

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА  
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії  
проф. Сергій Вікторович Рябухін  
Протокол №\_\_\_\_ засідання кафедри  
від “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2022 р.

**Повне віднесення спектральних ліній ЯМР амідних похідних внутрішньо  
хіральних каліксаренів – перспективних зондів для дослідження  
молекулярного розпізнавання.**

Випускна кваліфікаційна робота бакалавра  
студентки спеціальності 102 «Хімія»

ОП «Хімія (високі технології)»  
**Ващенко Ольги Олександрівни**

Науковий керівник від кафедри:  
доцент кафедри супрамолекулярної хімії  
к.х.н. **Гринь Світлана Валеріївна**

Робота виконана у відділі фізико-хімічних досліджень  
Інституту органічної хімії НАН України  
під керівництвом к.х.н. **С.Ю. Суйкова**

Оцінка захисту роботи

---

Київ – 2022 р.

## Анотація

У роботі проведено повне віднесення сигналів в спектрах ЯМР N-(1-фенілетил)амідних похідних внутрішньо хіральних калікс[4]аренкарбоксільних кислот, що дозволяє в подальшому досліджувати їх зв'язування з хіральними субстратами, зокрема амінокислотами, методом ЯМР-титрування. З використанням методики NOESY визначено структуру сполук в розчині, а саме: сплюснений конус. Дана конформація узгоджується з результатами квантово-хімічних розрахунків. Результати роботи увійшли в наукову статтю.

*Ключові слова: хіральні калікс[4]арени, N-(1-фенілетил)аміди, спектроскопія ЯМР.*

The  $^1\text{H}$  NMR spectra of N-(1-phenylethyl)amides of inherently chiral calix[4]arene acetic acids were completely assigned. This can be useful for studies of complexation with chiral substrates such as amino acids. The structure of compound was determined using the NOESY spectra and supposed to be a pinched cone, which agrees with results of DFT calculations.

*Keywords: chiral calix[4]arenes, N-(1-phenylethyl)amides, NMR spectroscopy.*

## **Зміст**

<b>Вступ</b>	<b>4</b>
<b>1 Огляд літератури</b>	<b>6</b>
1.1 Попередні ЯМР-дослідження калікс[4]аренів . . . . .	6
1.1.1 Дослідження амідних похідних . . . . .	11
1.2 Інформація про досліджувані сполуки .....	14
<b>2 Обговорення експериментальних даних</b>	<b>15</b>
2.1 ЯМР дослідження.....	15
2.1.1 cS-sS.....	15
2.1.2 cR-sS .....	21
2.1.3 Підсумки .....	21
2.2 Квантово-хімічні розрахунки.....	23
<b>3 Експериментальна частина</b>	<b>25</b>
3.1 Спектроскопія ЯМР .....	25
3.2 Квантово-хімічні розрахунки.....	25
<b>Висновки</b>	<b>26</b>
<b>Список використаних джерел</b>	<b>27</b>

## Вступ

**Актуальність теми.** Каліксарени є унікальними сполуками через свою чашоподібну будову, що дозволяє їм виступати в якості молекул-господарів в супрамолекулярних комплексах. Завдяки цій особливості, вони знаходять широке використання в різноманітних галузях науки, зокрема в дослідженнях процесу молекулярного розпізнавання та розділення хіральних сполук. Так, в огляді 2013 року [1] показано використання в якості комплексонів для транспорту лікарських засобів, сорбентів, для іммобілізації ензимів тощо. Окреме місце займають хірально каліксарени, чия оптична активність відкриває багато інших можливостей. Хірально каліксарени можуть використовуватися в якості каталізаторів асиметричного синтезу [2, 3, 4], для розділення оптично активних сполук, в тому числі для хроматографії та екстракції [5, 6, 7],

Для каліксаренів, як об'єктів супрамолекулярної хімії, важливим є питання про їх просторову структуру. Найбільш цікавими представниками класу для структурних досліджень є калікс[4]арени, які мають прийнятний для використання методу ЯМР баланс стабільності молекулярної геометрії та можливості адаптуватися до форми молекули-гостя. Стандартним середовищем для використання калікс[4]аренів є розчин, тому це обумовлює важливість застосування методу ЯМР спектроскопії [8]. Очевидно, дослідження механізму та деталей взаємодії гість-господар методом ЯМР потребує ідентифікації спектральних даних та їх співвідношення зі структурою сполук, вирішення базової задачі – віднесення ліній у спектрах ЯМР [9, 10]. Аналіз літературних даних показав, що, не дивлячись на значний синтетичний прогрес у цій галузі, прикладів повного віднесення ліній у спектрах ЯМР та аналізу їх співвідношення зі структурою для сполук з фрагментами калікс[4]арену дуже мало.

**Мета дослідження.** Повне віднесення сигналів в  $^1\text{H}$  спектрах калікс[4]аренів та визначення їх структури.

*Об'єкт дослідження* – N-(1-фенілетил)амідні похідні внутрішньо хіральних калікс[4]аренкарбоксільних кислот.

*Предмет дослідження* – повне віднесення спектрів двох діастереомерних калікс[4]аренів, визначення просторової будови сполук, порівняння отриманих результатів із висновками на підставі моделювання сполук.

*Методи дослідження:* одно- ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) та двовимірні (Correlated Spectroscopy

(COSY), Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy (NOESY), Heteronuclear single-quantum coherence spectroscopy (HSQC), Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy (HMBC)), квантово-хімічні розрахунки.

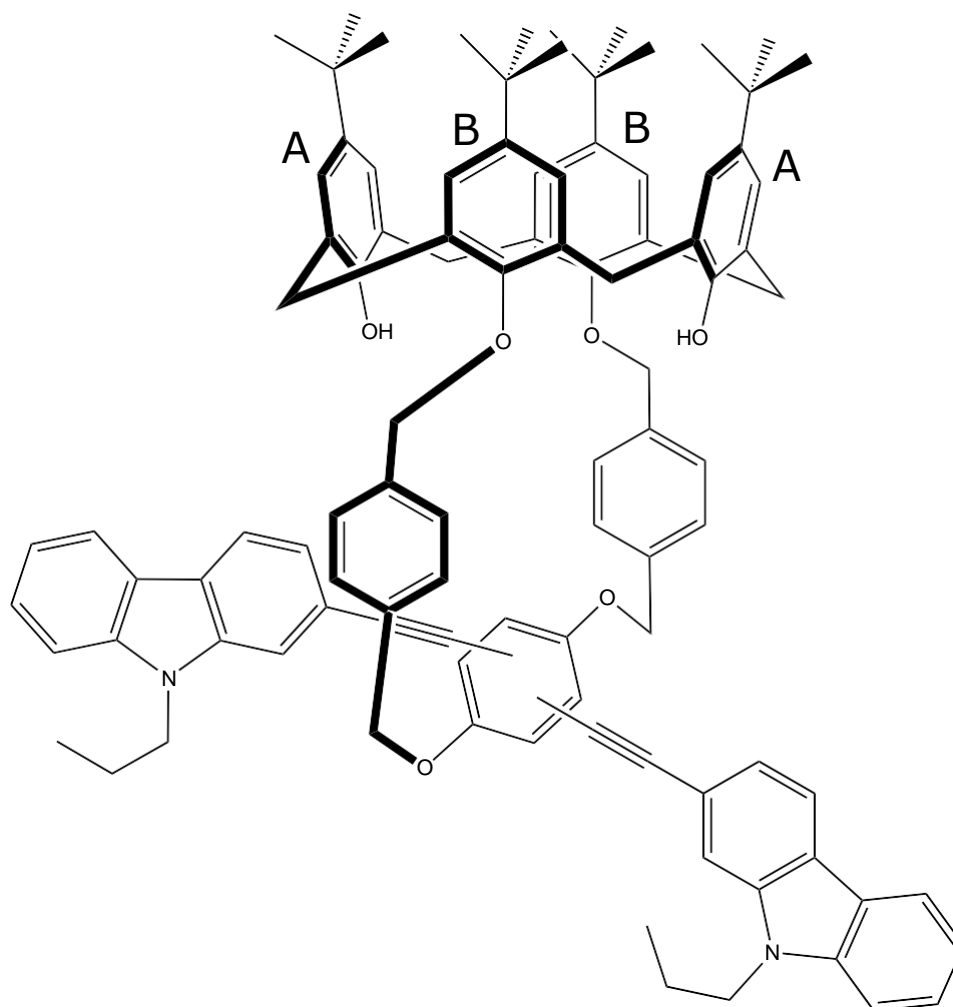
**Особистий внесок здобувача.** Систематизацію літературних даних, реєстрація ЯМР-спектрів, узагальнення та оформлення отриманих результатів було проведено здобувачем особисто. Постановка завдання дослідження, визначення параметрів ЯМР-експериментів та обговорення результатів проводились разом з науковим керівником, к.х.н., Суйковим С.Ю. Квантово-хімічні розрахунки виконані співробітником відділу к.х.н. Кирильчуком А.А.

**Структура та обсяг роботи.** Дипломна робота викладена на 29 сторінках і складається із вступу, трьох розділів, висновків та переліку використаних джерел (20 посилань). Перший розділ присвячений описаним в літературі ЯМР-дослідженням хіральных калікс[4]аренів. У другому розділі розглядається віднесення сигналів в спектрах ЯМР досліджуваних сполук, встановлення їх структури та порівняння цих даних з розрахованими. Третій розділ є описом експериментальної частини дипломної роботи.

