

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
FIZINIŲ IR TECHNOLOGIJOS MOKSLŲ CENTRAS**

Dovilė Anderson

**Ertminės ir polimerinės nanovamzdelinės savitvarkės
sistemos, susiformavusios dėl vandenilinių ryšių tarp mažų
bicyklinių monomerų**

**Daktaro disertacijos santrauka
Fiziniai mokslai, chemija (03P)**

Vilnius, 2016

Disertacija rengta 2011 – 2015 metais Vilniaus universitete

Moksliniai vadovai:

doc. dr. Edvinas Orentas (Vilniaus universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03P). Nuo 2012-10-24 iki 2015-09-30.

prof. habil. dr. Eugenijus Butkus (Vilniaus universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03P). Nuo 2011-10-01 iki 2012-10-23.

Disertacija ginama Vilniaus universiteto Chemijos krypties mokslo taryboje:

Pirmininkė – prof. dr. Inga Čikotienė (Vilniaus universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03P).

Nariai:

Prof. habil. dr. Vytautas Getautis (Kauno technologijos universitetas, fiziniai mokslai, chemija –03P);

Prof. habil. dr. Juozas Vidas Gražulevičius (Kauno technologijos universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03P);

Prof. dr. Kari Rissanen (Jyvaskylä universitetas, Suomija, fiziniai mokslai, chemija –03P);

Prof. habil. dr. Sigitas Tumkevičius (Vilniaus universitetas, fiziniai mokslai, chemija –03P).

Disertacija bus ginama viešame Chemijos mokslo krypties tarybos posėdyje 2016 m. liepos 8 d. 13 val. Vilniaus universiteto Chemijos fakulteto Neorganinės chemijos auditorijoje. Adresas: Naugarduko g. 24, LT-03225, Vilnius, Lietuva.

Disertacijos santrauka išsiuntinėta 2016 m. birželio __ d.

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto, Fizinių ir technologijos mokslų centro bibliotekose ir VU interneto svetainėje adresu: www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius

**VILNIUS UNIVERSITY
CENTER FOR PHYSICAL SCIENCES AND TECHNOLOGY**

Dovilė Anderson

**Hydrogen bonded cavity and polymeric nanotubular
assemblies from small bicyclic monomers**

Summary of doctoral dissertation
Physical sciences, chemistry (03P)

Vilnius, 2016

The research has been carried out at Vilnius University during the years 2011 – 2015.

Scientific supervisors:

Assoc. Prof. dr. Edvinas Orentas (Vilnius University, physical sciences, chemistry - 03P). October 24, 2012 – September 30, 2015

Prof. habil. dr. Eugenijus Butkus (Vilnius University, physical sciences, chemistry - 03P). October 01, 2011 – October 23, 2012

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

Chair:

Prof. dr. Inga Čikotienė (Vilnius University, physical sciences, chemistry - 03P).

Members:

Prof. habil. dr. Vytautas Getautis (Kaunas University of Technology, physical sciences, chemistry - 03P);

Prof. habil. dr. Juozas Vidas Gražulevičius (Kaunas University of Technology, physical sciences, chemistry - 03P);

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

Prof. habil. dr. Sigitas Tumkevičius (Vilnius University, physical sciences, chemistry - 03P).

The official discussion will be held at 1 pm July 08, 2016 at the meeting of the Scientific Board at the Inorganic Chemistry lecture hall of the Faculty of Chemistry. Address: Naugarduko str. 24, LT-03225, Vilnius, Lithuania.

Summary of the doctoral dissertation was mailed on the ___ of June, 2016. The dissertation is available at the library of Vilnius University, at the library of Center for Physical Sciences and Technology and Vilnius University website www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius.

Įvadas

Daugumą gamtoje vykstančių biocheminių procesų veikia silpnos vidumolekulinės ir tarpmolekulinės nekovalentinės sąveikos. Visiškai suprasti, kaip vyksta sudėtingi biologiniai virsmai gali padėti sintetinės supramolekulines sistemas, nors jos šiai dienai dar neprilygsta gamtinėms biomolekulėms nei sudėtingumu, nei veikimo efektyvumu. Vandenilinis ryšys yra viena dažniausiai naudojamų nekovalentinių sąveikų daugiakomponentėms supramolekulinėms sistemoms kurti. Energetiniai nuostoliai ir entropijos sumažėjimas savaiminio agregacijos proceso metu dažnu atveju turi būti kompensuojami kovalentinės sintonų sintezės metu. Pirminis mokslinių tyrimų, susijusių su nano dydžio objektais tikslas yra naujų objektų ir savitvarčių sistemų, turinčių tam tikras numatomas savybes ir galinčių atlikti konkrečias funkcijas, kūrimas ir sintezė. Funkcinių supramolekulinių sistemų kūrimui, susijusių su biologiniu pritaikymu ar elektronika, svarbu atkreipti dėmesį ne tik į tiesiogines nekovalentines sąveikas, tačiau ir į kooperacines ir ortogonalias sąveikas tarp sistemos komponentų. Todėl, panašiai kaip ir biologinėse sistemose, sintetinių supramolekulinių sistemų komponentai yra gana sudėtingos struktūros organiniai junginiai, kurie turi specialiai įvestus fragmentus ir funkcinės grupes. Šiame darbe siekiama sukonstruoti vamzdelines, ciklines ir ertmines struktūras vandenilinių ryšių pagalba panaudojant mažamolekulinius vienos rūšies monomerus. Taip pat aptariami principai, leidžiantys kontroliuoti supramolekulinių darinių topologiją, priklausomai nuo esančių pakaitų monomerų struktūroje. Darbe panaudoti ditopiniai C_2 ir C_1 simetrijos monomerai, turintys biciklo[3.3.1]nonano ir 9-azabiciklo[3.3.1]nonano fragmentą kondensuotą su izocitozino (Ic) ir (ar) ureidopirimidinono (UPy) fragmentais. Biciklinis skeletas suteikia monomerams L formą, o enantiomerinis grynumas užtikrina ciklinių struktūrų formavimąsi. Dėl tautoleptinės izocitozino žiedo agregacijos atsiveria galimybė sudaryti kelių tipų vandenilinius ryšius, tarp jų ir ortogonalius vandenilinius ryšius, kurie leidžia sukonstruoti skirtingos topologijos supramolekulinius darinius.

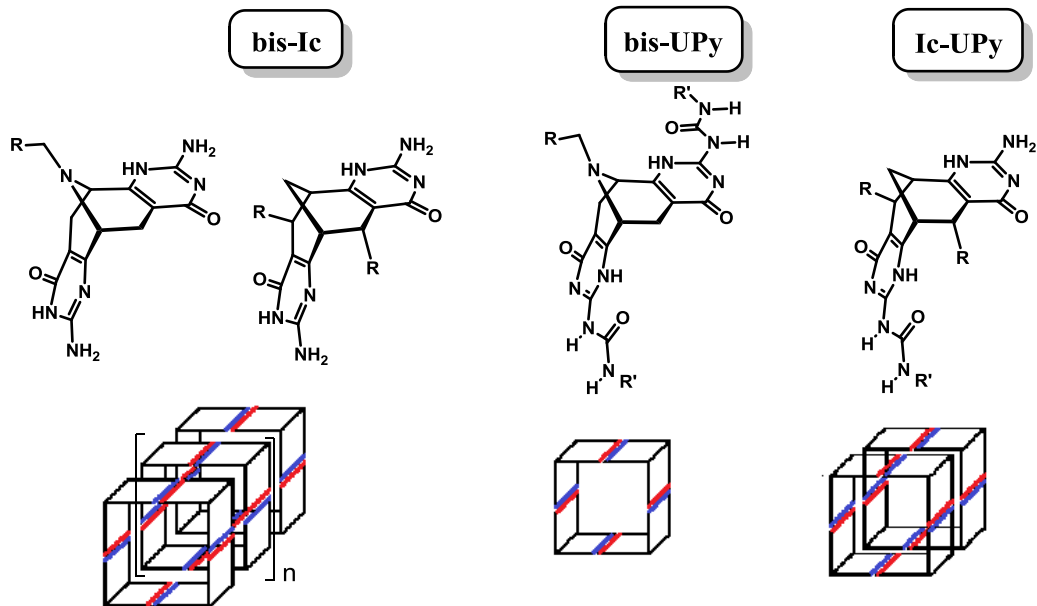
Darbo tikslas

Darbo metu buvo iškelta keletas tikslų. Pirmasis – nustatyti vandeniliniiais ryšiais palaikomos supramolekulinės kapsulės **10**, sudarytos iš dešimties bis-Ic monomerų, struktūrą anglies disulfide. Antrasis tikslas – susintetinti naujus bis-Ic monomerus **12** ir **13** 9-azabiciklo[3.3.1]nonano pagrindu, kurie agreguotųsi į vamzdelinius supramolekulinius polimerus. Šių sintonų sintezei įvykdyti buvo atliktas 9-benzil-azabiciklo[3.3.1]nona-2,6-diolio enantiomerų atskyrimas, panaudojant lipazės katalizuojamą reakciją. Modifikuojant bis-Ic monomerus, susintetinti bis-UPy monomerus ir ištirti jų asociaciją nepoliniuose tirpikliuose, siekiant gauti diskrečius ciklinius darinius. Galiausiai, pritaikant įgytas žinias apie tokio tipo monomerus, sukonstruoti trumpą vamzdelinį supramolekulinį darinį iš aštuonių asimetrinių monomerų.

kovalentinė
monomerų
sintezė



savaiminė
savitvarka



1 pav. Scheminis monomerų ir iš jų gaunamų skirtingos topologijos savitvarkių darinių pavaizdavimas.

Mokslinis naujumas

Darbo metu, panaudojant tautoleptines agregacijos principus sukonstruota ir iširta keletas skirtingų topologijų dėl vandenilinių ryšių susiformavusios supramolekulinės struktūros. BMR spektroskopijos metodais nustatyta sudėtingos vandenilinių ryšių palaikomos kapsulės struktūra, sudaryta iš dešimties monomerų. Aprašyta polimerinių nanovamzdelių savitvarka iš mažamolekulinių bis-izocitozino monomerų. Taip pat, panaudojant racionalaus molekulinio dizaino principus, susintetintas naujas C_1 simetrijos monomeras, turintis izocitozino (Ic) ir ureidopirimidinono (UPy) vandenilinių ryšių modulius. Dėl heteroasociacijos tarp Ic ir UPy šie monomerai įgauna galimybę sudaryti ortogonalinius vandenilinius ryšius tarp dviejų tetramerų, t.y. trumpus vamzdelius iš aštuonių monomerų.

Darbo aprobavimas ir publikavimas

Disertacijos tema paskelbta 6 publikacijos, iš jų – 3 straipsniai tarptautiniuose žurnaluose ir 3 pranešimai tarptautinėse konferencijose.

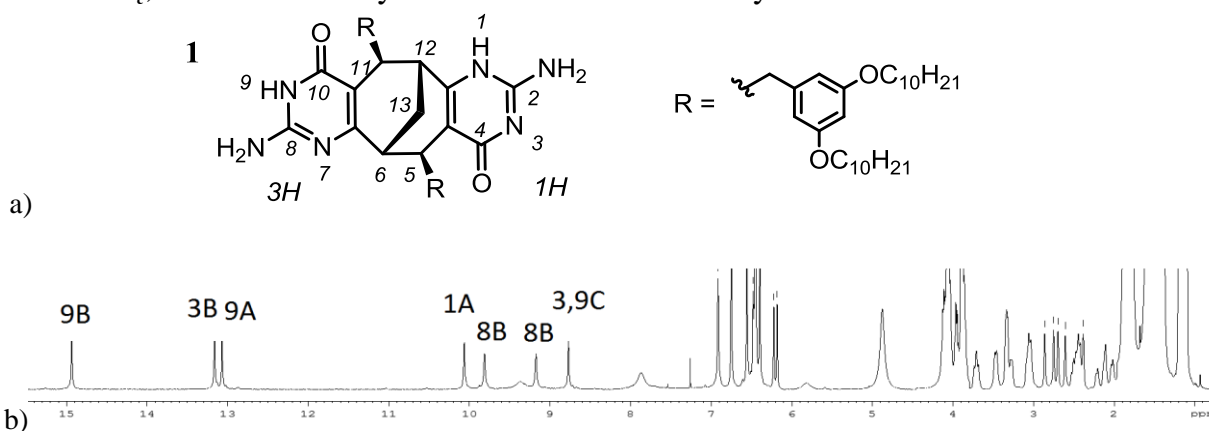
Disertacijos struktūra

Disertacija parašyta anglų kalba, ją sudaro 10 skyrių. Rezultatų aptarimą sudaro trys dalys, medžiaga išdėstyta 127 puslapiuose ir iliustruota 103 paveikslėliais ir 2 lentelėmis, cituojami 137 literatūros šaltiniai.

TYRIMŲ REZULTATAI

1. Vandenilniais ryšiais susidariusi kapsulė **1**₁₀

Junginio **1** dizainas, sintezė ir agregacija chloroforme į ciklinius tetramerinius darinius **1**₄ buvo publikuota anksčiau.¹ Nauja agregacijos dėl vandenilinių ryšių rūšis, kai tarpusavyje sąveikauja to paties modulio dvi tautomerinės formos, buvo pavadinta tautoleptine agregacija. Tęsiant vandenilniais ryšiais suformuotų struktūrų tyrimus pastebėta, kad junginys **1** mažiau poliniuose tirpikliuose sudaro sudėtingesnės struktūros darinius, sprendžiant iš ¹H BMR spektrų. Ypač geros raiškos ¹H BMR spektras buvo gautas nepoliniame tirpiklyje - anglies disulfide. Supramolekulinio darinio, sudaryto iš 10 monomerų, struktūra nustatyta atlikus išsamius BMR tyrimus.



