Министерство образования и науки Российской федерации

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет

ИНСТИТУТ ФИЗИКИ

Кафедра медицинской физики

Направление 03.03.02 – физика

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

(бакалаврская работа)

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИНАМИКА ПИЛЛАР[5]АРЕНА ПО ДАННЫМ СПЕКТРОСКОПИИ ЯДЕРНОГО МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА

Работа завершена:

Студент(ка) гр.06-404

«15» июня 2018г. _____ А.В. Иванова
подпись

Работа допущена к защите:

Научный руководитель:
к. ф. – м. н., ассистент
ученая степень, должность кафедры

«15» июня 2018г. _____ Б.И. Хайрутдинов
подпись

Зав. кафедрой д.х.н.,
профессор

«15» июня 2018г. _____ А.В. Аганов

Казань – 2018

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ 3

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 5

1.1 Ядерный магнитный резонанс 5

1.2 Импульсная спектроскопия ЯМР 7

1.3 Влияние процессов релаксации на ширину резонансного сигнала 8

1.3.1 Продольная релаксация 8

1.3.2 Поперечная релаксация 9

1.4 Динамическая спектроскопия ЯМР 10

1.5 Импульсная последовательность КПМГ 14

1.6 Полуэмпирические методы квантовой химии 16

1.7 Теория переходных состояний 18

2 ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ 20

2.1 Пространственная структура 22

3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ 25

3.1 Запись одномерных протонных спектров 26

3.2 Гомоядеарный корреляционный спектр ^{1}H-^{1}H-TOCSY 27

3.3 Гетероядерный ^{1}H-^{13}C-HSQC спектр 28

3.4 Гетероядерный ^{1}H-^{13}C-HMBC спектр 29

3.5 Применение импульсной последовательности КПМГ 32

3.6 Поиск переходных состояний пиллар[5]арена 1 полуэмпирическим методом PM7 38

ВЫВОДЫ 44

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 46

ПРИЛОЖЕНИЕ А 49

ВВЕДЕНИЕ

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) – это один из эффективных методов исследования взаимодействия не только между ядрами и электронами внутри исследуемого образца, его пространственного строения, межмолекулярных взаимодействий, а также и внутримолекулярной подвижности и конформационных превращений. Основной методикой спектроскопии ЯМР в изучении внутримолекулярной подвижности образца является динамическая спектроскопия ЯМР [1].

В настоящее время одним из быстро развивающихся направлений в супрамолекулярной химии является создание нового класса макроциклических соединений, которые способны образовывать комплексы типа «гость–хозяин». Пиллар[n]арены это относительно новый класс подобных макроциклических соединений, впервые были синтезированы в 2008 году. Их преимущества над остальными классами макроциклических соединений (например, краун–эфиры и каликс[n]арены) в том, что получены пиллар[n]арены хорошо растворимые в воде, имеют трубчатую пространственную структуру, могут быть легко функционализированы, обладают планарной хиральностью.

Целью работы является изучение структурно - динамических свойств декааммониевой соли 4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-дека(карбоксиметокси)-пиллар[5]арена (далее пиллар[5]арен **1**). Для этого были поставлены следующие задачи:

1. Используя зависимость скорости поперечной релаксации R_2 от частоты следования 180^0-импульсов в последовательности Карра-Парселла-Мейбум-Гилла (далее КПМГ) определить константу скорости химического обмена пиллар[5]арена **1** при различных температурах;

2. Из зависимости константы скорости химического обмена от температуры определить термодинамические параметры конформационного обмена исследуемого пиллар[5]арена **1**;

3. Используя полуэмпирические методы квантовой химии выполнить моделирование возможных пространственных структур пиллар[5]арена **1**, а также поиск и расчет энергий переходных состояний конформационного обмена.

В настоящей работе представлены результаты исследований подвижности (динамических свойств) пиллар[5]арена **1** с использованием импульсной последовательности КПМГ.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Ядерный магнитный резонанс

Ядерный магнитный резонанс – это явление, основанное на резонансном поглощении энергии электромагнитного поля системой ядерных магнитных моментов.

Простейшее ядро, которое обладает магнитным моментом – это протон. В ядерной физике некоторые ядра (протон в том числе) обладают некоторым угловым моментом количества движения $\boldsymbol{P}$, который в свою очередь обуславливает появление у этого ядра магнитного момента $\boldsymbol{\mu}$. Обе величины связаны между собой соотношением $\boldsymbol{\mu} = \gamma \boldsymbol{P}$, где γ - это гиромагнитное отношение. Оно зависит от типа ядер, может быть как положительной, так и отрицательной величиной. С точки зрения классического подхода теории ЯМР атомное ядро принято представлять в качестве вращающейся заряженной сферы, которая обладает моментом импульса $\boldsymbol{L}$ и магнитным моментом $\boldsymbol{\mu}$. Они связаны между собой соотношением: $\boldsymbol{\mu} = \gamma \boldsymbol{L}$ [1].

Спин ядра является фундаментальным свойством квантовых частиц. Он определяет число разрешенных ориентаций магнитного момента в магнитном поле. Магнитный момент выражается в следующем виде: $\mu = \gamma \hbar I$, где I – спин. Так как ориентация углового момента ядра в пространстве дискретная – его проекции на какую–либо ось характеризуются набором дискретных значений магнитного квантового числа m: $m=I, I-1, \ldots, -I$. Такие состояния углового момента вырождены (неразличимы). Вырождение снимается с появлением постоянного магнитного поля. Это приводит к появлению различно заселенных уровней энергии за счет взаимодействия ядерного магнитного момента с постоянным полем.

Для ядер со спином I = 1/2 существует две возможные ориентации магнитного момента, которые характеризуются магнитными квантовыми числами m= $\pm$1/2. Это значит, что направление вектора магнитного момента квантовано. Если магнитное квантовое число m=+1/2, компонента магнитного момента ориентирована вдоль оси z (по направлению постоянного магнитного поля $\boldsymbol{B}$), если m=$-$1/2, компонента магнитного момента антипараллельна направлению постоянного магнитного поля. В этом случае величина проекции магнитного момента на ось z определяется следующим выражением: $\mu_z = \gamma\hbar m = \pm\gamma\hbar I$. Так как существует две возможные ориентации, значит, есть два уровня энергии (состояния α $и$ β), которые соответствуют m=+1/2 и m= - 1/2.

Для наблюдения явления ЯМР необходимо взаимодействие переменного (радиочастотного) магнитного поля $\boldsymbol{B_1}$ с макроскопической намагниченностью исследуемого образца $\boldsymbol{M}$, которая возникает из-за упорядочивания магнитных моментов всех ядер вещества под действием постоянного магнитного поля $\boldsymbol{B}$ (см. Рисунок 1) [2].

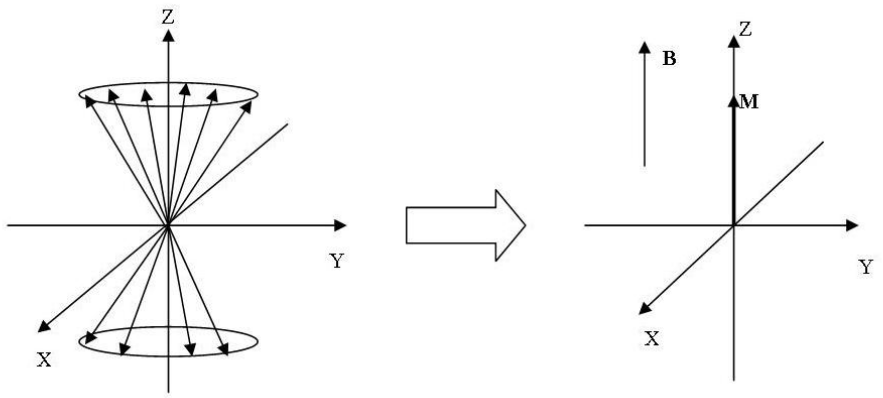


Рисунок 1 – Формирование объемной намагниченности исследуемого образца

Когда ядро, которое обладает магнитным моментом $\boldsymbol{\mu}$, попадает в поле $\boldsymbol{B}$, оно начинает прецессировать вокруг направления этого поля с ларморовой частотой прецессии. Каждое ядро имеет свою ларморову частоту. Если поле $\boldsymbol{B}$

направлено вдоль оси z, то магнитный момент ядра будет иметь постоянную проекцию на эту ось и проекцию на плоскость xy, которая будет прецессировать в данной плоскости с ларморовой частотой. При большом количестве магнитных моментов возникает макроскопическая намагниченность $\boldsymbol{M}$, которая определяет, в каком направлении намагничен исследуемый образец

1.2 Импульсная спектроскопия ЯМР

Возможность получить полный частотный отклик от всей системы ядер одновременно с помощью одного эксперимента – это и есть сущность импульсного метода.

Регулируя длительность радиочастотного импульса можно добиться поворота вектора намагниченности $\boldsymbol{M}$ на разные углы. Существует два основных импульса: π-импульс (180°-импульс) и $\pi/2$-импульс (90°-импульс). 180°-импульс не вызывает появление сигнала, а лишь поворачивает намагниченность в противоположном направлении на ось z (см. Рисунок 2).

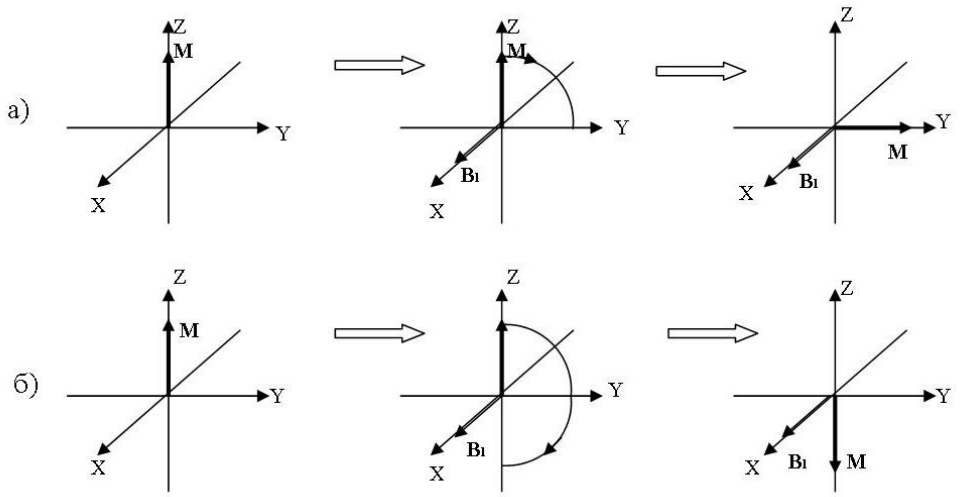


Рисунок 2 – а) Действие $\pi/2$- импульса; б) Действие π- импульса [2]

1.3 Влияние процессов релаксации на ширину резонансного сигнала

При условии, что постоянное магнитное поле однородно, поведение вектора намагниченности образца будет определяться процессами релаксации. Выделяют два типа релаксации [3]: продольную и поперечную. Они отличаются друг от друга тем, что продольная релаксация рассматривает поведение продольной компоненты макроскопической намагниченности $\boldsymbol{M_z}$, а поперечная релаксация рассматривает поперечные компоненты намагниченности $\boldsymbol{M_x}$ и $\boldsymbol{M_y}$ (на Рисунок 3) в плоскости *xy*.

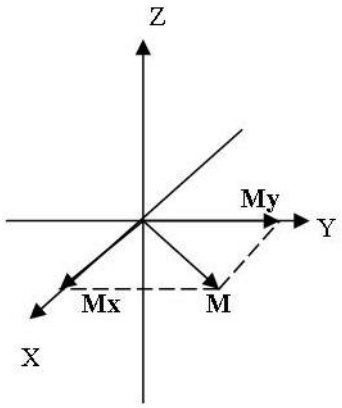


Рисунок 3 – Расположение поперечных компонент намагниченности в плоскости *xy*

1.3.1 Продольная релаксация

Как уже было сказано ранее, при внесении образца в постоянное внешнее магнитное поле в нем происходит формирование макроскопической намагниченности $\boldsymbol{M}$ в течение некоторого времени. Данный процесс описывается уравнением Блоха, которое показывает увеличение (рост) создаваемого магнитного поля в образце:

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{M_0 - M_z}{T_1}. \qquad (1.1)$$

В этом уравнении T_1 называют временем продольной релаксации (оно описывает приближение $\boldsymbol{M_z}$ к равновесию), а величину $R_1 = 1/\ T_1$ – скоростью продольной релаксации. После воздействия на систему любого импульса z-компонента намагниченности, которая была отклонена от направления постоянного магнитного поля $\boldsymbol{B}$, начинает восстанавливаться к своему первоначальному состоянию, т.е. к состоянию равновесия вдоль оси z. Этот процесс описывается по экспоненциальному закону с постоянной T_1 [2]. Релаксация z-компоненты намагниченности образца в жидкостях в основном обуславливается температурой проведения эксперимента, вязкостью исследуемого образца, пространственной структурой молекулы, магнитным взаимодействием между ядрами.

Разные ядра имеют разные времена релаксации, следовательно у сигналов в спектрах будут различные значения времени T_1. Время жизни атомного ядра в возбужденном состоянии так же влияет на время T_1 и на ширину резонансной линии. При коротком времени продольной релаксации время жизни в возбужденном состоянии мало, а ширина резонансной линии увеличивается. В органических жидкостях величина времени продольной релаксации составляет порядка нескольких секунд или менее (в твердых телах может достигать нескольких килогерц), а вклад в уширение спектральной линии не больше, чем 0,1 Гц.

1.3.2 Поперечная релаксация

После выключения переменного магнитного поля начинается процесс релаксации x-y-компоненты намагниченности. Индивидуальные магнитные моменты ядер теряют когерентность фазы прецессии в течение времени T_2, которое называют временем поперечной релаксации (соответственно, $R_2 = 1/\ T_2$. –скорость поперечной релаксации). Потерю когерентности фаз вызывает

обмен энергиями между отдельными ядрами, поскольку на каждое ядро помимо постоянного магнитного поля $\boldsymbol{B}$ действуют локальные магнитные поля, созданные соседними ядрами, при этом общая энергия всей системы остается неизменной. Такой процесс требует определенного временного интервала (порядка времени T_2) и вносит вклад в уширение резонансного сигнала.

1.4 Динамическая спектроскопия ЯМР

Спектроскопию ЯМР используют для изучения динамических процессов [3], энергетический барьер которых лежит в диапазоне от 20 до 100 кДж/моль. Порядок величины константы скорости химического обмена, которые можно измерить, используя динамические методы спектроскопии ЯМР, лежит в диапазоне от 10^{-1} до 10^{5} $с^{-1}$.

К основным характеристикам ЯМР спектров высокого разрешения относятся следующие параметры: химический сдвиг, времена спин-спиновой (поперечной) релаксации T_2, константа спин-спинового взаимодействия, интенсивность спектральных линий и др [5]. Так же к этим параметрам можно отнести константу скорости химического обмена k_{ex}. Все эти параметры зависят от магнитного окружения ядер, которые определяют исследуемый сигнал.

