003450819

На правах рукописи

ХАРЛАМОВ СЕРГЕЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

СТРОЕНИЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ АМФИФИЛЬНЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ, А ТАКЖЕ ТЕТРА(МЕТИЛВИОЛОГЕН)-КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНАРЕНА ПО ДАННЫМ ДИФФУЗИОННОЙ ЯМР СПЕКТРОСКОПИИ

02.00.04 - Физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

3 8 2008

КАЗАНЬ – 2008

Работа выполнена в Институте органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук

Научный руководитель: доктор химических наук
Латыпов Шамиль Камильевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, доцент
Рыжкина Ирина Сергеевна

доктор химических наук
Зуев Юрий Федорович

Ведущая организация: Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук

Защита диссертации состоится « 19 » ноября 2008г. в 14 час. 30 мин. на заседании диссертационного совета Д 022. 005. 01 при Институте органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук по адресу: 420088, г.Казань, ул. Арбузова, 8, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

Автореферат разослан «15» октября 2008г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат химических наук Р.Г. Муратова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Моделирование процессов самоорганизации и молекулярного распознавания за счет нековалентных взаимодействий, которые свойственны биосистемам, является одним из перспективных направлений в дизайне новых веществ и материалов. Эти процессы, которые могут быть рассмотрены как перестройка супрамолекулярной структуры, в живой природе происходят обычно в мягких условиях. Более того, соответствующие молекулярные системы являются чрезвычайно гибкими с точки зрения возможности их подстройки и манипуляций ими с помощью небольших структурных изменений или, что более интересно, изменений внешних факторов (pH среды, растворителя, концентрации, наличия дополнительных агентов). На этом основана разработка различного рода молекулярных машин, нанореакторов, получение различных систем с новыми свойствами на основе поверхностно-активных веществ (ПАВ) и т.д. Поэтому изучение супрамолекулярной структуры таких объектов и ее зависимости от внешних и структурных факторов является ***актуальной задачей***.

Однако для рационального дизайна данных систем необходимы надежные инструменты, дающие возможность контроля их 3D структуры. Особенно важны эти данные в растворах. В этом смысле, среди возможных экспериментальных методов, спектроскопия ЯМР высокого разрешения зарекомендовала себя как один из наиболее эффективных. Однако когда идет речь об исследовании пространственной структуры многокомпонентных комплексов, организованных с помощью слабых нековалентных взаимодействий, поверхность потенциальной энергии которых является очень сложной (количество энергетических минимумов огромно), традиционные методы ЯМР (анализ химических сдвигов (ХС) и ядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО)) могут оказаться малоэффективными.

К счастью, прогресс в теории и развитие аппаратуры ЯМР спектроскопии дал возможность измерения такого молекулярного параметра как подвижность в рамках высокого разрешения ЯМР. Таким образом, в принципе, появилась возможность связать структурные и спектральные параметры с коэффициентом самодиффузии (КСД). В то же время обнаружились серьезные проблемы, как при постановке эксперимента, так и при численной интерпретации полученных данных. В последние несколько лет появился ряд критических работ, посвященных этим проблемам, но

окончательно решены не все. Поэтому задачи корректного проведения эксперимента и количественной интерпретации полученных данных являются также ***актуальными***.

Цель работы. Исследование структуры супрамолекулярных систем, построенных на основе некоторых азотсодержащих ПАВ, а также систем типа «гость-хозяин», структура которых может регулироваться внешним воздействием (pH, электрохимическим состоянием среды). Важной задачей при этом является оптимизация и оценка эффективности методики ЯМР 2D DOSY при исследовании вышеперечисленных систем, а также анализ возможностей и ограничений моделей корреляции «КСД -- объем/масса» при численной интерпретации данных.

Научная новизна. Проанализирован ряд методических проблем, связанных с экспериментальным исследованием супрамолекулярной структуры методом 2D DOSY спектроскопии ЯМР высокого разрешения. Предложены способы их минимизации.

Впервые показано образование мицелл в индивидуальных и смешанных растворах ПАВ цетилтриметиламмоний бромида и полиэтиленгликоль-600-монолаурата в хлороформе и определены их размеры методом 2D DOSY. Доказано, что в бинарной системе молекулярные агрегаты имеют смешанную природу.

Для амфифильного пиримидинсодержащего макроцикла в водных растворах показан факт образования молекулярных агрегатов двух типов (в зависимости от концентрации) и сделаны оценки их размеров.

Впервые в водной среде исследована система, построенная на основе функционализированного каликс[4]резорцинарена и ароматических молекул, одна из которых способна протонироваться. Показано, что состоянием данных ансамблей в растворе можно управлять с помощью внешнего pH стимула; в частности, один из комплексов может рассматриваться как модель молекулярного триггера.

Впервые показано образование молекулярной капсулы в системе двух каликс[4]резорцинаренов, несущих на заместителях заряды противоположных знаков. Установлено, что стабильность данной системы зависит от степени окисления одного из каликс[4]резорцинаренов, что делает ее перспективной моделью редокс-управляемой молекулярной капсулы.

Впервые исследована трехкомпонентная система, полученная на основе функционализированного каликс[4]резорцинарена, β-циклодекстрина (стационарные

части) и электрон-донорной ароматической молекулы (мобильная часть). Показано, что данная система может быть использована в качестве модели молекулярной машины, управляемой внешним редокс-стимулом.

Практическая значимость работы. Изученные системы и полученные результаты представляют интерес, как с точки зрения фундаментальных исследований, так и их использования для разработки новых перспективных материалов.

Проведен критический анализ проблем, возникающих при количественной оценке структурных параметров по данным 2D DOSY, и предложены пути их решения. Показано, что метод 2D DOSY является эффективным инструментом для мониторинга состояния молекулярных ассоциатов, особенно в случаях, когда традиционные подходы ЯМР не работают.

На защиту выносятся положения, сформулированные в выводах.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста и содержит 31 рисунок, 7 схем, 13 таблиц, 4 формулы; включает введение, четыре главы, основные результаты и выводы, список литературы из 183 наименований.

Методология исследования. При проведении экспериментов ЯМР применялись градиентно-модифицированные корреляционные методики (при определении химической структуры), а также импульсные последовательности «стимулированного спин-эхо» с биполярными импульсными градиентами магнитного поля и задержками для компенсации токов Фуко с использованием оборудования и программного обеспечения фирмы Bruker. Компьютерные расчеты проводились при помощи программного обеспечения ChemOffice и Gaussian 98.