## 1 Огляд літератури

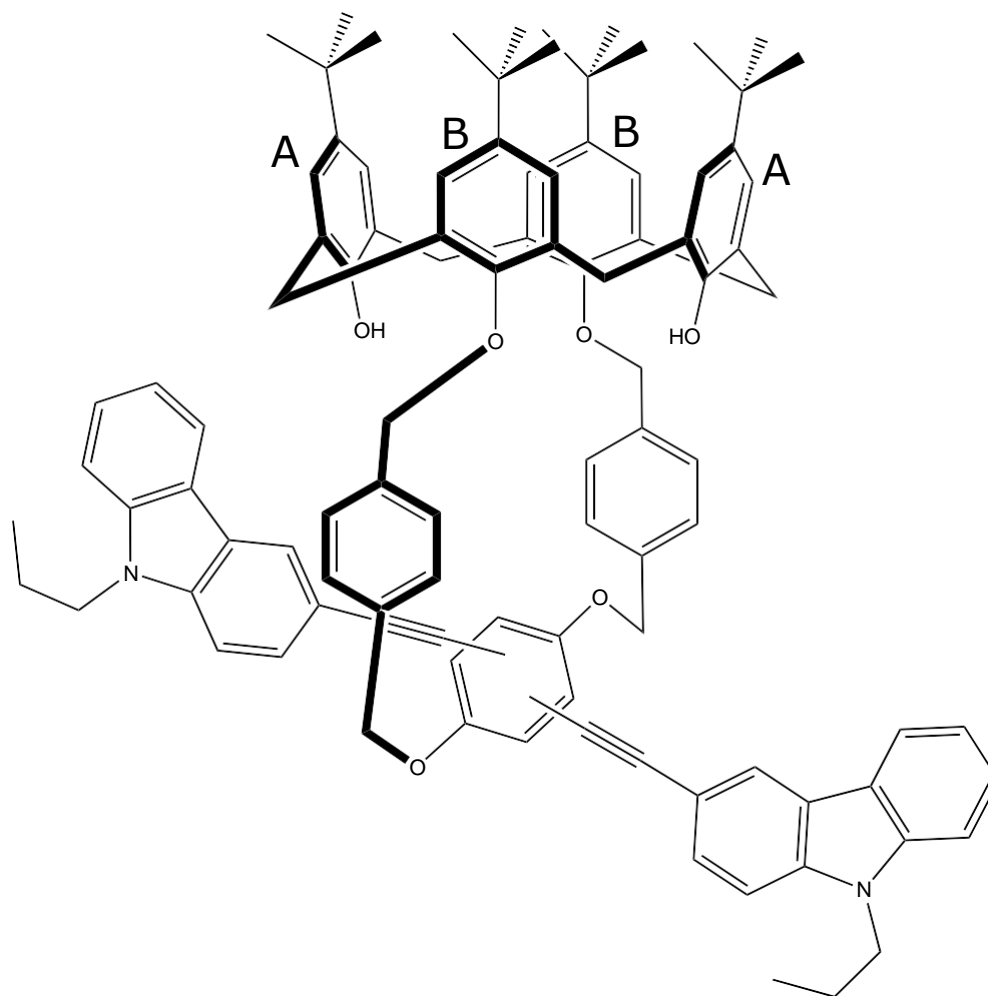
### 1.1 Попередні ЯМР-дослідження калікс[4]аренів

Автори роботи [11] синтезували два внутрішньо хіральні каліксарени (1) та (2). Проведено віднесення сигналів в спектру ЯМР  $^1\text{H}$  для сполуки (1), але автори не навели чисельні значення хімічних зсувів та КССВ.



(1)

За допомогою спектрів NOESY визначена структура (1) і (2) – сплющений конус, в якому кільця В розташовуються майже паралельно, кільця А – вивернуті назовні. Такі висновки зроблено на підставі інтенсивнішого крос-піку між арильними протонами кільця А з екваторіальними протонами поясу. Автори стверджують, що молекула має дві додаткові жорсткі порожнини між карбазольними фрагментами та каліксареновим кільцем, бо між відповідними протонами не спостерігається ефект Оверхаузера. Розділення сигналів протонів поясу на аксіальні та екваторіальні, а також інших метиленових груп замісника



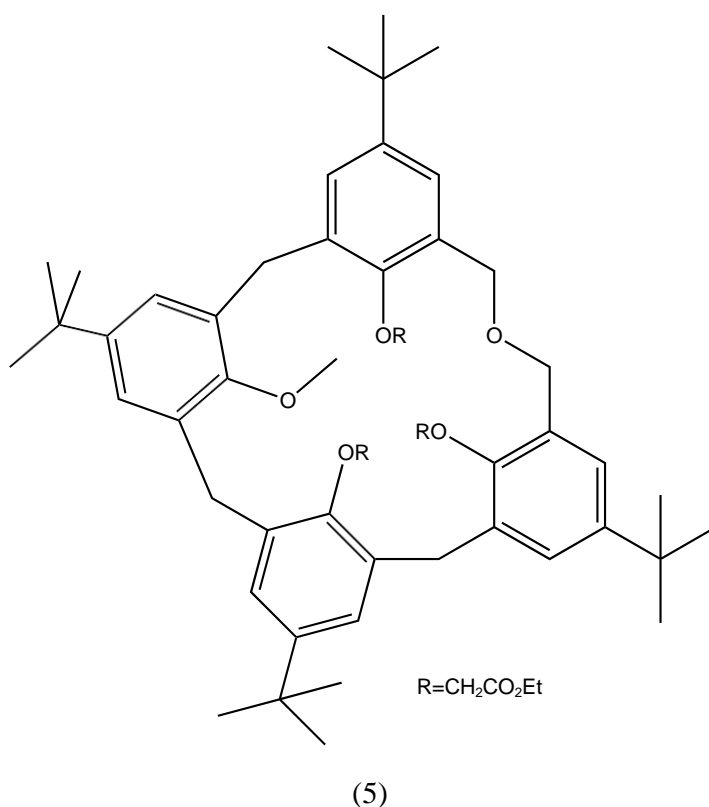
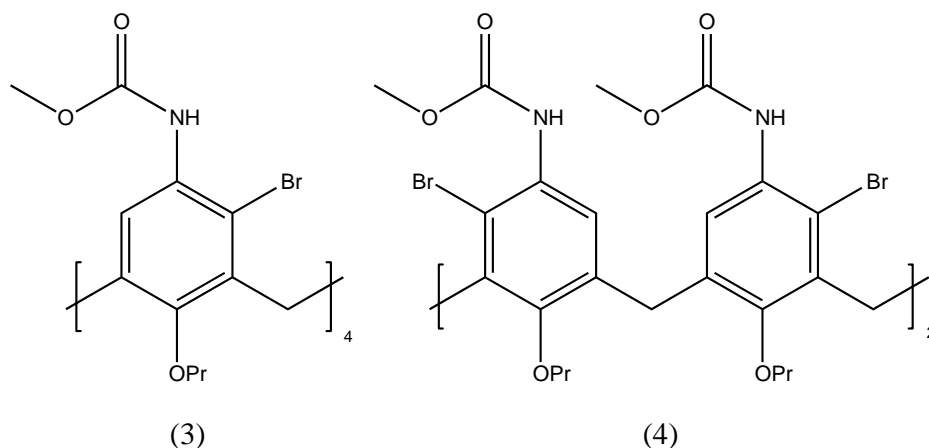
(2)

свідчить про симетрію  $C_2$ .

Для дослідження взаємодії з хіральними субстратами використано (S)-спирт Піркля ((S)-(+)-2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol). При додаванні до 5 екв. субстрату відбуваються незначні зміни в спектрах: уширення та невеликий зсув сигналів. При подальшому додаванні реагенту (15 екв.) спостерігається розщеплення сигналів. Найбільших змін зазнали сигнали карбазольного фрагменту молекули, через що було висунуто припущення про утворення комплексу в некаліксареновій порожнині молекули, однак надійного підтвердження автори не навели. Альтернативні гіпотези стосовно зміни хімічних зсувів, наприклад, за рахунок зближення з ароматичною системою каліксарену, не обговорювалися. На жаль, автори не дослідили комплексоутворення кількісно.

Високосиметричні каліксарени із симетрією  $C_4$  синтезовані авторами статті [12]. Спектр основного продукту (3) містить меншу кількість сигналів в порівнянні з побічним (4) внаслідок високої симетрії. Повне віднесення сигналів

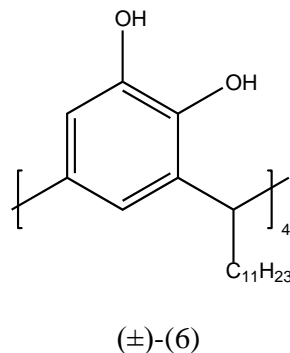
зроблено для обох молекул. Симетрію кожної з молекул визначено спектроскопічно. Сполука (4) існує в конформації сплющеного конусу та належить до групи симетрії  $C_2$ , що, на думку авторів, доводиться характерним набором крос-піків в спектрі НМВС.



Оксокаліксарен (5) синтезували та дослідили автори роботи [13]. Проведено часткове віднесення сигналів в протонному спектрі. Для визначення конформації використали спектр NOESY. Спостерігаються крос-піки між сигналами ароматичних протонів та суміжних протонів поясу. На жаль, автори не довели існування єдиного графа ядерного ефекту Оверхаузера (ЯЕО) для молекули

через недостатню індивідуалізацію фрагментів.

В роботі [14] було синтезовано два енантімерних катехоларени (6), досліджено їх структуру та здатність до комплексоутворення та порівняно останню з близькими за будовою молекулами.



Структура молекули (6) в твердому стані встановлена за допомогою рентгеноструктурного дослідження та відповідає конформації сплюснений конус (рис. 2.8). Авторами зазначається, що молекула має симетрію  $C_{2v}$ , та, ймовірно, це не так. Наведена структура не має жодної площини симетрії і відповідає симетрії  $C_2$ .

