

УДК 541.12.038.2:536.75:536.728

**КОНФОРМАЦИЯ 1,2-ДИЗАМЕЩЕННОГО
n-ТРЕТ-БУТИЛТИАКАЛИКС[4]АРЕНА,
СОДЕРЖАЩЕГО ОБЪЕМНЫЕ ЗАМЕСТИТЕЛИ.
ДАННЫЕ 1D и 2D (NOESY) СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР**

Ф.Х. Каратаева, Р.Р. Вагизова, И.И. Стойков,
И.С. Антипин, В.В. Клочков

Аннотация

Методами 1D и 2D (NOESY) спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C с использованием расчетного моделирования (полуэмпирические квантово-химические расчеты, метод PM3) исследована структура 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,27-дигидрокси-26,28-бис-[N-(4'-нитрофенил)аминокарбонилметокси]тиакаликс[4]арена (**1**) в растворе CDCl_3 . Установлено, что соединение **1** существует в конформации *1,2-альтернат*, где объемные заместители $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHPhNO}_2$ находятся в *эндо*-положении и имеют противоположную ориентацию относительно полости макроцикла.

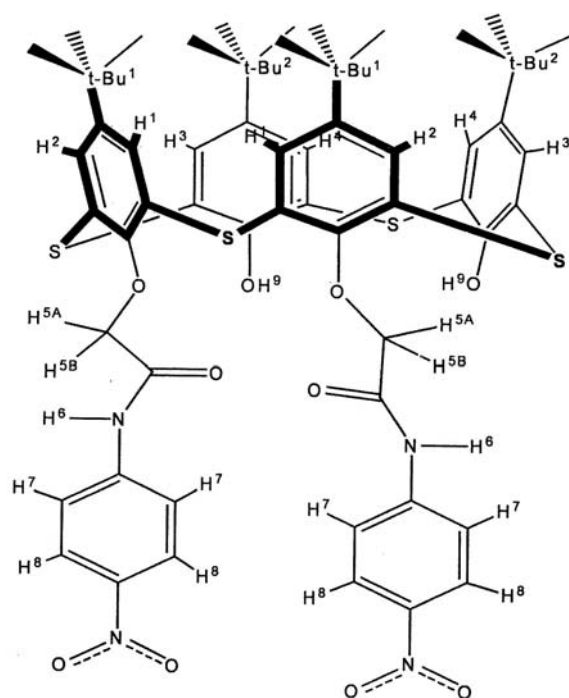
Ключевые слова: 1,2-дизамещенный *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арен, конформация, *1,2-альтернат*, 1D и 2D (NOESY) спектроскопия ЯМР, химический сдвиг, кросс-пик, макроцикл, объемный заместитель, *эндо*-положение, полуэмпирические квантово-химические расчеты (метод PM3).

Введение

Известно, что исходные каликс[4]арены конформационно подвижны в растворах [1, 2]. Введение в нижний обод каликс[4]ареновой структуры объемных заместителей препятствует подвижности макроцикла, приводя к закреплению одной из четырех возможных конформаций (*конус*, *1,3-альтернат*, *1,2-альтернат* и *частичный конус*) в зависимости от места замещения, размера и природы заместителей в «нижнем» и «верхнем» ободах [3, 4]. При этом встает задача детального изучения строения и подвижности самих заместителей, а также их ориентации относительно полости макроцикла, что является важным для использования этих веществ в качестве молекул-хозяев.

Ранее [5] нами была изучена структура моно- и 1,3-дизамещенного(ых) *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащего объемны(е) заместител(и) $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHPhNO}_2$. Было установлено, что оба соединения в растворах существуют в конформации *конус* с *экзо*- и *эндо*-расположением заместителя(ей) соответственно относительно полости макроцикла.

Целью настоящей работы является изучение структуры 1,2-дизамещенного *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **1** (рис. 1) методами одно- и двумерной (NOESY) спектроскопии ЯМР с привлечением расчетного моделирования (полуэмпирические квантово-химические расчеты).

