

# Изучение взаимодействия терпеновых производных с благородными металлами квантово-химическими методами

## 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)*

## Постановка задачи

При исследовании Pd-катализируемого арилирования *O*-метилового эфира оксима пинокарвона обнаружена новая перегруппировка пинанового остова. С использованием современных масс-спектрометрических методов идентифицированы первичные промежуточные частицы, однако в силу того, что в ходе перегруппировки должны образовываться изомерные частицы (структурные и пространственные изомеры), применимость масс-спектрометрических методов ограничена. Единственный возможный на сегодняшний день вариант исследования механизма обнаруженной реакции – это применение квантово-химических методов.

Синтезирована новая группа макроциклических соединений, которые демонстрируют замечательную способность извлекать некоторые благородные металлы (палладий и золото) из сложных смесей металлов. Спектрально-аналитические исследования позволили измерить степени извлечения и селективность, зафиксировать состав образующихся комплексов при переходе их из водной в органическую фазу. Однако из-за сложности состава исходных смесей металлов и многовариантности комплексообразования использование экспериментальных методов исследования весьма ограничено. Объяснить наблюдаемые эффекты возможно только с привлечением расчётных методов.

## Подробное описание работы, включая используемые алгоритмы

Молекулярное моделирование и расчёты спектральных характеристик выполнялись квантово-химическими методами в рамках теории функционала плотности (DFT) и теории возмущений Меллера-Плессе 2-го порядка (MP2) с использованием программного пакета ORCA (ORCA 4.1.0 при изучении механизма Pd-катализируемой перегруппировки и ORCA 5.0.3 при изучении экстракции благородных металлов). В расчётах методом DFT использовались: (1) функционалы PBE0, PBE0-DH, B3LYP, M06, M062X, wB97X-2, (2) валентно-расщепленные базисные наборы с поляризационными функциями def2-SVP или def2-TZVPP для атомов C, O, N, и H, а для описания атомов Pd и I применялся эффективный остоновый потенциал (def2-ECP), (3) базис aug-cc-pVTZ-J при расчётах параметров спектров ЯМР, (4) демпфирование Бекке-Джонсона для учёта дисперсионного взаимодействия. Для ускорения расчётов применялся метод аппроксимации интегралов RIJCOSX и

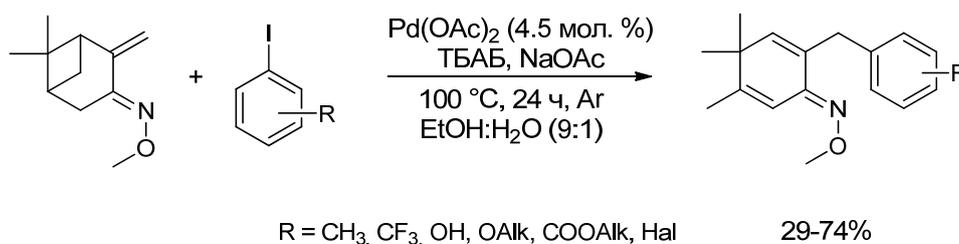
вспомогательный базис def2/J (def2-SVP/C при использовании MP2). Эффекты сольватации учитывали в рамках модели С-PCM при исследовании механизма Pd-катализируемой перегруппировки производных оксима пинокарвона и модели SMD при изучении экстракции благородных металлов.

Локальные минимумы на поверхности потенциальной энергии (стационарные точки) были найдены с использованием стандартных вычислительных процедур, использующих набор избыточных внутренних координат (redundant internal coordinate) для анализа матрицы вторых частных производных (матрицы Гессе). Переходные состояния были идентифицированы по единственному отрицательному собственному значению Гессеана. Метод внутренних координат реакции (Intrinsic Reaction Coordinate method) был использован для связи переходного состояния с его ближайшими интермедиатами. Тепловые поправки к величинами свободной энергии при 298.15 К и 1 атм вычислены на основании результатов расчёта частот нормальных колебаний. Колебательная энтропия рассчитывалась на основании приближения quasi-RRHO (rigid-rotor-harmonic-oscillator).

