

# Изучение особенностей пространственного строения и спектральных свойств полигетероатомных производных природных монотерпенов с использованием квантово-химических расчётов

## Состав коллектива

Ткачев Алексей Васильевич — профессор кафедры органической химии ФЕН НГУ/заведующий Лабораторией терпеновых соединений НИОХ СО РАН, доктор химических наук, профессор ([atkachev@nioch.nsc.ru](mailto:atkachev@nioch.nsc.ru))

## Постановка задачи

Высокая конформационная подвижность производных терпенов приводит к возникновению особых сложностей при установлении пространственного строения молекул на основе анализа данных молекулярной спектроскопии. Причиной возникающих осложнений является конформационная неоднородность большинства производных и низкие барьеры взаимопревращений конформационных изомеров, что делает невозможным наблюдение и изучение отдельных форм молекул. Неизбежным следствием является необходимость выполнения молекулярного моделирования путём расчёта геометрии взаимопревращающихся форм и оценки их спектральных характеристик.

## Современное состояние проблемы

Описанная проблема общеизвестна и решается с использованием современных адекватных расчётных методов квантовой химии.

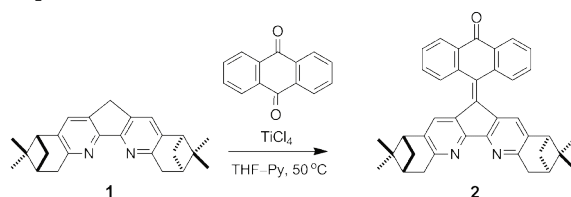
## Подробное описание работы, включая используемые алгоритмы

Квантово-химические расчёты (оптимизация геометрии и расчёт спектральных характеристик) выполнялись методом функционала плотности (DFT) с использованием функционалов PBE0 или CAM-B3LYP или M06 в базисах def2-SVP, def2-TZVP, def2-TZVPP, aug-cc-pVTZ, aug-cc-pVTZ-J или LANL2TZ(f) с использованием программного пакета ORCA<sup>1</sup>.

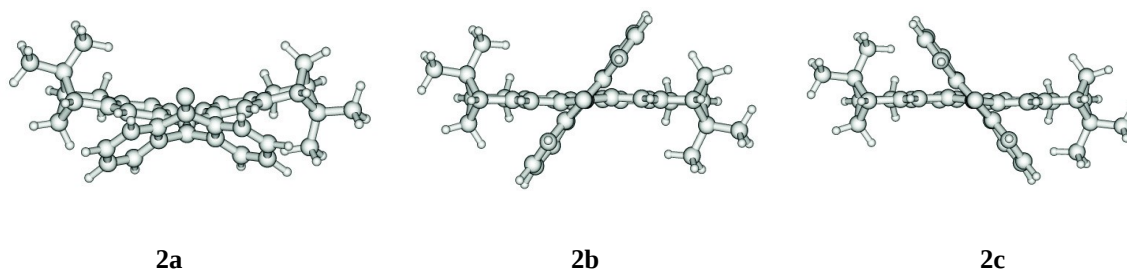
## Научное содержание работы

### 1. Необычная окраска продукта конденсации дипинодиазафлуорена с антрахиноном

При конденсации дипинодиазафлуорена **1** с антрахиноном получится соединение **2**, которое в твёрдой фазе представляет собой оранжево-жёлтые кристаллы, которые при растворении в хлороформе дают пурпурный раствор с максимум поглощения при  $\lambda_{\text{max}} = 530$  нм в электронном спектре. Объяснение этому феномену дано по результатам квантово-химических расчётов [1].

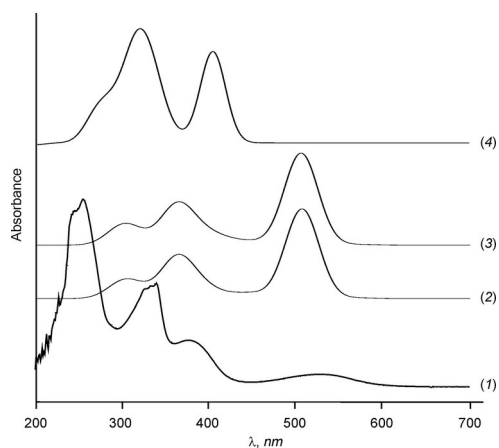


По данным расчётов (DFT, CAM-B3LYP/def2-TZVP) существует 3 стабильных конформации продукта **2**, формы **2a**, **2b** и **2c**:



1 Neese, F. *The ORCA program system*. *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* **2012**, 2, 73–78.

Расчёт теплот образования в растворе хлороформа даёт разную заселённость этих форм при комнатной температуре: **2a** (19%), **2b** (21%) и **2c** (60%). Оценка вида электронных спектров поглощения показывает, что спектры складчатой формы **2a** и твист-форм **2b,c** должны сильно отличаться. Если для складчатой формы **2a** максимум поглощения самой длинноволновой полосы лежит на границе видимой и ультрафиолетовой части спектра, то для форм **2b,c** расчёт предсказывает полосу поглощения в зелёной части спектра ( $\lambda_{\text{max}} = 510\text{-}520$  нм, Рис. 1), которая обеспечивает пурпурную окраску вещества.