Динамическая ЯМР спектроскопия (ДЯМР) – это метод ЯМР, который применяется для изучения различных динамических процессов в исследуемой системе. Наблюдение за температурными изменениями формы линии в спектрах ЯМР, нахождение константы скорости химической реакции (обмена) и активационных параметров есть предмет динамической ЯМР спектроскопии. Под динамическими процессами, которые происходят в исследуемой системе, понимаются процессы позиционного обмена (подразумевается обмен между

положениями протонов с различными резонансными частотами) или движение, вызванные понижением или повышением рабочей частоты спектрометра. Подобные процессы приводят к характерным изменениям формы линии и положения сигнала ЯМР.

Пусть в исследуемой спиновой системе в результате некоторого внутримолекулярного динамического процесса (химического обмена) происходит переход ядер из одного химического окружения в другое ($A \leftrightarrows B$) [2]. При этом в каждом окружении данное ядро будет подвержено влиянию различных эффективных магнитных полей, поэтому оно (ядро) будет иметь разные химические сдвиги δ_A и δ_B. В зависимости от времени жизни τ_a и τ_b ядра в каждом из двух окружений в спектрах будут наблюдаться разные характерные изменения формы и положения резонансных сигналов. Время жизни ядра и константа скорости химической реакции $k_{ex} = k_A + k_B$ зависят от температуры, в связи с этим выделяют три области обменных процессов.

В области медленного обмена в спектре выделяются разные резонансные линии, принадлежащие разным магнитным окружениям времена жизни в каждом состоянии велики. В промежуточной области при увеличении температуры системы скорость обмена увеличивается так, что образуется одна резонансная линия, отвечающая среднему положению предыдущих резонансных сигналов. В области быстрого обмена в спектре ЯМР наблюдается узкая резонансная линия.

Для характеристики динамических процессов, проходящих в исследуемой системе, особый интерес представляют активационные параметры: энтальпия активации $\Delta H^{\neq}$, энтропия активации $\Delta S^{\neq}$ и энергия активации Ea. Существует несколько методов для определения этих параметров, они основаны на зависимости константы скорости химического обмена k_{ex} от температуры [4].

Первые шаги в этой области сделал С.Аррениус. Опираясь на правило Вант – Гоффа (при повышении температуры на каждые 10 градусов константа

скорости химической реакции увеличивается в 2 – 4 раза) он сделал предположение о том, что между константой скорости реакции и температурой есть экспоненциальная зависимость. На основании вышесказанного Аррениус вывел точное соотношение между константой скорости химического обмена и температурой:

$$k = Ae^{-Ea/RT}, \tag{1.2}$$

где k – константа скорости химической реакции, A – постоянная Аррениуса (характеризует каждую отдельную реакцию), Ea – энергия активации, R – универсальная газовая постоянная, T – температура. В логарифмическом виде уравнение Аррениуса можно представить:

$$\ln k = -E_a/RT + \lg A. \tag{1.3}$$

Известно, что взаимодействие двух частиц осуществляется при их столкновении, но если бы каждое такое столкновение приводило к химической реакции, то все реакции протекали бы мгновенно. Аррениус постулировал, что столкновения частиц будут приводить к химической реакции в том случае, если эти частицы будут иметь некоторый запас энергии (энергию активации). Под энергией активации понимается минимальная энергия, которой должны обладать молекулы для совершения химической реакции.

Энтальпию активации $\Delta H^{\neq}$ и энтропию активации $\Delta S^{\neq}$ можно рассчитать по следующим уравнениям:

$$\Delta H^{\neq} = E_a - RT, \tag{1.4}$$

$$\Delta S^{\neq} = R[\ln\left(\frac{hA}{\varkappa k_B T}\right) - 1]. \tag{1.5}$$

Свободная энергия активации при определенной температуре записывается в виде:

$$\Delta G^{\neq} = \Delta H^{\neq} - T\Delta S^{\neq} \quad (1.6)$$

Для того чтобы определять неизвестные константы A и E_a, строится график зависимости $\ln(k/T)$ от величины $1/T$. По тангенсу угла наклона графика находится величина E_a/R, а постоянная Аррениуса A определяется подстановкой полученных значений в уравнение Аррениуса (1.3).

Другой способ вычисления свободной энергии активации основывается на теории переходных состояний. Г. Эйринг [6] на основании открытий Аррениуса предположил, что существует некое переходное состояние химической реакции, при котором реагирующие частицы образуют активный неустойчивый комплекс, который после распадается на компоненты (частицы) конечных продуктов реакции. Энергия образования переходного состояния соответствует энергии потенциального барьера, который необходимо преодолеть для совершения реакции, и энергии активации.

Уравнение Эйринга так же описывает зависимость константы скорости химического обмена от температуры и имеет следующий вид:

$$k_{ab} = \varkappa \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta G^{\neq}}{RT}\right), \quad (1.7)$$

где k_{ab} - константа скорости химического обмена; $\varkappa$ – трансмиссионный коэффициент, учитывающий вероятность образования переходного состояния; k_B - константа Больцмана (1,3805 $\times 10^{-23}$ Дж/К); h - постоянная Планка (6,626 $\times 10^{-34}$ Дж×с); $\Delta G^{\neq}$ - энергия Гиббса; R – универсальная газовая постоянная; T - температура. Из зависимости $\log(k/T)$ от $1/T$ можно рассчитать все три активационных параметра.

1.5 Импульсная последовательность КПМГ

Существует несколько методов для измерения и анализа термодинамических характеристик. Один из них – это применение одномерной импульсной последовательности КПМГ (Carr-Purcell-Meiboom-Gill) [7]. Данная последовательность используется для измерения времени поперечной релаксации T_2. Как известно, ширину резонансного сигнала составляет несколько вкладов: обменный вклад и вклад процесса поперечной релаксации. Поэтому информация о константе скорости химического обмена может быть получена на основании измерения скорости поперечной релаксации R_2. На Рисунок 4 представлен общий вид последовательности КПМГ. Импульсная последовательность состоит из одного 90^0-импульса и серии 180^0-импульсов с равной временной задержкой τ_{cp} между ними. С увеличением частоты следования 180^0-импульсов удается усреднить обменный вклад в скорость спин-спиновой релаксации R_2.

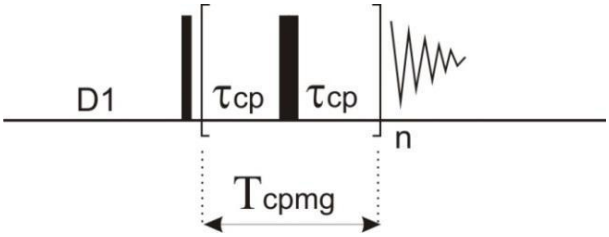


Рисунок 4 – Схема одномерной импульсной последовательности КПМГ

После того как исследуемый образец помещают в спектрометр, спустя время задержки D_1 ($D_1 = 5T_1$) магнитные моменты всех ядер приходят в равновесие и происходит формирование объемной намагниченности образца $\boldsymbol{M}$. До действия первого 90^0-импульса намагниченность $\boldsymbol{M}$ была направлена параллельно направлению постоянного магнитного поля $\boldsymbol{B}$. После того, как к системе приложили 90^0-импульс, намагниченность повернулась в плоскость *xy*. Как известно, общая намагниченность образца состоит из магнитных моментов

отдельных ядер, которые имеют свою ларморову частоту прецессии, поэтому общий вектор $\boldsymbol{M}$ в плоскости xy начинает размываться (образуется «веер») после действия импульса, т.е. происходит потеря фазовой когерентности. В некоторый момент времени τ_{cp} к системе ядер прикладывают 180^0-импульс, поворачивающий намагниченность вокруг оси y. При этом все магнитные моменты (векторы магнитных моментов) симметрично отразятся относительно оси y, сохраняя свою скорость и направление движения. К моменту времени $2\tau_{cp}$магнитные моменты ядер окажутся на оси y, в результате возникнет сигнал эха. В последовательности КПМГ наблюдают серию сигналов эха, прикладывая 180^0 – импульс спустя время τ_{cp} после каждого сигнала эха.

Если бы в системе не существовала поперечная релаксация, то амплитуда сигнала эха после каждого цикла (τ_{cp} – π - τ_{cp}) оставалась бы неизменной, но из–за релаксационных процессов амплитуда сигналов эха постепенно уменьшается [7]. Скорость поперечной релаксации R_2 определяется из зависимости значения амплитуды сигнала эха от времени между импульсами τ_{cp}.

Значение скорости поперечной релаксации R_2 рассчитывается и значений интегральных интенсивностей сигналов ЯМР по формуле:

$$R_2 = \frac{-1}{T_{CPMG}} ln \frac{I}{I_0}, \qquad (1.8)$$

где I – интегральная интенсивность сигнала ЯМР в спектре КПМГ, I_0 – интегральная интенсивность сигнала ЯМР в спектре КПМГ при значении T_{CPMG} = 0.

В случае двухпозиционного обмена A⇆B зависимость измеренной скорости поперечной релаксации R_2 от частоты следования 180^0-импульсов описывается следующим выражением [9]:

$$R_2\left(\frac{1}{\tau_{cp}}\right) = R_2 + R_{ex} \tag{1.9}$$

$$= R_2\left(\frac{1}{\tau_{cp}} \to \infty\right) + \frac{F_{ex}}{k_{ex}}\left[1 - \frac{2}{\tau_{cp}k_{ex}}\tanh\left(\frac{\tau_{cp}k_{ex}}{2}\right)\right],$$

где τ_{cp} - время между 180-градусными импульсами; f_{cp} – частота следования 180^0 - импульсов, $f_{cp} = \frac{1}{4\tau_{cp}}$; $F_{ex} = p_a p_b(\omega_a - \omega_a)^2$ – обменный параметр, в котором p_a и p_b заселенности состояний a и b, а ω_a и ω_b резонансные частоты; k_{ex} = k_a +k_b константа скорости химического обмена. Первое слагаемое выражения (1.9) отражает вклад только процесса поперечной релаксации в наблюдаемую скорость R_2, а второе слагаемое R_{ex} отражает вклад обменных процессов, происходящих в исследуемой системе.

1.6 Полуэмпирические методы квантовой химии

Предметом изучения квантовой химии является теоретическое исследование строения, свойств и превращений веществ на молекулярном уровне с использованием основных законов и методов квантовой механики, статистической физики и математики [10]. Современная квантовая химия способна не только объяснить экспериментальный материал по строению и физическим свойствам вещества в разных агрегатных состояниях, но и предполагать возможную пространственную структуру и различные свойства молекул (например, дипольные моменты молекул, энергетические и термодинамические параметры веществ и реакций и т.п.).

Все квантовохимические методы расчета, независимо от того, эмпирические (в случае, когда применяют параметры, полученные экспериментально), неэмпирические (когда не применяют полученные экспериментально параметры) или полуэмпирические (когда некоторые параметры принимают

равными нулю или известным полученным экспериментальным значениям, а оставшиеся параметры вычисляются), основаны на решении стационарного уравнения Шрёдингера $\hat{H}\Psi = E\Psi$.

Несмотря на более точные результаты расчетов неэмпирических методов, существуют некоторые недостатки (например, долгое время расчетов, связанное с их трудоемкостью; отсутствие полного учета корреляционной энергии), которые усложняют их повсеместное применение. Полуэмпирические методы расчета обладают важными отличиями от остальных квантовохимических методов, которые помогают решить эти проблемы. Это осуществляется использованием упрощенных схем вычисления некоторых интегралов взаимодействия и перекрывания при решении уравнения Шрёдингера. Например, не рассматриваются некоторые группы электронов в явном виде, не учитываются некоторые члены гамильтониана, происходит замена некоторых параметров на полученные экспериментально значения. Основным приближением полуэмпирических методов является приближение нулевого дифференциального перекрывания (НДП): две любые атомные орбитали не перекрываются. За счет этого существенно уменьшается время расчета и становится возможным расчет сложных органических соединений. В зависимости от применения НДП выделяют следующие полуэмпирические методы: CNDO, INDO, MNDO, AM1, PM3, PM7. Более подробно о них изложено в книге [10].

На данный момент одним из самых популярных полуэмпирических квантовохимических методов расчета является метод PM3 (параметрическая модель №3). Он способен обеспечить высокую точность при расчете за счет того, что все параметры, использующиеся для аппроксимации интегралов движения оптимизированы с помощью набора соединений с точно измеренными экспериментальными свойствами.

1.7 Теория переходных состояний

Как уже было сказано выше, химическая реакция способна протекать при достижении переходного состояния. В ходе свершения реакции ее продукты претерпевают некоторые изменения в пространственной структуре, что приводит к изменению полной энергии. Максимальное значение энергии в таких случаях и есть переходное состояние. Расчет пространственной структуры переходных состояний важен для понимания механизмов химических реакций. Применение квантово-химических расчетов есть единственный способ получения информации о пространственной структуре и энергии переходных состояний исследуемой системы [11].

На Рисунок 5 представлена зависимость потенциальной энергии от координаты реакции. Здесь E_a - это энергия активации (потенциальный барьер), которой должны обладать продукты реакции, чтобы достигнуть переходного состояния – т.е. чтобы химическая реакция осуществилась. Совокупность таких зависимостей для различных состояний химического соединения называют поверхностью потенциальной энергии (ППЭ). Это понятие используют при описании относительных энергий различных состояний. Так, например, наиболее устойчивая (стабильная) конформация какого–либо химического соединения на ППЭ будет иметь глобальный минимум, значение энергии которого самое низкое по сравнению со значениями энергии других стабильных конформаций этого соединения. Чаще всего это состояние не достигаемо, так как это требует больших временных затрат. Поэтому в качестве начальной геометрии соединения используют структуру, которая имеет локальный минимум на поверхности потенциальной энергии. Значение энергии переходных состояний на ППЭ соответствует так называемой седловой точке – точке, в которой находится самая неустойчивая конформация молекулы, обладающая самым высоким значением энергии. Седловая точка на

поверхности потенциальной энергии всегда расположена между двумя локальными минимумами.

Рисунок 5 – Кривая потенциальной энергии элементарной химической реакции. Стрелками указан путь реакции

Для поиска переходных состояний первоочередной задачей является нахождение и оптимизация начальной геометрии исследуемой системы. Обычно это делают на основании химических предположений. Оптимизация пространственной структуры осуществляется итеративно и осуществляется путем подбора наиболее выгодного значения энергии относительно всех геометрических параметров (длин связей, валентных и двугранных углов). На поверхности потенциальной энергии оптимизированная пространственная структура имеет локальный минимум. Однако поиск переходных состояний гораздо более сложный процесс, чем нахождение начальной пространственной структуры, так как чаще всего пространственная структура продуктов реакции неизвестна.

2 ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной курсовой работе исследовано соединение декааммониевой соли 4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-дека(карбоксиметокси)-пиллар[5]арена **1** (Рисунок 6). Соединение синтезировано на Кафедре органической химии Института химии им. А.М. Бутлерова Казанского федерального университета под руководством проф. Стойкова И.И.

