

Введение Важным направлением супрамолекулярной химии является изучение соединений включения типа «гость-хозяин», в которых в качестве «хозяина» выступают макроциклические молекулы. В последние годы помимо широко известных кавитандов, как краун-эфиры, каликсарены и циклодекстрины, для синтеза соединений включения часто используются кукурбит[*n*]урилы. Семейство макроциклических кукурбит[*n*]урилов ($C_6nH_6nN_4nO_{2n}$, CB[*n*], *n* = 5–10) состоит из гомологов, отличающихся числом гликольурильных фрагментов (*n* – число этих фрагментов) и попарно соединенных между собой двумя метиленовыми мостиками. Порталы кукурбит[*n*]урилов, образованные атомами кислорода карбонильных групп, обладают достаточно высоким отрицательным зарядом, что способствует образованию прочных связей с «гостевой» молекулой. Помимо этого кукурбит[*n*]урилы обладают уникальной совокупностью свойств: жесткая высокосимметричная структура, наличие гидрофобной полости достаточно крупных размеров, высокая термическая и химическая устойчивость. В 2001 году исследовательской группой Кима впервые были получены соединения включения на основе комплексов Cu(II) и кукурбит[8]урила [1]. С этого времени наблюдается резкий скачок числа работ по синтезу соединений включения на основе гомологов кукурбит[*n*]урилов и различных комплексов переходных металлов [2-9]. Интерес к подобному роду соединений связан с рядом их полезных свойств. В частности, при включении в CB[*n*] комплексов платины, палладия и золота, обладающих противораковым действием, значительно уменьшается токсичность этих препаратов для человеческого организма, однако их цитотоксичность при этом практически не изменяется [7-9]. Таким образом, использование макроциклов в качестве контейнера позволило запатентовать новые эффективные лекарственные препараты, ранее запрещенные из-за высокой токсичности [10,11]. В работах [2-9] отмечается, что у включенных в полость CB[*n*] металлокомплексов наблюдается изменение не только геометрии, но и термической стабильности, магнитных, электрохимических и фотохимических свойств, реакционной способности. Также в подобных соединениях включения у иона металла реализуется уникальное микроокружение, сходное с окружением в металлоферментах. Таким образом, соединения типа «гость-хозяин» на основе кукурбит[*n*]урилов и металлокомплексов перспективны для улавливания короткоживущих интермедиатов реакций, стабилизации неустойчивых степеней окисления металлов в комплексах, селективного молекулярного разделения смесей изомеров, растворения комплексов металла в реакционной массе. Все это с успехом может быть применено в биохимии, фармацевтике и катализе. К сожалению, несмотря на многообещающие возможности применения соединений включения на основе кукурбит[*n*]урилов и металлокомплексов, синтез новых соединений всегда сопряжен с рядом сложностей. Разработка методики синтеза, установление структуры и изучение свойств получаемого