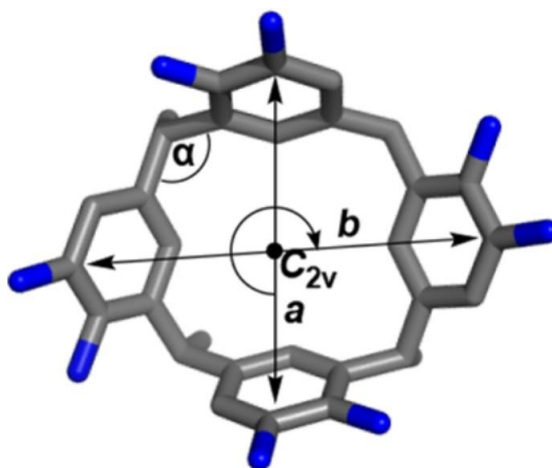
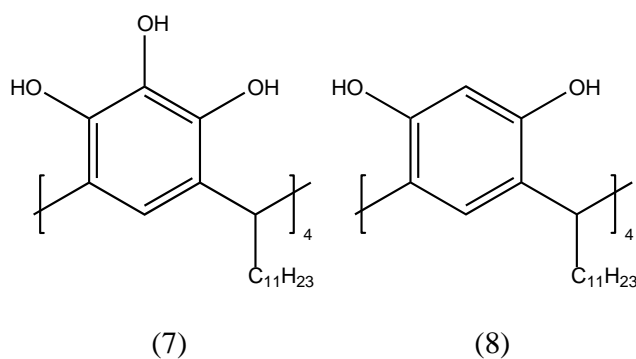


Рис. 1.1: Структура каліксаренового циклу (6), що отримана за допомогою рентгеноструктурного дослідження

Структуру в розчині було визначено методами спектроскопії ЯМР. В спектрах відсутнє характерне для симетрії  $C_2$  подвоєння сигналів, тому вважається, що молекула існує в стані швидкої рівноваги між двома формами сплюсненого конуса, що в результаті виглядає як симетрія  $C_4$ . Було проведено часткове

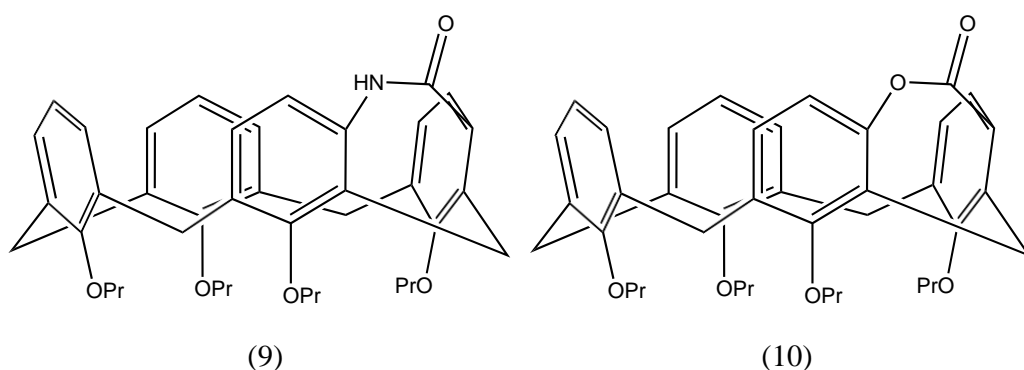
віднесення сигналів з використанням двовимірних спектрів, але, внаслідок високої симетрії, спектри містять невелику кількість сигналів. DFT-розрахунки також підтверджують існування молекули у формі сплющеного конусу.

Було порівняно спектри ПМР трьох сполук – (6), (7) та (8). Різниця в значеннях хімічних зсувів сигналів гідроксильних груп пояснюється утворенням внутрішньомолекулярних водневих зв'язків.



ЯМР-титруванням як хіральними, так і ахіральними гостями було показано, що здатність каліксарену (6) до зв'язування з ахіральними молекулами значно вище ніж у сполук (7) та (8), однак селективність не є значною (відношення констант асоціації (-)-(6) та (+)-(6) з хіральними амонійними солями не перевищує 1.5).

Авторами роботи [15] було синтезовано внутрішньо хіральні утруднені каліксарени (9) та (10).

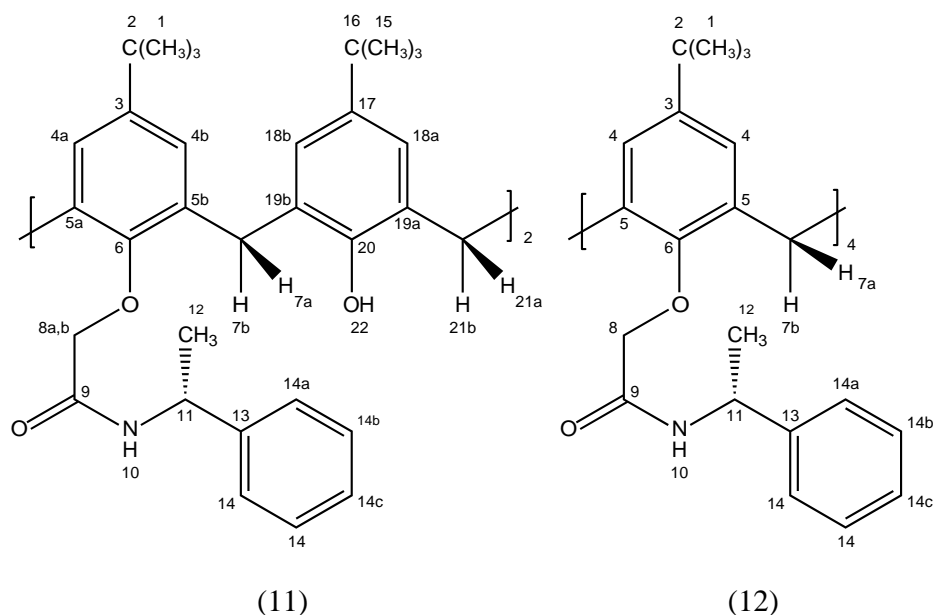


Повне віднесення сигналів в спектрах цих сполук не наведено, однак досліджено їх комплексоутворення з четвертинними амонійними солями методом ЯМР-титрування. У випадку сполуки (10) досліджувалась зміна сигналу протона NH-групи, що було вказано лише в текстовому форматі, графічного зображення зміни вигляду спектрів під час титрування автори не навели. Для

сполуки (11) деталі титрування не зазначено. Ефективність енантіорозділення такими каліксаренами досліджена не була.

### 1.1.1 Дослідження амідних похідних

В двох послідовних статтях [16, 17] було досліджено синтез та структуру двох каліксаренів (11) та (12). Було проведено повне віднесення сигналів. Цікаво, що між роботами з частково співпадаючими авторами є певна неузгодженість. У таблицях 1.1 та 1.2 наведені для порівняння значення хімічних зсувів та КССВ в протонних спектрах для сполук (11) та (12) відповідно. Окремо важливо зазначити, що ЯМР-дослідження в цих статтях виконувались на спектрометрах з різною робочою частотою (500 та 300 МГц).



В таблиці 1.1 атоми номер 4a,b та 18a,b відповідають 1,3-протонам в бензенових кільцях. В першій роботі протони а і b вважаються різними, хоч і з однаковим хімічним зсувом. В обох роботах зазначена дублетна мультиплетність сигналів цих атомів. Однак наведена структура виключає таку можливість. Більше того, наведені значення КССВ у двох роботах відрізняються більш ніж вдвічі. Пояснити цю розбіжність можна наступним чином: кожен дублет насправді є парою синглетів або дублетів зі значенням КССВ менше від 0.5 Гц, а насправді значення “КССВ” відповідає різниці в хімічних зсувах у герцах, яка, очевидно, відрізняється при різній частоті вимірювання.

№	[16], 500 МГц			[17], 300 МГц		
	х.з., м.д.	мульти.	КССВ, Гц	х.з., м.д.	мульти.	КССВ, Гц
1	1.07	s		0.99	s	
4a,b	6.91	d	8.5	6.85	d	4.0
4a,b	6.91	d	8.5			
7a	3.34	d	13.3	3.27	d	13.2
7b	4.09	d	13.3	4.03	d	13.6
8a	4.33	d	15.3	4.26	d	15.3
8b	4.67	d	15.3	4.59	d	15.3
10	9.25	d	8.0	9.16	d	7.3
11	5.21	m		5.17	m	
12	1.67	d	8.0	1.62	d	6.9
14a	7.30	m		7.19 - 7.28	m	
14b	7.24	m				
14c	7.24	m				
15	1.34	s		1.29	s	
18a	7.11	d	8.1	7.06	d	3.6
18b	7.11	d	8.1			
21a	3.47	d	13.6	3.40	d	13.6
21b	4.11	d	13.6	4.05	d	13.4
22	7.48	s		7.39	s	

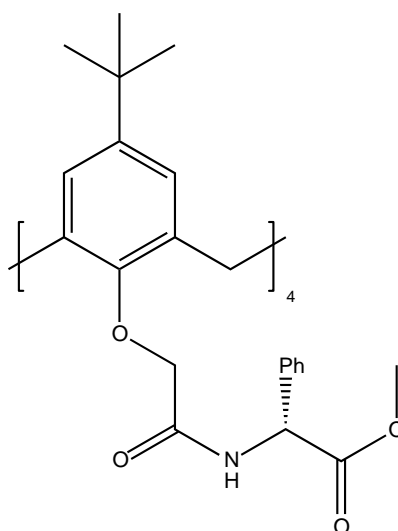
Таблиця 1.1: Порівняння значень хімічних зсувів та КССВ для (11)

№	[16], 500 МГц			[17], 300 МГц		
	х.з., м.д.	мульти.	КССВ, Гц	х.з., м.д.	мульти.	КССВ, Гц
1	1.09	s		1.06	s	
4	6.71	d	7.6	6.67	d	3.6
7a	3.06	d	13.1	3.00	d	13.2
7b	4.33	d	13.1	4.29	d	13.2
8	4.38	s		4.34	d	
10	7.66	br		7.50	br	
11	5.19	m		5.16	m	
12	1.53	d		1.49	d	7.0
14a	7.29	m		7.22	m	
14b	7.26	m				
14c	7.26	m				

Таблиця 1.2: Порівняння значень хімічних зсувів та КССВ для (12)

Аналогічна ситуація спостерігається для сполуки (12): сигнал атому номер 4 також описаний як дублет з різними “КССВ” у різних роботах.

