

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Edvinas Orentas

**Supramolekulinių vamzdelinių struktūrų sintezė
biciklo[3.3.1]nonano pagrindu**

Daktaro disertacijos santrauka

Fiziniai mokslai, chemija (03P)

VILNIUS, 2009

Disertacija rengta 2005-2009 metais Vilniaus Universitete

Mokslinis vadovas:

Prof. Habil. Dr. Eugenijus Butkus (Vilniaus Universitetas, fiziniai mokslai, chemija-03P).

Disertacija ginama Vilniaus Universiteto Chemijos krypties mokslo taryboje:

Pirmininkas:

Prof. Habil. Dr. Sigitas Tumkevičius (Vilniaus Universitetas, fiziniai mokslai, chemija 03P);

Nariai:

Prof., Habil.dr. Vytautas BALEVIČIUS (Vilniaus Universitetas, fiziniai mokslai, fizika 02P);

Prof., Habil.dr. Juozas Vidas GRAŽULEVIČIUS (Kauno Technologijos Universitetas, fiziniai mokslai, chemija 03P);

Prof., Habil. Dr. Albertas MALINAUSKAS (Chemijos Institutas, fiziniai mokslai, chemija 03P);

Prof., Habil. Dr. Valdemaras RAZUMAS (Biochemijos Institutas, fiziniai mokslai, biochemija 04P);

Oponentai:

Prof. Kari Rissanen (Jyvaskylä Universitetas, Suomija, fiziniai mokslai, chemija 03P);

Doc. Inga Čikotienė (Vilniaus Universitetas, fiziniai mokslai, chemija 03P);

Disertacija bus ginama viešame Chemijos mokslo krypties tarybos posėdyje 2009 m. gruodžio 15 d. 13 val. Vilniaus Universiteto chemijos fakulteto neorganinės chemijos auditorijoje.

Adresas: Naugarduko 24, LT-03225, Vilnius, Lietuva.

Disertacijos santrauka išsiuntinėta 2009 m lapkričio __d.

Disertaciją galima peržiūrėti Chemijos instituto ir Vilniaus Universiteto bibliotekose.

VILNIUS UNIVERSITY

Edvinas Orentas

**Design of supramolecular tubular structures based on
bicyclo[3.3.1]nonane framework**

Summary of doctoral dissertation

Physical sciences, chemistry (03P)

VILNIUS, 2009

The research has been carried out at Vilnius University during the years 2005-2009.

Scientific supervisor:

Prof. Habil. Dr. Eugenijus Butkus (Vilnius University, physical sciences, chemistry-03P).

The dissertation defence session is to be held at the Scientific board (Chemistry branch):

Chairman:

Prof. Habil. Dr. Sigitas Tumkevičius (Vilnius University, physical sciences, chemistry-03P);

Members:

Prof., Habil.dr. Vytautas BALEVIČIUS (Vilnius University, physical sciences, physics-02P);

Prof., Habil.dr. Juozas Vidas GRAŽULEVIČIUS (Kaunas University of Technology, physical sciences, chemistry 03P);

Prof., Habil. Dr. Albertas MALINAUSKAS (Institute of Chemistry, physical sciences, chemistry- 03P);

Prof., Habil. Dr. Valdemaras RAZUMAS (Institute of Biochemistry, physical sciences, biochemistry- 04P);

Official opponents:

Prof. Kari Rissanen (University of Jyväskylä, Finland, physical sciences, chemistry-03P);

Doc. Inga Čikotienė (Vilnius University, physical sciences, chemistry- 03P);

The official discussion will be held at 13 p.m. December 15, 2009 at the meeting of the Scientific board at the Inorganic Chemistry lecture hall of the Faculty of Chemistry.

Address: Naugarduko 24, LT-03225, Vilnius, Lithuania

Summary of the doctoral dissertation was mailed on the __ of November, 2009.

The dissertation is available at the Library of Vilnius University and at the Library of Institute of Chemistry.

Įvadas

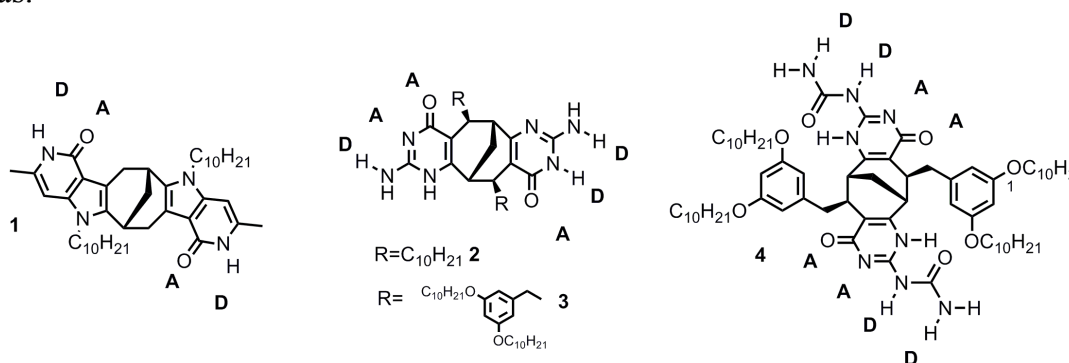
Supramolekulių chemija – ypatingai sparčiai pastaraisiais metais besivystanti nauja organinės chemijos sritis. Ji nagrinėja struktūras, sudarytas iš riboto ir neriboto skaičiaus molekulių, sąveikaujančių tarpusavyje silpnosiomis nekovalentinėmis sąveikomis, tokiomis kaip van der Waals, elektrostatine, dipolio – dipolio, π -sąveikos (*angl.* stacking), vandeniliniu ryšiu.¹ Plačiausiai sutinkama sąveika supramolekulinėse struktūrose yra vandenilinis ryšys, kuris yra antras pagal stiprumą nekovalentinis ryšys, silpnesnis tik už elektrostatinę sąveiką. Vandenilinis ryšys dažnai sutinkamas biologinėse molekulėse ir struktūrose, daugybė biologinių organizmų susidaro ir funkcionuoja būtent šio ryšio pagalba.² Selektyvias biochemines reakcijas, signalo perdavimo ir transporto reiškinius, DNR antrinę struktūrą ir kt. nulemia molekulių atpažinimas (specifinės tarpmolekulinės sąveikos) ir molekulių savitvarka, susidarant funkcionalioms supramolekulinėms struktūroms.

Siekiant geriau suprasti tokius procesus, ieškoma sintetinių modelinių struktūrų (sintonų), galinčių formuoti tvarkingas nekovalentiniais ryšiais sujungtas supramolekulines struktūras.³ Tokie polimolekuliniai, nanoskopinių dydžių asocijantai paprastai pasižymi ir savitomis cheminėmis bei fizinėmis savybėmis, skirtingomis nei jį sudarančio struktūrinio vieneto.

Supramolekulinės struktūros gaunamos sąveikaujant chiralinėms molekulėms yra mažiau ištirtos. Ši sritis yra įdomi ne tik teoriniu, bet ir praktiniu požiūriu - dauguma gamtoje sutinkamų molekulinio atpažinimo procesų vyksta chiralinėje aplinkoje. Tokių polimolekulinių asocijatų kūrimui labai tinkami yra biciklinės struktūros sintonai, įgalinantys vienu metu įvertinti trijų parametrų - chiraliskumo, geometrinės formos bei vandenilinių ryšių sudarančio fragmento prigimties įtaką supramolekulinio darinio savybėms.

Darbo tikslas

Pagrindinis darbo tikslas – naujų, vandenilinių ryšių sudarančių chiralinių biciklinių supramolekulinių sintonų **1-4** sintezė ir jų panaudojimas ciklinių vamzdelinių supramolekulių konstravimui (1 pav.). Kitas šio darbo tikslas – chiralinių biciklo[3.3.1]nonano darinių sintezė ir jų chiroptinių savybių ir savitvarkos kietoje fazėje tyrimas.



1 pav. Chiraliniai supramolekuliniai sintonai (A-vandenilinio ryšio akceptorius, D-donoras).

¹ Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**.

² Greig M. L.; D. *Chem. Soc. Rev.*, **2001**, *30*, 287.

³ Lawrence, D. S.; Levett, M. *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2229.

Pagrindiniai darbo rezultatai:

Modifikuota biciklo[3.3.1]nonan-2,6-diono sintezė leidžia dideliais kiekiais gauti šį svarbų pradinį junginį ir parodyta, kad naudojant greito veikimo kepinimo mieles, kinetinis enantiomerų atskyrimas vyksta daug greičiau, o susidariusių produktų išskyrimas yra ženkliai paprastesnis nei naudojant įprastas kepinimo mieles.

Susintetinti nauji alkilpakeisti biciklo[3.3.1]nonano junginiai, turintys vandenilinių ryšių sudarančius piridono, izocitozino ir ureidopirimidinono fragmentus. Tiriant **1** junginio savitvarką tirpale nustatyta, kad susidaro spiralinės struktūros vamzdelinės supramolekulės, tačiau šių struktūrų stabilumas nėra pakankamas platesniam pastarųjų taikymui. Turintys izocitozino fragmentą sintonai **2-3** sudaro labai stabilius ciklinius tetramerus, kurie, priklausomai nuo tirpiklio ir alkilpakaitų prigimties, gali sąveikauti tarpusavyje, susidarant vamzdelinėms oligomerinėms ar polimerinėms dalelėms. Sintonų asociacija vyksta tarp dviejų skirtingų izocitozino fragmento tautomerinių formų, susidarant trims vandeniliniams ryšiams. Gautų supramolekulių struktūra įrodyta įvairiais nepriklausomais analitiniais metodais: BMR ir UV spektroskopija, garų fazės osmometrija, gelių chromatografija ir kt.

Nustatyta, kad keturis vandenilinius ryšius sudarantys sintonai tirpale sudaro tik dimerinius ir trimerinius darinius. Mažas asociacijos laipsnis susijęs su erdviniais trukdžiais dėl biciklinio fragmento alkilpakaitų sąveikos.

Ištirtos kelių biciklinės struktūros enonų chiroptinės savybės ir parodyta, kad šių junginių absoliučiajai konfigūracijai nustatyti gali būti taikoma oktantų taisyklė. Nustatyta, kad didelis biciklo[3.3.1]nonan-3,7-dien-2,6-diono Cotton efekto intensyvumas apskritiminio dichrozmo spektre yra susijęs su transanuliarine enono funkcinių grupių orbitalių sąveika.

Ištirta biciklo[3.3.1]nonano darinių savitvarka kietoje fazėje .

Mokslinis naujumas

Darbo metu gauti nauji chiraliniai supramolekuliniai sintonai gali būti pritaikyti vamzdelinių supramolekulinių struktūrų formavimui. Šios struktūros yra unikalios dėl jų konstravimui naudotų principų (asociacija tarp dviejų skirtingų to paties junginio tautomerinių formų) ir gauto agregato struktūrą (chiralinės vamzdelinės struktūros kurių sienelių sudėtinė dalis yra biciklis fragmentas).

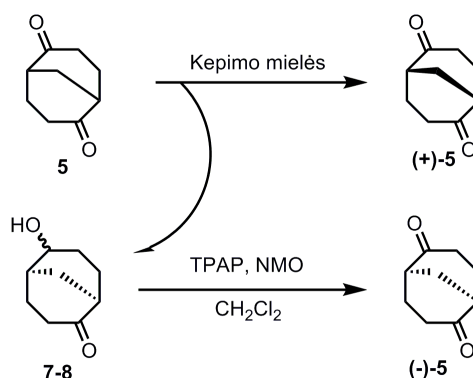
Darbo aprobavimas ir publikavimas

Disertacijos tema paskelbta 16 publikacijų: iš jų - 5 straipsniai tarptautiniuose žurnaluose, 9 pranešimai tarptautinėse konferencijose bei 2 pranešimai Lietuvos mokslinėse konferencijose.

Disertacijos struktūra

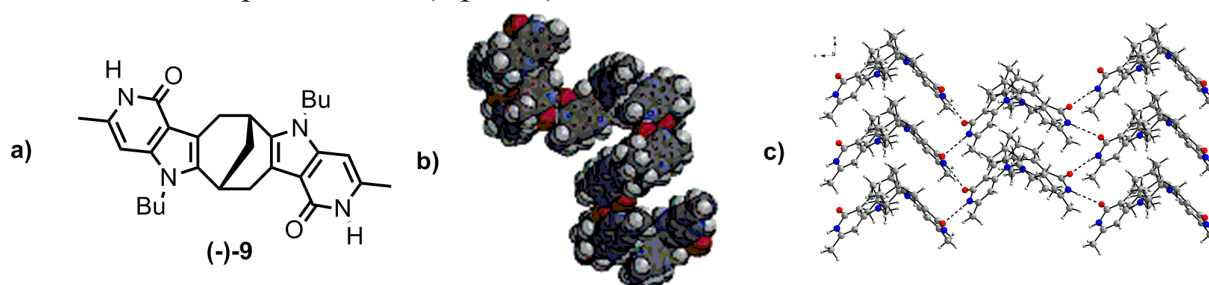
Disertacija parašyta anglų kalba, ją sudaro 8 skyriai. Medžiaga išdėstyta 195 puslapiuose ir iliustruota 90 paveikslų bei 10 lentelių.

mišinio dėl didelio šių junginių tirpumo vandenyje. Oksiduojant junginius **7-8** kiekybine išeiga buvo gautas (-)-(1R,5R)-biciklo[3.3.1]nonan-2,6-dionas **5**. Šio junginio enantiomerinis grynumas (ee 75%) buvo ženkliai didesnis nei atliekant analogišką reakciją naudojant paprastas kepimo mieles (ee 58%). (**2 schema**).



2 schema

Du vandenilinius ryšius sudarančio sintono (-)-1** sintezė.** Supramolekulių chemija nagrinėja struktūras, sudarytas iš riboto ir neriboto skaičiaus molekulių, sąveikaujančių tarpusavyje silpnosiomis nekovalentinėmis sąveikomis. Junginiai, turintys biciklo[3.3.1]nonano fragmentą, kondensuotą su tinkama heterocikline sistema, galinčia sudaryti komplementarius vandenilinius ryšius, yra ypač patrauklūs kaip nauji supramolekuliniai sintonai. Neseniai buvo aprašyta biciklinio chiralinio junginio (-)-**9** sintezė bei jo sudaroma supramolekulinė struktūra kristalinėje fazėje⁵. Šio tipo junginiai, turintys biciklo[3.3.1]nonano fragmentą, kondensuotą su heterocikline 4-okso-5-azaindolo sistema, pasirinkti dėl gerai žinomo 2-piridono polinkio dimerizuotis susidarant vandeniliniam ryšiui. Biciklo[3.3.1]nonano darinius galima laikyti karbocikliniais Tröger bazės analogais, kurių taikymas supramolekulių chemijoje plačiai aprašytas literatūroje.⁶ Priešingai nei Tröger bazės, karbocikliniai analogai yra atsparūs racemizacijai, tai įgalina modeliuoti naujas, chiralines supramolekulinės sistemas. Susidarant vandeniliniam ryšiui tarp komplementarių 2-piridono fragmentų, buvo tikimasi, kad naudojant enantiomeriškai gryną junginį **1** susidarys spiralės formos homochiralinė supramolekulė (2 pav, b).



