

Публикация доступна для обсуждения в рамках функционирования постоянно действующей интернет-конференции “Бутлеровские чтения”. <http://butlerov.com/readings/>
Поступила в редакцию УДК 577.543.42

Исследование водорастворимых соединений на основе *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена методом ЯМР диффузометрии

© Архипова^{1,2} Елизавета Анатольевна, Магомедова^{1,2} Лилия Бутаевна, Конов³ Андрей Борисович, Падня² Павел Леонидович, Хайрутдинов^{1,2,*+} Булат Имамутдинович, Стойков² Иван Иванович, Зуев^{1*} Юрий Федорович

¹ Казанский институт биохимии и биофизики, ул. Лобачевского, 2/31, г. Казань, 420111, Республика Татарстан, Российская Федерация.

² Казанский федеральный университет, ул. Кремлевская, 18, г. Казань, 420008, Республика Татарстан, Российская Федерация.

³ Казанский физико-технический институт, ул. Сибирский тракт, д. 10/7, Казань, 420029, Республика Татарстан, Российская Федерация.
Тел.: (843) 231-90-30. E-mail: khayrutdinov@yahoo.com

*Ведущий направление; + Поддерживающий переписку

Ключевые слова: каликсарены, конформация, ЯМР, самодиффузия, мицеллообразование

Аннотация

Методом ЯМР-самодиффузии исследовано мицеллообразование 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетраakis[(N-(3',3'-диметил-3'-{(этоксикарбонилметил)амидокарбонилметил} аммонийпропил)карбамоилметокси)]-2,8,14,20-тиакаликс[4]арена тетрабромид в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*. Предложено феноменологическое объяснение полученных концентрационных зависимостей коэффициента самодиффузии (КСД) этих соединений. Показано, что тиакаликсарен в конфигурации *конус* характеризуется ярко выраженным переходом мономер-мицелла, характерным для классических мицеллообразующих поверхностно-активных веществ (ПАВ). Для данного соединения определена критическая концентрация мицеллообразования (ККМ). Для тиакаликсарена в конформации «альтернат» с ростом его концентрации отсутствует мицеллярный переход и наблюдается последовательное увеличение степени агрегации.

Введение

Дифильные свойства разнообразных соединений определяют их тенденцию к самоассоциации в растворах, которая проявляется в образовании агрегатов, изменении площади контакта полярной или неполярной поверхности, приводящей к минимизации по отношению к жидкости противоположной полярности. Классическими представителями таких дифильных соединений являются мицеллообразующие поверхностно-активные вещества (ПАВ) [1]. Для мицеллообразующих ПАВ при определенной концентрации (ККМ) наблюдается кооперативный переход, когда на фоне свободных молекул формируются мицеллы практически одинакового размера, концентрация которых растет с увеличением концентрации ПАВ. В водной среде в результате действия противоположно направленных сил (гидрофобного взаимодействия углеводородных радикалов и отталкивания полярных головных групп) молекулы ПАВ образуют прямые мицеллы –

сфероидальные ассоциаты, ядро которых сформировано углеводородными радикалами ПАВ, а полярные головные группы ориентированы к объемной фазе. Мицеллообразование ПАВ в водных растворах интенсивно исследуется экспериментально и теоретически [2-6], поскольку строение мицелл определяет их термодинамическую устойчивость, растворимость ПАВ и многие другие характеристики, определяющие многообразие практического использования растворов ПАВ [7-9].

В последние годы одним из приоритетных направлений в области супрамолекулярной и биомедицинской химии является дизайн синтетических рецепторных структур. Одними из наиболее перспективных для распознавания нуклеиновых кислот и белков являются рецепторные системы на основе полиаммонийных и полигуанидиниевых структур и *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]ареновой платформы, функционализированной по нижнему ободу [10-21]. Подобные соединения, как правило, имеют дифильное строение и склонны к самоассоциации (мицеллообразованию). Это позволяет, с одной стороны, увеличить их растворимость в водной среде и, с другой стороны, открывает перспективу направленного дизайна физико-химических и рецепторных свойств поверхности ассоциатов тиакаликсаренов.

Целью данной работы является исследование влияния пространственной конформации тиакаликсарена - 5,11,17,23-тетра-*tert*-бутил-25,26,27,28-тетраakis[(N-(3',3'-диметил-3'-{(этоксикарбонилметил)амидокарбонилметил} аммонийпропил) карбамоилметокси]-2,8,14,20-тиакаликс[4]арен тетрабромид – конус **1** и *1,3*-альтернат **2** на его мицеллообразующие свойства и структуру мицелл.

