

Отчёт о проделанной работе с использованием оборудования ИВЦ НГУ

1. Темы работы

«Каталитические системы для окислительной функционализации сложных органических субстратов: взаимосвязь между реакционной способностью активных частиц и хемо- и региоселективностью окисления». (Грант РФФИ 22-13-00225)

2. Состав коллектива

1. Брылякова Анна Александровна, к.х.н., н.с. ЛСиИИМ ФЕН НГУ и н.с. ИК СО РАН.
abryliakova@yandex.ru
2. Талзи Евгений Павлович, д.х.н., проф. кафедры катализа и адсорбции ФЕН НГУ, г.н.с. ИК СО РАН
4. Лякин Олег Юрьевич, к.х.н., с.н.с. ИК СО РАН
5. Зима Александра Михайловна, к.х.н., ст. преп. кафедры физической химии ФЕН НГУ, н.с. ИК СО РАН
6. Антонов Артем Артемович, к.х.н., ст. преп. кафедры физической химии ФЕН НГУ, н.с. ИК СО РАН
7. Сошников Игорь Евгеньевич, к.х.н., ст. преп. кафедры физической химии ФЕН НГУ, с.н.с. ИК СО РАН,
8. Бабушкин Дмитрий Эдуардович, к.х.н., с.н.с. ИК СО РАН
9. Шерстюк Варвара Аркадьевна, аспирант кафедры физической химии ФЕН НГУ, м.н.с. ИК СО РАН
10. Шашков Михаил Вадимович, ст. преп. ФЕН НГУ, в.н.с. ИК СО РАН

3. Финансовая поддержка

Грант РФФИ 22-13-00225 (2022-2024). «Каталитические системы для окислительной функционализации сложных органических субстратов: взаимосвязь между реакционной способностью активных частиц и хемо- и региоселективностью окисления». Руководитель – д.х.н., проф. Е. П. Талзи.

4. Научное содержание работы:

Постановка задачи

В последние годы β -фторированные спирты находят всё более широкое применение в качестве растворителей в реакциях прямого гидроксирования алифатических С–Н связей, катализируемых биоинспирированными комплексами Fe, Mn, Ni и Pd. Однако прямые экспериментальные данные о влиянии фторированных спиртов на реакционную способность ключевых высоковалентных оксо-интермедиатов переходных металлов до настоящего времени отсутствовали. Настоящая работа направлена на установление влияния фторированных спиртов (2,2,2-трифторэтанола, ТФЭ, и 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанола, ГФИП) на собственную реакционную способность ключевых интермедиатов окисления в реакциях с субстратами, содержащими алифатические С–Н связи.

Современное состояние проблемы (на момент начала работы)

Селективная окислительная функционализация неактивированных алифатических С–Н связей в простых и, особенно, в сложных молекулярных мишенях, включая биологически активные и лекарственные молекулы, остаётся одной из труднейших задач синтетической химии [1–3]. В последние десятилетия её решение во многом опирается на биомиметический подход, моделирующий каталитическую активность природных металлоферментов синтетическими комплексами переходных металлов [4,5]. Среди них особое место занимают негемовые биоинспирированные комплексы железа, востребованные как в синтетическом, так и в механистическом аспектах [6,7].

Ключевой проблемой при разработке таких каталитических систем является селективность. В частности, образующиеся при гидроксировании вторичных (2°) C–H групп вторичные спирты, как правило, окисляются легче исходного субстрата, что приводит к преимущественному образованию кетонов. Для решения этой проблемы Company, Bietti и Costas с соавторами предложили подход «обращения полярности» (polarity reversal): замена ацетонитрила на льюисовски кислые спирты—доноры водородной связи (ТФЭ или ГФИП) существенно повышает селективность гидроксирования 2° C–H групп каталитическими системами $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{PDP})/\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$ и $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{PDP})/\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$ за счёт водородного связывания фторированного спирта с образующимся вторичным спиртом [8]. Позднее теми же авторами был предложен дополняющий подход «усиления полярности» (polarity enhancement), повышающий селективность удалённого $\text{C}(\text{sp}^3)$ –H окисления катализатором $\text{Mn}(\text{TIPSMCP})$ в среде поли- β -фторированных спиртов [9].