Апробация работы. Основные результаты докладывались на итоговых конференциях ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН в 2005 и 2008 г.; на VII International Scientific School "Actual problems of Magnetic Resonance and its Applications. New Aspects of Magnetic Resonance Application" (Казань, 2004), IV Всероссийской конференции «Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях» (Казань, 2005), 2d International Symposium and Summer Schooll Nuclear Magnetic Resonance in Condensed Materials (Санкт-Петербург, 2005), Xth International Seminar on Inclusion Compounds (ISIC-10) (Казань, 2005), 4th International

Symposium "Design and Synthesis of Supramolecular Architectures" (Казань, 2006), VII Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2007), XIV Всероссийской конференции "Структура и динамика молекулярных систем" (Яльчик, 2007).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 7 статей (в том числе 6 статей в журналах из рекомендуемого списка ВАК), 5 из них в международных журналах, 8 тезисов докладов.

Диссертационная работа выполнена в лаборатории радиоспектроскопии Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН в соответствии с научным направлением 4.1 «Теория химического строения и химической связи, кинетика и механизмы химических реакций, реакционная способность химических соединений, стереохимия, кристаллохимия» в рамках госбюджетных тем Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН «Развитие и адаптация методов спектроскопии ЯМР высокого разрешения для изучения структуры и динамики макроциклов и углеродных кластеров» (№ гос.рег. 01.200.403653) и «Конформация, таутомерия, надмолекулярная структура, избирательное связывание и реакция на внешнее физико-химическое воздействие ароматических гетероциклов и макроциклических каркасных структур на их основе» (№ гос.рег. 01.2.007 05099), а также в соответствии с планами грантов РФФИ (№№ 05-03-32558 и 06-03-32199).

Изученные в работе соединения были получены из лабораторий ИОФХ им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН: Высокоорганизованных сред (под руководством д.х.н., доцента Захаровой Люции Ярулловны), Химии каликсаренов (под руководством член-корр. РАН, проф. Антипина Игоря Сергеевича).

Исследование проведено в Отделении ЯМР Федерального коллективного спектро-аналитического центра физико-химических исследований строения, свойств и состава веществ и материалов (ЦКП САЦ) и Федерального ЦКП физико-химических исследований веществ и материалов (ФЦКП ФХИ) (государственные контракты Министерства образования и науки РФ № 02.451.11.7036 и 02.451.11.7019).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Актуальность объектов и методологии исследований

В последние годы появилось большое число работ, посвященных созданию супрамолекулярных ансамблей, обладающих свойствами, присущими биосистемам: способностью самоорганизации, саморегуляции, распознаванию других молекулярных объектов. Соответствующие супрамолекулярные системы условно можно разделить на два типа. К первому относятся ансамбли, состоящие из большого числа компонент примерно одного сорта. Это ансамбли мицеллярного характера, строящиеся на основе молекул ПАВ. Ко второму блоку относятся объекты, имеющие в составе конечное число составляющих. Речь идет о молекулярных машинах, которые конструируются, как правило, на основе комплексов типа «гость-хозяин».

ПАВ в литературе упоминаются во многих аспектах, связанных с их активностью, структурой адсорбционных слоев и объемными свойствами растворов. Наиболее широко обсуждаются вопросы, связанные с каталитическим эффектом растворов ПАВ, так как это дает возможность использовать их в качестве нанореакторов. В этом смысле особый интерес представляют смешанные системы, состоящие из ПАВ различной структуры. В данных системах относительно просто можно модифицировать свойства путем изменения состава. При этом большинство исследований выполнены в водных средах. Вместе с тем, часто требуется проведение реакции в слабополярном растворителе. Однако работ, посвященных созданию и изучению свойств мицеллярных каталитических систем в соответствующих растворах, существенно меньше. Это говорит о необходимости проведения данных исследований.

Также большое число работ связано с конструированием и исследованием молекулярных машин. Анализ литературы показывает, что в большинстве случаев молекулярные машины строятся на основе молекул краун-эфиров, кукурбитурилов, бисвиологенциклофанов. В качестве подвижных компонент «работают» молекулы полимеров, ПАВ, молекулярные спейсеры на основе ароматических молекул бипиридинов, нафталенов и др. С другой стороны, относительно немного примеров машин, построенных на основе каликсаренов и циклодекстринов и небольших ароматических молекул в качестве мобильных компонент. Например, интересно рассмотреть возможность создания подобной трехкомпонентной системы

сконструированной таким образом, чтобы в зависимости от состояния внешнего стимула мобильная компонента могла переходить из полости одного «хозяина» к другому.

Направленный дизайн любых супрамолекулярных систем невозможен без надежных методов контроля их структуры. ЯМР спектроскопия высокого разрешения при этом является одним из наиболее информативных. Вместе с тем, увеличение размера молекулярной системы до супрамолекулярного уровня делает использование традиционных подходов неэффективным. Выходом в данном случае может быть использование методик ЯМР, основанных на анализе коэффициентов самодиффузии (например, DOSY). Они позволяют получать уникальную информацию о структуре супрамолекулярных систем (их размерах, форме). Однако анализ литературы показывает, что существует ряд серьезных проблем, которые могут искажать получаемые результаты. В то время как часть источников ошибок может быть устранена, либо их влияние минимизировано, некоторые проблемы не решены до сих пор, свидетельством чему является ряд свежих критических работ, связанных с этими вопросами. Среди таких проблем наиболее серьезными являются: неидеальность формы импульсного градиента магнитного поля (ИГМП), температурные градиенты в образце, стабильность параметров эксперимента, корректность используемых моделей для интерпретации полученных данных. Все эти вопросы остаются открытыми и требуют экспериментальной проработки.

Методология исследования – «подводные камни»

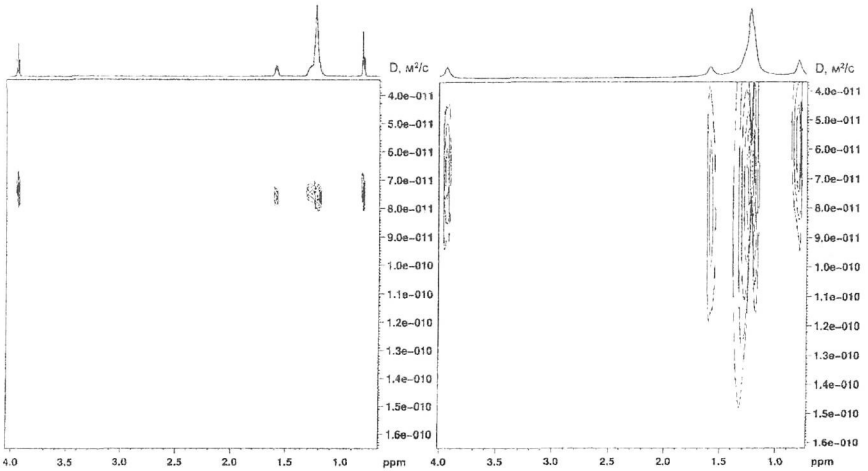
Качество ИГМП

Искажение пространственной формы ИГМП в процессе его генерации является серьезной и, как следует из анализа литературы, трудно устранимой инструментальной проблемой, причем степень проявления эффекта зависит от конструкции конкретного датчика. В принципе, любое отклонение формы ИГМП от идеальной приводит к искажению характера диффузионного затухания. В итоге, это может привести как к появлению систематической ошибки (изменяется величина измеряемого КСД), так и статистической (возрастает ошибка определения величины КСД).