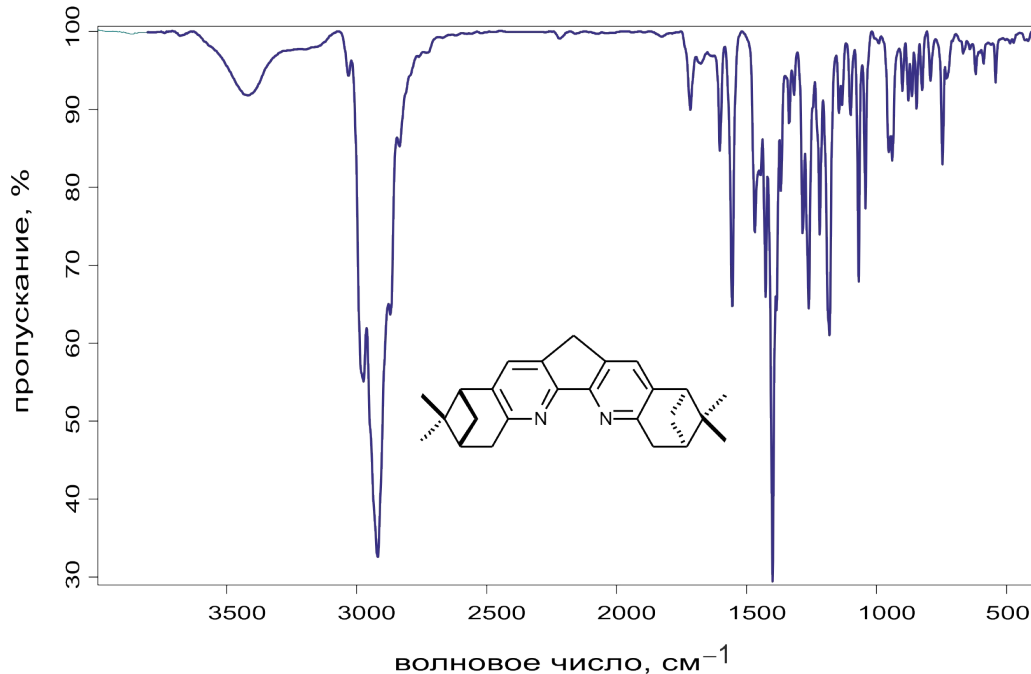


**Рис. 1** Экспериментальный электронный спектр поглощения хлороформного раствора соединения **2** (1) и расчётные спектры для форм **2b** (2), **2c** (3) и **2a** (4) по данным TD-DFT (CAM-B3LYP/def2-TZVP).

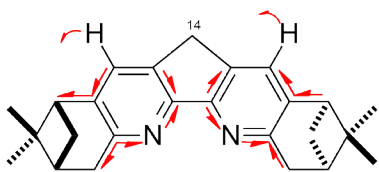
По данным монокристаллической дифрактометрии соединение **2** в кристаллической фазе имеет складчатую форму **2a**, а при растворении в хлороформе устанавливается равновесие с участием твист-форм **2b** и **2c**, присутствие которых и обеспечивают пурпурное окрашивание раствора.

## 2. Необычный вид колебательных спектров производных дипинодизафлуорена

Инфракрасные спектры дипинодизафлуорена **1** и ряда его производных имеют общую отличительную особенность – очень интенсивную полосу поглощения в диапазоне  $1392\text{-}1398$   $\text{cm}^{-1}$ :



Расчётными методами показано (DFT B97E/def2-TZVP), что появление этой интенсивной полосы связано с рядом специфических колебаний диазадипинофлуоренового фрагмента, которые характеризуются однотипными колебаниями диазафлуоренового ядра (Рис. 2) и различающиеся характером деформации пинанового фрагмента. Все эти колебания имеют очень близкие частоты колебаний (в пределах  $10$   $\text{cm}^{-1}$ ) и в реальном спектре оказываются неразличимыми, накладываясь друг на друга и давая единственную интенсивную слегка уширенную линию асимметричной формы.