Рис. 1. 1,2-Дизамещенный *p*-*tert*-бутилтиакаликс[4]арен 1

1. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР были записаны на многофункциональном импульсном спектрометре ЯМР с фурье-преобразованием Unity-300 фирмы Varian Associates Inc. (США) с рабочей частотой 299.94 МГц на ядрах ^1H и 75.42 МГц на ядрах ^{13}C . При записи одномерных спектров обычно использовались 10–15°-ные импульсы и задержки между сканами 2 с. Ширина спектра до 15 м.д., число накоплений от 16 до 150 в зависимости от растворимости объекта. При записи спектров ЯМР ^{13}C использовались 30–45°-ные импульсы и широкополосная развязка от протонов. Задержка между сканами 0.2 с, ширина спектра 200 м.д., число накоплений от 300 до 4000. Применялась цифровая экспоненциальная фильтрация с $\text{lb} = 1\text{--}3$ Гц.

Стабилизация магнитного поля осуществлялась по сигналам дейтерия растворителя.

При записи двумерных спектров использовались импульсные последовательности с фазовыми циклами для уменьшения неточности калибровки импульсов. Число накоплений n_1 для спектров NOESY было не менее 8. Число повторений n_1 по временному интервалу t_2 для получения второй частотной оси выбиралось из условия $n_1 = (sw \cdot 1/2)$, где sw – значение ширины спектрального окна. При записи спектров NOESY использовалась фазочувствительная импульсная последовательность. При построении двумерного спектра NOESY использовались алгоритмы преобразования Фурье линейного предсказания для восстановления усеченного ССИ, в качестве цифрового фильтра применялась

взвешивающая гауссова функция. Использовалась процедура дополнения ССИ нулями для получения двумерного спектра размерностью 2048×2048 точек. Алгоритмы, позволяющие выровнять базовую линию, не использовались из-за возможных ошибок при измерении интегральных интенсивностей пиков в двумерных спектрах ЯМР.

Межпротонные расстояния были определены с помощью серии экспериментов NOESY с различными временами смешивания (от 0.2 до 0.7 мс.). Затем для каждого наблюдаемого кросс-пика строилась зависимость его интегральной интенсивности от времени смешивания. Полученная зависимость аппроксимировалась прямой, для которой вычислялся тангенс угла наклона. Данный угол наклона, или скорость изменения ядерного эффекта Оверхаузера, напрямую связан с расстоянием между взаимодействующими ядрами. Расстояния между релаксирующими ядрами вычислялись из соотношения: $r_i = r_k \cdot (\delta_k / \delta_{ij})$, где r_{ij} – расстояние между релаксирующими ядрами, r_k – расстояние между калибровочной парой протонов, δ_k – скорость изменения интенсивности калибровочного кросс-пика, δ_{ij} – скорость изменения интенсивности анализируемого кросс-пика.

Теоретический расчет энергий (теплот образования) соединения **1** проводился в рамках полуэмпирического подхода в программе Gaussian 03 с использованием метода PM3.

5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,27-дигидрокси-26,28-бис-[N-(4'-нитрофенил)-аминокарбонилметокси]тиакаликс[4]арен (**1**) синтезирован на кафедре органической химии Казанского университета под руководством профессора И.И. Стойкова [7].