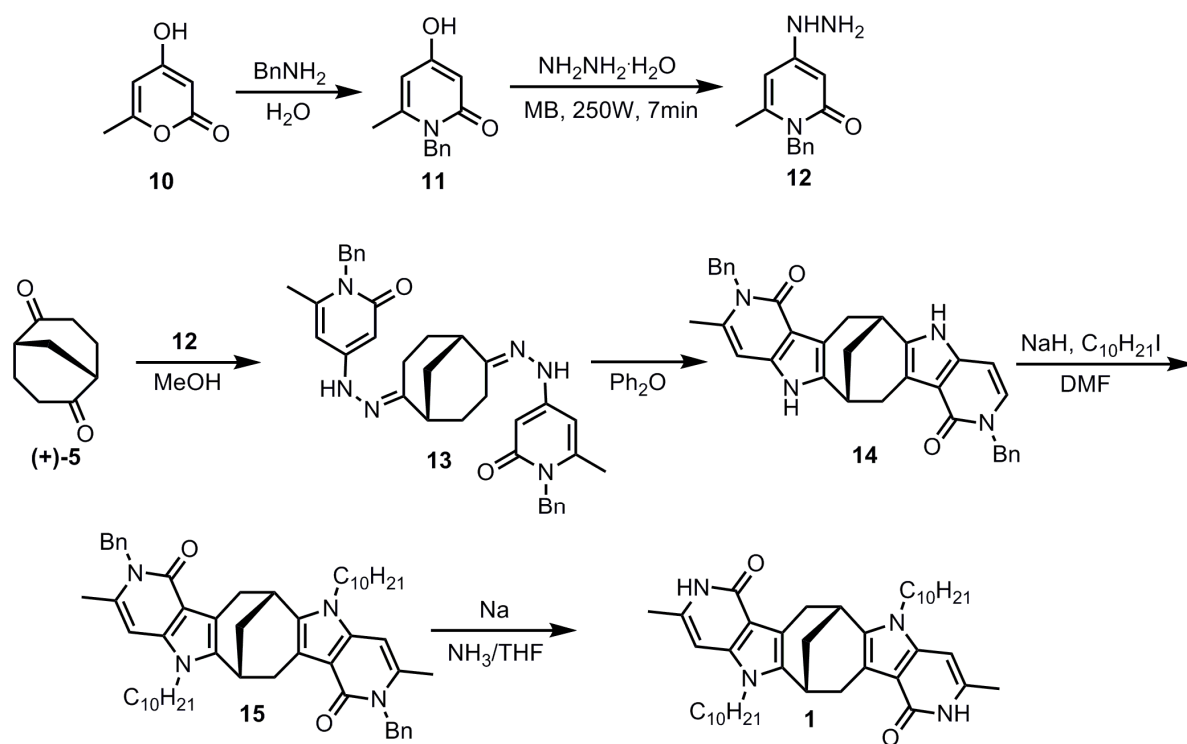
2 pav. (a) supramolekulinis sintonas (-)-**9**, turintis du vandenilinius ryšius sudarantį 2-piridono fragmentą (b) apskaičiuota (-)-**9** homochiralinio asociato geometrija (c) junginio (-)-**9** struktūra kietoje fazėje.

⁵ Stončius, S.; Butkus, E.; Žilinskas, A.; Larsson, K.; Öhrström, L.; Berg, U.; Wärnmark, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5196.

⁶ Valik, M.; Strongin, R.M.; Kral, V. *Supramol. Chem.* **2005**, *17*, 347.

Deja, rentgenostruktūrinės analizės duomenys parodė, kad laukta supramolekulinė spiralė nesusidaro (2 pav., c). Piridono fragmentai junginyje **9** būdami ne vienoje plokštumoje sudaro vandenilinius ryšius su dviem kaimyninėmis molekulėmis. Taip pat stebima CH- π sąveika tarp biciklinio fragmento metilengrupės ir heteroaromatinės sistemos. Junginiui **9** asocijuojantis kristalinėje gardelėje tokiu būdu, susidaro tankesnės sanglaudos struktūra, negu būtų galima tikėtis esant spiralės tipo asocijatuvi. Kaip matyti iš pateikto pavyzdžio, kietoje fazėje svarbu atsižvelgti ne tik į vandenilinio ryšio susidarymą, bet taip pat ir į kitus galimus sąveikos tipus. Sudėtingos ir nelauktos struktūros asociato susidarymas kietoje fazėje paskatino susintezuoti ir ištirti junginio **9** analogus. Reikia pažymėti, kad junginio **9** savybių tirti tirpale nebuvo galima dėl nepakankamo jo tirpumo. Siekiant padidinti medžiagos tirpumą organiniuose tirpikliuose, pasirinkta ilgą C₁₀ grandinę turintis junginys **1**, kurio savitvarką būtų galima tirti ir tirpale.

1 junginio sintezė pateikiama 3 schemeje.



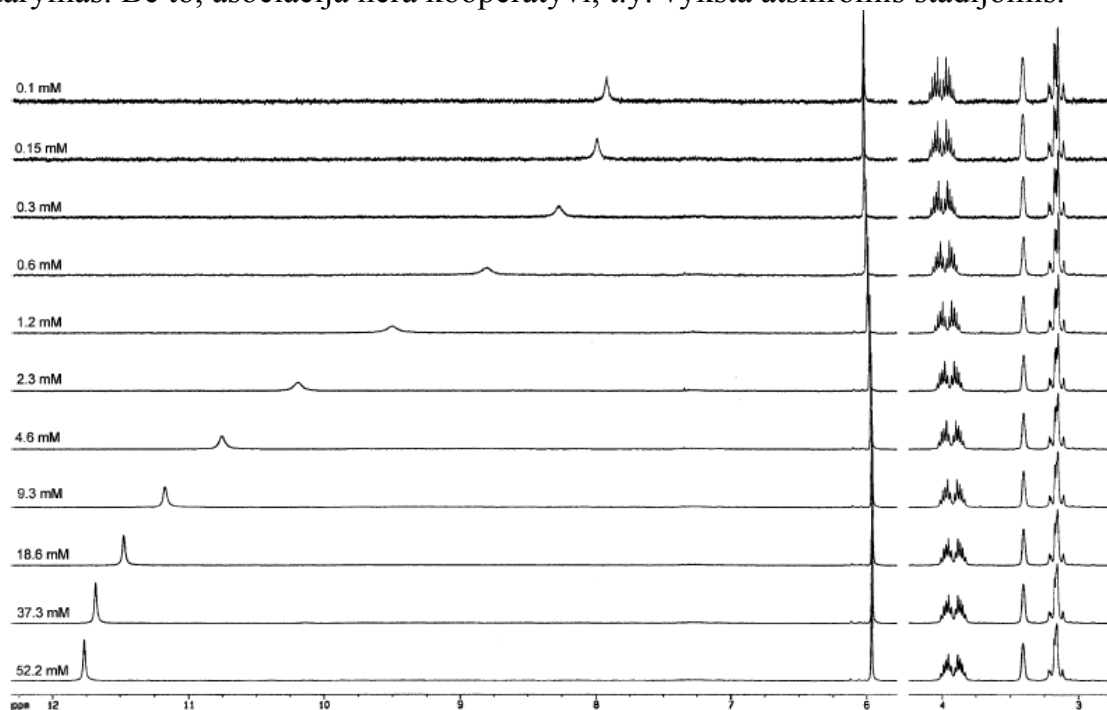
3 schema

N-blokuotas piridono hidrazinas **12** buvo sintezuojamas pradiniu junginiu naudojant 4-hidroksi-6-metil-2(*1H*)-piran-2-oną **10**. Veikiant pastarąjį ekvimoliniu benzilamino kiekiu, 56% išeiga gautas N-benzil piridonas **11**. Atliekant tiesioginį hidroksigrupės pakeitimą hidrazinu terminėmis sąlygomis, **12** junginio gauti nepavyko. Remiantis tuo, kad nukleofilinio pakeitimo reakcijos tarp alifatinių aminų ir piridono darinių kai kada labai pagreitėja veikiant mikrobangomis, pabandyta pritaikyti analogiškas sąlygas ir šiuo atveju. Hidrazinas **12** buvo išskirtas 57% išeiga veikiant mikrobangomis 7 minutes uždarame inde. Gautas hidrazinas **12** pritaikytas Fischer'io indolų sintezėje. Reaguojant diketonui **5** ir hidrazinui **12**, atitinkamas hidrazonas išskirtas 95% išeiga. Vykdam terminę indolizacijos reakciją verdančiame difenileteryje, gautas diindolas **14**. Junginys **14** alkilintas sausame dimetilformamide naudojant natrio hidridą baze. Apsauginės benzilgrupės pašalinimas buvo sėkmingas tik pritaikius Birch

redukcijos sąlygas. Kadangi pradinis **15** junginys yra labai lipofilinis, jo tirpumui skystame amoniake padidinti buvo vartojamas didelis tetrahidrofurano kiekis.

Susintetintas enantiomeriškai grynas azaindolas (-)-**1** buvo gerai tirpus chlorintuose tirpikliuose, tai įgalino ištirti jo asociaciją tirpale.

Savitvarka tirpale: spiralinės supramolekulinės struktūros susidarymas. Junginio (-)-**1** asociacija tirpale tirta skiedžiant mėginio pradinį tirpalą ir fiksuojant protonų cheminio poslinkio priklausomybę nuo koncentracijos. Norint kiek galima labiau sumažinti neigiamą tirpiklio įtaką vandenilinio ryšio susidarymui, titravimai atlikti mažai poliniame deuteruotame chloroforme ir dichlormetane. Keičiant junginio **1** tirpalo chloroforme koncentraciją 0,08–0,0006 M intervale, N-H protonų cheminio poslinkio pokytis $\Delta\delta$ siekė 3,2 m.d. Dar ženklesnis pokytis buvo stebimas atliekant analogišką titravimą deuteruotame dichlormetane. Aiškiai išreikšta šių protonų cheminio poslinkio priklausomybė nuo koncentracijos rodo, kad asociacija vyksta susidarant vandeniliniam ryšiui tarp komplementarių 2-piridono fragmentų. Kiekybiniam asociacijos įvertinimui buvo pritaikytas begalinės asociacijos modelis,⁷ kuriame daroma prielaida, kad dimerizacijos bei tolimesnės asociacijos konstantų reikšmės yra vienodos. Apskaičiuota asociacijos konstanta buvo lygi $K_E = 115 \text{ M}^{-1}$. Ši vertė labai gerai sutampa su 2(IH) piridono asociacijos konstanta $K_E = 100 \text{ M}^{-1}$ chloroforme.⁸ Labai artima konstantos reikšmė dar kartą parodo, kad asociaciją tirpale lemia beveik vien tik vandenilinių ryšių susidarymas. Be to, asociacija nėra kooperatyvi, t.y. vyksta atskiromis stadijomis.



3 pav. (-)-**1** ¹H BMR spektrai CDCl₃, esant skirtingai (-)-**1** koncentracijai.

Protonų cheminių poslinkių įtakoja ne tik vandenilinio ryšio susidarymas, tačiau jis gali kisti ir esant π - π sąveikai tarp heteroaromatinių žiedų. Abiejų titravimų metu piridono metilgrupės ir aromatinio žiedo CH protonų cheminis poslinkis beveik

⁷ Martin, R. B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3044.

⁸ Hammes, G. G.; Spivey, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1621.

nesikeitė, tai leidžia manyti, kad šio tipo sąveika tirpale nėra tokia svarbi kaip kietoje fazėje. Nuo koncentracijos taip pat nepriklauso ir tiltelio biciklinio fragmento metilengrupės protonų cheminis poslinkis. Šis faktas parodo, kad supramolekulinė struktūra su CH- π tipo sąveika, stebima butildarinio kristalinėje gardelėje, nėra realizuojama tirpale. Papildomi duomenys, patvirtinantys šią prielaidą buvo gauti iš UV spektroskopijos: skiedžiant junginio (-)-**1** tirpalą sugerties intensyvumas mažėjo tiesiškai pagal Lamber-Beer dėsnį.

Remiantis termodinamikos teorija, asociacijos konstanta yra temperatūros funkcija, o jos vertę apsprendžia termodinaminiai parametrai dH ir dS . Taigi atliekant BMR titravimus skirtingose temperatūrose, galima nustatyti ne tik asociacijos konstantą K_E , bet ir įvertinti tokio proceso entalpijos ir entropijos pokytį. Norint išvengti didelių paklaidų, begalinės asociacijos modelis ir vant Hoff temperatūrinė lygtis buvo apjungtos į vieną išraišką (1):

$$\delta = \delta_m + (\delta_a + \delta_m) \left(1 + \frac{1 - \sqrt{4c_t \exp\left(-\frac{\Delta H^0}{R} \frac{1}{T} + \frac{\Delta S^0}{R}\right) + 1}}{2c_t \exp\left(-\frac{\Delta H^0}{R} \frac{1}{T} + \frac{\Delta S^0}{R}\right)} \right) \quad (1)$$

čia c_t - monomero koncentracija, ΔH^0 - proceso entalpijos pokytis, ΔS^0 - proceso entropijos pokytis, T - temperatūra, δ_m ir δ_a - cheminio poslinkio reikšmės monomere ir asociate.

Taikant lygtį (1) gautos dH ir dS vertės buvo lygios atitinkamai -20.3 ± 1.2 kJ mol⁻¹ ir 29.1 ± 4.2 J mol⁻¹ K. Asociacijos procesas yra entropiškai nepalankus, o tai reiškia, kad susidarant įvairaus dydžio asocijatomis, mažėja sistemos laisvės laipsnių skaičius. Procesas yra egzoterminis, o entalpijos pokytis yra beveik beveik tokios pat vertės kaip ir 2-piridono atveju. Svarbu paminėti tai, kad pasinaudojant vien tik BMR titravimo duomenimis, neįmanoma atskirti dimerizacijos ir begalinės asociacijos procesų. Abu jie aprašomi tokia pat 1 lygtimi, esant skirtumui tik asociacijos konstantos vertėje: $K_E = 2 \cdot K_2$. Nors gautos monomero ir asociato N-H protono cheminių poslinkių skirtumas yra daug didesnis už tipinį $\Delta\delta=1$, būdingą dimerizacijai, būtina atlikti papildomą eksperimentinį begalinės asociacijos modelio taikymo įvertinimą. Šiuo tikslu buvo atlikti garų fazės osmometrijos tyrimai. Skirtingai nei BMR titravimo metode, garų fazės osmometrija registruoja koligatyvų dydį – visų dalelių skaičių tirpale, nepriklausomai nuo jų savybių (pvz., cheminio poslinkio). Taip pat šiuo metodu įmanoma aptikti asocijatus, kurių susidarymo metu protonų cheminis poslinkis nekinta.