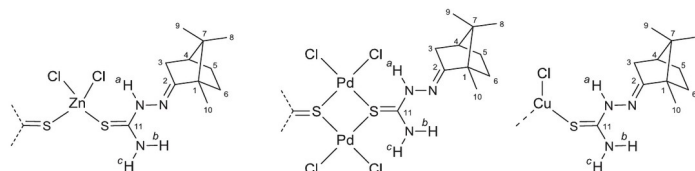


**Рис. 2** Основные направления синхронного смещения атомов при скелетном колебании диазадипинофлуореновой системы с частотоами 1392-1398  $\text{см}^{-1}$  (колебания пинанового фрагмента не показаны.)

Как видно из приведённой схемы движения атомов, при данном типе скелетных колебаний не затрагивается атом С-14, поэтому заместители при этом атоме углерода слабо влияют на частоту и интенсивность соответствующей ИК-полосы, и по этой причине полоса поглощения одинаковой интенсивности при 1392-1398  $\text{см}^{-1}$  появляется в ИК-спектрах всех соединений этой серии [2].

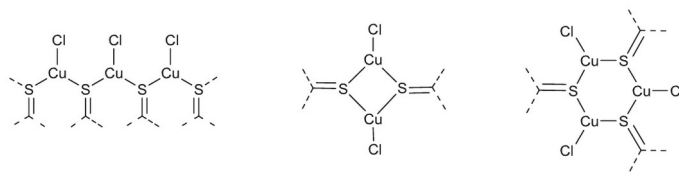
### 3. Особенности комплексообразования хлоридов палладия (II), цинка (II) и меди (I) с тиосемикарбазоном (-)-камфоры

Реакция хлоридов палладия (II), цинка (II) и меди (I) с тиосемикарбазоном (-)-камфоры приводит к образованию соответствующих комплексов, обладающих дозозависимой цитотоксичностью в отношении клеточной линия инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека (MCF-7) [3]:

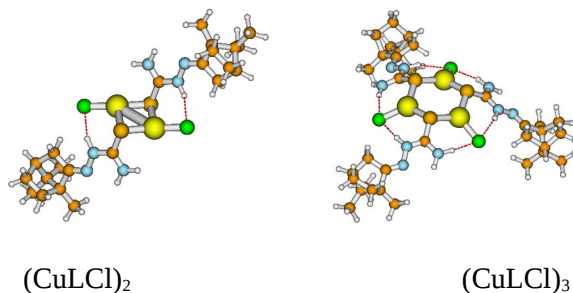


Если структуру комплексов палладия (II) и цинка (II) удалось установить методом рентгеноструктурного анализа и расчётными методами показать (DFT PBE0/aug-cc-pVTZ для атомов С, Н, N, S, Cl, Zn, и Cu и LANL2TZ(f) для атома Pd), что комплексы палладия (II) и цинка (II) должны сохранять найденную структуру при переходе в растворы, то структуру комплекса меди (I), как раз демонстрирующего самую высокую цитотоксичность, спектроскопическими и рентгеновскими методами установить не удалось.

Квантово-химические расчёты параметров спектров ЯМР показали, что в растворах комплекс меди (I) должен существовать в форме, в которой атом S тиосемикарбазонового фрагмента координирован к двум атомам Cu(I). Такое возможно либо при образовании одномерных (линейных) полимерных цепей, либо при образовании циклоаддуктов  $\text{CuLCl}$ :



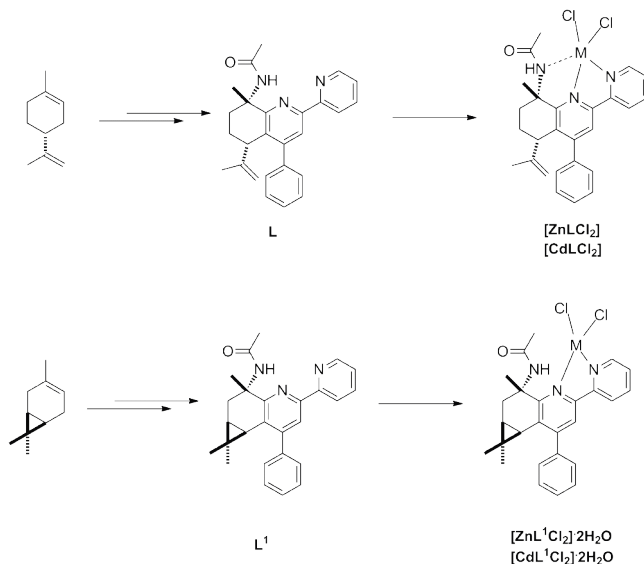
Полимерные комплексы должны быть нерастворимы, и их образование маловероятно, поскольку комплекс  $\text{Cu(I)}$  хорошо растворяется в органических растворителях. По данным расчётов, циклоаддукты  $(\text{CuLCl})_n$  являются вполне устойчивыми структурами, причём образование тримера ( $n=3$ ) должно быть энергетически более выгодным:



Полученные расчётные данные подтверждены данными масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI-HRMS).