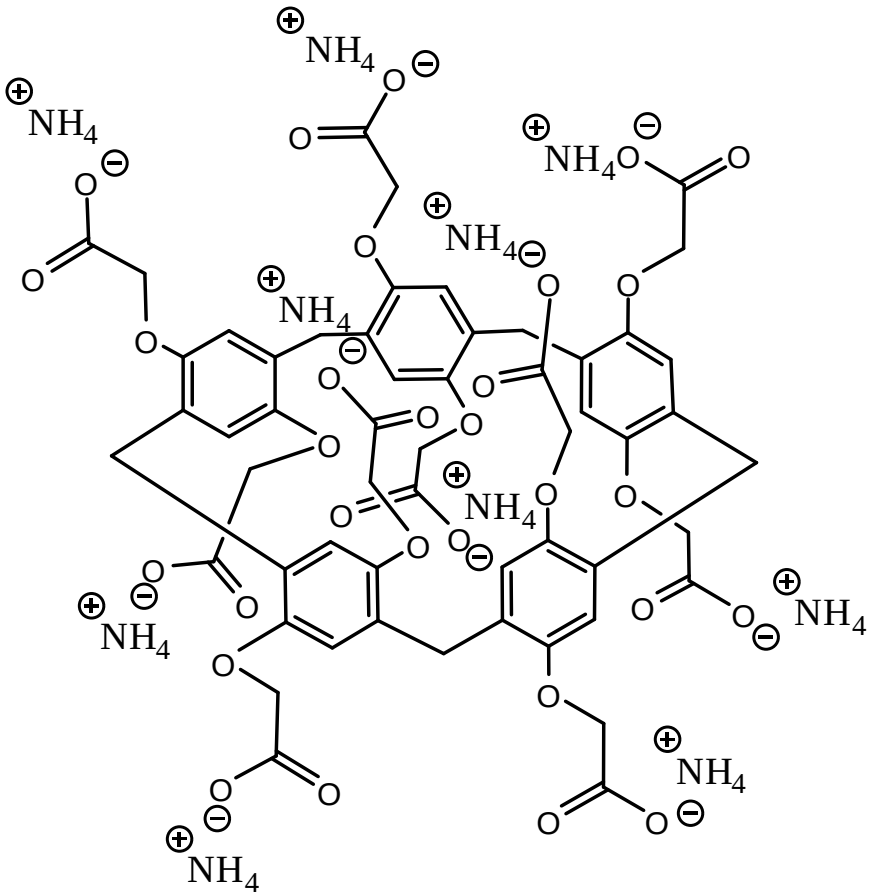


Рисунок 6 – Структурная формула пиллар[5]арена **1**

Пиллар[n]арены – это новое семейство макроциклических соединений (впервые были синтезированы в 2008 году исследовательскими группами Тада

–Аки Ямагиши и Томоки Огоши [12], [13]), которое в данный момент находится на пике популярности в научных исследованиях из–за своей способности образовывать комплексы типа «гость-хозяин» [14], [15], [16]. Благодаря этому, пиллар[n]арены могут быть использованы в качестве контейнеров для доставки биологически активных веществ (лекарств). Разработка и синтез подобных соединений открывают новые возможности в изучении макроциклических соединений.

На данный момент существует несколько способов использования их в качестве платформы для транспортировки лекарственных средств. Один из них заключается в возможности инкапсуляции биологически активных веществ непосредственно в полость пиллар[n]арена. В качестве примера подобного взаимодействия можно привести результаты исследований, проведенных в работе [17]. На Рисунок 7 представлена молекулярная модель, показывающая инкапсуляцию мемантина (органического соединения, использующегося при лечении болезни Альцгеймера) в полость пиллар[n]арена, образованную шестью и семью бензольными кольцами. Образование комплекса «гость – хозяин» происходило в основном из-за гидрофобных свойств биологической молекулы.

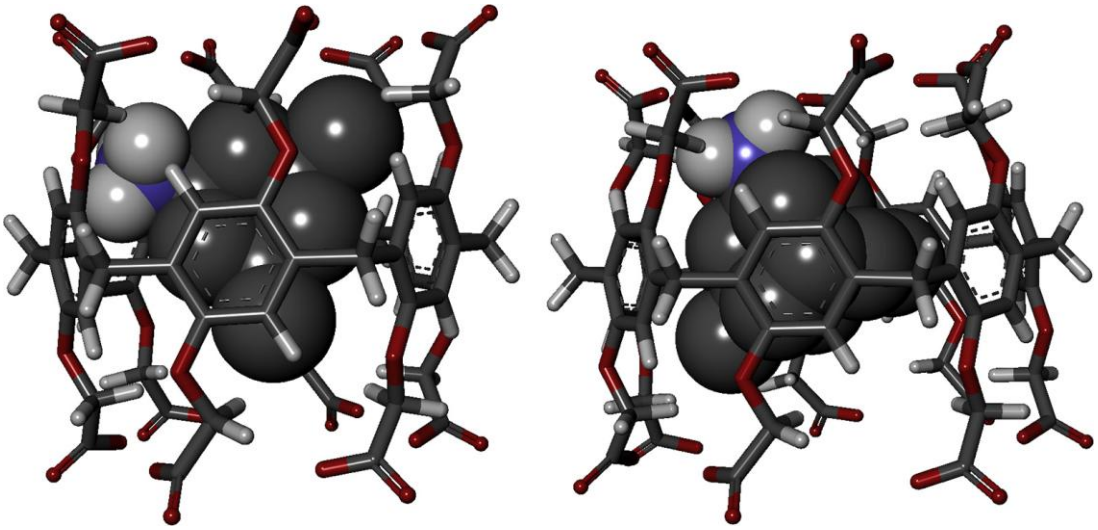
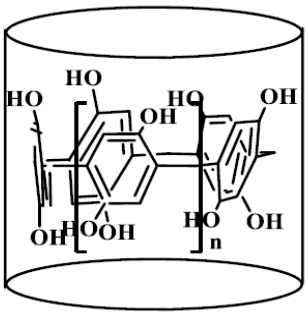


Рисунок 7 – Молекулярная модель, показывающая инкапсуляцию мемантина в пиллар[n]арен, n = 6 (справа), n = 7 (слева).[17]

Еще одним возможным механизмом использования пиллар[n]аренов (как и каликс[n]аренов) в качестве контейнеров для адресной доставки является образование самоассоциатов: комплексов из взаимодействующих друг с другом пиллар[n]аренов, образующих мицеллярные наноагрегаты, способные захватывать и транспортирововать лекарственные молекулы. Примером образования таких комплексов могут служить продемонстрированный результат инкапсуляции куркумина (обладающего широким фармакологическим спектром действия), в полость, образованную каликс[4]аренами [18]. Таким способом была решена проблема плохой растворимости куркумина в воде, а так же замедлена его деградация.

2.1 Пространственная структура

Молекулы пиллар[n]арены напоминают «колонну» («трубу»), внутри которой образуется полость для хранения и транспортировки молекул. Углеродным каркасом пиллар[n]аренов является система, состоящая из n ароматических колец, каждое из которых соединено между собой с помощью метиленовых мостиков. По данным рентгеноструктурного анализа [19], установлено, что пиллар[5]арен имеет форму правильного пятиугольника, а сбоку напоминает столб (Рисунок 8).



Пиллар[n]арен

Рисунок 8 – Молекулярная структура пиллар[n]арена [20]

Для того чтобы описать пространственное строение пиллар[5]аренов рассмотрим конформацию макроциклического кольца. Под конформацией понимают любое относительное расположение атомов соединения в пространстве, которое достигается без нарушения целостности молекулы. Обычно макроциклические кольца представляют в виде многоугольника с атомами углерода в вершинах. Макроциклическое кольцо пиллар[5]арена представляет собой конформацию «конверт» - выходящий за плоскость пятиугольник (см. рисунок 9).

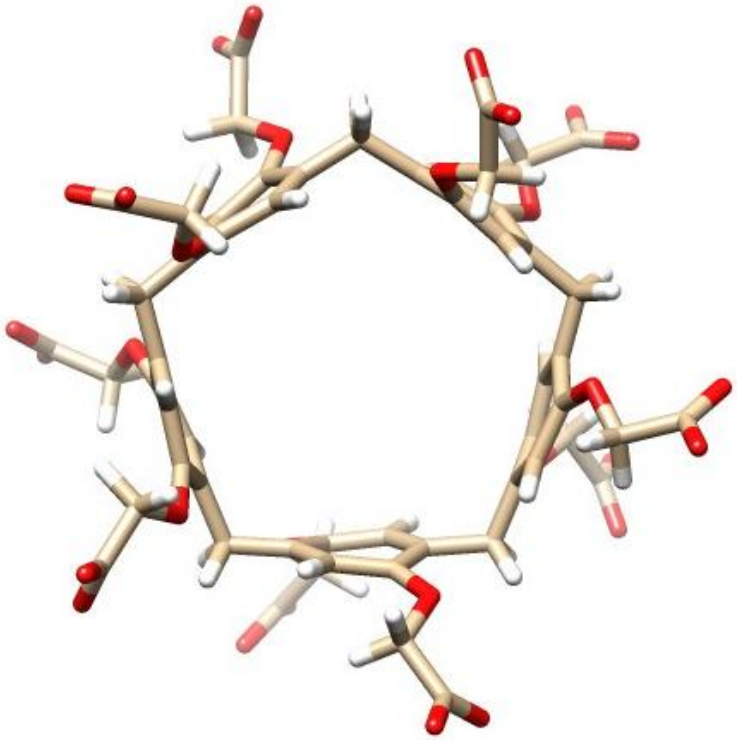


Рисунок 9. – Конформация пиллар[5]арена **1**

Наличие планарной хиральности – это еще одна особенность исследуемого соединения. Хиральность – это свойство молекулы не совмещаться со своим зеркальным отражением. У молекул, которые обладают таким свойством, отсутствуют зеркально – поворотные оси симметрии. В данном случае это эквивалентно наличию хиральной плоскости. У пиллар[5]аренов каждое из ароматических колец является хиральной

плоскостью. С наличием свойств хиральности у соединений связывают с существованием у них энантиомеров. Энантиомеры – пара соединений, имеющих одинаковое структурное строение, но пространственно являющихся зеркальным отражением друг друга. Энантиомеры пиллар[5]аренов могут переходить друг в друга путем вращения ароматического кольца вокруг связей метиленовых мостиков (см. Рисунок 20). Их отличительной особенностью является способность осуществлять вращение плоскости поляризации. Еще одно отличительное свойство пиллар[n]аренов – это рацемизация, процесс преобразования оптически активного вещества с присутствием одинакового количества энантиомеров обоих типов. Так как каждый из энантиомеров вращает плоскость поляризации под разным углом, при их равном количестве двух форм энантиомеров вращательные эффекты нейтрализуются.

3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Регистрация ^{1}H ЯМР спектров пиллар[5]арена **1** проводилась на ЯМР спектрометре высокого разрешения «AVANCE III 600МГц» фирмы «Bruker» в ЯМР лаборатории биофизической химии наносистем КИББ ФИЦ КазНЦ РАН.

Для выполнения поставленной задачи был подготовлен образец пиллар[5]арена **1** с концентрацией 10мМ в водном растворе объемом 600 мкл (90% H_2O, 10% D_2O). При температуре 30^0C были записаны спектры: ЯМР ^{1}H, ^{1}H-^{1}H-TOCSY, 1H-13C-HSQC и 1H-13C-HMBC, при температуре 4^0C записан ЯМР ^{1}H спектр. В качестве стандарта калибровки спектра ЯМР использовали TSP (3-триметилсилилпропионовая-2,2,3,3-d4-кислота, натриевая соль), сигналы которого принимались за начало отсчета равными 0 м.д.

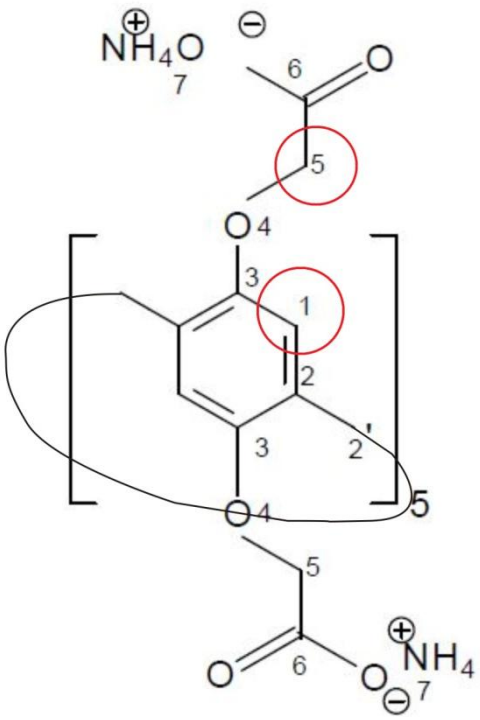


Рисунок 10 – Химическая формула исследуемого пиллар[5]арена **1**

3.1 Запись одномерных протонных спектров

Соотнесение спектральных линий ЯМР спектров удобно начинать с одномерных спектров, где находят наиболее характерные спектральные линии в специфических областях спектра, принадлежащие определенным химическим группам. В спектре ЯМР ^{1}H, представленном на Рисунок 11, наблюдаются три синглетные линии с химическими сдвигами 6,76 м.д., 3,45 м.д., 4,33 м.д., принадлежащие исследуемому пиллар[5]арену **1** и остаточные сигналы воды с δ 4,7 м.д. Интересно отметить, что в спектре ЯМР ^{1}H все сигналы от протонов исследуемого образца проявляются в виде синглетных линий, несмотря на то, что (судя по структуре) между ними должно присутствовать скалярное спин-спиновое взаимодействие, которое приводит к расщеплению спектральных линий. Объяснением этого может быть то, что молекула находится в состоянии быстрого химического обмена. Для подтверждения этого предположения был записан ^{1}H ЯМР спектр пиллар[5]арена **1** при температуре 4^{0}C (Рисунок 11, показан синим цветом). При наложении двух полученных ^{1}H ЯМР спектров было обнаружено уширение спектральных линий.

