy-metal ion adsorption / S. Yan, M. Zhao, G. Lei, Y. Wei // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2011. – V. 125. – P. 382–389.
 13. Gaponik P.N. Polymers and copolymers based on vinyl tetrazoles / P. N. Gaponik, O. a. Ivashkevich, V. P. Karavai, A. I. Lesnikovich, N. I. Chernavina, G. T. Sukhanov, G. A. Gareev // *Angew. Makromol. Chemie* – 1994. – V. 219. – № 3823. – P. 77–88.
 14. Alkorta I. GIAO calculations of chemical shifts in heterocyclic compounds / I. Alkorta, J. Elguero // *Struct. Chem.* – 2003. – V. 14. – № 4. – P. 377–389.
 15. Mulder F.A.A. NMR chemical shift data and ab initio shielding calculations: emerging tools for protein structure determination / F. A. A. Mulder, M. Filatov // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – V. 39. – № 2. – P. 578–590.
 16. Marek R. ¹⁵N NMR Spectroscopy in structural analysis: An update (2001 - 2005) / R. Marek, A. Lycka, E. Kolehmainen, E. Sievänen, J. Tousek // *Curr. Org. Chem.* – 2007. – V. 11. – P. 1154–1205.
 17. Jaszuski M. A Study of the nitrogen NMR spectra of azoles and their solvent dependence / M. Jaszuski, K. V. Mikkelsen, A. Rizzo, M. Witanowski // *J. Phys. Chem. A* – 2000. – V. 104. – № 7. – P. 1466–1473.

18. Witanowski M. Solvent effects on nitrogen NMR shieldings in azines / M. Witanowski, W. Sicinska, S. Biernat, G. A. Webb // *J. Magn. Reson.* – 1991. – V. 91. – P. 289–300.
19. Witanowski M. Nitrogen NMR spectroscopy / M. Witanowski, L. Stefaniak, G. A. Webb // *Annu. Reports NMR Spectrosc.* – 1987. – V. 18. – P. 1–211.
20. Tomasi J. Quantum mechanical continuum solvation models / J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi // *Chem. Rev.* – 2005. – V. 105. – № 8. – P. 2999–3093.
21. Cancès E. A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics / E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi // *J. Chem. Phys.* – 1997. – V. 107. – № 8. – P. 3032–3041.
22. Tomasi J. 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. Tomasi, B. Mennucci, E. Cancès // *J. Mol. Struct. THEOCHEM* – 1999. – V. 464. – № 1-3. – P. 211–226.
23. Ramsey N. Magnetic shielding of nuclei in molecules / N. Ramsey // *Phys. Rev.* – 1950. – V. 78. – № 6. – P. 699–703.
24. Ramsey N. Dependence of magnetic shielding of nuclei upon molecular orientation / N. Ramsey // *Phys. Rev.* – 1951. – V. 83. – № 3. – P. 540–541.
25. Ramsey N. Chemical effects in nuclear magnetic resonance and in diamagnetic susceptibility / N. Ramsey // *Phys. Rev.* – 1952. – V. 86. – № 2. – P. 243–246.
26. London F. Théorie quantique des courants interatomiques dans les combinaisons aromatiques / F. London // *J. Phys. le Radium* – 1937. – V. 8. – № 10. – P. 397–409.
27. Pople J.A. The theory of chemical shift in nuclear magnetic resonance. I. Induced current densities / J. A. Pople // *Proc. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* – 1957. – V. 239. – № 1219. – P. 541–549.
28. Pople J.A. Molecular-orbital theory of diamagnetism. I. An approximate LCAO

- scheme / J. A. Pople // *J. Chem. Phys.* – 1962. – V. 37. – № 1. – P. 53–59.
29. Hameka H.F. On the nuclear magnetic shielding in the hydrogen molecule / H. F. Hameka // *Mol. Phys.* – 1958. – V. 1. – № 3. – P. 203–215.
 30. Hameka H.F. Berechnung der magnetischen Eigenschaften des Wasserstoffmoleküls / H. F. Hameka // *Zeitschrift für Naturforsch. A A J. Phys. Sci.* – 1959. – V. 14a. – P. 599–602.
 31. Hameka H.F. Theory of magnetic properties of molecules with particular emphasis on the hydrogen molecule / H. F. Hameka // *Rev. Mod. Phys.* – 1962. – V. 34. – № 1. – P. 87.
 32. Wolinski K. Efficient implementation of the Gauge-Independent Atomic Orbital method for NMR chemical shift calculations / K. Wolinski, J. F. Hinton, P. Pulay // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – V. 112. – № 23. – P. 8251–8260.
 33. Ditchfield R. Molecular orbital theory of magnetic shielding and magnetic susceptibility / R. Ditchfield // *J. Chem. Phys.* – 1972. – V. 56. – № 11. – P. 5688–5691.
 34. Ditchfield R. Self-consistent perturbation theory of diamagnetism. I. A gauge-invariant LCAO method for NMR chemical shifts / R. Ditchfield // *Mol. Phys.* – 1974. – V. 27. – № 4. – P. 789–807.
 35. Kutzelnigg W. Theory of magnetic susceptibilities and NMR chemical shifts in terms of localized quantities / W. Kutzelnigg // *Isr. J. Chem.* – 1980. – V. 19. – P. 193–200.
 36. Kutzelnigg W. Theory of magnetic susceptibilities and NMR chemical shifts in terms of localized quantities. II. Application to some simple molecules / W. Kutzelnigg, M. Schindler // *J. Chem. Phys.* – 1982. – V. 76. – № 4. – P. 1919–1933.
 37. Hansen A.E. Localized orbital/local origin method for calculation and analysis of NMR shieldings. Applications to ¹³C shielding tensors / A. E. Hansen, T. D. Bouman // *J. Chem. Phys.* – 1985. – V. 82. – № 11. – P. 5035.

38. Аминова Р.М. Квантовохимические методы вычисления констант ядерного магнитного экранирования / Р. М. Аминова // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. – 2002. – Т. 2. – № 6. – С. 11–29.
39. Häser M. Direct computation of second-order SCF properties of large molecules on workstation computers with an application to large carbon clusters / M. Häser, R. Ahlrichs, H. P. Baron, P. Weis, H. Horn // *Theor. Chim. Acta* – 1992. – V. 83. – P. 455–470.
40. Friedrich K. Nuclear magnetic shielding in molecules. The application of GIAO's in LCAO-X- α -calculations / K. Friedrich, G. Seifert, G. Grossmann // *Zeitschrift für Phys. D - Atoms, Mol. Clust.* – 1990. – V. 17. – P. 45–46.
41. Wolff S.K. Calculation of DFT-GIAO NMR shifts with the inclusion of spin-orbit coupling / S. K. Wolff, T. Ziegler // *J. Chem. Phys.* – 1998. – V. 109. – № 3. – P. 895–905.
42. Malkin V.G. The calculation of NMR and ESR spectroscopy parameters using Density Functional Theory / V. G. Malkin, O. L. Malkina, L. A. Eriksson, D. R. Salahub // *Theor. Comput. Chem.* – 1995. – V. 2. – P. 273–347.
43. van Wüllen C. Density functional calculation of nuclear magnetic resonance chemical shifts / C. van Wüllen // *J. Chem. Phys.* – 1995. – V. 102. – № 7. – P. 2806–2811.
44. Gauss J. Calculation of NMR chemical shifts at second-order many-body perturbation theory using gauge-including atomic orbitals / J. Gauss // *Chem. Phys. Lett.* – 1992. – V. 191. – № 6. – P. 614–620.
45. Gauss J. Effects of electron correlation in the calculation of nuclear magnetic resonance chemical shifts / J. Gauss // *J. Chem. Phys.* – 1993. – V. 99. – № 5. – P. 3629–3643.
46. Gauss J. GIAO-MBPT (3) and GIAO-SDQ-MBPT (4) calculations of nuclear magnetic shielding constants / J. Gauss // *Chem. Phys. Lett.* – 1994. – V. 229. – P. 198–203.