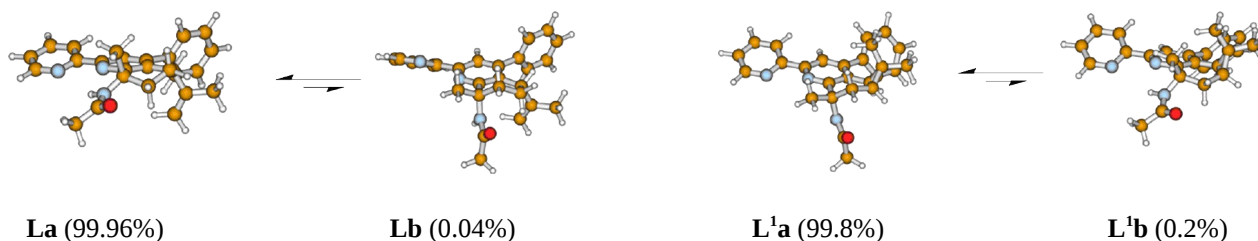
#### 4. Особенности образования люминесцирующих комплексов из хиральных лигандов ряда 2,2'-бипиридила

Новые хиральные лиганды с 2,2'-бипиридиновым ядром **L** и **L<sup>1</sup>**, построенные на основе молекул природных терпеновых углеводородов (+)-лимонена и (+)-3-карена соответственно, различаются характером замещения в шестичленном карбоцикле. Дополнительное замещение в части молекулы, далёкой от донорных атомов N, обеспечивающих координацию, оказывает, тем не менее, существенное влияние на структуру образующихся комплексов и их люминесценцию:



Только для комплекса  $[ZnLCl_2]$  удалось установить строение методом РСА. Строение остальных комплексов установлено по результатам сопоставления экспериментальных спектральных характеристик (ЯМР) с расчётными данными, полученными квантово-химическими методами.

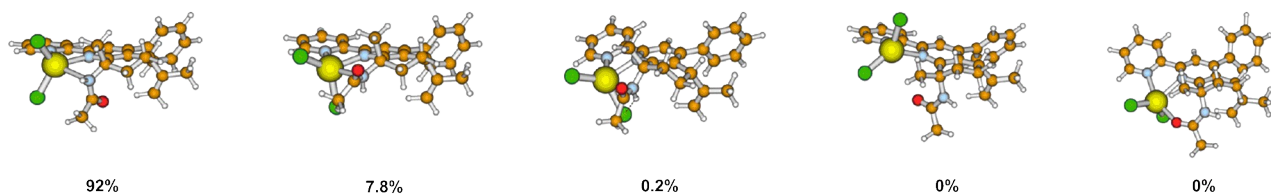
Исследование конформационной подвижности методами квантовой химии (DFT BPE0/def2-TZVP, ECPs Cd) показало, что лиганды **L** и **L<sup>1</sup>** различаются по пространственному расположению N-ацетамидной группы относительно бипиридинового фрагмента:



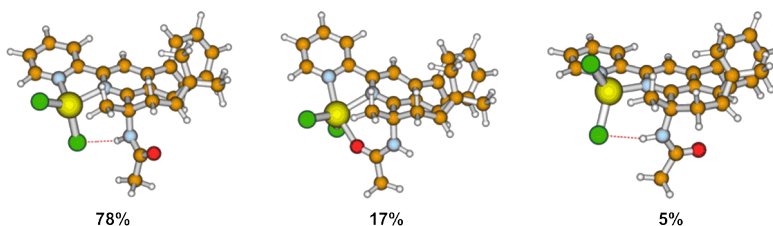
В случае производного лимонена **L** самой стабильной является форма **La**, в которой возможна дополнительная координация иона металла с ацетамидой группой. В противоположность этому, для производного карена **L<sup>1</sup>** доминирует форма **L<sup>1</sup>a**, в которой невозможна такого рода дополнительная координация.

Молекулярное моделирование комплексов показало, что дополнительная координация ацетамидной группы может осуществляться либо через образование водородной связи Cl - - - HN, либо как координация карбонильного кислорода к иону металла, либо за счёт координации амидного атома азота к металлу, а вклад разных форм для производных должен быть неодинаков и зависеть как от природы лиганда (**L** или **L<sup>1</sup>**), так и от природы переходного металла (Zn или Cd).