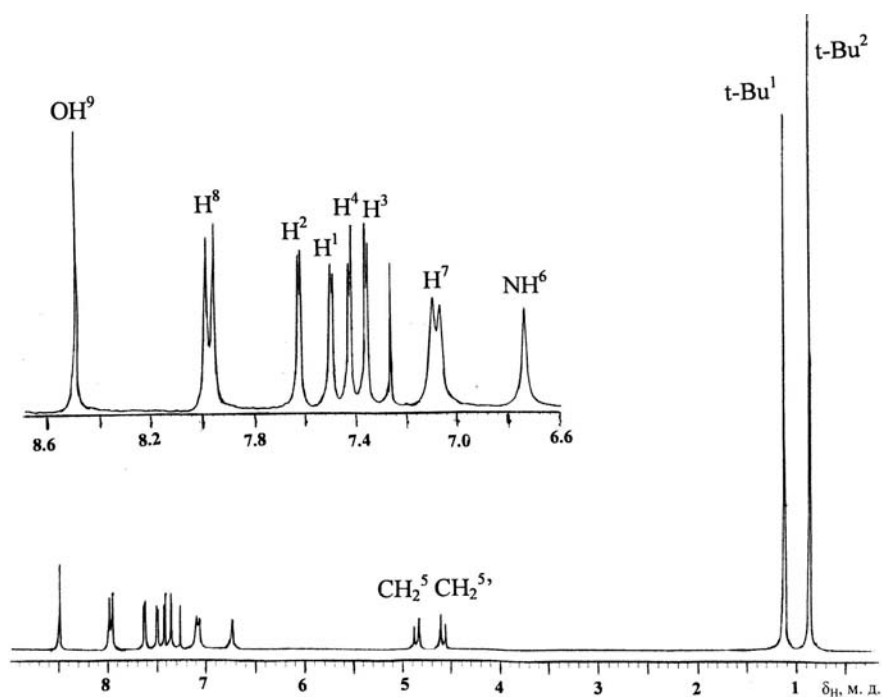
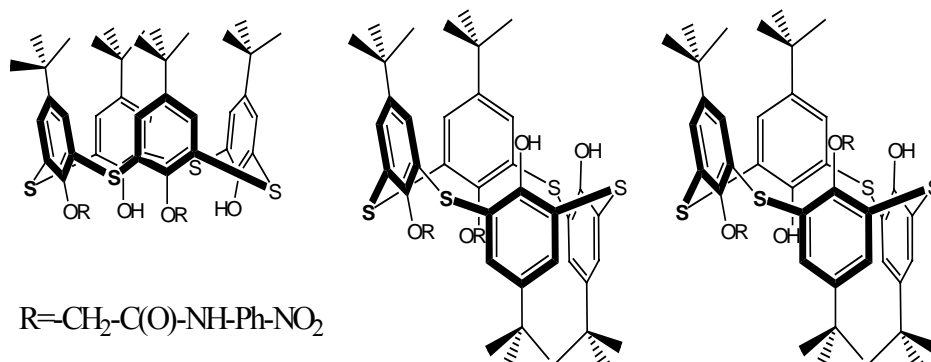
2. Обсуждение результатов

На рис. 2 представлен спектр ЯМР ^1H соединения **1**, где протоны двух соседних ареновых колец макроцикла H^1 и H^2 , H^3 и H^4 , попарно образующие спиновые системы типа АВ, показывают в спектре два квадруплета при δ 7.6 и 7.4 м.д. соответственно с константой спин-спинового взаимодействия $^4J_{\text{HH}} - 2.6$ Гц.

Одноименные фенильные протоны H^7 и H^8 в двух эквивалентных заместителях при соседних ареновых кольцах резонируют в виде двух дублетов при δ 7.1 и 8.0 м.д. (система АХ) соответственно. Сигналы этих протонов несколько уширены по сравнению с хорошо разрешенными сигналами аналогичных протонов в спектре 1,3-дизамещенного аналога, показывающих спектр системы АА'ХХ [5]. Этот факт будет обсуждаться ниже при сравнении результатов расчета и эксперимента NOESY.

Магнитная неэквивалентность протонов $\text{H}^{5\text{A}}$ и $\text{H}^{5\text{B}}$ внутри каждой из метиленовых групп заместителей связана, по-видимому, с несимметричным расположением этих протонов относительно соседней магнитно-анизотропной группы С=О при торможении процесса вращения вокруг связи С–С(О). Поэтому, в отличие от 1,3-дизамещенного аналога, где указанные протоны резонируют в виде синглета [5], в данном случае наблюдается АВ-квадруплет при δ 4.72 м.д. с $^2J_{\text{HH}} - 14.5$ Гц.

Сигналы протонов NH^6 и OH^9 находятся при δ 6.75 и 8.5 м.д. соответственно.

Рис. 2. Спектр ЯМР ^1H соединения **1** в CDCl_3 Рис. 3. Возможные конформации соединения **1**

Вышеприведенные характеристики спектра ЯМР ^1H соединения **1**, в принципе, могут соответствовать любой из четырех принципиально различающихся конформаций. Однако наличие в сильнополюсной части спектра двух синглетов *tert*-бутильных групп при δ 1.12 и 0.86 м.д. указывает на высокую степень симметрии молекулы. Таковой обладают только три конформации: *конус*, *1,2-альтернат* и *1,2-альтернат'* (рис. 3).

В спектре ЯМР ^{13}C в резонансной области фенилов, как и следовало ожидать, наблюдается 16 сигналов. Из них 6 сигналов принадлежат одноименным атомам углерода двух замещенных колец макроцикла. Атомам углерода двух незамещенных колец также соответствует 6 сигналов. В этой же резонансной области присутствуют и 4 сигнала атомов углерода фенильных колец двух эквивалентных заместителей.