В отличие от перечисленных работ, в которых эффект фторированных спиртов связывался с их взаимодействием с субстратом или продуктом реакции, настоящее исследование было сосредоточено на установлении влияния фторированных спиртов на собственную реакционную способность активных высоковалентных металл-оксо частиц в отношении алифатических субстратов. Ранее было показано, что поли- β -фторированные спирты способствуют некаталитическому гидроксированию $\text{C}(\text{sp}^3)$ –H связей надкислотами и активируют пероксид водорода в реакциях электрофильного эпоксидирования [10–12], однако их влияние на реакционную способность высоковалентных металл-оксо частиц систематически не изучалось. Для Mn-систем такое изучение затруднено, поскольку соответствующие частицы $(\text{L})\text{Mn}^{\text{V}}=\text{O}$ экспериментально не наблюдались, что делает невозможным сопоставление результатов расчётов с экспериментом [13]. Напротив, негемовые Fe-системы позволяют напрямую наблюдать ключевые интермедиаты $(\text{L})\text{Fe}^{\text{V}}=\text{O}$ спектроскопическими методами, прежде всего методом ЭПР [14]. Так, каталитические системы комплекс $\text{Fe}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$ дают характеристичные спектры ЭПР низкоспинового ($S = 1/2$) оксо-комплекса железа(V) [15,16], которые, как было установлено, обладают различной реакционной способностью и региоселективностью в реакциях окисления C–H связей [16]. Это создаёт уникальную возможность прямого ЭПР-мониторинга реакционной способности оксо-комплексов Fe(V) по отношению к органическим субстратам [17].

Цитируемые источники:

1. White M. C. Adding Aliphatic C–H Bond Oxidations to Synthesis. *Science* **2012**, 335, 807–809.
2. Talsi E. P.; Bryliakov K. P. Chemo- and Stereoselective C–H Oxidations and Epoxidations/*cis*-Dihydroxylations with H_2O_2 , Catalyzed by Non-Heme Iron and Manganese Complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, 256, 1418–1434.
3. Bryliakov K. P. Transition Metal-Catalyzed Direct Stereoselective Oxygenations of $\text{C}(\text{sp}^3)$ –H Groups. *ACS Catal.* **2023**, 13, 10770–10795.
4. Vicens L.; Olivo G.; Costas M. Rational Design of Bioinspired Catalysts for Selective Oxidations. *ACS Catal.* **2020**, 15, 8611–8631.
5. Costas M. Site and Enantioselective Aliphatic C–H Oxidation with Bioinspired Chiral Complexes. *Chem. Rec.* **2021**, 21, 4000–4014.
6. Chen M. S.; White M. C. Combined Effects on Selectivity in Fe-Catalyzed Methylene Oxidation. *Science* **2010**, 327, 566–571.
7. Lyakin O. Y.; Bryliakov K. P.; Talsi E. P. Non-heme Oxoiron(V) Intermediates in Chemo-, Regio- and Stereoselective Oxidation of Organic Substrates. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 384, 126–139.
8. Dantignana V.; Milan M.; Cussó O.; Company A.; Bietti M.; Costas M. Chemoselective Aliphatic C–H Bond Oxidation Enabled by Polarity Reversal. *ACS Cent. Sci.* **2017**, 3, 1350–1358.
9. Sisti S.; Galeotti M.; Scarchilli F.; Salamone M.; Costas M.; Bietti M. Highly Selective $\text{C}(\text{sp}^3)$ –H Bond Oxygenation at Remote Methylenic Sites Enabled by Polarity Enhancement. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 22086–22096.