## Научное содержание работы

### 1. Изучение необычной перегруппировки пинанового остова расчётными методами

Обнаружено, что применение новой каталитической системы Pd(OAc)<sub>2</sub> – бромид тетрабутиламмония – NaOAc в реакции сочетания *O*-метилового эфира оксима пинокарвона с арилгалогенидами по реакции Мизороки-Хека приводит к необычной перегруппировке пинанового остова с образованием производных 4,4,5-триметил-2-арилметилциклогексадиена [1]:



С учётом всего набора экспериментальных данных, полученных спектрально-аналитическими методами, с использованием вычислительных методов выполнен поиск стабильных промежуточных частиц и переходных состояний, на основании чего сформулирована непротиворечивая схема механизма, которая позволила объяснить все особенности протекания реакции. Ключевым моментом перегруппировки является внедрение палладия по связи C1-C7 пинанового фрагмента (рис. 1).

Реализация именно такого каталитического цикла косвенно подтверждается тем, что из всех рассмотренных вариантов каталитических циклов с участием экспериментально наблюдаемых промежуточных частиц, только в случае каталитического цикла, показанного на Рис. 1, при движении по маршруту I→II→III→IV→V→VI свободная энергия системы практически монотонно убывает (Рис. 2).

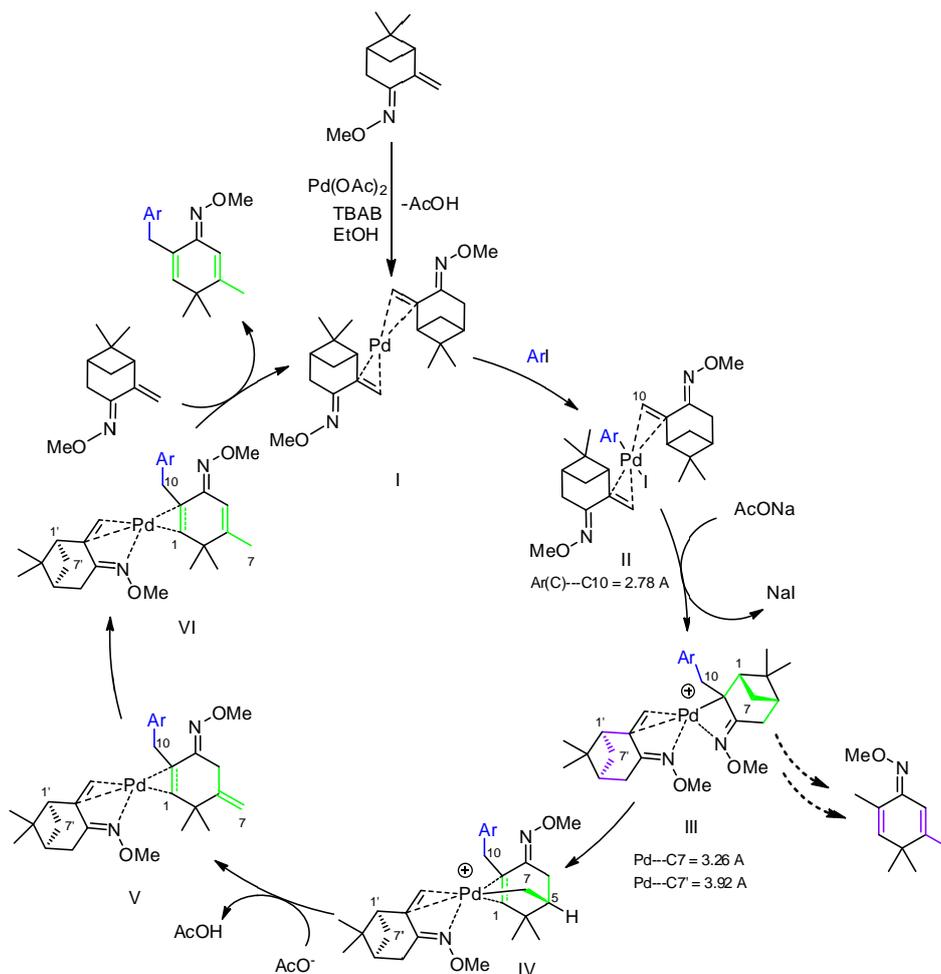


Рис. 1. Предполагаемый каталитический цикл превращений Pd в ходе арирования/изомеризации метилового эфира оксима пинокарвона по данным квантово-химических расчётов.