Табл. 1

Теплоты образования для соединения **1**, рассчитанные методом РМЗ

Конформация	ΔH° , кДж/моль
<i>Конус</i>	-14129.0199
<i>Частичный конус</i>	-14126.6836
<i>1,2-альтернат</i>	-14130.8057
<i>1,2-альтернат'</i>	-14129.5894
<i>1,3-альтернат</i>	-14133.7429

Табл. 2

Межпротонные расстояния r_{ij} , Å, в соединении **1**, полученные из эксперимента NOESY и полуэмпирическими расчетами (РМЗ).

	(NOESY)	<i>1,2-альтернат'</i>	<i>1,2-альтернат</i>	<i>конус</i>
OH ⁹ -H ⁸	3.23	4.42	6.61	2.42
OH ⁹ -H ²	3.73	4.82	3.27	4.86
OH ⁹ -H ¹	4.55	5.58	5.48	6.40
OH ⁹ -H ³	4.25	4,60	4.56	4.55
OH ⁹ -H ⁷	2.94	2.48	8.84	3.62
OH ⁹ -NH ⁶	2.58	3.045	6.61	5.78
OH ⁹ -CH ₂ ^{5B}	3.38	3.23	4.76	3.35
H ⁸ -H ²	3.31	5.87	8.04	7.81
H ⁸ -H ¹	3.21	7.96	10.15	9.52
H ⁸ -H ³	3.87	4.52	9.32	11.15
H ⁷ -H ⁸	2.45	2.45	2.45	2.45
H ² -H ¹	3.29	4.30	4.29	4.29
H ² -CH ₂ ^{5B}	3.18	4.62	4.57	4.61
H ² -H ³	3.45	1.86	5.45	2.45
H ⁴ -H ³	3.54	4.30	4.30	4.30
H ¹ -NH ⁶	3.49	4.72	6.22	6.24
H ⁷ -H ³	3.54	4.62	6.90	6.61
H ⁷ -NH ⁶	2.32	2.34	2.39	2.33
H ⁴ -NH ⁶	3.34	5.81	5.29	6.22
H ⁴ -CH ₂ ^{5A}	2.87	6.11	3.15	7.78
NH ⁶ -CH ₂ ^{5A}	3.68	2.66	2.59	2.53
NH ⁶ -CH ₂ ^{5B}	3.99	3.65	3.69	3.64
CH ₂ ^{5A} -CH ₂ ^{5B}	1.78	1.79	1.78	1.80

Однозначное отнесение сигналов в данной резонансной области оказалось возможным для следующих атомов углерода: C-OH⁹ (δ 155.06 м.д.), C-NO₂ (δ 150.64 м.д.). Сигналы остальных атомов углерода интерпретированы следующим образом: C(*t*-Bu¹) (δ 34.45 м.д.), CH₃(*t*-Bu¹) (δ 31.08 м.д.), C(*t*-Bu²) (δ 34.31 м.д.), CH₃(*t*-Bu²) (δ 31.61 м.д.), CH₂⁵ (δ 67.70 м.д.) и C=O (δ 165.15 м.д.). Вид спектра ЯМР ¹³C, так же как и спектра ЯМР ¹H, указывает на высокую симметричность молекулы **1**, но не позволяет выбрать предпочтительную конформацию из трех возможных.

Теоретический расчет теплот образования для различных конформаций соединения **1** проводился по программе Hyperchem Professional 7 с использованием метода РМЗ. В процессе расчета были найдены значения теплот образования (табл. 1) и межпротонные расстояния (табл. 2) в каждой из конформаций.