Gauti rezultatai parodė, kad (-)-**1** junginio tirpale nėra didesnių dalelių nei trimeras ar tetrameras. Gauta asociacijos konstanta lygi $K_E = 108$ M⁻¹. Pastaroji vertė labai gerai sutampa su asociacijos konstanta gauta iš BMR titravimo esant 311K temperatūrai – $K_E = 75$ M⁻¹. Nedidelis nesutapimas visiškai suprantamas, žinant, kad garų fazės osmometrija yra daug mažiau jautrus metodas nei BMR spektroskopija. Garų fazės osmometrijos duomenys taip pat rodo, kad pasirinktas begalinės asociacijos modelis geriau aprašo nagrinėjamą molekulių sistemą, kadangi dimeras nėra vienintelis galimas asociatas.

Žinant asociacijos konstantos vertes, nesunku apskaičiuoti junginio (-)-**1** polimerizacijos laipsnį. Nustatyta, kad chloroforme (-)-**1** formuoja asocijatus sudarytus tik iš 4 molekulių 299K temperatūroje, tuo tarpu žemesnėje temperatūroje heksameras yra didžiausias supramolekulinis darinys. Mažiau C-H rūgštiniame CH₂Cl₂ didžiausias

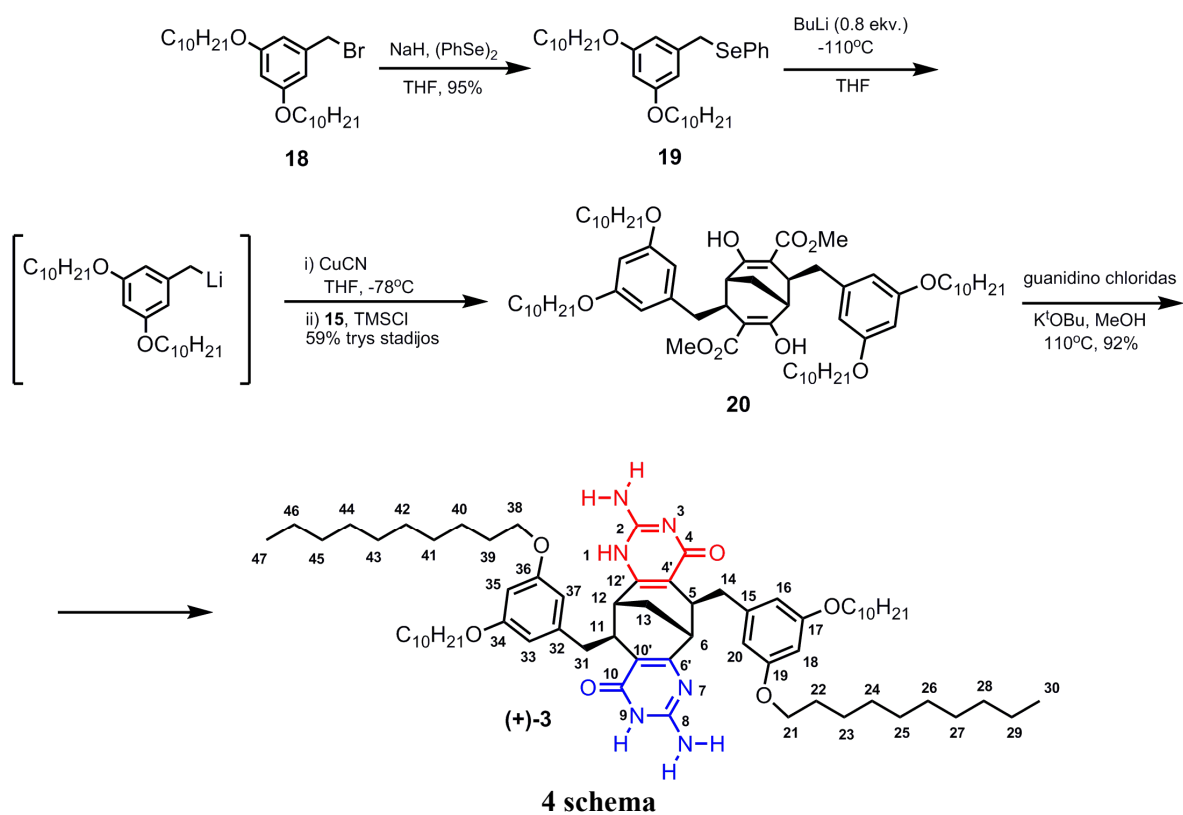
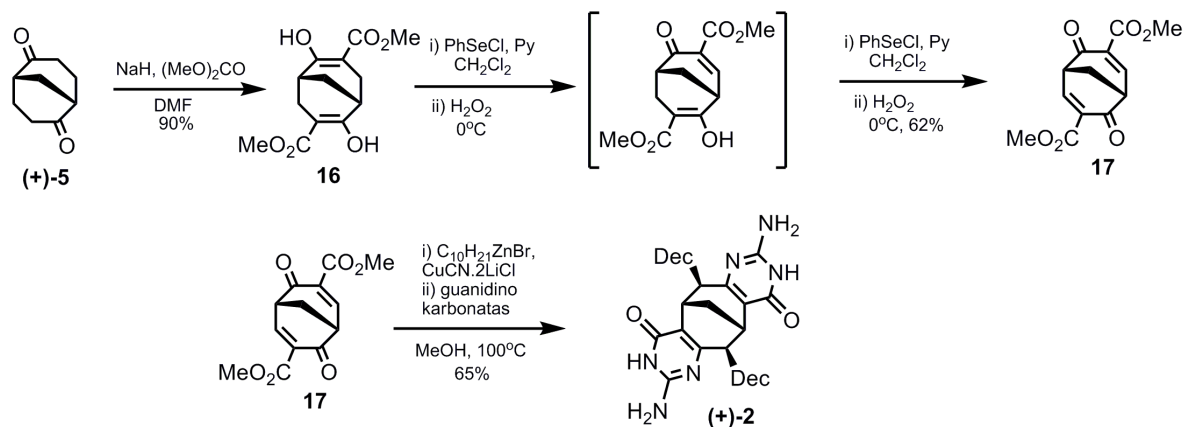
stebimas agregatas yra sudarytas iš 11 (-)-**1** molekulių. Kadangi tyrimams naudojamas enantiomeriškai grynas **1** junginys, labiausiai tikėtina, kad susidaro spiralės tipo supramolekulė. Deja, dėl mažos asociacijos konstantos vertės, (-)-**1** junginio panaudojimas formuojant vamzdelines supramolekulines struktūras yra labai ribotas. Be to, dėl struktūrinių (-)-**1** junginio ypatumų, papildoma sąveika tarp atskirų supramolekulinės spiralės vijų nėra galima, tai nulemia nekooperatyvią monomerų asociaciją. Norint užtikrinti pakankamą supramolekulinės struktūros stabilumą, buvo susintetinti chiraliniai bicikliniai sintonai **2-4**, turintys 3 ir 4 vandenilinius ryšius formuojančius izocitozino ir ureidopirimidinono fragmentus.

Tris ir keturis vandenilinius ryšius sudarančių sintonų (+)-2**, (+)-**3** ir (+)-**4** sintezė.** Priešingai nei junginio (-)-**1** atveju, tirpumą didinančių alkilgrupių įvedimas į heterociklinį fragmentą nėra galimas. Norint pasiekti gerą junginių tirpumą nepoliniuose tirpikliuose, buvo nuspręsta funkcionalizuoti biciklo[3.3.1]nonano fragmentą alkilpakaitais 4 ir 8 padėtyse.

Tikslinių junginių sintezė pateikiama 4 schemeje. Pradinis ketoesteris **16** buvo gautas didele išeiga veikiant enantiomeriškai gryną diketoną **5** dimetilkarbonatu DMF, esant natrio hidrido. Reaguojant gautam ketoesteriui su fenilselenilchloridu bazinėmis sąlygomis susidarė vien tik monopakeistas produktas. Didelis reakcijos monoselektyvumas matomai susijęs su erdviniais trukdžiais, atsirandančiais esant dviem esterinėms grupėms biciklinio karkaso 3,7-*endo,endo* padėtyse. Dėl šios priežasties vienas iš cikloheksano žiedų įgyja energetiškai mažiau palankią valties konformaciją. Vietoj to nuspręsta seleninimo-eliminavimo reakcijas atlikti dviem pakopomis. Nesotus ketoesteris **17** išskirtas 62% išeiga. Junginys **17** buvo naudojamas įvedant tirpumą gerinančius alkilpakaitus. Veikiant **17** monodecikupratu, gautas alkilpakeistas ketoesteris, kurį kondensuojant su guanidino karbonatu išskirtas didecilizocitozino darinys (+)-**2**. Deja, pastarojo tirpumas chlorintuose tirpikliuose nebuvo pakankamai geras tolimesniems asociacijos tyrimams, be to, esant didesnei nei 4 mg/ml koncentracijai buvo stebimas gelio susidarymas.

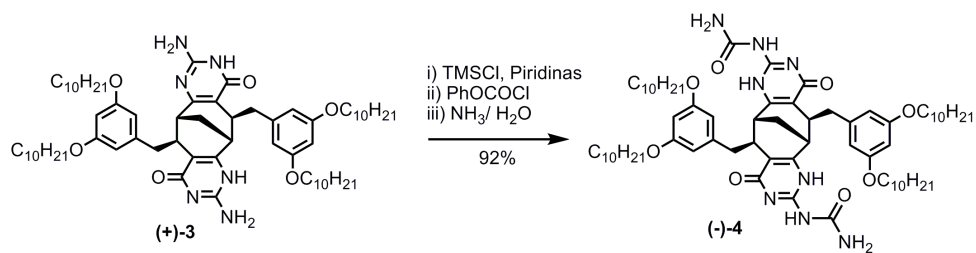
Didesniam tirpumui užtikrinti buvo bandyta įvesti šakotą, 3,5-dideciloksibenzil grandinę. Konjuguoto prisijungimo reakcijai reikalingo benzilmetalorganinio junginio nepavyko gauti naudojant keletą metodų. Oksidacinio įsiterpimo reakcijose tarp atitinkamo benzilbromido **18** ar chlorido ir metalo (Zn, Mg) buvo stebimas tik Wurtzo tipo dimerinių produktų susidarymas, tuo tarpu reikiamo benzilmetalorganinio junginio dalis mišinyje buvo nedidelė. Norint išvengti šios pašalinės reakcijos, nuspręsta naudoti atitinkamą benzilfenilselenidą **19**. Žinoma, kad Se-Li permetalavimo reakcija vyksta itin švelniomis sąlygomis ir, svarbiausia, išvengiama Wurtzo dimerizacijos.⁹ Reikiamas selenidas buvo gautas veikiant benzilbromidą **18** natrio fenilselenidu, kuris savo ruožtu generuojamas iš difenildiselenido ir NaH. Tolimesnė transmetalavimo reakcija vyko labai lengvai, tačiau nebuvo visiškai selektyvi. Buvo pastebėta, kad reakcijos metu susidaro nedideli kiekiai fenilličio, kuris toliau susidarant tarpiniam vario organiniam dariniui reaguoja su esteriu **17**. Fenillitis susidaro reaguojant butilličiui su transmetalavimo reakcijos metu gaunamu butilfenilselenidu. Vykstant šioms pašalinėms reakcijoms, taip pat esant butilličio pertekliui susidaro statistinis produktų mišinys, sudarytas iš ketoesterių turinčių 3,5-dideciloksibenzil-, fenil- ir butilgrandines. Dėl labai panašaus šių junginių poliškumo, jų chromatografinis atskyrimas itin sudėtingas.

⁹ Clarembreau, M.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1093.



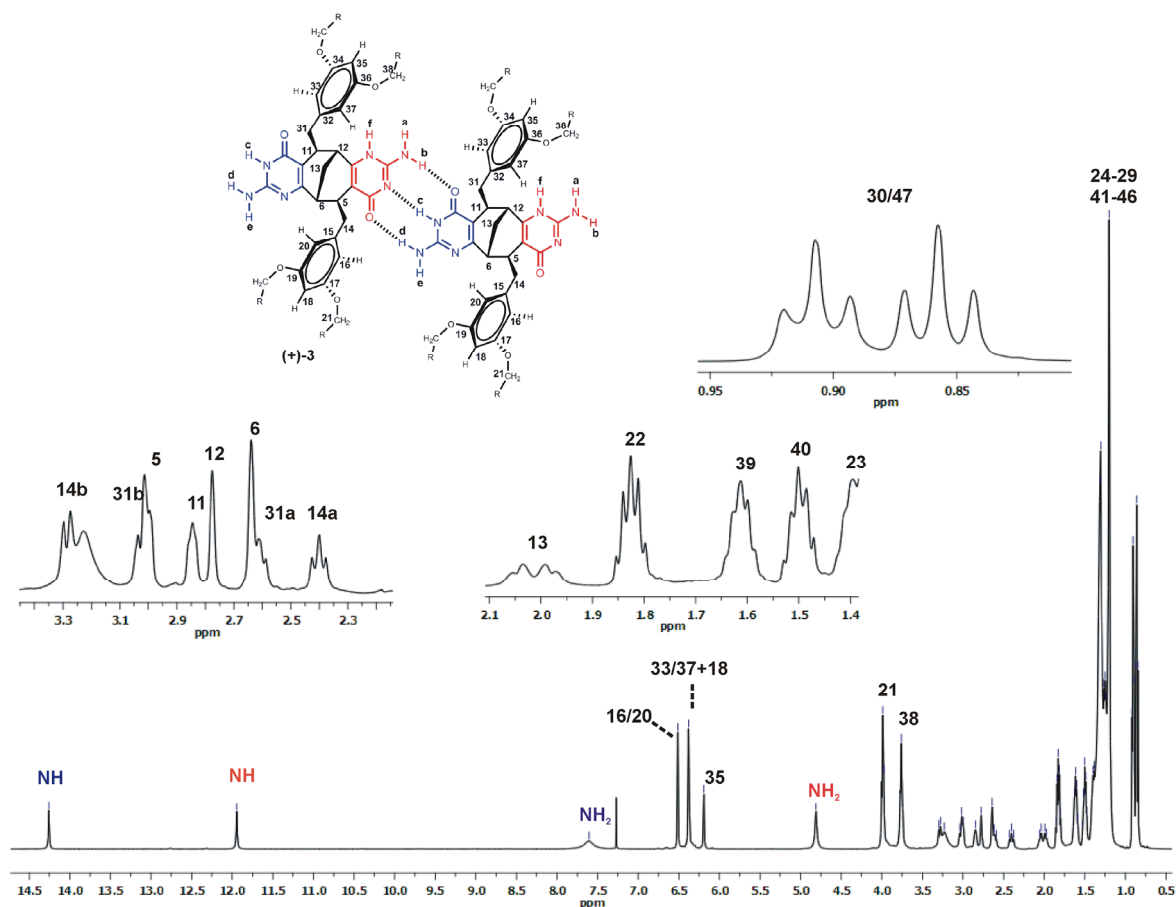
Po daugybės bandymų buvo surastos optimalios transmetalavimo sąlygos, veikiant benzilfenilselenidą **19** butilinio nepriteklumi esant -110°C temperatūrai, ketoesteris **20** išskirtas 59% išeiga. Veikiant **20** guanidino chloridu bazinėje terpėje gautas izocitozino darinys **(+)\text{-3}**. Šis junginys buvo labai gerai tirpus daugelyje tirpiklių, išskyrus labai polinius, tokius kaip metanolis ar dimetilsulfoksidas (DMSO).