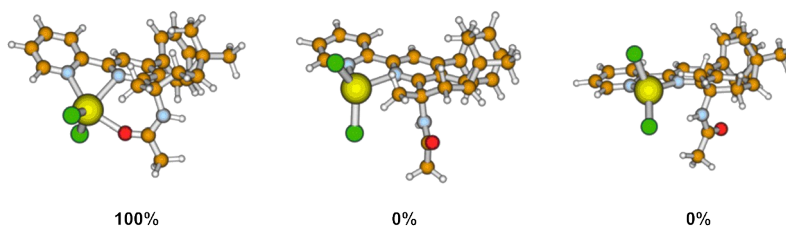
Заселённость различных форм комплекса  $[CdLCl_2]$  при комнатной температуре:



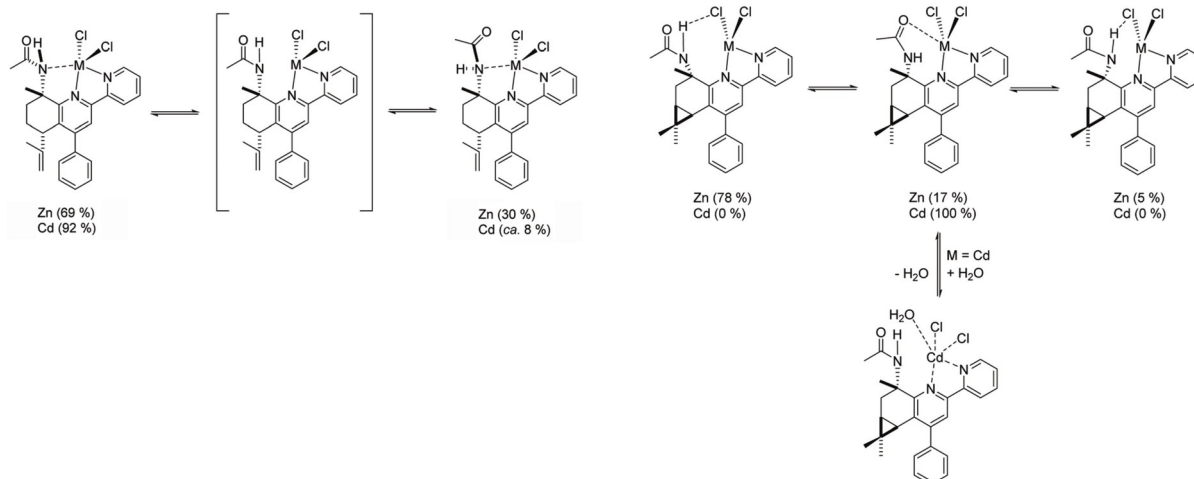
Заселённость различных форм комплекса [ZnL<sup>1</sup>Cl<sub>2</sub>] при комнатной температуре:



Заселённость различных форм комплекса [CdL<sup>1</sup>Cl<sub>2</sub>] при комнатной температуре:

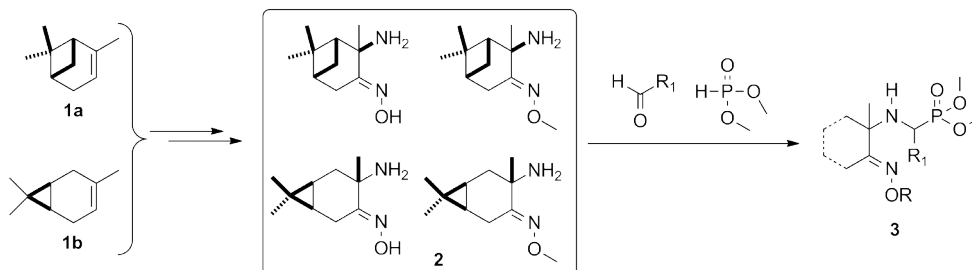


На основе полученных расчётных данных сформулированы схемы равновесий в растворах, что позволило исчерпывающе объяснить особенности спектральных характеристик синтезированных комплексных соединений [4]:



### 5. Поиск диагностических параметров для отнесения конфигурации терпеновых аминоксидов

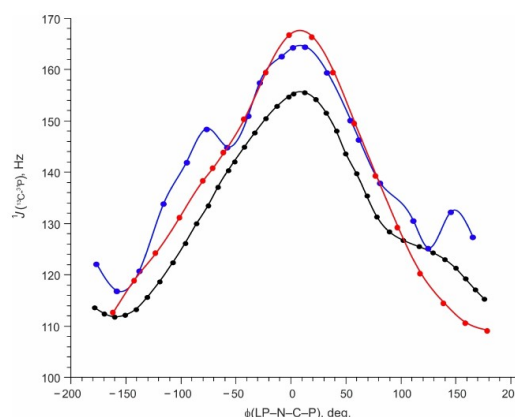
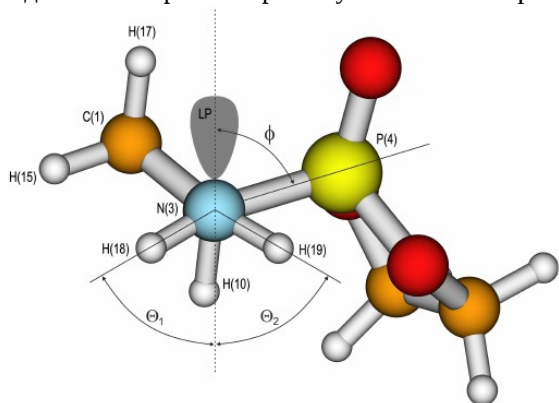
Аминоксиды и их *O*-метилвые эфиры **2**, синтезируемые из природных монотерпеновых углеводов (-)- $\alpha$ -пинена (**1a**) и (+)-3-карена (**1b**), являются удобными синтетическими предшественниками для получения терпеновых  $\alpha$ -аминофосфонатов **3** по реакции Кабачника-Филдса:



Получаемые таким синтезом  $\alpha$ -аминофосфонаты **3** несут в структуре молекулы новый асимметрический атом углерода и образуются, как правило, в виде пары диастереомеров, отнесение конфигурацию которых невозможно на основании существующих приёмов и спектроскопических методов.

Квантово-химические расчёты (DFT PBE0/def2-TZVPP) позволили выявить особенности пространственного строения  $\alpha$ -аминофосфонатов и определить главные диагностические параметры, характерные для  $\alpha$ -аминофосфонатов определённой стереохимической конфигурации (DFT PBE0/aug-cc-pVTZ-J). Такими параметрами являются константы спин-спиновой взаимодействия  $^1J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})$ , которые, как оказалось

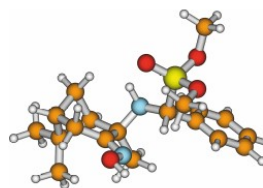
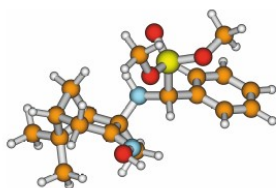
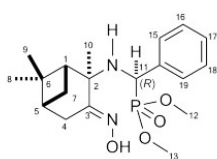
в явном виде зависят от пространственного строения, а именно — от величины двугранного угла между осью неподелённой пары электронов у атома N и направлением связи С—Р:



Диаграмма, иллюстрирующая схему вычисления расположения оси неподелённой пары электронов на атоме N: эта ось определялась как биссектриса угла Н—N—Н.

Расчитанные зависимости величины КССВ  $^1J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})$  от двугранного угла LP—N—C—P для ряда модельных соединений

Оказалось также, что и другие КССВ —  $^2J(^{13}\text{C}-\text{C}-^{31}\text{P})$  и  $^2J(^1\text{H}-^{13}\text{C}-^{31}\text{P})$  закономерно изменяются с величиной этого двугранного угла. Этих данных, однако, не достаточно для отнесения конфигурации, поскольку исследуемые терпеновые α-аминофосфонаты являются конформационно неоднородными субстратами, и для каждой формы молекулы расчётные константы ССВ должны различаться, что видно на примере одного из исследованных соединений:



DFT PBE0/def2-TZVPP – CHCl<sub>3</sub>

конформер 1

конформер 2

конформер 3

Заселённость при 293 К, %

45

14

41

LP-N-C-P, град.

123

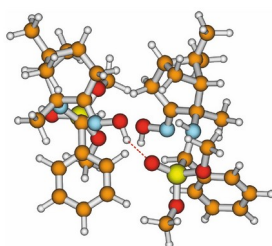
109

-36

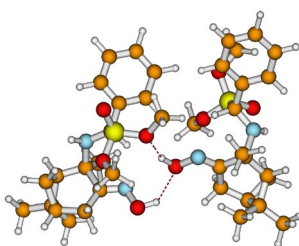
После выполнения конформационного анализа, расчёта спектральных параметров для каждой конформации и усреднения данных с учётом заселённости форм получены значения констант ССВ, которые хорошо согласуются с экспериментальными данными для структур, конфигурация которых подтверждена рентгеноструктурными исследованиями.