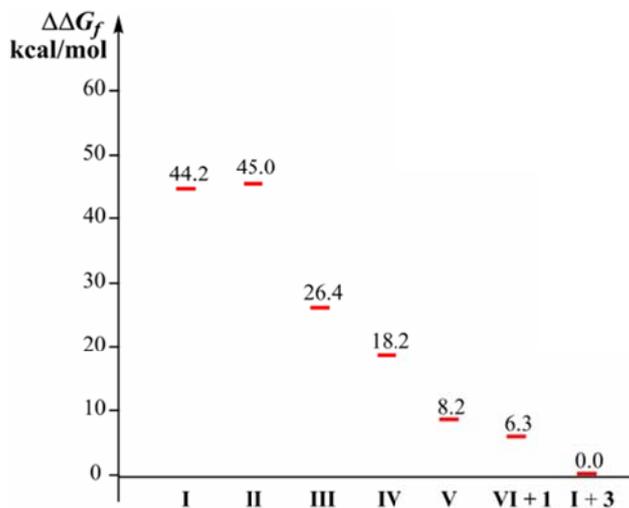


Рис. 2. Оценка изменения суммарной свободной энергии Гиббса в каталитическом цикле, показанном на Рис. 1.

Ключевой стадией процесса является перестройка углеродного скелета, связанная с миграцией атома Pd к ближайшему (в пространстве) атому углерода группы CH<sub>2</sub> циклобутанового фрагмента (Рис. 3).

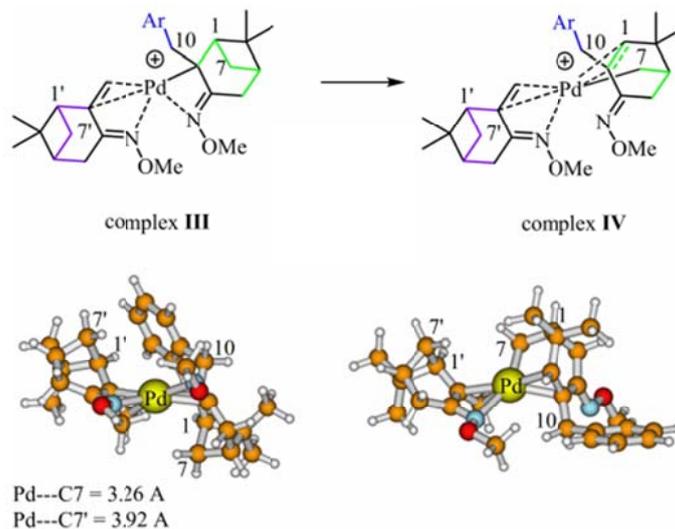


Рис. 3. Схема ключевой стадии перегруппировки (по данным квантово-химических расчётов): миграция атома Pd к атому углерода группы CH<sub>2</sub> циклобутанового фрагмента.

Расчётная траектория перегруппировки оксима понокарвона в производное 4,4,5-триметил-2-арилметилциклогексадиена исследована на примере модельного соединения, в котором не участвующий в перегруппировке пинановый фрагмент упрощён до изопренового фрагмента (Рис. 4). Согласно расчётам, лимитирующей стадией процесса должен быть процесс, показанный на Рис. 3, с энергией активации около 29 ккал/моль, что соответствует переходному состоянию IIIa-TS (Рис. 4).