соединения являются трудоемкими и ресурсоемкими процессами. В связи с этим экспериментаторы возлагают большие надежды на применение методов квантово-химического моделирования, которые хорошо зарекомендовали себя в качестве мощного инструмента для прогнозирования возможной структуры и свойств новых соединений. Ранее в ряде работ нами с помощью методов квантовой химии было изучено образование кукурбит[*n*]урилов [12-15] и встраивание в полость кукурбит[8]урила бии тетрадентантных комплексов никеля(II) и меди(II) [16-20]. Данное исследование является продолжением наших работ по изучению семейства кукурбит[*n*]урилов и соединений включения на их основе и посвящено изучению соединений включения на основе комплекса тетраамминмеди(II) $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ и кукурбит[*n*]урила ($n = 6$ и 8). 1. Методика исследования Квантово-химические расчеты проводились с помощью высокоэффективного программного пакета PRIRODA [21] на уровне теории функционала плотности с использованием функционала версии PBE [22]. Для всех атомов использовался полный электронно-коррелированный TZ базисный набор 3z [23], специально оптимизированный для функционала PBE, включающий в себя поляризационные атомные орбитали с диффузными компонентами гауссовых функций. Программный пакет PRIRODA был выбран как наиболее эффективный программный пакет для расчёта комплексных соединений и сложных химических систем согласно данным работ [24,25]. Системы с открытой электронной оболочкой рассчитывались в рамках неограниченной по спину версии метода PBE. Полная газофазная оптимизация всех систем проводилась без каких-либо ограничений по симметрии. После оптимизации геометрии проводился расчет частот нормальных колебаний макромолекулы. Отсутствие мнимых значений частот в колебательном спектре свидетельствовало о том, что оптимизированные структуры соответствуют минимумам на многомерной поверхности полной энергии. На основе проведенного термодинамического анализа были получены полные энтропии систем, а также термальные поправки к энергии, с помощью которых рассчитывались полные энтальпии и свободные энергии Гиббса. Поскольку программный пакет PRIRODA не предусматривает возможности проведения квантово-химических расчетов с учетом влияния растворителя, нами использовался следующий способ решения этой проблемы. При фиксированной геометрии частиц, участвующих в реакции, оптимизированной в газовой фазе с помощью программы PRIRODA, проводился расчет свободной энергии их гидратации с помощью программного пакета GAUSSIAN 09 [26] в рамках модели поляризуемого континуума PCM (Polarizable Continuum Model [27-35]) со статической диэлектрической проницаемостью $\epsilon = 78,4$ (водный раствор). Эти расчеты проводились на уровне теории функционала плотности в версии B3LYP [36,37] с использованием стандартного атомного базисного набора 6-31G(d,p). Энергия гидратации отдельной частицы рассчитывалась как разность ее полной

энергии в водном растворе и полной энергии в газовой фазе. Полагалось, что термодинамические поправки к полной энергии частицы в газовой фазе и в растворе изменяются незначительно, а поэтому эта разность прибавлялась к полной энтальпии и полной свободной энергии Гиббса для получения соответствующих параметров с учётом сольватационных эффектов.

2. Результаты и обсуждение Аммиачный комплекс меди(II) в растворе и в кристаллах имеет состав $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$. Оптимизированная структура этого комплекса, полученная с использованием программного пакета PRIRODA, показана на рисунке 1. Как видно, комплекс имеет структуру с отклонением от плоско-квадратного окружения центрального атома атомами азота с длиной связи Cu-N, равной 2,07 Å, и валентным углом N-Cu-N между противоположными атомами азота, равным 160°. Рис. 1 – Структура амминокомплекса меди(II) $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ (см. текст)

Поскольку в ходе синтеза раствор сначала насыщают ионами меди(II) добавлением в раствор сульфата меди (II), а лишь затем добавляют в реакционную смесь аммиак, то в ходе квантово-химического моделирования следует рассмотреть два возможных варианта формирования соединения включения. В первом случае следует учесть возможность встраивания в полость кавитанда непосредственно комплекса $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, во втором предварительное встраивание в полость кавитанда ионов Cu^{2+} в виде аквакомплекса с последующим замещением молекул воды на молекулы аммиака. Встраивание аквакомплекса меди(II) в полость CB[6] или CB[8] было рассмотрено нами ранее в [20], и эти данные будут использованы в представленной работе.

2.1 Соединение включения на основе $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ и кавитанда CB[6]

На первом этапе была изучена возможность встраивания амминокомплекса меди(II) в полость CB[6]. В качестве исходных рассматривалось два различных положения комплекса в полости кавитанда, учитывая тот факт, что структура комплекса близка к плоско-квадратной. В обоих случаях атом меди помещался в геометрический центр полости кавитанда, а лиганды располагались либо в горизонтальной, либо в вертикальной плоскости относительно плоскостей порталов кукурбит[6]урила (далее во всех случаях ориентация комплекса будет рассматриваться относительно плоскостей порталов кавитанда). После этого была выполнена полная оптимизация геометрических параметров этих соединений включения. Процесс оптимизации привёл обе задачи к одинаковым структурам, практически неотличимым ни по значению полной энергии, ни по геометрическим параметрам. Полученная оптимизированная структура показана на рисунке 2. Рис. 2 – Структура соединения включения $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}@\text{CB}[6]$. Для упрощения в CB[6] показаны только порталные атомы кислорода. Как видно из рисунка, комплекс $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ располагается в полости кавитанда в вертикальной ориентации, а его структура близка к структуре изолированного комплекса. Так, длина связи Cu-N стала несколько короче (2,02 Å), а валентный угол N-Cu-N между

