

25 ГОДИНА ИНДЕКСА АРОМАТИЧНОСТИ НИКС

Слађана ЂОРЂЕВИЋ, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу,
(e-mail: sladjana.djordjevic@pmf.kg.ac.rs)

Славко РАДЕНКОВИЋ, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу,
(e-mail: slavkoradenkovic@kg.ac.rs)

Ralph PUCHTA, Центар за компјутерску хемију, Институт за хемију и фармацију,
Универзитет Ерланген-Нирнберг, Немачка

Haijun JIAO, Лајбницов институт за катализу, Рошток, Немачка

Nico J. R. VAN ECKEMA NOMMES, Центар за компјутерску хемију, Институт за хемију и фармацију,
Универзитет Ерланген-Нирнберг, Немачка

НИКС (енг. NICS) представља један од најчешће примењиваних индекса ароматичности. Један од разлога велике популарности НИКС-а је једноставност израчунавања и релативно лако тумачење добијених резултата. У овом раду биће описано како се НИКС рачуна и како се из израчунатих вредности може добити што више информација о испитиваном молекулу. Биће речи о предностима и недостацима НИКС-а, али и о широкој примени овог индекса у прошеклих 25 година, ошкар индекса постоји.

АРОМАТИЧНОСТ

У овом делу рада укратко ћемо навести најбитније податке о појму ароматичности. Читаоце треба подсетити да је о дефиницији, типовима и критеријумима ароматичности већ детаљно писано у Хемијском прегледу.¹⁻³ Ароматичност је термин који је добро познат свим хемичарима и слободно можемо рећи да је један од фундаменталних појмова у хемији.¹ Историјски гледано овај појам је блиско повезан са открићем бензена и одређивањем његове структуре, физичких и хемијских особина.⁴ Најпре су хемичари ароматичност везивали само за супстанце пријатног мириса, да би временом овај појам добио ново значење које се односи на специфичне особине бензена, али и других сличних једињења. Наиме, добро је познато да се бензен одликује повећаном термодинамичком стабилношћу у односу на одговарајући ациклични конјуговани молекул. Као последица ове повећане термодинамичке стабилности, бензен радије подлеже реакцијама електрофилне супституције, него ли реакцијама адиције које су карактеристичне за (неароматичне) незасићене угљоводонике. Даље, бензен одликују и специфичне геометријске особине, као што су планарност, висок степен симетрије, дужине угљеник-угљеник веза које су између дужина типичне једноструке и типичне двоструке

C-C везе. Бензен такође показује и специфичне магнетне особине, које се лако могу препознати у ¹H NMR (NMR = Nuclear Magnetic Resonance) спектру: сигнали водоникових атома из бензена имају нешто веће вредности хемијских померања у односу на олефинске молекуле. Све ове особине бензена се једноставно приписују ароматичности. Убрзо се показало да се сличне особине могу јавити и код великог броја других органских молекула. Истраживања која су започела средином 20. века довела су до открића и бројних неорганских једињења и кластера код којих је могуће препознати особине ароматичности.⁵

Све горе наведено указује да је ароматичност свеприсутна у хемији. Хемичари су добро упознати са овим појмом, и за већину је довољно да виде структурну формулу неког једињења и да одмах претпоставе да ли је једињење ароматично или не. И поред опште прихваћености и широке употребе, показало се да појам ароматичности није могуће једнозначно дефинисати. Ово није усамљен случај у хемији. Наиме, и многи други битни појмови у хемији (хемијска веза, електронегативност, партијале шарже,...) немају јасну физичку основу, па самим тим ни једнозначну дефиницију. Проблем са дефиницијом ароматичности најлепше описује поређење које је дао Шлејер (Paul von Ragué Schleyer (1930-2014)), а то је да је „ароматичност као и лепота у очима посматрача“.⁶ И ароматичност и лепота лако се препознају, јављају се у различитим облицима, тешко је квантитативно их описати, али и свако своје мишљење о овим појмовима може сматрати исправним. Уместо јединствене дефиниције, ароматичност се може увести преко више различитих критеријума. О овим критеријумима је било раније речи у Хемијском прегледу,² а то су електронска природа, енергетски критеријуми, геометријски критеријуми, хемијска реактивност, спектроскопски и магнетни критеријуми. Пока-