Для визначення структури авторами було проведено експеримент NOESY, однак в обох роботах не наведено деталі експерименту та спектри. Взаємодії ЯЕО лише графічно зображені на структурі молекули.



(13)

ЯМР дослідження структурних особливостей амідних похідних каліксаренів

проведено в роботі [8]. Авторами синтезовано ряд симетричних бі- та тетра-заміщених похідних каліксарену. Повне віднесення сигналів проведено лише для сполуки (13), що належить до симетрії  $C_4$ . Із залученням температурних ЯМР-досліджень та ІЧ-спектроскопії, автори показали наявність системи внутрішньомолекулярних водневих зв'язків в подібних сполуках, що визначає їх структуру в розчині.

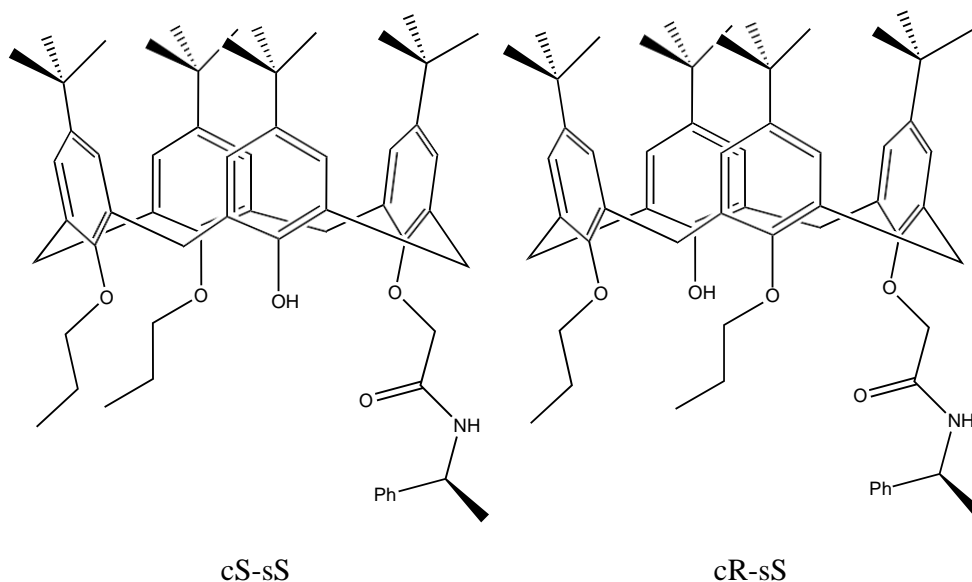
## 1.2 Інформація про досліджувані сполуки

В даній роботі досліджено два діастереомерних каліксарени cS-sS та cR-sS. В роботі [18] наведено їх синтез, ЯМР спектри  $^1\text{H}$ , а також просторові структури, що були отримані методом рентгеноструктурного дослідження. Наступного року, в роботі [19] було досліджено можливість енантіоселективного розпізнавання амінокислот амідними похідними калікс[4]аренів. За допомогою УФ-спектроскопії автори показали факт зв'язування досліджуваних молекул з рядом амінокислот, а також розрахували значення констант стійкості даних комплексів. З використанням методів квантово-хімічних розрахунків було висунуто ймовірні структури утворених комплексів. Однак, УФ-спектроскопія не дозволяє підтвердити дані розрахунків, тому для з'ясування механізму зв'язування та структур утворених комплексів доцільно залучити методи ЯМР спектроскопії.

Таким чином аналіз літератури виявив незначну кількість робіт з проведеним віднесенням сигналів у спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$ , найбільш синтетично уживані внутрішньо хіральні каліксаренові мотиви залишилися поза увагою. Слід зазначити, що у роботах по взаємодії гість-господар у цій галузі незвично мало результатів з використанням методу ЯЕО. Можливою причиною є відома значна рухливість молекулярної структури каліксаренового циклу яка призводить до швидкої ЯМР релаксації та унеможливорює отримання результатів навіть на сучасних високопольних приладах. Усе це вказує на важливість проведення досліджень для повного віднесення спектральних сигналів цих сполук, оскільки дозволяє ефективно використати порівняння експериментальних та розрахункових значень хімічних зсувів та КССВ а також їх змін у процесі взаємодії.

## 2 Обговорення експериментальних даних

В роботі досліджено два діастереомерних каліксарени cS-sS та cR-sS. Зразки для дослідження люб'язно надані групою О. А. Єсипенка (Інститут органічної хімії НАН України). Синтез сполук описаний в роботі [18].



### 2.1 ЯМР дослідження

#### 2.1.1 cS-sS

За допомогою експерименту COSY було встановлено основні спінові підсистеми (рис. 2.1).

Як опорний сигнал ми використали дублет амідної групи при 8.8 м.ч. Кроспівки у спектрі COSY дозволили одразу віднести відповідну СН-групу та дублет метильної групи при 1.2 м.ч. Вигляд сигналів кожної з оксипропільних груп є досить характерним: розщеплений дублет при 3.7–4.0 м.ч., що пов'язаний з мультиплетом при 1.8–2.2 м.ч., та триплетний сигнал метильної групи близько 1 м.ч. Ми не зафіксували за допомогою цієї методики дальні константи.

В області 3–4.5 м.ч. спостерігається характерний набір сигналів АВ систем, що відповідають протонам каліксаренового пояса. Фрагмент спектра COSY демонструє взаємозв'язок сигналів цих протонів (рис. 2.2). Кожна із груп пояса має дві компоненти з різницею хімічних зсувів близько 1 м.ч. (3.0–3.5 м.ч. та 4.0–4.5 м.ч.), які відповідають екваторіальному та аксіальному положенню протонів. В цьому ж діапазоні знаходяться сигнали альфа-метиленових протонів оксипропільних груп.

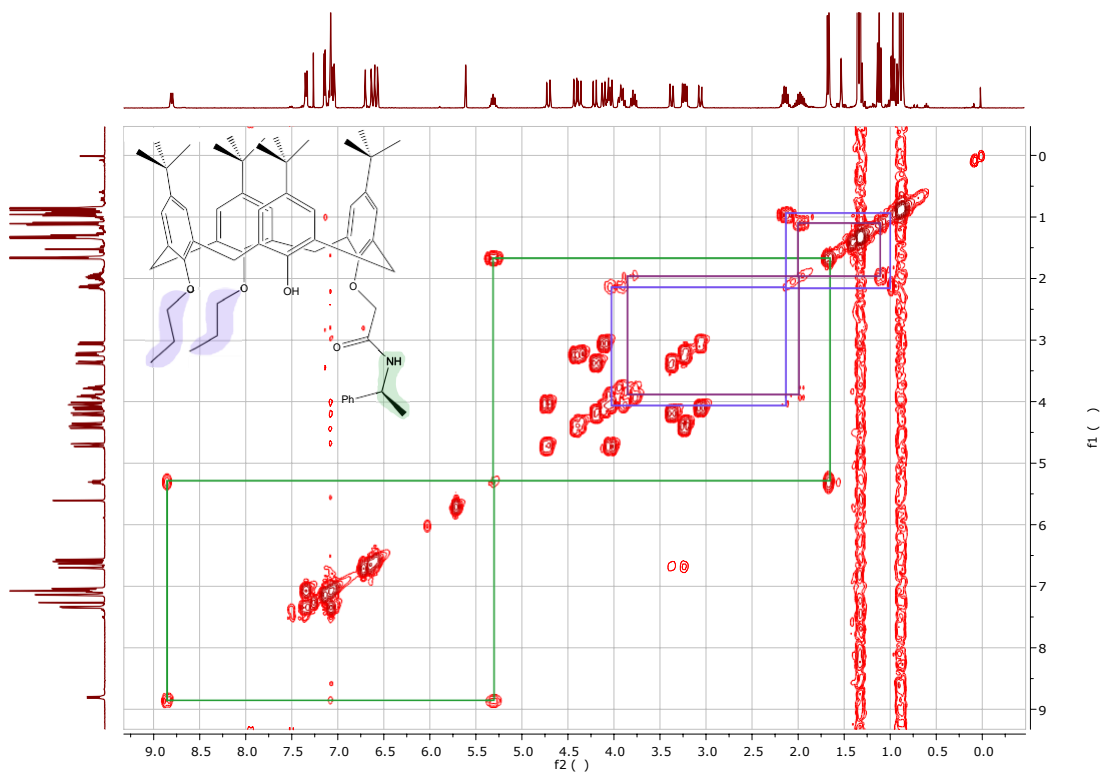


Рис. 2.1: Спектр COSY сполуки cS-sS. Зеленим кольором позначено фрагмент амідного замісника, різними відтінками фіолетового – дві різні пропільні групи.