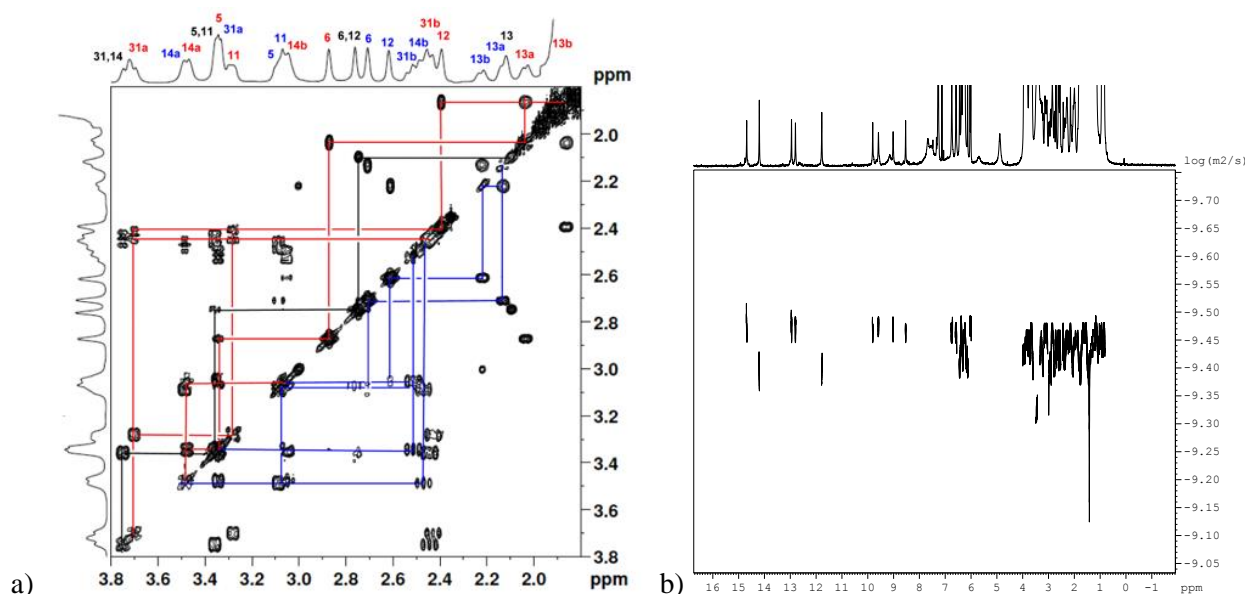
2 pav. a) Monomero **1** struktūra, parodant dvi komplementarias tautomerines izocitozino formas *1H* ir *3H* ir atomų numeracija; b) **1** ¹H BMR spektras anglies disulfide.

Protonų BMR spektre stebimas komplikotas NH signalų rinkinys, susidedantis iš penkių NH smailių, dviejų NH₂ signalų ir keleto išplitusių NH₂ signalų silpnėsiųjų magnetinių laukų dalyje (2b pav.). Toks signalų kiekis yra sąlygotas sumažėjusios supramolekulinio darinio simetrijos ir (arba) didesnio jį sudarančių monomerų skaičiaus. Kad tarp šių signalų nėra izocitozino laktiminės formos ir jos agregatų parodė ¹H-¹⁵N HSQC spektras, kuriame visi signalai patvirtina sąveiką su azoto atomais. Šis spektras taip pat leido identifikuoti, kad protonai, kurių smailės ties 8,2 m.d. ir 8,8 m.d. priklauso tai pačiai NH₂ grupei.

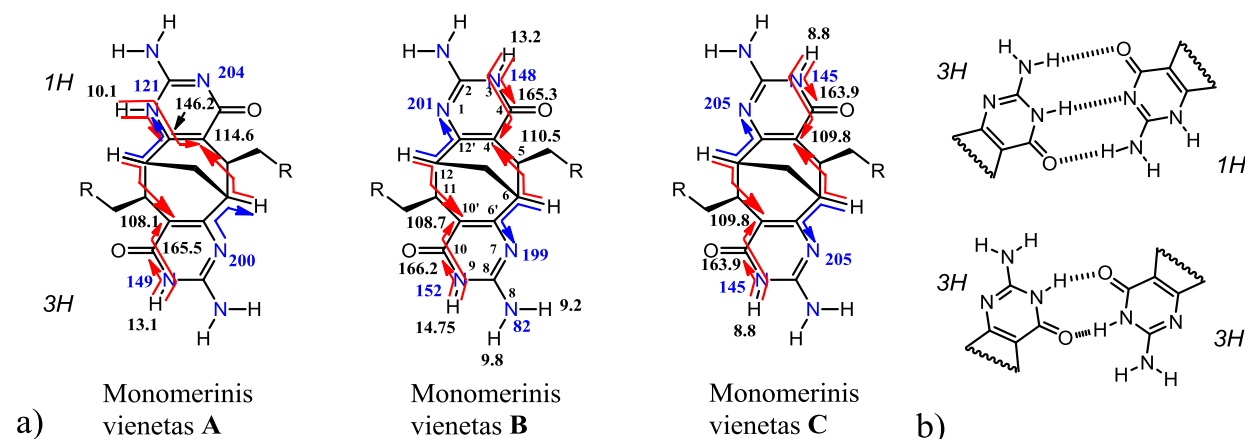
Išanalizavus homobranduolinius COSY ir TOCSY BMR spektrus nustatyta, kad supramolekulinis darinys sudarytas iš 3 rūšių monomerinių vienetų **A**, **B** ir **C**, kurie yra magnetiškai neekvivalentiški ir sąlygoja atskirų smailių BMR spektruose atsiradimą santykiu 2:2:1. Mažiausias įmanomas darinys, kuris atitiktų tokį pasiskirstymą, būtų ciklinis pentameras, tačiau kiti duomenys, tokie kaip daifuzijos BMR ir ROESY sąveikos parodė, jog tikroji struktūra yra didesnė. DOSY spektre visų signalų difuzijos koeficientas vienodas – $3,1 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$, iš to galima daryti išvadą, kad visi signalai priklauso tai pačiai struktūrai. Į monomero **1** tirpalą CS₂ palaipsniui pridėdant vis didesnę kiekį CDCl₃, ¹H NMR spektre stebimas tetramero **1**₄ smailių atsiradimas: du agregatai **1**₄ ir **1**₁₀ esti

¹ E. Orentas, C.-J. Wallentin, K.-E. Bergquist, M. Lund, E. Butkus, K. Wärnmark, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2071-2074.

pusiausvyroje šiame mišinyje (3b pav.). DOSY spektras, esant abiem agregatams patvirtina, kad naujasis darinys yra didesnis už tetramerą – naujojo darinio hidrodinaminis radiusas yra 60% didesnis negu **14**.



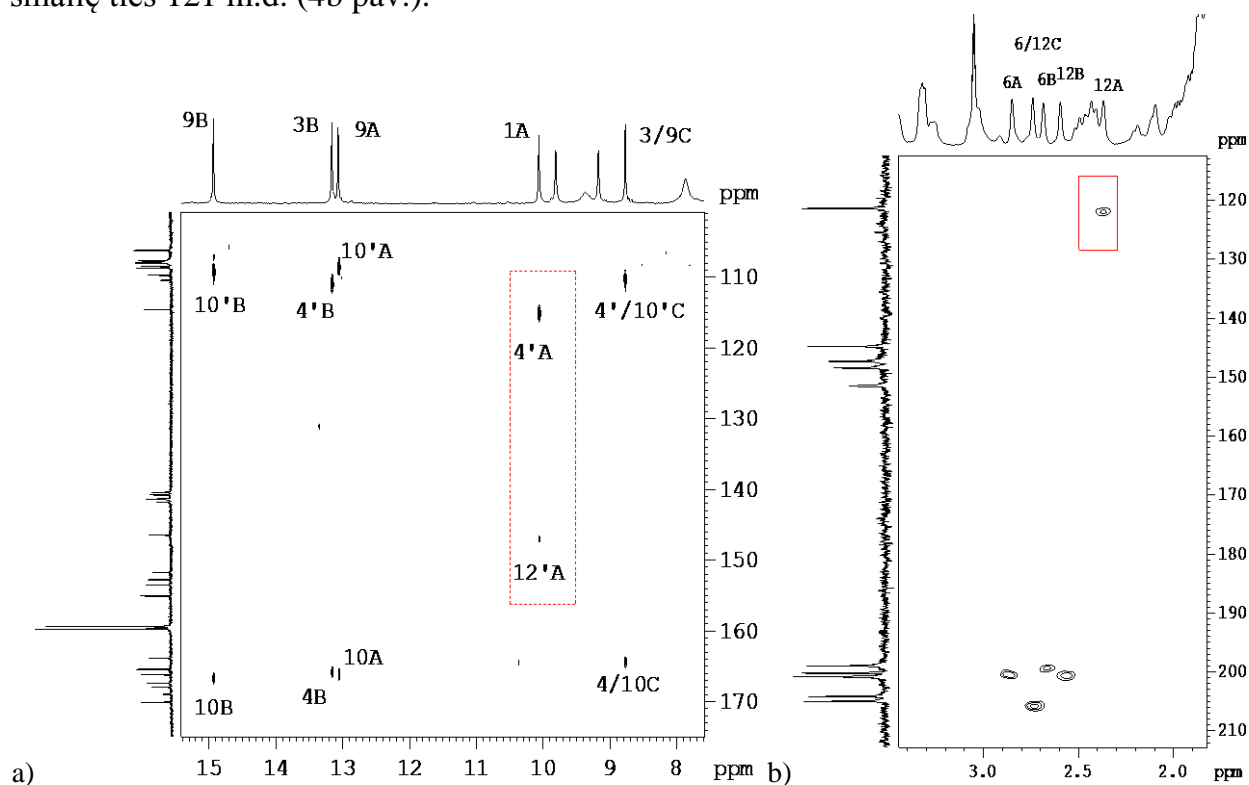
3 pav. Junginio **1** spektrai CS₂. a) COSY spektras (skirtingų spalvų linijomis pažymėtos skaliarinės sąveikos tarp protonų skirtinguose monomeriniuose vienetuose, raudona – A, mėlyna – B, juoda – C); b) DOSY spektras, $D = 3.1 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$.



5 pav. a) Tautomerinių formų pasiskirstymas monomeriniuose vienetuose **A**, **B** ir **C** ir BMR smailių priskyrimas. Rodyklėmis parodytos tolimosios heterobranduolinės sąveikos: mėlyna spalva – ¹H-¹⁵N HMBC, raudona spalva – ¹H-¹³C HMBC; b) Vandenilinių ryšių moduliai, egzistuojantys kapsulėje.

Tolimosios heterobranduolinės ¹H-¹³C ir ¹H-¹⁵N BMR sąveikos leido nustatyti monomerinių vienetų tautomerines formas. Skirtumas tarp *1H* ir *3H* tautomerinių formų ypač gerai yra matomas HMBC ir ¹⁵N-¹H HMBC spektruose (4 pav.). Visi NH protonai, išskyrus protoną 1A, sąveikauja per du ryšius su karbonilniais anglies atomais pažymėtais numeriais 4 ir 10, 163 -166 m.d. srityje, tai leidžia juos priskirti *3H* tautomerinei formai (4a pav.). Skirtingai, protonas 1A sąveikauja su anglies atomu, pažymėtu numeriu 12' ties 146 m.d. ir dėl to yra priskiriamas *1H* tautomerinei formai. ¹H-¹⁵N HMBC spektre biciklinių protonų 6 ir 12 sąveikos per du ryšius su azoto atomais 1 ir 7, 205-199 m.d. srityje patvirtina *3H* tautomerinę formą (4b pav.). Protonas pažymėtas numeriu 12A,

skirtingai nei protonai 6 ir 12, sąveikauja su azoto atomu, kuris yra protonizuotas ir turi smailę ties 121 m.d. (4b pav.).

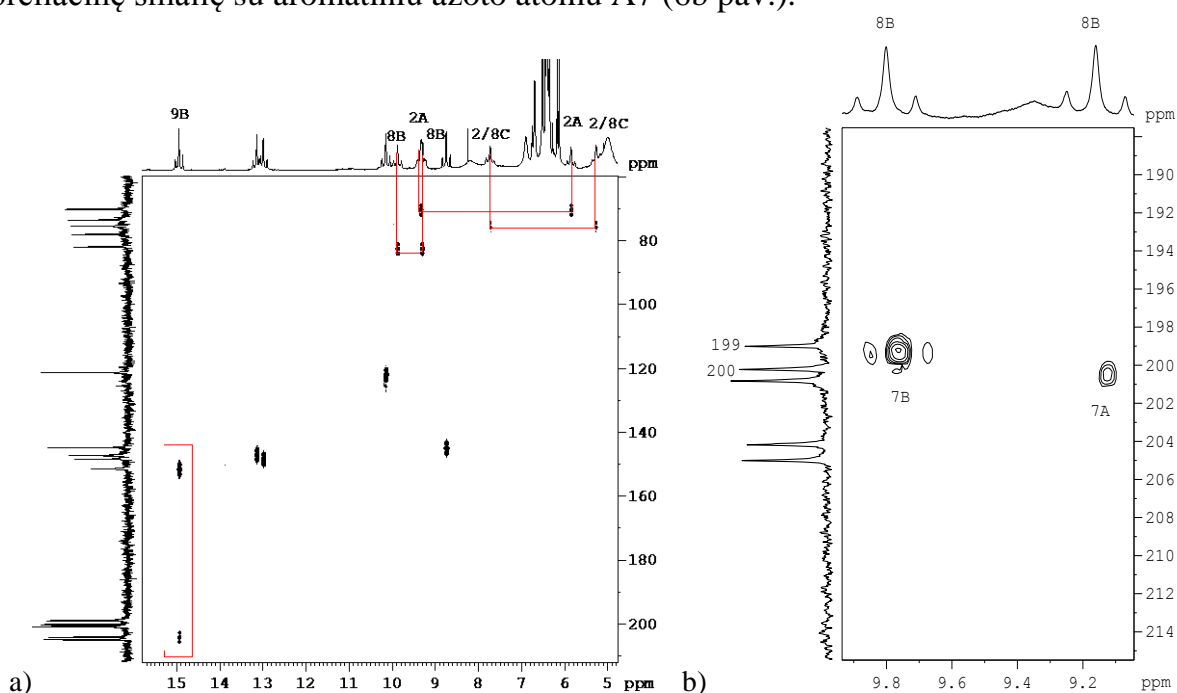


4 pav. Išnašos iš junginio **1** spektrų: a) $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMBC ir b) $^1\text{H} - ^{15}\text{N}$ HMBC spektrų su pažymėtais BMR signalus atitinkančiais protonais. *1H* tautomerinės formos signalai pažymėti raudonai.