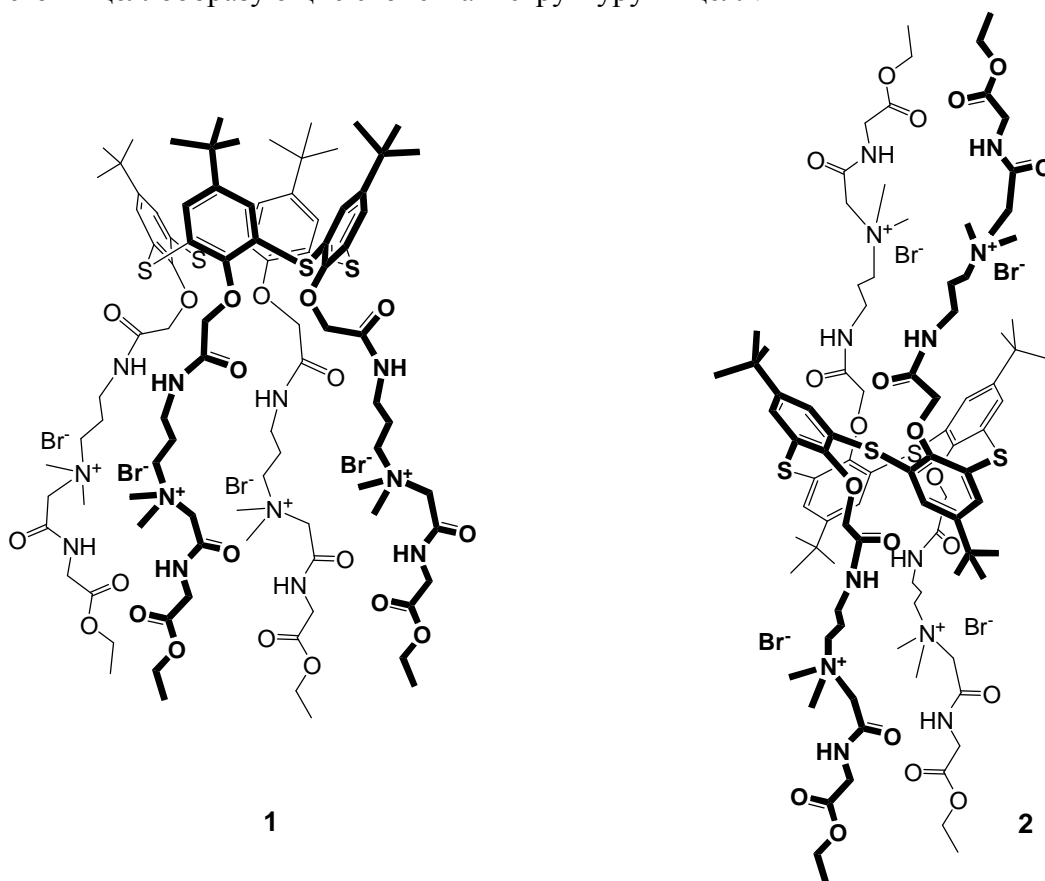


Рис. 1. Структуры *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]аренов **1** и **2**.

Для реализации поставленной цели нами использована спектроскопия ЯМР высокого разрешения. При анализе экспериментальных коэффициентов самодиффузии (КСД) использована модель «двух состояний», которая активно используется для растворов ПАВ [10,11]. Согласно этой модели, молекулы ПАВ находятся либо в мономерной (свободной), либо в мицеллярной (связанной) формах. При концентрациях

ниже ККМ молекулы в растворе присутствуют преимущественно в виде мономеров. Выше ККМ на фоне свободных молекул в системе формируются мицеллы, доля которых растет с увеличением концентрации ПАВ. В рамках модели двух состояний эффективный КСД ПАВ в растворах представляет средневзвешенную сумму вкладов диффузионной подвижности мономерной и мицеллярной форм ПАВ.

$$D = \alpha D_M + (1 - \alpha) D_m, \quad (1)$$

где D_M и D_m – КСД мицелл и свободных мономеров, соответственно, а α – мольная доля мицелл. При этом предполагается, что при концентрации ПАВ, не превышающей ККМ, все молекулы ПАВ находятся в мономерной форме. Выше ККМ в системе формируются мицеллы, но концентрация свободных молекул ПАВ сохраняется примерно постоянной на уровне ККМ. Математически это условие выглядит следующим образом:

$$\alpha(C) = 0 \quad \text{при } C < \text{ККМ} \quad (2)$$

$$\alpha(C) = 1 - \text{ККМ}/C \quad \text{при } C \geq \text{ККМ},$$

где C – концентрация ПАВ в системе.