10. Maciuk S.; Wood S. H.; Patel V. K.; Shapland P. D. P.; Tomkinson N. C. O. Peracid Oxidation of Unactivated sp³ C–H Bonds: An Important Solvent Effect. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202204007.
11. Neimann K.; Neumann R. Electrophilic Activation of Hydrogen Peroxide: Selective Oxidation Reactions in Perfluorinated Alcohol Solvents. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2861–2863.
12. Berkessel A.; Adrio J. A. Dramatic Acceleration of Olefin Epoxidation in Fluorinated Alcohols: Activation of Hydrogen Peroxide by Multiple H-Bond Networks. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13412–13420.
13. Chen J.; Song W.; Yao J.; Wu Z.; Lee Y.-M.; Wang Y.; Nam W.; Wang B. Hydrogen Bonding-Assisted and Nonheme Manganese-Catalyzed Remote Hydroxylation of C–H Bonds in Nitrogen-Containing Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 5456–5466.
14. Lyakin O. Y.; Bryliakov K. P.; Britovsek G. J. P.; Talsi E. P. EPR Spectroscopic Trapping of the Active Species of Nonheme Iron-Catalyzed Oxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10798–10799.
15. Zima A. M.; Lyakin O. Y.; Bryliakov K. P.; Talsi E. P. High-Spin and Low-Spin Perferryl Intermediates in Fe(PDP)-Catalyzed Epoxidations. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 5345–5352.
16. Zima A. M.; Lyakin O. Y.; Bryliakova A. A.; Babushkin D. E.; Bryliakov K. P.; Talsi E. P. Reactivity vs. Selectivity of Biomimetic Catalyst Systems of Fe(PDP) Family through the Nature and Spin State of the Active Iron-Oxygen Species. *Chem. Rec.* **2022**, *22*, e202100334.
17. Zima A. M.; Lyakin O. Y.; Bryliakova A. A.; Babushkin D. E.; Bryliakov K. P.; Talsi E. P. Effect of Brønsted Acid on the Reactivity of the Oxoiron(V) Intermediates in C–H and C=C Oxidation Reactions. *Catalysts* **2022**, *12*, 949.

Подробное описание работы, включая используемые алгоритмы

Оптимизация геометрии и расчёт частот колебаний интермедиатов на основе железа в различных спиновых состояниях проводились в рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием обменно-корреляционного функционала B3LYP [1] и эмпирической поправки Гримме на дисперсионное взаимодействие с демпфированием по схеме Бекке–Джонсона D3(BJ) [2,3] в программном комплексе GAUSSIAN 16 [4]. Для атома железа применялся базисный набор def2-TZVPP Альрихса [5], для остальных атомов — базисный набор Попла 6-311G(d,p) [6]. Эффекты сольватации учитывались в рамках модели поляризуемого континуума (PCM) [7,8], реализованной в GAUSSIAN 16. Стационарные точки и переходные состояния идентифицировались по результатам анализа частот колебаний — по отсутствию мнимых частот и по наличию единственной мнимой частоты соответственно. Поиск точек минимума энергии пересечения поверхностей потенциальной энергии разной мультиплетности (МЕСР) выполнялся с помощью скрипта EasyМЕСР [9].

Список литературы к подразделу:

1. Perdew J. P.; Chevary J. A.; Vosko S. H.; Jackson K. A.; Pederson M. R.; Singh D. J.; Fiolhais C. Atoms, Molecules, Solids, and Surfaces: Applications of the Generalized Gradient Approximation for Exchange and Correlation. *Phys. Rev. B* **1992**, *46*, 6671.
2. Grimme S.; Antony J.; Ehrlich S.; Krieg H. A Consistent and Accurate *ab initio* Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H–Pu. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
3. Grimme S.; Ehrlich S.; Goerigk L. Effect of the Damping Function in Dispersion Corrected Density Functional Theory. *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456–1465.
4. Frisch M. J.; Trucks G. W.; Schlegel H. B.; Scuseria G. E.; Robb M. A.; Cheeseman J. R. et al. *Gaussian 16, Revision C.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2019.
5. Weigend F.; Ahlrichs R. Balanced Basis Sets of Split Valence, Triple Zeta Valence and Quadruple Zeta Valence Quality for H to Rn: Design and Assessment of Accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297–3305.
6. Krishnan R.; Binkley J. S.; Seeger R.; Pople J. A. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XX. A Basis Set for Correlated Wave Functions. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650–654.