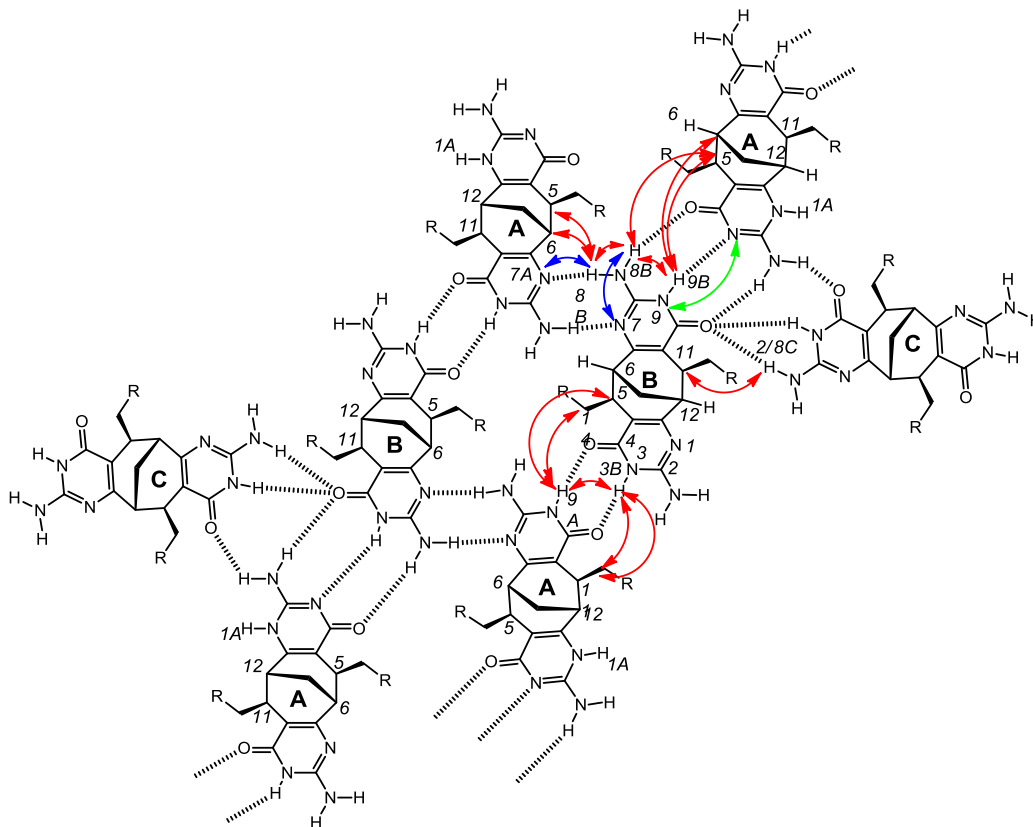
Susisteminius šiuos ir kitus BMR duomenis, BMR smailės buvo priskirtos atitinkamiems vandenilio, anglies ir azoto atomams trijuose monomeriniuose vienetuose **A**, **B** ir **C**. Nustatytas tautomerinių formų pasiskirstymas: monomerinis vienetas **A** turi *1H* ir *3H* tautomerines formas dviejose molekulės pusėse; monomeriniai vienetai **B** ir **C** turi *3H* tautomerines formas abiejose molekulės pusėse. Monomerinio vieneto **B** dviejų molekulės pusių magnetinis neekvivalentiškumas nepaisant vienodų tautomerinių formų kyla dėl skirtingo susijungimo dviejose pusėse: *3H* vandenilinis ryšys vienoje pusėje su monomeriniu vienetu **A** ir *2H* vandenilinis ryšys su monomeriniu vienetu **B** arba **C**.

Monomerinių vienetų susijungimo tvarka buvo nustatyta išanalizavus ROESY spektrus kambario ir 258 K temperatūroje. Stebimos branduolinės Overhauzerio efekto sąveikos tarp NH protono 9A ir biciklinių protonų 5B, 14aB bei tarp 3B ir 11A, 31aA ir 9A per trilinką vandenilinį ryšį tarp monomerinio vieneto **A** *1H* tautomero ir monomerinio vieneto **B** *3H* tautomero. Taip pat stebimos sąveikos per dvilinką vandenilinį ryšį: NH protonas 9B monomere **B** ir protonai 5A ir 6A monomere **A** turi koreliacines smailes. Kadangi koreliacinių kreivių tarp NH ir biciklinių protonų su vienetu **C** nepavyko identifikuoti, galima daryti išvadą, kad vienetas **C** nėra ciklinio agregato dalis. Todėl tetrameras **ABAB**, palaikomas alternuojančių *3H* ir *2H* vandenilinių ryšių, yra pagrindinis didesnės struktūros komponentas. ROESY spektras 258 K temperatūroje atskleidė sąveiką tarp vieneto **C** amino grupės 2/8C ir 11B, kuri leidžia postuliuoti, kad vienetas **C** yra ant tetramero viršaus.

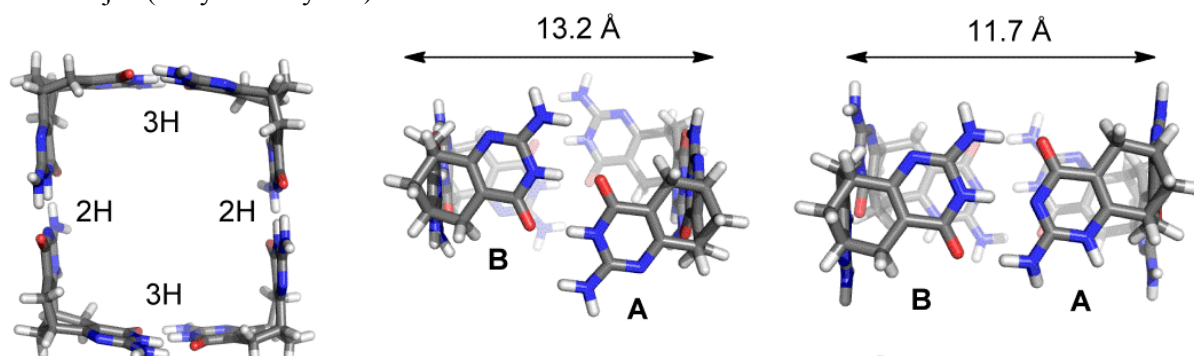
Siekiant gauti daugiau informacijos apie monomerų susijungimą ir nustatyti sąveikas su azoto atomais iš ^{15}N BMR, ^{15}N - ^1H HMBC ir HNN COSY spektrų, buvo susintetintas ^{15}N izotopinę žymę turintis analogas ^{15}N -**1**. Kiekvienas **Ic** žiedo azoto atomas yra atsitiktinai praturtintas 33% ^{15}N atomais, t. y. viename **Ic** žiede yra atsitiktinai pasiskirstę vienas ^{15}N atomas ir du ^{14}N atomai. HNN COSY eksperimentas leido įsitikinti 3H vandenilinio ryšio egzistavimu tarp vienetų **A** ir **B** (6a pav.). 3H vandeniliniame ryšyje dalyvaujantis protonas 9B (14,95 m.d.) turi koreliacines smailes su azoto atomais NB9 (152 m.d.) ir NA3 (204 m.d.), t. y. vandenilio donoru ir vandenilio akceptoriumi. Šis eksperimentas taip pat leido identifikuoti aminogrupių protonų smailes, kurios kambario temperatūroje buvo per daug išplitusios. ^1H - ^{15}N HMBC eksperimentas ne tik parodė azoto atomų, pažymėtų numeriu 7 ir 1 koreliacijas per tris ryšius su protonais 6 ir 12, bet leido nustatyti inter-tetramerinius vandenilinius ryšius. Amino grupės protonas 8B, kurio smailė yra ties 9,2 m.d., turi koreliacinę smailę su aromatinium azoto atomu A7 (6b pav.).



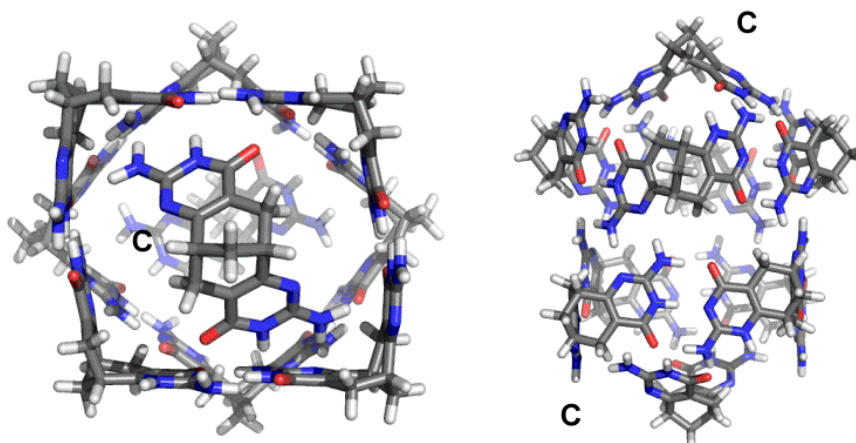
6 pav. a) ^{15}N -**1** HNN COSY spektras CS_2 258 K temperatūroje; b) Dalis ^{15}N -**1** ^1H - ^{15}N HMBC spektro CS_2 .



7 pav. Scheminis monomerų susijungimo atvaizdavimas kapsulėje **10**. Kartu pateiktos BMR sąveikos: ROESY koreliacijos (raudonos rodyklės), HNN COSY sąveika (žalia rodyklė) ir ^1H - ^{15}N HMBC koreliacijos (mėlynos rodyklės).



8 pav. Tetramero **ABAB** molekulinis modelis.

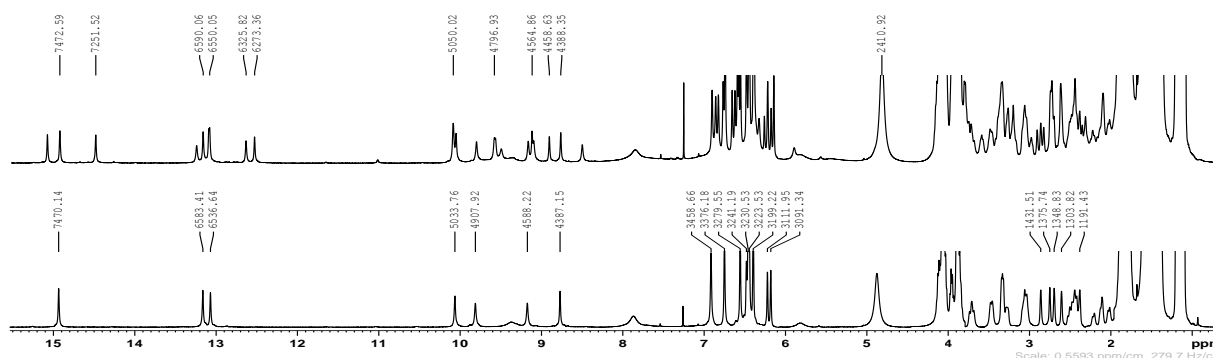


9 pav. Dekamerinės kapsulės **10** molekulinis modelis. a) Vaizdas iš viršaus; b) Vaizdas iš šono.

Kaip matyti iš molekulinio modelio (8 pav.), tetrameras sudarytas iš monomerų susijungusių per 3H ir 2H vandenilinius ryšius alternuojančia tvarka. Siena, kuri turi 2H vandenilinį ryšį yra 1,5 Å ilgesnė negu labiau susipakavusi siena su 3H vandeniliniu ryšiu. Du tetramerai yra sujungti inter-tetrameriniais vandenilniais ryšiais tarp 8B amino grupės ir NA7 aromatinio azoto, kaip nustatyta iš ^1H - ^{15}N HMBC koreliacijų. Tokiems vandeniliniams ryšiams susidaryti tetramerai turi būti pasisukę apie 45 laipsnių kampą vienas kito atžvilgiu (9 pav.). Toks išsidėstymą patvirtina ROESY koreliacijos tarp protono 8B ties 9,2 m.d. ir biciklinių protonų iš monomero A 5A ir 6A (inter-tetrameriniai). Šie protonai yra per toli vienas nuo kito, kad būtų stebimos branduolinės Overhauzerio sąveikos tarp monomerų **A** ir **B** tame pačiame tetramere. 8B ties 9,2 m.d. turi antrines NOE sąveikas (TOCSY tipo artefaktai) su protonais 16/20A ir 9B (tame pačiame tetramere). Panašiai, protonas 8B ties 9,8 m.d., kuris sudaro trilinką vandenilinį ryšį, turi antrines NOE sąveikas protonams 6A (inter-tetrameriniai) ir tikras NOE koreliacijas 5A, 16/20A ir 9B (tame pačiame tetramere).