Izocitozino darinys **3** buvo naudojamas pradinių junginių keturis vandenilinius ryšius formuojančio supramolekulinio sintono **4** sintezėje. Izocitozino hidroksigrupė pirmiausia buvo blokuota trimetilchlorsilanu bazinėje terpėje, toliau sekant amino grupės aktyvavimui naudojant fenilchlorformiatą. Gautas tarpinis junginys neišskiriant iš reakcijos mišinio veikiamas vandeniniu amoniako tirpalu susidarant ureidopirimidinonui **(+)\text{-4}** 92% išeiga (5 schema).



5 schema

Savitvarka tirpale: ciklinis tetrameras ((+)-3)₄. Kaip matyti, junginys **3** nėra C₂ simetrijos, be to, stebimi dviejų skirtingų NH ir NH₂ grupių protonų signalai. Silpname lauke esančių signalų δ 14.26 ir 11.94 m.d. bei signalų δ 7.61 ir 4.81 m.d. integralinių intensyvumų santykis yra 1:2, tai rodo, kad junginys (+)-**3** egzistuoja dviejų tautomerinių formų pavidale. Šių protono cheminio poslinkio reikšmės būdingos NH protonams dalyvaujantiems susidarant vandeniliniam ryšiui tarp komplementarių AAD-DDA izocitozino tautomerinių fragmentų. Junginio **3** ¹H BMR spektras chloroforme pateiktas 4 paveiksle.

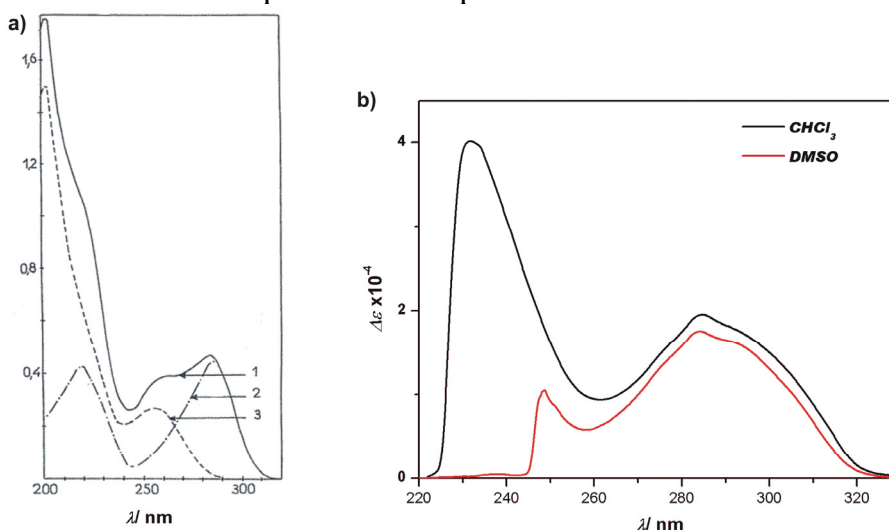


4 pav. (+)-**3** ¹H BMR spektras CDCl₃.

Susidaręs supramolekulinis agregatas yra labai stabilus, kadangi skiedžiant junginio (+)-**3** tirpalą, nebuvo stebimas protonų, dalyvaujančių susidarant vandeniliniam ryšiui, cheminio poslinkio kitimas. Aminogrupės protonų signalai yra labiau išplitę ir stebimi stipresniuose laukuose. Šis faktas gali būti paaiškintas vandenilinio ryšio susidarymu tarp dviejų monomerų (+)-**3** dalyvaujant tik vienam iš aminogrupės protonų,

ir stebimas rezonanso signalas yra vidurkinė šių dviejų protonų reikšmė. Dviejų tautomerinių formų egzistavimą taip pat įrodo ^{13}C BMR spektroskopija. (+)-**3** ^{13}C spektre stebimi du signalų komplektai su labai artimomis cheminio poslinkio reikšmėmis. Susidarant supramolekuliniam dariniui, sukimasis aplink ryšį tarp benzilgrupės ir biciklinio fragmento yra suvaržytas. Protonų spektre stebimi du decilgrandinės metilengrupės, esančios šalia deguonies atomo, protonų H38 ir H21 signalai. Įdomu tai, kad grandinės galinės metilgrupės nėra identiškos ir stebimi du šios grupės protonų H30 ir H47 signalai. Visi išvardinti spektriniai ypatumai susiję su supramolekulinio agregato susidarymu. Tai buvo papildomai įrodyta registruojant spektrus poliniame tirpiklyje – dimetilsulfoksido. Jame stebimas vienas signalų komplektas atitinkantis C_2 simetrijos junginį. Remiantis cheminio poslinkio reikšmėmis ir spektro pobūdžiu galima teigti, jog junginys (+)-**3** egzistuoja vienoje tautomerinėje formoje. Tai patvirtina ir ^{13}C BMR duomenys. Matomai, suyrant supramolekuliniui asociatui tuo pačiu metu vyksta ir tautomerinės pusiausvyros poslinkis.

Dviejų tautomerinių formų egzistavimas papildomai įrodytas UV spektroskopiniais tyrimais. Remiantis literatūriniais duomenimis, izocitozino vandeninių tirpalų UV spektre stebimos dvi absorbcijos juostos, priskiriamos dviem skirtingiems tautomerams.¹⁰ Būdingas izocitozino UV spektras vandenyje ir junginio (+)-**3** UV spektras chloroforme ir DMSO pavaizduoti 5 paveiksle.



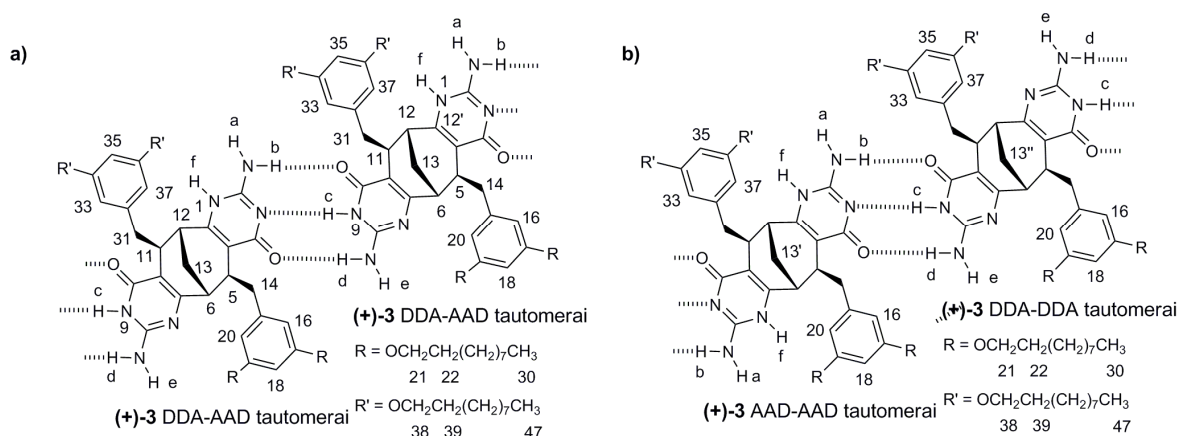
5 pav. (a) izocitozino UV spektras H_2O : 1 – suminis spektras, 2 – N3-H tautomero spektras, 3 – N1-H tautomero spektras; (b) (+)-**3** UV spektrai CHCl_3 ir DMSO.

Chloroformo (+)-**3** tirpalo UV spektre stebimos dvi beveik vienodo intensyvumo sugerties juostos, iš kurių juosta ties 285 nm priskiriama N3-H tautomerinei formai, tuo tarpu N1-H tautomerui būdinga absorbcija tik artimame spektro regione, ties 232 nm. Stebimos dvi sugerties juostos pačios savaime neįrodo dviejų izocitozino tautomerų egzistavimo, tačiau apie dviejų tautomerinių formų egzistavimą galima spręsti lyginant šių juostų intensyvumą. Junginio (+)-**3** DMSO tirpalo UV spektre stebimas žymus sugerties juostos ties 232 nm intensyvumo sumažėjimas ir bathochrominis poslinkis, susijęs su N1-H tautomero vartimu į N3-H tautomerą. Taigi remiantis UV spektrų duomenimis galima teigti, kad junginys (+)-**3** DMSO tirpale egzistuoja monomerinėje

¹⁰ Hélène, C.; Douzou, P.C.R. *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1964**, 259, 4387.

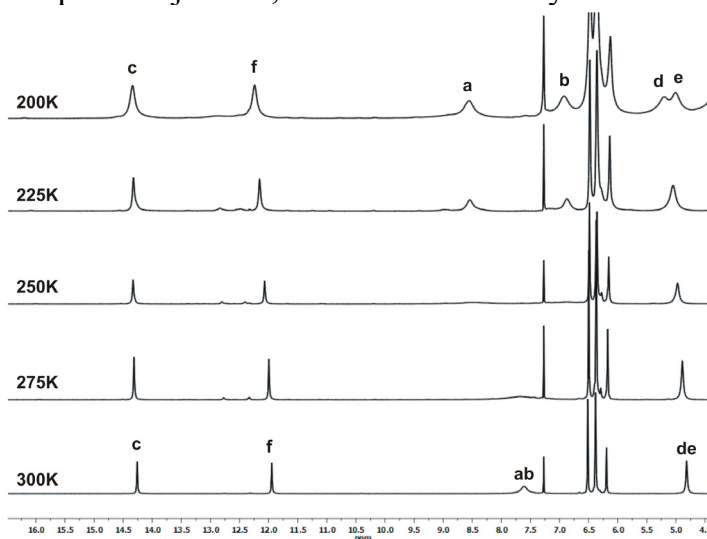
N3-H tautomerinėje formoje. Skiedžiant (+)-**3** tirpalą, sugerties juostų intensyvumas mažėjo tiesiškai pagal Lamberto-Beero dėsnį. Tai rodo, kad supramolekulinio agregato susidarymas nėra susijęs su π - π sąveika, be to, asociatas yra stabilus visame koncentracijų intervale.

Dviejų tautomerinių formų asociacija gali būti realizuojama dviem skirtingais būdais. (+)-**3** tirpale gali egzistuoti kaip mišinys sudarytas iš lygių kiekių dviejų C_2 simetrijos izomerų, turinčių tos pačios tautomerinės formos izocitozino fragmentus. Kitu atveju junginys (+)-**3** yra C_1 simetrijos, kuriame izocitozino fragmentai yra dviejų skirtingų tautomerinių formų. Remiantis faktu, kad ^{13}C BMR spektre stebimas tik vienas tiltelio C13 anglies atomo signalas, galima teigti, jog junginys (+)-**3** yra sudarytas iš dviejų izocitozino tautomerinių formų (6 pav.).



6 pav. (a) asociatų susidarymas tarp dviejų homotautomerinių (+)-**3** sintonų; (b) asociatų susidarymas tarp dviejų heterotautomerinių (+)-**3** sintonų.

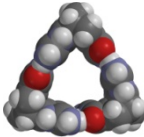
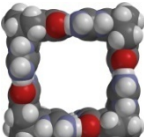
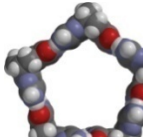
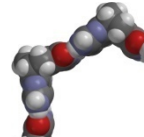
Siekiant detaliau ištyrinėti asociacijos procesą ir daugiau sužinoti apie supramolekulinio agregato struktūrą, buvo atlikta temperatūrinio 1H BMR spektroskopiniai matavimai. Junginio (+)-**3** 1H BMR spektrai esant skirtingoms temperatūroms pavaizduoti 7 paveiksle. Matome, kad žemoje temperatūroje kiekvienas iš aminogrupių signalų suskyla į du. Šis procesas susijęs su sustabdytu amino grupės sukimusi aplink ryšio C-N ašį. Tai, kad dviejų aminogrupių protonų signalų suskilimas stebimas skirtingoje temperatūroje rodo, kad vandeniliniai ryšiai nėra vienodo stiprumo.



7 pav. (+)-**3** 1H BMR spektrai $CDCl_3$, esant skirtingai temperatūrai.

(+)-3 ¹H BMR spektro vaizdas chloroforme yra gana simetrinis, priešingai nei būtų galima laukti susidarant oligomeriniams agregatams ar keletu asociatų mišiniui. Labiausia tikėtina, kad susidaro ciklinės struktūros supramolekulės. Buvo atliktas teorinis modeliavimas bei įvertintos įvairių ciklinių struktūrų stabilumas. Kaip matome iš duomenų, pateiktų 1 lentelėje, PM3 ir RM1 metodais apskaičiuotos energijų ΔG^0 vertės mažėja didėjant ciklo dydžiui, tačiau toks vertinimas nėra labai patikimas. Tikslesni rezultatai gaunami lyginant laisvosios energijos pokytį $\Delta\Delta G_{rel}^0$ susidarant cikliniui agregatui išreiškiant vienam moliui monomero. Tokiu būdu gauti rezultatai parodė, kad stabiliausia ciklinė struktūra yra tetrameras; vis dėlto, energijų skirtumai tarp tetramero, pentamero ir heksamero nėra dideli, kelių kJ/mol eilės.