зало се поред тога што можемо говорити о ароматичности читавог молекула, могуће је разматрати ароматичне особине и појединих делова молекула (обично су то циклови/прстенови датог система). То нас доводи до појма локалне ароматичности. Тема овог рада је један од најчешће примењених индекса локалне ароматичности, а то је НИКС (NICS = Nucleus Independent Chemical Shift). Овај рад се добрим делом ослања на и подудара са радом⁷ написаним на енглеском језику, који је недавно припремљен поводом 25 година од увођења овог индекса. Поменути рад представља делом и лични осврт аутора, од којих су неки били директно укључени у развој и прве примене индекса НИКС.⁶

КАКО ЈЕ УВЕДЕН НИКС

Као што је већ у уводном делу овог рада наведено, једна од манифестација ароматичности су специфичне магнетне особине посматраног молекула. Поменути магнетне особине се, између осталог, могу видети у НМР спектру молекула. Поред тога што се могу експериментално мерити, сигнали из НМР спектра се могу и теоријски предвидети, тј. израчунати. Без улажења у детаље, треба рећи да постоји више теоријских метода за рачунање НМР сигнала. Поменућемо само ГИАО (GIAO= Gauge-Independent Atomic Orbital) методу јер се помоћу ње најчешће рачуна НИКС индекс. Магнетни аспекти ароматичности се објашњавају помоћу модела магнетно индукованих струја, које настају као последица усмереног кретања електрона када се молекула нађе под утицајем спољашњег магнетног поља.⁸ Научници су пробали да дају одговор како доћи до информације о природи магнетно индукованих струја у молекулу. Најпре је било предложено да се на место у коме желимо да испитамо магнетно индуковане струје у датом молекулу поставимо Li^+ јон⁹ или атом He^{10-12} и за њих израчунамо НМР сигнале. Проблем код овог приступа је што оба ова језгра остварују интеракцију са системом који се испитује, тако да се не могу сматрати добром мером ароматичности.

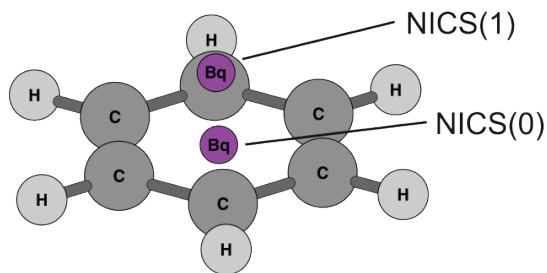
Шлејер је са својим сарадницима 1996. године¹³ представио НИКС индекс који је решио претходно поменути проблем. NICS је скраћеница од Nucleus Independent Chemical Shift (хемијско померање независно од језгра), али и игра речи јер на немачком реч „никс“ значи: *нишита*. Занимљиво је поменути да је Шлејер био хемичар немачког порекла и да је у време када је уведен НИКС радио баш у Немачкој, да би касније каријеру наставио у Америци. Основна идеја индекса НИКС је да се хемијско померање израчуна за изабрану тачку у молекулу, која не мора да се поклапа са положајем било ког атомског језгра. Наиме, ако хемијско померање рачунамо у

тачки у којој је атомско језгро, тачност тог рачуна можемо проверити поређењем са експериментално одређеним НМР хемијским померањем тог језгра. Ако хемијско померање рачунамо ван положаја језгра онда добијамо НИКС. Један од недостатак овог приступа је што се хемијска померања израчуната ван положаја атомских језгара не могу мерити експериментално, па се самим тим и тачност НИКС индекса не може проверити. Најчешће примењивана метода за рачунање НИКС индекса је ГИАО метода. Да бисмо у рачуну задали да рачунамо НИКС у некој тачки у простору, потребно је да у ту тачку поставимо тзв. „дух“ атом. У жаргону теоријских хемичара „дух“ атом (енг. ghost atom) или Vq атом, је атом без језгра и без електрона, тј. само тачка у простору. „Дух“ атом не остварује интеракцију са испитиваним системом, па се хемијска померања рачунају независно од језгра било где у молекулу.