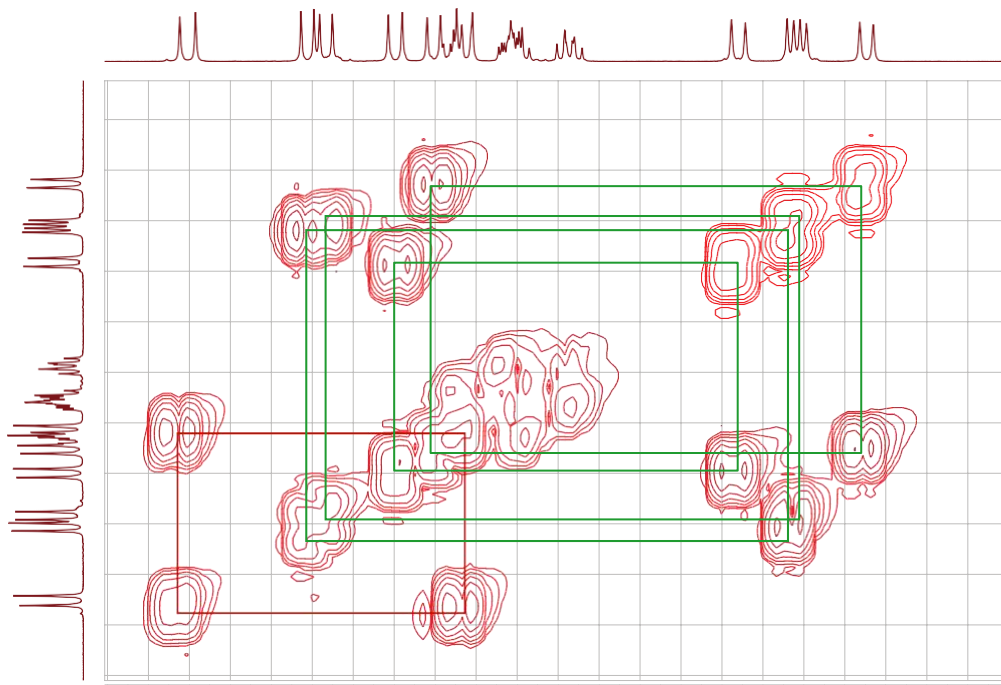


Рис. 2.2: Фрагмент спектра COSY в більшому масштабі. Зеленим позначено пари протонів пояса, червоним – пару протонів фрагменту  $-OCH_2CONH-$ .

У фрагменті спектра HSQC спостерігаються крос-піки між протонами пояса та відповідними їм карбонами, що підтверджує їх співвіднесення (рис. 2.3). Для подальшої зручності були пронумеровані групи каліксаренового поясу. Окрім того, наведений фрагмент демонструє три інші метиленові групи, кожна з яких містить по два нееквівалентних протона. Інший важливий для подальшого віднесення сигнал у цьому ж фрагменті – сигнал при 5.6 м.ч., що не має кореляції з сигналами атомів карбону, очевидно, пов'язаний з гетероатомом – протон гідроксильної групи.

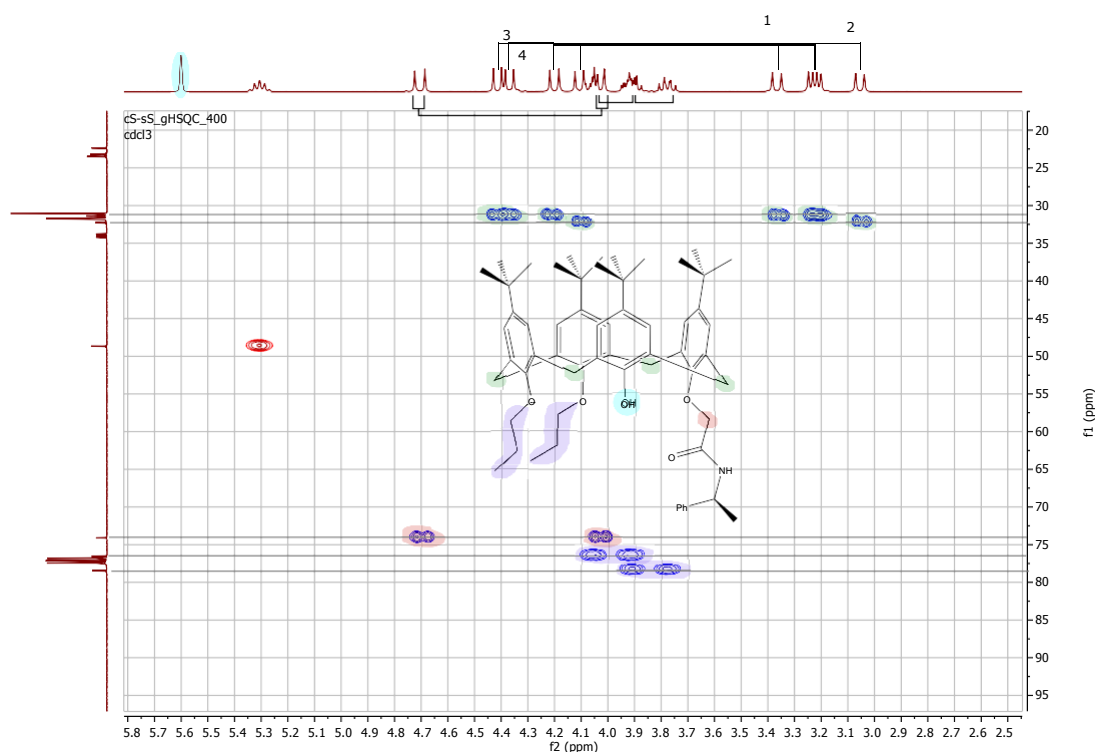


Рис. 2.3: Спектр HSQC сполуки cS-sS.

Для встановлення опорних ідентифікованих вузлів молекулярного графу ми використали спектр НМВС. Щоб довести послідовність зв'язування кілець, ми розглядали їх як окремі незалежні фрагменти.

У фрагменті спектра НМВС (рис. 2.4) присутні крос-піки від оксигенозаміщених атомів карбону (150–155 м.ч.). Спостерігаємо крос-пік від протону гідроксильної групи (зеленим кольором, 5.6 м.ч.) з атомом карбону з сигналом при 149 м.ч. Очевидно, цей карбон входить до складу кільця D. Для нього також вдалось отримати крос-піки до груп поясу 1 та 2 (позначено блакитним кольором).

У спектрі фіксується крос-пік від одного з протонів фрагменту -OCH<sub>2</sub>CONH-

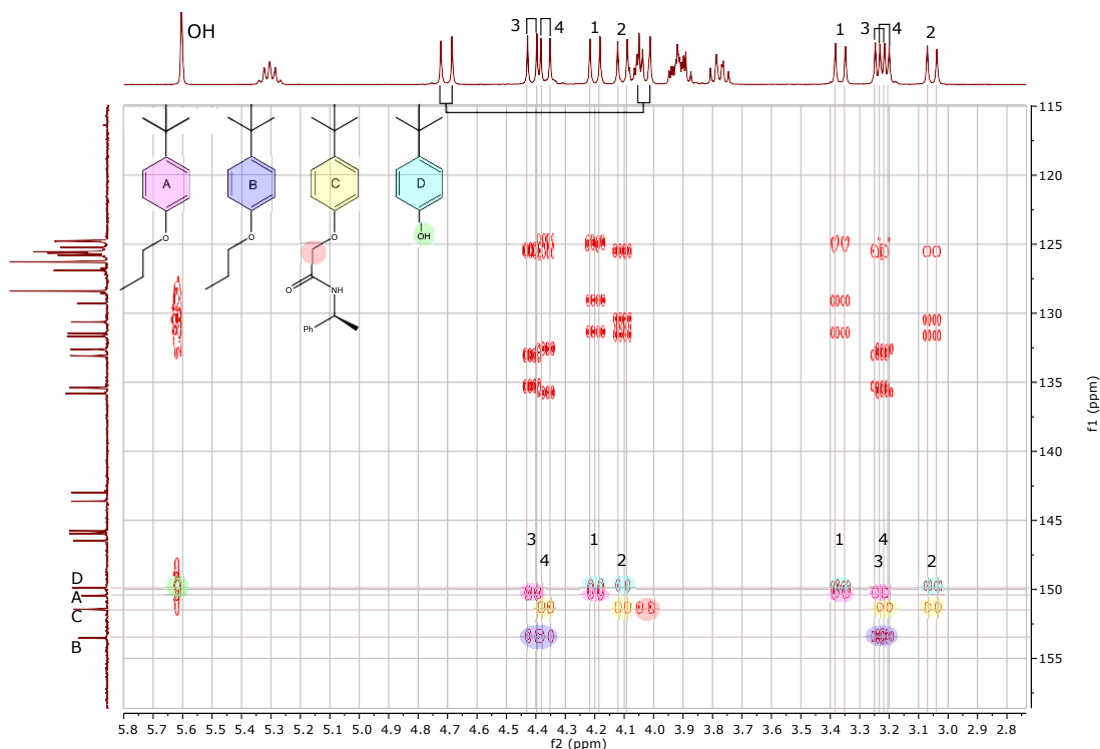


Рис. 2.4: Фрагмент спектра НМВС сполуки cS-sS.

з атомом карбону при 151 м.ч., що свідчить про належність цього атома до кільця С. Також спостерігаємо кореляції цього сигналу з сигналами протонів груп 2 та 4 (жовтим). Таким чином, можна доказово побудувати граф сполуки. Оскільки кільця А і В поза контекстом каліксаренової структури є абсолютно еквівалентними, можемо розподілити їх умовно. На рисунку 2.5 наведено остаточний граф молекули.

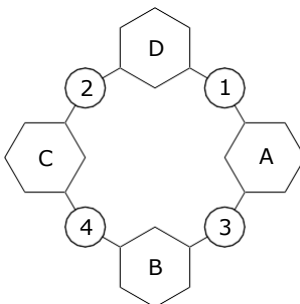


Рис. 2.5: Молекулярний граф сполуки cS-sS.

Деталізований фрагмент спектра НМВС (рис. 2.6) підтверджує попередні припущення і дозволяє встановити приналежність пропільних груп. Так, спостерігаємо крос-піки альфа-метиленових груп пропільних фрагментів з попередньо визначеними сигналами ароматичних карбонів в області 150–155 м.ч.

Також можемо ідентифікувати два з чотирьох атомів карбону при 146 та 147 м.ч., які безпосередньо поєднані з трет-бутильними групами. Ці два сигнали відносяться, відповідно, до кілець С і А.