Учитывая, что создаваемый ИГМП максимально линеен в центре градиентной катушки, все способы борьбы с неидеальностью его формы сводятся к тому, чтобы

получать отклик только от центральной части образца. Например, некоторыми авторами предлагается физическое уменьшение высоты столбика образца до размеров области линейности ИГМП (порядка 10 мм); другими – применение специализированных импульсных последовательностей (например, метод «выделения слоя»). Последнее часто неудобно, поскольку, во-первых, требует наличия дополнительного оборудования в спектрометре, позволяющего создавать в системе сразу два градиентных импульса, а, во-вторых, эффективное использование метода «выделения слоя» возможно лишь на относительно концентрированных образцах.

Физическое ограничение высоты образца, вероятно, может помочь решить проблему, но при этом возникает опасность искажения однородности магнитного поля. Чтобы проверить, насколько данный подход оправдан, был проведен ряд экспериментов DOSY на модельных образцах (додецилсульфат натрия (ДСН)). Оказалось, что абсолютное значение КСД, измеренное для образца высотой h=40 мм, уже хорошо коррелирует с литературными данными (рис.1а). При этом при уменьшении высоты столбика раствора величина КСД практически не изменяется, но драматически увеличивается средняя ширина линии по обеим осям спектра DOSY (рис.1б), а отношение сигнал/шум падает.



(а) (б)

Рис.1. 2D DOSY спектры ДСН (100 ммоль/л) в D_2O при T=298K, полученные на образцах высотой: а) h=40 мм, б) h=5 мм

Критичным является именно рост ошибки измерения КСД, поскольку при оценке объема V это приведет к еще большей неопределенности ΔV (рис.2). Оказалось, что, значение ΔV имеет приемлемую величину в пределах 10% только для образцов высотой 30-40 мм.

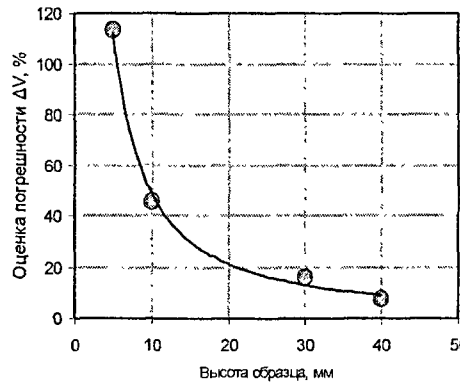


Рис.2. Зависимость погрешности при оценке объема по формуле Эйнштейна-Стокса от высоты образца ДСН (100 ммоль/л) в D_2O при T=298K

Таким образом, возможно, что при уменьшении высоты образца и происходит некоторая коррекция получаемого значения КСД, однако при этом значительно увеличивается ошибка измерений. Следовательно, с точки зрения решения проблемы пространственной неидеальности ИГМП, использование образцов высотой менее 30 мм для рассматриваемых систем неоправданно.

Влияние температурных градиентов

Наличие конвекционных потоков в образце может существенно искажать значение наблюдаемого КСД. В принципе, как указывает ряд авторов, влияние конвекции может быть минимизировано путем уменьшения объема образца. Для того чтобы при этом не возникало проблем с искажением однородности магнитного поля, рекомендуется применять ампулы сделанные из специальных материалов. Однако это не всегда эффективно, поскольку их приходится подбирать фактически под каждый образец.

Для того чтобы подобрать оптимальные условия для корректного измерения КСД на образцах стандартной высоты с учетом возможных температурных градиентов в образце, был проведен ряд экспериментов 2D DOSY на ДСН при различных температурах и интенсивностях потока обдувающего газа (рис.3).

Видно, что при обычно используемом значении потока F=135 л/ч с увеличением температуры значение КСД резко возрастает по сравнению с реальными

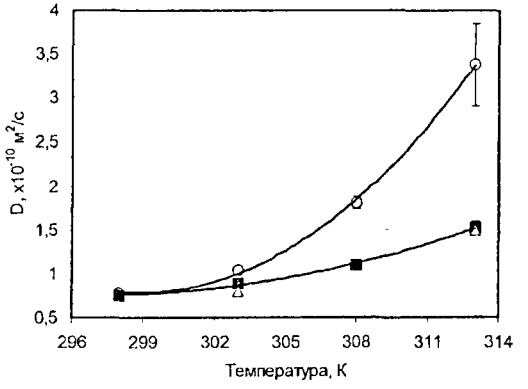


Рис.3. Зависимость КСД ДСН (100 ммоль/л) в D_2O от температуры. Интенсивность потока газа, обдувающего образец: ○ – 135 л/ч, ■ – 535 л/ч, Δ – литературные данные

значениями, т.е. имеет место большая систематическая ошибка. Такая ошибка, видимо, связана с наличием в образце конвекционных потоков, которые приводят к росту наблюдаемого КСД. В принципе, увеличение интенсивности потока обдувающего газа может привести к уменьшению эффекта конвекции, поскольку разогрев образца станет более равномерным, и ошибка, таким образом, уменьшится. Действительно, значения КСД, измеренные при интенсивности потока F=535 л/ч находятся в хорошем согласии с соответствующими литературными данными Таким образом, при проведении 2D DOSY эксперимента в стандартной ампуле увеличение интенсивности потока газа, обдувающего образец, позволяет избежать большой ошибки при измерении КСД.

Проблемы, возникающие при интерпретации результатов

Для оценки параметров молекулярных объектов (радиуса, массы, объема) в основном используется уравнение Эйнштейна-Стокса, полученное для модели твердой сферической частицы в континуальной среде. Поэтому для реальных молекул оценки могут быть некорректными.

В ходе выполнения данной работы было показано, что при наличии структурных аналогов исследуемого объекта выходом может быть построение эмпирической зависимости в виде КСД$=A\cdot P^{\alpha}$ (P – искомый параметр, а A и α – константы), связывающей КСД с искомым параметром, например, объемом, массой. Продолжая ее в область значений КСД исследуемого объекта, удается оценить значение этого параметра и для него.

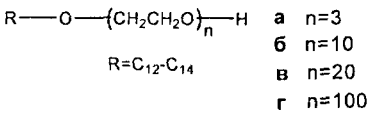


Схема 1

Применимость такого подхода была показана на ряде модельных соединений (схема 1) с известными молекулярными весами M_W. Получившаяся зависимость КСД от M_W (рис.4) в логарифмических координатах линейна, что соответствует виду искомого эмпирического соотношения. Это подтверждает работоспособность подхода и дает: $A=1.55\times10^{-6}$, $\alpha=-1.13$. Значительное отличие найденного коэффициента α от -1/3 (модель Эйнштейна-Стокса), видимо, связано с тем, что форма рассматриваемых молекул заметно отличается от сферы и, скорее всего, является развернутой.