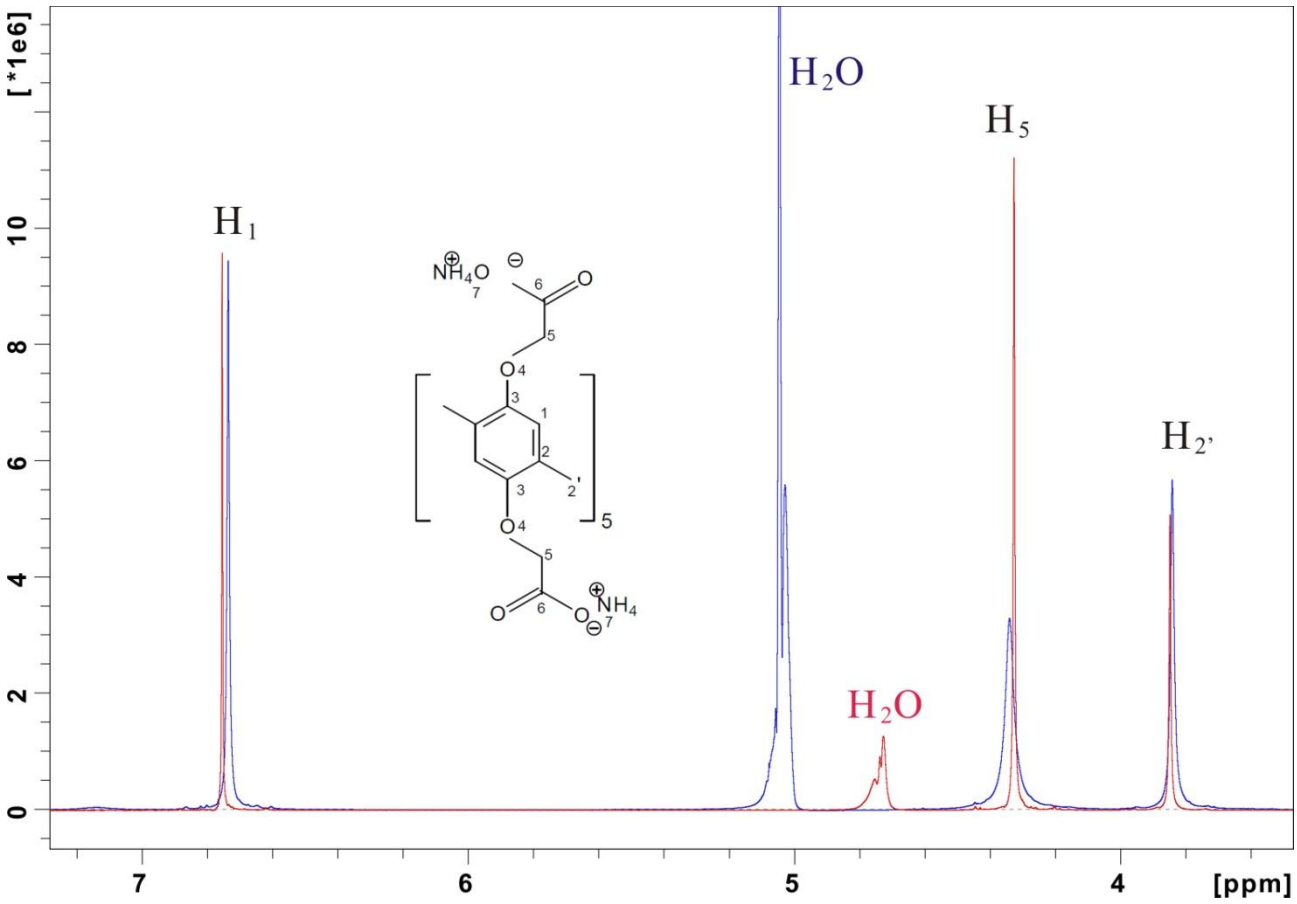


Рисунок 11 – ^{1}H ЯМР спектр пиллар[5]арена **1** в растворе 10% D_2O + 90% H_2O при температуре 30°C (красным), при температуре 4^{0}C (синим). Наблюдается уширение спектральных линий

3.2 Гомоядеарный корреляционный спектр ^{1}H-^{1}H-TOCSY

Корреляционный спектр ^{1}H-^{1}H-TOCSY [21] позволяет визуализировать взаимодействие рассматриваемых спинов друг с другом в пределах данной спиновой системы.

На полученном ^{1}H-^{1}H-TOCSY спектре (Рисунок 12) наблюдаются кросс-пики между всеми тремя группами сигналов, характеризующие корреляции между группами протонов H1, H5 и H2’. Следовательно, рассматриваемые группы протонов связаны скалярным спин-спиновым взаимодействием, что подтверждает их принадлежность одной молекуле.

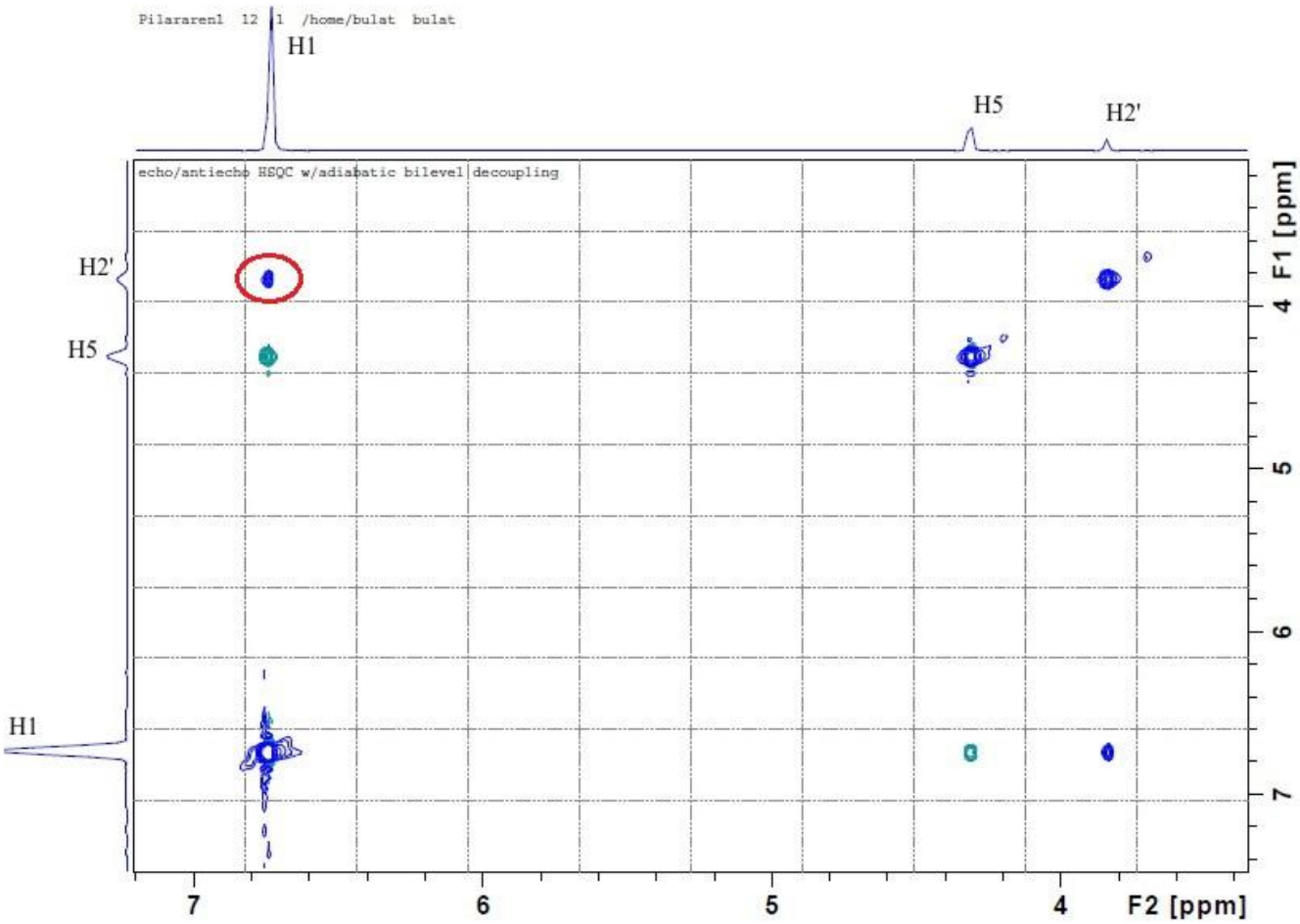


Рисунок 12 – Двумерный спектр ^{1}H-^{1}H-TOCSY пиллар[5]арена **1** в растворе 10% D_2O + 90% H_2O при температуре 30°C

3.3 Гетероядерный ^{1}H-^{13}C-HSQC спектр

Анализ гетероядерных корреляционных спектров ^{1}H-^{13}C-HSQC и ^{1}H-^{13}C-HMBC позволяет получить информацию о химических сдвигах ядер ^{1}H и ^{13}C за наличия спин–спинового взаимодействия между ними [2].

С помощью ^{1}H-^{13}C-HSQC ЯМР спектра (Рисунок 13) можно определить корреляции между ядрами атомов разных типов, которые связаны ковалентной связью. Наличие кросс–пиков свидетельствует о том, что между ядрами водорода и ядрами углерода существует химическая связь. Следовательно, зная химические сдвиги ядер водорода, можно определить химические сдвиги ядер

углерода рассматриваемого образца. Горизонтальная ось на спектре соответствует шкале химических сдвигов протонов ^{1}H вертикальная ось - шкале химических сдвигов ядер углерода.

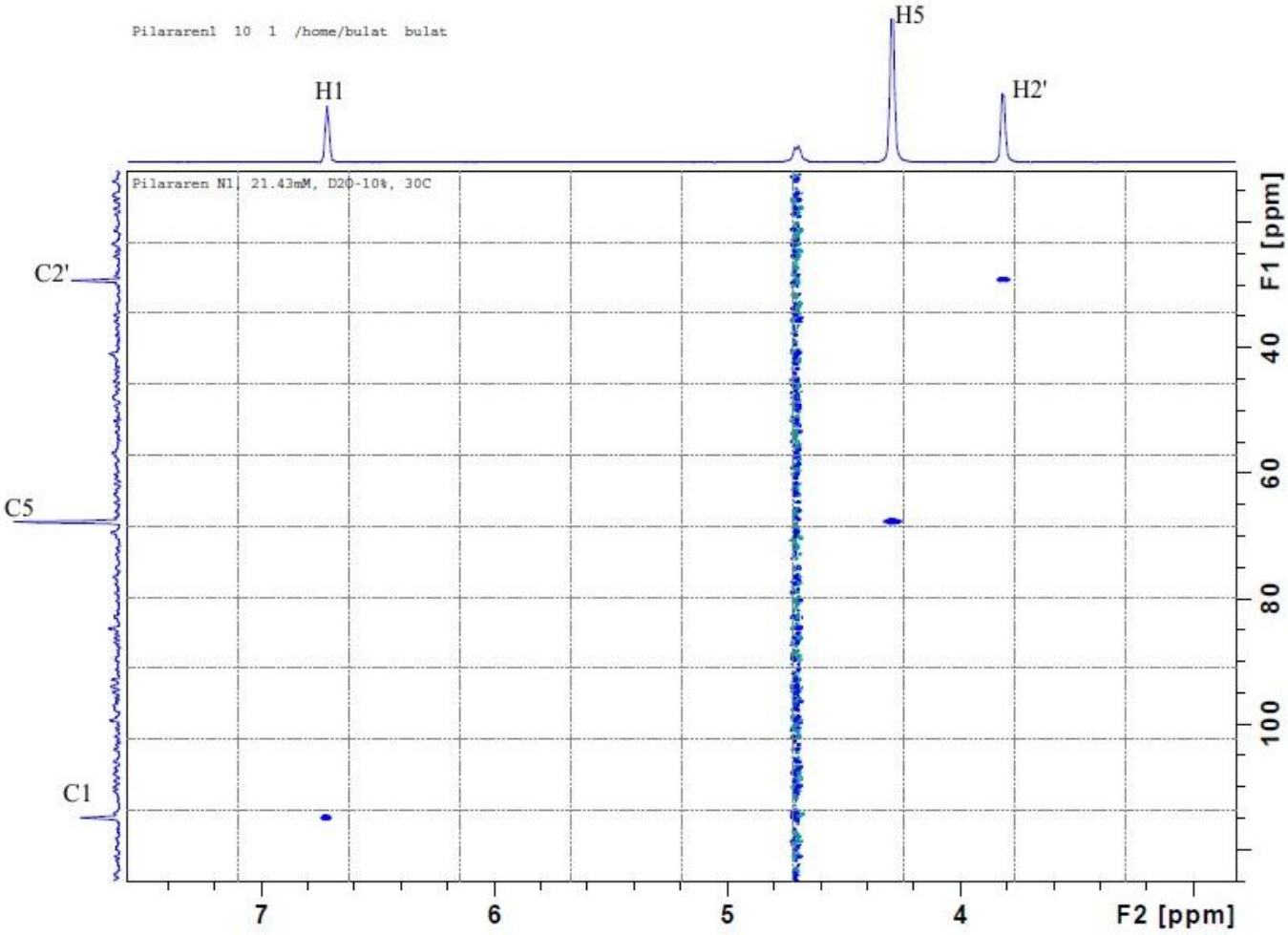


Рисунок 13 – Двумерный спектр ^{1}H-^{13}C-HSQC пиллар[5]арена **1** в растворе 10% D_2O + 90% H_2O при температуре 30°C

3.4 Гетероядерный ^{1}H-^{13}C-HMBC спектр

В спектрах ^{1}H-^{13}C-HSQC не проявляются сигналы от четвертичных углеродов, т.к. они не имеют ковалентно связанных протонов. Соответственно, для их обнаружения используют эксперимент ^{1}H-^{13}C-HMBC, который позволяет визуализировать корреляции между ядрами водорода и ядрами углерода, разделенными двумя или тремя химическими связями.

Как видно из полученного спектра ^{1}H-^{13}C-HMBC (Рисунок 14), для каждой группы протонов присутствуют корреляции с несколькими сигналами от ядер углерода. Это связано с тем, что спин–спиновое взаимодействие одного и того же ядра водорода может наблюдаться с несколькими ядрами углерода.