- Miertuš S.; Scrocco E.; Tomasi J. Electrostatic Interaction of a Solute with a Continuum. A Direct Utilization of *ab initio* Molecular Potentials for the Prevision of Solvent Effects. *Chem. Phys.* **1981**, 55, 117–129.
- Pascual-Ahuir J. L.; Silla E.; Tuñón I. GEPOL: An Improved Description of Molecular Surfaces. 3. A New Algorithm for the Computation of a Solvent-Excluding Surface. *J. Comput. Chem.* **1994**, 15, 1127–1138.
- Rodríguez-Guerra Pedregal J.; Funes-Ardoiz I.; Maseras F. EasyMECP: Quick Setup of MECP Calculations with Gaussian. 2018. <https://github.com/jaimergp/easymecp> (дата обращения 01.09.2025).

Полученные результаты

На вычислительных ресурсах ИВЦ НГУ методом DFT (программный комплекс Gaussian 16) на уровне теории B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVPP были рассчитаны геометрия и электронное строение высоковалентных комплексов железа — ключевых интермедиатов биомиметической селективной окислительной функционализации алифатических C–H связей сложных органических соединений. Построены профили поверхностей потенциальной энергии (ППЭ) реакции селективного гидроксирования модельного субстрата — метилциклопентана (mcp) — по третичному (3°) C–H положению активной частицей **1a**. Расчёты выявили две близко лежащие ППЭ — дублетную ($S = 1/2$) и квартетную ($S = 3/2$), причём предсказанное для высокоспинового состояния значение свободной энергии Гиббса на 0.4 ккал/моль выше, чем для низкоспинового, что качественно согласуется с экспериментально наблюдаемым спектром ЭПР интермедиата **1a ($S = 1/2$). Рассчитанные длины связей Fe=O (1.63–1.64 Å) согласуются с величинами, полученными ранее методом EXAFS для реакционноспособных негемовых Fe^V=O комплексов. Соответствующие ППЭ приведены на Рис. 1.**