1 lentelė. RM1 ir PM3 metodais apskaičiuotos energijų vertės

				
N	n=3	n=4	n=5	n=6
ΔG_r^0 (kJ/mol) (RM1/PM3)	-82,6 / -1,4	-113,4 / -4,1	-127,8 / 14,7	-136,5 / 24,7
$\Delta\Delta G_{rel}^0$ (kJ/mol) (RM1/PM3)	0 / 0	-0,8 / -0,6	2,0 / 3,4	4,8 / 4,6

Norint tiksliau įvertinti ciklinio agregato dydį buvo pasitelktas BMR difuzijos metodas. Šis metodas remiasi molekulių difuzijos koeficientų matavimu BMR spektroskopija, esant magnetinio lauko gradientui. Rezonanso intensyvumo silpnėjimo priklausomybė nuo junginio difuzijos koeficiento ir magnetinio lauko gradiento išreiškiama (2) lygtimi. Savo ruožtu, difuzijos koeficientas yra susijęs su molekulės hidrodinaminiu diametru, priklausančiu nuo molekulės matmenų, Stokes-Einstein lygtimi (3).

$$I = I_0 \exp\left(-D\sqrt{2\pi\gamma g\delta}\left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right)\right) \quad (2) \quad D = \frac{K_b T}{6\pi\eta R_s} \quad (3)$$

čia I – rezonanso intensyvumas, D – difuzijos koeficientas, g – magnetinio lauko gradientas, γ – giromagnetinis santykis, Δ – laiko tarpas tarp impulsų, δ – pulso trukmė, K_b – Boltzmanno konstanta, T – temperatūra, η – terpės klampa, R_s – hidrodinaminis spindulys.

BMR difuzijos metodas įgalina tiesiogiai išmatuoti dalelių dydį, tačiau esant nesferinei dalelių formai, hidrodinaminio spindulio ir dalelės matmenų tarpusavio ryšio įvertinimas yra komplikotas. Tokiais atvejais matavimams dažnai naudojamas panašios formos palyginamasis junginys. Analizuojamo ir palyginamojo junginio difuzijos koeficientų santykis yra tiesiogiai susijęs su jų molekulinėmis masėmis 4 lygtimi:

$$\sqrt[3]{\frac{M_j}{M_i}} < \frac{D_i}{D_j} < \sqrt{\frac{M_j}{M_i}} \quad (4)$$

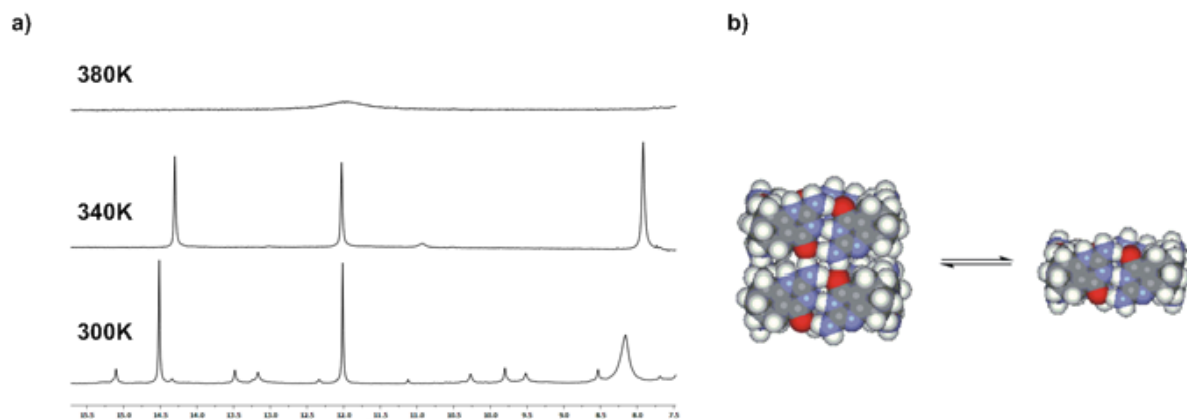
čia D_i ir D_j – analizuojamo ir palyginamojo junginio difuzijos koeficientai, M_i ir M_j – analizuojamo ir palyginamojo junginio molekulinės masės.

Atlikus matavimus nustatyta, kad ciklinio supramolekulinio agregato difuzijos koeficientas chloroforme lygus $2,71 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ atitinkantis $13,5 \text{ \AA}$ spindulio sferinę dalelę. Gautas rezultatas gerai sutampa su teoriškai apskaičiuota ciklinio tetramero hidrodinaminio spindulio verte. Palyginimui, buvo atlikti analogiški matavimai su ketoesteriu **20**, kuris savo forma yra labai panašus į monomerą **3** ir todėl gali būti naudojamas kaip palyginamasis junginys. Šių dviejų junginių difuzijos koeficientų verčių santykis buvo lygus 1.77, tai rodo, kad ciklinis agregatas yra idealus sferinis pentameras arba pailgos formos tetrameras. BMR difuzijos matavimai toluene parodė, kad šiame tirpiklyje egzistuoja didesnės dalelės, kurių matmenys atitinka dvigubai ilgesnių agregatų matmenis. Tikėtina, kad mažiau poliniame toluene vyksta papildoma sąveika tarp ciklinių tetramerų susidarant oktamerinėms dalelėms.

Papildomai atlikus garų fazės osmometrijos matavimus chloroforme ir toluene nustatyta, kad (+)-**3** polimerizacijos laipsnis nepriklauso nuo koncentracijos. Chloroforme polimerizacijos laipsnis buvo lygus, tuo tarpu toluene jis šiek tiek didesnis. Gauti duomenys rodo, kad asociacijos metu iš tiesų susidaro ciklinės struktūros, kadangi tiesinės polimerizacijos atveju polimerizacijos laipsnis turėtų ženkliai priklausyti nuo koncentracijos. Panašiai kaip ir BMR difuzijos atveju, polimerizacijos laipsnis toluene yra didesnis, matomai dėl ciklinių tetramerų dimerizacijos.

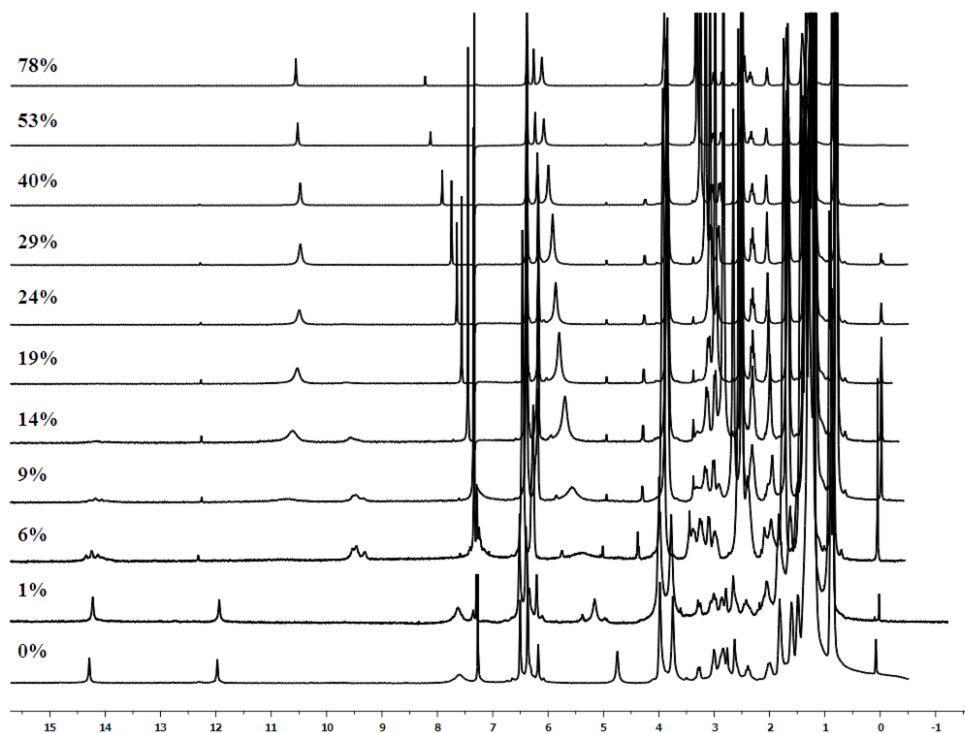
Tetramerinis asociacijos modelis buvo galutinai įrodytas išmatavus supramolekulinio agregato molekulinę masę gelių chromatografijos metodu. Naudojant polistireno standartą, gauta molekulinės masės vertė buvo lygi $M = 4390$ ir labai gerai sutapo su teoriškai apskaičiuota tetramero molekuline mase $M = 4366$. Junginio (+)-**3** polidispersijos indeksas buvo artimas vienetui, tai rodo, kad chloroformo tirpale egzistuoja tik vieno tipo dalelės.

(+)-**3** ^1H BMR spektrai nepoliniuose tirpikliuose, tokiuose kaip dichlormetanas, benzenas ar toluenas patvirtino prielaidą, kad gali vykti tolimesnė ciklinių tetramerų asociacija susidarant oktamerams ar didesniems agregatams. Iš ^1H BMR spektro benzene matome, kad be cikliniam tetramerui priskiriamų protonų signalų, stebimi papildomi mažesnio intensyvumo signalai silpnuose laukuose. Susidariusiame oktamere vidiniai NH protonai, kurie dalyvauja susidarant vandeniliniam ryšiui cikliniame tetramere ir išoriniai NH protonai, dalyvaujantys susidarant vandeniliniam ryšiui tarp tetramerų nėra identiški, tai sąlygoja stebimą spektro pobūdį. Dėl struktūrinių supramolekulinio agregato ypatumų, vandeniliniai ryšiai tarp atskirų tetramerų turi būti daug silpnesni, nei vandeniliniai ryšiai palaikantys ciklinę tetramero struktūrą. Atlikus temperatūrinius BMR matavimus parodyta, kad esant 340K temperatūrai vyksta oktamerų disociacija susidarant cikliniams tetramerams. Keliant temperatūrą toliau, vyksta ciklinių tetramerų disociacija į monomerus (8 pav.).



8 pav. (a) (+)-**3** ^1H BMR spektras C_6D_6 esant skirtingai temperatūrai; (b) ciklinių tetramerų asociacija susidarant dimeriniams agregatams.

Protonų, dalyvaujančių susidarant vandeniliniams AAD-DDA ryšiams tarp tautomerinių izocitozino fragmentų cheminis poslinkis chloroforme nepriklauso nuo junginio (+)-**3** koncentracijos, todėl asociacijos konstantos nustatymas šiame tirpiklyje nėra įmanomas. Norint susilpninti vandenilinį ryšį dažnai naudojami poliškesni chloroformo-DMSO tirpiklių mišiniai. Buvo atlikti ^1H BMR titravimo eksperimentai chloroforme esant skirtingam DMSO kiekiui. Esant mažiau nei 1% DMSO, spektras išlieka beveik nepakitęs, išskyrus tai, kad stebimas vienos iš aminogrupių protonų cheminio poslinkio kitimas į silpnesnių laukų sritį. ^{13}C BMR duomenimis šiame tirpiklių mišinyje junginys (+)-**3** vis dar yra sudarytas iš dviejų izocitozino tautomerų fragmentų. Didinant dimetilsulfoksido kiekį, kiekvienas iš silpnuose laukuose esančių NH protonų signalų suskyla į keletą signalų, be to, NH signalas prie 14.26 m.d. pasislenka į stipresnius laukus, o NH_2 grupės protonų signalas prie 7.61 m.d. išnyksta. Stebimi kitimai rodo, kad didėjant mišinyje polinio tirpiklio kiekiui, vyksta pastarojo kompleksavimasis su junginio (+)-**3** aminogrupėmis ir tolimesnis tautomerinis persigrupavimas. Iš tiesų, ^{13}C BMR duomenimis esant mišinyje daugiau nei 6% DMSO, (+)-**3** egzistuoja vienoje tautomerinėje formoje. BMR spektre stebimi keletas NH protonų signalų rodo, kad supramolekulinis asociatas dar nėra visiškai suskilęs ir yra mišinys agregatų, susidarantių sąveikaujant monomerui (+)-**3** AD-DA tipo vandeniliniu ryšiu tarp N3-H izocitozino fragmento tautomerinės formos. Toliau didinant tirpiklio polingumą, monomero (+)-**3** tarpusavio asociaciatai yra visiškai suardomi ir stebimas tipinis monomerinio junginio (+)-**3** spektras.



9 pav. (+)-3 ^1H BMR spektrai CDCl_3 , esant skirtingam d_6 -DMSO kiekiui.

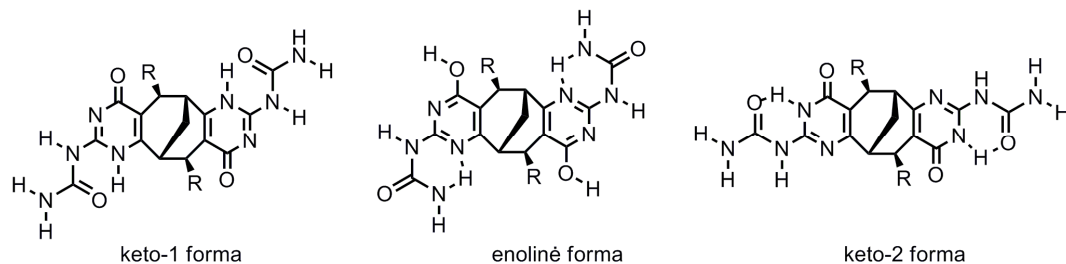
Apibendrinant, galime teigti, kad supramolekulinis sintonas (+)-3 sudaro labai stiprius vandenilinius ryšius tarp dviejų komplementarių izocitozino fragmento tautomerinių formų. Chloroforme susidaro tik cikliniai tetrameriniai agregatai, tuo tarpu mažiau poliniuose tirpikliuose stebima tolimesnė asociacija susidarant oktameriniams ar didesniems vamzdelių tipo agregatams. Didesnių nei tetramerai supramolekulinių darinių susidarymas chloroforme nėra galimas dėl erdviųjų trukdžių tarp šakotų 3,5-dideciloksibenzilgrupių, tuo tarpu mažiau poliniuose tirpikliuose, kuriuose vandeniliniai ryšiai yra stipresni, šie trukdžiai nėra pakankami užkirsti keliui tolimesnei asociacijai.