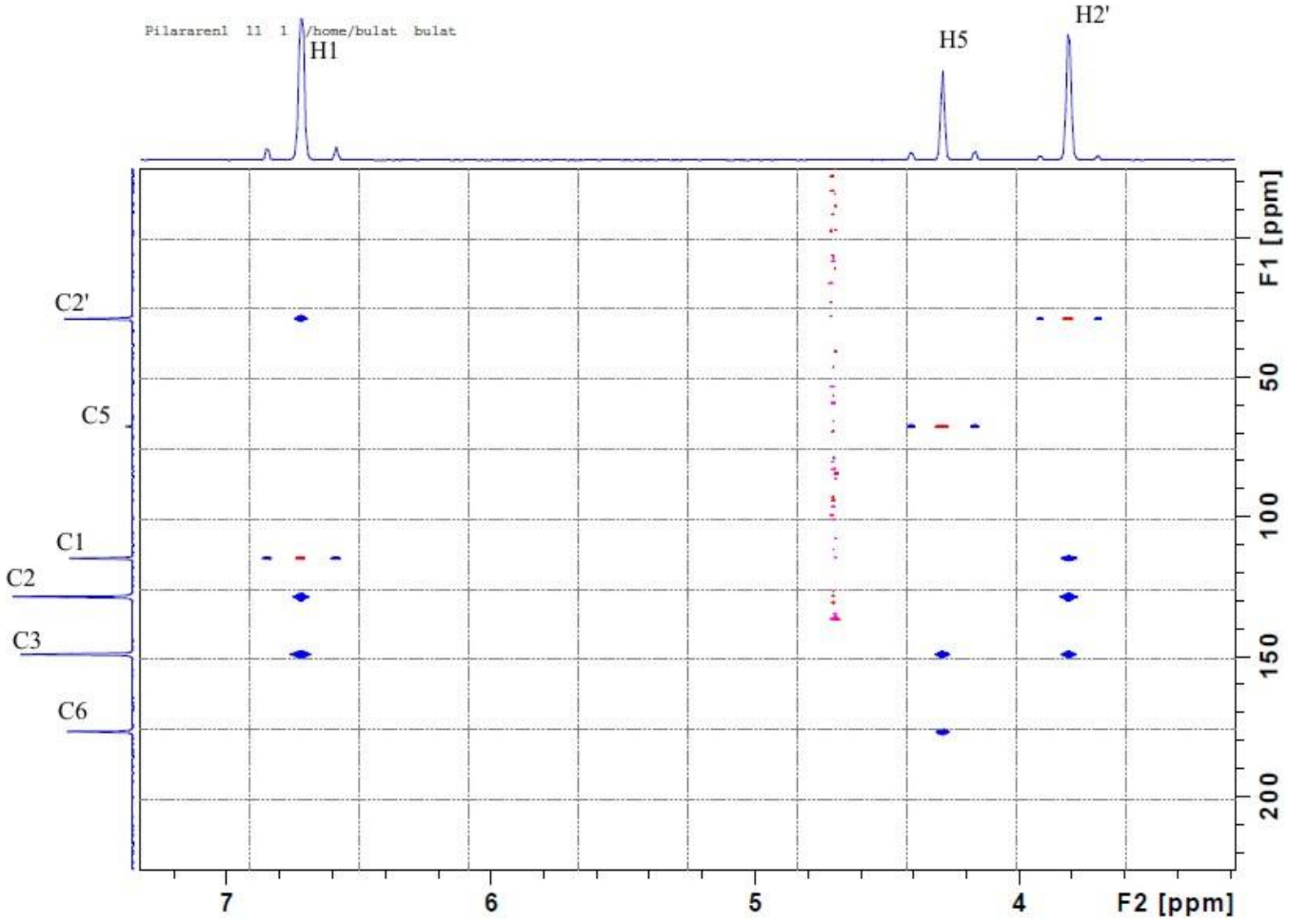


Рисунок 14 – Двумерный спектр ^{1}H-^{13}C-HMBC пиллар[5]арена **1** в растворе 10% D_2O + 90% H_2O при температуре 30°C

На основании всех вышеперечисленных спектров было сделано соотнесение структуры пиллар[5]арена **1** со спектральными линиями и составлена таблица химических сдвигов (Таблица 1).

Таблица 1–Таблица химических сдвигов пиллар[5]арена **1**

Номер атома	T=30^{0}C		T=4^{0}C
	δ(^{1}H), м.д.	δ(^{13}C),м.д.	δ(^{1}H), м.д.
1	6,76	117,76	6,73
2	–	131,6	–
2’	3,45	31,94	3,84
3	–	152,18	–
5	4,33	68,71	4,34
6	–	179,92	–

Анализируя полученные нами спектры можно сделать вывод о наличии внутри исследуемого пиллар[5]арена **1** химического обмена (подвижности). Об этом свидетельствует отсутствие мультиплетности сигналов одномерного протонного спектра за счет спин-спинового взаимодействия, наличие которого показывает спектр ^{1}H-^{1}H-TOCSY. Так же наличие химического обмена подтверждает уширение спектральных линий протонного ЯМР спектра при понижении температуры.

Для исследования внутримолекулярной динамики обычно применяют метод динамического ЯМР, для которого необходимо понизить температуру раствора так, чтобы достигнуть области медленного обмена. В данном случае этот подход оказался недоступным, так как исследуемый пиллар[5]арен **1** оказался только водорастворимым. При растворении в органическом растворителе образец выпал в осадок. При наименьшей доступной для воды температуре около 0^{0}C в спектрах ЯМР наблюдались обменно-усреднённые спектральные линии. По причине невозможности применения общепринятого подход анализа полной формы линии сигнала ЯМР, в качестве основного метода исследования быстрого обмена (в шкале ЯМР) и получения

термодинамических характеристик использовалась одномерная импульсная последовательность КПМГ.

3.5 Применение импульсной последовательности КПМГ

Для исследования внутримолекулярной подвижности был приготовлен образец пиллар[5]арена **1** с концентрацией 7,3мМ в 100% D_2O объемом 600 мкл, для которого были записаны серии КПМГ спектров при различных температурах (в диапазоне 2^0C ÷ 16^0C с шагом в 2^0C). При проведении экспериментов было зафиксировано время проведения одного эксперимента T_{CPMG}, заполненное повторяющимися импульсными циклами (τ_{cp} -π- τ_{cp})n.

Количество циклов n подбиралось в зависимости от величин τ_{cp} и T_{CPMG} таким образом, чтобы длительность всего импульсного цикла равнялось T_{CPMG}. Значение периода T_{CPMG} выбиралось для каждой спектральной линии так, чтобы интегральная интенсивность сигнала ЯМР при минимальном значении f_{cp} (где $f_{cp} = \frac{1}{4\tau_{cp}}$) составляла 5% от интегральной интенсивности сигнала при максимальном значении f_{cp} (Таблица 2). Таким образом, варьировалась частота следования 180^0-импульсов f_{cp} посредством изменения времени задержки τ_{cp}. Зависимость наблюдаемой скорости поперечной релаксации R_2 от частоты следования 180^0 – импульсов описывается выражением (1.9). Значения частоты f_{cp} лежат в диапазоне от 10Гц до 2000Гц с шагом в 100Гц. В результате были получены дисперсионные зависимости наблюдаемой скорости поперечной релаксации R_2 от частоты следования 180^0 – импульсов f_{cp} (см. Рисунок 15 и Рисунок 16, а так же приложение А).

Таблица 2–Значения периода T_{CPMG} при разных температурах для спектральных линий, соответствующих протонам групп H5 и H1

T, ^{0}C	2	4	6	8	10
T_{CPMG} (H1), мс	280	260	380	400	580
T_{CPMG} (H5), мс	80	80	100	140	190

Продолжение таблицы 2

T, ^{0}C	12	14	16
T_{CPMG} (H1), мс	660	820	980
T_{CPMG} (H5), мс	230	320	420

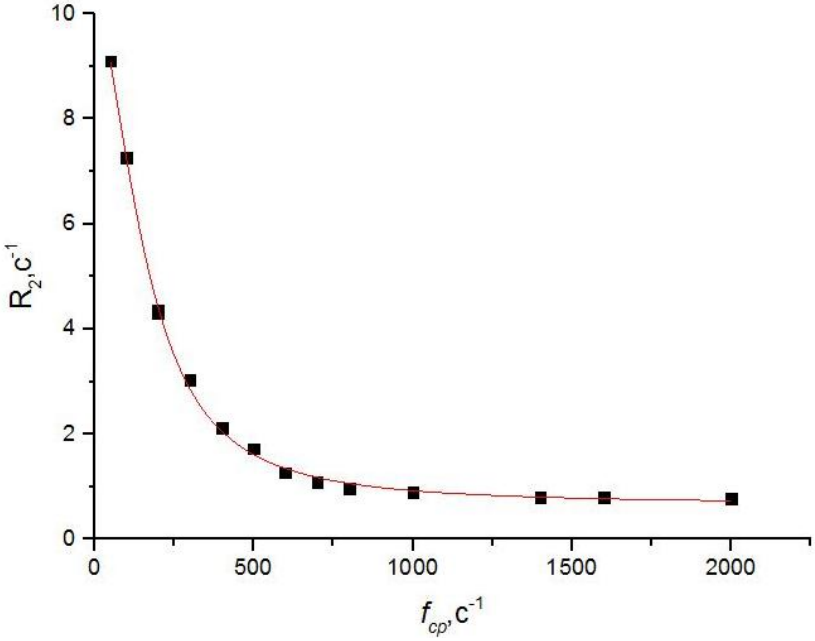


Рисунок 15 – Зависимость $R_2(f_{cp})$ для спектральной линии, соответствующей протонам H1 при температуре 2^{0}C

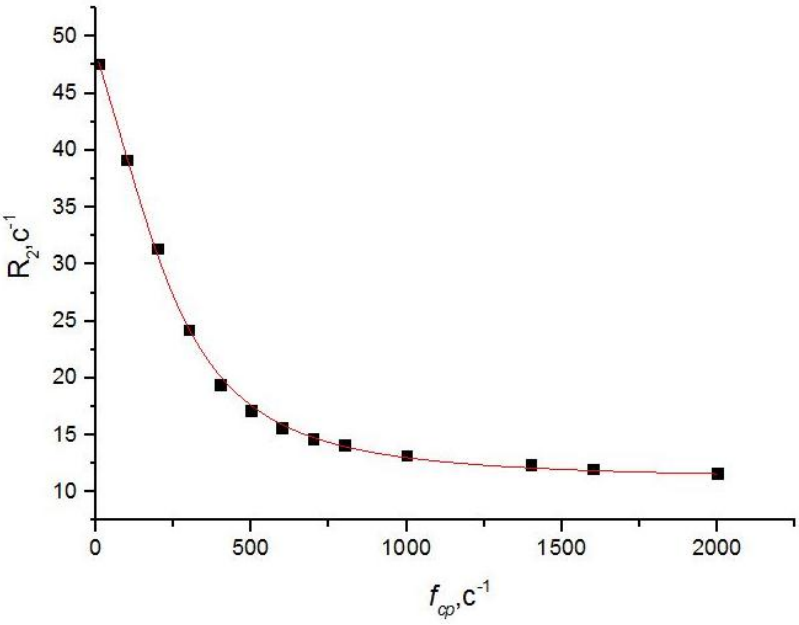


Рисунок 16 – Зависимость $R_2(f_{cp})$ для спектральной линии, соответствующей протонам H5 при температуре 2^0C

Аппроксимация полученных зависимостей, выполненная в программе OriginLab по формуле (1.9) дала нам значения констант скоростей обмена (см. Таблица 3). Для групп протонов H1 и H5 в основном результаты аппроксимации получились удовлетворительными, однако данные для спектральной линии, соответствующей группе протонов H2’, обработать по такому же принципу не удалось. Вероятно, это связано с тем, что значения константы скорости химического обмена для этих групп протонов больше чем 2000 c^{-1}, что выходит из доступного диапазона применимости метода.

Таблица 3–Значения констант скоростей химического обмена для спектральных линий H1 и H5 при разных температурах

T,^{0}C	2	4	6	8	10
k_{ex} (H1),c^{-1}	557±11	623±15	817±23	996±39	1298±67
k_{ex} (H5),c^{-1}	809±16	840±7	970±11	1102±80	1357±34

Продолжение таблицы 3

T,^{0}C	12	14	16
k_{ex} (H1),c^{-1}	1666±19	1763±35	2067±70
k_{ex} (H5),c^{-1}	1569±54	1647±110	1985±128

Используя полученные значения констант химического обмена, были найдены термодинамические параметры конформационного равновесия пиллар[5]арена **1**. Расчет производился по уравнению Эйринга:

$$k_{ab} = \varkappa \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta G^{\neq}}{RT}\right), \tag{3.1}$$

Более подробно этот метод описан в разделе 1.4.

Из зависимости ln(k/T) от 1/T можно рассчитать все три активационных параметра: энтальпию активации, энтропию активации и энергию Гиббса $\Delta G^{\neq} = \Delta H^{\neq} - T\Delta S^{\neq}$. Графики зависимостей для групп протонов H1 и H5 представлены на Рисунок 17 и Рисунок 18 соответственно, полученные термодинамические параметры представлены в Таблица 4.

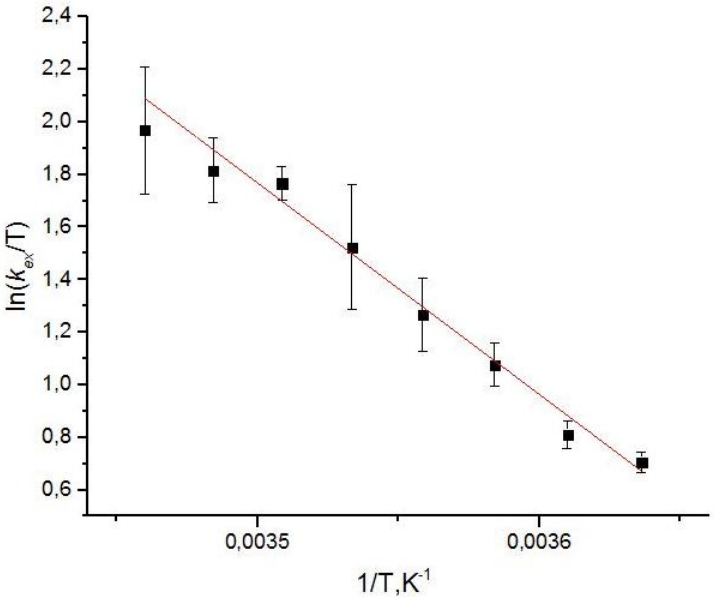


Рисунок 17 – Зависимость ln (k_{ex}/T) от 1/T для спектральной линии, соответствующей протонам H1

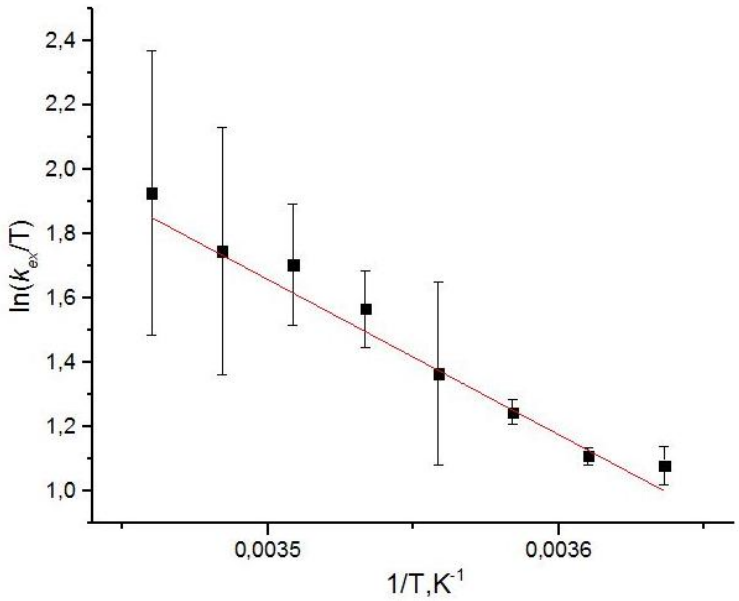


Рисунок 18 – Зависимость ln(k_{ex}/T) от 1/T для спектральной линии, соответствующей протонам H5

Таблица 4–Значения термодинамических параметров конформационного обмена для спектральных линий H1 и H5. Значения $\Delta G^{\neq}{}_{279}$ определены для температуры 279К

	$\Delta H^{\neq}$, кДж/моль	$\Delta S^{\neq}$, Дж/К×моль	$\Delta G^{\neq}{}_{279}$, кДж/моль
H1	58±4	-11±2	62±5
H5	39±2	-47±1	52±3

Опираясь на литературные данные, нами было сделано предположение, что исследуемый образец находится в состоянии конформационного обмена между *pS*- и *pR*-энантиомерами. Группой исследователей был исследован полный конформационный обмен между *pS*- и *pR*-энантиомерами схожего по структуре пергдроксилированного пиллар[5]арена (Рисунок 19) [22]. Было показано, что реакция проходит через четыре интермедиата и пять переходных состояний. Теоретически рассчитанная методом DFT энергия активации всего процесса составила величину в 57кДж/моль. Измеренная экспериментально энергия активации составила величину в 54кДж/моль, что достаточно хорошо согласуется с теоретически рассчитанной величиной.