Экспериментальная часть

Объекты исследования.

Методика синтеза соединений 1 и 2. В круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой и обратным холодильником, растворяли 0.2 г (0.15 ммоль) 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетра-[(N-(3',3'-диметиламинопропил)карбамоилметокси)-2,8,14,20-тиакаликс[4]арена в конфигурациях *конус* или *1,3 альтернат*, ранее синтезированных по методике [22], в 10 мл ацетонитрила и добавляли 0.60 ммоль этилового эфира N-бромацетил-глицина. Реакционную смесь кипятили в течение 10 часов. Раствор упаривали на ротаторном испарителе, остаток высушивали в вакууме над пентаоксидом фосфора.

5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетракис[(N-(3',3'-диметил-3'-{этоксикарбонилметил)амидокарбонилметил}аммонийпропил)карбамоилметокси]-2,8,14,20-тиакаликс[4]арена тетрабромид в конфигурации *конус* (1). Выход: 0.34 г (95 %), т.пл. 114°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 1.12 (с, 36H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.27 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, 12H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ -), 2.32 (м, 8H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$), 3.51 (с, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}^+$), 3.55 (м, 8H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$), 4.01 (м, 8H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$), 4.02 (д, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Гц, 8H, NHCH_2CO), 4.16 (кв, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, 8H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ -), 4.70 (с, 8H, $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CO}$), 5.03 (с, 8H, OCH_2CO), 7.36 (с, 8H, ArH), 8.68 (уш.с, 4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$), 9.28 (т, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Гц, NHCH_2CO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 169.11, 168.94, 163.71, 157.80, 147.70, 134.91, 128.13, 74.43, 65.32, 63.20, 61.47, 51.85, 41.23, 36.19, 34.31, 31.08, 23.17, 14.16. Элементный анализ: Вычислено: C 50.55 %, H 6.64 %, N 7.69 %, S 5.87 %. $\text{C}_{92}\text{H}_{144}\text{Br}_4\text{N}_{12}\text{O}_{20}\text{S}_4$. Найдено: C 50.11 %, H 6.90 %, N 7.38 %, S 6.00 %. Масс-спектр ESI: Вычислено: 1012.9 $[\text{M} - 2 \text{Br}]^{2+}$, 648.7 $[\text{M} - 3 \text{Br}]^{3+}$, 466.6 $[\text{M} - 4 \text{Br}]^{4+}$, Найдено: 1012.9 $[\text{M} - 2 \text{Br}]^{2+}$, 649.0 $[\text{M} - 3 \text{Br}]^{3+}$, 466.5 $[\text{M} - 4 \text{Br}]^{4+}$. ИК-спектр: 1199 (COC), 1675 (C=O), 2960, 3331 (N-H).

5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетракис[(N-(3',3'-диметил-3'-{этоксикарбонилметил)амидокарбонилметил}аммонийпропил)карбамоилметокси]-2,8,14,20-тиакаликс[4]арена тетрабромид в конфигурации *1,3-альтернат* (2). Выход: 0.34 г (93 %), т.пл. 112°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.18 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, 12H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ -), 1.20 (с, 36H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.93 (м, 8H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$), 3.18 (м, 8H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$), 3.21 (с, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}^+$), 3.52 (м, 8H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$), 3.94 (д, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Гц, 8H, NHCH_2CO), 3.99 (с, 8H, OCH_2CO), 4.10 (кв, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, 8H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ -), 4.16 (с, 8H, $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CO}$), 7.60 (с, 8H, ArH), 8.04 (уш.с, 4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$), 9.08 (т, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Гц, 4H, NHCH_2CO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 168.96, 163.15, 155.94, 147.57, 130.02, 128.24, 69.59, 64.45, 63.42, 61.54, 52.62, 41.10, 36.94, 34.42, 31.52, 29.70, 23.32, 14.16. Элементный анализ: Вычислено: C 50.55 %, H 6.64 %, Br 14.62 %, N 7.69 %, S 5.87 %. $\text{C}_{92}\text{H}_{144}\text{Br}_4\text{N}_{12}\text{O}_{20}\text{S}_4$. Найдено: C 50.90%, H 6.27 %, Br 14.57 %, N 7.12 %, S 5.94 %. Масс-спектр ESI: Вычислено: 1012.9 $[\text{M} - 2 \text{Br}]^{2+}$, 648.7 $[\text{M} - 3 \text{Br}]^{3+}$, 466.6 $[\text{M} - 4 \text{Br}]^{4+}$, Найдено: 1013.0 $[\text{M} - 2 \text{Br}]^{2+}$, 649.0 $[\text{M} - 3 \text{Br}]^{3+}$, 466.6 $[\text{M} - 4 \text{Br}]^{4+}$. ИК-спектр: 1199 (COC), 1677 (C=O), 2959, 3202 (N-H).