47. Gauss J. Perturbative treatment of triple excitations in coupled-cluster calculations of nuclear magnetic shielding constants / J. Gauss, J. F. Stanton // *J. Chem. Phys.* – 1996. – V. 104. – № 7. – P. 2574–2583.
48. Helgaker T. Ab initio methods for the calculation of NMR shielding and indirect spin–spin coupling constants / T. Helgaker, M. Jaszunski, K. Ruud // *Chem. Rev.* – 1999. – V. 99. – P. 293–352.
49. Helgaker T. Recent advances in wave function-based methods of molecular-property calculations / T. Helgaker, S. Coriani, P. Jørgensen, K. Kristinsen, J. Olsen, K. Ruud // *Chem. Rev.* – 2012. – V. 112. – P. 543–631.
50. Gauss J. Electron-correlated approaches for the calculation of NMR chemical shifts / J. Gauss, J. F. Stanton // *Adv. Chem. Phys.* – 2002. – V. 123. – P. 355–422.
51. Cheng L. Analytic energy derivatives in relativistic quantum chemistry / L. Cheng, S. Stopkowicz, J. Gauss // *Int. J. Quantum Chem.* – 2014. – V. 114. – № 17. – P. 1108–1127.
52. Krivdin L.B. Recent advances in theoretical calculations of indirect spin – spin coupling constants / L. B. Krivdin, R. H. Contreras // *Annu. Reports NMR Spectrosc.* – 2007. – V. 61. – P. 134–245.
53. Русаков Ю.Ю. Современные квантово-химические методы расчета констант спин-спинового взаимодействия: теоретические основы и структурные приложения в химии / Ю. Ю. Русаков, Л. Б. Кривдин // *Успехи химии.* – 2013. – Т. 82. – № 2. – С. 99–130.
54. Jensen F. *Introduction to Computation Chemistry* / F. Jensen // Wiley-VCH. - New York. – 1999. – 429 p.
55. Kaupp M. *Calculation of NMR and EPR Parameters. Theory and applications* / M. Kaupp, M. Bühl, V. G. Malkin // Wiley-VCH. - New York. – 2004. – P. 593.
56. Roothaan C.C.J. New developments in molecular orbital theory / C. C. J. Roothaan // *Rev. Mod. Phys.* – 1951. – V. 23. – № 2. – P. 69–89.

57. Sherrill C.D. An introduction to Configuration Interaction Theory / C. D. Sherrill // Sch. Chem. Biochem. Georg. Inst. Technol. - Atlanta. – 1995. – 58 p.
58. Foresman J.B. Exploring Chemistry with electronic structure methods (2nd ed.) / J. B. Foresman, Æ. Frisch // Gaussian Inc. - Pittsburgh. – 1996. – P. 266, 278–283.
59. Harrison R.J. Full CI calculations on BH, H₂O, NH₃, and HF / R. J. Harrison, N. C. Handy // Chem. Phys. Lett. – 1983. – V. 95. – № 4-5. – P. 386–391.
60. Roos B.O. A new method for large-scale CI calculations / B. O. Roos // Chem. Phys. Lett. – 1972. – V. 15. – № 2. – P. 153–159.
61. Rowe D.J. Nuclear collective motion: models and theory / D. J. Rowe // Methuen. - London. – 1970. – 340 p.
62. Roos B.O. A complete active space SCF method (CASSCF) using a density matrix formulated super-CI approach / B. O. Roos, P. R. Taylor, P. E. M. Siegbahn // Chem. Phys. – 1980. – V. 48. – № 2. – P. 157–173.
63. Hegarty D. Application of unitary group methods to configuration interaction calculations / D. Hegarty, M. A. Robb // Mol. Phys. – 1979. – V. 38. – № 6. – P. 1795–1812.
64. Olsen J. Determinant based configuration interaction algorithms for complete and restricted configuration interaction spaces / J. Olsen, B. O. Roos, P. Jørgensen, H. J. A. Jensen // J. Chem. Phys. – 1988. – V. 89. – № 4. – P. 2185–2192.
65. Jaszunski M. MCSCF calculations of nitrogen NMR shielding constants using London atomic orbitals / M. Jaszunski, T. Helgaker, K. Ruud, K. L. Bak, P. Jørgensen // Chem. Phys. Lett. – 1994. – V. 220. – P. 154–160.
66. Janowski T. Ab initio calculations of the NMR properties of the NH₃...H₂O complex / T. Janowski, M. Jaszunski // Int. J. Quantum Chem. – 2002. – V. 90. – № 3. – P. 1083–1090.
67. Møller C. Note on an approximation treatment for many-electron systems / C. Møller, M. S. Plesset // Phys. Rev. – 1934. – V. 46. – № 7. – P. 618–622.

68. Pople J.A. Derivative studies in Hartree- Fock and Møller-Plesset Theories / J. A. Pople, K. Raghavachari, H. B. Schlegel, J. S. Binkley // *Int. J. Quantum Chem., Quant. Chem. Symp.* – 1979. – V. S13. – P. 225–241.
69. Handy N.C. On the evaluation of analytic energy derivatives for correlated wave functions / N. C. Handy, H. F. Schaefer // *J. Chem. Phys.* – 1984. – V. 81. – № 11. – P. 5031–5033.
70. Frisch M.J. A direct MP2 gradient method / M. J. Frisch, M. Head-Gordon, J. A. Pople // *Chem. Phys. Lett.* – 1990. – V. 166. – № 3. – P. 275–280.
71. Frisch M.J. Semi-direct algorithms for the MP2 energy and gradient / M. J. Frisch, M. Head-Gordon, J. A. Pople // *Chem. Phys. Lett.* – 1990. – V. 166. – № 3. – P. 281–289.
72. Pople J.A. Theoretical models incorporating electron correlation / J. A. Pople, J. S. Binkley, R. Seeger // *Int. J. Quantum Chem.* – 1976. – V. 10. – № S10. – P. 1–19.
73. Pople J.A. Variational Configuration Interaction methods and comparison with Perturbation Theory / J. A. Pople, R. Seeger, R. Krishnan // *Int. J. Quantum Chem. Quantum Chem. Symp.* 11 – 1977. – V. 12. – № S11. – P. 149–163.
74. Trucks G.W. Analytical MBPT(4) gradients / G. W. Trucks, J. D. Watts, E. A. Salter, R. J. Bartlett // *Chem. Phys. Lett.* – 1988. – V. 153. – № 6. – P. 490–495.
75. Trucks G.W. Theory and implementation of the MBPT density matrix. An application to one-electron properties / G. W. Trucks, E. A. Salter, C. Sosa, R. J. Bartlett // *Chem. Phys. Lett.* – 1988. – V. 147. – № 4. – P. 359–366.
76. Čížek J. On the correlation problem in atomic and molecular systems. Calculation of wavefunction components in Ursell-type expansion using quantum-field theoretical methods / J. Čížek // *J. Chem. Phys.* – 1966. – V. 45. – № 11. – P. 4256–4266.
77. Bartlett R.J. Many-Body Perturbation Theory, Coupled-Pair Many-Electron Theory, and the importance of quadruple excitations for the correlation problem / R. J. Bartlett, G. D. Purvis // *Int. J. Quantum Chem.* – 1978. – V. XIV. – № 5. – P.

- 561–581.
78. Purvis G.D. A full coupled-cluster singles and doubles model: The inclusion of disconnected triples / G. D. Purvis, R. J. Bartlett // *J. Chem. Phys.* – 1982. – V. 76. – № 4. – P. 1910–1918.
 79. Noga J. The full CCSDT model for molecular electronic structure / J. Noga, R. J. Bartlett // *J. Chem. Phys.* – 1987. – V. 86. – № 12. – P. 7041–7050.
 80. Scuseria G.E. A new implementation of the full CCSDT model for molecular electronic structure / G. E. Scuseria, H. F. Schaefer III // *Chem. Phys. Lett.* – 1988. – V. 152. – № 4,5. – P. 382–386.
 81. Raghavachari K. A fifth-order perturbation comparison of electron correlation theories / K. Raghavachari, G. W. Trucks, J. A. Pople, M. Head-Gordon // *Chem. Phys. Lett.* – 1989. – V. 157. – № 6. – P. 479–483.
 82. Helgaker T. *Molecular Electronic-Structure Theory* / T. Helgaker // John Wiley Sons, LTD. - Chichester. – 2000. – 908 p.
 83. Liu Y. Performances of DFT methods implemented in G09 for simulations of the dispersion-dominated CH- π in ligand–protein complex: A case study with glycerol-GDH / Y. Liu, Y. Liu, A. A. Gallo, K. D. Knierim, E. R. Taylor, N. Tzeng // *J. Mol. Struct.* – 2015. – V. 1084. – P. 223–228.
 84. Mondal S. Structural characterization of new Schiff bases of sulfamethoxazole and sulfathiazole, their antibacterial activity and docking computation with DHPS protein structure / S. Mondal, S. M. Mandal, T. K. Mondal, C. Sinha // *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2015. – V. 150. – P. 268–279.
 85. Mary Y.S. Molecular conformational analysis, vibrational spectra, NBO, NLO analysis and molecular docking study of bis[(E)-anthranyl-9-acrylic]anhydride based on density functional theory calculations / Y. S. Mary, C. Y. Panicker, T. Thiemann, M. Al-Azani, A. a. Al-Saadi, C. Van Alsenoy, K. Raju, J. A. War, S. K. Srivastava // *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2015. – V.