Savitvarka tirpale: polimerinių ((+)-2)_n asociatų susidarymas. Junginys (+)-2 yra daug mažiau tirpus chlorintuose tirpikliuose, be to, tirpalai pasižymi labai dideliu klampumu. Esant didesnei koncentracijai stebimas gelių susidarymas. Didelis junginio 2 tirpalo klampumas susijęs su supramolekulinių polimerų susidarymu. UV spektroskopijos metodu buvo nustatyta, kad (+)-2, kaip ir junginio (+)-3 atveju, egzistuoja dviejų tautomerinių formų pavidale. Deja, dėl didelio tirpalų klampumo nepavyko atlikti BMR difuzijos tyrimų, tuo tarpu chloroformo tirpale ^1H BMR spektre buvo stebimi tik decilgrupių protonų signalai. Asocijuojantis (+)-2 susidaro didelės molekulinės masės supramolekuliniai polimeriniai agregatai, dėl ko smarkiai sumažėja efektyvioji junginio koncentracija. Analogiškai (+)-3 atvejui didinant tirpiklio poliškumą stebimas N1-H ir N3-H izocitozino tautomerų mišinio vartimas į N3-H tautomerą. Tai, kad (+)-2 egzistuoja dviejų tautomerinių formų pavidalu leidžia manyti, kad asociacija vyksta pagal tą patį mechanizmą, susidarant tarpiniams cikliniams tetramerams. Dėl erdviškai mažesnių tirpumą gerinančių grupių, tolimesnė tetramerų asociacija vyksta labai lengvai, susidarant vamzdelių tipo supramolekuliniams polimerams. Esant didesnei nei kritinė tirpalo koncentracijai prasideda decilgrandinių tarpusavio sąveika (persipynimas, *angl.* entanglement) susiformuojant supramolekuliniui tinklui, t.y., geliui.

Gauti rezultatai parodė, kad keičiant alkilgrandinių dydį galima reguliuoti asociacijos tipą, selektyviai formuojant ciklinius arba polimerinius agregatus.

Savitvarka tirpale: dimerinių ir trimerinių (-)-4 asociatų susidarymas.

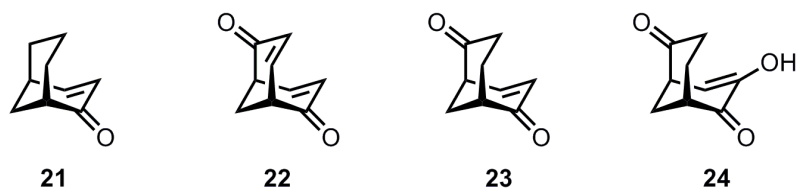
Junginys (-)-4, turintis keturis vandenilinius ryšius sudarantį 2-ureidopirimidinono fragmentą gali egzistuoti trijose tautomerinėse formose (10 pav.).



10 pav. (-)-4 tautomerinės formos

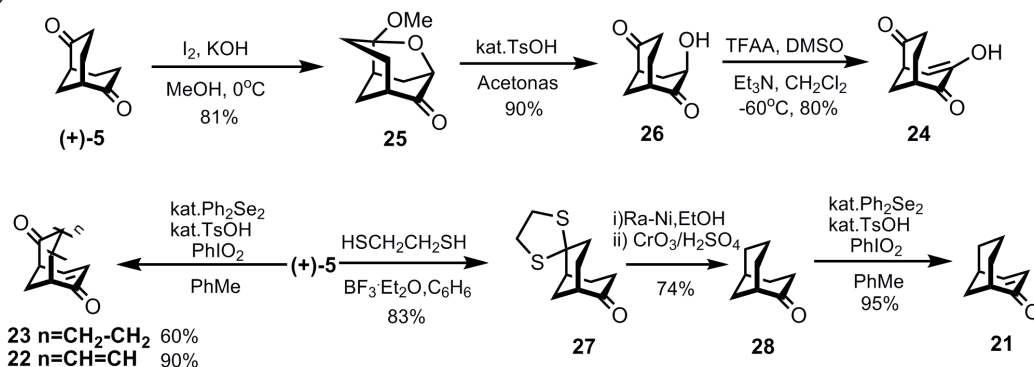
Remiantis ^1H BMR spektru chloroforme, nustatyta, kad junginys (+)-4 egzistuoja keto-1 tautomerinėje formoje, tačiau taip pat aptinkami ir nedideli kiekiai enolinės formos. Labiau poliniame tirpiklyje dimetilsulfoksido, kuriame tarpmolekulinio vandenilinio ryšio susidarymas negalimas, stebimas tik labiau stabilus keto-2 tautomeras. Silpna (-)-4 chloroforminio tirpalo klampis priklausomybė nuo koncentracijos rodo, kad susidaro nedidelio dydžio supramolekuliniai agregatai. Ši prielaida buvo patvirtinta BMR difuzijos metodu. Rasta, kad chloroforme junginys (-)-4 sudaro dvi skirtingas supramolekulines struktūras, kurių hidrodinaminiai spinduliai atitinkamai yra 11Å ir 12Å, sutampantys su dimerinio ir trimerinio asociato matmenimis. Nedidelis polimerizacijos laipsnis taip pat buvo įrodytas atlikus garų fazės osmometrijos matavimus. Nustatyta, kad vidutinis junginio (-)-4 polimerizacijos laipsnis chloroforme siekia $\langle N \rangle = 3.50 \pm 0.25$. Nedidelis neatitikimas tarp polimerizacijos laipsnio verčių nustatytų BMR difuzijos ir garų fazės osmometrijos metodais gali būti susijęs su netikslumais apskaičiuojant aciklinių, netaisyklingos formos agregatų hidrodinaminį spindulį. Kadangi ciklinių ar kitų baigtinių n-merinių agregatų susidarymas yra sunkiai tikėtinas dėl struktūrinių junginio (-)-4 ypatumų, mažas asociacijos laipsnis greičiausiai yra susijęs su erdviniais trukdžiais tarp šoninių grandinių.

Chiroptinės biciklinių enonų savybės. Ieškant optimalių supramolekulinių sintonų sintezės metodų, buvo susintetinta keletas enantiomeriškai grynų difunkcinių biciklinių enonų ir ištirtos jų chiroptinės savybės. Bicikliniai junginiai, turintys α, β -nesotaus ketono fragmentą dažnai aptinkami gamtinių biologiškai aktyvių junginių struktūrose, nemažai jų yra chiraliniai. Esant molekulėje keletui chromoforų, jiems užimant tam tikras biciklinio karkaso padėtis atsiranda galimybė transanuliarinei tarpchromoforinei sąveikai. Polifunkcinių biciklinių molekulių chiroptinių savybių tyrimas leistų surasti dėsningumus, kurie galėtų būti taikomi nustatant daugelio panašių junginių absoliučiąsias konfigūracijas. Norint palyginti kelių chromoforų tarpusavio sąveiką, buvo tirti dviejų tipų nesotūs karboniliniai junginiai, turintys vieną arba dvi enonų funkcines grupes, tarp jų ir nesotūs junginiai, turintys du skirtingus chromoforus. Tyrimui naudoti bicikliniai enonai pavaizduoti 11 paveiksle.



11 pav. Bicikliniai enonai

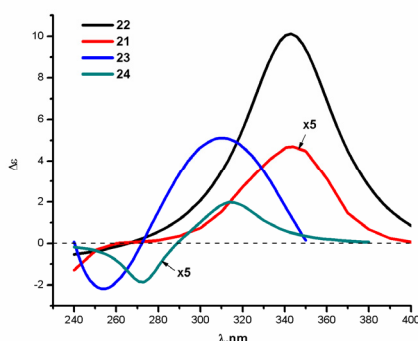
Biciklinių enonų sintezė. Junginiai **21-24** susintetinti pradiniu junginiu naudojant diketoną (+)-**5**. Enonas (triketonas, enolinė forma) **24** buvo gautas trijų reakcijų seka, susidarant tricikliniui acetalui, kurį vėliau hidrolizavus ir oksidavus gautas triketonas **24** (6 schema)



6 schema

Junginiai **21-23** susintetinti naudojant Barton oksidacijos reakciją¹¹. Veikiant diketoną **5** fenilselenininės rūgšties anhidridu, gautu oksiduojant katalitinį difenildiselenido kiekį stochiometrinium oksidatoriumi, jodoksibenzenu, enonas **22** išskirtas 90% išeiga. Sumažinus oksidatoriaus kiekį iki 2 ekv. monoenonas **23** išskirtas 60% išeiga. Junginys **21** gautas oksiduojant monoketoną **28**, kuris savo ruožtu susintetintas iš diketono **5**, monoblokuojant pastarąjį etilenditioliu bei redukuojant susidariusį junginį **27** Renėjaus nikeliu.

Chiroptinės savybės. Junginių **21-24** apskritiminio dichroizmo (AD) spektrai pavaizduoti 12 paveiksle.

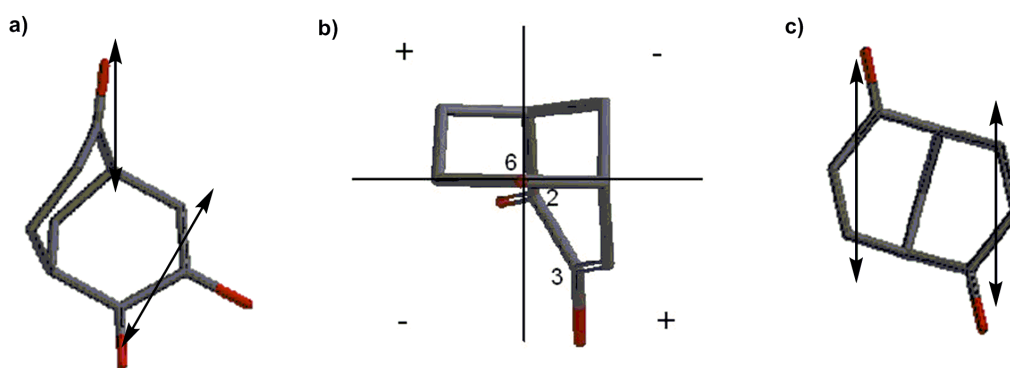


12 pav. Enonų **21-24** CD spektrai EtOH.

Visų tirtų enonų AD spektruose 260-400 nm srityje stebimas teigiamas Cottono efektas (CE) priskiriamas enono chromoforo $n \rightarrow \pi^*$ šuoliui. Enonų **21-22** atveju

¹¹ Barton, D.H.R.; Godfrey, Ch.R.A.; Mozycki, J.W.; Motherwell, W.B.; Ley, S.V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1982**, 1947-1952.

elektroninį $n \rightarrow \pi^*$ šuolį atitinka teigiamas CE ties 340 nm, tuo tarpu enonų **23-24** AD kreivės maksimumas aptinkamas ties 310 nm. Hipochrominis $n \rightarrow \pi^*$ šuolio poslinkis junginių **23-24** AD spektruose susijęs su pakaitų įtaka enono chromoforui esančių tame pačiame ar skirtinguose cikloheksano žieduose. Junginio **24** CE intensyvumas yra kelis kartus mažesnis, lyginant su enono **23** CE, nežiūrint tai, kad abiejų junginių geometrija yra beveik identiška. Šį faktą galima paaiškinti remiantis hidroksigrupės įtaka enono chromoforo elektroninio perėjimo dipolio momentui. Dėl teigiamo mezomerinio OH grupės efekto, teigiamas enono funkcinės grupės β anglies atomo krūvis yra dalinai neutralizuojamas, dėl ko sumažėja krūvių atsiskyrimas ir tuo pačiu dipolio momentas. Taip pat aiškinant CE intensyvumo skirtumus negalime atmesti ir transanuliarinės elektroninės karbonilo grupės įtakos dipolio momento vertei.



13 pav. (a) dipolių išsidėstymas triketono **24** molekulėje; (b) triketono **24** projekcija oktantuose; (c) dipolių išsidėstymas dienone **22**.

Triketonui **24** buvo pritaikyta oktantų taisyklė. Iš **24** junginio projekcijos oktantuose (13b pav.) matyti, kad CE ženklą nulemia 8 anglies atomas ir karbonil- bei hidroksigrupės išsidėsčiusios teigiamuose oktantuose. Enono chromoforo karbonilgrupė yra labai netoli nodalinės plokštumos, todėl jos įtaka CE ženklui yra nežymi. Junginio **24** stabiliausia konformacija yra labai artima **23** konformacijai ir oktantų taisyklė šiam junginiui taip pat prognozuoja teigiamą CE ženklą.

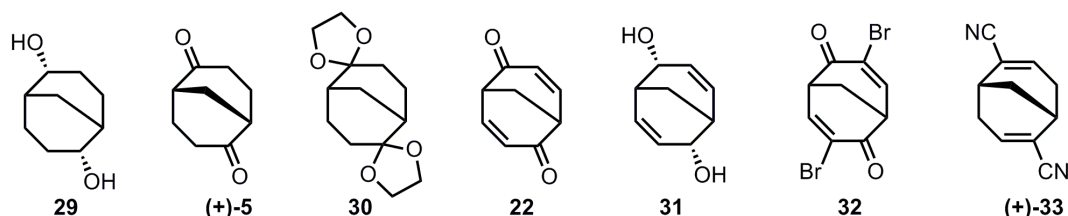
Dienono **22** $n \rightarrow \pi^*$ šuolio intensyvumas yra 10 kartų stipresnis nei monofunkcinio enono **21**. Neįprastai didelis junginio **22** CE intensyvumas gali būti paaiškintas transanuliarine dienono π orbitalių sąveika. Enono chromoforo nukrypimas nuo plokščios geometrijos bei beveik lygiagretus dipolių momentų išsidėstymas gali taip pat įtakoti didelį CE intensyvumą AD spektre.

Biciklo[3.3.1]nonano darinių struktūriniai tyrimai kietoje fazėje. Periodinis tvarkingas molekulių išsidėstymas kristale gali būti laikomas idealia supramolekuline sistema. Žinoma, kad daugelis medžiagos savybių yra apsprendžiamos molekulių tarpusavio sąveika, realizuojama susidarant daugybei komplementarių nekovalentinių ryšių. Kristalų inžinerija yra sparčiai besivystanti supramolekulinės chemijos sritis, nagrinėjanti silpnų tarp molekulinę jėgų įtaką kristalo struktūrai bei savybėms¹². Panašiai kaip ir supramolekulių asociacijos tirpale atveju, kristalinės struktūros susidarymą galima kontroliuoti parenkant komplementarios formos ir elektroninių savybių

¹² Braga, D.; Grepioni, F.; Orpen A.G. *Crystal Engineering: from Molecules and Crystals to Materials*, Kluwert Academic Publishers, **2008**.