Для приготовления растворов применяли дистиллированную воду, очищенную с помощью системы Milli Q. Содержание ПАВ варьировали в интервале от 0.1 до 50 мМ. Все измерения проводили при температуре 30°C.

Диффузионные измерения. Измерения коэффициентов самодиффузии (КСД) тиакаликсаренов выполнены на спектрометре ЯМР AVANCE («Bruker», Германия) с датчиком ВВО 5mm, оснащенным градиентной катушкой. Для измерения КСД использована импульсная последовательность “стимулированное эхо” с биполярными градиентами. Измерения КСД проведены на ядрах протонов ^1H (400.13 МГц). Градиент магнитного поля в экспериментах изменяли в интервале от 0 до 0.5 Тл·м⁻¹ при постоянном времени диффузии и длительности импульсов градиента магнитного поля. Использовалась синусоидальная форма градиентного импульса. Диффузионные затухания обрабатывались по сигналам от протонов *трет*-бутильного фрагмента с использованием программы Topspin, входящей стандартную комплектацию ЯМР спектрометра.

Результаты и обсуждение

На рис. 2 приведены полученные данные по самодиффузии исследуемых тиакаликсаренов **1** и **2**. Из представленных концентрационных зависимостей видно, что мицеллизация тиакаликсарена в конформации *конус* соответствует переходу мономер-мицелла классических мицеллообразующих ПАВ [2, 10, 11]. Компьютерная минимизация экспериментальных данных для этого соединения позволила определить для тиакаликсарена **1** ККМ (3.0 мМ) и КСД мономеров $D_m = 2.95 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2\text{с}^{-1}$ и мицелл $D_M = 0.95 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2\text{с}^{-1}$. По значениям D_m и D_M с использованием соотношения Стокса-Эйнштейна определены средние гидродинамические радиусы мономеров 0.92 нм и мицелл 2.9 нм.

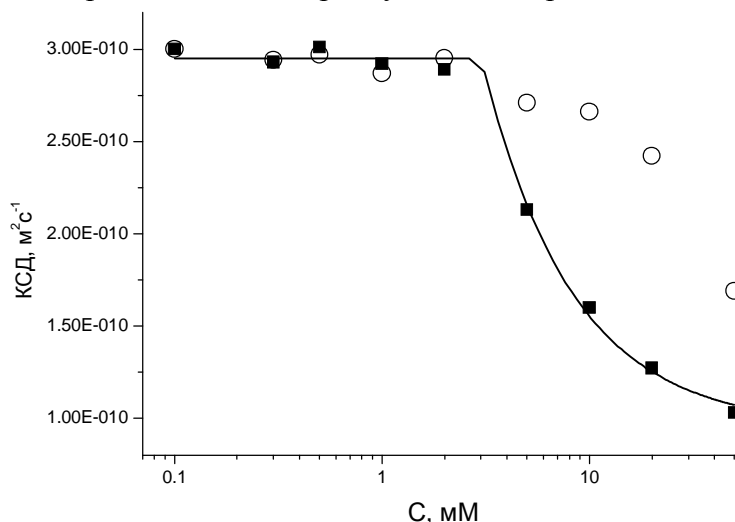


Рис. 2. Концентрационные зависимости КСД соединений **1** (квадраты) и **2** (кружки). Сплошная линия – результат минимизации экспериментальных данных для **1** по уравнениям (1) и (2).

Принципиально другой характер ассоциации демонстрирует соединение **2** (конформация *1,3-альтернат*) (рис. 2). В концентрационном интервале 0.1 – 10 мМ наблюдается относительно плавное изменение КСД, а начиная с 50 мМ тиакаликсарен **2** агрегирует и выпадает в осадок. Изменение КСД в указанном диапазоне концентраций соответствует плавному увеличению среднего гидродинамического объема ассоциатов (рис. 3), достигающего при 20 мМ объема димера **2**, с дальнейшим резким увеличением размера ассоциатов и образованием осадка.