атомами азота противоположащих молекул аммиака уменьшился до 151о. При этом незначительно искажилась структура самого кукурбит[6]урилла: макроцикл, имеющий в исходном состоянии круглое сечение, под влиянием включенного комплекса приобрел овальную форму. Каждая из четырех молекул аммиака в комплексе образует с портакальными атомами кислорода по две водородные связи таким образом, что общее число водородных связей для комплекса становится равным восьми. На основе этого можно считать, что комплекс довольно прочно фиксируется в полости кавитанда. Как было показано ранее в [38], в водном растворе во внутренней полости кукурбит[6]урилла молекулы воды с наибольшей вероятностью существуют в виде кластера из четырёх молекул, поэтому процесс встраивания комплекса $[Cu(NH_3)_4]^{2+}$ в полость CB[6] можно рассматривать как реакцию замещения с вытеснением молекул воды из полости: $(H_2O)_4@CB[6](p) + [Cu(NH_3)_4]^{2+}(p) = [Cu(NH_3)_4]^{2+}@CB[6](p) + 4 H_2O(p)$ (1) Согласно этому уравнению были рассчитаны изменения энтальпии, энтропии и свободной энергии Гиббса реакции. Следует отметить, что при расчете свободной энергии Гиббса в квантово-химических расчётах используются стандартные концентрации веществ, равные 1 моль/л, однако концентрация воды в самой воде, как известно, составляет 55,34 моль/л, в связи с чем к полученному значению изменения свободной энергии Гиббса следует внести поправку $\pm RT \ln [H_2O]^x$ (x – число молей воды в уравнении: знак «плюс», если молекулы H_2O фигурируют в правой части уравнения, и «минус», если в левой части). Так, в нашем случае эта поправка составляет +9,504 ккал на 4 моля H_2O (x=4). С учётом этой поправки расчеты дают следующие значения термодинамических параметров реакции (1): $\Delta H_{o298} = 29,73$ ккал, $\Delta S_{o298} = 32,8$ кал/К, $\Delta G_{o298} = 19,96$ ккал в расчете на 1 моль комплекса. Довольно существенное положительное значение ΔG_{o298} свидетельствуют о термодинамической невозможности самопроизвольного протекания реакции (1) в стандартных условиях. Используя уравнение Гиббса-Гельмгольца, нетрудно показать, что ΔG_{o298} изменяет свой знак на отрицательный при температуре выше 600 оС, что формально делает протекание данной реакции принципиально возможным. Однако, вполне очевидно, что в водных растворах такая температура является нереализуемой. Рассмотрим процесс образования амминокомплекса меди(II) в полости CB[6] по альтернативной схеме. Как было показано ранее в [20], в водных растворах в присутствии ионов $Cu(II)$ и кукурбит[6]урилла возможно образование соединения включения состава $\{[Cu(H_2O)_4]^{2+} \cdot 2H_2O\}@CB[6]$. Можно допустить, что при введении в такой раствор аммиака молекулы NH_3 способны замещать молекулы H_2O в полости кавитанда. Тогда реакция образования аммиачного комплекса в полости CB[6] может быть представлена следующим уравнением: $\{[Cu(H_2O)_4]^{2+} \cdot 2H_2O\}@CB[6] + 4NH_3(p) = [Cu(NH_3)_4]^{2+}@CB[6](p) + 6H_2O(p)$ (2) Используя расчетные результаты нашей предыдущей работы [20] и результаты расчета $[Cu(NH_3)_4]^{2+}@CB[6](p)$ с учетом поправок на концентрацию

воды, описанных выше, можно получить термодинамические параметры реакции (2): $\Delta H_{298} = 6,43$ ккал, $\Delta S_{298} = 28,7$ кал/К и $\Delta G_{298} = -2,12$ ккал в расчете на 1 моль исходного соединения включения (или на 4 моля аммиака).

Отрицательное значение изменения свободной энергии ΔG_{298} свидетельствует о принципиальной возможности протекания реакции в стандартных условиях.

При этом в силу того, что $\Delta S_{298} > 0$, с ростом температуры термодинамическая вероятность реакции будет возрастать, приводя к увеличению выхода продукта.