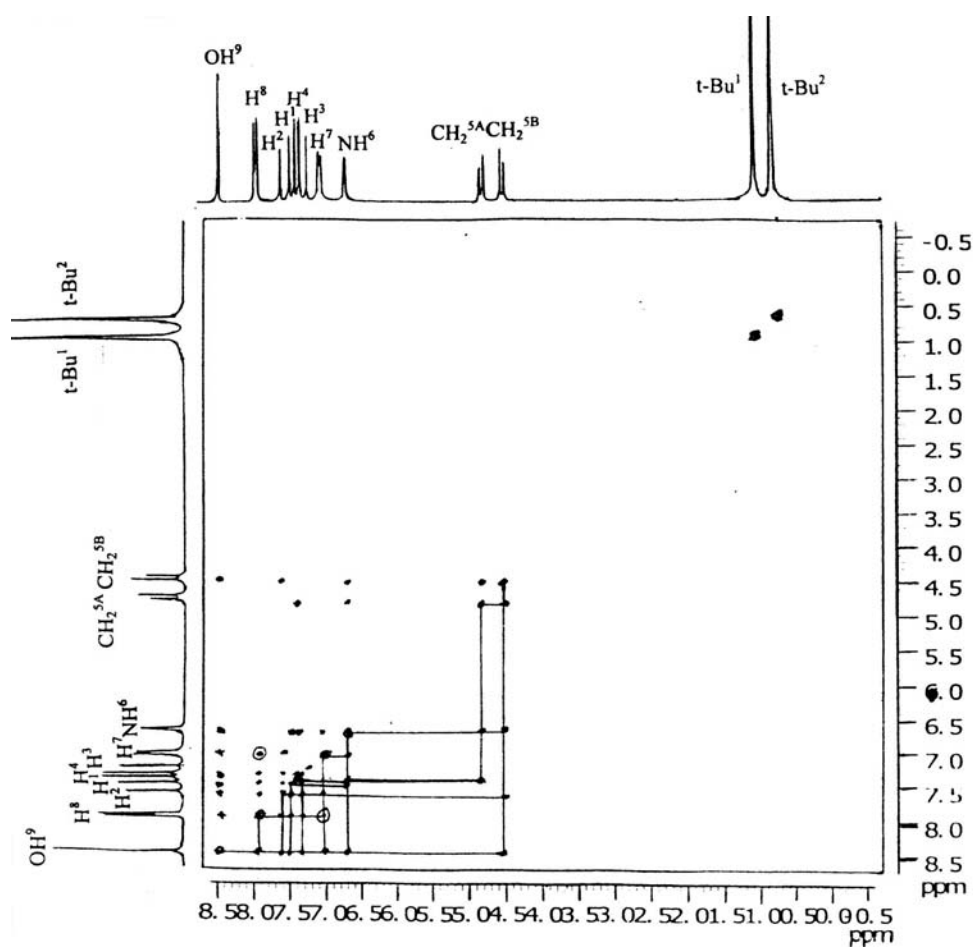


Рис. 4. Спектр ЯМР ^1H NOESY соединения **1** в CDCl_3

Оказалось, что наименьшей теплотой образования обладает конформация *1,3-альтернат* (табл. 1), что не согласуется с данными спектров ЯМР ^1H и ^{13}C о реализации симметричной структуры. Теплоты образования двух симметричных конформаций *1,2-альтернат* имеют близкие значения (табл. 1). Поэтому следующим шагом в изучении структуры данного соединения стал двумерный эксперимент ЯМР ^1H NOESY.

Спектр ЯМР ^1H NOESY соединения **1** в CDCl_3 (рис. 4), содержит 23 пары кросс-пиков. Протоны амидной группы NH^6 показывают кросс-пики с каждым из метиленовых протонов $\text{CH}_2^{5\text{A,B}}$ и ароматическими протонами H^7 заместителей, а также с протонами макроцикла H^4 , H^1 , OH^9 . Протоны CH_2^5 заместителя показывают кросс-пик друг с другом. Протоны OH^9 имеют семь пар кросс-пиков: с протонами макроцикла H^1 , H^2 , H^3 и заместителей H^7 , H^8 , NH^6 и CH_2^5 . Протоны H^1 , H^2 , H^3 и H^4 макроцикла показывают кросс-пики друг с другом (H^2 с H^1 и H^3 , H^4 с H^3), с фенильными протонами «хвостовой части» заместителя (H^2 с H^8 , H^1 с H^8 , H^3 с H^8), с протонами NH^6 амидной группы (H^1 с NH^6 , H^4 с NH^6) и метиленовыми протонами (H^2 с $\text{CH}_2^{5\text{A}}$, H^4 с $\text{CH}_2^{5\text{B}}$). Значения интегральных интенсивностей всех кросс-пиков отрицательные, что свидетельствует