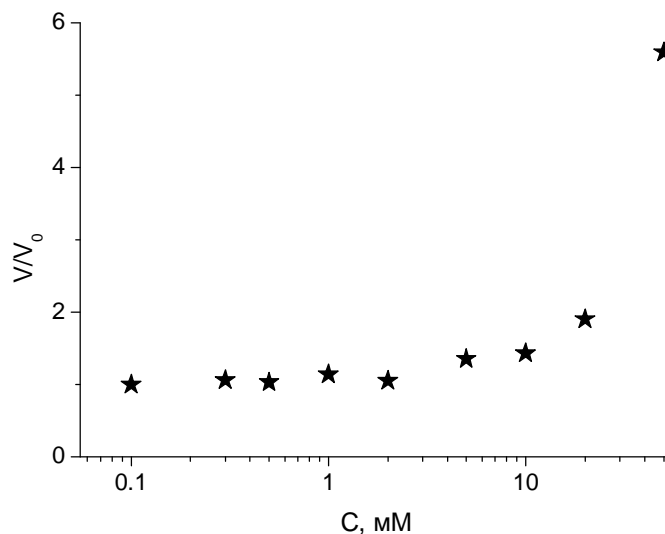


Рис. 3. Концентрационные изменения среднего гидродинамического объема V соединения **2**. V_0 – объем мономера **2**.

Заключение

Проведенные исследования показали, что процесс мицеллообразования тиакаликсаренов зависит от их пространственной конфигурации. Методом ЯМР диффузометрии продемонстрирован различный характер концентрационной зависимости диффузионной подвижности для конфигураций *конус* и *1,3-альтернат* тиакаликсарена - 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетраakis[(N-(3',3'-диметил-3'-{этоксикарбонилметил)амидокарбонилметил}аммонийпропил)карбамоилметокси]-2,8,14,20-тиакаликс[4]арен тетрабромида.

Выводы

1. Показано, что процесс самоассоциации тиакаликсаренов критическим образом зависит от их пространственной конфигурации.
2. Мицеллообразование каликсарена - 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетраakis[(N-(3',3'-диметил-3'-{этоксикарбонилметил)амидокарбонилметил}аммонийпропил)карбамоилметокси]-2,8,14,20-тиакаликс[4]арен тетрабромида в конфигурации *конус* происходит по механизму характерному для классических мицеллообразующих ПАВ. Определено значение ККМ и средние значения гидродинамических радиусов мономера и мицелл.
3. Для исследуемого тиакаликсарена конформации *1,3-альтернат* наблюдалось отсутствие мицеллярного перехода и незначительное плавное увеличение среднего гидродинамического объема ассоциатов при концентрациях раствора до 20мМ. При более высоких концентрациях раствора происходило резкое увеличение размера ассоциатов с образованием осадка.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (14-03-31151 мол_а).

Литература

1. Русанов А.И. Мицеллообразование в растворах поверхностно-активных веществ. СПб.: Химия. 1992. 280с.
2. Зуев Ю.Ф., Гнездилов О.И., Зуева О.С., Усъяров О.Г. Эффективные коэффициенты самодиффузии ионов в мицеллярных растворах додецилсульфата натрия. Коллоидный журнал. 2011. Т.73. С.43–49.