КАКО СЕ РАЧУНА НИКС

Један од разлога што НИКС користе научници широм света је сигурно једноставност његовог рачунања и примене. НИКС је индекс ароматичности који је заснован на мерењу хемијског померања „дух“ атома. У већини квантно-хемијских програма за рачунање НМР сигнала „дух“ атома има ознаку Vq . Овај атом се обично постави у центар испитиваног прстена (овако се добија тзв. NICS(0)), али и 1\AA изнад центра испитиваног прстена (NICS(1)). Опште је прехваћено да вредност NICS(1) индекса пре свега потиче од ефеката π електрона, за разлику од NICS(0), који је добрим делом одређен утицајем σ електрона. Дакле, неопходне су само координате испитиваног система, и координате „дух“ атома који се смештају у изабране позиције. Ако желимо да „дух“ атом сместимо у центар неког прстена, координате „дух“ атома се могу израчунати као средња вредност координата свих атома који граде дати прстен. Затим се једним прорачуном у одговарајућем софтверу задаје рачунање хемијских померања НМР спектра. Већина квантно-хемијских програма подржава овај тип рачуна, што је сигурно било од великог значаја за брзу експанзију употребе индекса НИКС. Тако на пример, у програмском пакету Гаусијан (Gaussian)¹⁴ треба задати координате „дух“ атома и додати кључну реч $\text{NMR}=\text{GIAO}$. Бензен са два „дух“ атома помоћу којих се добијају NICS(0) и NICS(1) вредности приказан је на слици 1.

Тумачење добијених резултата је лако. Негативне вредности НИКС-а указују на ароматичан систем, док позитивне вредности указују на антиароматичан систем. Као пример наводимо вредности НИКС-а за бензен и циклобутadiен изра-



Слика 1. Бензен са положајима два „дух“ (Bq) атома. Један „дух“ атом је у центру прстена и служи за рачунање NICS(0), а други Bq атом је 1Å изнад центра испитиваног прстена и служи за рачунање NICS(1).

чунате на V3LYP/6-31Г нивоу теорије (слика 2). Као начин приказа добијених НИКС може се користити Шлејерова палета боја. Ако је кружница црвене боје реч је о ароматичном систему, а антиароматичном ако је кружница зелене боје. Ако је кружница мала, вредности су између -5 и 5, онда је систем неароматичан. На основу израчунатих вредности НИКС-а можемо закључити да је бензен ароматичан систем, а циклобутатиен антиароматичан.

Могућности које пружа рачунање НИКС-а су многобројне. Идеја коју су дали Клод и Клајнпјетер¹⁵⁻¹⁷ (Klod and Kleinpeter) је да се НИКС рачуна у великом броју тачака око молекула па да се на основу добијених вредности конструише изо-површина вредности хемијске заштите (iso-chemical-shielding surfaces – ICSS).¹⁸ Пример једне овакве мапе дат је на слици 3. Један од аналогних, широко распрострањених приступа је тзв. НИКС-скен (NICS-scan) метода,¹⁹ у којој се НИКС рачуна за низ тачака дуж правца погодне изабране осе. Илустративан пример је приказан на слици 4.