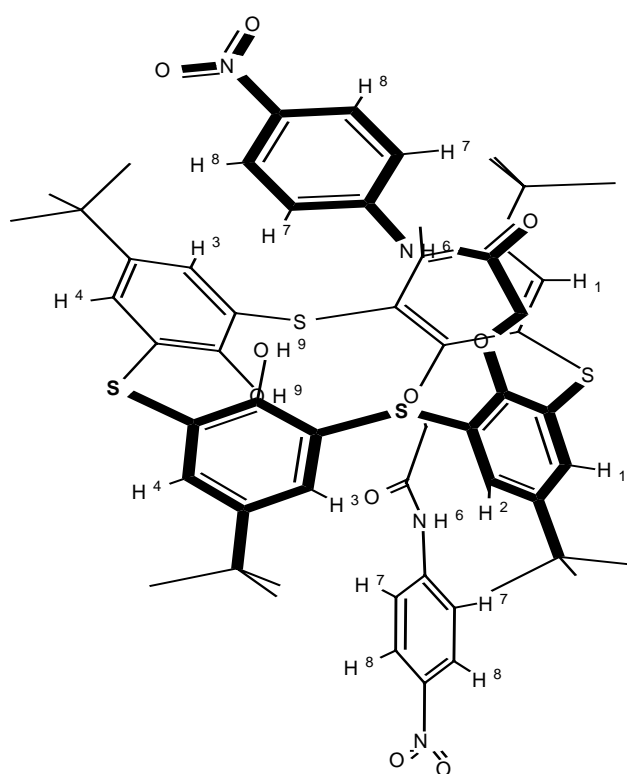


Рис. 5. Конформация *1,2-альтернат'* соединения **1** с учетом геометрических параметров, рассчитанных методом РМЗ

об отсутствии в соединении **1** в растворах эффектов химического обмена. Таким образом, все кросс-пики обязаны эффекту Оверхаузера. В качестве калибровочной пары протонов выбрали пару ароматических протонов заместителя H^7-H^8 [6]. На рис. 4 она обведена кружками.

Такому виду спектра ЯМР 1H NOESY, в котором одновременно наблюдаются кросс-пики протона NH^6 с ароматическими протонами макроцикла H^4 и H^1 различно замещенных колец (то есть несущего и ненесущего амидсодержащий заместитель), а также кросс-пики у каждого из ароматических протонов макроцикла H^2 и H^4 с одним из протонов метиленовых групп заместителей (CH_2^{5A} и CH_2^{5B} соответственно), удовлетворяет только одна конформация – *1,2-альтернат'*, в которой заместители у двух соседних колец макроцикла имеют противоположную ориентацию относительно полости макроцикла (рис. 5).

Сравнительный анализ экспериментальных и рассчитанных значений межпротонных расстояний для возможных конформаций соединения **1** показал (табл. 2), что наилучшая сходимость результатов наблюдается также для конформации *1,2-альтернат'* (рис. 3). Однако значения экспериментально определенных расстояний между ароматическими протонами макроцикла H^1 , H^2 , H^3 и протонами NH^6 , H^7 и H^8 заместителей оказались меньше рассчитанных для данной конформации. В большей степени это касается расстояний между важным с точки зрения формирования и идентификации конформации *1,2-альтернат'* протоном H^8 и протонами H^1 , H^2 и H^3 (табл. 2). Уменьшение указанных

расстояний, вероятнее всего, вызвано тем, что объемные заместители – $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHC}_2\text{H}_4\text{NO}_2$ – обращены внутрь полости макроцикла, то есть находятся в *endo*-положении и достаточно жестко закреплены в пространстве.

В этой стерической ситуации происходит сближение ароматических протонов H^4 незамещенных ареновых колец макроцикла с протонами NH^6 и $\text{CH}_2^{5\text{A}}$ заместителей (табл. 2). Стерическими затруднениями в молекуле объясняется и торможение процесса вращения метиленовых протонов $\text{CH}_2^{5\text{A,B}}$ вокруг связи $\text{C}-\text{C}(\text{O})$, приводящего к их магнитной неэквивалентности в спектре ЯМР ^1H (рис. 2). И, наконец, возможно также сближение одного из протонов H^7 заместителя с ароматическими протонами макроцикла, вызывающее соответствующее уширение сигналов H^7 в спектре ЯМР ^1H (рис. 2). При этом сигналы удаленных протонов H^8 «хвостовой» части, испытывающих меньшие пространственные затруднения, более узкие.