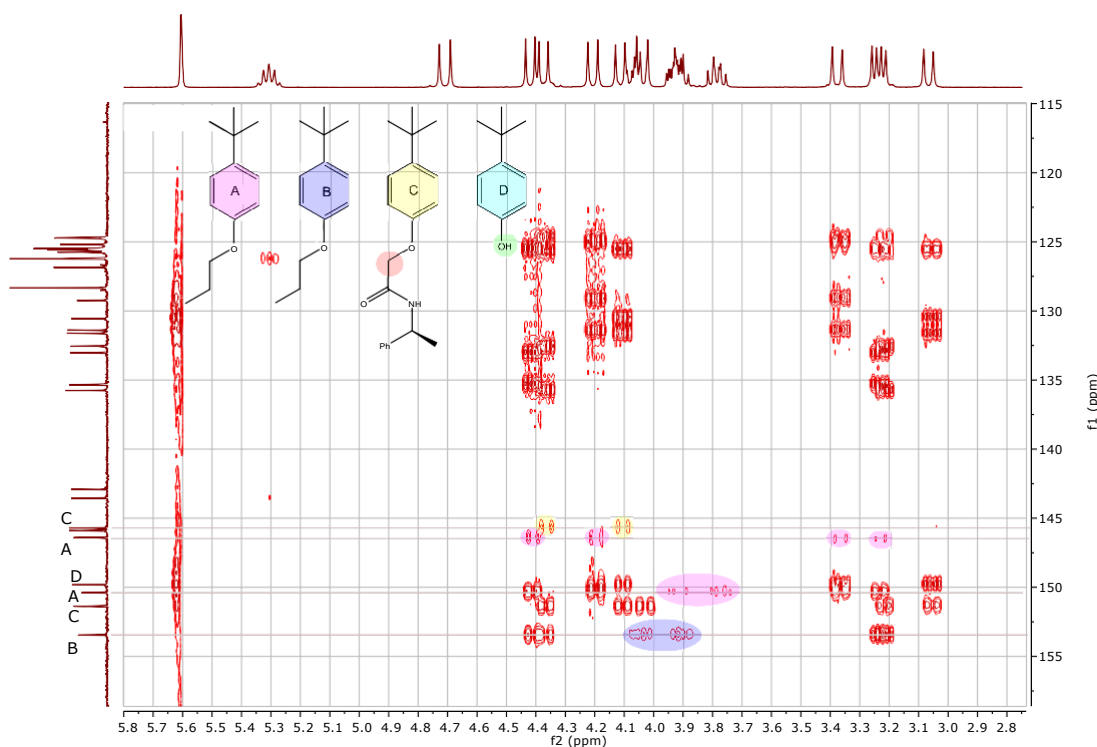


Рис. 2.6: Фрагмент спектра НМВС сполуки cS-sS з більшою деталізацією.

Для віднесення сигналів в ароматичній ділянці використовуємо наступний фрагмент спектра НМВС (рис. 2.7). Спостерігаємо крос-піки між сигналами атомів карбону області 150–155 м.ч. та ароматичних протонів. На рисунку ці крос-піки позначені кольорами відповідно до кольорів бензенових кілець. Зеленим кольором позначено фенільний фрагмент замісника по нижньому риму в кільці С. За допомогою цього ж фрагменту встановлюємо приналежність четвертинних атомів карбону (33–35 м.ч.). Спостерігаємо їх крос-піки з сигналами ароматичних протонів. Незважаючи на близькість значень хімічних зсувів сигналів в карбоновому спектрі, нам вдається провести таке віднесення.

Фінальним кроком віднесення є ідентифікація сигналів трет-бутильних груп з використанням спектра НМВС (рис. 2.8). Це можливо з врахуванням кореляцій між четвертинними сигналами карбонів (33–35 м.ч.) та сигналами метильних протонів трет-бутильних груп (0.85–0.90 м.ч. та 1.30–1.35 м.ч.). З іншого боку, таке віднесення підтверджується наявністю крос-піків між попередньо ідентифікованими сигналами атомів карбонів в області близько 146 м.ч. з си-

гналами метильних протонів

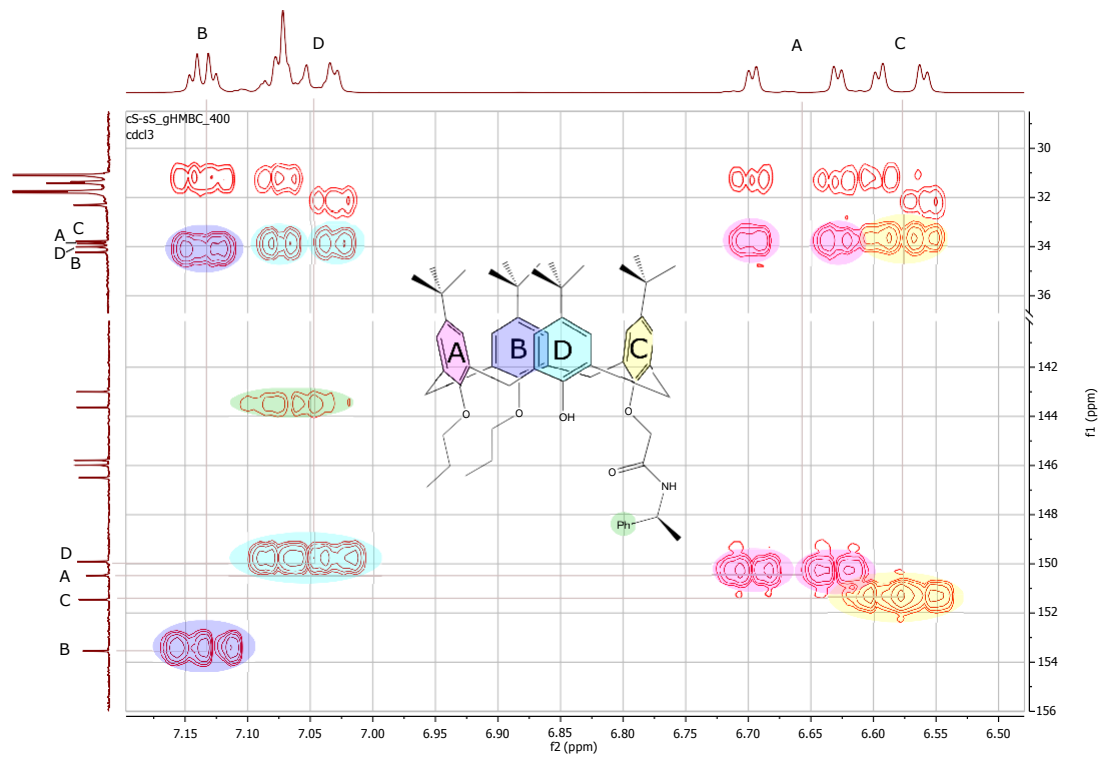


Рис. 2.7: Ароматичний фрагмент спектра НМВС сполуки cS-sS.

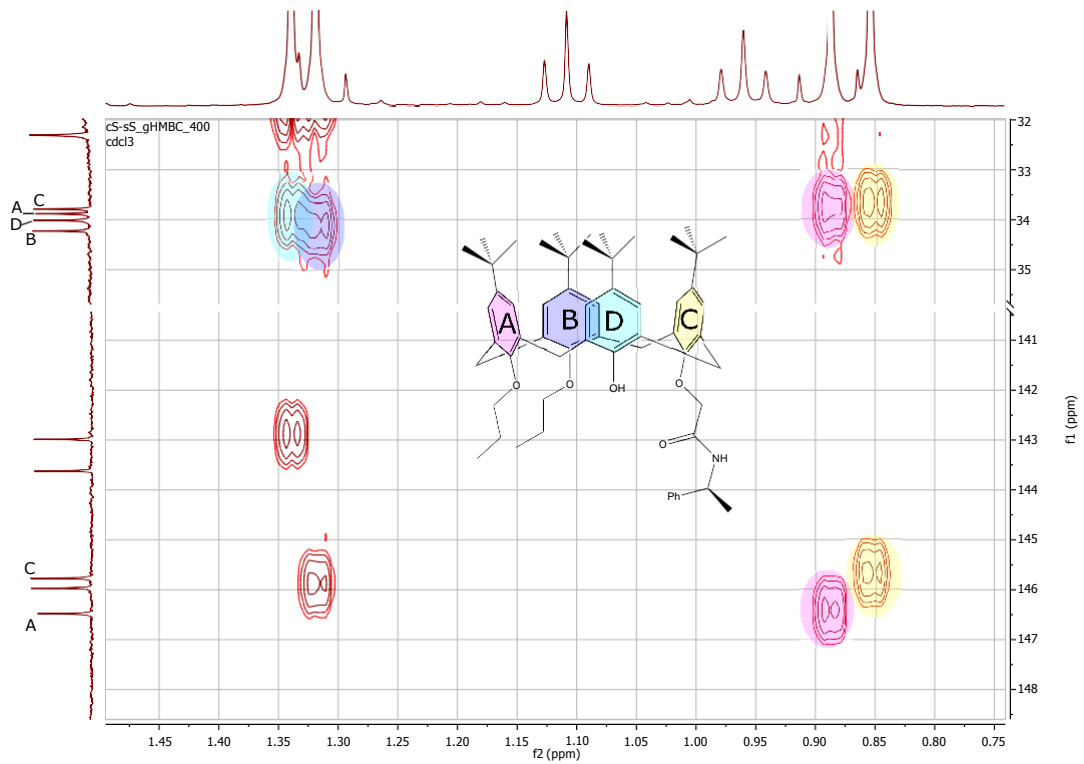


Рис. 2.8: Фрагмент спектра НМВС сполуки cS-sS.

Використання двох незалежних груп сигналів (ароматичний та аліфатичний

ділянки в спектрі карбону) для такого віднесення виключає можливість похибки через близькість хімічних зсувів.

Для встановлення структури молекули ми використали спектр NOESY (рис. 2.9). У ньому спостерігаємо набір крос-пиків між сигналами ароматичних протонів каліксаренових кілець та екваторіальних протонів пояса. Для кожного з останніх спостерігається по дві дві кореляції з ароматичними протонами сусідніх кілець, що свідчить про конформацію конус.