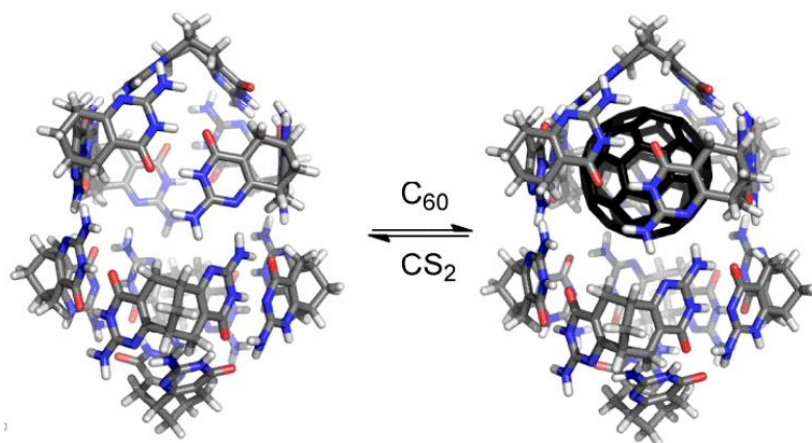
2. Kapsulės $\mathbf{1_{10}}$ ir svečio $\mathbf{C_{60}}$ įterpimo kompleksas

Didelė kapsulės $\mathbf{1_{10}}$ ertmė, kurios vidinis diametras siekia 11 Å, gali būti panaudota santykinai didelių svečio molekulių kompleksavimui, pvz., C_{60} ar C_{70} . Nors visiškas kompleksavimas nebuvo pasiekta net ir panaudojus C_{60} perteklių, dalinis kompleksavimas stebimas po keleto valandų, kai pakankamas C_{60} kiekis pereina į tirpalą. Įterpimo komplekso susidarymas yra lydimas aiškaus C_{60} tirpalo CS_2 spalvos pokyčio iš violetinės į rudą.



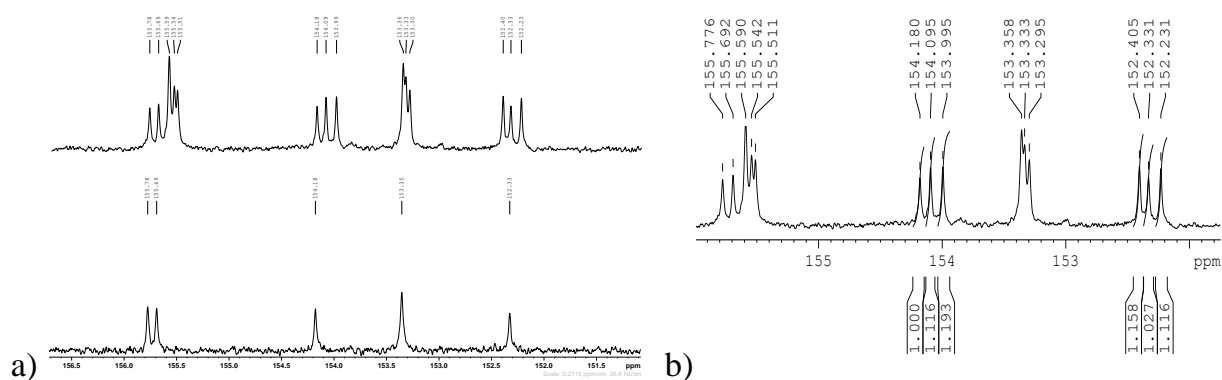
9 pav. $\mathbf{1_{10}@C_{60}}$ (viršuje) ir $\mathbf{1_{10}}$ (apačioje) ^1H BMR spektrai CS_2 .

Atmetus laisvos kapsulės $\mathbf{1_{10}}$ signalus, protonų BMR spektre matoma dvigubai daugiau naujų NH signalų, kurie rodo sumažėjusią susidariusio komplekso simetriją. Tai leidžia manyti, kad C_{60} yra lokalizuotas viename kapsulės $\mathbf{1_{10}}$ poliuje ir yra gana lėtoje pusiausvyroje. DOSY spektras parodė, kad kompleksas $\mathbf{1_{10}@C_{60}}$ yra tokio paties dydžio, kaip ir pradinė kapsulė $\mathbf{1_{10}}$ – kompleksacija nesukėlė jokių struktūrinių pokyčių kapsulėje, tik užpildė vidinę ertmę. ^{13}C BMR spektre stebimas C_{60} rezonanso poslinkis į stipresnių magnetinių laukų pusę iš 142,7 m.d. į 141,7 m.d.



10 pav. $110@C_{60}$ molekulinis modelis.

Svečio-šeimininko komplekso $110@C_{60}$ stochiometrija buvo nustatyta kiekybinio BMR eksperimento metu panaudojant ^{13}C izotopu žymėtą monomerą $^{13}C-1$. Tiksliai žinant abiejų komponentų kiekius mėginyje ir integruojant ^{13}C signalus, kurie priklauso 110 ir $110@C_{60}$ (11 pav.), bei laisvo C_{60} ir kompleksuoto C_{60} signalais, apskaičiuotas $^{13}C-1 : C_{60}$ molinis santykis yra 10:1. Šis rezultatas taip pat patvirtina monomerų skaičių kapsulėje.



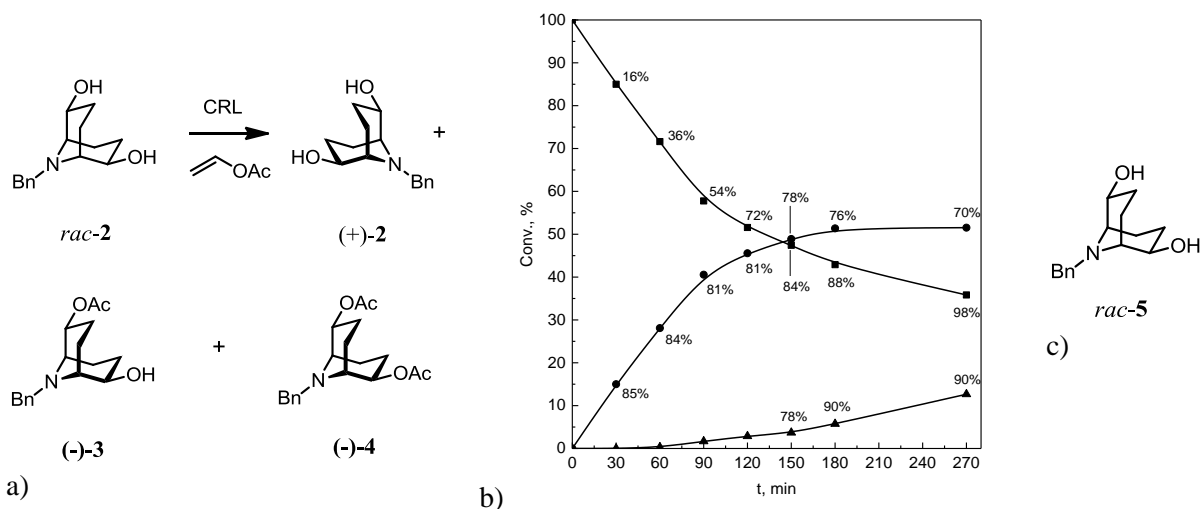
11 pav. a) Dalis ^{13}C BMR spektrų anglies disulfide: laisvo $^{13}C-1$ (apačioje) ir komplekso $^{13}C-1@^{13}C-C_{60}$ (viršuje); b) Dalis kiekybinio ^{13}C BMR spektro $^{13}C-1@^{13}C-C_{60}$ anglies disulfide parodant santykines integralų reikšmes panaudotas santykiui apskaičiuoti $^{13}C-1$.

Molekulinės dinamikos (MD) modeliavimas atskleidė C_{60} molekulės inkluzijos mechanizmą. Kapsulės modelis buvo sukonstruotas per keletą etapų, išlaikant monomerų **A**, **B** ir **C** santykį 4 : 4 : 2 ir šonines grandines pakeičiant metilgrupėmis. Pirmiausia, sukonstruotas ciklinis tetrameras **ABAB**, tuomet du susijungę tetramerai **(ABAB)₂**, kurių atviri galai buvo uždenkti monomeru **C**, taip gaunant galutinį savitvarkį darinį **C(ABAB)₂C**. Kiekviename etape buvo panaudoti silpni apribojimai pagal gautas BMR sąveikas tarp monomerų (7 pav.) ir geometrijos optimizavimas pagal OPLS 2005 jėgų lauką dujų fazėje. Tolesni MD skaičiavimai atlikti su Desmond molekulinės dinamikos rinkiniu. Ankščiau optimizuoto dekamero modelyje metilgrupės pakeistos į labiau atitinkančias 2,4-etoksibenzilgrupes. Laisvo 110 anglies disulfide 9,6 ns MD modeliavimas parodė, kad pradėdant modeliavimą su trimis tirpiklio molekulėmis kapsulės ertmėje, pusiausvyra yra pasiekama per 4,5 ns ir turi aštuonias tirpiklio molekules. Tirpiklio molekulės, kurios nėra van der Waalso kontakte su vidinėmis kapsulės sienelėmis buvo pašalintos ir pridėta C_{60} molekulė kapsulės centre. C_{60} modeliavimo pradžioje yra kapsulės

centre, tačiau pasiekus pusiausvyrą, C₆₀ molekulė yra pasislinkusi arčiau vieno iš monomerų C, o kitame kapsulės poliuje yra dvi CS₂ molekulės. MD modeliavimas parodo, kad toks simetrijos praradimas gali būti dalinis C₆₀ solvatavimas tirpiklio molekulėmis iš vienos pusės kapsulės viduje. C₆₀ judėjimas iš vieno poliaus į kitą yra energetiškai nepalankus. Tam, kad svečiai apsikeistų vietomis, dvi CS₂ molekulės turi pasitraukti iš kapsulės, užleidžiant vietą C₆₀ molekulei, kai tuo pačiu metu kitos dvi CS₂ molekulės užima C₆₀ vietą.

3. 9-benzil-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-2,6-diolio kinetinis enzimatinis enantiomerų atskyrimas

Siekiant gauti heterobicyklinius savitvarkius darinius, buvo reikalingas enantiomeriškai grynas 9-azabicyklo[3.3.1]nonano pirmtakas. Pasirinktas lengvai sintetiškai prieinamas diolis *rac*-**2**.² Literatūroje yra duomenų apie struktūriškai panašių bicyklinių diolių kinetinį atskyrimą panaudojant įvairias lipazes, tarp jų lipazę iš *Candida Rugosa* (CRL) mikroorganizmų.³ *rac*-**5** CRL katalizuojama esterinimo reakcija vinilacetate kambario temperatūroje vyko labai lėtai ir nepasiekė pakankamos konversijos net ir po septynių dienų. *rac*-**2** esterinimas tomis pačiomis sąlygomis vyko gana greitai ir pasiekė apytiksliai 50% konversiją per 2,5 h (12b pav.). Kinetinis tyrimas buvo atliekamas imant mėginius iš reakcijos mišinio kas 30 min. ir nufiltruojant lipazę. Reakcijos konversija buvo nustatyta GC-MS metodu, o enantiomerinis grynumas (ee%) chiraline efektyviaja skysčių chromatografija, prieš tai kolonėlės chromatografijos būdu atskyrus enantiomeriškai praturtintus (+)-**2** ir (-)-**3**.



12 pav. a) CRL katalizuojama esterinimo reakcija; b) Konversija (diolis **2** - ■; monoacetatas **3** - ●; diacetatas **4** - ▲) ir enantiomeriniai pertekliai CRL katalizuojamos esterinimo reakcijos iš 2,0 g *rac*-**2**, 100 ml vinilacetato ir 400 mg CRL 20°C.

Iš gauto grafiko matyti (12b pav.), kad po 90 min nuo reakcijos pradžios reakcija pasiekia 40 % konversiją ir pastebimai sulėtėja. 50% konversija pasiekama po 150 min su vidutinišku enantioselektyvumu: 78% ee reakcijos produkto monoacetato (-)-**3** ir 84%

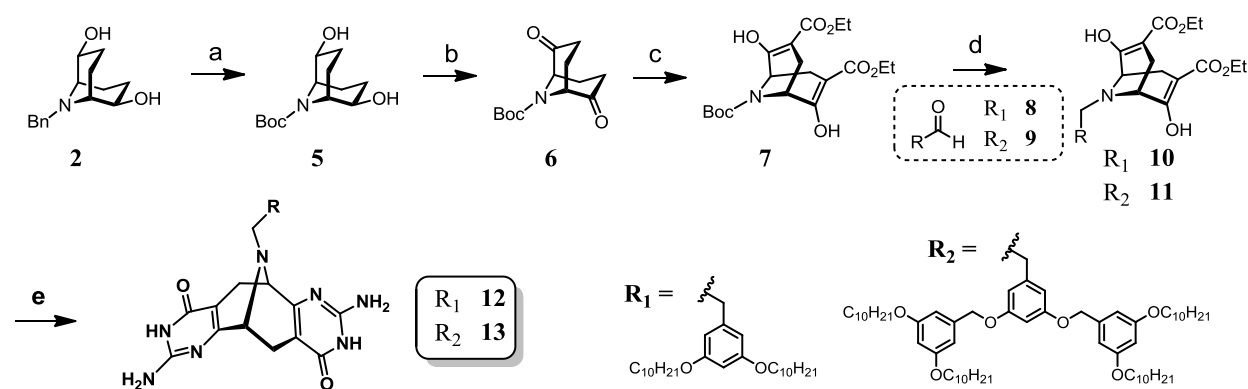
² P. Michel, A. Rassat, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2572-2573;

³ K. Naemura, T. Matsumura, M. Komatsu, Y. Hirose, H. Chikamatsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 3523-3530.

nesureagavusio diolio (+)-**2**. Reakcijai vykstant toliau, monoacetato (-)-**3** ee (%) pradeda mažėti, nes jis virsta diacetatu (-)-**4**. Vykstant reakciją iš 3 g 150 min, buvo gauta apie 700 mg kiekvieno enantiomero. Chromatografiškai atskyrus enantiomeriškai praturtintus produktus (+)-**2** ir (-)-**3**, (-)-**3** buvo suhidrolizuotas į (-)-**2**. Po kristalinimo iš CHCl₃/petrolio eterio mišinio (1 : 1, v/v), abu enantiomerai gauti praktiškai >99 % ee: (-)-**2** 23 % išeiga ir (+)-**2** 27 % išeiga.