Још једна од предности у примени индекса НИКС је да се у случају планарних молекула може поделити на доприносе које долазе од π и σ електрона. Постоји више метода помоћу којих се може разложити утицај σ и π орбитала на вредност НИКС индекса. Најзаступљенија је метода засно-

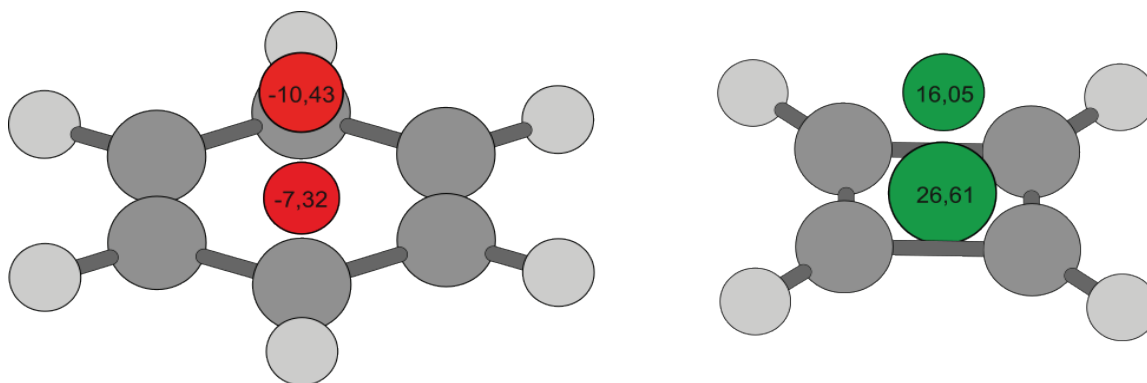
вана на NBO (natural bond orbitals) анализи.²⁰

Раније смо рекли да је НИКС хемијско померање израчунато у некој тачки. Хемијска померања су по природи тензори (векторска величина која има три компоненте (x, y, z) за сваку од три компоненте (x, y, z) правца спољашњег магнетног поља; овакав тензор има 9 компоненти). Тако, препоручено је да је NICSzz компонента боља мера магнетно индукованих струја у молекулу, па самим тим и боља мера ароматичности у односу на оригинално дефинисани индекс НИКС.

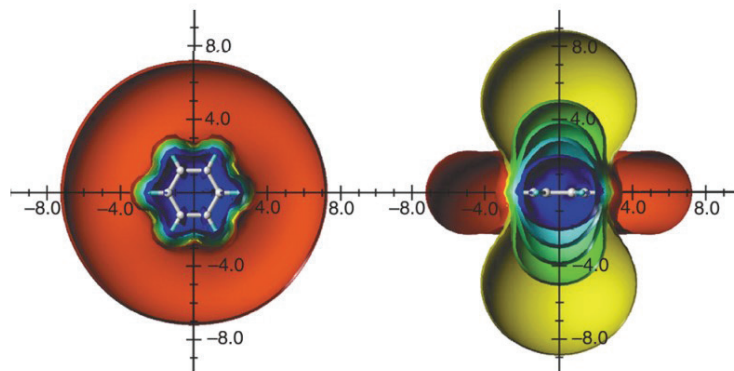
ГДЕ СЕ КОРИСТИ НИКС

Да је НИКС хемијска бонанца („златна жила“) може се видети на и основу броја цитата.²¹ Оригинални рад о НИКС-у²³ из 1996. године у августу 2021. године је цитиран 4500 пута, док је ревијални чланак⁶ који је Шлејер објавио 10 година касније, цитиран више од 2250 пута. Помоћу овог једноставног концепта можемо истражити природу сваког прстена у полицикличним системима, па је веома користан у разумевању електронске структуре фулерена, нанотуба или графена. НИКС индекс добро предвиђа Кларову слику ароматичних π секстета у полицикличним ароматичним угљоводонцима. Велике вредности НИКС индекса су само у оним прстеновима где су сви атоми угљеника део ароматичног секстета у свакој од Кларових структура, док су код прстенова који не садрже ароматичне секстете вредности НИКС-а мање.²² На овај начин шема Кларових секстета постала је јаснија.