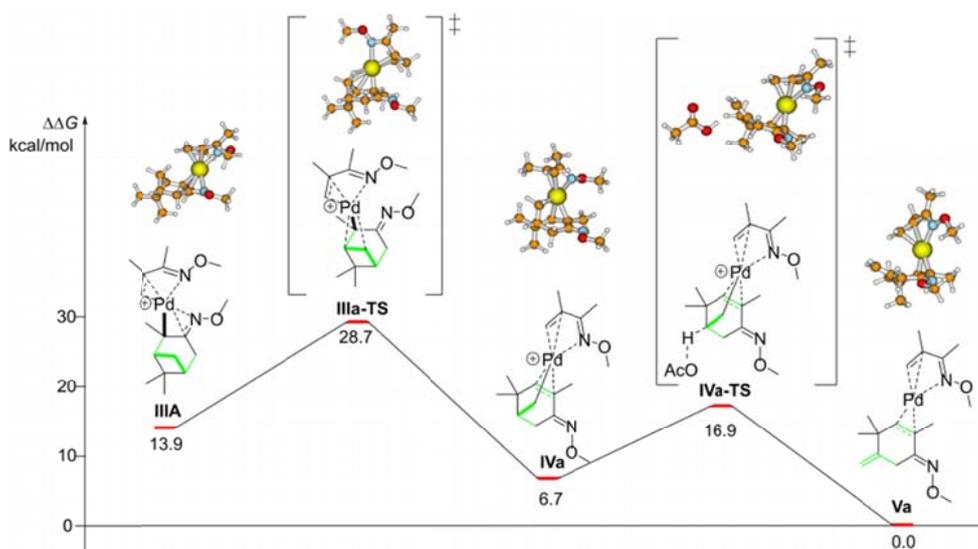


Рис. 4. Расчётная траектория перегруппировки оксима понокарвона в производное 4,4,5-триметил-2-арилметилциклогексадиена.

Таким образом, рассчитанный методами квантовой химии механизм перегруппировки позволяет объяснить весь комплекс наблюдаемых явлений – от строения промежуточных частиц, фиксируемых физическими методами до образования продуктов конденсации-перегруппировки [1].

## 2. Моделирование пространственного строения и экстракционных свойств гибридных $C_2$ -симметричных терпеновых макроциклов

Синтезированные гибридные макроциклические соединения, содержащие донорные атомы азота и кислорода в терпеновом окружении (Рис. 4), показали замечательные экстракционные свойства: они способны селективно извлекать золото и палладий из кислых водных растворов, содержащих смеси металлов (щелочных и  $3d$ -переходных элементов и благородных металлов) [2].