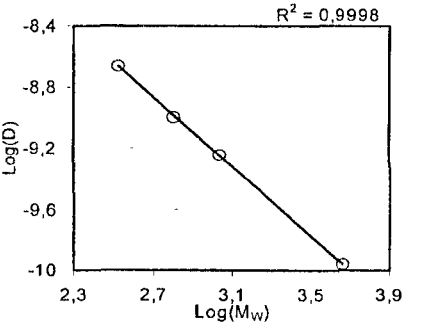


Рис.4. Зависимость КСД от M_W в ряду соединений **а-г** в $CDCl_3$ при T=298K; R^2 – коэффициент линейной корреляции

Учет вязкости.

В качестве внутреннего стандарта вязкости чаще всего используются вещества, которые уже есть в образце (молекулы растворителя, «реперов» ХС). В этом случае предполагается, что молекулы этих веществ не склонны к самоассоциации и поэтому изменения их КСД с концентрацией могут быть обусловлены только изменением вязкости. Однако всегда ли это так?

В частности, при исследовании мицеллообразования в системе ПАВ цетилтриметиламмоний бромида и полиэтиленгликоль-600-монолаурата было обнаружено, что при увеличении концентрации вещества в растворе $CDCl_3$ от 1.2 ммоль/л до 240 ммоль/л наряду с заметным уменьшением КСД ПАВ (от 0.96×10^{-9} м^2/с до 0.39×10^{-9} м^2/с) также несколько уменьшается и КСД молекул хлороформа: от 2.90×10^{-9} м^2/с до 2.60×10^{-9} м^2/с.

Анализ зависимости КСД молекул $CHCl_3$ от $1/\eta$[†] при вариации концентрации (рис.5) в данной системе показал, что она имеет линейный характер и проходит через начало координат. В приближении уравнения Эйнштейна-Стокса (КСД~$1/\eta$) это соответствует тому, что гидродинамический радиус $CHCl_3$ не меняется с концентрацией.

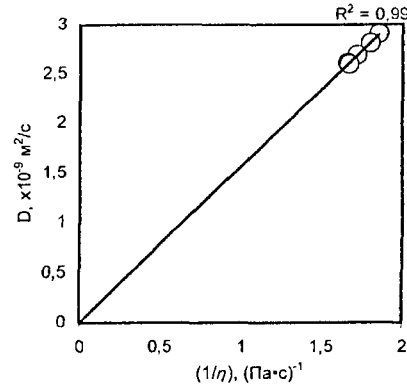


Рис.5. Зависимость КСД $CHCl_3$ от ($1/\eta$) в системе ПАВ цетилтриметиламмоний бромида и полиэтиленгликоль-600-монолаурата в $CDCl_3$ при вариации концентрации (T=303K)

Таким образом, КСД хлороформа в данном случае адекватно отражает зависимость вязкости раствора от концентрации и, следовательно, его молекулы в подобных системах могут быть использованы как внутренний стандарт вязкости.

С другой стороны при исследовании агрегации нового амфифильного пиримидинсодержащего макроцикла в растворе D_2O, в который была добавлена натриевая соль 3-триметилсилил-1-пропансульфокислоты (DSS) как «репер» ХС, было обнаружено, что коррекция измеряемых значений КСД на значение для DSS приводит к их заметному искажению. Было показано, что молекулы DSS в данной системе не являются инертными, проявляя склонность к самоассоциации. Это делает невозможным использование данного «репера» ХС в качестве стандарта.

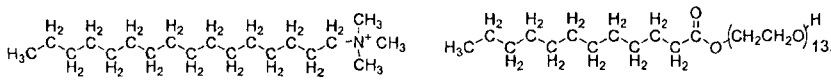
Исследование многокомпонентных систем

Мицеллообразование в бинарной системе цетилтриметиламмоний бромида – полиэтиленгликоль-600-монолаурата

Исследование смешанной системы представителей четвертичных аммониевых ПАВ (цетилтриметиламмоний бромида (**1**)) и оксиэтилированных жирных кислот (полиэтиленгликоль-600-монолаурата (**2**)) в растворе хлороформа (схема 2) важно с точки зрения реализации мицеллярного катализа в низкополярных средах.

[†] вязкость η измерялась методом вискозиметрии при T=303K

Предварительные исследования показали, что, например, в реакции фосфорилирования 4-нитрофенил-бис(хлорметил)фосфинатом разветвленных полиэтилениминов, содержащих 2-гидроксибензильные заместители у вторичного и третичного атомов азота, указанная система проявляет каталитический эффект, достигающий максимальной степени при соотношении компонент 5:1.



1 2

Схема 2

К сожалению, в исследуемых растворах ПАВ отсутствуют значительные селективные изменения ХС, которые можно было бы связать с образованием надмолекулярных структур. Только результаты экспериментов 2D DOSY дали прямое и убедительное доказательство ассоциации исследуемых молекул. Так, было обнаружено, что в спектрах бинарной смеси линиям молекул **1** и **2** соответствуют одинаковые значения КСД (рис.6). Исходя из того, что в растворах индивидуальных ПАВ соответствующих концентраций их КСД различаются сильно, следует вывод, что в смешанной системе эти молекулы движутся как единое целое, т.е. связаны между собой.

Далее были проанализированы концентрационные зависимости КСД системы **1:2** и индивидуальных компонент, чтобы выявить их влияние на процесс мицеллообразования. Было обнаружено, что в системах **1** и **1:2** (рис.7) с ростом

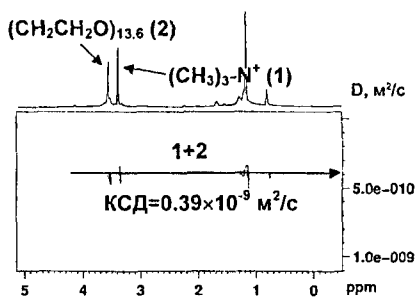


Рис.6. 2D DOSY спектр бинарной смеси **1:2** (5:1) (240 ммоль/л) в $CDCl_3$ при T=303K

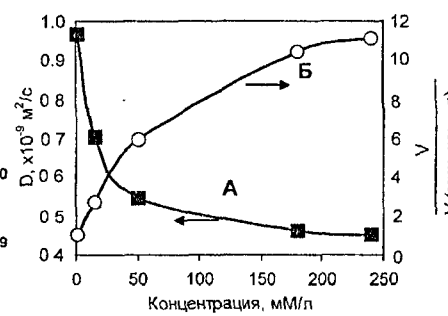


Рис.7. Зависимость КСД (А) и относительного объема (Б) мицеллярных агрегатов от концентрации в системе **1:2** в $CDCl_3$ при T=303K

концентрации ПАВ их КСД уменьшается, а в системе **2** не изменяется. Значительное уменьшение КСД ПАВ (увеличение среднего объема) связано с образованием молекулярных агрегатов. При этом для системы **1**:**2** наблюдается даже более сильная агрегация (обьем возрастает в 11 раз), чем для чистого **1** (в 5 раз).