151. – P. 350–359.
86. Oldfield E. Chemical shifts in amino acids, peptides, and proteins: from quantum chemistry to drug design / E. Oldfield // *Annu. Rev. Phys. Chem.* – 2002. – V. 53. – № 2. – P. 349–378.
87. Mukkamala D. A solid state ^{13}C NMR, crystallographic, and quantum chemical investigation of phenylalanine and tyrosine residues in dipeptides and proteins / D. Mukkamala, Y. Zhang, E. Oldfield // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – № 23. – P. 7385–7392.
88. Kövér K.E. 9.07 - Biomolecular recognition by oligosaccharides and glycopeptides: The NMR point of view / K. E. Kövér, L. Szilágyi, G. Batta, D. Uhrín, J. Jiménez-Barbero // *Ref. Modul. Chem. Mol. Sci. Chem. Eng. Compr. Nat. Prod. II. Chem. Biol.* – 2010. – V. 9. – P. 197–246.
89. Hohenberg P. Inhomogeneous electron gas / P. Hohenberg, W. Kohn // *Phys. Rev. B* – 1964. – V. 136. – № 3B. – P. B864–B871.
90. Kohn W. Self-consistent equations including exchange and correlation effects / W. Kohn, L. J. Sham // *Phys. Rev. A* – 1965. – V. 140. – № 4A. – P. A1133–A1138.
91. Dirac P.A.M. Note on exchange phenomena in the Thomas atom / P. A. M. Dirac // *Math. Proc. Cambridge Philos. Soc.* – 1930. – V. 26. – № 03. – P. 376–385.
92. Slater J.C. Quantum theory of molecules and solids / J. C. Slater // McGraw-Hill B. Company, Inc. - San Fr. – 1974. – 485 p.
93. Vosko S.H. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis / S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair // *Can. J. Phys.* – 1980. – V. 58. – № 8. – P. 1200–1211.
94. Becke A.D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior / A. D. Becke // *Phys. Rev. A* – 1988. – V. 38. – № 6. – P. 3098–3100.
95. Perdew J.P. Electronic Structure of Solids '91 / J. P. Perdew // Akad. Verlag. -

- Berlin. – 1991. – P. 11–20.
96. Lee C. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. Lee, W. Yang, R. G. Parr // *Phys. Rev. B* – 1988. – V. 37. – № 2. – P. 785–789.
 97. Becke A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / A. D. Becke // *J. Chem. Phys.* – 1993. – V. 98. – № 7. – P. 5648–5652.
 98. Cheeseman J.R. A comparison of models for calculating nuclear magnetic resonance shielding tensors / J. R. Cheeseman, G. W. Trucks, T. A. Keith, M. J. Frisch // *J. Chem. Phys.* – 1996. – V. 104. – № 14. – P. 5497–5509.
 99. Barfield M. Density Functional Theory/GIAO studies of the ^{13}C , ^{15}N , and ^1H NMR chemical shifts in aminopyrimidines and aminobenzenes: Relationships to electron densities and amine group orientations / M. Barfield, P. Fagerness // *J. Am. Chem Soc* – 1997. – V. 119. – P. 8699–8711.
 100. Nyden M.R. Complete basis set correlation energies. I. The asymptotic convergence of pair natural orbital expansions / M. R. Nyden, G. A. Petersson // *J. Chem. Phys.* – 1981. – V. 75. – № 4. – P. 1843–1862.
 101. Petersson G.A. A complete basis set model chemistry. I. The total energies of closed-shell atoms and hydrides of the first-row elements / G. A. Petersson, A. Bennett, T. G. Tensfeldt, M. A. Al-Laham, W. A. Shirley, J. Mantzaris // *J. Chem. Phys.* – 1988. – V. 89. – № 4. – P. 2193–2218.
 102. Guillemin V. Über eine einfache Eigenfunktion für den Grundzustand des Li-Atoms und der Ionen mit drei Elektronen / V. Guillemin, C. Zener // *Zeitschrift für Phys.* – 1930. – V. 61. – № 3-4. – P. 199–205.
 103. Slater J.C. Atomic shielding constants / J. C. Slater // *Phys. Rev.* – 1930. – V. 36. – P. 57–64.
 104. Mulliken R.S. Self-Consistent Atomic and Molecular Orbitals and their approximations as Linear Combinations of Slater-Type Orbitals / R. S. Mulliken // *Rev. Mod. Phys.* – 1960. – V. 32. – № 2. – P. 232–238.

105. Hehre W.J. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. I. Use of gaussian expansions of Slater-Type atomic Orbitals / W. J. Hehre, R. F. Stewart, J. A. Pople // *J. Chem. Phys.* – 1969. – V. 51. – № 6. – P. 2657–2664.
106. Collins J.B. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. XVII. Geometries and binding energies of second-row molecules. A comparison of three basis sets / J. B. Collins, P. V. R. Schleyer, J. S. Binkley, J. A. Pople // *J. Chem. Phys.* – 1976. – V. 64. – № 12. – P. 5142–5151.
107. Newton M.D. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. III. Comparison of gaussian expansion and PDDO methods using minimal STO basis sets / M. D. Newton, W. A. Lathan, W. J. Hehre, J. A. Pople // *J. Chem. Phys.* – 1969. – V. 51. – № 9. – P. 3927–3932.
108. Ditchfield R. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An extended Gaussian-Type basis for Molecular-Orbital studies of organic molecules / R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople // *J. Chem. Phys.* – 1971. – V. 54. – № 2. – P. 724–728.
109. Hehre W.J. Self—Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further extensions of Gaussian—Type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules / W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople // *J. Chem. Phys.* – 1972. – V. 56. – № 5. – P. 2257–2261.
110. Krishnan R. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XX. A basis set for correlated wave functions / R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople // *J. Chem. Phys.* – 1980. – V. 72. – № 1. – P. 650–654.
111. Hariharan P.C. The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies / P. C. Hariharan, J. a. Pople // *Theor. Chim. Acta* – 1973. – V. 28. – № 3. – P. 213–222.
112. Chandrasekhar J. Efficient and accurate calculation of anion proton affinities / J. Chandrasekhar, J. G. Andrade, P. V. R. Schleyer // *J. Am. Chem. Soc.* – 1981. – V. 103. – № 18. – P. 5609–5612.

113. Clark T. Efficient diffuse function-augmented basis sets for anion calculations. III. The 3-21+G basis set for first-row elements, Li–F / T. Clark, J. Chandrasekhar, G. W. Spitznagel, P. V. R. Schleyer // *J. Comput. Chem.* – 1983. – V. 4. – № 3. – P. 294–301.
114. Frisch M.J. Self-consistent molecular orbital methods 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets / M. J. Frisch, J. a. Pople, J. S. Binkley // *J. Chem. Phys.* – 1984. – V. 80. – № 7. – P. 3265–3269.
115. Dunning T.H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen / T. H. Dunning // *J. Chem. Phys.* – 1989. – V. 90. – № 2. – P. 1007–1023.
116. Kendall R.A. Electron affinities of the first-row atoms revisited. Systematic basis sets and wave functions / R. A. Kendall, T. H. Dunning Jr., R. J. Harrison // *J. Chem. Phys.* – 1992. – V. 96. – № 9. – P. 6796–6806.
117. Woon D.E. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. IV. Calculation of static electrical response properties / D. E. Woon, T. H. Dunning Jr. // *J. Chem. Phys.* – 1994. – V. 100. – № 4. – P. 2975–2988.
118. Woon D.E. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. V. Core-valence basis sets for boron through neon / D. E. Woon, T. H. Dunning // *J. Chem. Phys.* – 1995. – V. 103. – № 11. – P. 4572–4585.
119. Jensen F. Basis set convergence of nuclear magnetic shielding constants calculated by density functional methods / F. Jensen // *J. Chem. Theory Comput.* – 2008. – V. 4. – № 5. – P. 719–727.
120. Taft R.W. Electrostatic proximity effects in the relative basicities and acidities of pyrazole, imidazole, pyridazine, pyrimidine / R. W. Taft, F. Anvia, M. Taagepera, J. Catalan, J. Elguero // *J. Am. Chem. Soc.* – 1986. – V. 108. – P. 3237–3239.
121. Bartmess J.E. Scale of acidities in the gas phase from methanol to phenol / J. E. Bartmess, J. A. Scott, R. T. McIver Jr // *J. Am. Chem. Soc.* – 1979. – V. 101. – № 20. – P. 6046–6056.