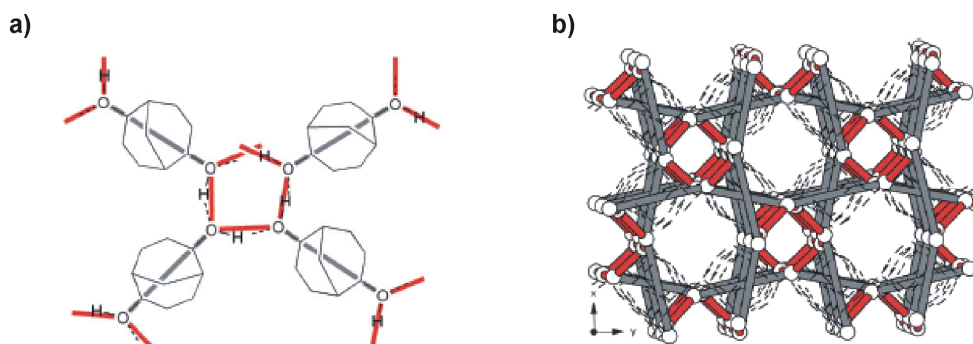
fragmentus, vadinamus tektonus. Skirtingai nei savitvarka tirpale, molekulių asociacija kietoje fazėje dažnai vyksta susidarant tankiausios sanglaudos struktūrai, kurioje pasireiškia maksimalus skaičius nekovalentinių sąveikų. Kita vertus, šiuolaikiniame medžiagų moksle ypatingai svarbūs yra porėti arba tinklinės struktūros junginiai dėl galimo jų pritaikymo medžiagų absorbcijai ir saugojimui, katalizėje ar atskyrimo procesuose. Kietųjų organinių medžiagų magnetinės, optinės ir elektrinės savybės gali būti keičiamos plačiose ribose taikant kristalų inžinerijos principus.

Biciklo[3.3.1]nonano dariniai pasižymi unikalia geometrine forma, kurią lemia molekulėje esantys du cikloheksano žiedai. Molekulės forma ir tuo pačiu kietafazėje supramolekulinė struktūra gali kisti priklausomai nuo pakaitų tipo ar vykstant konformaciniams cikloheksano žiedo virsmams. Šiame darbe buvo susintetinta keletas biciklo[3.3.1]nonano darinių ir ištirta jų savitvarka kietame būvyje. Ypatingas dėmesys buvo skirtas struktūrinių faktorių, lemiančių tinklinės (porėtos) supramolekulinės struktūros susidarymą, identifikavimui. Darbe naudoti dviejų tipų bicikliniai junginiai: 1) sotūs bicikliniai dariniai turintys savo struktūroje trijų skirtingų tipų, pagal sudaromų nekovalentinių ryšių stiprumą, supramolekulinius sintonus; 2) nesotūs bicikliniai junginiai savo struktūroje turintys nepakeistą ar mono-pakeistą dvigubąjį ryšį (14 pav.).



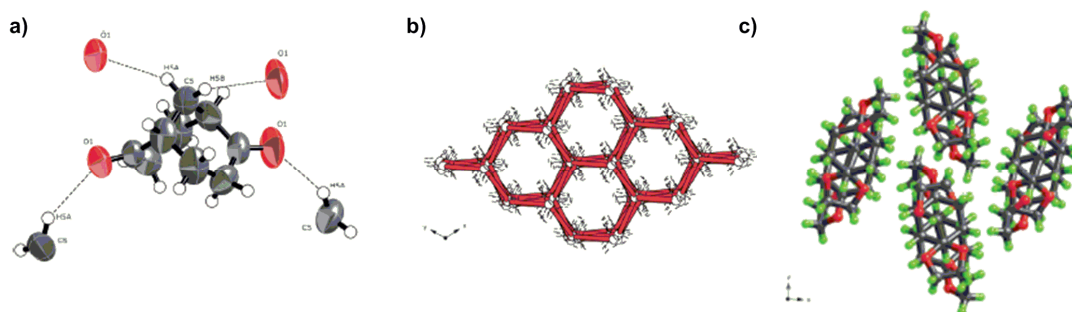
14 pav. Biciklo[3.3.1]nonano dariniai, naudoti kietos fazės struktūriniais tyrimams.

Diolis, dionas ir acetalis. Kristalinant raceminį *endo,endo*-biciklo[3.3.1]nonan-2,6-diolį **29**, vyksta spontaninis enantiomerų atsiskyrimas ir susidaro homochiraliniai junginio kristalai (konglomeratas). Kristalinėje struktūroje kiekviena iš hidroksigrupių dalyvauja kaip vandenilinio ryšio donoras ir akceptorius, todėl šios grupės deguonies atomas gali būti laikomas trimačio tinklo (*angl.* 3D net) mazgu (*angl.* node). Vandeniliniai ryšiai formuoja spiralės tipo grandines, kurios tarpusavyje yra sujungtos bicikliniu fragmentu ir sudaro neįprastos topologijos (8².12)-**utg** tinklą. Tai pirmasis žinomas šio chiralinio tinklo pavyzdys. Tinklas yra sudarytas iš 8 ir 12–narių ciklų. Įdomu tai, kad nors ir susidaro tinklinė struktūra, tirpiklio molekulės nėra kompleksuojamos tinklo ertmėse. Tai, kad vyksta raceminio junginio enantiomerų atsiskyrimas rodo, kad chralinis, o ne raceminio tinklo susidarymas yra energetiškai labiau palankus. Taigi, vandenilinio ryšio tarp hidroksigrupių susidarymas apsprendžia kristalinę **29** struktūrą.



15 pav. (a) vandeniliniai ryšių susidarymas tarp **29** molekulių; (b) chiralinis trimatis (8².12)-**utg** topologijos **29** tinklas.

Tinklinės struktūros susidarymą biciklo[3.3.1]nonan-2,6-diono (+)-**5** atveju prognozuoti yra sunkiau, kadangi šiame junginyje gali susidaryti tik labai silpni, lyginant su hidroksigrupe, vandeniliniai C-H...O ryšiai. Iš (+)-**5** kristalo struktūros matome, kad kiekviena iš diketono molekulių yra sujungta keturiais C-H...O vandenilniais ryšiais tarp karbonilo deguonies atomų ir 9-padėties metilengrupės protonų, susidarant kvarco tipo (6⁴.8⁴)-**qtz** tinklui. Svarbu paminėti tai, kad nors raceminio **5** atveju susidaro dvigubai daugiau nekovalentinių ryšių tarp priešingo chiraliteto molekulių, pastarasis junginys nesudaro tinklinės struktūros. Tai rodo, kad netgi tokie silpni sintonai kaip C-H...O vandeniliniai ryšiai gali nulemti tinklinės struktūros susidarymą (16 pav., a,b).



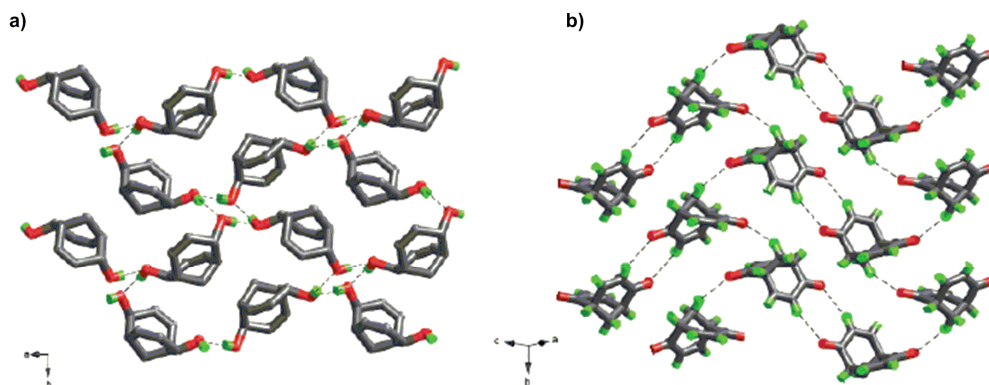
16 pav. (a) C-H...O vandeniliniai ryšiai tarp (+)-**5** molekulių; (b) (+)-**5** sudaromas chiralinis trimatis (6⁴.8⁴)-**qtz** topologijos tinklas; (c) junginio **30** sudaromos kolonos.

Acetalio **30** deguonies atomai formaliai gali sudaryti vandenilinius ryšius, tačiau numatyti šio junginio kristalo struktūrą *a priori* yra labai sunku. **30** kristalo struktūroje nebuvo aptikta nė vieno O-H ryšio, trumpesnio nei 2.72Å, todėl matomai vandenilinio ryšio įtaka supramolekulinei struktūrai yra nereikšminga. Panašiai kaip ir nepakeisti angliavandeniliai, **30** asociacija kristale yra visiškai apsprendžiama tankiausios sanglaudos principų tarp junginio **30** sudaromų kolonos tipo asociatų (16c pav.).

Nesotieji biciklo[3.3.1]nonano dariniai. Dvigubasis ryšys biciklinėje struktūroje lemia cikloheksano žiedų išplokštėjimą, todėl atsiranda didesnė tikimybė tankesniai molekulių susipakavimui kristale. Be to, esant dvigubajam ryšiui konjuguotam su elektronų akceptorinėmis grupėmis, tokiomis kaip karbonilo ar nitrilo, vinilinio C-H ryšio rūgštingumas ženkliai padidėja ir gali susidaryti santykinai stiprūs C-H—X (X= O, N) vandeniliniai ryšiai.

endo,endo-biciklo[3.3.1]nonan-3,7-dien-2,6-diolio **31** hidroksigrupė sudaro du vandenilinius ryšius su kaimyninėmis molekulėmis, susidarant heterochiraliniams

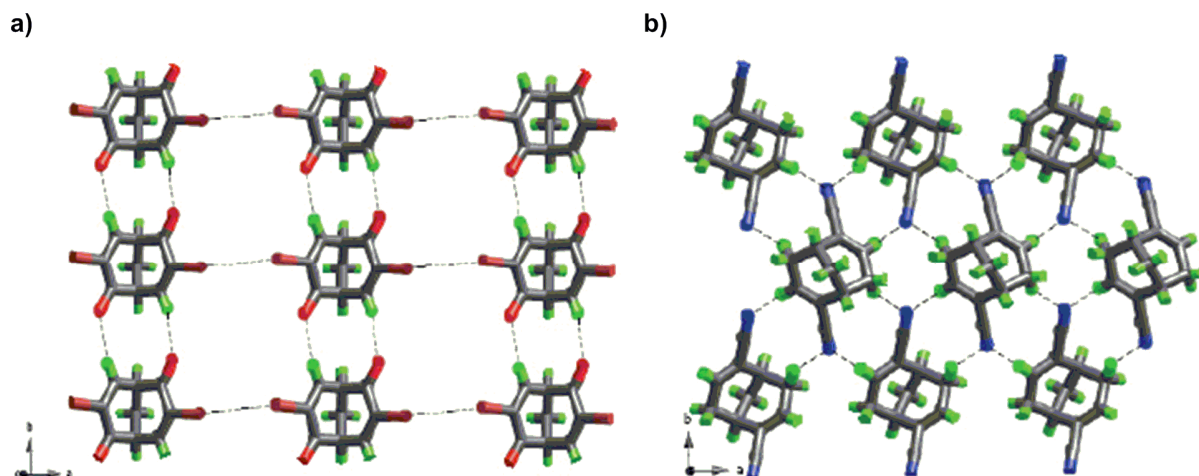
tetramerams. Šie tetrameriai sudaro klostuoto lakšto tipo (*angl.* sheet) dvimačius (8,3)-topologijos tinklus, kuriems sąveikaujant tarpusavyje realizuojama tankiausia sanglauda. Priešingai nei sočiojo analogo atveju, nėra stebimas konglomerato susidarymas (17a pav.).



17 pav. (a) **31** savitvarka kietoje fazėje; (b) **22** savitvarka kietoje fazėje.

Panašiai kaip ir sočiojo chiralinio diono (+)-**5** atveju, nesotusis analogas biciklo[3.3.1]nonan-3,7-dien-2,6-dionas **22** sudaro C-H...O vandenilinius ryšius tarp 9-padėties metilengrupės protonų ir karbonilgrupės deguonies atomų, tačiau pastarojo atveju kiekviena iš **22** molekulių sąveikauja tik su dviejomis, o ne keturiomis kaimyninėmis molekulėmis. Kaip ir racemate **5**, šio tipo vandenilinio ryšiai jungia to paties chiralizmo **22** molekules į plokščios spiralės formos grandines (17b pav.). Taip pat stebima silpna sąveika tarp enono grupės α -padėties protonų ir karbonilgrupių. Šios sąveikos apsprendžia (6,3)-topologijos tinklo susidarymą.

Pakeitus vieną iš enono dvigubą ryšio protonų bromo atomu, eliminuojama galimybė susidaryti anksčiau minėtoms silpnoms sąveikoms tarp enono rūgštinio protono ir karbonilgrupės, tačiau galima tikėtis halogeno-halogeno tarpusavio sąveikos. Šio tipo sąveika atsiranda dėl didelio bromo atomų poliarizuojamumo. Kaip matome iš dibrombiciklo[3.3.1]nonan-3,7-dien-2,6-diono **32** kristalinės struktūros, pavaizduotos 18 paveiksle, halogeno-halogeno ryšys iš tiesų susidaro. Be to, matome, kad taip pat susidaro ir vandenilinis ryšys tarp skirtingų enono fragmentų. Kadangi, dėl bromo pakaito įvedimo enono sintonas daugiau nebėra komplementarus, vandenilinis ryšys tarp dviejų molekulių gali susidaryti tik dalyvaujant keturioms enono grupėms. Matomai, neigiamas indukcinis bromo efektas padidina β -padėties vinilinių protonų rūgštingumą ir sustiprina vandenilinių ryšių. Veikiant visoms išvardintoms sąveikoms susidaro dvimatis (4,4)-topologijos tinklas.



18 pav. (a) **32** savitvarka kietoje fazėje; (b) **33** savitvarka kietoje fazėje.

Enantiomeriškai gryno nesočiojo nitrilo (+)-**33** kristalinėje struktūroje stebimos silpnos sąveikos tarp nitrilo grupės azoto atomų ir vinilinio bei alilinio tipo protonų. Kiekvienas iš šių protonų sudaro silpnus vandenilinius ryšius su kaimynine molekule formuodami klostytos formos dvimačius tinklus. Verta paminėti tai, kad enantiomeriškai gryno **33** kristalinė struktūra yra daugeliu aspektų identiška raceminio **33** struktūrai. Tai susiję su gana dideliu atstumu tarp biciklinio karkaso ir vandenilinio ryšio akceptorius, nitrilo grupės azoto atomo, dėl ko sumažėja biciklinio fragmento chiraliskumo įtaka molekulių asociacijai ir abiem atvejais stebimas tankiausios sanglaudos kristalinė struktūra.