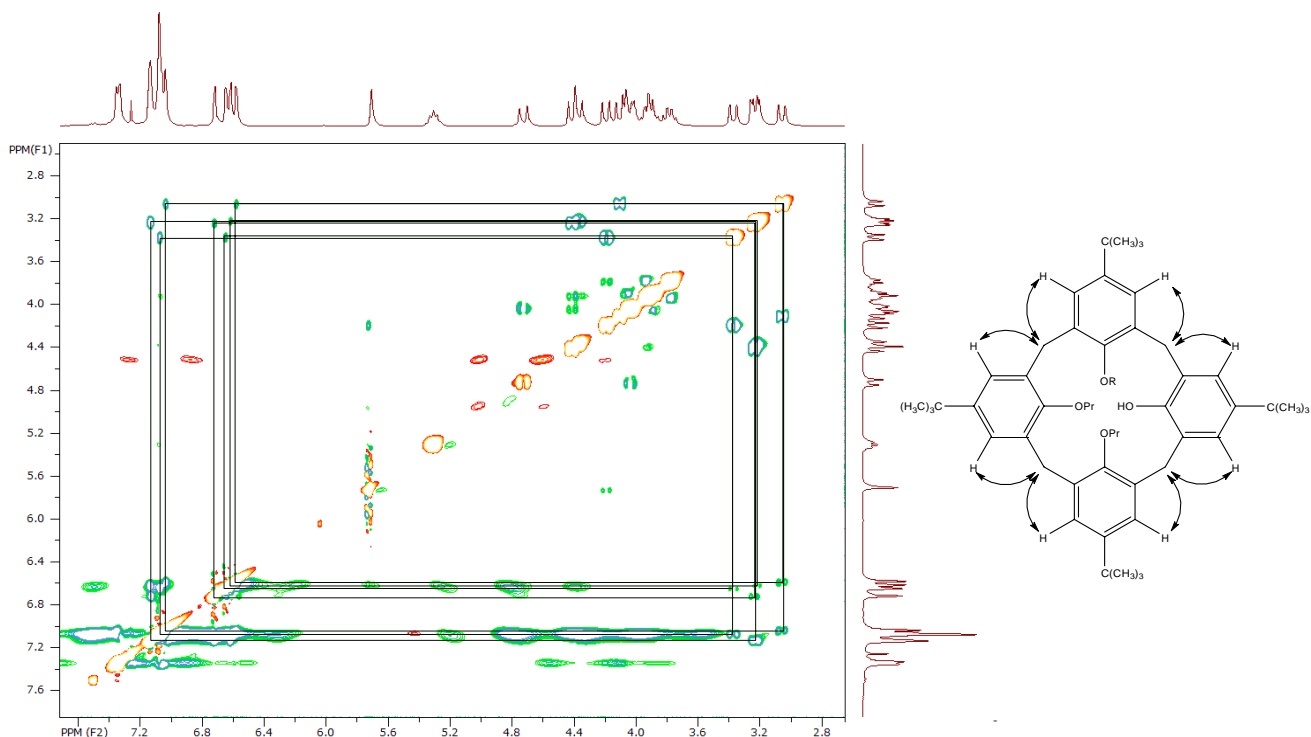


Рис. 2.9: Фрагмент спектра NOESY сполуки cS-sS.

### 2.1.2 cR-sS

Віднесення сигналів в спектрах ЯМР сполуки cR-sS проведено аналогічно до cS-sS.

### 2.1.3 Підсумки

Проведено повне віднесення спектральних сигналів ЯМР протонів для досліджуваних сполук. Результати наведені в таблиці 2.1. Загалом, значення хімічних зсувів в спектрах обох сполук узгоджуються між собою. Із відмінностей можна виділити зсув метильної групи одного з пропільних замісників в

область більш сильного поля у випадку cR-sS, а також зсув сигналів ароматичних протонів фенільного замісника в область більших хімічних зсувів для цієї ж молекули.

Групи	A	B	C	D	A	B	C	D
t-Bu	0.89	1.32	0.85	1.34	0.89	1.30	0.84	1.34
Пояс	3.23	3.22	3.06	3.37	3.39	3.19	3.19	3.24
	4.42	4.37	4.11	4.21	4.20	4.35	4.32	4.35
ArH	6.63	7.13	6.59	7.03	6.64	7.09	6.56	7.12
	6.70	7.14	6.56	7.07	6.68	7.09	6.58	7.09
ОН	–	–	–	5.60	–	–	–	5.74
ОСН <sub>2</sub>	3.78	3.90	4.03	–	3.77	3.77	4.11	–
	3.93	4.04	4.70	–	3.77	3.90	4.74	–
СН <sub>2</sub>	1.97	2.13	–	–	1.85	1.85	–	–
СН <sub>3</sub>	1.11	0.96	1.66	–	1.02	0.57	1.56	–
NH	–	–	8.80	–	–	–	8.66	–
СН	–	–	5.30	–	–	–	5.30	–
Ph	–	–	7.34	–	–	–	7.50	–
	–	–	7.07	–	–	–	7.38	–
	–	–	7.07	–	–	–	7.30	–

Таблиця 2.1: Значення хімічних зсувів в спектрах <sup>1</sup>H cS-sS та cR-sS.

На підставі характерного набору кореляцій в спектрі NOESY для досліджуваних сполук встановлено конформацію конус. Аналізуючи результати віднесення сигналів в спектрах, ми помітили наступну особливість: значення хімічних зсувів сигналів окремих груп (t-Bu та ароматичні протони) дистальних кілець майже збігаються, причому різниця для даних сигналів проксимальних груп становить близько 0.5 м.ч. З цього спостереження робимо висновок, що між кільцями А та С має місце стекінг, внаслідок якого сигнали протонів відповідних кілець зсуваються в сильне поле. Структура при цьому виглядає наступним чином: кільця А і С розташовані ближче один до одного, майже паралельно; кільця В і D – вивернуті назовні (рис. 2.10).

Результати ЯМР-досліджень даної роботи увійшли в статтю [20].

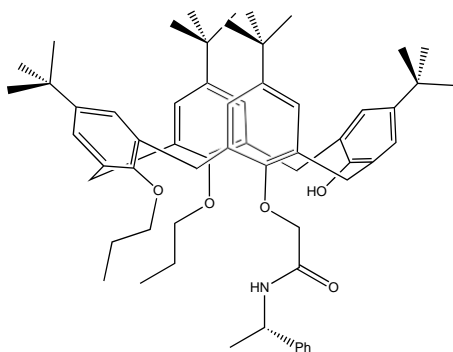


Рис. 2.10: Каліксарен cR-sS, конформація сплющений конус

## 2.2 Квантово-хімічні розрахунки

Для порівняння з експериментальними даними, нами проведені квантово-хімічні розрахунки структури молекул та хімічних зсувів сигналів у протонних спектрах. В розрахованих структурах (рис. 2.3) спостерігається стекінг між кільцями А і С, що повністю узгоджується з висновками з експерименту.

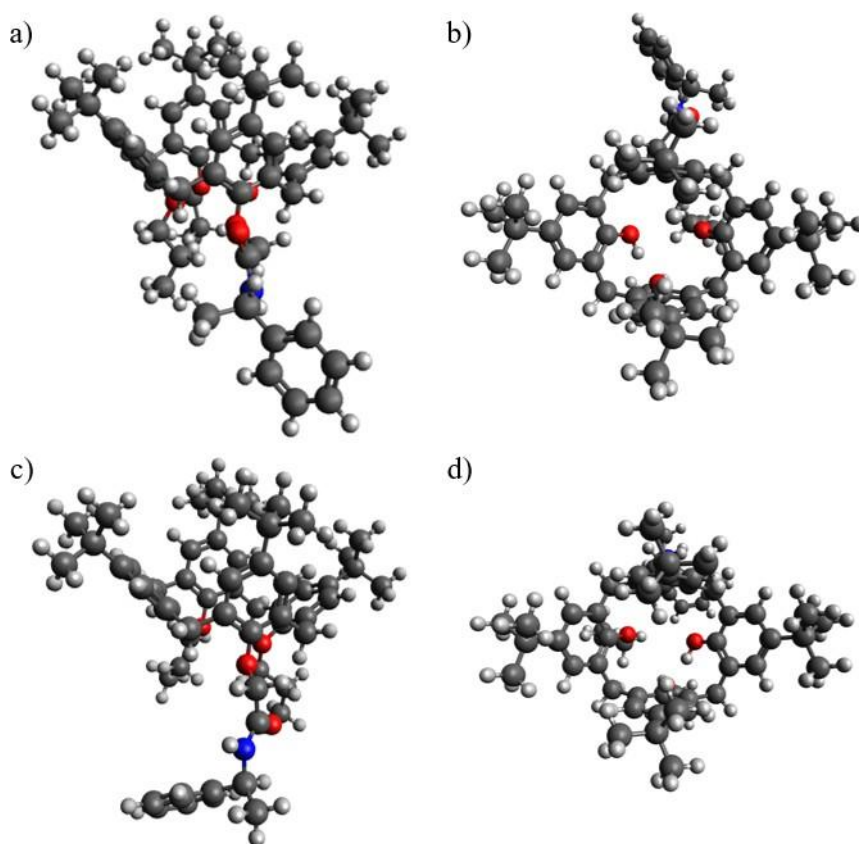


Рис. 2.11: Структури молекул, отримані в результаті DFT-розрахунків. a), b) cR-sS; c), d) cS-sS

Розраховані значення хімічних зсувів в спектрах  $^1\text{H}$  сполуки cR-sS наведені в таблиці 2.2. Як можна побачити, спостерігається зміщення сигналів метильних протонів трет-бутильних груп кілець А і С в область сильного поля, аналогічно до експериментальних спектрів, що підтверджує існування сполук в розчині в формі сплющеного конуса.