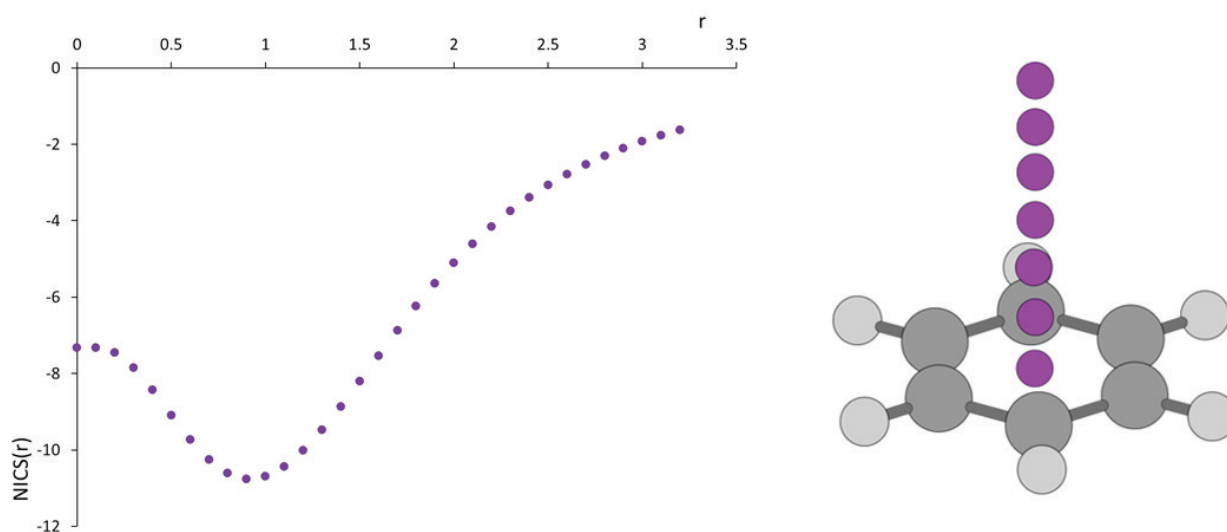
Ови примери лепо показују зашто је НИКС занимљив за теоријска истраживања, али је НИКС итекако примењив и у практичној хемији. НИКС има веома широку примену у органској²³⁻²⁵ и неорганској хемији,^{26,27} металним кластерима,^{5,28,29} угљеничним материјалима,³⁰ супрамолекулској хемији,^{31,32} хемији порфирина,^{33,34} хемији полимера.³⁵ Неки од многобројних примена НИКС-а у орган-



Слика 2. Израчунате вредности NICS(0) и NICS(1) за бензен и циклобутатиен. Вредности НИКС индекса су дате у истим јединицама у којим се изражавају хемијска померања (ppm).



Слика 3. Изо-површина вредности хемијске заштитеза бензен преузета из Реф¹⁵. Површина означена жуто је на 0,1 ppm, зелено на 0,5 ppm, плаво зелено на 1ppm, тиркизно на 2 ppm и плаво на 5 ppm, док је површина означена црвено на 0,1 ppm.



Слика 4. Илустративан пример НИКС-скена за бензен. На левој страни дат је график који показује како се вредности НИКС индекса мења са померањем Bq атома од центра бензеновог прстена ($r = 0.0$) дуж правца нормалног на молекулску раван. На десној страни приказан је положај Bq атома у којима је израчунат НИКС индекс.

ској хемији су испитивање механизма реакције са ароматичним прелазним стањима,^{6,36} Мобијус (Möbius),³⁷ Крег-Мобијус (Craig-Möbius) ароматичним системима,³⁸ хелатним системима,³⁹ металоароматичним системима.⁴⁰

НИКС је нашао бројне друге примене, као што је скорије показано у дизајну нових антифунглиних бензофуранона,⁴¹ или у моделовању антиоксидативног капацитета фенолних једињења.⁴²

УМЕСТО ЗАКЉУЧКА

Наравно, НИКС има и недостатака.⁴³ Иако се НИКС углавном добро слаже са другим критеријума ароматичности, као што су ароматска стабилизациона енергија (АСЕ), структурни^{44,45} и неки други магнетни критеријуми,⁴⁶ не треба га некритички примењивати.⁴⁷⁻⁴⁹ И сам Шлејер је са својим сарадницима у ревијалном чланку 2005.⁶ године предвидео да ће се јавити различита ограничења НИКС-а.