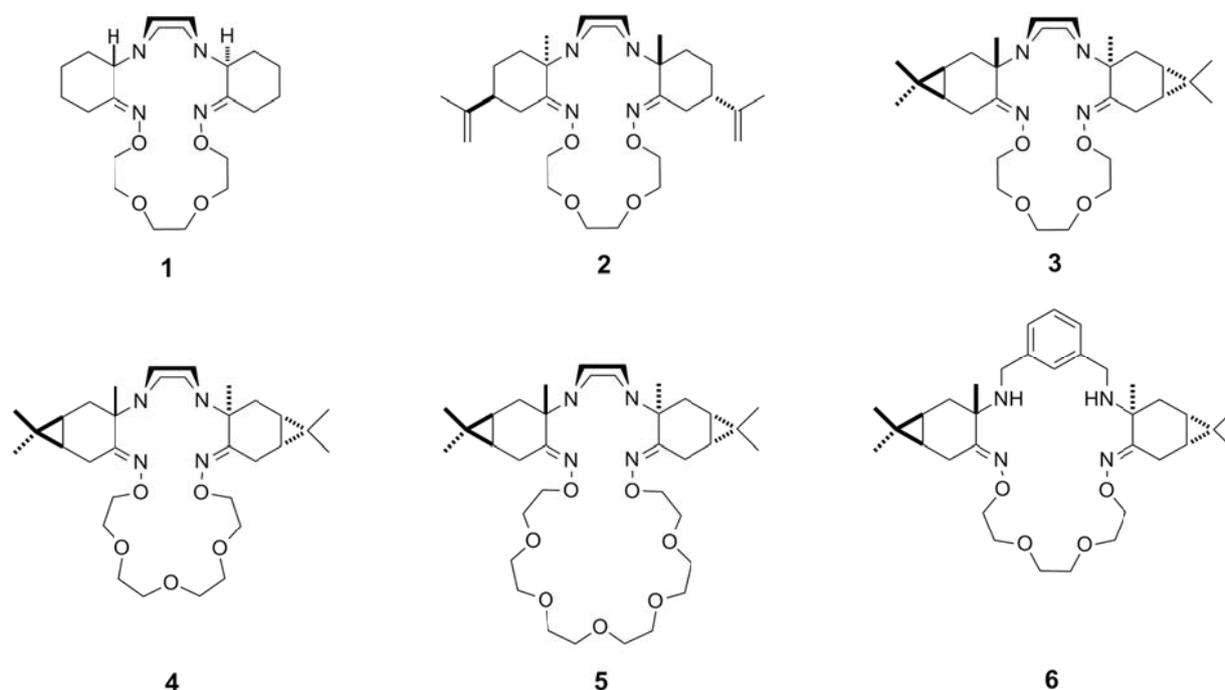


Рис. 4. Структуры исследованных гибридных макроциклических соединений – производных природных терпенов лимонена (2), 3-карена (3–6) и простейшего нетерпенового производного (1)

Для объяснения спектральных и экстракционных свойств синтезированных соединений было выполнено молекулярное моделирование как самих соединений 1–6, так и их комплексов с  $PdCl_2$  и  $AuCl_3$ . Проекция самых стабильных конформаций макроциклических соединений показаны на рисунках 5 и 6.

Все исследованные макроциклические соединения 1–6 быстро и эффективно извлекают палладий из кислых водных растворов, содержащих растворённый  $PdCl_2$  и соли (хлориды и нитраты) других непереходных и переходных элементов. Это можно объяснить тем, что макроциклические соединения быстро образуют устойчивые комплексы с  $PdCl_2$ , которые в виду своей высокой липофильности склонны переходить в органическую фазу (Рис. 7).