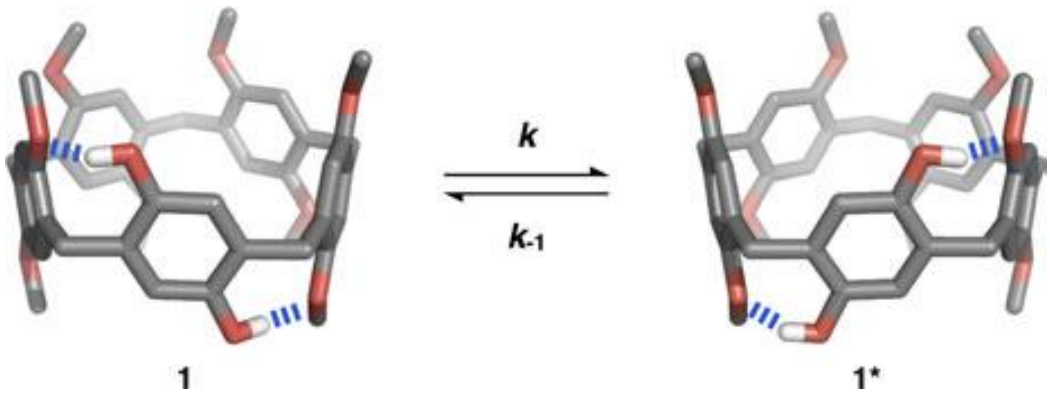


Рисунок 19 – Пример конформационного обмена между *pS*- и *pR*-энантиомерами дигидроксипиллар[5]арена. Экспериментально измеренное значение $\Delta H^{\neq}$ = 54 кДж/моль, теоретически рассчитанное $\Delta H^{\neq}$ = 57 кДж/моль [22]

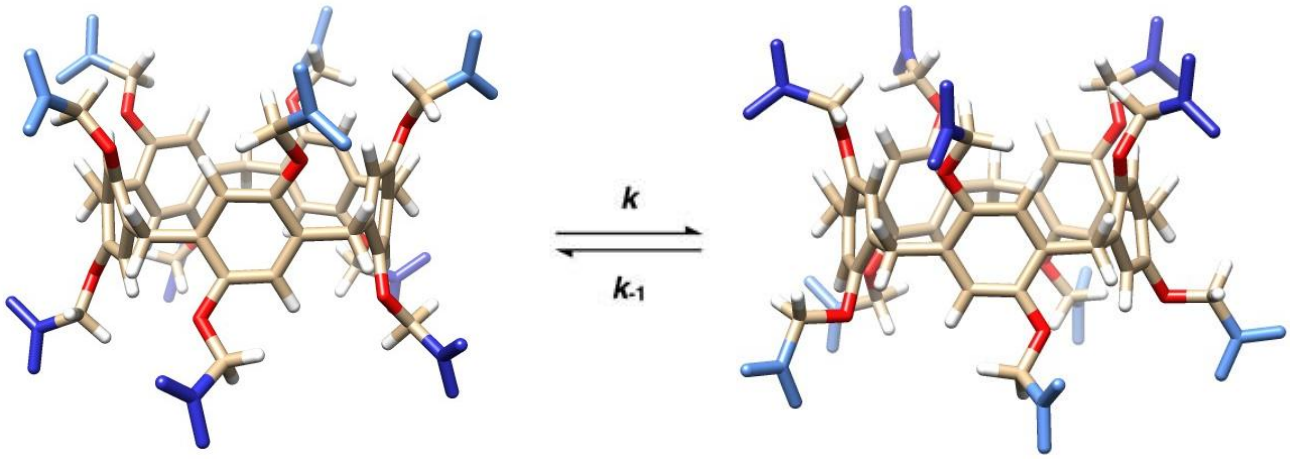


Рисунок 20 – Конформационный обмен между двумя *pS*- и *pR*-энантиомерами исследуемого пиллар[5]арена **1**. Бежевым цветом показаны углеродные связи, красным цветом атомы кислорода, белым цветом атомы водорода

Свободная энергия Гиббса, полученная нами экспериментально для протонов H1 пиллар[5]арена **1** составляет 62 кДж/моль и близка к энергии для пергдроксилированного пиллар[5]арена.

На Рисунок 20 представлен пример конформационного обменного процесса между двумя энантиомерами исследуемого пиллар[5]арена **1**. Расчет и оптимизация геометрии структур производился в ПО MOPAC 2016 [23] полуэмпирическим методом PM7. Предположительно, переход между структурами происходит путем вращения поочередно друг за другом гидрохиноновых фрагментов.

3.6 Поиск переходных состояний пиллар[5]арена 1 полуэмпирическим методом PM7

Для более глубокого понимания процесса конформационного обмена между двумя энантиомерами исследуемого пиллар[5]арена **1** были выполнены расчеты по поиску переходных состояний в ПО MOPAC с использованием полуэмпирического потенциала PM7 (является модификацией метода PM3). Все расчеты выполнялись без учета растворителя (т.е. в вакууме). Общий заряд молекулы равен -10.

Поиск переходного состояния начинается с моделирования начальной пространственной структуры молекулы и ее оптимизации. На Рисунок 21 представлена оптимизированная начальная геометрия, обозначим ее как *состояние 1*. Энергия пиллар[5]арена **1** в *состоянии 1* составляет =-94.57 ккал/моль.

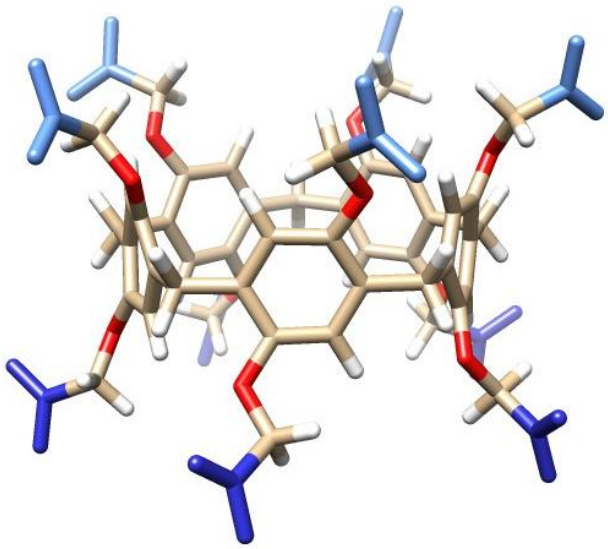


Рисунок 21 – Оптимизированная начальная геометрия *pS* – энантиомера исследуемого пиллар[5]арена **1** (*состояние 1*).

Далее для поиска переходных состояний образца были выполнены расчеты в MOPAC с ключевым словом SADDLE, которое активирует поиск

переходного состояния. Для упрощения поиска были выбраны пространственные структуры, близкие к предполагаемому переходному состоянию: структура, когда 1,4- гидрохиноновый фрагмент лежит почти в перпендикулярной плоскости (относительно своего прежнего положения) (см. Рисунок 22а) и структура, когда 1, 4- гидрохинон с ацетаммониевым фрагментом уже вышел за указанную плоскость (см. Рисунок 22б).

Данная конфигурация молекулы определена как переходное *состояние 2*, энергия молекулы составила -36,67 ккал/моль (см. Рисунок 23а). При переходе из *состояния 1* в *состояние 2* ароматическое кольцо вместе с ацетаммониевым фрагментом из первоначального положения повернулось на 90^0 вокруг метиленовых связей. Так же произошло вращение хвостового фрагмента вокруг С-О связи на 116^0 относительно плоскости ароматического кольца.

В ходе расчетов было сделано предположение, что исследуемый переходный процесс состоит из двух этапов: поворот на 90-градусов 1,4-гидрохинонового фрагмента в перпендикулярную плоскость и последующее прохождение ацетаммониевого фрагмента пиллар[5]арена через эту плоскость.

Для поиска второго переходного состояния (обозначим его как *состояние 3*) вновь были выбраны пространственные структуры, близкие к предполагаемому переходному состоянию: структура, когда 1, 4- гидрохиноновый фрагмент почти лежит в перпендикулярной плоскости (относительно своего первоначального положения) – так же, как и в предыдущем случае (см. Рисунок 22в), и структура, когда 1, 4- гидрохиноновый фрагмент вышел за указанную плоскость, а заместитель лежит в плоскости кольца (см. Рисунок 22г). Получено предполагаемое второе переходное *состояние 3* (Рисунок 23б), энергия второго переходного состояния составила -29,37 ккал/моль.

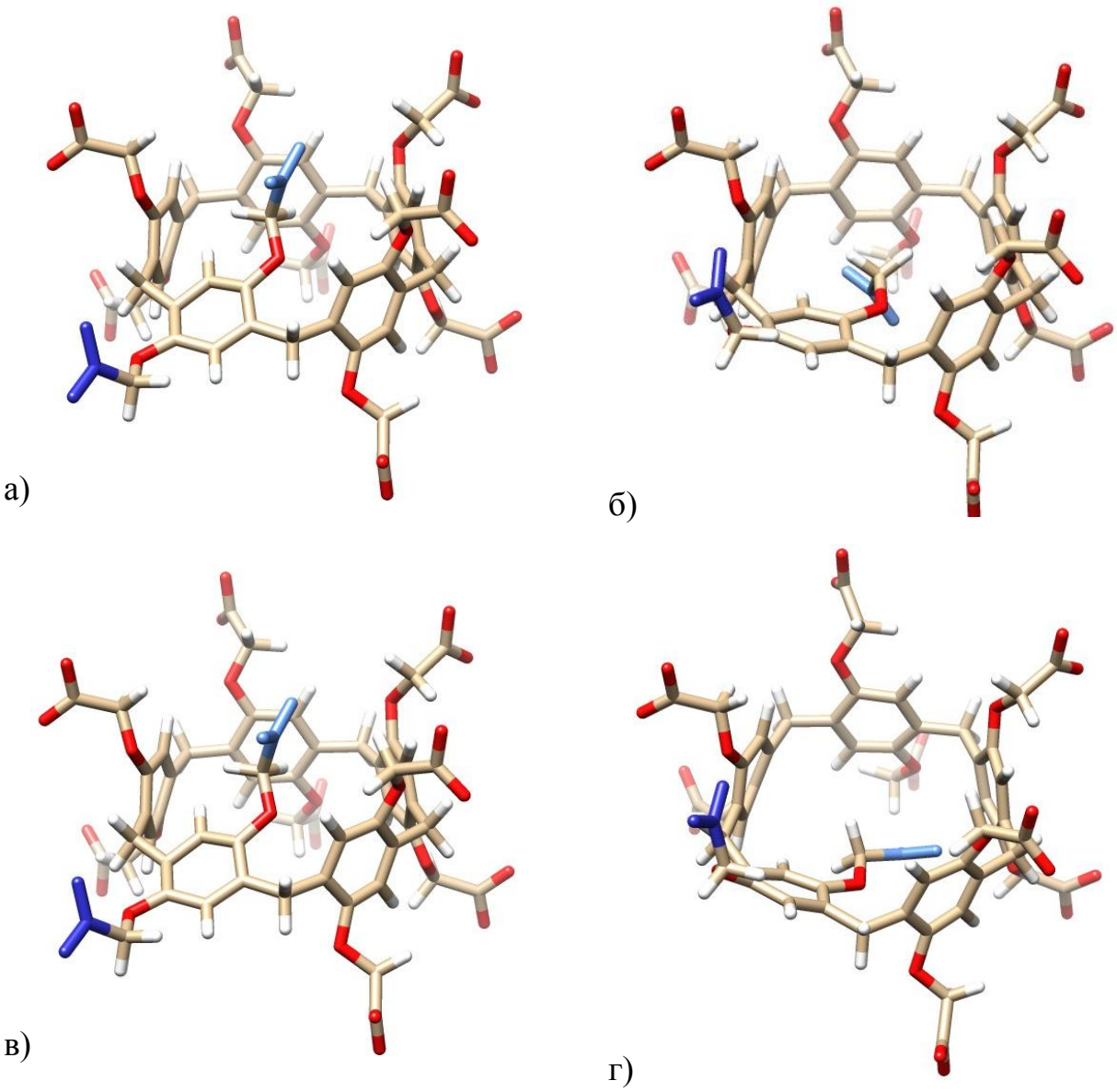
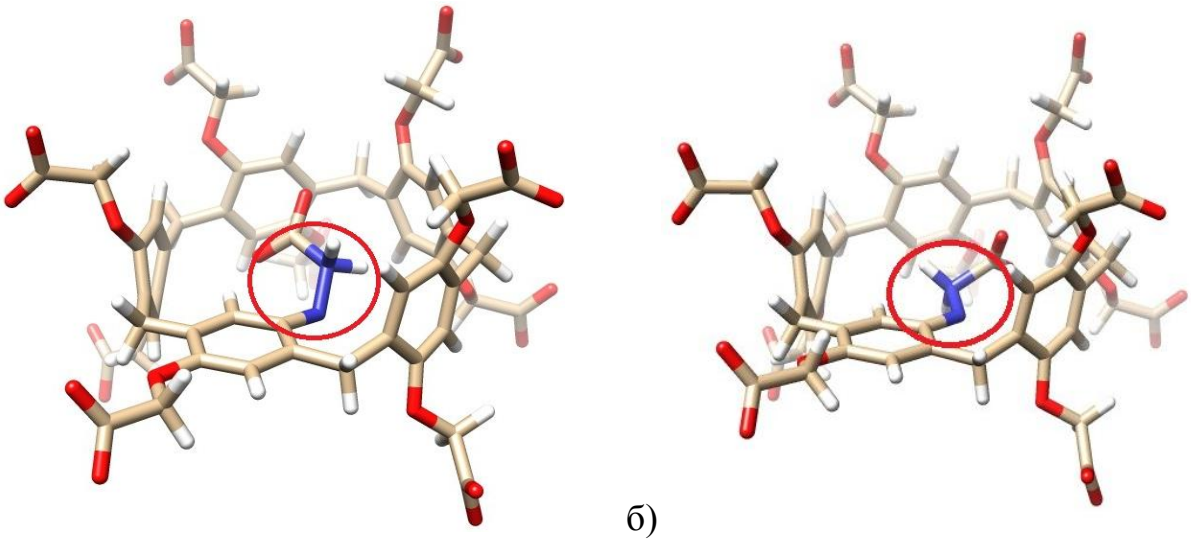


Рисунок 22 – Пространственные структуры пиллар[5]арена **1**, между которыми производился поиск первого переходного *состояния 2*: а) 1, 4- гидрохинон лежит почти в перпендикулярной плоскости (относительно своего прежнего положения); б) 1, 4-гидрохинон с ацетаммониевым фрагментом уже вышел за указанную плоскость.
Пространственные структуры пиллар[5]арена **1**, между которыми производился поиск второго переходного *состояния 3*:в) 1, 4- гидрохинон почти лежит в перпендикулярной плоскости (относительно своего первоначального положения); г)1, 4- гидрохинон вышел за указанную плоскость, ацетаммониевый фрагмент лежит в плоскости кольца

Геометрические структуры искомых переходных состояний представлены на Рисунок 23а и 22б. Переход из *состояния 2* в *состояние 3* осуществляется за счет изменения значения двугранного угла, который показан синим цветом.