В отличие от значений констант ССВ, расчётные значения химических сдвигов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  согласовывались с экспериментом не лучшим образом. В ходе специального исследования установлено, что терпеновые α-аминофосфонаты в растворах малополярных органических растворителей склонны к образованию ассоциатов за счёт межмолекулярных водородных связей, в частности — Н-связанных димеров. Различные варианты связывания изучены квантово-химическими методами (DFT M06/def2-SVP – CCl<sub>4</sub>) и показано, что в растворе могут образовываться димерные структуры разного типа, различающиеся энергией водородных связей:

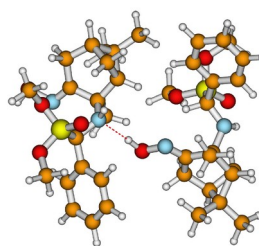
Структура димеров и энергия водородных связей (ккал/моль)



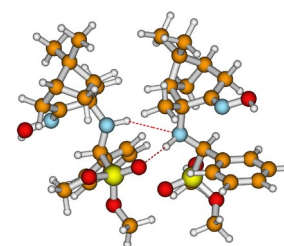
17.2  
димер 1



4.7  
димер 2



14.3  
димер 3



11.8  
димер 4

Расчётные значения частот валентных колебаний групп О—Н и N—Н как для свободных молекул, так и для Н-связанных димеров хорошо согласуются с экспериментальными данными, полученными методом ИК-спектроскопии (Рис. 3).