122. Catalan J. Basicity and acidity of azoles: the annelation effect in azoles / J. Catalan, R. M. Claramunt, J. Elguero, J. Laynez, M. Menendez, F. Anvia, J. H. Quian, M. Taagepera, R. W. Taft // *J. Am. Chem. Soc.* – 1988. – V. 110. – № 13. – P. 4105–4111.
123. Nygaard L. Microwave spectra of isotopic pyrroles. Molecular structure, dipole moment, and ¹⁴N quadrupole coupling constants of pyrrole / L. Nygaard, J. T. Nielsen, J. Kirchheiner, G. Maltesen, J. Rastrup-Andersen, G. O. Sørensen // *J. Mol. Struct.* – 1969. – V. 3. – P. 491–506.
124. Krugh W.D. The microwave spectrum of tetrazole / W. D. Krugh, L. P. Gold // *J. Mol. Spectrosc.* – 1974. – V. 49. – № 3. – P. 423–431.
125. Witanowski M. Pyrrole and N-Methylpyrrole as models for solvent polarity and solute-to-solvent hydrogen-bonding effects on nitrogen NMR shielding / M. Witanowski, W. Sicinska, Z. Grabowski, G. A. Webb // *J. Magn. Reson. Ser. A* – 1993. – V. 104. – P. 310–314.
126. Witanowski M. A study of solvent effects on the NMR shieldings of the two types of nitrogen atoms contained in diazole ring systems / M. Witanowski, W. Sicinska, Z. Biedrzycka, G. A. Webb // *J. Magn. Reson. Ser. A* – 1994. – V. 109. – P. 177–180.
127. Witanowski M. Assessment of solvent-induced nitrogen shielding variations of triazole systems / M. Witanowski, W. Sicinska, Z. Biedrzycka, Z. Grabowski, G. A. Webb // *J. Magn. Reson. Ser. A* – 1995. – V. 112. – P. 66–71.
128. Witanowski M. A study of solvent polarity and hydrogen bonding effects on the nitrogen NMR shielding of isomeric tetrazoles and ab initio calculation of the nitrogen shielding of azole systems / M. Witanowski, Z. Biedrzycka, W. Sicinska, Z. Grabowski // *J. Magn. Reson.* – 1998. – V. 131. – P. 54–60.
129. Witanowski M. Solvent effects on the nitrogen NMR shieldings in oxazole and oxadiazole systems / M. Witanowski, Z. Biedrzycka, W. Sicinska, Z. Grabowski, G. A. Webb // *J. Magn. Reson. Ser. A* – 1996. – V. 120. – № 2. – P. 148–154.

130. Witanowski M. Solvent effects on nitrogen NMR shieldings in thiazole and thiadiazole systems / M. Witanowski, W. Sicinska, Z. Biedrzycka, Z. Grabowski, G. A. Webb // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* – 1996. – P. 619–623.
131. Witanowski M. Hydrogen bonding and solvent polarity effects on the nitrogen NMR shielding of 1,2,4,5-tetrazine / M. Witanowski, Z. Biedrzycka, W. Sicinska, Z. Grabowski, G. A. Webb // *J. Magn. Reson.* – 1997. – V. 124. – P. 127–131.
132. Witanowski M. A study of solvent polarity and hydrogen bonding effects on the nitrogen NMR shieldings of N-nitramines and ab initio calculations of the nitrogen shieldings of C-nitro, N-nitro and O-nitro systems / M. Witanowski, Z. Biedrzycka, W. Sicinska, Z. Grabowski // *J. Mol. Struct.* – 2002. – V. 602-603. – P. 199–207.
133. Witanowski M. Study of solvent effects on the nitrogen NMR shieldings of some indolizines / M. Witanowski, W. Sicińska, Z. Grabowski, G. A. Webb // *Magn. Reson. Chem.* – 1990. – V. 28. – № 11. – P. 988–993.
134. Catalán J. Solvent effects on the NMR shieldings of nitrogen atoms in azole and azine systems: their counterparts in the gas phase / J. Catalán // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* – 2001. – № 7. – P. 1117–1123.
135. Catalán J. 10.3 Solvent effects based on pure solvent scales. Handbook of solvents, Ed. George Wypych / J. Catalán // *ChemTec Publ.* - Toronto. – 2001. – P. 583–616.
136. Catalan J. Toward a solvent basicity scale: the calorimetry of the pyrrole probe / J. Catalan, J. Gomez, A. Couto, J. Laynez // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – V. 112. – № 5. – P. 1678–1681.
137. Witanowski M. Solvent effects on nitrogen NMR shieldings of 1,2,4-triazine / M. Witanowski, W. Sicinska, G. A. Webb // *J. Magn. Reson.* – 1992. – V. 98. – P. 109–114.
138. Clausius R. Die mechanische Behandlung der Electricität / R. Clausius // *Druck und Verlag von Friedrich Vieweg und Sohn.* - Braunschweig. – 1879. – 356 p.

139. Mossotti O.F. Sull'influenza che l'azione di un mezzo dielettrico ha sulla distribuzione dell'elettricità alla superficie di più corpi elettrici disseminati in esso / O. F. Mossotti // Mem. di Mat. e di Fis. della Soc. Ital. delle Sci. – 1850. – V. 2. – № 2. – P. 49–74.
140. Debye P. Einige Resultate einer kinetischen Theorie der Isolatoren / P. Debye // Phys. Zeitschrift – 1912. – V. 13. – P. 97–100.
141. Onsager L. Electric moments of molecules in liquids / L. Onsager // J. Am. Chem. Soc. – 1936. – V. 58. – P. 1486–1493.
142. Block H. A modification of the Onsager theory for a dielectric / H. Block, S. M. Walker // Chem. Phys. Lett. – 1973. – V. 19. – № 3. – P. 363–364.
143. Mikkelsen K. V. A multipole reaction field model for gauge-origin independent magnetic properties of solvated molecules / K. V. Mikkelsen, P. Jørgensen, K. Ruud, T. Helgaker // J. Chem. Phys. – 1997. – V. 106. – № 3. – P. 1170–1180.
144. Buckingham A.D. Solvent effects in nuclear magnetic resonance spectra / A. D. Buckingham, T. Schaefer, W. G. Schneider // J. Chem. Phys. – 1960. – V. 32. – № 4. – P. 1227–1233.
145. Miertuš S. Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of ab initio molecular potentials for the prevision of solvent effects / S. Miertuš, E. Scrocco, J. Tomasi // Chem. Phys. – 1981. – V. 55. – № 1. – P. 117–129.
146. Cammi R. Remarks on the use of the apparent surface charges (ASC) methods in solvation problems: Iterative versus matrix-inversion procedures and the renormalization of the apparent charges / R. Cammi, J. Tomasi // J. Comput. Chem. – 1995. – V. 16. – № 12. – P. 1449–1458.
147. Mennucci B. Evaluation of solvent effects in isotropic and anisotropic dielectrics and in ionic solutions with a unified integral equation method: theoretical bases, computational implementation, and numerical applications / B. Mennucci, E. Cancès, J. Tomasi // J. Phys. Chem. B – 1997. – V. 101. – № 49. – P. 10506–

- 10517.
148. Barone V. A new definition of cavities for the computation of solvation free energies by the polarizable continuum model / V. Barone, M. Cossi, J. Tomasi // *J. Chem. Phys.* – 1997. – V. 107. – № 8. – P. 3210–3221.
149. Klamt A. COSMO: A new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient / A. Klamt, G. Schuurmann // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* – 1993. – № 5. – P. 799–805.
150. Klamt A. Conductor-like Screening Model for Real Solvents: A new approach to the quantitative calculation of solvation phenomena / A. Klamt // *J. Phys. Chem.* – 1995. – V. 99. – № 7. – P. 2224–2235.
151. Ditchfield R. Theoretical studies of the temperature dependence of magnetic shielding tensors: H₂, HF, and LiH / R. Ditchfield // *Chem. Phys.* – 1981. – V. 63. – № 1-2. – P. 185–202.
152. Chesnut D.B. On the calculation of hydrogen NMR chemical shielding / D. B. Chesnut // *Chem. Phys.* – 1997. – V. 214. – № 1. – P. 73–79.
153. Ruud K. An efficient approach for calculating vibrational wave functions and zero-point vibrational corrections to molecular properties of polyatomic molecules / K. Ruud, P. O. Åstrand, P. R. Taylor // *J. Chem. Phys.* – 2000. – V. 112. – № 6. – P. 2668–2683.
154. Ruud K. Zero-point vibrational effects on proton shieldings: Functional-group contributions from ab initio calculations / K. Ruud, P. O. Åstrand, P. R. Taylor // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – V. 123. – № 20. – P. 4826–4833.
155. Åstrand P.-O. A modified variation-perturbation approach to zero-point vibrational motion / P.-O. Åstrand, K. Ruud, D. Sundholm // *Theor. Chem. Accounts Theory, Comput. Model. (Theoretica Chim. Acta)* – 2000. – V. 103. – № 5. – P. 365–373.
156. Mort B.C. Zero-point and temperature dependent vibrational averaging of molecular properties / B. C. Mort // *State Univ. New York Buffalo Chem. - New*