3. Идиятуллин Б.З., Потарикина К.С., Зуев Ю.Ф., Зуева О.С., Усъяров О.Г. Ассоциация додецилсульфата натрия в водных растворах по данным химического сдвига в спектрах ^1H ЯМР. *Коллоидный журнал* **2013**. Т.75. С. 585–590.
4. Богданова Л.Р., Беневоленская Н.Н., Боровская А.О., Шарипова Э.А., Зуева О.С., Зуев Ю.Ф. Структура и солубилизационные свойства водных растворов додецилсульфатов лития и натрия. *Бутлеровские сообщения*. **2013**. Т.35. №8. С.74-80.
5. Tanford C. Thermodynamics of micelle formation: prediction of micelle size and size distribution. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. **1974**. Vol.71. P.1811-1815.
6. Israelachvili J, Mitchell D.J., Ninham B.W. Theory of self-assembly of hydrocarbon amphiphiles into micelles and bilayers. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 2*. **1976**. Vol.72. P.1525-1568.
7. Texter J. Reactions and synthesis in surfactant systems. *New York: Dekker*. **2001**. 433p.
8. Мартинек К., Левашов А.В., Клячко Н.Л., Хмельницкий Ю.Л., Березин И.В. Мицеллярная энзимология. *Биологические мембраны*. **1985**. Т.2. С.669-695.
9. Банзал В.К, Ша Д.О. Применение мицеллярных растворов для повышения нефтеотдачи скважин. Мицеллообразование, солубилизация и микроэмульсии. М.: Мир. **1980**. С.63-87.
10. Зуев Ю.Ф., Курбанов Р.Х., Идиятуллин Б.З., Усъяров О.Г. *Коллоидный журнал*. **2007**. Т.69. С. 482-487.
11. Söderman O., Stilbs P., Price W.S. *Concepts Magn. Reson. Part A*. **2004**. V.23. P.121-??.
12. Gnezdilov O.I., Zuev Yu.F., Zueva O.S., Potarikina K.S., Us'yarov O.G. Self-Diffusion of ionic surfactants and counterions in premicellar and micellar solutions of sodium, lithium and cesium dodecyl sulfates as studied by NMR-diffusometry. *Applied Magnetic Resonance*. **2011**. Vol.40. P.91-103.
13. Галухин А.В., Зайков Е.Н., Антипин И.С., Коновалов А.И., Ризванов И.Х., Стойков И.И. Синтез оснований Шиффа на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в конформации *1,3-альтернат*. *Бутлеровские сообщения*. **2012**. Т. 31. №8. С. 1-6.
14. Долгова Н.Н., Сорвин М.И., Янтемирова А.А., Стойков И.И., Белякова С.В., Евтюгин Г.А., Антипин И.С., Стойкова Е.Е., Будников Г.К. Твердоконтактные потенциометрические сенсоры на основе макроциклических лигандов для определения карбонат-ионов. *Бутлеровские сообщения*. **2011**. Т. 28. №19. С. 59-66.
15. Мостовая О.А., Галухин А.В., Антипин И.С., Коновалов А.И., Стойков И.И. Супрамолекулярный рецептор на основе олигоаммонийного производного *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена: взаимодействие с нуклеиновыми кислотами. *Бутлеровские сообщения*. **2011**. Т. 28. №18. С. 57-62.
16. Падня П.Л., Андрейко Е.А., Харисова А.З., Зуев Ю.Ф., Стойков И.И. Синтез новых водорастворимых производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих четвертичные аммонийные фрагменты. *Бутлеровские сообщения*. **2013**. Т. 34. №5. С. 1-10.
17. Галухин А.В., Носов Р.В., Мостовая О.А., Стойков И.И. Синтез поликарбоксилированных дендримеров на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в конформации *1,3-альтернат*. *Бутлеровские сообщения*. **2013**. Т. 36. №10. С. 37-42.
18. Вавилова А.А., Мостовая О.А., Носов Р.В., Ягармина А.Н., Стойков И.И. Синтез и флуоресцентные свойства 1,3-ди- и тетразамещенных по нижнему ободу тиакаликс[4]аренов, содержащих нафтильные фрагменты. *Бутлеровские сообщения*. **2012**. Т. 32. №12. С. 1-7.
19. Вавилова А.А., Мелёшина М.В., Горбачук В.В., Якимова Л.С., Стойков И.И. Синтез моно- и 1,3-дизамещенных по нижнему ободу тиакаликс[4]аренов, содержащих фотопереключаемый 4-амидоазобензольный фрагмент. *Бутлеровские сообщения*. **2012**. Т. 31. №8. С. 18-24.
20. Галухин А.В., Зайков Е.Н., Антипин И.С., Коновалов А.И., Ризванов И.Х., Стойков И.И. Синтез оснований Шиффа на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в конформации *1,3-альтернат*. *Бутлеровские сообщения*. **2012**. Т. 31. №8. С. 1-6.
21. Мостовая О.А., Галухин А.В., Антипин И.С., Коновалов А.И., Стойков И.И. Супрамолекулярный рецептор на основе олигоаммонийного производного *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена: взаимодействие с нуклеиновыми кислотами. *Бутлеровские сообщения*. **2011**. Т. 28. №18. С. 57-62.
22. Andreyko, E.A.; Padnya, P.L.; Daminova, R.R.; Stoikov, I.I. Supramolecular “containers”: self-assembly and functionalization of thiocalix[4]arenes for recognition of amino- and dicarboxylic acids. *RSC Adv*. **2014**, 4, 3556-3565.