Поставља се питање шта можемо очекивати у наредних 25 година. Реално је очекивати да

ће НИКС остати једно од главних оружја у испитивању ароматичности. Поред свих ограничења и недостатака, НИКС ће свакако бити један од најлакших начина за испитивање ароматичности у односу на друге критеријуме ароматичности. Могуће је очекивати и многе друге примене, попут оних у развоју нових лекова и нових материјала.

Abstract

25 YEARS OF NICS

Sladana ĐORĐEVIĆ¹, Slavko RADENKOVIĆ¹,
Ralph PUCHTA², Haijun JIAO³, Nico J. R. VAN EIKE-
MA HOMMES²

¹Faculty of Science, University of Kragujevac, Serbia

²University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen,
Germany

³Leibniz-Institut für Katalyse, Rostock, Germany

NICS (Nucleus Independent Chemical Shift) is one of the most employed aromaticity indices. The

enormous popularity of this aromaticity descriptor comes from the simplicity of NICS calculation and its wide interpretative capabilities. This paper describes how the NICS can be calculated and how obtained results can be further analyzed. During a 25 year-long history the NICS found numerous applications, which, together with its shortcomings, were outlined here.

ЛИТЕРАТУРА

- M. Miličić, S. Zarić, *Hem. Pregl.* **49** (2008) 87–91.
- M. Miličić, S. Zarić, *Hem. Pregl.* **49** (2008) 131–137.
- M. Miličić, S. Zarić, *Hem. Pregl.* **49** (2008) 110–115.
- M. Faraday, *Philos. Trans. R. Soc. London* **115** (1825) 440–466.
- A. I. Boldyrev, L.-S. Wang, *Chem. Rev.* **105** (2005) 3716–3757.
- Z. Chen, C. S. Wannere, C. Corminboeuf, R. Puchta, P. von R. Schleyer, *Chem. Rev.* **105** (2005) 3842–3888.
- R. Puchta, S. Đorđević, S. Radenković, H. Jiao, N. J. R. van E. Hommes, *J. Serbian Chem. Soc.* - послато.
- D. Sundholm, M. Dimitrova, R. J. F. Berger, *Chem. Commun.* **57** (2021) 12362–12378.
- H. Jiao, P. von R. Schleyer, Y. Mo, M. A. McAllister, T. T. Tidwell, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 7075–7083.
- M. Saunders, H. A. Jiménez-Vázquez, R. J. Cross, S. Mroczkowski, D. I. Freedberg, F. A. L. Anet, *Nature* **367** (1994) 256–258.
- M. Buehl, W. Thiel, H. Jiao, P. v. R. Schleyer, M. Saunders, F. A. L. Anet, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 6005–6006.
- M. Bühl, A. Hirsch, *Chem. Rev.* **101** (2001) 1153–1184.
- P. von R. Schleyer, C. Maerker, A. Dransfeld, H. Jiao, N. J. R. van Eikema Hommes, *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 6317–6318.
- 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, et al., *Gaussian Inc., Wallingford CT* (2009).
- S. Klod, E. Kleinpeter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (2001) 1893–1898.
- S. Klod, A. Koch, E. Kleinpeter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (2002) 1506–1509.
- E. Kleinpeter, S. Klod, *J. Mol. Struct.* **704** (2004) 79–82.
- E. F. Kleinpeter, A. Koch, *ARKIVOC* **2012** (2011) 94–108.
- A. Stanger, *J. Org. Chem.* **71** (2006) 883–893.