Išvados

1. Nustatytos optimalios biciklo[3.3.1]nonan-2,6-diono sintezės sąlygos. Naudojant greito veikimo kepimo mieles, dideliu kiekiu susintetintas enantiomeriškai grynas ($ee > 99$) (1S,5S)-(-)-biciklo[3.3.1]nonan-2,6-dionas. Lyginant su paprastomis kepimo mielėmis, kinetinis enantiomerų atskyrimas vyko daug greičiau ir selektyviau naudojant mažesnius biomasės ir ko-substrato kiekius.
2. Optimizuota chiralinio 2,9-diaza-1,8-diokso-6,13-metanociklookta[1,2-b:5,6-b']diindolo alkildarinio sintezė ir ištirta jo savitvarka tirpale. ^1H BMR spektroskopijos metodu nustatyta, kad molekulės sudaro spiralės formos vamzdelinius oligomerus, formuojantis vandeniliniams ryšiams tarp 2-piridono fragmentų. Nustatytos asociacijos konstantos chloroforme ($105 \pm 15 \text{ M}^{-1}$) ir dichlormetane ($1142 \pm 162 \text{ M}^{-1}$) bei termodinaminiai asociacijos proceso parametrai $\Delta H = -20.3 \pm 1.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ ir $\Delta S = 29.1 \pm 4.2 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}$ chloroforme. Remiantis šiais duomenimis parodyta, kad sintono asociacija nėra kooperatyvi. Garų fazės osmometrijos matavimais patvirtintas begalinės asociacijos modelis.
3. Naudojant vario organinius junginius konjuguoto prisijungimo reakcijose susintetinti nauji *egzo, egzo*-4,8-dipakeisti biciklo[3.3.1]nonan-2,6-diono dariniai. Parodyta, kad 4,8-dialkildipakeisti biciklo[3.3.1]nonano ketoesteriai negali būti gauti atliekant atitinkamų 4,8-dialkildipakeistų dionų acilinimo reakcijas. Šio junginių sintezei pasiūlyta naudoti anksčiau nežinomą nesotų darinį – dimetil 4,8-dioksobiciklo[3.3.1]nona-2,6-dien-3,7-dikarboksilatą.
4. Susintezuoti chiraliniai supramolekuliniai sintonai, turintys 3 ir 4 vandenilinius ryšius sudarančius izocitozino ir ureidopirimidinono fragmentus. Parodyta, kad izocitozino fragmentas nepoliniuose tirpikliuose egzistuoja dviejų komplementarių tautomerinių formų pavidale ir sudaro labai stabilus, vandenilniais ryšiais palaikomus tetramerinius ciklinius agregatus. Nustatyta, kad ciklinis tetrameras yra vienintelis supramolekulinis agregatas chloroforme, tuo tarpu mažiau poliniuose tirpikliuose vyksta ciklinių tetramerų tolimesnė asociacija susidarant, priklausomai nuo alkildipakaito dydžio, dimeriniams ar polimeriniams vamzdelių tipo agregatams. Rasta, kad izocitozino fragmento tautomerinę pusiausvyrą stipriai įtakoja tirpiklio polingumas. Supramolekulinis sintonas, turintis 4 vandenilinius ryšius sudarantį 2-ureidopirimidinono fragmentą chloroforme sudaro dimerinius ir trimerinius agregatus.
5. Ištirtos biciklinių enonų chiroptinės savybės. Nustatyta, kad kad didelis Cottono efekto intensyvumas (1S,5S)-(+)-biciklo[3.3.1]nona-3,7-dien-2,6-diono apskritiminio dichroizmo spektre yra susijęs su transanuliarine enono funkcinės grupės orbitalių sąveika. Buvo parodyta, kad chiralinių biciklinių enonų, turinčių kitame cikloheksano žiede karbonilo chromoforą atveju absoliučiajai konfigūracijai nustatyti gali būti taikoma oktantų taisyklė.
6. Išanalizuotos septynios biciklo[3.3.1]nonano darinių supramolekulinės struktūros kietoje fazėje. Nustatyta, kad *endo, endo*-biciklo[3.3.1]nonan-2,6-diolio atveju vyksta spontaniškas enantiomerų atsiskyrimas ir susidaro anksčiau nežinoma ($8^2.12$)-**utg**

topologijos tinklinė struktūra, palaikoma hidroksigrupės sudaromų vandenilinių ryšių. Nustatyta, kad C-H \cdots O vandeniliniai ryšiai susidaro tarp tiltelio metilengrupės vandenilio atomų ir karbonilgrupės. Dibrombiciklo[3.3.1]nonan-3,7-dien-2,6-diono atveju stebimas halogeno-halogeno ryšio susidarymas. Pastebėta, kad įvedus dvigubąjį ryšį į biciklo[3.3.1]nonano fragmentą, dėl cikloheksano žiedų išplokštėjimo dominuoja dvimačio tinklo lakštinės struktūros, kurios kristalinėje struktūroje pakuojasi pagal tankiausios sanglaudos principą.

Publikacijų sąrašas

Publikacijos disertacijos tema:

1. Orentas, E.; Wendt, O. F.; Wärnmark, K.; Butkus, E.; Wallentin C-J. *rac*-4,8-Divinyl-bicyclo[3.3.1]nonane-2,6-dione, *Acta Crystallographica Section E-Structure Reports Online* **2009**, 65, O1357-U2554.
2. Wallentin, C-J.; Orentas, E.; Johnson, M. T.; Butkus, E.; Wendt, O. F.; Öhrström, L.; Wärnmark, K. Network analysis of bicyclo[3.3.1]nonanes: the diol, the dione and the acetal *CrystEngComm*. **2009**, 11, 1837-1841.
3. Wallentin, C-J.; Orentas, E.; Butkus, E.; Wärnmark, K. Baker's yeast for sweet dough enables large scale synthesis of enantiomerically pure bicyclo[3.3.1]nonane-2,6-dione *Synthesis* **2009**, 864-867.
4. Orentas, E.; Bagdžiūnas, G.; Berg, U.; Žilinskas, A.; Butkus, E. Enantiospecific Synthesis and Chiroptical Properties of Bicyclic Enones *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4251-4256.
5. Stončius, S.; Orentas, E.; Butkus, E.; Öhrström, L.; Wendt, O.F.; Wärnmark, K. An Approach to Helical Tubular Self-Aggregation Using C₂-symmetric Self-Complementary Hydrogen –Bonding Cavity molecules *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8272-8285.

Konferencijų medžiaga:

1. E. Butkus, E. Orentas, C.-J. Wallentin, K. Wärnmark. Design, synthesis and crystal structure of chiral cavity structures *via* self complementary hydrogen bonding. *ESOC 2009. Book of abstracts*, 12-16 July 2009, Prague, Czech Republic, 16th European Symposium on Organic Chemistry. p. 143.
2. E. Orentas, L. Öhrström, C.-J. Wallentin, K. Wärnmark, O. F. Wendt, E. Butkus. Crystal engineering of bicyclic molecular structures. *9-oji Lietuvos chemikų konferencija „Chemija 2009“*, skirta Akademiko Juozo Matulio 110 metų gimimo sukakčiai. Vilnius, 2009, 12-13 p.
3. E. Butkus, E. Orentas, G. Bagdžiūnas, M. Jurgelėnas. Chiral bicyclic molecules *en route* to supramolecules. *XXII Conference on Advances in Organic Synthesis*, Poland, Karpacz, 8-12 July 2009. Book of Abstracts, IL14.
4. E. Orentas, G. Bagdžiūnas, E. Butkus, S. Stončius. Synthesis of molecules containing planar chromophores and study by circular dichroism spectroscopy. In: *20th International Symposium on Chirality ISCD-20*, July 6-9, Geneva, Switzerland, 2008, p. 246.
5. A. A. Grisin, E. Orentas, E. Butkus, K. Wärnmark. Quadruple hydrogen bonding supramolecular synthons based on azabicyclic framework. Book of Abstracts, 15th European Symposium on Organic Chemistry ESOC-15, 8-13 July, 2007, University College Dublin, Ireland, 2007.

6. E Orentas, G. Bagdžiūnas, E Butkus. Facile synthesis of unsaturated bicyclic carbonyl derivatives. In: *International conference on Organic Synthesis*, Program and Abstract book, Vilnius, June 29-July 2, 2008, 142.
7. C.J. Wallentin, E.Orentas, E Butkus, K. Warnmark. Baker's yeast for sweet dough enables large scale synthesis of enantiomerically pure bicyclo[3.3.1]nonane-2,6-dione. In: *International conference on Organic Synthesis*, Program and Abstract book, Vilnius, June 29-July 2, 2008, 180.
8. Orentas E., Bagdžiūnas G., Berg U., Butkus E. Synthesis and Chiroptical Properties of Bicyclic Enones. The 11th International conference on Circular Dichroism. University of Groningen, The Netherlands, 2nd-6th September 2007, p.79.
9. A. A. Grisin, E.Orentas, E Butkus. Keturis vandenilinius ryšius sudarantys supramolekuliniai sintonai azabiciklo[3.3.1]nonano pagrindu. Lietuvos mokslas ir pramonė. Organinė chemija, Mokslinės konferencijos pranešimų medžiaga. Kaunas, Technologija, 2007, 67-68.
10. E. Orentas, S. Stoncius, E. Butkus, L. Öhrström, K. Wärnmark. Self-aggregation in solid state and solution of C₂-symmetric chiral cavity structures via self complementary hydrogen bonding. *19th Nordic Structural Chemistry Meeting, NSM 19*, Spåtind Høyfjellshotell, Norway, January 8-11th 2007.
11. E. Orentas, A. Grisin, E. Butkus. Design of polycyclic fused synthons for formation of supramolecules. In: *International conference on Organic Synthesis*, Program and Abstracts, Tallinn, June 25- 29, 2006, 127.

Design of supramolecular tubular structures based on bicyclo[3.3.1]nonane framework

Summary

The bicyclo[3.3.1]nonane derivatives are known to be embodied in the structure of a diverse variety of natural products and are important intermediates in the synthesis of complex molecular structures. In contrast to rather well developed synthetic chemistry of bicyclo[3.3.1]nonanes, the examples of the application of these compounds in supramolecular chemistry are very scarce to mention lattice inclusion hosts, crown ethers, etc. The unique V-shape of the bicyclic scaffold is obtained fusing the cyclohexane rings with aromatic(heteroaromatic) units. The geometric features may be combined with the chirality of the system, resulting from the functionalization of bicyclic core at proper positions.

The aim of this thesis is to explore stereochemical multiplicity of the bicyclo[3.3.1]nonane framework for the construction of chiral, C_2 -symmetric supramolecular preprogrammed synthons containing hydrogen bonding recognition patterns at both ends of the molecule. The resulting cleft molecules would be utilized for the formation of tubular structures via end-to-end association of these synthons.

The synthesis of important intermediate, bicyclo[3.3.1]nonane-2,6-dione, was improved up to 50% comparing to existing procedures and the reaction was successfully adopted to large scale preparation.

The large scale dynamic kinetic resolution of bicyclo[3.3.1]nonane-2,6-dione was achieved by using Baker's yeast for sweet dough overcoming difficulties associated with the use of ordinary Baker's yeast enabling the synthesis of up to 45 g of enantiomerically pure (+)-(1*S*,5*S*)-bicyclo[3.3.1]nonane-2,6-dione.

General synthetic strategies leading to three generations of novel chiral cleft molecules were developed by fusing bicyclo[3.3.1]nonane framework with heteroaromatic rings containing two, three and four hydrogen bonding complementary modules. In addition, the general synthetic procedure for racemic aza-bicyclo[3.3.1]nonane analogues, containing isocytosine moiety, was developed.

The first generation cavity compound, containing 2-pyridone hydrogen bonding unit forms tubular assemblies of moderate size (up to 10 molecules in CD_2Cl_2) in solution. The association is best described by using isodesmic model, and the association constants were estimated to be $K_E = 1142 \pm 162 M^{-1}$ and $K_E = 105 \pm 9.2 M^{-1}$ at 299K in CD_2Cl_2 and $CDCl_3$, respectively. The change in enthalpy and entropy of the association was estimated to be $-20.3 \pm 1.2 kJ mol^{-1}$ and $-29.1 \pm 4.2 J mol^{-1} K$, respectively. The obtained values agree well with those of parent 2-pyridone, indicating non-cooperative association.

The second generation compound, containing isocytosine unit, forms very stable hydrogen bonded tetramers via self-complementariness of its two tautomeric forms. The new term, tautoleptic aggregation, is introduced for describing this type of aggregation. The supramolecular tetramer undergoes reversible stacking in non-polar solvents resulting in tubular structure. The preference for the formation of tetramer or stacked polymer depends on the bulkiness of substituent on the bicyclic moiety. Preliminary results show that the cavity of the tetramer is well suited to encapsulate C_{60} molecules.

The aggregation of third generation compound, containing quadruple 2-ureido pyrimidinone module is limited to the formation of dimers and trimers only. The small degree of association is attributed to steric crowding in the assembly implied by bulky solubilizing groups.

The CD spectroscopic studies of chiral bicyclo[3.3.1]nona-3,7-diene-2,6-dione shows that trans-orbital interaction of enone chromophores is taking place resulting in increase of $n \rightarrow \pi^*$ transition intensity. The octant rules was applied for the analysis of bicyclic enones.

The network approach for the analysis of the crystal structure of bicyclo[3.3.1]nonane derivatives was applied and proved to be a good method for understanding and comparing weak interactions in this type of compounds. Previously unknown type of chiral network, $(8^2.12)$ -**utg** net, was found in the crystal structure of *endo,endo*-bicyclo[3.3.1]nonane-2,6-diol. The introduction of double bond into bicyclic structures resulted in predominance of 2D networks.

Edvinas Orentas

1999 m. baigė Alytaus „Volungės“ vidurinę mokyklą

1999-2003 m. studijavo VU Chemijos fakultete - bakalauro kvalifikacija

2003-2005 m. studijavo VU Chemijos fakulteto Organinės chemijos katedroje-
magistro kvalifikacija (diplomas *Cum Laude*).

2005-2009 m. doktorantūra VU Chemijos fakulteto Organinės chemijos katedroje

2004- 2005 m. ir 2007-2009 m. stažavosi Lundo Universitete, Švedija.

2006 m. apdovanotas Lietuvos mokslo akademijos geriausio studentų mokslinių
darbų konkurso premija.

2009 m. paskirta LMA ir T. Grotuso fondo premija.

2009 m. dalyvavo Lindau Nobelio premijos laureatų susitikime.