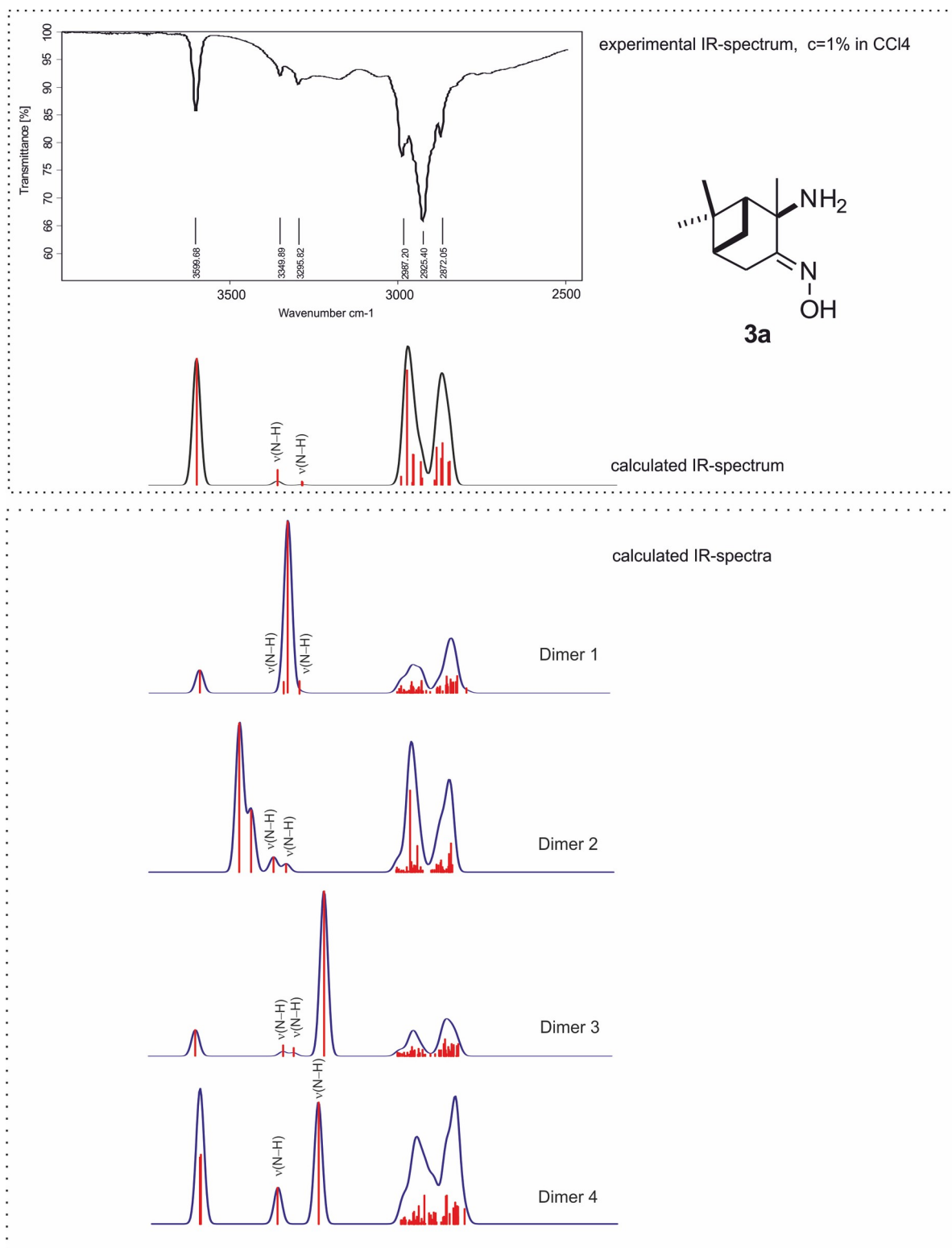


Рис. 3. Экспериментальный и расчетный ИК-спектры для 2-амино-пинокамфоноксима и расчетные ИК-спектры для димеров 1-4 аминоксифоната пинанового ряда в области  $4000\text{-}2500\text{ см}^{-1}$  (DFT M06/def2-SVP RIJCOSX def2 / J D3zero GridX6 в  $\text{CCl}_4$ ).

## Эффект от использования кластера в достижении целей работы

Оптимизация геометрии и расчёт спектральных параметров исследованных молекул, многие из которых являются достаточно большими по меркам квантовой, даже методом функционала плотности (DFT) требует значительных вычислительных ресурсов (оперативной памяти и процессорного времени). Вычисления на кластере НГУ позволили выполнить молекулярное моделирование, которое было бы невозможно осуществить за разумное время при работе на обычных рабочих станциях.

## Перечень публикаций, содержащих результаты работы

(во всех перечисленных публикациях Информационно-вычислительный центр Новосибирского государственного университета упомянут как место выполнения расчётов)

- [1] Eugene S. Vasilyev; Sergey N. Bizyaev; Vladislav Yu. Komarov; Alexey V. Tkachev **Syntheses of chiral fused 4,5-diazafluorene–bis(nopinane) derivatives** *Mendeleev Communications*. — 2019. — Vol. 29, No. 5 — P. 584 – 586. DOI: [10.1016/j.mencom.2019.09.036](https://doi.org/10.1016/j.mencom.2019.09.036) (IF=2.01).
- [2] Vasilyev, E. S.; Bizyaev, S. N.; Komarov, V. Yu.; Gatilov, Yu. V.; Tkachev, A. V. **Chiral C2-Symmetric Diimines with 4,5-Diazafluorene Units** *Molecules*. — 2019. — Vol. 24, No. 17 — P. . DOI: [10.3390/molecules24173186](https://doi.org/10.3390/molecules24173186) (IF=3.59).
- [3] Kokina, T. E.; Glinskaya, L. A.; Sheludyakova, L. A.; Eremina, Y. A.; Klyushova, L. S.; Komarov, V. Y.; Piryazev, D. A.; Tkachev, A. V.; Larionov, S. V. **Synthesis, structure, and cytotoxicity of complexes of zinc(II), palladium(II), and copper(I) chlorides with (–)-camphor thiosemicarbazone** *Polyhedron*. — 2019. — Vol. 163 — P. 121–130. DOI: [10.1016/j.poly.2019.02.020](https://doi.org/10.1016/j.poly.2019.02.020) (IF=2.284).
- [4] Kokina, Tatyana E.; Rakhmanova, Marianna I.; Shekhovtsov, Nikita A.; Glinskaya, Ludmila A.; Komarov, Vladislav Y.; Agafontsev, Alexander M.; Baranov, Andrey Y.; Plyusnin, Pavel E.; Sheludyakova, Liliya A.; Tkachev, Alexey V.; Bushuev, Mark B. **Luminescent Zn(ii) and Cd(ii) complexes with chiral 2,2'-bipyridine ligands bearing natural monoterpene groups: synthesis, speciation in solution and photophysics** *Dalton Trans.*. — 2020. — Vol. 49 — P. 7552–7563. DOI: [10.1039/D0DT01438A](https://doi.org/10.1039/D0DT01438A) (IF=4.174).
- [5] Marenin, Konstantin S.; Agafontsev, Alexander M.; Bryleva, Yuliya A.; Gatilov, Yuri V.; Glinskaya, Ludmila A.; Piryazev, Dmitry A.; Tkachev, Alexey V. **Stereochemistry of the Kabachnik-Fields Condensation of Terpenic Amino Oximes with Aldehydes and Dimethyl Phosphite** *ChemistrySelect*. — 2020. — Vol. 5, No. 25 — P. 7596–7604. DOI: [10.1002/slct.202002369](https://doi.org/10.1002/slct.202002369) (IF=1.811).