При высоких концентрациях КСД ПАВ изменяются слабо, т.е. размер образующихся мицелл стабилизируется. В сферическом приближении и с допущением, что при минимальной концентрации ПАВ вязкость раствора равна вязкости растворителя, были оценены гидродинамические радиусы молекулярных агрегатов: 0.79±0.02 нм (*C*=200 ммоль/л) для **1**, и 0.97±0.02 нм (*C*=240 ммоль/л) для системы **1**:**2**. Видно, что для смешанной системы получается большее значение. При этом оно хорошо согласуется с результатами, полученными методом динамического светорассеяния (0.90 нм).

Таким образом, больший размер молекулярных агрегатов в бинарной системе **1**:**2** по сравнению с **1** при той же концентрации свидетельствует о том, что в ней существует достаточно сильное взаимодействие между молекулами **1** и **2**. Вероятно, это является одной из причин большей каталитической активности такого ансамбля.

Исследование самоассоциации амфифильного пиримидинсодержащего макроцикла

Изначально большая пространственная предорганизация может быть предпосылкой к усилению свойств амфифильных соединений к самоорганизации на поверхности или в объеме раствора. Это послужило стимулом к проведению исследования амфифильного производного нуклеотидных оснований **3** (схема 3). Согласно предварительным данным, подобные макроциклы склонны к каталитической активности и могут рассматриваться как перспективные нанореакторы при гидролизе О-алкил О-п-нитрофенил (хлорметил)фосфонатов.

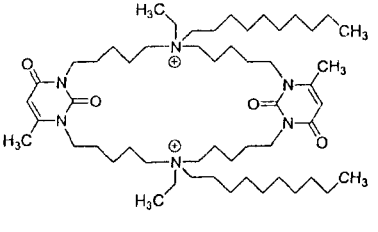


Схема 3

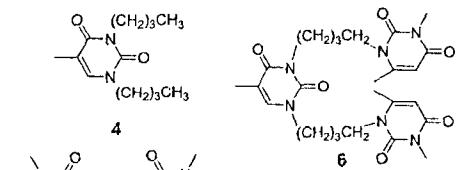
Для целенаправленного синтеза таких систем необходимы знания об их надмолекулярной структуре и факторах, на нее влияющих. Анализ зависимости ХС ^{1}H

от концентрации не выявил заметных признаков ($\Delta\delta$<0.02 м.д.) образования межмолекулярных ассоциатов, и поэтому единственным выходом в данном случае стали эксперименты 2D DOSY. Полученная зависимость КСД **3** от концентрации имеет следующий вид (рис.8), который в области C>0.20 ммоль/л свидетельствует о самоассоциации макроцикла.

В данном случае о форме образующихся ассоциатов ничего неизвестно, поэтому для оценки их размеров был применен «эмпирический» подход. Из зависимости КСД от объема в ряду структурных аналогов макроцикла с известными значениями V (схема 4) была получена следующая зависимость:

$$КСД = (1.43\times10^{-9})V^{-0.17}\ м^2/с.$$

С учетом полученного выражения и того, что при C=1 ммоль/л КСД **3** равен 2.47×10^{-10} $м^2/с$, объем ассоциата равен $V\sim10^4$ $Å^3$. При этом рассчитанное для мономера **3** значение объема равно 1070 $Å^3$, откуда следует, что число агрегации в рассматриваемой системе равно ~10.



Система	V†, Å³
4	225
5	260
6	465

Схема 4

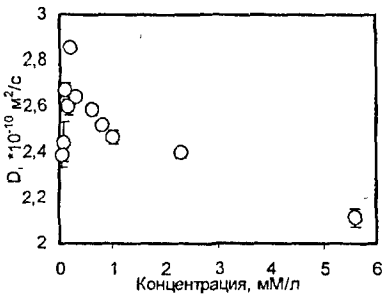


Рис.8. Зависимость КСД **3** от концентрации в растворах D_2O+DSS при T=298K

Необходимо отметить, что в области малых концентраций (C<0.20 ммоль/л) зависимость КСД (рис.8) имеет необычный вид: с увеличением концентрации **3** КСД возрастает, т.е. происходит уменьшение размеров агрегатов, хотя, если нет дополнительных интерферирующих эффектов, следовало бы ожидать обратного. В принципе, такую зависимость можно объяснить наличием в растворе следовых количеств, например, кислоты, относительная доля (мольная к **3**) которых при низких концентрациях может стать заметной. Это может стимулировать,

† Объем молекулы, ограниченный поверхностью контакта с молекулами растворителя, оценка в рамках пакета ChemOffice

например, протонирование молекул **3**, что, в свою очередь, может привести к их самоассоциации, и тем большей, чем ниже концентрация.

Для проверки этой гипотезы были проведены два контрольных эксперимента для **3** с добавлением кислоты (HCl) и основания (NaOH). При этом кислоту добавляли в образец при концентрации, где наблюдается «неискаженное» значение КСД (C=0.30 ммоль/л), а основание – в образец с концентрацией, при которой явно имеет место аномалия (C=0.05 ммоль/л). Оказалось, что добавление кислоты ведет к резкому уменьшению КСД **3** (с 2.65×10^{-10} до 3.5×10^{-12} м^2/с), что свидетельствует о драматическом увеличении размеров молекулярных агрегатов. И наоборот, добавление основания в «аномальный» образец приводит к заметному увеличению КСД (с 2.39×10^{-10} до 3.20×10^{-10} м^2/с), что соответствует уменьшению размеров ассоциатов. Таким образом, действительно, падение КСД **3** при C<0.20 ммоль/л, скорее всего, связано с дополнительными эффектами ассоциации макроцикла **3**, обусловленных влиянием следовых количеств кислоты.

Модели молекулярных машин на базе функционализированных каликс[4]резорцинаренов

Модель pH-контролируемого молекулярного триггера на основе тетра(метилвиологен)-каликс[4]резорцинарена

Благодаря тому, что в состав каликс[4]резорцинарена 7^{8+} (схема 5) входят положительно заряженные виологеновые фрагменты, он может образовывать комплексы «гость-хозяин» только с нейтральными, либо отрицательно заряженными молекулами «гостей». Изменение заряда молекулы «гостя» (мобильной компоненты) может привести к ее смещению относительно 7^{8+} (стационарной части). Следовательно, образование/разрушение комплекса «гость-хозяин» может управляться путем вариации заряда молекулы «гостя». Поэтому, 7^{8+} является

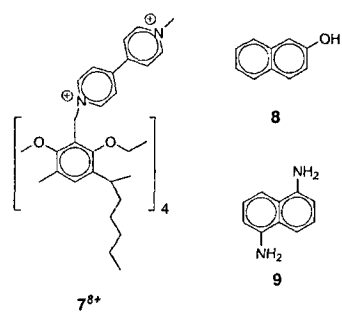


Схема 5

хорошим кандидатом на роль стационарной части. В качестве мобильных компоненты были исследованы β-нафтол (**8**) и 1,5-нафталендиамин (**9**) (схема 5).