- York. – 2007. – 265 p.
157. Prochnow E. Quantitative prediction of gas-phase ^{15}N and ^{31}P nuclear magnetic shielding constants / E. Prochnow, A. A. Auer // *J. Chem. Phys.* – 2010. – V. 132. – № 6. – P. 064109.
 158. Kongsted J. Solvent effects on zero-point vibrational corrections to optical rotations and nuclear magnetic resonance shielding constants / J. Kongsted, K. Ruud // *Chem. Phys. Lett.* – 2008. – V. 451. – № 4-6. – P. 226–232.
 159. Dirac P.A.M. The Quantum Theory of the Electron / P. A. M. Dirac // *Proc. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* – 1928. – V. 118. – № 779. – P. 610–624.
 160. Dirac P.A.M. The Quantum Theory of the Electron. Part II / P. A. M. Dirac // *Proc. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* – 1928. – V. 118. – № 779. – P. 351–361.
 161. Pyykkö P. On the Relativistic Theory of NMR shifts / P. Pyykkö // *Chem. Phys.* – 1983. – V. 74. – P. 1–7.
 162. Hada M. Dirac–Fock calculations of magnetic shielding constants: hydrogen molecule and hydrogen halides / M. Hada, Y. Ishikawa, J. Nakatani, H. Nakatsuji // *Chem. Phys. Lett.* – 1999. – V. 310. – № 3-4. – P. 342–346.
 163. Hada M. Dirac–Fock calculations of the magnetic shielding constants of protons and heavy nuclei in XH_2 ($\text{X}=\text{O}$, S, Se, and Te): a comparison with quasi-relativistic calculations / M. Hada, R. Fukuda, H. Nakatsuji // *Chem. Phys. Lett.* – 2000. – V. 321. – № 5-6. – P. 452–458.
 164. Ishikawa Y. Relativistic theory of the magnetic shielding constant: a Dirac–Fock finite perturbation study / Y. Ishikawa, T. Nakajima, M. Hada, H. Nakatsuji // *Chem. Phys. Lett.* – 1998. – V. 283. – № 1-2. – P. 119–124.
 165. Breit G. Dirac's equation and the spin-spin interactions of two electrons / G. Breit // *Phys. Rev.* – 1932. – V. 39. – № 4. – P. 616–624.
 166. Reiher M. Relativistic Quantum Chemistry. The Fundamental Theory of Molecular Science. Second Edition / M. Reiher, A. Wolf // Wiley-VCH Verlag Co. KGaA. - Weinheim. – 2015. – 737 p.

167. van Lenthe E. Relativistic regular two-component Hamiltonians / E. van Lenthe, E. J. Baerends, J. G. Snijders // *J. Chem. Phys.* – 1993. – V. 99. – № 6. – P. 4597–4610.
168. van Lenthe E. Relativistic total energy using regular approximations / E. van Lenthe, E. J. Baerends, J. G. Snijders // *J. Chem. Phys.* – 1994. – V. 101. – № 11. – P. 9783–9792.
169. van Lenthe E. The zero-order regular approximation for relativistic effects: The effect of spin–orbit coupling in closed shell molecules / E. van Lenthe, J. G. Snijders, E. J. Baerends // *J. Chem. Phys.* – 1996. – V. 105. – № 15. – P. 6505–6516.
170. van Lenthe E. Geometry optimizations in the zero order regular approximation for relativistic effects / E. van Lenthe, A. Ehlers, E.-J. Baerends // *J. Chem. Phys.* – 1999. – V. 110. – № 18. – P. 8943–8953.
171. Facelli J.C. Modeling NMR Chemical Shifts: Gaining Insights into Structure and Environment. ACS Symposium Series 732 / J. C. Facelli, A. C. De Dios // *Am. Chem. Soc. - Washington.* – 1999. – 373 p.
172. Bouten R. Relativistic effects for NMR shielding constants in transition metal oxides using the Zeroth-Order Regular Approximation / R. Bouten, E. J. Baerends, E. van Lenthe, L. Visscher, G. Schreckenbach, T. Ziegler // *J. Phys. Chem. A* – 2000. – V. 104. – № 23. – P. 5600–5611.
173. Rodriguez-Forteza A. Density Functional calculations of NMR chemical shifts with the inclusion of spin–orbit coupling in Tungsten and Lead Compounds / A. Rodriguez-Forteza, P. Alemany, T. Ziegler // *J. Phys. Chem. A* – 1999. – V. 103. – № 41. – P. 8288–8294.
174. Wolff S.K. Density functional calculations of nuclear magnetic shieldings using the zeroth-order regular approximation (ZORA) for relativistic effects: ZORA nuclear magnetic resonance / S. K. Wolff, T. Ziegler, E. van Lenthe, E. J. Baerends // *J. Chem. Phys.* – 1999. – V. 110. – № 16. – P. 7689–7698.

175. Чернышев К.А. Квантово-химические расчеты химических сдвигов ЯМР органических молекул: XI. Конформационные и релятивистские эффекты в значениях химических сдвигов ЯМР ^{31}P и ^{77}Se фосфинселенидов / К. А. Чернышев, Л. Б. Кривдин, С. В. Федоров, С. Н. Арбузова, Н. И. Иванова // *ЖОрХ*. – 2013. – Т. 49. – № 10. – С. 1443–1450.
176. Чернышев К.А. Квантово-химические расчеты химических сдвигов ЯМР органических молекул: II. Влияние среды, релятивистских эффектов и колебательных поправок на константы магнитного экранирования фосфора в простейших фосфинах и фосфинхалькогенидах / К. А. Чернышев, Л. Б. Кривдин // *ЖОрХ*. – 2011. – Т. 47. – № 3. – С. 347–361.
177. Чернышев К.А. Квантово-химические расчеты химических сдвигов ЯМР органических молекул: VI. О точности расчета химических сдвигов ЯМР ^{29}Si соединений тетракоординированного кремния в рамках DFT / К. А. Чернышев, Л. Б. Кривдин // *ЖОрХ*. – 2012. – Т. 48. – № 12. – С. 1547–1554.
178. Douglas M. Quantum electrodynamical corrections to the fine structure of Helium / M. Douglas, N. M. Kroll // *Ann. Phys. (N. Y)*. – 1974. – V. 82. – № 1. – P. 89–155.
179. Hess B.A. Relativistic electronic-structure calculations employing a two-component no-pair formalism with external-field projection operators / B. A. Hess // *Phys. Rev. A* – 1986. – V. 33. – № 6. – P. 3742–3748.
180. Nomura Y. Substituent effects in aromatic proton NMR spectra. III (1). Substituent effects caused by halogens / Y. Nomura, Y. Takeuchi // *Tetrahedron Lett.* – 1969. – V. 10. – № 8. – P. 639–642.
181. Kaupp M. How do spin-orbit-induced heavy-atom effects on NMR chemical shifts function? Validation of a simple analogy to spin-spin coupling by Density Functional Theory (DFT) calculations on some iodo compounds / M. Kaupp, O. L. Malkina, V. G. Malkin, P. Pyykkö // *Chem. - A Eur. J.* – 1998. – V. 4. – № 1. – P. 118–126.

182. Maldonado A.F. The UKB prescription and the heavy atom effects on the nuclear magnetic shielding of vicinal heavy atoms / A. F. Maldonado, G. A. Aucar // *PCCP* – 2009. – V. 11. – № 27. – P. 5615–5627.
183. de Dios A.C. Recent advances in nuclear shielding calculations / A. C. de Dios, C. J. Jameson // *Annu. Reports NMR Spectrosc.* – 2012. – V. 77. – P. 1–80.
184. Fedorov S. V. Relativistic Environmental Effects in ^{29}Si NMR Chemical Shifts of Halosilanes: Light Nucleus, Heavy Environment / S. V. Fedorov, Y. Y. Rusakov, L. B. Krivdin // *J. Phys. Chem. A* – 2015. – V. 119. – № 22. – P. 5778–5789.
185. Leniak A. DFT calculations of ^{15}N NMR shielding constants, chemical shifts and complexation shifts in complexes of rhodium(II) tetraformate with some nitrogenous organic ligands / A. Leniak, J. Jaźwiński // *J. Mol. Struct.* – 2015. – V. 1083. – P. 336–342.
186. Semenov V.A. Solvent effects in the GIAO-DFT calculations of the ^{15}N NMR chemical shifts of azoles and azines / V. A. Semenov, D. O. Samultsev, L. B. Krivdin // *Magn. Reson. Chem.* – 2014. – V. 52. – P. 686–693.
187. Harris R.K. NMR nomenclature. Nuclear spin properties and conventions for chemical shifts (IUPAC recommendations 2001) / R. K. Harris, E. D. Becker, S. M. C. De Menezes, R. Goodfellow, P. Granger // *Pure Appl. Chem.* – 2001. – V. 73. – № 11. – P. 1795–1818.
188. Harris R.K. Further conventions for NMR shielding and chemical shifts (IUPAC recommendations 2008) / R. K. Harris, E. D. Becker, S. M. D. C. Menezes, P. Granger, R. E. Hoffman, K. W. Zilm // *Pure Appl. Chem.* – 2008. – V. 80. – № 1. – P. 59–84.
189. Jameson A.K. Gas-phase ^{13}C chemical shifts in zero-pressure limit: Refinements to the absolute shielding scale for ^{13}C / A. K. Jameson, C. J. Jameson // *Chem. Phys. Lett.* – 1987. – V. 134. – № 5. – P. 461–466.
190. Jameson C.J. GasPhase NMR Spectroscopy / C. J. Jameson // *Chem. Rev.* – 1991. – V. 91. – P. 1375–1395.