2.2 Соединение включения на основе $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ и кавитанда CB[8] По аналогичной схеме нами была оценена возможность образования соединения включения на основе аминокомплекса меди(II) и кукурбит[8]урилы. Следует отметить, что объём полости кукурбит[8]урилы почти вдвое больше, чем кукурбит[6]урилы, поэтому ни аква-, ни аминокомплексы меди(II) не могут фиксироваться в полости CB[8] без участия дополнительных молекул воды с образованием водородных связей, как это было показано ранее для других подобных соединений включения [14-20]. С учётом такой специфики нами был рассмотрен ряд возможных ориентаций комплекса $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ в полости кавитанда относительно плоскости его порталов с включением в ближайшее окружение комплекса несколько молекул воды. В результате оптимизации было получено несколько структур, отличающихся ориентацией комплекса в полости и числом закрепляющих его молекул воды. Из этих структур энергетически наиболее выгодными оказались две структуры, представленные на рисунке 3. Стоит отметить, что эти близкие по энергии структуры характеризуются значительным выигрышем в энергии от остальных рассмотренных нами вариантов структур включения комплекса в CB[8].

А Б Рис. 3 – Структура соединения включения $([\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+} \cdot 6\text{H}_2\text{O})@ \text{CB}[8]$: А – горизонтальная ориентация параллельная плоскости порталов, Б – вертикальная ориентация, перпендикулярная плоскости порталов. Для упрощения в CB[8] показаны только порталные атомы кислорода. Как видно из рисунка 3А, аминокомплекс меди(II) свободно размещается в полости CB[8] в горизонтальном положении параллельно плоскостям порталов и закрепляется в полости при помощи шести молекул воды (по три молекулы на каждом портале). При этом две молекулы воды выполняют роль аксиальных лигандов комплекса с расстоянием $R(\text{Cu}-\text{O})=2,42$ Å. В экваториальной же плоскости атомы азота молекул аммиака практически лежат в одной плоскости, образуя почти правильный квадрат с расстоянием $R(\text{Cu}-\text{N})=2,07$ Å. Аксиальные молекулы воды образуют две водородные связи с молекулами воды, которые, в свою очередь, имеют по две водородные связи с порталными кислородными атомами в CB[8]. Аммиачные лиганды также связаны водородными связями с этими молекулами воды. Каждый лиганд образует по одной водородной связи. Образованная таким образом сетка водородных связей фиксирует комплекс $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ в полости кавитанда. Как видно из рисунка 3Б, в вертикальном положении, то есть почти