Оказалось, что если использовать **9**, то путем вариации pH среды можно управлять состоянием данной системы. Данные экспериментов 2D DOSY свидетельствуют, что в нейтральной среде КСД «гостя» и «хозяина» близки, т.е. имеет место прочный комплекс. При уменьшении же pH КСД этих молекул становятся разными, т.е. мобильная компонента покидает полость каликсарена, что связано с ее протонированием. Далее было показано, что при обратном увеличении pH она вновь входит в полость. Таким образом, систему $\mathbf{7}^{8+}$:**9** можно рассматривать как модель простейшего молекулярного триггера – она имеет два устойчивых состояния, причем каждое может быть однозначно получено с помощью определенного внешнего стимула (вариации pH). В то же время, если в качестве мобильной компоненты использовать молекулу **8**, то аналогичной ситуации не наблюдается: pH среды не влияет на стабильность комплекса $\mathbf{7}^{8+}$:**8**.

Далее была проанализирована способность исследуемого «хозяина» ($\mathbf{7}^{8+}$) связывать одновременно молекулы различных «гостей» (**8** и **9**). Обнаружено, что в данной системе образуется комплекс «гость-хозяин», при этом его стабильность сильно зависит от концентрации: только при C=5 ммоль/л КСД **9** становиться примерно равным КСД $\mathbf{7}^{8+}$. Важным является тот факт, что при этой концентрации КСД всех компонент системы близки по своим значениям, что свидетельствует о связывании молекулой $\mathbf{7}^{8+}$ обеих молекул «гостей» в своей полости одновременно (рис.9). При этом уменьшение pH приводит к тому, что **9** покидает комплекс, в то время как **8** остается в полости каликс[4]резорцинарена.

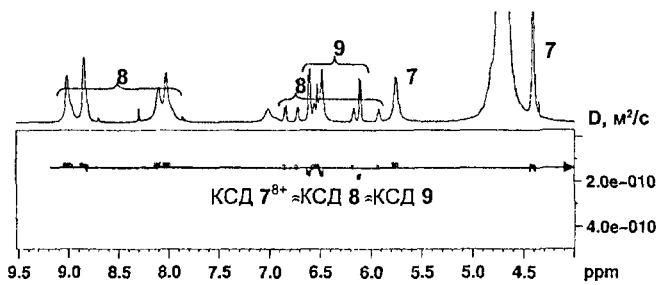


Рис.9. Фрагмент спектра 2D DOSY системы $\mathbf{7}^{8+}$:**8**:**9** в D_2O (C=5 ммоль, pH=5) при T=298K

Таким образом, стабильность комплексов «гость-хозяин», образуемых тетра(метилвиологен)-каликс[4]резорцинареном 7^{8+} с молекулами ароматических гостей **8** и **9**, зависит от кислотности среды и концентрации. При этом система 7^{8+}:**8** может рассматриваться как модель простейшего молекулярного триггера. Ансамбль 7^{8+}:**8**:**9** в данном контексте является моделью «молекулярного сита»: внешним стимулом можно управлять тем, какой сорт молекул «гостей» будет связываться «хозяином».

Редокс-контролируемая молекулярная капсула

Молекулярные капсулы представляют значительный интерес с точки зрения их использования как «контейнеров» для небольших молекул (нанореакторы, молекулярный транспорт). В этом отношении, каликс[4]резорцинарены 7^{8+} и 10^{4-} (схема 6), несущие на верхних ободах заряды противоположных знаков, представляются перспективными для конструирования молекулярной капсулы, стабильность которой должна обеспечиваться за счет электростатического притяжения молекул.

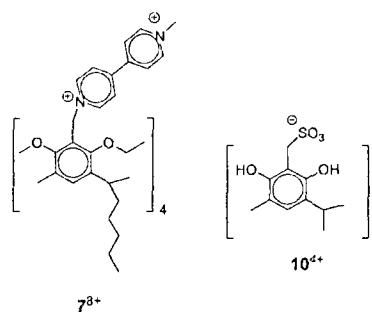


Схема 6

Было обнаружено, что при переходе от индивидуальных растворов 7^{8+} и 10^{4-} к их смеси не наблюдается селективных изменений ХС ^{1}H. Образование молекулярной капсулы в данной бинарной системе было установлено на основе диффузионных данных: в этой системе КСД обеих молекул совпадает, в то время как в индивидуальных растворах они больше и заметно отличаются друг от друга. Более того, удалось оценить стехиометрию агрегата, которая оказалась близка к 1:1. Анализ ЯЭО при этом позволил установить, что тип ассоциата – «голова к голове».

Учитывая потенциальную редокс-активность тетра(метилвиологен)-каликс[4]резорцинарена 7^{8+}, интересно было исследовать стабильность полученной молекулярной капсулы в зависимости от степени окисления 7^{8+}. Однако введение в систему дополнительных электронов может привести к сильному уширению линий в

спектре ЯМР и невозможности наблюдения сигнала тех ядер, вблизи которых они локализуются. Поэтому, прежде чем исследовать редокс-активность рассматриваемой системы, был проанализирован вопрос о принципиальной возможности изучения объектов данного типа в рамках ЯМР спектроскопии.

Для этого были проведены квантово-химические расчеты (RHF/STO-3G) распределения электронной плотности в молекуле $\mathbf{7}^{8+}$ после ее частичного и полного восстановления.

Согласно результатам расчетов заряд алифатических фрагментов изменяется незначительно (Δq < -0.01) даже при полном восстановлении $\mathbf{7}^{8+}$, тогда как на виологеновых заместителях изменение заряда существенно больше (Δq = -0.01÷ -0.09). Таким образом, можно ожидать, что в спектре восстановленной формы **7** по крайней мере сигналы алифатических фрагментов не должны меняться.

Действительно, сравнение спектров исходной и восстановленной форм рассматриваемого каликс[4]резоцинарена показало, что сигналы алифатических заместителей практически не изменяются, в то время как линии виологеновых фрагментов уширяются. Наличие сигналов алифатических заместителей дало возможность определить КСД данного объекта. Оказалось, что он близок к КСД исходного каликс[4]резоцинарена $\mathbf{7}^{8+}$, что подтверждает принадлежность данных сигналов протонам восстановленной формы **7**.

Дальнейший анализ диффузионных данных в системе $\mathbf{7}^{8+}$:$\mathbf{10}^{4-}$ позволил показать, что действие восстанавливающего агента (Zn) приводит к разрушению молекулярной капсулы $\mathbf{7}^{8+}$:$\mathbf{10}^{4-}$. Это, очевидно, связано с восстановлением тетра(метилвиологен)-каликс[4]резорцинарена, что и приводит к последующей дестабилизации комплекса.