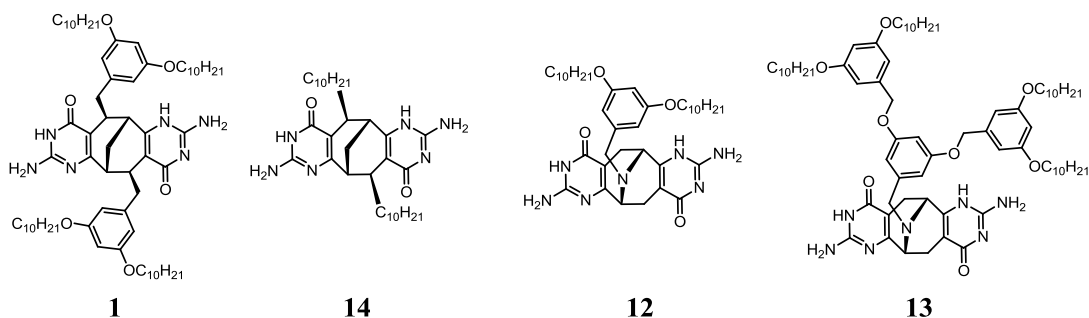
4. Bis-Ic monomerų **12** ir **4** sintezė ir vamzdelinių struktūrų susidarymas

Nauji bis-Ic tipo monomerai **12** ir **13** 9-azabicyklo[3.3.1]nonano pagrindu buvo susintetinti iš enantiomeriškai gryno diolio **2** penkių sintezės pakopų keliu. Monomeras **12** pasižymėjo ribotu tirpumu nepoliniuose tirpikliuose, todėl buvo susintezuotas monomeras **13**, turintis didesnes šonines grandines.



13 pav. Reagentai ir sąlygos: a) (i) H₂/Pd/C, MeOH; (ii) Boc₂O, DCM, TEA, 75%; b) PCC, DCM, kamb. temp., 70-90%; c) (i) LiHMDS, THF, -78°C; (ii) Et(CO)CN, -78°C; (iii) H₂O, 71%; d) TFA, DCM, Aldehidas **8** arba **9**, TEA, DCM, Na(OAc)₃BH, kamb.temp., 81%; e) Guanidino karbonatas, K₂CO₃, EtOH, virinama, 75%.

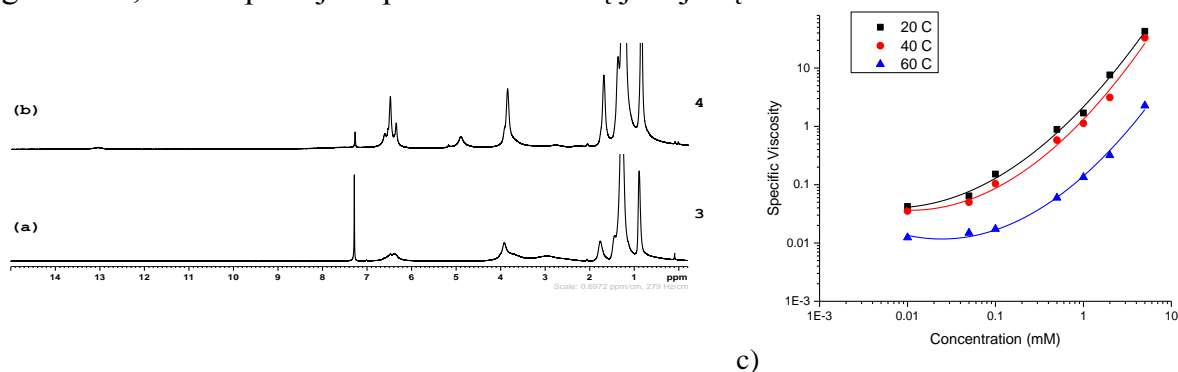
Nauji bis-Ic monomerai **12** ir **13** ir struktūriškai panašus monomeras **14** pasižymi stipria agregacija į polimerinius darinius nepoliniuose tirpikliuose. Palyginus bis-Ic monomeras serijoje (13 pav.), matyti, kad priklausomai nuo šoninių grandinių dyžio ir/ar padėties, bis-Ic monomerų agregacija gali būti baigtinė (**1** CDCl₃ susidarant cikliniams tetramerams) arba polimerinė (**14**, **12** ir **13** CDCl₃ tetramerams jungiantis į vamzdelinius polimerus). Monomero **1** atveju, didelės bis-(3,5-deciloksi)benzil šoninės grandinės 4 ir 8 bicyklo[3.3.1]nonano žiedo padėtyse neleidžia tetramerams priartėti vienas prie kito ir sudaryti ortogonalinių vandenilinių ryšių. Pakeitus grandinės į steriškai mažiau užstojančias decilgrandines, kaip monomero **14** atveju, yra sudaromi inter-tetrameriniai vandeniliniai ryšiai. Monomerų **12** ir **13** atveju, šoninės grandinės užima 9 padėtį 9-azabicyklo[3.3.1]nonano žiede ir taip pat nesukuria sterinių trukčių tetramerams susijungti vandenilniais ryšiais.



13 pav. Bis-1c monomerų molekulinės struktūros.

Monomerai **14**, **12** ir **13** dėl stiprios agregacijos nepoliniuose tirpikliuose sudaro klampus tirpalus aukštesnėse nei 1 mM koncentracijose. Polimerinių struktūrų susidarymas lemia stiprų BMR smailių išplatėjimą (14 pav.). Nors praskiesti **13** tirpalai nėra klampūs, protonų BMR smailės išlieka išplitusios. Šie supramolekuliniai polimerai yra gana stabilios struktūros, net iki 40% DMSO arba kelių lašų trifluoroacto rūgšties reikia norint suardyti polimerinius darinius į monomeras. Kadangi monomerai **14**, **12** ir **13** agreguojasi panašiai, monomeras **13** buvo pasirinktas tolesniems tyrimams dėl geresnio tirpumo.

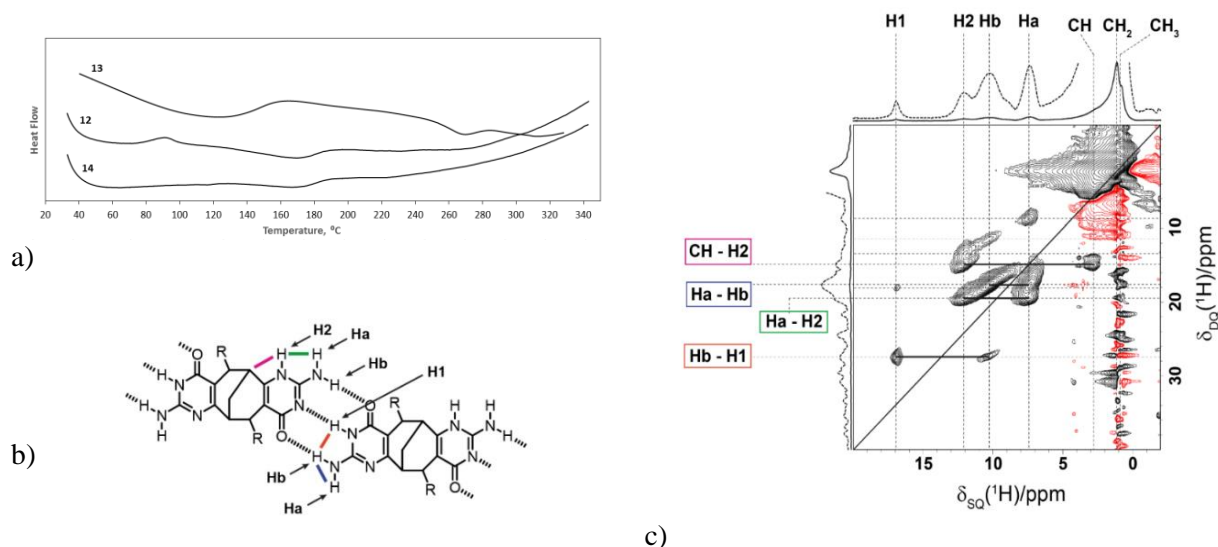
Supramolekulinių polimerų polimerizacijos laipsnis priklauso nuo koncentracijos ir temperatūros. Išmatavus skirtingų koncentracijų monomero **13** tirpalų toluene klampą, nustatyta, kad monomeras **13** turi netiesinį specifinės klamos profilį ir netgi praskiestose koncentracijose (0.1 mM) elgiasi kaip polimeras (14c pav.). Didėjant koncentracijai, vis ilgesnių struktūrų susidarymas lemia tolesnį netiesinį klamos didėjimą. Temperatūros padidėjimas nuo 20 °C iki 40 °C turėjo nedidelį efektą. 60 °C temperatūroje klamos sumažėjimas buvo gana žymus, tačiau išlaikė prieš tai buvusią tendenciją. Priešingai nei enantiomeriškai grynas **13**, *rac*-**13** tirpalai išlieka skysti net iki 20 mM koncentracijoje, nors jų ¹H BMR spektrai yra taip pat išplitę. Toks klamos skirtumas gali būti paaiškintas trumpesnių linijinių oligomerų susidarymu, palyginus su stabiliais vamzdeliniais polimerais susiformuojančiais iš enantiomeriškai grynų monomerų. **13** ir *rac*-**13** klamos palyginimas taip leidžia suprasti, kad šios vamzdelinės struktūros veikia kaip silpni gelatoriai, kurie apriboja tirpiklio molekulių judėjimą vidinėse ertmėse.



14 pav. a) **12** ¹H BMR spektras CDCl₃; b) **13** ¹H BMR spektras CDCl₃; c) **13** eksperimentinė specifinės klamos priklausomybės nuo temperatūros toluene log-log kreivė.

Kadangi struktūriniai tyrimai tirpale buvo neįmanomi dėl didelės tirpalų klamos, diferencinė skenuojančios kalorimetrijos (DSK) ir matavimai patvirtino polimerinę šių junginių struktūrą kietoje formoje. Termogravimetrinė analizė (TGA) parodė, kad nauji bis-1c junginiai yra stabilūs iki maždaug 345°C temperatūros azoto atmosferoje. DSK termogramose stebima amorfiniams supramolekuliniams polimerams kietoje būsenoje būdinga stiklėjimo temperatūra T_g (15a pav.). Ši savybė skiria supramolekulinius

polimerus nuo mažamolekulinių junginių, kurie turi lydymosi ir kristalizacijos terminius virsmus.

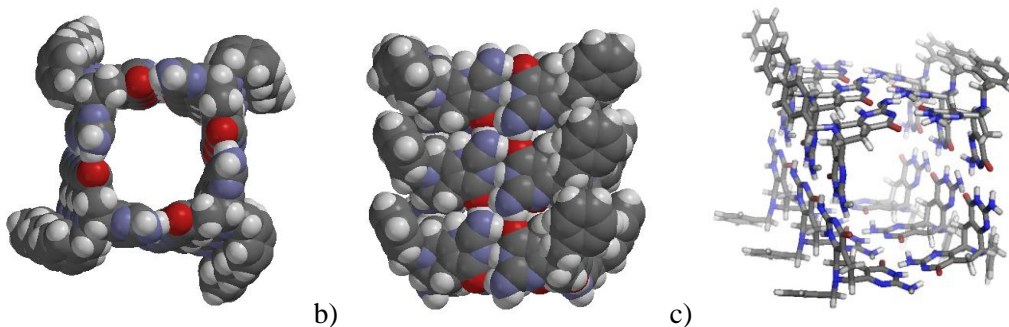


15 pav. a) Normalizuotos monomerų **14**, **12** ir **13** DSK kreivės; b) 3H-ryšys tarp **14** monomerų; c) ^1H – ^1H DQ/SQ MAS spektras su smailių priskyrimo atomams informacija.

^1H – ^1H DQ/SQ MAS matavimas atliktas su monomeru **14** parodė NH protonų, kurie patiria dipolio-dipolio sąveikas, t. y. yra vienas nuo kito nutolę mažiau nei 3,5 Å. 15b paveiksle pateiktame spektre matyti 4 tipų NH protonai. Toks skirtingose magnetinėse aplinkose esančių NH protonų skaičius patvirtina dviejų tautomerų egzistavimą. Smailės ties 7,5 m.d. ir 10 m.d. yra priskiriamos aminogrupės protonams Ha ir Hb, kurie turi labai stiprias tarpusavio sąveikas. Smailė ties 12 m.d. yra priskiriama protonui H2 dėl matomų sąveikų su alifatiniais protonais. Nepaisant to, kad šis protonas nedalyvauja vandenilinio ryšio sudaryme, jo cheminis poslinkis yra gana aukštas. Panašus rezultatas buvo gautas kietos fazės BMR analizuojant izocitosiną – 12,7 ppm.⁴ Todėl galima teigti, kad toks cheminis poslinkis yra būdingas šiai izocitozino žiedo pozicijai ir nėra įtakotas vandenilinio ryšio. Aiškiai matomos protonų H1 ir Hb sąveikos, bei H2 ir Ha sąveikos patvirtina trilinko vandenilinio ryšio egzistavimą. Nors sąveikos tarp tetramerų nebuvo gautos tiesiogiai ^1H – ^1H DQ/SQ MAS matavimu, vienareikšmiškai identifikuotas tetramerų susidarymas tautoleptinės agregacijos būdu, kurios pasekoje sudaroma galimybė ortogonaliniams inter-tetrameriniams vandeniliniams ryšiams.