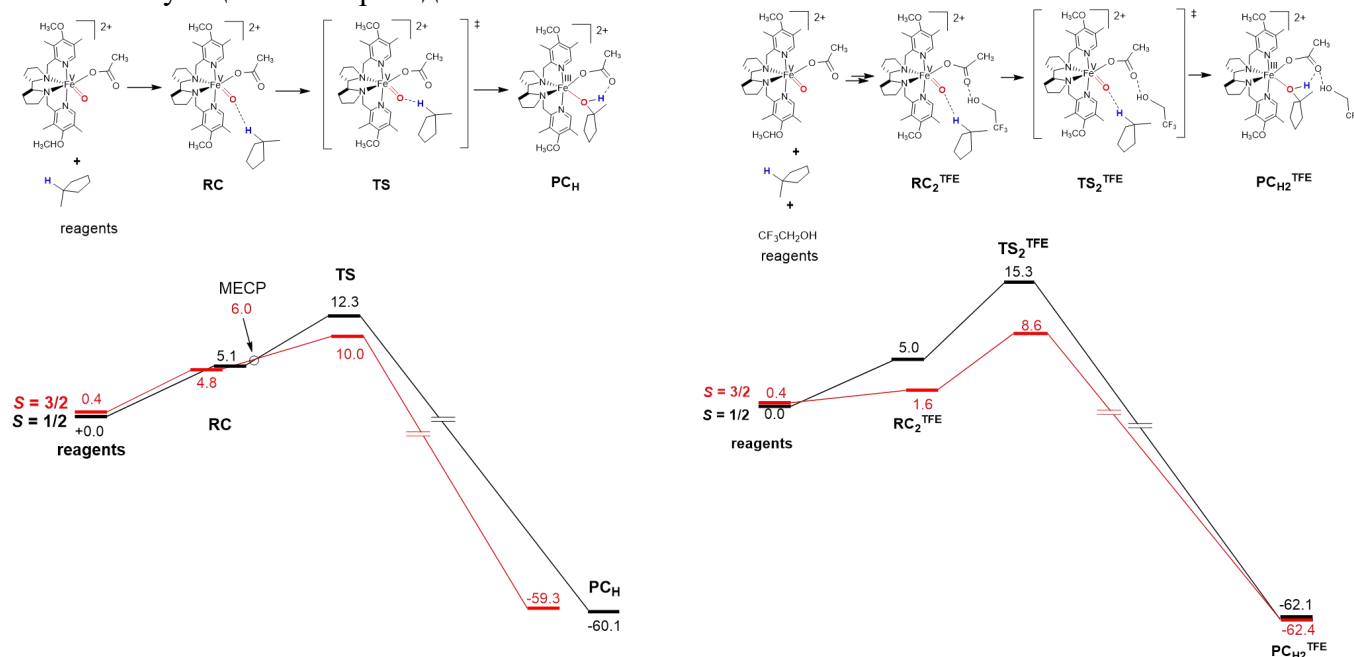


Рисунок 1. Дублетные (чёрным) и квартетные (красным) ППЭ (приведены значения свободной энергии Гиббса, ккал/моль) для реакции гидроксирования метилциклопентана по 3° C–H положению активной частицей [(PDP*)Fe^V=O(OAc)]²⁺ (**1a**) в отсутствие (слева) и в присутствии (справа) молекулы 2,2,2-трифторэтанола в среде трифторэтанола.

Полученные результаты позволяют заключить, что межмолекулярный отрыв атома водорода C–H связи протекает преимущественно по квартетной ППЭ и характеризуется энергией активации 10.0 ккал/моль, тогда как для дублетной ППЭ соответствующий барьер заметно выше (12.3 ккал/моль) (Рис. 1, слева). С учётом возможности

интеркомбинационного перехода при движении от реагентов ($S = 1/2$) к переходному состоянию ($S = 3/2$) — точка минимума энергии пересечения (МЕСР) локализована при 6.0 ккал/моль — эффективная энергия активации стадии отрыва атома Н составляет 10.0 ккал/моль. Близость дублетной и квартетной ППЭ свидетельствует о вовлечении в реакцию двух ППЭ разной мультиплетности (two-state reactivity), характерном для процессов активации С–Н связей комплексами 3d-переходных металлов. Отрыв атома Н и последующее повторное связывание (rebound) атома углерода с гидроксильной группой протекают согласованно (концертно), без образования стабильных промежуточных состояний. Анализ распределения спиновой и зарядовой плотности вдоль координаты реакции показал, что на дублетной ППЭ процесс ближе к асинхронному гидричному переносу (перенос Н с последующим переносом электрона), тогда как на квартетной ППЭ он отвечает классическому механизму отрыва атома водорода (НАТ).

Далее на ресурсах ИВЦ было исследовано влияние молекулы ТФЭ на окисление модельного субстрата *тср* интермедиатом **1a**. Рассмотрены два способа координации ТФЭ к активной частице. Показано, что водородное связывание гидроксильного протона ТФЭ с мостиковым атомом кислорода ацетатного лиганда $[(L)Fe^V(O)(OC(O)CH_3)]^{2+}$ повышает барьер отрыва атома Н на обеих ППЭ. Напротив, водородное связывание ТФЭ с карбонильным атомом кислорода ацетата стабилизирует квартетный реакционный комплекс и понижает соответствующий барьер отрыва атома Н до 8.6 ккал/моль (против 10.0 ккал/моль в отсутствие ТФЭ) (Рис. 1, справа). Анализ оптимизированной структуры переходного состояния выявил его более «ранний» (реагентоподобный) характер в присутствии ТФЭ, что отвечает повышению электрофильности активной перферрильной частицы при координации фторированного спирта. Тем самым впервые получено теоретическое обоснование экспериментально наблюдаемого роста констант скорости реакций **1a** с алифатическими субстратами и снижения 3°-региоселективности окисления в присутствии ТФЭ и ГФИП.