Модель редокс-контролируемой трехкомпонентной супрамолекулярной машины

Создание более сложных трехкомпонентных комплексов, например, состоящих из двух стационарных компонент «хозяев», в которых возможно редокс-управляемое перемещение молекулы «гостя» между ними, является важной задачей. В этом контексте была изучена система, построенная на основе каликс[4]резорцинарена $\mathbf{7}^{8+}$, *β*-циклодекстрина **11** и 1,5-нафталендиамина **9**. В этом ансамбле ожидалось

обратимое перемещение «гостя» между двумя макроциклами в зависимости от степени окисления тетра(метилвиологен)-каликс[4]резорцинарена **7** (рис.11). С этой точки зрения, в качестве второй стационарной компоненты был выбран β-циклодекстрин (**11**), так как его структура подходит для захвата молекулы **9** внутрь своей полости и, вместе с тем, энергия гидрофобного взаимодействия полости **11** с **9** может оказаться меньше энергии комплекса с переносом заряда в системе $\mathbf{7}^{8+}$:**9**.

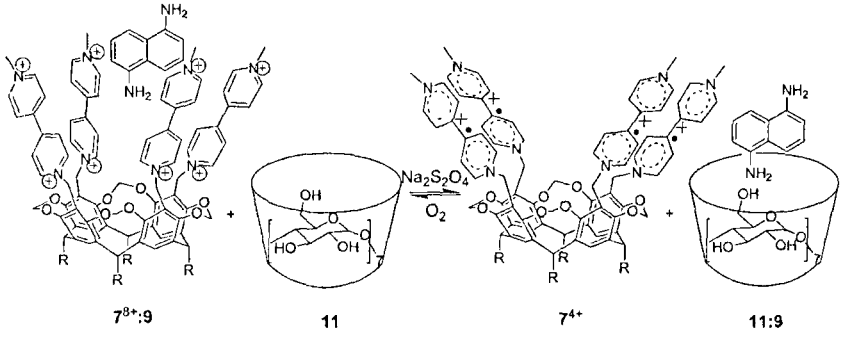


Рис.11. Схема редокс-контроля супрамолекулярной структуры системы **7**:**9**:**11**

Как было показано ранее, в растворе D_2O $\mathbf{7}^{8+}$ образует с **9** стабильный комплекс. В то же время добавление **11** в систему $\mathbf{7}^{8+}$:**9** не приводит к заметным изменениям ХС ^{1}H. Таким образом, какое-либо взаимодействие между **11** и комплексом $\mathbf{7}^{8+}$:**9**, скорее всего, отсутствует. Данные 2D DOSY подтверждают, что **11** не влияет на стабильность этого комплекса: при добавлении β-циклодекстрина (**11**) к системе $\mathbf{7}^{8+}$:**9** КСД протонов $\mathbf{7}^{8+}$ и **9** не изменяются.

Причина предпочтительности расположения **9** именно в полости $\mathbf{7}^{8+}$, а не в **11** состоит в том, что комплекс с переносом заряда между тетра(метилвиологен)-каликс[4]резорцинареном $\mathbf{7}^{8+}$ и молекулой «гостя» **9** в данной системе более стабильный (lgK_a = 4.6±0.1), чем комплекс за счет гидрофобных взаимодействий между **9** и **11** (lgK_a = 1.7±0.1)[†].

[†] Оценка констант ассоциации для $\mathbf{7}^{8+}$:**9** и **11**:**9** была проведена на основании данных 2D DOSY. Полученные значения констант находятся в полном согласии с результатами УФ-спектроскопии по титрованию

При добавлении к смеси $\mathbf{7}^{8+}$:**9** и **11** восстанавливающего агента ($Na_2S_2O_4$) в ^1H спектре ЯМР исчезают сигналы протонов каликс[4]резорцинарена. Также наблюдается слабопольный сдвиг сигналов протонов **9**, что свидетельствует о разрушении комплекса $\mathbf{7}^{4+}$:**9**. Более того, значение КСД **9** становится существенно больше КСД $\mathbf{7}^{4+}$, что доказывает факт разрушения системы $\mathbf{7}^{4+}$:**9**. Вместе с тем, КСД **9** меньше, чем его значение в индивидуальном растворе «гостя», что говорит об образовании комплекса **9**:**11**, причем с константой ассоциации примерно равной той, которая соответствует двухкомпонентной системе **9** и **11**.

Таким образом, восстановление $\mathbf{7}^{8+}$ приводит к выходу **9** из комплекса $\mathbf{7}^{4+}$:**9** и переходу его в полость **11**. Дальнейшее окисление данной системы (кислородом воздуха) приводит к восстановлению первоначального состояния. В пользу этого свидетельствует следующее: а) сигналы протонов $\mathbf{7}^{8+}$ вновь появляются в ^1H спектре; б) КСД **9** вновь становиться близким по значению к КСД $\mathbf{7}^{8+}$. Следовательно, происходит регенерация молекулярной системы, в которой имеется комплекс $\mathbf{7}^{8+}$:**9**, в то время как **11** находится в свободном состоянии.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ:

1. На ряде примеров ПАВ и систем типа «гость-хозяин» показано, что *2D DOSY* спектроскопия является эффективным, а в некоторых случаях практически единственным методом для установления факта ассоциации. Проведен критический анализ возможностей и ограничений метода 2D DOSY в структурных исследованиях. Предложены способы минимизации ряда методических проблем.
2. В системах ПАВ цетилтриметиламмоний бромида и полиэтиленгликоль-600-монолаурата в хлороформе показано образование мицелл. Доказано, что в бинарной системе ПАВ они имеют смешанную природу. При этом их радиус, значение которого хорошо согласуется с результатами метода динамического светорассеяния, больше, чем у мицелл цетилтриметиламмоний бромида. В системе амфифильного пиримидинсодержащего макроцикла показано образование агрегатов, состоящих из 10 молекул.
3. Изучены модели молекулярных машин. Установлено, что ансамбль на основе тетра(метилвиологен)-каликс[4]резорцинарена и 1,5-нафталендиамина является моделью молекулярного pH триггера. Показано, что в системе из двух каликс[4]резорцинаренов, несущих на заместителях по верхнему ободу разноименные заряды, образуется молекулярная капсула (1:1) с пространственной ориентацией компонент «голова-к-голове». При этом стабильность капсулы зависит от степени окисления тетра(метилвиологен)-каликс[4]резорцинарена – при его восстановлении капсула разрушается. Показано, что в трехкомпонентной системе на основе тетра(метилвиологен)-каликс[4]резорцинарена, β-циклодекстрина и 1,5-нафталендиамина перемещение мобильной компоненты между двумя стационарными может быть проконтролировано окислением/восстановлением одного из «хозяев». Такая система является моделью трехкомпонентной молекулярной машины.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