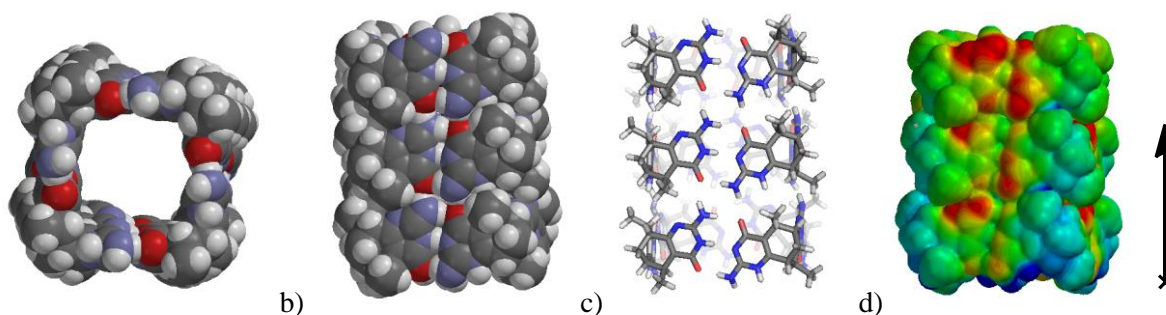
Molekulinis modeliavimas atskleidė, kad tetramerai iš tiesų sudaro labai tvarkingos struktūros vamzdelines struktūras (16 ir 17 pav.). Monomerų molekuliniai modeliai buvo minimizuoti B3LYP metodu panaudojant bazinį parametrų rinkinį 6-31G*. Iš šių monomerų sukonstruoti tetramerai ir susijungę tetramerai buvo minimizuoti molekulinės mechanikos (MM) metodu. Aštuoni vandeniliniai ryšiai jungia gretimus tetramerus. Pastebėta, kad minimizavus energiją MM, apskaičiuota bendroji energija mažėja prijungus papildomą tetramerą.

⁴ M. Dračinský, P. Jansa, K. Ahonen, M. Buděšinský, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 1544-1551.



16 pav. Molekuliniai vamzdelinių struktūrų, sudarytų iš monomerų **12** ir **13** modeliai. a) Vaizdas iš viršaus; b) Vaizdas iš šono; c) Vaizdas iš perspektyvos. $\text{OC}_{10}\text{H}_{21}$ grandinės **12** ir $(\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OC}_{10}\text{H}_{21})_2)_2$ grandinės pakeistos benzilgrupe.

17d paveiksle elektrostatiame potenciniame paviršiaus žemėlapyje raudona spalva pažymėti aukšto elektronų tankio van der Waals paviršiai, mėlyna spalva – žemo elektronų tankio regionai. Elektrostatinis potencinis žemėlapis atkleidė, kad priešingos tetramero pusės, prieinamos vandenilinio ryšio sudarymui, turi skirtingą krūvio pasiskirstymą, susidarantį dėl skirtingų tautomerinių formų. Tetrameruose monomerai yra susijungę tokia tvarka, kad visi *IH* protonai atsiduria vienoje tetramero pusėje – ruožas turi žemą elektronų tankį. Priešingoje tetramero pusėje ši pozicija yra neprotonizuota ir todėl turi elektronų perteklių. Toks krūvio pasiskirstymas lemia dipolio momento išilgai vamzdelio susidarymą, kuris teigiamai įtakoja tetramerų agregaciją.



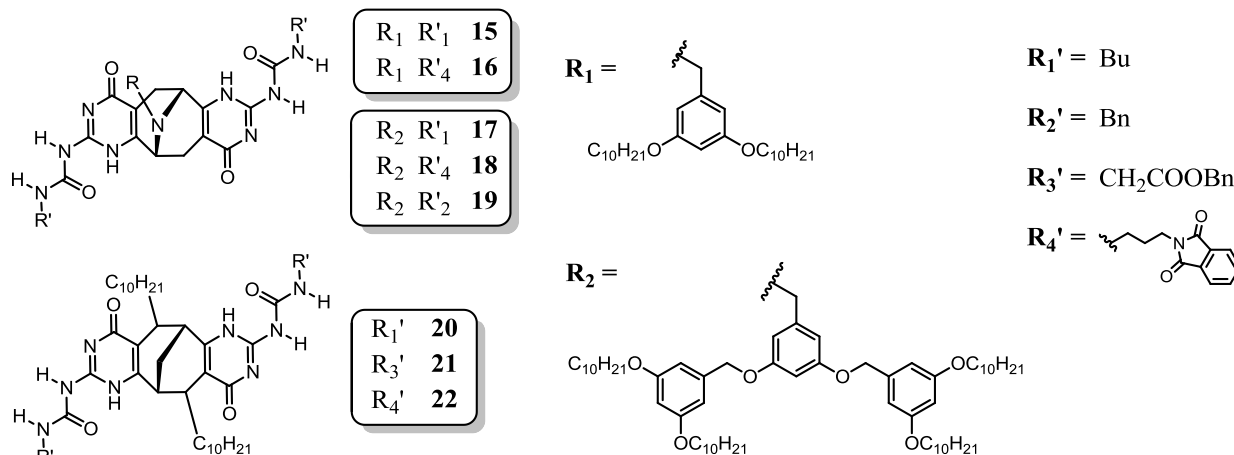
17 pav. Molekuliniai vamzdelinių struktūrų, sudarytų iš monomerų **14** modeliai. a) Vaizdas iš viršaus; b) Vaizdas iš šono; c) Vaizdas iš šono (lazdelių tipo modelis); d) Elektrostatinis potencinis paviršiaus žemėlapis ir dipolio momentas. $\text{C}_{10}\text{H}_{21}$ grandinės pakeistos metil grupėmis.

Nors spręsti apie supramolekulinę struktūrą kietoje būsenoje iš struktūros, nustatytos tirpale, reikėtų atsargiai, gauti diferencinės skenuojančios kalorimetrijos ir kietos fazės BMR duomenys paremia hipotezę apie polimerinių vamzdelinių darinių susidarymą kietoje būsenoje. Monomerų **14**, **12** ir **13** atveju, esant faktoriams, kurie turi teigiamą efektą agregacijai, t. y. nelanksti monomerų struktūra, geras formos ir dydžio atitikimas, teigiama chelatinė kooperacija, vandenilinių ryšių grupių komplementarumas, sterinių trukdžių nebuvimas bei dipolio momentas, byloja apie tikėtiną vamzdelinių struktūrų iš aprašytų bis-1c monomerų **14**, **12** ir **13** susidarymą kietoje būsenoje.

5. Ciklinės struktūros sudarytos iš bis-UPy monomerų

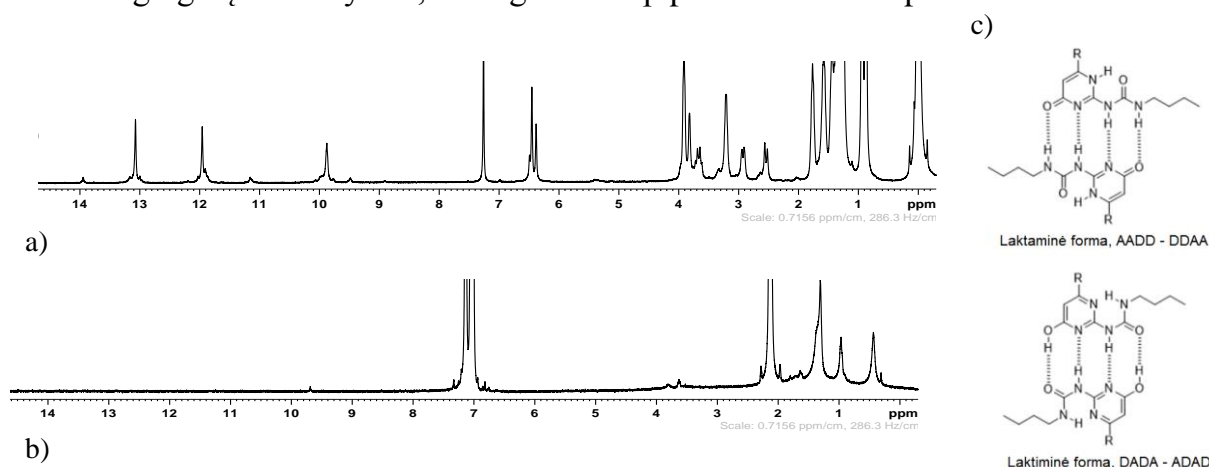
Nauji baigtiniai cikliniai dariniai galėtų būti susintetinti modifikuojant bis-1c darinius **12**, **13** ir **14** įvedus karbamido pakaitus. Susintetinti nauji bis-UPy monomerai **15**, **16**, **17**, **18**

ir **19** 9-azabicyklo[3.3.1]nonano pagrindu ir bis-UPy monomerai **20**, **21** ir **22** bicyklo[3.3.1]nonano pagrindu (18 pav). Šie monomerai, remiantis molekuliniais modeliais, turėtų sudaryti labai stabilius ciklinius darinius dėl ypač stiprių DDAA-AADD keturgubų vandenilinių ryšių (19 pav., c).



18 pav. Susintezuotų bis-UPy junginių struktūros.

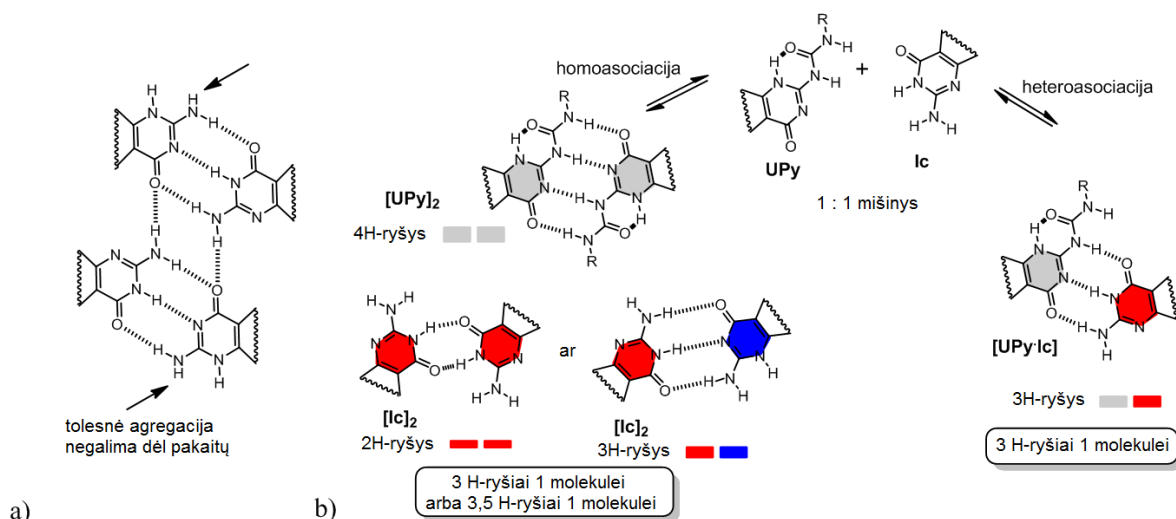
Iš junginių **15**, **16**, **17**, **18** ir **19** ^1H BMR spektrų matyti, kad chloroforme kartu su pagrindinių ciklinių tetramerinių darinių smailėmis egzistuoja mažo intensyvumo smailės, kurios priklauso enolinės formos agregatams (19a pav.). Toluene šie monomerai agregavosi į nenustatytos struktūros polimerinius darinius bei sudarė gelius (19b pav.). Kokios tiksliai nekovalentinės sąveikos lemia tokią agregaciją, šiuo metu nėra iširta, tačiau akivaizdu, kad tai yra ypač nepolinės terpės bei sterinių struktūrų dėl šoninių grandinių nebuvimo rezultatas. Kadangi panaudojant bis-UPy monomeras 9-azabicyklo[3.3.1]nonano pagrindu nepavyko gauti diskretiškų vienos rūšies agregatų, buvo susintetinti bis-UPy dariniai monomero **14** pagrindu, kurie turi decilgrandines ir tikėtina, kad jų sukuriama steriniai trukdžiai leis išlaikyti tetramerines struktūras. Iš tiesų, monomerai **20**, **21** ir **22** CDCl_3 agregavosi į tetramerus, o toluene buvo stebimas enolinės formos agregatų susidarymas, analogiškai kaip pavaizduota 19a pav.



19 pav. Representuojantys bis-UPy monomerų susintetintų iš **12** ir **13** ^1H BMR spektrai. a) Chloroforme – stebimi nedideli enolinės formos agregatų kiekiai; b) Toluene – nenustatytos polimerinės struktūros.

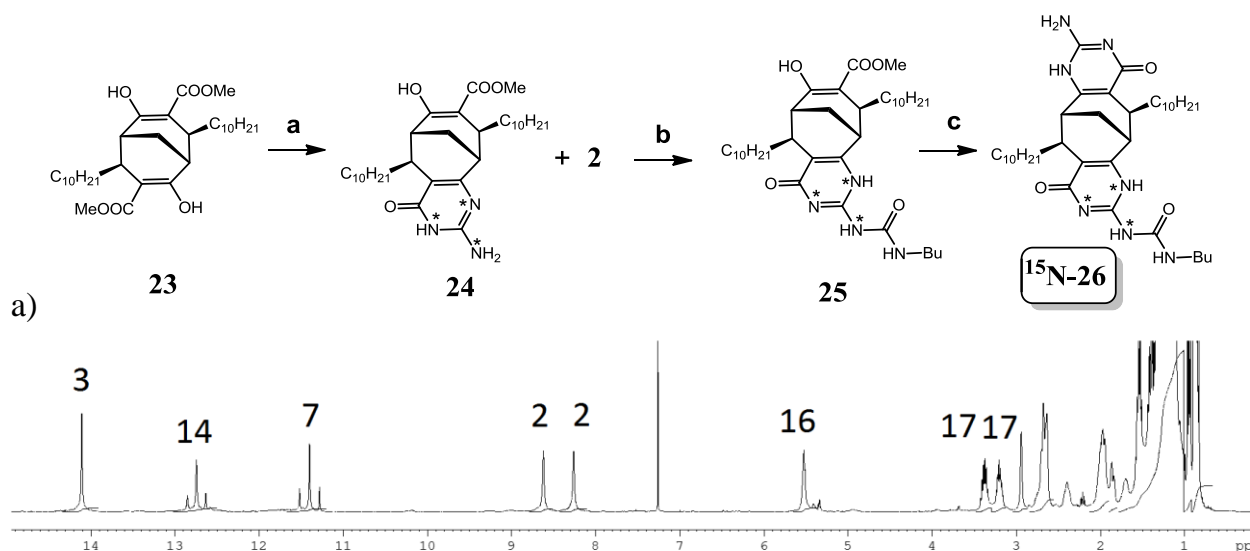
6. Ic-UPy monomero dizainas ir oktamerinio vamzdelio susiformavimas

Žinant, kad ortogonalūs vandeniliniai ryšiai tarp bis-Ic tipo tetramerų lemia vamzdelinių struktūrų susidarymą, buvo įdomu susintetinti trumpą vamzdelinį darinį, kuriame skleidimasis 1D kryptimi būtų apribotas (20a pav.). Tokia baigtinė ciklinių tetramerų savitvarka galima panaudojus asimetrinį bis-UPy monomerą, kuriame UPy grupė nebegali sudaryti ortogonalinių vandenilinių ryšių. Iš literatūros duomenų yra žinoma, kad jeigu sistemoje bendras sudaromų vandenilinių ryšių skaičius yra didesnis, heteroasociacija dominuos, net jeigu ir homoasociacijos procesas turi didesnę pusiausvyros konstantą, nei heteroasociacijos procesas. Ic ir UPy grupėms sąveikauti yra įmanomi du keliai: heteroasociacija susidarant 3H vandeniliniams ryšiams tarp Ic-UPy arba homoasociacija susidarant 4H vandeniliniams ryšiams tarp UPy-UPy ir 2H arba 3H ryšiams tarp Ic-Ic grupių. Paprasčiausioje situacijoje, kai sudaromi tik intra-tetrameriniai vandeniliniai ryšiai (20b pav.) homoasociacija galėtų susidaryti dėl didesnio vandenilinių ryšių skaičiaus galutinėje struktūroje. Tačiau susidarant ortogonaliniams vandeniliniams ryšiams tarp Ic grupių, didesnis ryšių kiekis susidarys dėl heteroasociacijos, t.y. susiformuos oktamerinis darinys.