Групи	А		В		С		D	
	Експ.	Теор.	Експ.	Теор.	Експ.	Теор.	Експ.	Теор.
t-Bu	0.89	1.18	1.30	1.50	0.84	0.94	1.34	1.40
Пояс	3.39	3.53	3.19	3.50	3.19	3.59	3.24	3.39
	4.20	4.24	4.35	4.82	4.32	4.95	4.35	4.54
ArH	6.64	7.31	7.09	7.49	6.56	6.91	7.12	7.48
	6.68	7.32	7.09	7.74	6.58	6.73	7.09	7.17
ОН	–	–	–	–	–	–	5.74	8.84
OCH <sub>2</sub>	3.77	3.85	3.77	3.86	4.11	4.74	–	–
	3.77	4.22	3.90	4.14	4.74	4.60	–	–
CH <sub>2</sub>	1.85	2.29	1.85	2.43	–	–	–	–
		2.39		2.71				
CH <sub>3</sub>	1.02	1.09	0.57	1.14	1.56	1.63	–	–
NH	–	–	–	–	8.66	4.98	–	–
CH	–	–	–	–	5.30	5.21	–	–
Ph	–	–	–	–	7.50	7.65	–	–
	–	–	–	–	7.38	7.72	–	–
	–	–	–	–	7.30	7.69	–	–

Таблиця 2.2: Порівняння експериментальних та теоретично розрахованих значень хімічних зсувів в спектрах  $^1\text{H}$  cR-sS.

## 3 Експериментальна частина

### 3.1 Спектроскопія ЯМР

В якості розчинника для всіх зразків використано дейтерований хлороформ фірми Sigma-Aldrich.

Спектри отримані на спектрометрах фірми Varian – Mercury+ (300 MHz) та DR2 (Inova) (400 MHz) з використанням програмного забезпечення VNMRJ v2.4 Varian Inc. Використані стандартні імпульсні послідовності з бібліотеки Varian Inc. Хімічні зсуви наведено у м. ч. відносно тетраметилсилану ( $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР) як внутрішнього стандарту.

Всі спектри реєструвалися в дейтерованому хлороформі. Обробка спектрів здійснювалася за допомогою програм VNMRJ v2.4, MNOVA та SpinWorks (Kirk Marat).

При записі двовимірних спектрів використовували збільшення релаксаційної паузи ( $d_1$ ) від стандартних 1 с до 5 с для зменшення  $t_1$ -шуму та залишкових трас від сигналів трет-бутильних груп в кінцевому спектрі. Зазвичай для методики NOESY критичним є вибір часу змішування ( $mixN$ ). Значення підбиралося експериментально і оптимальним виявилось  $mixN = 0.4$ . Воно відповідає компромісу між низькою інтенсивністю ефекту Оверхаузера при малих значеннях параметру та значного вкладу релаксації ядер при високих.

### 3.2 Квантово-хімічні розрахунки

Розрахунки структури були виконані за допомогою програми TURBOMOLE на базисі методом B97-D на базисі TZVP з врахуванням дисперсії. Хімічні зсуви розраховані методом BP86 на базисі cc-pVTZ.

## Висновки

1. Проведено повне віднесення сигналів у спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  каліксаренів cS-sS та cR-sS, що дозволяє в подальшому досліджувати за допомогою ЯМР-титрування деталі механізму комплексоутворення.
2. З використанням методики NOESY, доведено, що досліджувані сполуки в розчині існують в формі сплющеного конусу.
3. Здійснено порівняння особливості структур молекул, отриманих методами ЯМР та квантово-механічними розрахунками, і показано збіг у ключових деталях.

## Список використаних джерел

- [1] Mustafa Yilmaz and Serkan Erdemir. Calixarene-based receptors for molecular recognition. *Turkish Journal of Chemistry*, 37:558–585, 2013.
- [2] Seiji Shirakawa and Shoichi Shimizu. Improved design of inherently chiral calix[4]arenes as organocatalysts. *New Journal of Chemistry*, 34:1217–1222, 2010.
- [3] Andrii Karpus, Oleksandr Yesypenko, Vyacheslav Boiko, Jean Claude Daran, Zoia Voitenko, Vitaly Kalchenko, and Eric Manoury. Synthesis of an enantiomerically pure inherently chiral calix[4]arene phosphonic acid and its evaluation as an organocatalyst. *Journal of Organic Chemistry*, 83:1146–1153, 2018.
- [4] C. Dieleman, S. Steyer, C. Jeunesse, and D. Matt. Diphosphines based on an inherently chiral calix[4]arene scaffold: Synthesis and use in enantioselective catalysis. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, pages 2508–2517, 2001.
- [5] Olga I. Kalchenko, Oleksandr O. Trybrat, Oleksandr A. Yesypenko, Viktoriya V. Dyakonenko, Svitlana V. Shishkina, and Vitali I. Kalchenko. Inherently chiral dialkyloxy-calix[4]arene acetic acids as enantiodiscriminating additives for high-performance liquid chromatography separation of d,l-amino acids. *Chirality*, 33:722–730, 2021.
- [6] Gloria Uccello-Barretta, Margherita Giulia Berni, and Federica Balzano. Enantiodiscrimination by inclusion phenomena inside a bis(ethyl lactate) p-tert-butylcalix[4]arene derivative. *Tetrahedron Asymmetry*, 18:2565–2572, 2007.
- [7] Serkan Erdemir. Synthesis of novel chiral schiff base and amino alcohol derivatives of calix[4]arene and chiral recognition properties. *Journal of Molecular Structure*, 1007:235–241, 2012.
- [8] Leo Frkanec, Aleksandar Višnjevac, Biserka Kojić-Prodić, and Mladen Žinić. Calix[4]arene amino acid derivatives. intra-and intermolecular hydrogen-bonded organisation in solution and the solid state. *Chemistry - A European Journal*, 6:442–453, 2000.

- [9] Eoin Quinlan, Susan E. Matthews, and Thorfinnur Gunnlaugsson. Colorimetric recognition of anions using preorganized tetra-amidourea derived calix[4]arene sensors. *Journal of Organic Chemistry*, 72:7497–7503, 2007.
- [10] Ding Yi Fu, Tong Lu, Yu Xue Liu, Fei Li, Mark I. Ogden, Ye Wang, Yuqing Wu, and Mauro Mocerino. Enantioselective inhibition of human papillomavirus 11 pentamer formation by chiral-proline modified calix[4]arenes: Targeting the protein interface. *ChemistrySelect*, 1:6243–6249, 2016.
- [11] José V. Prata, Patrícia D. Barata, and Gennaro Pescitelli. Inherently chiral calix[4]arenes with planar chirality: Two new entries to the family. *Pure and Applied Chemistry*, 86:1819–1828, 2014.
- [12] Luke Hodson, Kevin J. Visagie, Michael Phillip Smith, Leigh Loots, David Kuter, Trégen M. Snayer, and Gareth E. Arnott. Facile synthesis of ac4-symmetrical inherently chiral calix[4]arene. *Chemical Communications*, 57:11045–11048, 2021.
- [13] Paula M Marcos, Jose Â R Ascenso, Manuel A P Segurado, and J L C Pereira. Synthesis, nmr conformational analysis, complexation and transport studies of an inherently chiral dihomooxacalix[4]arene triester. *Tetrahedron*, 57:6977–6984, 2001.
- [14] Suren J. Nemat, Hanna Jędrzejewska, Alessandro Prescimone, Agnieszka Szumna, and Konrad Tiefenbacher. Catechol[4]arene: The missing chiral member of the calix[4]arene family. *Organic Letters*, 22:5506–5510, 2020.
- [15] Martin Tlustý, Dita Spálovská, Michal Kohout, Václav Eigner, and Pavel Lhoták. Ketone transformation as a pathway to inherently chiral rigidified calix[4]arenes. *Chemical Communications*, 56:12773–12776, 2020.
- [16] Jaroslav Havlíček, Rostislav Krátký, Martina Růžicková, Pavel Lhoták, , and Ivan Stibor. Nmr study of the new chiral calix[4]arenes. *Journal of Molecular Structure*, 563-564:301–307, 2001.
- [17] Ivan Stibor, Martina Růžicková, Rostislav Krátký, Michal Vindyš, Jaroslav Havlíček, Evguenni Pinkhassik, Pavel Lhoták, Asiya R. Mustafina, Yuliya E.

- Morozova, Ella Kh Kazakova, and Valentina P. Gubskaya. New calix[4]arene-based amides - their synthesis, conformation, complexation. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 66:641–662, 2001.
- [18] Andrii O. Karpus, Oleksandr A. Yesypenko, Leonid P. Andronov, Vyacheslav I. Boyko, Sergei G. Garasevich, Zoia V. Voitenko, Alexander N. Chernega, and Vitaly I. Kalchenko. Stereoselective synthesis of enantiomerically pure inherently chiral p-tert-butylcalix[4]arene carboxylic acids. *Tetrahedron Asymmetry*, 23:1243–1250, 2012.
- [19] Elena A. Andreyko, Ivan I. Stoikov, Igor S. Antipin, Andrii O. Karpus, Anton M. Sikorsky, Oleksandr A. Yesypenko, Alexander B. Rozhenko, Vyacheslav I. Boyko, and Vitaly I. Kalchenko. Enantioselective recognition of amino acids by enantiomerically pure calix[4]arene carboxylic acid or their diastereomerically pure n-(1-phenyl)ethyl amides. *Macroheterocycles*, 6:227–233, 2013.
- [20] O. A. Yesypenko, O. O. Trybrat, O. O. Vashchenko, and S. Yu. Suikov. Influence of the configuration of an asymmetric carbon center on the parameters of the nuclear magnetic resonance spectra of inherently chiral n-(1-phenylethyl)amides of calix[4]arene acetic acids: Determination of the absolute stereochemical configuration of the macrocycle. *Theoretical and Experimental Chemistry*, 2022.