191. Jameson C.J. The ^{31}P shielding in phosphine / C. J. Jameson, A. C. de Dios, A. K. Jameson // *J. Chem. Phys.* – 1991. – V. 95. – № 12. – P. 9042–9053.
192. Jameson C.J. ^{15}N nuclear magnetic shielding scale from gas phase studies / C. J. Jameson, A. K. Jameson, D. Oppusunggu, S. Wille, P. M. Burrell, J. Mason // *J. Chem. Phys.* – 1981. – V. 74. – № 1. – P. 81–88.
193. Jameson C.J. Concurrent ^{19}F and ^{77}Se or ^{19}F and ^{125}Te NMR T1 measurements for determination of ^{77}Se and ^{125}Te absolute shielding scales / C. J. Jameson, A. K. Jameson // *Chem. Phys. Lett.* – 1987. – V. 135. – № 3. – P. 254–259.
194. Jameson C.J. ^{19}F nuclear magnetic shielding scale from gas phase studies. II / C. J. Jameson, A. K. Jameson, J. Honarbakhsh // *J. Chem. Phys.* – 1984. – V. 81. – № 12. – P. 1984.
195. Jameson C.J. Absolute shielding scale for ^{29}Si / C. J. Jameson, A. Keith Jameson // *Chem. Phys. Lett.* – 1988. – V. 149. – № 3. – P. 300–305.
196. Jameson C.J. Nuclear magnetic shielding of nitrogen in ammonia / C. J. Jameson, A. C. de Dios, A. K. Jameson // *J. Chem. Phys.* – 1991. – V. 95. – № 2. – P. 1069–1079.
197. Jameson C.J. Absolute shielding scale for ^{31}P from gas-phase NMR studies / C. J. Jameson, A. D. E. Dios, A. K. Jameson // *Chem. Phys. Lett.* – 1990. – V. 167. – № 6. – P. 575–582.
198. Jameson C.J. ^{19}F nuclear magnetic shielding scale from gas phase studies / C. J. Jameson, A. K. Jameson, P. M. Burrell // *J. Chem. Phys.* – 1980. – V. 73. – № 12. – P. 6013–6020.
199. Семенов В.А. Квантово-химические расчеты химических сдвигов ЯМР органических молекул. XIII. К вопросу о точности расчета с учетом эффектов сольватации / В. А. Семенов, Д. О. Самульцев, Л. Б. Кривдин // *ЖОрХ.* – 2014. – Т. 50. – № 3. – С. 381–388.
200. López-Tarifa P. The tautomeric structures of 3(5),3'(5')-azopyrazole [(E)-1,2-di(1H-pyrazol-3(5)-yl)diazene]: The combined use of NMR and electronic

- spectroscopies with DFT calculations / P. López-Tarifa, G. Sánchez-Sanz, I. Alkorta, J. Elguero, D. Sanz, A. Perona, R. M. Claramunt // *J. Mol. Struct.* – 2012. – V. 1015. – P. 138–146.
201. Alkorta I. The azido-tetrazole and diazo-1,2,3-triazole tautomerism in six-membered heteroaromatic rings and their relationships with aromaticity: Azines and perimidine / I. Alkorta, F. Blanco, J. Elguero, R. M. Claramunt // *Tetrahedron* – 2010. – V. 66. – № 15. – P. 2863–2868.
202. Silva A.M.S. Experimental measurements and theoretical calculations of the chemical shifts and coupling constants of three azines (benzalazine, acetophenoneazine and cinnamaldazine) / A. M. S. Silva, R. M. S. Sousa, M. L. Jimeno, F. Blanco, I. Alkorta, J. Elguero // *Magn. Reson. Chem.* – 2008. – V. 46. – № 9. – P. 859–864.
203. Alkorta I. The structure of 1-formyl-3-phenyl- Δ^2 -pyrazoline in the gas phase (DFT calculations), in solution (NMR) and in the solid state (X-ray crystallography) / I. Alkorta, J. Elguero, A. Fruchier, N. Jagerovic, G. P. A. Yap // *J. Mol. Struct.* – 2004. – V. 689. – № 3. – P. 251–254.
204. Alkorta I. The structure of Rimonabant in the solid state and in solution: An experimental and theoretical study / I. Alkorta, M. Alvarado, J. Elguero, S. García-Granda, P. Goya, M. L. Jimeno, L. Menéndez-Taboada // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – V. 44. – № 5. – P. 1864–1869.
205. Claramunt R.M. 1-Benzoylazoles: An experimental (NMR and crystallography) and theoretical study / R. M. Claramunt, P. Cornago, D. Sanz, M. D. Santa-María, C. Foces-Foces, I. Alkorta, J. Elguero // *J. Mol. Struct.* – 2002. – V. 605. – № 2-3. – P. 199–212.
206. Alkorta I. A GIAO/DFT study of ^1H , ^{13}C and ^{15}N shieldings in amines and its relevance in conformational analysis / I. Alkorta, J. Elguero // *Magn. Reson. Chem.* – 2004. – V. 42. – № 11. – P. 955–961.
207. Jagerovic N. An experimental (NMR) and theoretical (GIAO) study of the

- tautomerism of benzotriazole in solution / N. Jagerovic, M. Luisa Jimeno, I. Alkorta, J. Elguero, R. Claramunt // *Tetrahedron* – 2002. – V. 58. – № 44. – P. 9089–9094.
208. Alkorta I. A theoretical study of the conformation, basicity and NMR properties of 2,2'-, 3,3'- and 4,4'-bipyridines and their conjugated acids / I. Alkorta, J. Elguero, C. Roussel // *Comput. Theor. Chem.* – 2011. – V. 966. – P. 334–339.
209. Claramunt R.M. The use of NMR spectroscopy to study tautomerism / R. M. Claramunt, C. López, M. D. Santa María, D. Sanz, J. Elguero // *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* – 2006. – V. 49. – № 3-4. – P. 169–206.
210. Salgado A. Synthesis of [1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyrimidines by Dimroth rearrangement of [1,2,4]-triazolo[4,3-a]pyrimidines: A theoretical and NMR study / A. Salgado, C. Varela, A. M. García Collazo, F. García, P. Pevarello, I. Alkorta, J. Elguero // *J. Mol. Struct.* – 2011. – V. 987. – № 1-3. – P. 13–24.
211. Sanz D. A ¹³C and ¹⁵N experimental NMR and theoretical study of the structure of linear primary aliphatic amines and ammonium salts: From C1 to C18 / D. Sanz, R. M. Claramunt, M. Á. García, I. Alkorta, J. Elguero // *Tetrahedron* – 2011. – V. 67. – № 25. – P. 4633–4639.
212. Bella M. Theoretical and Experimental NMR Study of a Series of Five Nitrobenzene-1,2-Diamines / M. Bella, V. Milata, C. López, R. M. Claramunt, I. Alkorta, J. Elguero // *Spectrosc. Lett.* – 2013. – V. 46. – № 2. – P. 91–99.
213. Nieto C.I. An experimental and theoretical NMR study of NH-benzimidazoles in solution and in the solid state: proton transfer and tautomerism / C. I. Nieto, P. Cabildo, M. Á. García, R. M. Claramunt, I. Alkorta, J. Elguero // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2014. – V. 10. – P. 1620–1629.
214. Blanco F. Statistical analysis of ¹³C and ¹⁵N NMR chemical shifts from GIAO/B3LYP/6-311++G** calculated absolute shieldings / F. Blanco, I. Alkorta, J. Elguero // *Magn. Reson. Chem.* – 2007. – V. 45. – № 9. – P. 797–800.
215. Kaczmarek L. Synthesis and NMR study of new derivatives of [2,2'-bipyridyl]-