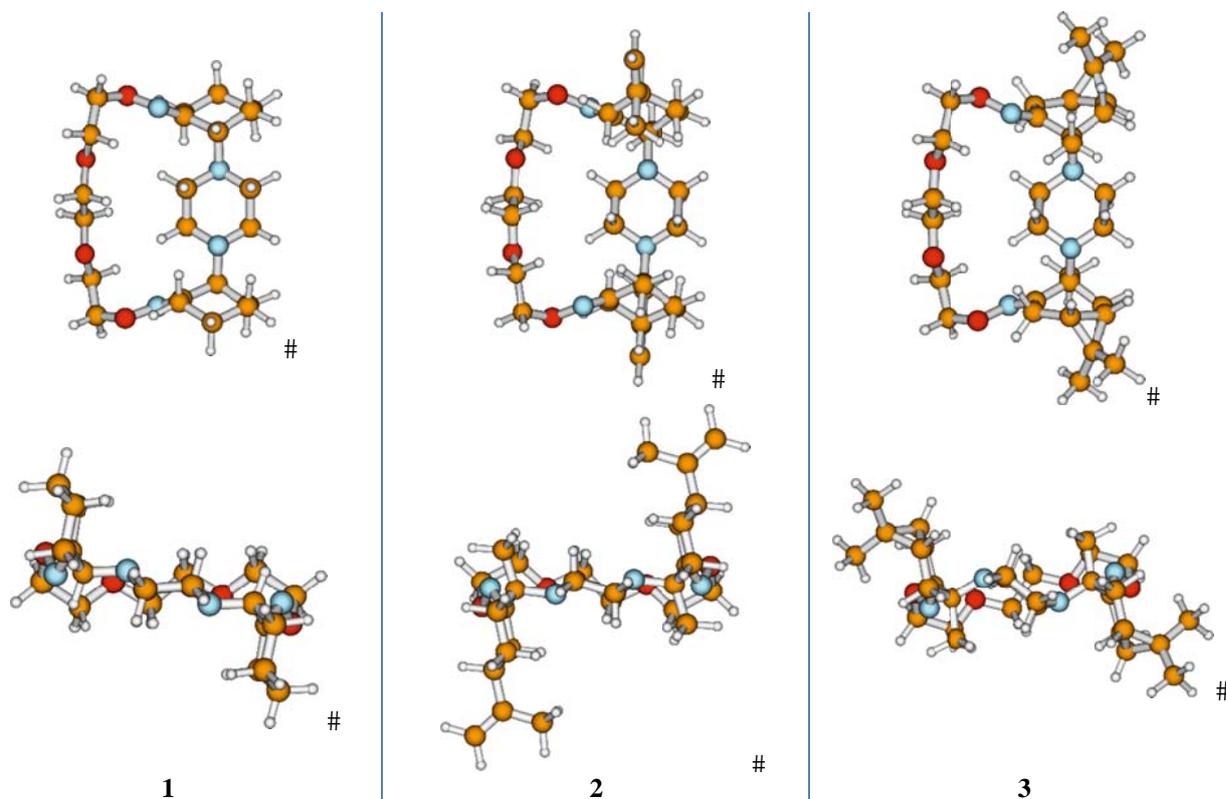


Рис. 5. Проекция наиболее стабильных конформаций макроциклов **1–3** по данным квантово-химических расчётов (растворитель –  $\text{CHCl}_3$  в сольватационной модели SMD).

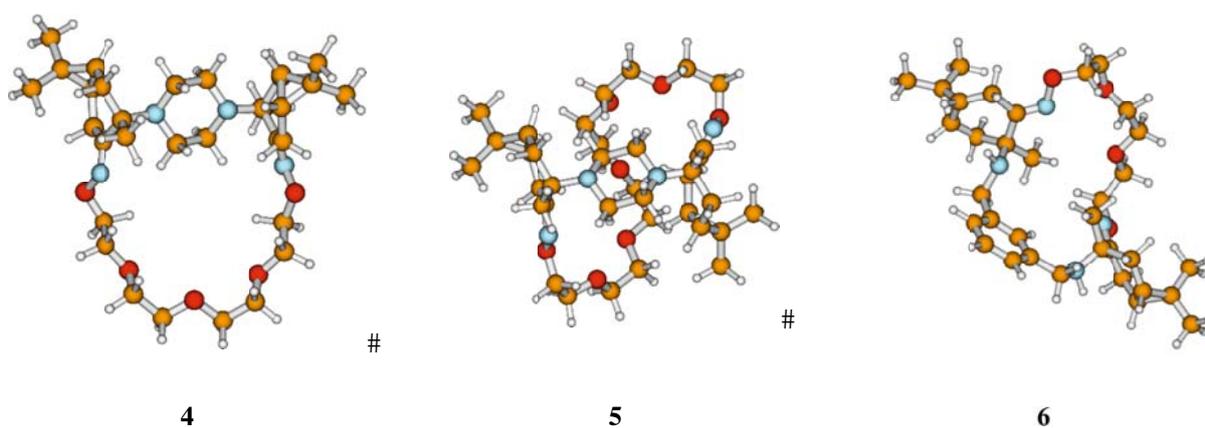


Рис. 6. Проекция наиболее стабильных конформаций макроциклов **4–6** по данным квантово-химических расчётов (растворитель –  $\text{CHCl}_3$  в сольватационной модели SMD).

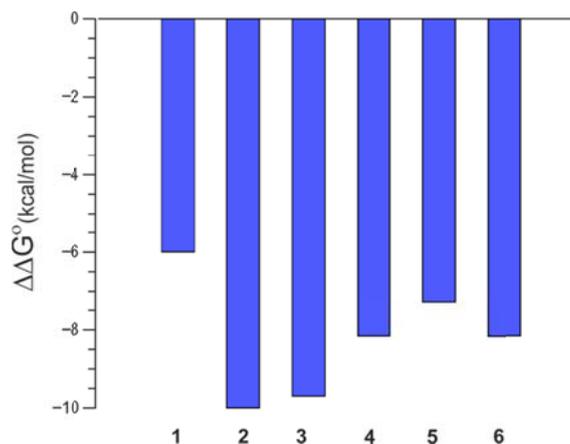


Рис. 7. Изменение энергии Гиббса ( $\Delta\Delta G^\circ$ ) для процесса переноса из водной фазы в органическую, рассчитанное как разница свободной энергии комплексов  $L \times PdCl_2$ , образующихся из лигандов **1–6**, сольватированных водой и хлороформом (сольватационная модель SMD)

На примере макроцикла **1** показано, что структуры моноядерных комплексов палладия(II) и золота(III) должны быть очень схожи (Рис. 8), что и объясняет симбатность в степени извлечения палладия и золота макроциклами **1–6**.