Ацетаммониевый фрагмент в *состоянии 3* повернут на 75^0 относительно своего положения в *состоянии 2*.



а) б)

Рисунок 23 – а) Первое переходное *состояние 2* пиллар[5]арена **1**. 1, 4- гидрохинон лежит в перпендикулярной плоскости, ацетаммониевый фрагмент лежит в плоскости, перпендикулярной кольцу; б) Второе переходное *состояние 3* пиллар[5]арена **1**. Ацетаммониевый фрагмент лежит в плоскости кольца

Заключительным шагом в поиске переходного состояния для одного ароматического кольца стал расчет оптимизированной пространственной структуры пиллар[5]арена **1** в *состоянии 4* с полностью инвертированным гидрохиноновым фрагментом (Рисунок 24) вокруг метиленовых связей, энергия составляет -83,89 ккал/моль.

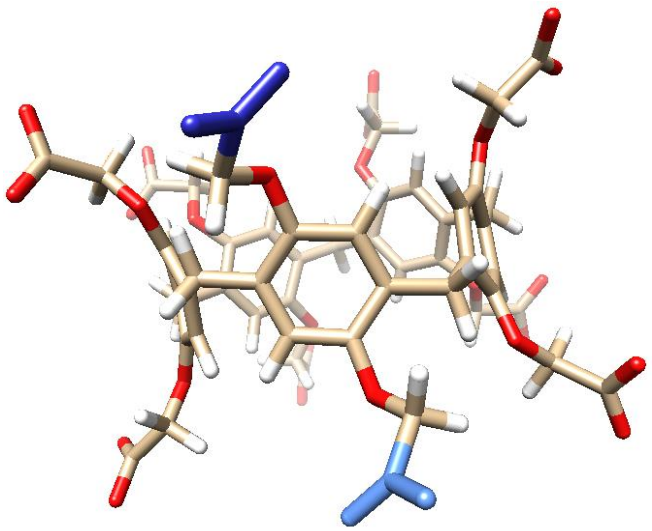


Рисунок 24 – Оптимизированная пространственная структура пиллар[5]арена **1** после прохождения через переходные *состояния 2* и *3*

Оптимизированная пространственная структура *pR*–энантиомера пиллар[5]арена **1** показана на рисунке 24 (обозначим его как *состояние К*). Все пять ароматических колец перевернулись вокруг метиленовых связей, энергия составляет -94 ккал/моль.

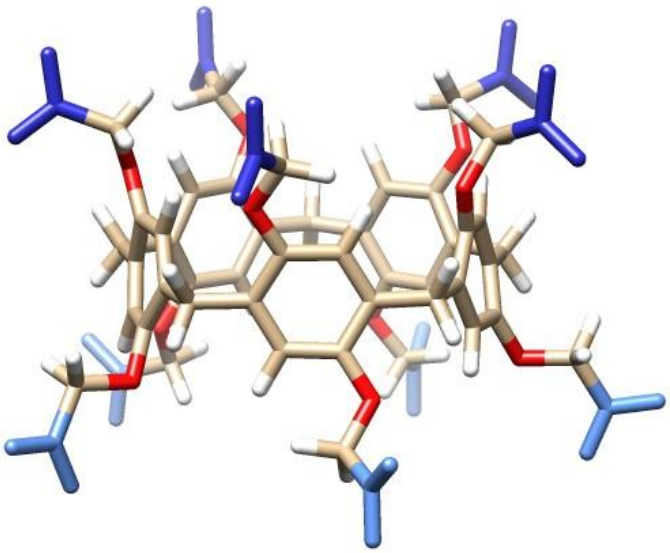


Рисунок 25 – Оптимизированная пространственная геометрия *pR* – энантиомера исследуемого пиллар[5]арена **1** (*состояние К*)

На Рисунок 26 представлен энергетический профиль реакции, который дает нам информацию о предположительном пути реакции для вращаения одного гидрохинонового фрагмента из пяти. Энергия активации, равная разнице энергий стационарного *состояния 1* и переходного *состояния 3* составила -65ккал/моль. На данный момент трудно сказать о том, какой интермедиат между *состоянием 2* и *состоянием 3*.

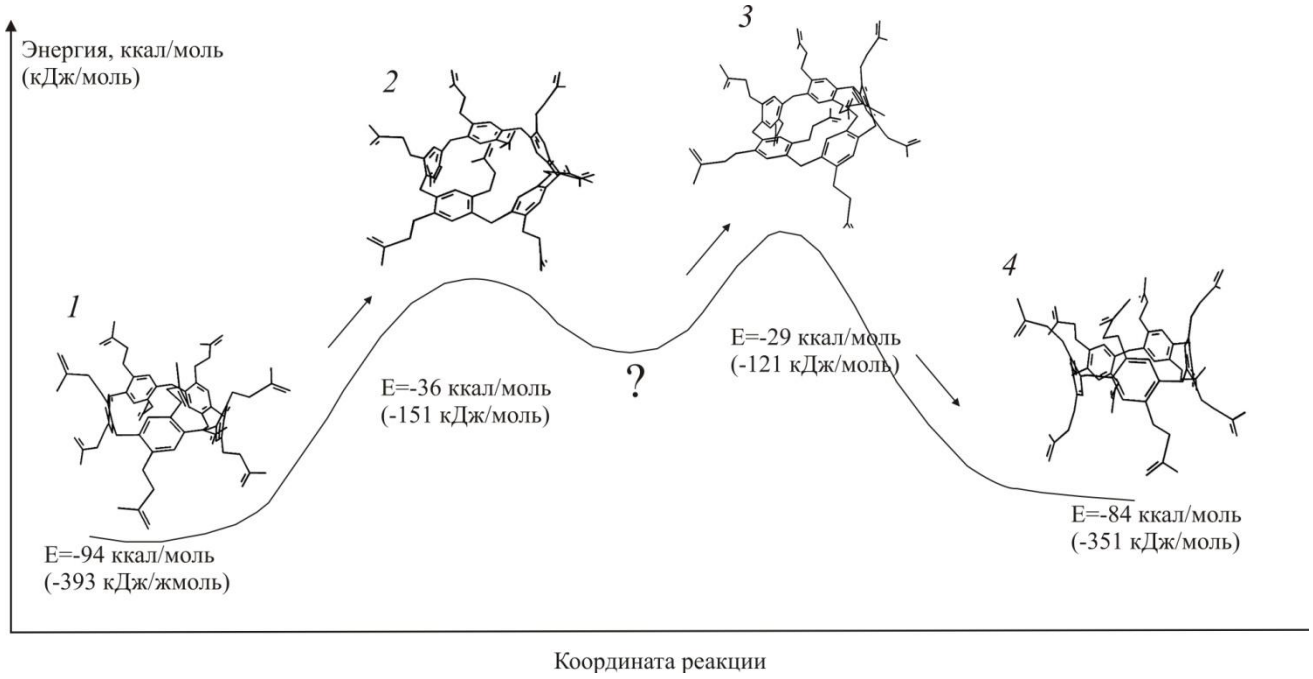


Рисунок 26 – Энергетический профиль реакции вращения одного гидрохинонового фрагмента из пяти

Основываясь на результатах поиска переходного состояния для одного ароматического кольца из пяти, можно сделать вывод, о том, что конформационный обмен между двумя энантиомерами исследуемого пиллар[5]арена **1** происходит путем вращения не только гидрохиноновых фрагментов, но и изменения пространственного расположения ацетаммониевых фрагментов относительно плоскости ароматических колец. Мы полагаем, что состояние *4* – это устойчивый интермедиат для перехода между *pS*- *pR*-энантиомерами. Ответ на вопрос, происходит ли этот переход за счет последовательного или кооперативного вращения ароматических колец требует дальнейшего исследования.

ВЫВОДЫ

На основании комплексного подхода к изучению внутримолекулярной подвижности декаммониевой соли 4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-дека(карбоксиметокси)-пиллар[5]арена, включающего в себя методы одно- и двумерной спектроскопии ЯМР ^{1}H и ^{13}C (^{1}H-^{1}H-TOCSY, ^{1}H-^{13}C-HSQC, ^{1}H-^{13}C-HMBC), и расчетные полуэмпирические методы квантовой химии (PM7) показано:

1.Декааммониевая соль 4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-дека(карбоксиметокси)-пиллар[5]арена в растворе существует в виде двух *pS*- и *pR*- энантиомеров и находится в состоянии быстрого конформационного обменного процесса между ними. По данным спектроскопии ЯМР найдены термодинамические параметры конформационного обмена между *pS*- и *pR*- энантиомерами.

2. Построены теоретические пространственные модели обоих типов энантиомеров исследуемого пиллар[5]арена. Произведен расчет по поиску переходного состояния вращения одного гидрохинонового кольца из пяти при переходе из *pS*- в *pR*-энантиомер. Показано, что рассматриваемое вращение одного гидрохинонового фрагмента декаммониевой соли 4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-дека(карбоксиметокси)-пиллар[5]арена вокруг метиленовых связей происходит в два этапа. Для этого вращения рассчитаны энергии двух переходных состояний и одного интермедиата.

Результаты представлены:

1. Итоговая научно – образовательная конференция студентов ИФ КФУ 2018г. Устный доклад «Внутримолекулярная динамика пиллар[5]арена по данным спектров КПМГ» (4-е место);
2. Конкурс на лучшую научную работу КФУ 2018 г. (КЛНР КФУ 2018). «Внутримолекулярная динамика пиллар[5]арена по данным спектров КПМГ».

Благодарности

Выражаю благодарность научному руководителю Хайрутдинову Булату Имамутдиновичу за постановку цели и задачи, руководство и постоянную поддержку во время выполнения работы. Так же хочется поблагодарить Ермакову Елену Андреевну (кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории биофизики и биохимии КИББ - ФИЦ КазНЦ РАН) за помощь при проведении расчетов методами квантовой химии и сотрудников Кафедры органической химии Химического института им А. М. Бутлерова КФУ за предоставленный объект для изучения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

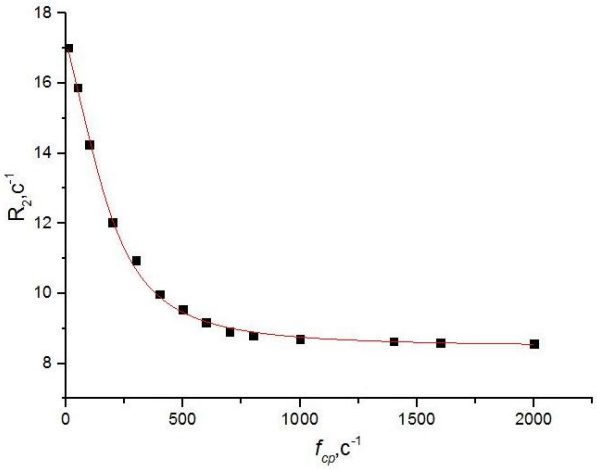
1. Гюнтер, Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР [Текст] / Х. Гюнтер. Пер. с англ. – М.: Мир. - 1984. – 478 с.
2. Дероум, Э. Современные методы ЯМР для химических исследований [Текст] / Э. Дероум. Пер. с англ. – М.: Мир. - 1992. – 401 с.
3. Эмсли, Дж. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса высокого разрешения, том 1 [Текст] / Дж. Эмсли. Пер. с англ. – М: Мир. - 1968. – 630 с.
4. Хайрутдинов, Б.И. Двумерная ЯМР NOESY спектроскопия в конформационно жестких и подвижных гетероциклах среднего размера: дис. канд. ф – мат. наук [Текст] / Казань: Каз. гос. ун-т. – 2004. – 143 с.
5. Keeler, J. Understanding NMR Spectroscopy [Text] / J. Keeler. – Cambridge. – 2002. – P. 4–38.
6. Эйринг, Г. Основы химической кинетики [Текст] / Г. Эйринг. Пер. с англ. – М: Мир. - 1983. – 528 с.
7. Вашман, А. А. Ядерная магнитная релаксационная спектроскопия [Текст] / А. А. Вашман, И.С. Пронин. М.: Энергоатомиздат. – 1986. – 232 с.
8. Абрагам, А. Ядерный магнетизм [Текст] / А. Абрагам. Пер. с англ. – М.: Изд. ин. лит. - 1963. – 552 с.
9. Luz, Z. Nuclear Magnetic Resonance Study of the Protolysis of Trimethylammonium Ion in Aqueous Solution—Order of the Reaction with Respect to Solvent [Text] / Z. Luz, S. Meiboom // J. Chem. Phys. – 1963.- V. 39. – P. 366.
10. Аминова, Р.М. Основы современной квантовой химии: учебное пособие для студентов и магистрантов физ. и хим. фак. Казан. гос. ун-та. [Текст] / Р.М. Аминова. - Казань: Казан. ун – т. - 2004. - 105 с.

11. Аминова, Р.М. Поверхности потенциальной энергии молекулярных систем. Квантовохимические методы анализа ППЭ [Текст] / Р. М. Аминова. – Казань: Казан. ун – т. - 2015. – 109 с.
12. Cao, D. Pillar[n]arenes—a novel, highly promising class of macrocyclic host molecules [Text] / D. Cao, H. Meier // Asian J. Org. Chem. – 2014. – V. 3. - № 3. –P. 244-262.
13. Ogosi, T. Para-Bridged symmetrical pillar[5]arens: their Lewis acid catalyzed synthesis and host-guest property [Text] / T. Ogosi, S. Kanai, S. Fujinami, T. A. Yamagishi, Y. Nakamoto // J. Am. Chem. Soc. – 2008. – V.130. - № 15. – P. 5022 – 5023.
14. Stepanova, V. B. Label-free electrochemical aptasensor for cytochrome c detection using pillar [5] arene bearing neutral red [Text] / V. B. Stepanova, D. N. Shurpik, V. G. Evtugyn, I. I. Stoikovv, G. A. Evtugyn, Y. N. Osin, .T. Hianik // Sensor and Acuators B. Chem. -2016. – V. 225, P. 57-65.
15. Khairutdinov, B. Supramolecular complex formed by DNA oligonucleotide and thiacalix[4]arene. NMR-spectroscopy and molecular docking [Text] / B. Khairutdinov, E. Ermakova, A. Sitnitsky, I. Stoikov, Y. Zuev // J. Mol. Str. – 2014.- V. 1074, P. 126–133.
16. Shamagsumova, R.V. Acetylcholinesterase biosensor for inhibitor measurements based on glassy carbon electrode modified with carbon black and pillar[5]arene [Text] / R. V. Shamagsumova,D. N. Shurpik, P. L. Padnya, I. I. Stoikov, G. A. Evtugyn // Talanta. – 2015. – V. 144, P. 559–568.
17. Nial, J. W. Host-guest complexes of carboxylated pillar[n]arenes with drugs [Text] / J. W. Nial, K. A. Dikson, R. R. Kim, A. Nematollahi, R. B. Macquart, V. Kayser, G. Yu, W. B. Church, D. J. Marsh // J. Pharm. Sci. – 2016. – V. 1.
18. Granata, G. Potential eye drop based on a calyx[4]arene nanoassembly for curcumin delirery: enhanced drug solubility, stability, and anti – inflammatory effect [Text] / G. Granata, I. Paterniti, C. Geraci, F. Cunsolo, E. Esposito // Mol. Pharm. – 2017.