- J. A. Bohmann, F. Weinhold, T. C. Farrar, *J. Chem. Phys.* **107** (1997) 1173–1184.
- Novembar 2021. Web of Science
- D. Moran, F. Stahl, H. F. Bettinger, H. F. Schaefer, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 6746–6752.
- S. Radenković, I. Gutman, P. Bultinck, *J. Phys. Chem. A* **116** (2012) 9421–9430.
- S. Radenković, J. Kojić, J. Petronijević, M. Antić, *J. Phys. Chem. A* **118** (2014) 11591–11601.
- M. Antić, B. Furtula, S. Radenković, *J. Phys. Chem. A* **121** (2017) 3616–3626.
- S. Radenković, M. Antić, N. D. Savić, B. Đ. Glišić, *New J. Chem.* **41** (2017) 12407–12415.
- R. Puchta, B. Neumüller, K. Dehnicke, *Z. Anorg. Und Allg. Chemie* **635** (2009) 1196–1199.
- S. Radenković, P. Bultinck, *J. Phys. Chem. A* **115** (2011) 12493–12502.
- S. Đorđević, S. Radenković, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **21** (2019) 7105–7114.
- M. M. Hossain, M. S. Mirzaei, S. V Lindeman, S. Mirzaei, R. Rathore, *Org. Chem. Front.* **8** (2021) 2393–2401.
- D. Ćočić, R. Puchta, R. vanEldik, *J. Coord. Chem.* **73** (2020) 2602–2612.
- R. Puchta, R. van Eldik, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007** (2007) 1120–1127.
- I. Casademont-Reig, R. Guerrero-Avilés, E. Ramos-Cordoba, M. Torrent-Sucarrat, E. Matito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **60** (2021) 24080–24088.
- J. Y. M. Chan, Y. Okada, T. Kawata, N. Kobayashi, D. K. P. Ng, *Org. Lett.* **23** (2021) 5942–5946.
- M. Y. Borzehandani, E. Abdulmalek, M. B. Abdul Rahman, M. A. M. Latif, *Polymers (Basel)*. **13** (2021).
- H. Jiao, P. von Ragué Schleyer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1994) 407–410.
- M. Mauksch, V. Gogonea, H. Jiao, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **37** (1998) 2395–2397.
- Z. Huang, Y. Zhang, W.-X. Zhang, J. Wei, S. Ye, Z. Xi, *Nat. Commun.* **12** (2021) 1319.
- M. K. Milčić, B. D. Ostojić, S. D. Zarić, *Inorg. Chem.* **46** (2007) 7109–7114.
- M. Mauksch, S. B. Tsogoeva, *Chem. – A Eur. J.* **16** (2010) 7843–7851.
- M. D. Zermeño-Macías, M. M. González-Chávez, F. Méndez, A. Richaud, R. González-Chávez, L. E. Ojeda-Fuentes, P. D. Niño-Moreno, R. Martínez, *Mol.* **26** (2021).
- S. Jeremić, S. Radenković, M. Filipović, M. Antić, A. Amić, Z. Marković, *J. Mol. Graph. Model.* **72** (2017) 240–245.
- P. Lazzeretti, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **6** (2004) 217–223.
- P. von Ragué Schleyer, H. Jiao, B. Goldfuss, P. K. Freeman, *Angew. Chem. Int. Ed. English* **34** (1995) 337–340.
- L. Nyulászi, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **121** (1999) 6872–6875.
- S. Radenković, S. Đorđević, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **23** (2021) 11240–11250.
- A. Stanger, *European J. Org. Chem.* **2020** (2020) 3120–3127.
- R. Gershoni-Poranne, A. Stanger, *Chem. Soc. Rev.* **44** (2015) 6597–6615.
- M. Solà, F. Feixas, J. O. C. Jiménez-Halla, E. Matito, J. Poater, *Symmetry* **2** (2010).