Статьи:

1. Харламов, С.В. Агрегация в бинарной системе цетилтриметиламмоний бромид – полиэтиленгликоль-600-монолаурат [Текст] / С.В. Харламов, Е.П. Жильцова, Г.А. Гайнанова, Л.А. Кудрявцева, А.П. Тимошева, А.В. Аганов, Ш.К. Латыпов // Коллоидный журнал. –2006. -№68. -С.550-557.
2. Гайнанова, Г.А. Смешанные мицеллы цетилтриметиламмоний бромида и полиэтиленгликоль-600-монолаурата - катализаторы процесса фосфорилирования полиэтилениминов в хлороформе [Текст] / Г.А. Гайнанова, Е.П. Жильцова, Л.А. Кудрявцева, С.В. Харламов, Ш.К. Латыпов, А.П. Тимошева, А.И. Коновалов // Изв АН. сер. хим. -2006. -№8. -С. 1359-1365.
3. Kharlamov, S.V. Solution structure and equilibrium of new calix[4]resorcinarene complexes – prototype of molecular machines. NMR data. [Text] / S.V. Kharlamov, A.Y. Ziganshina, A.V. Aganov, A.I. Konovalov, Sh.K. Latypov // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. –2007. –V.58(3-4). –P.389-398.
4. Zakharova, L.Ya. Nanoreactors Based on Amphiphilic Uracilophanes: Self-Organization and Reactivity Study [Text] / L.Ya. Zakharova, V.E. Semenov, M.A. Voronin, F.G. Valeeva, A.R. Ibragimova, R.Kh. Giniatullin, A.V. Chernova, S.V. Kharlamov, L.A. Kudryavtseva, Sh.K. Latypov, V.S. Reznik, A.I. Konovalov // J. Phys. Chem. B. -2007. –V.111. –P.14152-14162.
5. Ziganshina, A.Yu. Water-soluble tetra(methylviologen)calix[4]resorcinarene: host-guest properties towards aromatic compounds [Text] / A.Yu. Ziganshina, S.V. Kharlamov, E.Kh. Kazakova, Sh.K. Latypov, A.I. Konovalov // Mendeleev Comm. -2007. -V.17. -P.145-147.
6. Kharlamov, S.V. Redox induced translocation of a guest molecule between viologen–resorcinarene and β-cyclodextrin. / S.V. Kharlamov, A.Y. Ziganshina, R.K. Mukhitova, Sh.K. Latypov, A.I. Konovalov // Tetrahedron Lett. -2008. –N.49. –P.2566–2568.
7. Ziganshina, A.Y. Electrochemical behaviour of molecular capsule based on methylviologen-resorcinarene and sulfonatomethylene-resorcinarene [Text] / A.Y. Ziganshina, S.V. Kharlamov, D.E. Korshin, R.K. Mukhitova, E.Kh. Kazakova, Sh.K. Latypov, V.V. Yanilkin, A.I. Konovalov // Tetrahedron Lett. -2008. – N.49. –P.5312-5315.

Тезисы докладов:

1 Kharlamov, S.V. Pulsed field gradient NMR spectroscopy in investigation of association og macromolecules in liquids / S.V. Kharlamov, A.A. Nafikova, A.S. Mihajlov, V.S. Reznik, Sh.K. Latypov, A.V. Aganov // VII International Scientific School "Actual problems of Magnetic Resonance and its Applications. New Aspects of Magnetic Resonance Application". Book of Abstracts. –Kazan. -2004. -P.48-50.

2 Харламов, С.В. 2D DOSY в исследовании ассоциации макромолекул в растворах / С.В. Харламов, Е.П. Жильцова, А.С. Михайлов, А.В. Аганов, Л.А. Кудрявцева, В.С. Резник, Ш.К. Латыпов // Тезисы докладов IV Всероссийской конференции «Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях». –Казань. -2005. -С.93.

3 Kharlamov, S.V. 2D DOSY studies of macromolecules association in liquids / S.V. Kharlamov, E.P. Zhiltsova, A.S. Mikhajlov, A.V. Aganov, L.A. Kudrjavtseva, V.S. Reznik, Sh.K. Latypov // 2d International Symposium and Summer Schooll Nuclear Magnetic Resonance in Condensed Materials. Book of Abstracts. -Saint Peterburg. -2005. -P.84.

4 Kharlamov, S.V. Host-Guest Chemistry of a New Water-Soluble Derivative of Calix[4]resorcinarene / S.V. Kharlamov, A.Y. Ziganshina, E.Kh. Kazakova, Sh.K. Latypov, A.I. Konovalov // Xth International Seminar on Inclusion Compounds (ISIC-10). Book of Abstracts. –Kazan. -2005. -P.39.

5 Kharlamov, S.V. Host-guest chemistry of a new water-soluble derivative of calix[4]resorcinarene. NMR data / S.V. Kharlamov, A.Y. Ziganshina, E.Kh. Kazakova, A.I. Konovalov, Sh.K. Latypov // 4th International Symposium "Design and Synthesis of Supramolecular Architectures". Book of Abstracts. –Kazan. -2006. –P.32

6 Латыпов, Ш.К. Молекулярные pH-контролируемые устройства. Данные ЯМР спектроскопии высокого разрешения / Ш.К. Латыпов, С.В. Харламов, А.Ю. Зиганшина, Э.Х. Казакова, А.В. Аганов, А.И. Коновалов // Сборник тезисов VII Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века». -Казань. -2007. -С.127.

7 Латыпов, Ш.К. Молекулярные pH- контролируемые устройства. Данные ЯМР спектроскопии высокого разрешения / Ш.К. Латыпов, С.В. Харламов, А.Ю. Зиганшина, Э.Х. Казакова, А.В. Аганов, А.И. Коновалов // Сборник тезисов XIV

Всероссийской конференции “Структура и Динамика Молекулярных Систем” “Яльчик-2007”. –Казань. –Москва. -Йошкар-Ола. -Уфа. -2007. -С.133.

8 Kharlamov, S.V. NMR study of a new water-soluble derivative of calix[4]resorcinarne and cyclodextrine based systems – models of molecular level devices / S.V. Kharlamov, A.Yu. Ziganshina, E.Kh. Kazakova, Sh.K. Latypov, A.I. Konovalov // Magnetic Resonance Congress Euromar-2008. Book of Abstracts. -Saint Peterburg. -2008. -P.107.

Отпечатано в ООО «Печатный двор».
г. Казань, ул. Журналистов, 1/16, оф.207
Тел: 272-74-59, 541-76-41, 541-76-51.
Лицензия ПД №7-0215 от 01.11.2001 г.
Выдана Поволжским межрегиональным
территориальным управлением МПТР РФ.
Подписано в печать 10.10.2008г. Усл. п.л 1,6
Заказ № К-6579. Тираж 120 экз. Формат 60x84 1/16.
Бумага офсетная. Печать - ризография.