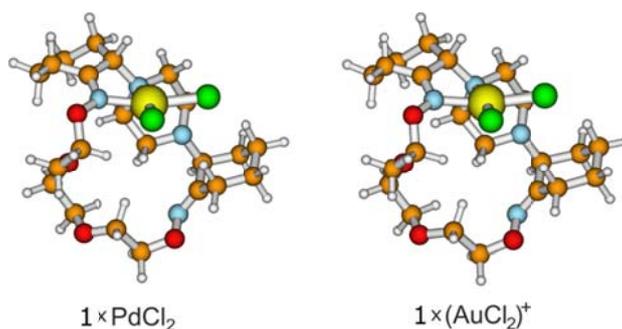


Рис. 8. Проекция молекулярных моделей моноядерных комплексов типа  $L \times PdCl_2$  и  $L \times (AuCl_2)^+$  макроцикла **1** по данным расчётов.

Вместе с тем, степень извлечения палладия составляет от 55 до 99%, а степень извлечения золота во всех исследованных случаях несколько ниже, чем степень извлечения палладия. Наблюдаемые явления объясняются тем, что макроциклы **1–6**, являясь с химической точки зрения диаминами, помимо всего прочего способны протонироваться, что приводит к тому, что в системе одновременно могут существовать протонированные и непротонированные формы макроциклов и их комплексов, липофильность которых различна (Рис. 9).

И, наконец, для ряда макроциклов одного типа, построенных на основе молекулы 3-карена (соединения **3–6**), селективность экстракции палладия не одинаковая. Различие в степени извлечения палладия удалось объяснить, основываясь на особенностях пространственного строения моноядерных комплексов  $L \times PdCl_2$ . Комплексы макроциклов **3–6** «скручены» в разной степени, и из-за этого соотношения площадей гидрофобных и гидрофильных участков поверхностей комплексов различны (Рис. 10).

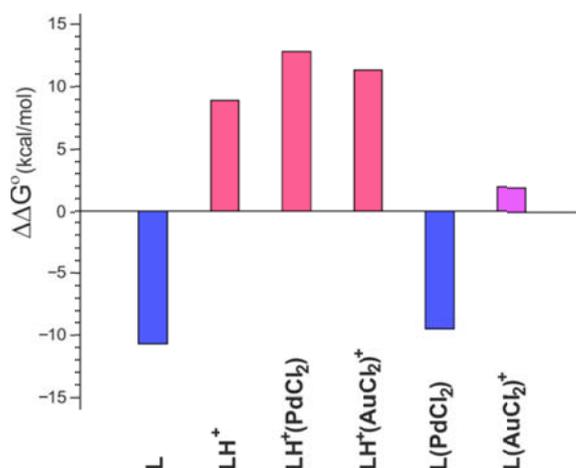


Рис. 9. Изменение энергии Гиббса ( $\Delta\Delta G^\circ$ ) для процесса переноса из водной фазы в органическую, рассчитанное как разница свободной энергии макроцикла **3** и различных его комплексов при сольватации водой и хлороформом (сольватационная модель SMD).