- 3,3'-diol and [2,2'-bipyridyl]-3-ol / L. Kaczmarek, B. Zagrodzki, B. Kamiński, M. Pietrzak, W. Schilf, A. Les // *J. Mol. Struct.* – 2000. – V. 553. – P. 61–72.
216. Olah G.A. N₆²⁺ and N₄²⁺ dications and their N₁₂ and N₁₀ azido derivatives: DFT/GIAO-MP2 theoretical studies / G. A. Olah, G. K. Surya Prakash, G. Rasul // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – V. 123. – № 14. – P. 3308–3310.
217. Bartlett R.J. Accuracy of computed ¹⁵N nuclear magnetic resonance chemical shifts / R. J. Bartlett, A. Gregušová, S. A. Perera // *J. Chem. Theory Comput.* – 2010. – V. 6. – P. 1228–1239.
218. Nielsen E.S. Transition moments and dynamic polarizabilities in a second order polarization propagator approach / E. S. Nielsen, P. Jørgensen, J. Oddershede // *J. Chem. Phys.* – 1980. – V. 73. – № 12. – P. 6238–6246.
219. Geertsen J. The equation-of-motion coupled-cluster method: Excitation energies of Be and CO / J. Geertsen, M. Rittby, R. J. Bartlett // *Chem. Phys. Lett.* – 1989. – V. 164. – № 1. – P. 57–62.
220. Lutnæs O.B. Spin–spin coupling constants and triplet instabilities in Kohn–Sham theory / O. B. Lutnæs, T. Helgaker, M. Jaszuński // *Mol. Phys.* – 2010. – V. 108. – № 19-20. – P. 2579–2590.
221. Chesnut D.B. Locally Dense Basis Sets for chemical shift calculations / D. B. Chesnut, K. D. Moore // *J. Comput. Chem.* – 1989. – V. 10. – № 5. – P. 648–659.
222. Chesnut D.B. Use of Locally Dense Basis Sets for Nuclear Magnetic Resonance shielding calculations / D. B. Chesnut, B. E. Rusiloski, K. D. Moore, D. a. Egolf // *J. Comput. Chem.* – 1993. – V. 14. – № 11. – P. 1364–1375.
223. Chesnut D.B. The use of locally dense basis sets in correlated NMR chemical shielding calculations / D. B. Chesnut, E. F. C. Byrd // *Chem. Phys.* – 1996. – V. 213. – № 1-3. – P. 153–158.
224. Perdew J.P. Generalized Gradient Approximation Made Simple / J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof // *Phys. Rev. Lett.* – 1996. – V. 77. – № 18. – P. 3865–3868.
225. Adamo C. Toward reliable density functional methods without adjustable

- parameters: The PBE0 model / C. Adamo, V. Barone // *J. Chem. Phys.* – 1999. – V. 110. – № 13. – P. 6158–6170.
226. Keal T.W. The exchange-correlation potential in Kohn-Sham nuclear magnetic resonance shielding calculations / T. W. Keal, D. J. Tozer // *J. Chem. Phys.* – 2003. – V. 119. – № 6. – P. 3015–3024.
227. Keal T.W. A semiempirical generalized gradient approximation exchange-correlation functional / T. W. Keal, D. J. Tozer // *J. Chem. Phys.* – 2004. – V. 121. – № 12. – P. 5654–5660.
228. Feller D. Hydrogen fluoride: a critical comparison of theoretical and experimental results / D. Feller, K. A. Peterson // *J. Mol. Struct. THEOCHEM* – 1997. – V. 400. – № 1-2. – P. 69–92.
229. Kupka T. Hartree-Fock and density functional complete basis-set (CBS) predicted nuclear shielding anisotropy and shielding tensor components / T. Kupka, B. Ruscic, R. E. Botto // *Solid State Nucl. Magn. Reson.* – 2003. – V. 23. – № 3. – P. 145–167.
230. Moon S. A comparison of quantum chemical models for calculating NMR shielding parameters in peptides: Mixed basis set and ONIOM methods combined with a complete basis set extrapolation / S. Moon, D. A. Case // *J. Comput. Chem.* – 2006. – V. 27. – № 7. – P. 825–836.
231. Peterson K.A. The CO molecule: the role of basis set and correlation treatment in the calculation of molecular properties / K. A. Peterson, T. H. Dunning // *J. Mol. Struct. THEOCHEM* – 1997. – V. 400. – P. 93–117.
232. Krivdin L.B. Structural and Stereochemical Applications of Computational NMR Using ^{29}Si - ^1H and ^{77}Se - ^1H Indirect Spin-Spin Coupling Constants / L. B. Krivdin, Y. Y. Rusakov // *eMagRes* – 2014. – V. 3. – № 1. – P. 87–110.
233. Samultsev D.O. On the accuracy of the GIAO-DFT calculation of ^{15}N NMR chemical shifts of the nitrogen-containing heterocycles - a gateway to better agreement with experiment at lower computational cost / D. O. Samultsev, V. A.

- Semenov, L. B. Krivdin // *Magn. Reson. Chem.* – 2014. – V. 52. – № 5. – P. 222–230.
234. Stefaniak L. ¹⁵N NMR spectroscopy of some azines / L. Stefaniak, J. D. Roberts, M. Witanowski, G. A. Webb // *Org. Magn. Reson.* – 1984. – V. 22. – № 4. – P. 201–208.
235. Lichter R.L. Nitrogen-15 magnetic resonance spectroscopy. Applicability of nitromethane as an internal chemical shift reference / R. L. Lichter // *J. Magn. Reson.* – 1975. – V. 18. – № 2. – P. 367–373.
236. Павлов Д.В. Теоретические химические сдвиги метода GIAO в структурных исследованиях ряда непредельных азотсодержащих соединений: дис. канд. хим. наук: 02.00.03 / Д. В. Павлов – 2013. – 179 с.
237. Balasubramanian M. 3. Nitrogen-15 NMR. Chemical Shifts and Coupling Constants for Fluorine-19 and Nitrogen-15 / M. Balasubramanian, M. Jain, S. Perumal // Springer Verlag. - Berlin. – 1998. – P. 127–228.
238. Schmidt M.W. General atomic and molecular electronic structure system / M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, J. A. Montgomery // *J. Comput. Chem.* – 1993. – V. 14. – № 11. – P. 1347–1363.
239. Hunter C.A. The Nature of π - π Interactions / C. A. Hunter, J. K. M. Sanders // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – V. 112. – № 2. – P. 5525–5534.
240. Burley S.K. Aromatic-aromatic interaction: A mechanism of protein structure stabilization / S. K. Burley, G. A. Petsko // *Science.* – 1985. – V. 229. – № 4708. – P. 23–28.
241. Kim K.S. Molecular clusters of π - Systems: Theoretical studies of structures, spectra, and origin of interaction energies / K. S. Kim, P. Tarakeshwar, J. Y. Lee // *Chem. Rev.* – 2000. – V. 100. – № 11. – P. 4145–4186.
242. Sinnokrot M.O. Estimates of the ab initio limit for π - π Interactions: The benzene dimer / M. O. Sinnokrot, E. F. Valeev, C. D. Sherrill // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002.

- V. 124. – № 36. – P. 10887–10893.
243. Tsuzuki S. Interaction energies of van der Waals and hydrogen bonded systems calculated using density functional theory: Assessing the PW91 model / S. Tsuzuki, H. P. Lüthi // *J. Chem. Phys.* – 2001. – V. 114. – № 9. – P. 3949–3957.
244. Beltrame P. ¹⁵N and ¹³C NMR study of protonated monoaminopyridines in CDCl₃-DMSO / P. Beltrame, E. Cadoni, C. Floris, G. Gelli, A. Lai // *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2002. – V. 58. – № 12. – P. 2693–2697.
245. Sanz D. Protonation effects on the chemical shifts of Schiff bases derived from 3-hydroxypyridin-4-carboxaldehyde / D. Sanz, A. Perona, R. M. Claramunt, E. Pinilla, R. M. Torres, J. Elguero // *ARKIVOC* – 2010. – V. iii. – P. 102–113.
246. Olah G. ¹H, ¹³C, ¹⁵N NMR and ab initio/IGLO/GIAO-MP2 study of mono-, di-, tri-, and tetraprotonated guanidin / G. Olah, B. Arwed, R. Golam, H. Mohammed, P. G. K. Surya // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – V. 119. – P. 12929–12933.
247. Major D.T. Protonation studies of modified adenine and adenine nucleotides by theoretical calculations and ¹⁵N NMR / D. T. Major, A. Laxer, B. Fischer // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67. – № 3. – P. 790–802.
248. Gehrke C.W. Chromatography and modification of nucleosides. Part A: Analytical methods for major and modified nucleosides. HPLC, GC, MS, NMR, UV and FT-IR / C. W. Gehrke, K. C. Kuo // *J. Chromatogr. Libr.* – 1990. – V. 45A. – P. A225–A254.
249. Sierzputowska-Gracz H. Proton-coupled ¹⁵N NMR spectra of neutral and protonated ethenoadenosine and ethenocytidine / H. Sierzputowska-Gracz, M. Wiewiorowski, L. Kozerski, W. von Philipsborn // *Nucleic Acids Res.* – 1984. – V. 12. – № 15. – P. 6247–6258.
250. Bevan A.W. ¹H and ¹⁵N NMR studies of protonation and hydrogen-bonding in the binding of trimethoprim to dihydrofolate reductase / A. W. Bevan, G. C. K. Roberts, J. Feeney, L. Kuyper // *Eur. Biophys. J.* – 1985. – V. 11. – № 4. – P.