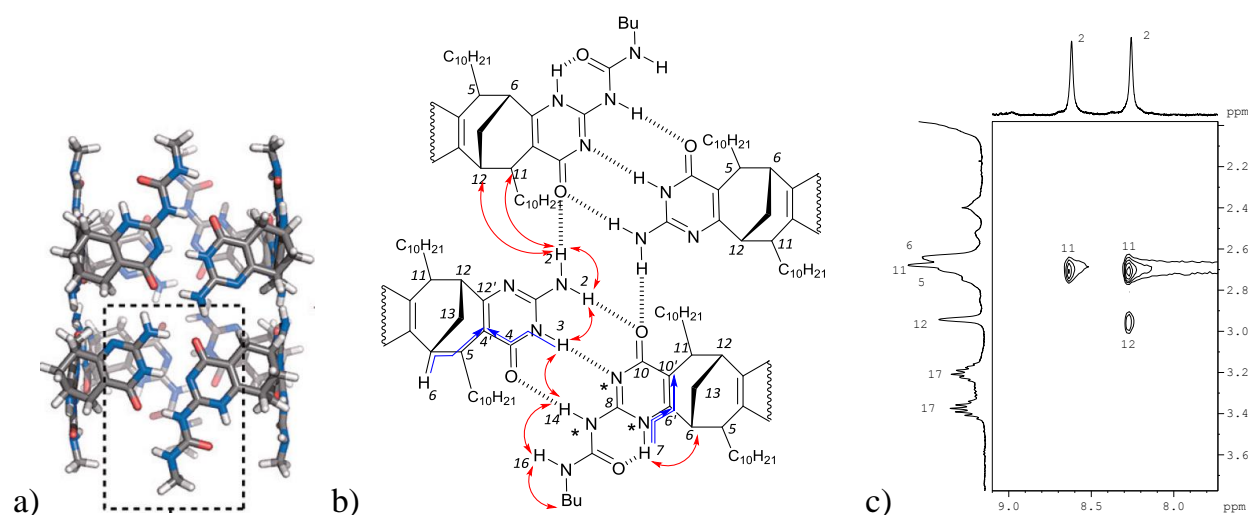
20 pav. a) Ortogonalūs vandeniliniai ryšiai, lemiantys tetramerų sudarytų iš bis-Ic tipo monomerų susijungimą; b) Skirtingos asociacijos galimos tarp Ic ir UPy vandenilinių ryšių grupių.

Siekiant gauti daugiau struktūrinės informacijos iš BMR analizių, buvo susintetintas ¹⁵N izotopu žymėtas Ic-UPy monomeras ¹⁵N-26 kaip parodyta 21a paveiksle. Protonų spektre galima lengvai identifikuoti NH protonų smailes, priklausančias UPy moduliui: tripletai ties 12,9 m.d. ir 11,8 m.d., kurie priskiriami protonams 14 ir 7 (21b pav.). Smailė ties 5,56 m.d. priskiriama urėjos NH protonui 16, kuris COSY spektre turi sąveikas su butilpakaito metileno protonais 17. Cheminis poslinkis aukštuose laukuose rodo, kad protonas 16 nedalyvauja vandeniliniame ryšyje, todėl stebima Ic-UPy heteroasociacija. Du Ic žiedo aminogrupės protonai 2 sąlygoja atskiras smailes ties 8.7 m.d. and 8.3 m.d., tai rodo, kad jie abu dalyvauja vandeniliniuose ryšiuose: protonas ties 8.7 m.d. įeina į trilinką ryšį, protonas ties 8.3 m.d. sudaro ortogonalinius vandenilinius ryšius (22b pav.). ROESY spektre NH₂ grupės protonai turi sąveikas su protonais 11 ir 12, kurie yra per toli, kad sąlygotų Overhauzerio efekto koreliacines smailes tame pačiame monomere, todėl yra priskiriamos inter-tetramerinėms sąveikoms.



b)

21 pav. a) Ic-UPy monomero sintezė. Vieno iš trijų guanidino azoto atomų žymėjimas ^{15}N izotopu yra 99%. Reagentai ir sąlygos: (a) 2 eq. ^{15}N -Guanidino karbonatas, MeOH, 100°C ; (b) 1 eq. BuNCO, py; (c) Guanidino hidrokloridas, KOBu^t, MeOH, 100°C ; b) ^{15}N -**26**s ^1H BMR spektras CDCl_3 .



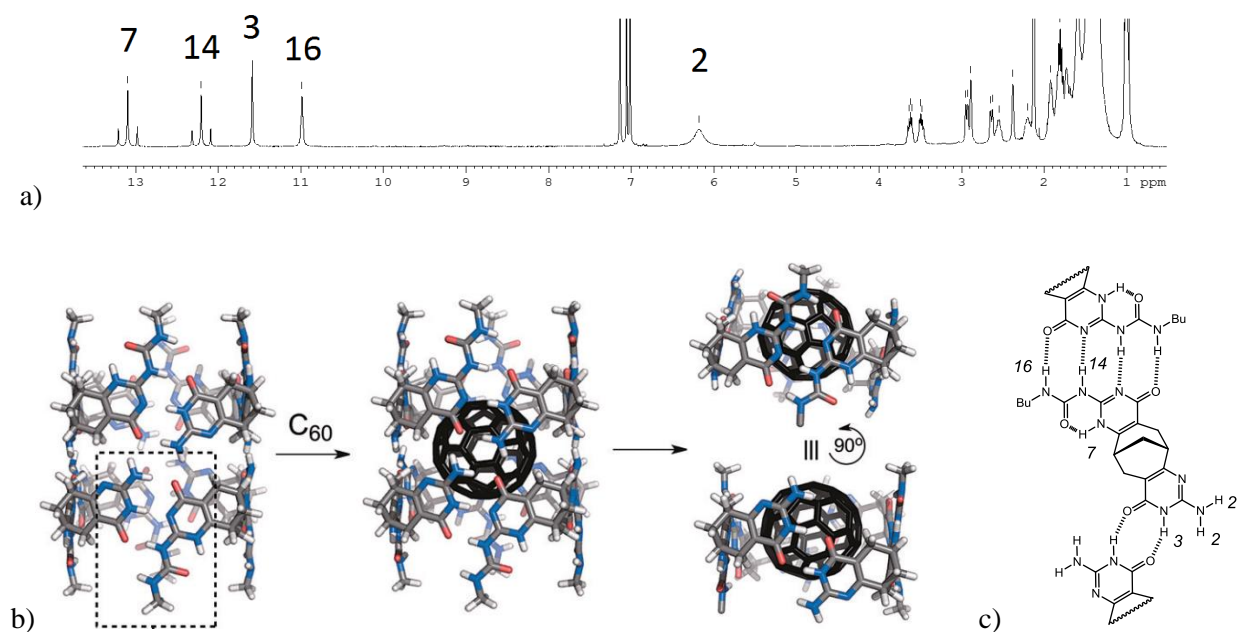
22 pav. a) **5₈** molekulinis modelis; b) Vandeniinių ryšių išsidėstymas ir BMR sąveikos: raudonos rodyklės – ROESY sąveikos, mėlynos rodyklės – ^1H - ^{13}C HMBC koreliacijos; c) Dalis ROESY spektro parodant aminogrupės 2 sąveikas.

Molekulinis modelis, atitinkantis visas BMR sąveikas, parodytas 22 pav. Matyti, kad du dėl Ic-UPy heteroasociacijos susiformavę tetramerai jungiasi ortogonaliais vandeniiniais ryšiais per Ic modulio aminogrupes. Ic-UPy monomeras **26** sudaro aprašytos topologijos oktamerinį vamzdelį **26₈** ir kituose nepoliniuose tirpikliuose, pvz. toluene ir 1,2-dichlorobenzene.

7. Kompleksacijos sukeltas supramolekulinis persigrupavimas

Iš ankstesnių tyrimų buvo žinoma, kad savitvarkiai dariniai iš panašios struktūros monomerų turi tinkamo dydžio ertmę C_{60} kompleksavimui. Oktamerinis vamzdelis **26₈**

pasirodė esantis ne tik geras šeimininkas C_{60} svečiui, bet ir reaktyvus kompleksacijai, kuri sukelia supramolekulinį persigrupavimą. Naujojo darinio 1H BMR smailių rinkinys yra supaprastėjęs: stebimos 4 smailės žemesniųjų magnetinių laukų ruože ir vienas NH_2 signalas ties 6,2 m.d., kuris rodo kad Ic žiedo aminogrupė nedalyvauja vandeniliniame ryšyje. Išanalizavus kitus BMR duomenis nustatyta, kad Ic žiedas yra $3H$ tautomerinėje formoje ir yra susijungęs per dvilinką vandenilinį ryšį su kita Ic grupe, t.y. homoasociacija. UPy-UPy keturgubo vandenilinio ryšio susidarymą rodo urėjos NH protono cheminis poslinkis, kuris pasislinko iš 5,5 m.d. į 11,0 m.d.



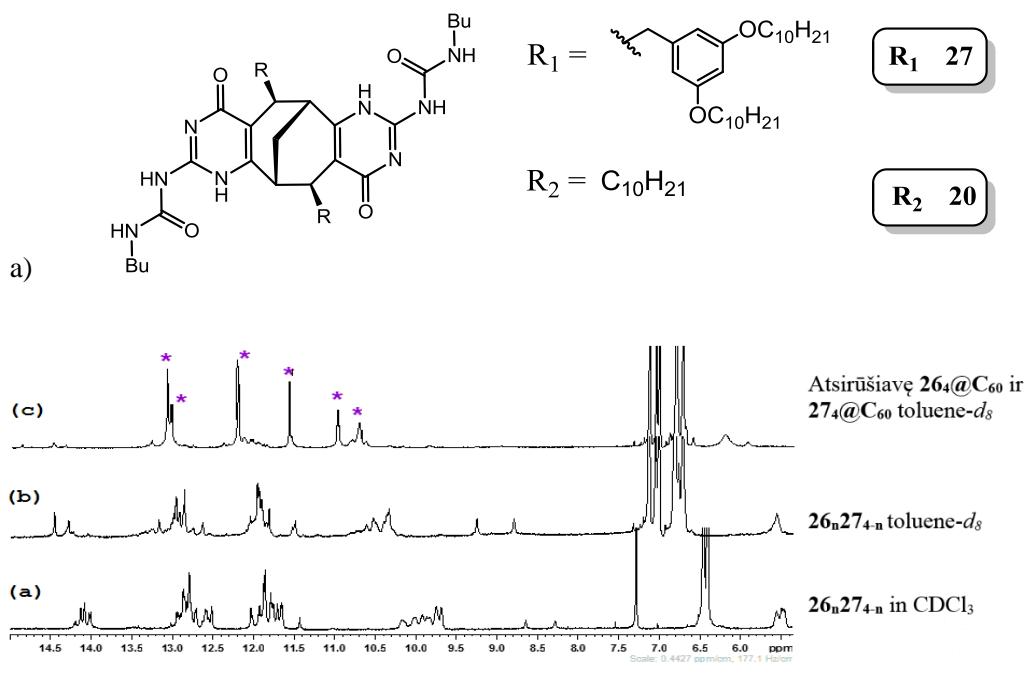
23 pav. a) ^{15}N - $264@C_{60}$ 1H BMR spektras toluene- d_8 ; b) Molekulinis modelis C_{60} inkluzijos modelis, parodantis tarpinį kompleksą $268@C_{60}$ ir galutinį kompleksą $264@C_{60}$; c) Vandenilinės ryšiai Ic-Ic ir UPy-UPy.

C_{60} kompleksacija ir persigrupavimas vyksta gana lėtai per tarpinį darinį – kompleksuotą oktamerą $268@C_{60}$ (23b pav.). Kaip matyti iš 1H BMR spektro, esant žemai C_{60} koncentracijai, tarpinio darinio NH signalų resonansų rinkinys yra panašus į pradinio oktamerio 268 , tik yra pasislinkęs. Be to, DOSY spektras parodė, kad tarpinis darinys yra tokio paties dydžio, kaip ir pradinis oktameras. C_{70} kompleksacija vyko analogiškai.