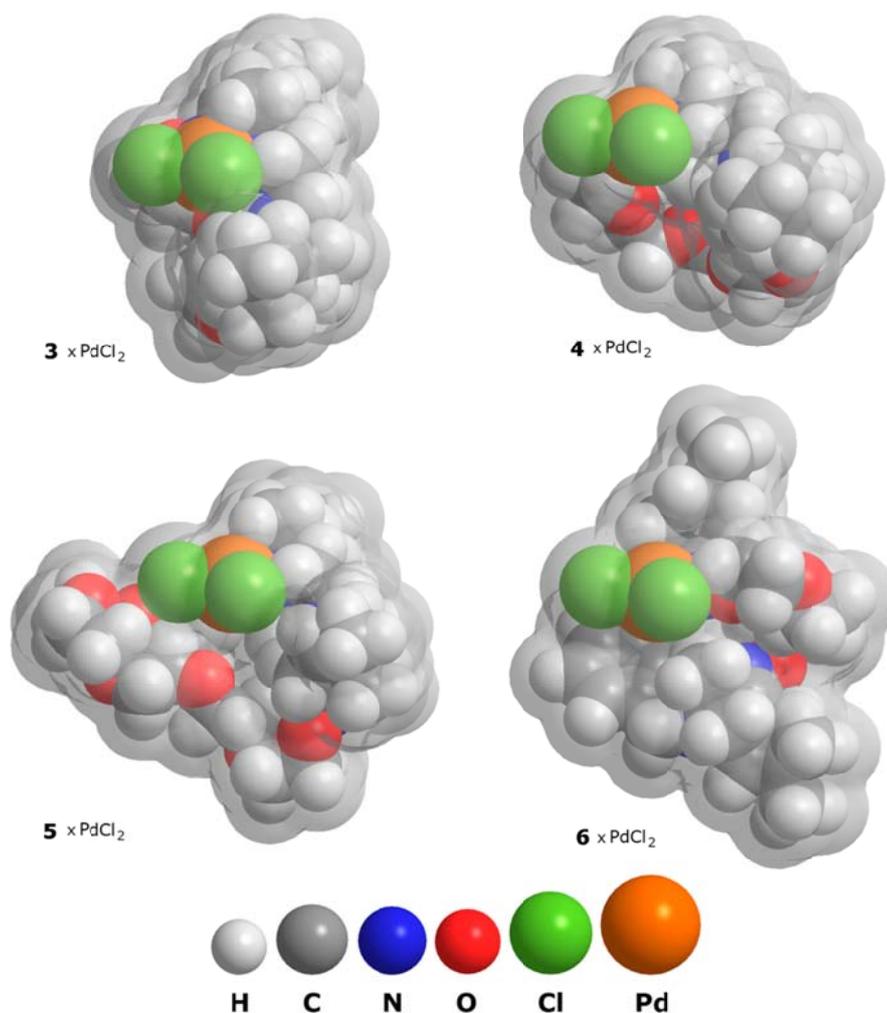


Рис. 10. Модели моноядерных комплексов  $L \times PdCl_2$ , образованных из макроциклов **3–6**, изображённые в виде сфер Ван-дер-Ваальса с доступной для растворителя поверхностью, согласно квантово-химическим расчётам.

Таким образом, с использованием расчётных методов удалось однозначно интерпретировать экспериментальные молекулярные спектры синтезированных соединений и объяснить их уникальные экстракционные свойства и различия в селективности и степени экстракции благородных металлов [2].

## Эффект от использования кластера в достижении целей работы

Изучение механизмов органических реакций с участием тяжёлых атомов и конформационный анализ новых макроциклических соединений и их комплексов с благородными металлами требует значительных вычислительных ресурсов (оперативной памяти и процессорного времени) даже при использовании метода функционала плотности (DFT). 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

- [1] Shutovskaya, Evgeniya; Ustimenko, Yulia; Tkachev, Alexey; Burykina, Julia; Agafontsev, Alexander; Lastovka, Anastasiya; Polovyanenko, Dmitriy; Sukhikh, Taisiya. **Unusual Ring Opening of Bicyclic Terpenes during Pd-catalyzed Coupling with Aromatic Halides.** *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2023. — Vol. 365, No. 23 — P. 4256–4266. DOI: [10.1002/adsc.202300594](https://doi.org/10.1002/adsc.202300594) (IF=5.4, Q1).
- [2] Tkachev, Alexey; Agafontsev, A.; Zubricheva, Darya; Bagryanskaya, I.; Tikhova, Vera. **Chiral hybrid aza-oxa-terpene-based macrocycles as selective extractants for Pd(II) and Au(III).** *Tetrahedron*. — 2024. — Vol. 156 — P. 133921. DOI: [10.1016/j.tet.2024.133921](https://doi.org/10.1016/j.tet.2024.133921) (IF=3.9, Q2)