перпендикулярно плоскостям порталов, амминокомплекс удерживается в полости также при помощи шести молекул воды, при этом четыре из них располагаются в области одного портала, а две другие – второго. В этом случае центральный атом меди уже не находится в центре кукурбит[8]урила, а сдвинут ближе к одному из порталов. Структура самого амминокомплекса меди(II) оказывается промежуточной между структурой комплекса на рис.3А и структурой изолированного комплекса (рис.1). Следует заметить, что в данном случае координационное число меди оказывается равным пяти, поскольку только одна молекула воды связана с атомом меди (расстояние $R(\text{Cu-O})=2,38 \text{ \AA}$). Следует также отметить, что два аммиачных лиганда несколько выходят из полости портала CB[8] поскольку образуют водородные связи с атомами кислорода в портале. Расстояния $R(\text{Cu-N})$ в комплексе составляют $2,07 \text{ \AA}$, углы между противоположными атомами азота неодинаковы: один из них равен 177° , второй – 165° . Рассмотрим термодинамическую возможность непосредственного включения амминокомплекса меди(II) в водном растворе в полость CB[8]. Как было ранее показано в [39], в полости CB[8] вода структурируется с образованием водно-молекулярного кластера из десяти молекул, что может быть описано соединением включения состава $(\text{H}_2\text{O})_{10}@\text{CB}[8]$. Тогда образование структур, показанных на рисунках 3А и 3Б можно представить следующей реакцией: $(\text{H}_2\text{O})_{10}@\text{CB}[8](\text{p}) + [\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}(\text{p}) = \{[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+} \cdot 6\text{H}_2\text{O}\}@\text{CB}[8](\text{p}) + 4\text{H}_2\text{O}(\text{p})$ (3) С учётом поправок, описанных в предыдущем разделе, получим следующие значения термодинамических параметров: $\Delta H_{298} = -46,29 \text{ ккал}$, $\Delta S_{298} = 71,7 \text{ кал/К}$, $\Delta G_{298} = -67,67 \text{ ккал}$ для горизонтальной ориентации комплекса и $\Delta H_{298} = -52,53 \text{ ккал}$, $\Delta S_{298} = 63,42 \text{ кал/К}$, $\Delta G_{298} = -71,43 \text{ ккал}$ для вертикальной ориентации в расчете на 1 моль исходного комплекса. Рассмотрим протекание реакции с образованием амминокомплекса меди(II) в полости кукурбит[8]урила. Как было показано в [20], соединение включения с участием CB[8], аквакомплекса меди(II) и молекул воды имеет состав $\{[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+} \cdot 4\text{H}_2\text{O}\}@\text{CB}[8]$. В результате замещения молекул воды молекулами аммиака может образоваться аминокомплекс как в вертикальной, так и в горизонтальной ориентации. В обоих случаях полный процесс описывается одной и той же реакцией: $\{[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+} \cdot 4\text{H}_2\text{O}\}@\text{CB}[8](\text{p}) + 4\text{NH}_3(\text{p}) = \{[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+} \cdot 6\text{H}_2\text{O}\}@\text{CB}[8](\text{p}) + 4\text{H}_2\text{O}(\text{p})$ (4) Проведённый расчёт термодинамических параметров дал следующие результаты: $\Delta H_{298} = -16,65 \text{ ккал}$, $\Delta S_{298} = -22,4 \text{ кал/К}$, $\Delta G_{298} = -9,97 \text{ ккал}$ для горизонтальной и $\Delta H_{298} = -21,89 \text{ ккал}$, $\Delta S_{298} = -27,39 \text{ кал/К}$, $\Delta G_{298} = -13,73 \text{ ккал}$ для вертикальной ориентации комплекса в расчете на 4 моля аммиака. Заключение Из проведённых расчётов можно сделать следующие выводы. Непосредственное самопроизвольное встраивание амминокомплекса меди(II) из водного раствора в полость CB[6] термодинамически невозможно. Термодинамически разрешенным оказывается процесс формирования амминокомплекса меди(II) внутри CB[6] по

схеме, когда молекулы аммиака в водном растворе замещают молекулы воды аквакомплекса, предсуществующего в полости кавитанда. При этом в силу положительного значения ΔS_{298} с ростом температуры термодинамическая вероятность реакции должна возрастать, приводя к увеличению выхода продукта. В случае СВ[8] непосредственное самопроизвольное встраивание аминоккомплексов меди(II) в полость кавитанда термодинамически возможно и весьма выгодно, о чем свидетельствуют высокие отрицательные значения ΔG_{298} . Следует отметить, что при низких температурах более вероятно фиксирование металлокомплекса в вертикальной ориентации (рис. 3Б.), а с повышением температуры преимущественным будет положение комплекса в горизонтальной ориентации (рис. 3А). Этому способствует энтропийный фактор реакций. Как показали расчёты, в случае СВ[8] возможно также замещение молекулами аммиака молекул воды во внутренней координационной сфере предсуществующего внутри кавитанда аквакомплекса, но изменение энергии Гиббса в этом случае значительно меньше. Здесь, как и в предыдущем случае, при более низких температурах следует ожидать образования соединений включения с вертикальной ориентацией металлокомплекса, а при высоких — с горизонтальной. Существенные количественные и качественные различия рассмотренного процесса образования соединений включения на основе СВ[6] и СВ[8] вполне объяснимы различиями в размерах их внутренней полости: больший по размеру СВ[8] делает структуры соединений включения стерически менее затрудненными, а присутствие в его полости большего числа молекул воды способствует дополнительной фиксации аминоккомплекса за счет сетки водородных связей. Полученные в работе результаты могут быть использованы экспериментаторами для целенаправленного синтеза соединений включения на основе аминоккомплексов меди и кукурбит[*n*]урилов. Используемая методика моделирования может быть применена для исследования подобных реакций с участием комплексных ионов не только меди, но и других металлов.