3. Выводы

Методом одно- и двумерной спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C изучена структура 1,2-дизамещенного *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащего объемные заместители $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHPHNO}_2$. Показано, что соединение в растворе дейтерохлороформа существует в конформации *1,2-альтернат*, где заместители находятся в *endo*-положении и имеют противоположную ориентацию относительно полости макроцикла.

Summary

F.Kh. Karataeva, R.R. Vagizova, I.I. Stoikov, I.S. Antipin, V.V. Klochkov. Conformation of 1,2-Disubstituted *p*-*tert*-Butylthiacalix[4]arene Containing Bulky Substituents. Data from 1D and 2D (NOESY) NMR Spectroscopy.

The spatial structure of 5,11,17,23-tetra-*tert*-butyl-25,27-dihydroxy-26,28-bis-[N-(4'-nitrophenyl)aminocarbonylmethoxy]thiacalix[4]arene **1** in CDCl_3 solution was studied by 1D and 2D (NOESY) NMR spectroscopy and semi-empirical quantum-chemical calculations (PM3 method). It was ascertained that compound **1** exists in a *1,2-alternate* conformation, where the bulky substituents $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHPHNO}_2$ are in *endo*-positions and have the opposite orientation with respect to the macrocycle cavity.

Key words: 1,2-disubstituted *p*-*tert*-butylthiacalix[4]arene, conformation, *1,2-alternate* conformation, 1D and 2D (NOESY) NMR spectroscopy, chemical shift, cross-peak, macrocycle, bulky substituent, *endo*-position, semi-empirical quantum-chemical calculations (PM3 method).

Литература

1. Lang J., Dvorakova H., Bartosova L., Lhotak P., Stibor I., Hrabal R. Conformational flexibility of a novel tetraethylether of thiacalix[4]arene. A comparison with the “classical” methylene-bridged compounds // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40, No 2. – P. 373–376.
2. Iki N., Morohashi N., Suzuki T., Ogawa S., Aono M., Kabuto S., Kumagai H., Takeya H., Miyanari S., Miyano S. Crystal structure and inclusion property of *p*-*tert*-butylthiacalix[6]arene // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – V. 41, No 15. – P. 2587–2590.

3. *Iki N., Narumi F., Suzuki T., Sugawara A., Miyano S.* A new chiral stationary phase for gas chromatography by use of a chiral thiacalix[4]arene derivative // *Chem. Lett.* – 1998. – V. 27, No 10. – P. 1065–1066.
4. *Lamartine R., Bavoux C., Vocanson S., Martin A., Senlis G., Perrin M.* Synthesis, X-ray crystal structure and complexation properties towards metal ions of new thiacalix[4]arenes // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V. 42, No 6. – P. 1021–1024.
5. *Каратаева Ф.Х., Вагизова Р.Р., Стойков И.И., Антипин И.С.* Изучение методами одно- и двумерной спектроскопии ЯМР структуры *p*-*tert*-бутилзамещенных тиакаликс[4]аренов, содержащих амидный фрагмент // *Журн. общ. химии.* – 2009. – Т. 79, Вып. 9. – С. 1495–1503.
6. *Nomura E., Takagaki M., Nakaoka C., Uchida M., Taniguchi H.* Effects on metal binding of circular NH...O=C intramolecular hydrogen bonding in hydrophilic pseudocavities of *p*-*tert*-butylcalix[4]arenes carrying amino acid moieties // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64, No 9. – P. 3151–3156.
7. *Шестакова Н.В., Ибрагимова Д.Ш., Стойков И.И., Антипин И.С., Коновалов А.И.* Региофункционализация тиакаликс[4]арена N-(4-нитрофенил)- α -бромацетамидом // Тез. IV конф. молодых ученых НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века». – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2004. – С. 87.

Поступила в редакцию
30.05.12

Каратаева Фарида Хайдаровна – доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: farida.karataeva@ksu.ru

Вагизова Резеда Радифовна – кандидат технических наук, начальник сектора ОАО КазХимНИИ, г. Казань.

E-mail: behetle@mail.ru

Стойков Иван Иванович – доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: Ivan.Stoikov@mail.ru

Антипин Игорь Сергеевич – доктор химических наук, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой органической химии Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: igor.antipin@ksu.ru

Клочков Владимир Васильевич – доктор химических наук, профессор кафедры общей физики Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: vladimir.klochkov@ksu.ru