Следует особо подчеркнуть приоритетный характер выполненных расчётов: насколько нам известно, настоящая работа является первой, в которой промотирующий эффект поли- β -фторированных растворителей на реакционную способность высоковалентных металл-оксо частиц в биоинспирированных реакциях гидроксирования С–Н связей не только количественно охарактеризован экспериментально (в терминах кажущихся бимолекулярных констант скорости), но и получил последовательное молекулярно-механистическое обоснование на основе DFT-расчётов. Около 50 % всех квантово-химических расчётов по данной работе выполнено на вычислительных ресурсах ИВЦ НГУ, что определило ключевой вклад кластера в достижение основного результата исследования.

Таким образом, по результатам работы установлено, что: (1) окисление 3° С–Н связи метилциклопентана интермедиатом **1a** в ацетонитриле протекает преимущественно на квартетной ППЭ с эффективным барьером 10.0 ккал/моль и реализацией двухспиновой реакционной способности; (2) водородное связывание молекулы фторированного спирта (ТФЭ) с карбонильным кислородом координированного ацетата понижает барьер отрыва атома Н до 8.6 ккал/моль за счёт повышения электрофильности перферрильной частицы; (3) предсказанное понижение барьера согласуется с экспериментально установленными ростом реакционной способности и снижением 3°-региоселективности окисления в среде фторированных спиртов.

Эффект от использования кластера в достижении целей работы

На кластере проведено около 50% DFT расчётов по данной работе; таким образом, вклад использования кластера в работе является значительным.

Публикации, содержащие результаты работы:

1. Zima A.M., Lyakin O.Y., Bryliakova A.A., Bryliakov K.P., Talsi E.P. Effect of Fluorinated Alcohols on the Reactivity and Selectivity of the Oxoiron(V) Intermediates in C(sp³)-H Oxidations. *Inorg. Chem.* **2026**, *65*, 2631–2644. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.5c05812
Q1 WoS/Scopus, IF = 4.7
2. Bryliakov K.P. Regio- and Stereoselective Bioinspired C(sp³)-H Heterofunctionalizations: Recent Advances. В сборнике тезисов International Academic Symposium on Selective Oxidation, р. 17-18, Jinan, 23-26 October, 2024.
<https://www.chem.sdu.edu.cn/info/1069/21227.htm> (Пленарный доклад).

Аннотация

Методами ЭПР-спектроскопии и квантовой химии (DFT) впервые количественно установлен и теоретически обоснован промотирующий эффект β -фторированных спиртов на собственную реакционную способность ключевых перферрильных интермедиатов Fe^V=O в биоинспирированном окислении алифатических C–H связей. На вычислительных ресурсах ИВЦ НГУ на уровне теории B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVPP рассчитаны геометрия, электронное строение и полные профили поверхностей потенциальной энергии реакции гидроксирования модельного субстрата — метилциклопентана. Показано, что добавки доноров водородной связи — β -фторированных спиртов (2,2,2-трифторэтанола) — за счёт внешнесферной координации к активной частице понижают энергию активации лимитирующей стадии отрыва атома водорода с 10.0 до 8.6 ккал/моль, повышая электрофильность перферрильного интермедиата. Этот результат напрямую объясняет наблюдаемые в эксперименте ускорение окисления и изменение селективности в среде фторированных спиртов и открывает путь к рациональному управлению реакционной способностью негемовых железо-кислородных окислителей.