- 211–218.
251. Perona A. Acid assisted proton transfer in 4-[(4-R-phenylimino)methyl]pyridin-3-ols: NMR spectroscopy in solution and solid state, X-ray and UV studies and DFT calculations / A. Perona, D. Sanz, R. M. Claramunt, E. Pinilla, M. R. Torres, J. Elguero // *J. Phys. Org. Chem.* – 2007. – V. 20. – № 8. – P. 610–623.
252. Serajuddin A.T.M. Salt Selection Strategies. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Eds: P. H. Stahl, C. G. Wermuth) / A. T. M. Serajuddin, M. Pudipeddi // Wiley-VCH. - Zurich. – 2002. – P. 135–160.
253. Kim H. Evaluation of solvent effects on protonation using NMR spectroscopy: Implication in salt formation / H. Kim, J. Gao, D. J. Burgess // *Int. J. Pharm.* – 2009. – V. 377. – № 1-2. – P. 105–111.
254. Somashekar B.S. Protonation of trimipramine salts of maleate, mesylate and hydrochloride observed by ^1H , ^{13}C and ^{15}N NMR spectroscopy / B. S. Somashekar, G. a. Nagana Gowda, a. R. Ramesha, C. L. Khetrapal // *Magn. Reson. Chem.* – 2005. – V. 43. – № 2. – P. 166–170.
255. Bohmann J. a Natural chemical shielding analysis of nuclear magnetic resonance shielding tensors from gauge-including atomic orbital calculations / J. a Bohmann, F. Weinhold, T. C. Farrar // *J. Chem. Phys.* – 1997. – V. 107. – № 4. – P. 1173–1184.
256. Reed A.E. Intermolecular interactions from a Natural Bond Orbital, donor-acceptor viewpoint / A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold // *Chem. Rev.* – 1988. – V. 88. – № 6. – P. 899–926.
257. Weinhold F. The Natural Bond Orbital Lewis structure concept for molecules, radicals, and radicals ions / F. Weinhold, J. E. Carpenter // *Struct. Small Mol. Ions* – 1988. – P. 227–236.
258. Carpenter J.E. Analysis of the geometry of the hydroxymethyl radical by the

- “different hybrids for different spins” Natural Bond Orbital procedure / J. E. Carpenter, F. Weinhold // *J. Mol. Struct. THEOCHEM* – 1988. – V. 169. – P. 41–62.
259. Reed A.E. Natural localized molecular orbitals / A. E. Reed, F. Weinhold // *J. Chem. Phys.* – 1985. – V. 83. – № 4. – P. 1736–1740.
260. Reed E.A. Natural population analysis / E. A. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold // *J. Chem. Phys.* – 1985. – V. 83. – № 2. – P. 735–746.
261. Trofimov B.A. 3.02 - Pyrroles and their benzo derivatives: Reactivity / B. A. Trofimov, N. A. Nedolya // *Compr. Heterocycl. Chem. III Five-membered Rings with One Heteroat. together with their Benzo other Carbocyclic-fused Deriv.* – 2008. – V. 3. – P. 45–268.
262. Guzen K.P. Ultrasound enhanced synthesis of 1,5-benzodiazepinic heterocyclic rings / K. P. Guzen, R. Cella, H. A. Stefani // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – V. 47. – № 46. – P. 8133–8136.
263. Merluzzi V. Inhibition of HIV-1 replication by a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor / V. Merluzzi, K. Hargrave, M. Labadia, K. Grozinger, M. Skoog, J. Wu, C. Shih, K. Eckner, S. Hattox, J. Adams, A. Et // *Science* (80-.). – 1990. – V. 250. – № 4986. – P. 1411–1413.
264. Farghaly T.A. Synthesis of 2-phenylazonaphtho[1,8-ef][1,4]diazepines and 9-(3-Arylhydrazono)pyrrolo[1,2-A]perimidines as antitumor agents / T. A. Farghaly, E. M. H. Abbas, K. M. Dawood, T. B. A. El-Naggar // *Molecules* – 2014. – V. 19. – № 1. – P. 740–755.
265. Horiguchi E. New syntheses and spectral properties of diazepine fluorescent dyes with non-planar molecular structure / E. Horiguchi, K. Shirai, J. Y. Jaung, M. Furusyo, K. Takagi, M. Matsuoka // *Dye. Pigment.* – 2001. – V. 50. – № 2. – P. 99–107.

266. Li X.Z. A new chiral Schiff base with ferroelectric property / X. Z. Li, Z. R. Qu, R. G. Xiong // *Chinese J. Chem.* – 2008. – V. 26. – № 11. – P. 1959–1962.
267. Hamdi S.T. Quantum chemical investigation of the molecular structure of some 2,3-dihydro-1,4-diazepines and related molecules / S. T. Hamdi // *J. Saudi Chem. Soc.* – 2011. – V. 18. – № 5. – P. 404–410.
268. Meanwell N. 12.06 - 1,4-Diazepines / N. Meanwell, M. Walker // Bristol Myers Squibb Pharm. Res. Institute. - Wallingford. – 2008. – 52 p.
269. Tilyabaev K.Z. ¹H NMR study on the solvent effect on imine-enamine tautomerism of the condensation product of gossypol with 4-aminoantipyrine / K. Z. Tilyabaev, F. G. Kamaev, A. M. Yuldashev, B. T. Ibragimov // *Russ. J. Org. Chem.* – 2012. – V. 48. – № 7. – P. 943–947.
270. Romanov A.R. Synthesis of trifluoromethylated [1,4]diazepines from 1,1,1-trifluoroalk-3-yn-2-ones / A. R. Romanov, A. Y. Rulev, I. A. Ushakov, V. M. Muzalevskiy, V. G. Nenajdenko // *Mendeleev Commun.* – 2014. – V. 24. – № 5. – P. 269–271.
271. Hyengoyan A.P. Effect of different substituents on amine-imine tautomerism of 2-amino-4-methylthiazole derivatives / A. P. Hyengoyan, K. A. Eliazyan, V. A. Pivazyan, E. A. Khazaryan, V. V. Dovlatyan // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2005. – V. 41. – № 8. – P. 1062–1065.
272. Toth G. Tautomerism of 9-formyltetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ones and their ring homologues: a ¹H, ¹³C, and ¹⁵N nuclear magnetic resonance study / G. Toth, A. Szollosy, I. Hermech, A. Horvath, Z. Meszaros // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* – 1985. – V. 1. – № 12. – P. 1881.
273. Semenov V.A. Theoretical and experimental study of ¹⁵N NMR protonation shifts / V. A. Semenov, D. O. Samultsev, L. B. Krivdin // *Magn. Reson. Chem.* – 2015. – V. 53. - № 6. – P. 433–441.

274. Semenov V.A. Theoretical and experimental ^{15}N NMR study of enamine-imine tautomerism of 4-trifluoromethyl[b]benzo-1,4-diazepine system / V. A. Semenov, D. O. Samultsev, A. Y. Rulev, L. B. Krivdin // *Magn. Reson. Chem.* – 2015. - V. 53. - № 12. - P. 1031-1034.
275. Willker W. Gradient selection in inverse heteronuclear correlation spectroscopy / W. Willker, D. Leibfritz, R. Kerssebaum, W. Bermel // *Magn. Reson. Chem.* – 1993. – V. 31. – № 3. – P. 287–292.
276. Frisch M.J. Gaussian 09, Revision C.01 / M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N. J. Millam, M. Klene, J. E. Knox, 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, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox // Gaussian, Inc. - Wallingford. – 2009.
277. Aidas K. The Dalton quantum chemistry program system / K. Aidas, C. Angeli, K. L. Bak, V. Bakken, R. Bast, L. Boman, O. Christiansen, R. Cimiraglia, S. Coriani, P. Dahle, E. K. Dalskov, U. Ekström, T. Enevoldsen, J. J. Eriksen, P. Ettenhuber, B. Fernández, L. Ferrighi, H. Fliegl, L. Frediani, K. Hald, A. Halkier, C. Hättig, H. Heiberg, T. Helgaker, A. C. Hennum, H. Hettema, E. Hjertenaes, S. Høst, I.-M. Høyvik, M. F. Iozzi, B. Jansík, H. J. A. Jensen, D. Jonsson, P. Jørgensen, J.

Kauczor, S. Kirpekar, T. Kjaergaard, W. Klopper, S. Knecht, R. Kobayashi, H. Koch, J. Kongsted, A. Krapp, K. Kristensen, A. Ligabue, O. B. Lutnaes, J. I. Melo, K. V. Mikkelsen, R. H. Myhre, C. Neiss, C. B. Nielsen, P. Norman, J. Olsen, J. M. H. Olsen, A. Osted, M. J. Packer, F. Pawlowski, T. B. Pedersen, P. F. Provasi, S. Reine, Z. Rinkevicius, T. A. Ruden, K. Ruud, V. V. Rybkin, P. Sałek, C. C. M. Samson, A. S. de Merás, T. Saue, S. P. A. Sauer, B. Schimmelpfennig, K. Sneskov, A. H. Steindal, K. O. Sylvester-Hvid, P. R. Taylor, A. M. Teale, E. I. Tellgren, D. P. Tew, A. J. Thorvaldsen, L. Thøgersen, O. Vahtras, M. A. Watson, D. J. D. Wilson, M. Ziolkowski, H. Ågren // *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* – 2014. – V. 4. – № 3. – P. 269–284.