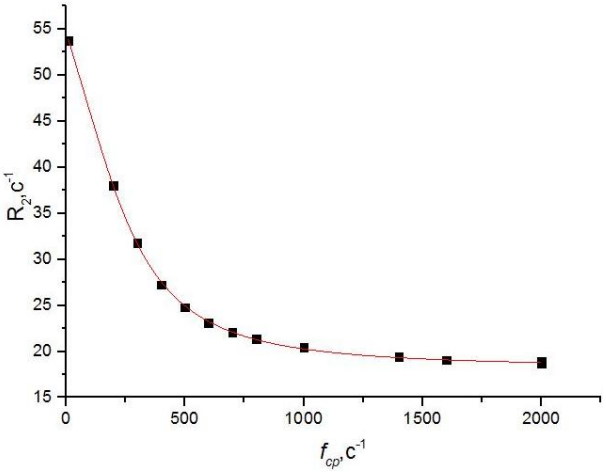
19. Ogoshi, T. Pillar[5]- and pillar[6]arene – based supramolecular assemblies built by using their cavity-size-dependent host-guest interactions [Text] / T. Ogoshi, T. Yamagishi // Chem. Commun. – 2014. – V. 50. -№ 37. – P. 4776 – 4787.
20. Шурпик, Д. Н. Синтез производных пиллараренов, содержащих карбоксильные, амидные, аммониевые и аминогруппы, и их компексообразующие свойства: дис. канд. хим. наук [Текст] / Казань: Каз. фед. ун – т. - 2016. – 138 с.
21. Воловенко, Ю. М. Спектроскопия ЯМР для химиков [Текст] / Ю.М.Воловенко, В.Г.Карцев, И.В.Комаров. М.: Издано международным благотворительным фондом «Научное партнерство». - 2001. – 704 с.
22. Nathan, L. Stereochemical inversion in difunctionalised pillar[5]arenes [Text] / L. Nathan, T. Severin, J. Stoddart // Supramol Chem. – 2013. – Vol. 25, Nos. 9-11, 596 – 60.
23. MOPAC: [Электронный ресурс] / J. Stewart // Colorado Springs – 2016. – URL: http://OpenMOPAC.net. (Дата обращения: 16.02.2018).

Приложение А

Дисперсионные зависимости $R_2(f_{cp})$ при температурах 4÷16^{0}С с шагом в 2^{0}С для групп протонов H1 и H5.

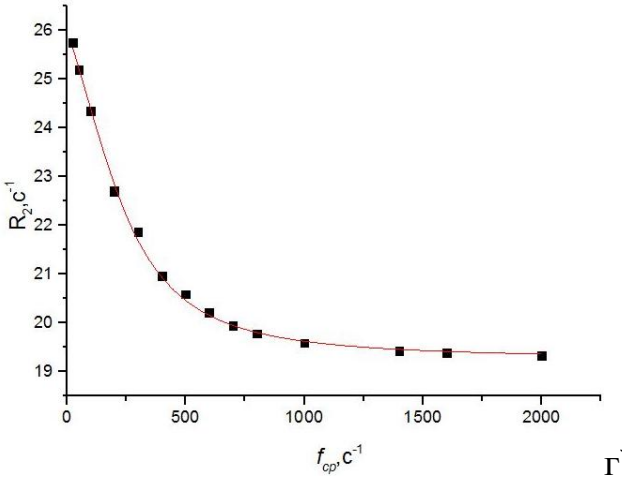


а)

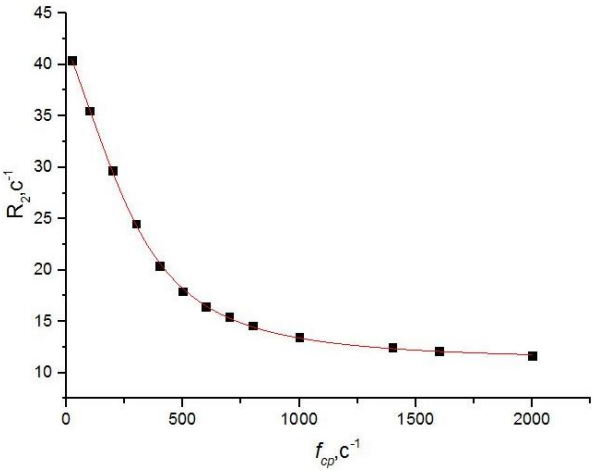


б)

Рисунок А.1 – Графики зависимости $R_2(f_{cp})$ для двух спектральных линий, соответствующих группам протонов H1(а) и H5 (б) при температуре T = 4^{0}С

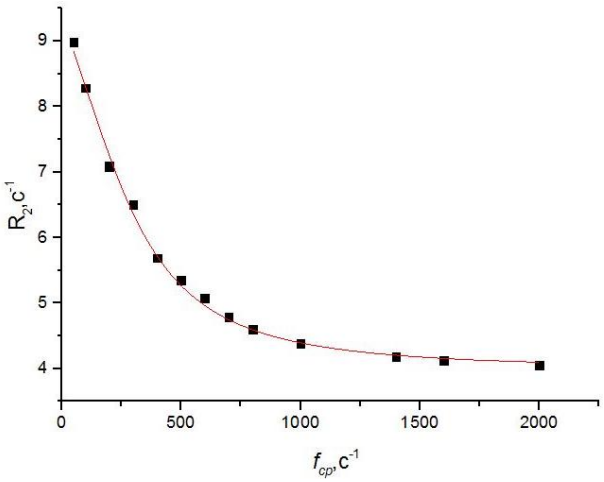


в)

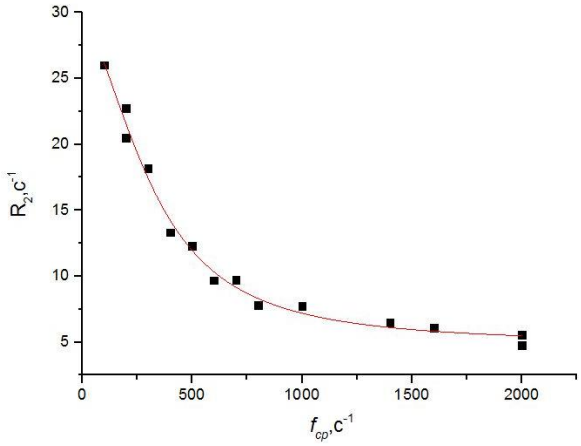


г)

Рисунок А.2 – Графики зависимости $R_2(f_{cp})$ для двух спектральных линий, соответствующих группам протонов H1(в) и H5 (г) при температуре T = 6^{0}С

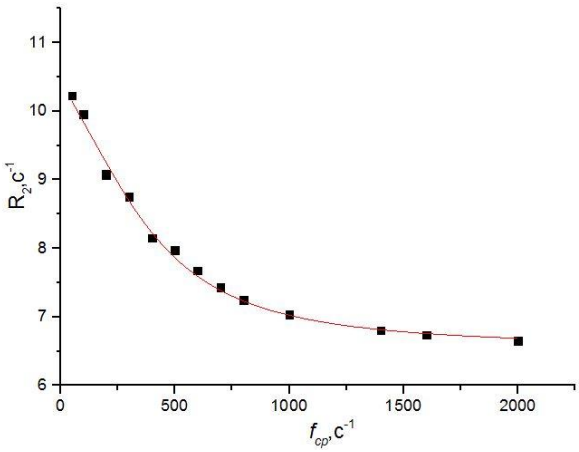


д)

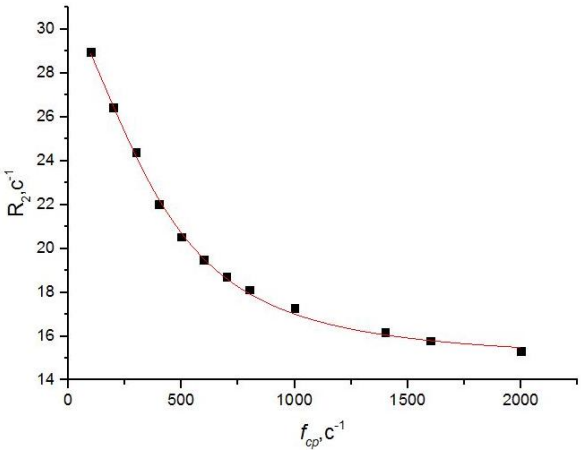


е)

Рисунок А.3 – Графики зависимости $R_2(f_{cp})$ для двух спектральных линий, соответствующих группам протонов H1(д) и H5 (е) при температуре T = 8^0C

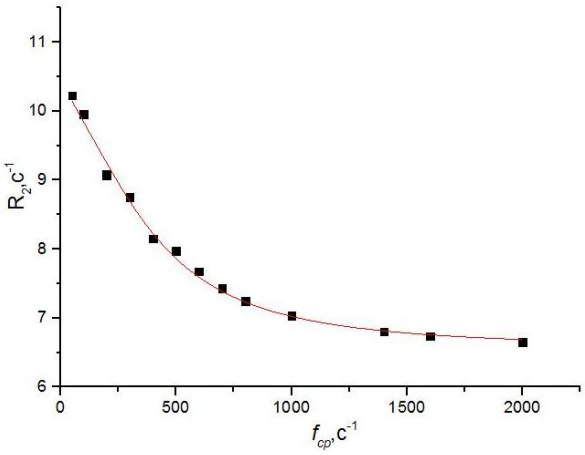


ж)

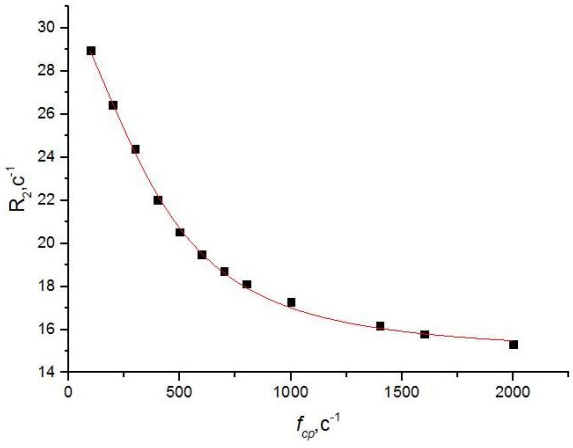


з)

Рисунок А.4 – Графики зависимости $R_2(f_{cp})$ для двух спектральных линий, соответствующих группам протонов H1(ж) и H5 (з) при температуре T = 10^0C

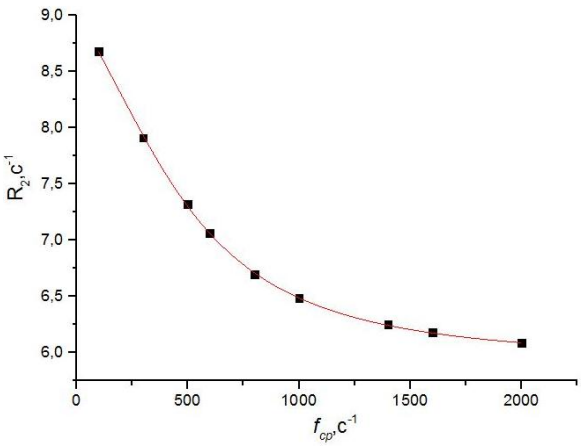


и)

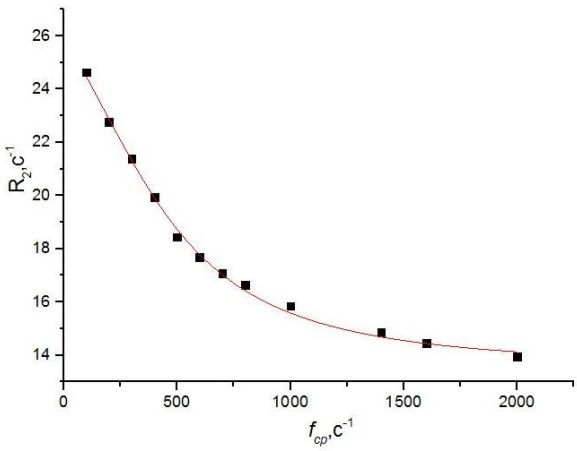


к)

Рисунок А.5 – Графики зависимости $R_2(f_{cp})$ для двух спектральных линий, соответствующих группам протонов H1(и) и H5 (к) при температуре T = 12^0C

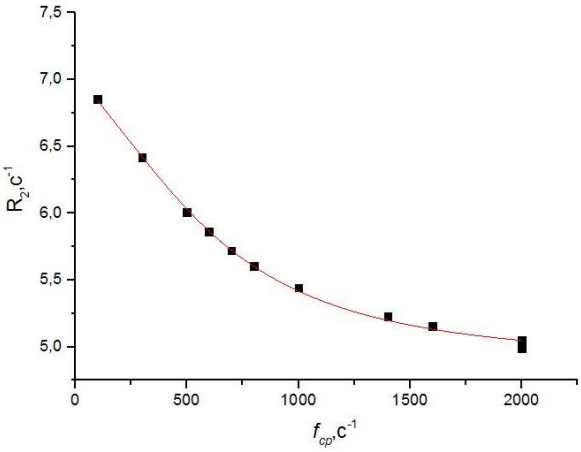


л)

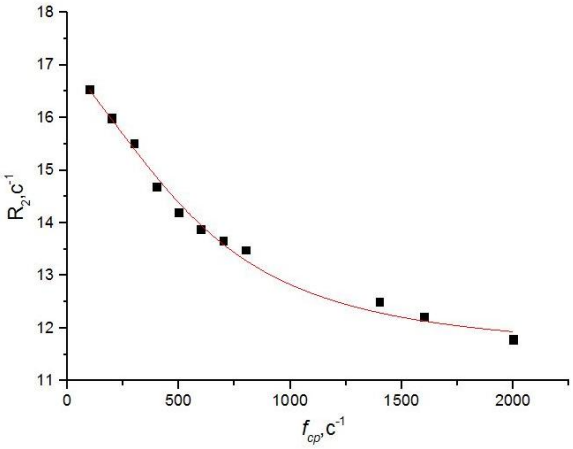


м)

Рисунок А.6 – Графики зависимости $R_2(f_{cp})$ для двух спектральных линий, соответствующих группам протонов H1(л) и H5 (м) при температуре T = 14^0C



н)



о)

Рисунок А.7 – Графики зависимости $R_2(f_{cp})$ для двух спектральных линий, соответствующих группам протонов H1(н) и H5 (о) при температуре T = 16^0C