8. Sistemos saviatranka esant struktūriškai panašių monomerų

Sistemos $268/264@C_{60}$ integralumas buvo ištirtas saviatrankos eksperimentuose esant bis-UPy dariniams **20** ir **27**. Situacijos, kai supramolekulinės sistemos komponentai geba atpažinti savo partnerius kitų komplementarių komponentų mišinyje, turi ypač daug potencialo vystant sintetines funkcines sistemas. Sumaišius **268** ir **204** arba **274** ekvivalentiniais kiekiais $CDCl_3$, 1H BMR spektruose buvo stebimas pilnas monomerų susimaišymas, t.y. pradinio oktamerio išnykimas ir ciklinių tetramerinių heteroagregatų 26_n20_{4-n} arba 26_n27_{4-n} susidarymas, kurie išlieka pridėjus svečio C_{60} . Toluene buvo stebima priešinga situacija: **268** ir **274** yra nelinkę keistis monomerais ir egzistuoja kaip homoagregatai, tik maža dalis monomerų sudarė heteroagregatus. **268** ir **204** toluene sudarė statistinį mišinį, dėl galimai per mažų struktūrinių skirtumų. **26** ir **27** saviatrankos

ypatamai chloroforme ir toluene buvo panaudoti saviatpažinimo procesuose. Chloroforme suformavus heteroagregatus 26_n27_{4-n} (24 pav., b (a)) ir pakeitus tirpiklį į tolueną, kinetiškai sustabdyti heteroagregatai 26_n27_{4-n} išlieka (24 pav., b (b)), nors įprastai šiame tirpiklyje jie nesusiformuoja. Pridėjus svečio C_{60} , indukuojamas monomerų saviatpažinimas, kurio pasekoje susidaro kompleksuoti homoagregatai $26_4@C_{60}$ ir $27_4@C_{60}$ (24 pav., b (c)).



24 pav. a) Bis-UPy junginiai panaudoti savitvarkos eksperimentams su 26_8 ; b) Savitvarkos eksperimentų seka: (a) heteroagregatų 26_n27_{4-n} suformavimas $CDCl_3$; (b) heteroagregatų 26_n27_{4-n} perkėlimas į tolueną- d_8 , (c) C_{60} kompleksacijos sukelta saviatranka į homoagregatus $26_4@C_{60}$ ir $27_4@C_{60}$.

Išvados

1. Nustatyta sudėtingos kapsulės, susidarancios iš dešimties bis-izocitozino monomerų dėl vandenilinių ryšių anglies disulfide, savitvarkė struktūra. Tokią savitvarką nulemia tirpiklio sukeltos izocitozino žiedo tautomerizacijos, t.y heteroleptinės agregacijos būdu, kai tuo pačiu metu susidaro trilinki ir dvilinki vandeniliniai ryšiai atitinkamai tarp *1H-3H* ir *3H-3H* taumerinių izocitozino formų. Supramolekulinė struktūra buvo vienareikšmiškai nustatyta panaudojant įvairius BMR metodus, tarp jų susintetinus ^{15}N ir ^{13}C izotopais žymėtus monomeras.
2. Didelių dimensijų vidinė kapsulės ertmė buvo panaudota C_{60} molekulės įterpimui. BMR matavimais nustatytas monomero-svečio santykis 10:1. Molekulinės dinamikos simuliacijų pagalba pasiūlyta asimetrinė šio šeimininko-svečio komplekso struktūra, kai C_{60} užima vieną iš polių pailgos formos kapsulės viduje.
3. Optimizuotos sąlygos 9-benzil-9-azabiciklo[3.3.1]nonan-2,6-diolio kinetiniam enantiomerų atskyrimui panaudojant lipazę iš *Candida Rugosa* mikroorganizmų. Šiuo metodu gauti abu enantiomerai kiekiais, siekiančiais beveik 1 g ir kiekvieno enantiomero didesne nei 23% išeiga.
4. Susintetinti nauji enantiomeriškai grynai bis-izocitozino monomerai 9-azabiciklo[3.3.1]nonano pagrindu ir ištirta jų savitvarka CDCl_3 ir toluene-*d*₈. Šie ir struktūriškai panašūs sintonas biciklo[3.3.1]nonano pagrindu sudaro vamzdelines polimerines struktūras, palaikomas inter-tetramerinių vandenilinių ryšių, kurie susidaro po tautoleptinės agregacijos į ciklinius tetramerus.
5. Susintetinta eilė naujų bis-ureidopirimidinono monomerų biciklo[3.3.1]nonano ir 9-azabiciklo[3.3.1]nonano pagrindu ir ištirta jų savitvarka. Nustatyta, kad chloroforme visi šie monomerai agreguojasi į ciklinius tetramerus, o monomerai 9-azabiciklo[3.3.1]pagrindu maža dalimi egzistuoja enolinėje formoje, kuri taip pat sudaro agregatus. Toluene šie monomerai sudaro nežinomos struktūros polimerinius agregatus. Nors ir nenustatyta, kokios nekovalentinės sąveikos sukelia šį netikėtą polimerinių darinių susiformavimą, akivaizdu, kad tai yra solvofobinė tirpiklio įtaka ir sterinių trukdžių dėl šoninių grandinių nebuvimas.
6. Sukurta baigtinė savitvarkė vamzdelinė struktūra, susidaranti iš aštuonių identiškų C_7 simetrijos monomerų, turinčių izocitozino ir ureidopirimidinono vandenilinių ryšių modulius. Naujas vandenilinių ryšių modulis, kuris yra heteroasociacijos dėl 3H vandenilinio ryšio tarp izocitozino ir ureidopirimidinono grupių rezultatas, įgalina dviejų tetramerų agregaciją. Susintetinus analogiškos struktūros sintonus, turinčius kitokias šonines grandines ir urėjos pakaitus, parodyta, kad subtilus balansas monomero struktūroje yra privalomas, kad susidarytų aprašytas oktamerinis vamzdelis.
7. Nustatyta, kad oktamerinis vamzdelis yra jautrus C_{60} ir C_{70} svečių kompleksacijai, kuri sukelia supramolekulinį persigrupavimą į tetramerinius darinius. Kompleksacija vyksta per trumpai gyvuojantį tarpinį oktamero ir svečio kompleksą $5_8@C_{60}$, kuris palaipsniui virsta į ciklinio tetramero kompleksą $26_4@C_{60}$. Po persigrupavimo tetramerinis darinys susidaro dėl izocitozino-izocitozino ir ureidopirimidinono - ureidopirimidinono grupių homoasociacijos.
8. Oktamerinio darinio 26_8 saviatpažinimo ir svečio sukulto persigrupavimo integralumas buvo išbandytas su struktūriškai panašiais bis-ureidopirimidinono

monomerais **20₄** ir **27₄**. Šios dvi situacijos buvo panaudotos kinetiškai sustabdytų heteroagregatų toluene saviatrankai indukuoti: suformavus heteroagregatus **26_n27₄** chloroforme, tirpiklis buvo pakeistas į tolueną, kuriame šie heteroagregatai išlieka stabilūs, nors įprastai šiame tirpiklyje jie nesusidaro. Pridėjus svečio C₆₀, iššaukiama monomerų saviatranka į homoagregatus **26₄@C₆₀** ir **27₄@C₆₀**.

Publikacijos disertacijos tema:

1. Vidmantas Bieliūnas, Dovilė Račkauskaitė, Edvinas Orentas, and Sigitas Stončius, Synthesis, Enantiomer Separation, and Absolute Configuration of 2,6-Oxygenated 9-Azabicyclo[3.3.1]nonanes, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78 (11), 5339–5348;
2. Dovilė Račkauskaitė, Karl-Erik Bergquist, Qixun Shi, Anders Sundin, Eugenijus Butkus, Kenneth Wärnmark and Edvinas Orentas, A Remarkably Complex Supramolecular Hydrogen-Bonded Decameric Capsule Formed from an Enantiopure C₂-Symmetric Monomer by Solvent-Responsive Aggregation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137 (33), 10536–10546;
3. Dovilė Račkauskaitė, Rokas Gegevičius, Yutaka Matsuo, Kenneth Wärnmark, and Edvinas Orentas, An Enantiopure Hydrogen-Bonded Octameric Tube: Self-Sorting and Guest-Induced Rearrangement, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 208–212.

Konferencijų medžiaga:

1. Račkauskaitė D., Bieliūnas V., Stončius S., Orentas E., *Candida Rugosa* Lipase-catalyzed Kinetic Resolution of 2.6-deoxygenated 9-azabicyclo[3.3.1]nonanes; Konferencija „Lietuvos mokslas ir pramonė“, sekcija „Organinė Chemija“, 2013 m. balandžio 24 d., KTU, Kaunas, Konferencijos pranešimų medžiaga, p. 57;
2. Račkauskaitė D., Bieliūnas V., Stončius S., Orentas E., Construction of a highly stable tubular hydrogen bonded oligomer, 29-asis chemikų žiemos susitikimas, 2014 m. sausio 9 – 12 d., Lilehameris, Norvegija, Book of Abstracts, p.91;
3. Račkauskaitė D., Elucidation of the structure and the hydrogen bond pattern of cyclic self-assembled pentamer; 27-asis chemikų žiemos susitikimas, 2012 m. sausio 12 – 15 d., Lilehameris, Norvegija, Book of Abstracts, p.44.

Padėka

Atlikti moksliniai tyrimai buvo finansuojami pagal visuotinės dotacijos priemonę VP1-3.1-SMM-07-K-03-007. Taip pat dėkoju Lietuvos Mokslo Tarybai už paramą doktorantūros stažuotėms pagal projektą VP1-3.1-ŠMM-01-V-02-003.

Hydrogen bonded cavity and polymeric nanotubular assemblies from small bicyclic monomers

Summary

In this work strategies that allow control of supramolecular outcome of monomers containing bicyclic framework fused with isocytosine and/or ureidopyrimidinone motifs are discussed. In search of functional supramolecular cavities and tubular objects bicyclo[3.3.1]nonane and 9-azabicyclo[3.3.1]nonane framework was utilized as the shaping unit that imparts the monomeric unit L shape. The multicomponent hydrogen bonded assemblies presented here are interesting examples that are constructed from a single small ditopic monomer capable of adopting two tautomeric forms and hence participating in several different binding modes (*vice versa*). The control over aggregation is attained by changing the size of the side chains and by attaching carbamide substituents at the isocytosine end.

Formation of a complex H-bonded decameric capsule assembled from a rigid bis-isocytosine monomer **1** in carbon disulfide is presented. The assembly is driven by solvent induced tautomerization of the isocytosine motif, i.e. heteroleptic aggregation, and simultaneous establishment of 3H- and 2H-bonding modes between the monomers. The supramolecular structure was unambiguously elucidated using modern NMR techniques. In addition, ¹⁵N and ¹³C isotope labelling of the bis-Ic monomer was utilized for more specific NMR experiments to aid full characterization of the self-assembled capsule **1₁₀**. The large cavity of the decameric capsule **1₁₀** was utilized for guest C₆₀ inclusion. Molecular dynamic simulations proposed host-guest structure and provided with good insight into inclusion event.

Kinetic enzymatic enantiomer resolution of 9-benzyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonane-2,6-diol enabling access to gram quantities of both enantiomers was developed. Two new bis-isocytosine monomers **12** and **13** based on 9-azabicyclo[3.3.1]nonane were synthesized. Their aggregation together with bis-Ic monomer **14** into nanotubular structures was investigated. Tubular assemblies are held together by orthogonal inter-tetramer H-bonding motif which is established after tautoleptic aggregation into tetrameric rings. From bis-isocytosine monomers **12**, **13** and **14** new bis-ureidopyrimidinone monomers were synthesized and their aggregation in nonpolar solvents investigated. In CDCl₃ this type monomers were found to assemble into tetramers as the main species accompanied by lactim form aggregates. In toluene unexpected aggregation into polymeric structures were observed which is the outcome of solvophobic effects and absence of steric crowding near the H-bonding sites.

Self-assembled organic nanotube composed of eight identical monomers that incorporates isocytosine and ureidopyrimidinone motifs in one molecule was designed. New isocytosine – ureidopyrimidinone H-bonding interface which originates after 3H-bonding hetero-association enables directional assembly of the two tetramers via orthogonal H-bonds, similar as in the case of tubular structures from bis-isocytosine monomers. It was demonstrated, that delicate balance in molecular structure, i.e. butyl urea substitution and decyl solubilizing side chains, are prerequisite for high integrity assembly into octameric tube. The octameric tube was found to be guest responsive and to undergo extreme structural switch upon inclusion of C₆₀ and C₇₀ guests. The complexation events occur through short lived intermediate complexed octamer species, which subsequently

undergoes rearrangement into cyclic tetramer. After rearrangement binding fashion is switched to homo-association of ureidopyrimidinone - ureidopyrimidinone and isocytosine - isocytosine motifs. Self-recognition fidelity and guest induced switch of the novel isocytosine – ureidopyrimidinone monomer was tested in the presence of structurally similar bis- ureidopyrimidinone monomer. In CDCl_3 fully scrambled heteroaggregates are obtained, which can be transferred to toluene solution and forced to demix upon C_{60} complexation.

General design principles for different topology assemblies (tetrameric rings, tubular polymers and short octameric tube) utilizing rigid bis-isocytosine, bis-ureidopyrimidinone and isocytosine - ureidopyrimidinone monomers are revealed.

Dovilės Anderson gyvenimo aprašymas

2005 m. baigė Trakų Vytauto Didžiojo gimnaziją

2005 – 2009 m. bakalauro studijos VU Chemijos fakultete

2009 – 2011 m. magistro studijos VU Chemijos fakultete

2011 – 2015 m. doktorantūros studijos VU Chemijos fakulteto Organinės chemijos katedroje

2011 gegužė – 2015 birželis dirbo jaunesniąja mokslo darbuotoja Vilniaus Universitete Chemijos Fakultete

2012 m. (3 mėn.) ir 2013 m. (3 mėn.) stažavosi Lundo Universitete, Švedija. Mokslinis vadovas prof. Kenneth Wärnmark.

Nuo 2015 gruodžio dirba analitikės pareigose biotechnologinės farmacijos centre UAB „Biotechpharma“ mokslinės ir eksperimentinės plėtros skyriuje.