

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

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

д.х.н. доцент Рябухін С.В.

Протокол №\_\_\_\_ засідання кафедри

від “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2022 р.

**МОЛЕКУЛЯРНІ МОТОРИ НА ОСНОВІ АМІДНОГО ЗВ'ЯЗКУ**

Випускна кваліфікаційна робота бакалавра

студента спеціальності 102 «Хімія»

ОП «Хімія (високі технології)»

**Вострікова Максима Анатолійовича**

Науковий керівник:

професор кафедри супрамолекулярної хімії

**Комаров Ігор Володимирович**

Оцінка захисту роботи

\_\_\_\_\_

**Київ – 2022 р.**

## Анотація

Молекулярні двигуни підтримували життя протягом мільйонів років, та лише нещодавно хіміки досягли прогресу в розробці та створенні штучних форм мікроскопічної техніки, наявної в природі. Велику роль відіграв Бен Ферінга, який отримав Нобелівську премію за проектування та синтез молекулярних машин. Його машини керувалися енергією фотонів. Але до сих пір не реалізовано експериментально так званий “броунівський” тепловий мотор, який би працював за принципом храповика. Для цього за фундаментальними законами фізики необхідно щоб рухливність однієї частини молекули була нижчою, утрудненою якимсь зовнішнім чинником відносно іншої. Нашою задачею було створення молекулярного мотору на основі амідного зв’язку. В цій роботі ми синтезували дві хіральної молекули на основі діетил-піролідиндикарбоксилату. Метою роботи було спостерігати рух навколо C-N зв’язку методом ЯМР спектроскопії.

Molecular engines have sustained life for millions of years, and only recently chemists have made progress in developing and creating artificial forms of microscopic technology available in nature. A key role was played by Ben Fering, who won the Nobel Prize for the design and synthesis of molecular machines. His machines were guided by photon energy. But so far the so-called "Brownian" heat engine, which would work on the principle of a ratchet, has not been implemented experimentally. To do this, according to the fundamental laws of physics, it is necessary that the mobility of one part of the molecule was lower, hampered by some external factor relative to another. Our goal was to create a molecular motor based on an amide bond. In this work, we synthesized two chiral molecules based on diethyl pyrrolidinedicarboxylate. The aim of the study was to observe the movement around the C-N bond by NMR spectroscopy.

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....	6
2. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ .....	23
3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....	30
4. ВИСНОВКИ.....	33
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	34
ДОДАТКИ.....	38

## Вступ

**Актуальність.** Потенціал нанотехнології вперше був передбачений Фейнманом у його далекоглядній лекції «Внизу є багато місця». «Внизу» - це насамперед у світі нанорозмірних структур. Хоча він уявляв, що до нанотехнологій слід підходити зверху вниз, хіміки-синтетики вирушили в подорож також знизу вгору, досліджуючи можливості досягнення спрямованого руху в масштабі довжини, де домінуючим є броунівський рух. За останні десятиліття було розроблено безліч молекулярних двигунів. Вони еволюціонували від елегантних «доказів фізичних принципів» до передових конструкцій, здатних до повторюваного та спрямованого нанорозмірного руху. Розробка цих систем має великі перспективи для застосування у сфері нанотехнологій, але також ставить ключові питання щодо принципової різниці між макроскопічним і молекулярним світом та способів вирішення цих проблем при розробці функціональних молекулярних двигунів. Надзвичайно цікаво, як швидко ця галузь прогресувала від того, що її практично не було чверть століття тому, до теперішнього часу, де контроль руху та функції нанорозмірних об'єктів у руках хіміків. Зосереджуючись на домінуючих класах молекулярних двигунів, таких як «молекулярні ходоки», системи на основі ротаксану та катенану, та двигуни з ковалентним зв'язком, можна сказати, що в їх розробці та синтезі були зроблені принципові кроки. Проте залишаються серйозні проблеми. Останнім часом у центрі уваги досліджень цих систем є вдосконалення продуктивності та досягнення легшого способу контролю. Тим не менш, штучні молекулярні двигуни зараз бліднуть у порівнянні з двигунами, знайденими в природі. Слід пам'ятати, що природа має фору на кілька мільярдів років, а нанонауки лише почали розкривати новий потенціал нанотехнологій. Ми не сумніваємося, що час відкриє чудові можливості для штучних молекулярних двигунів.

**Мета роботи:** знайти зручний і простий шлях синтезу чистих хіральных молекул для дослідження молекулярного мотору на базі амідного зв'язку та

розробити експеримент для спектроскопічної демонстрації однонаправленого руху навколо ковалентного C-N зв'язку.

**Об'єктом** дослідження є два енантіомери молекули діетил-1-тетрадеканоїлпіридил-2,5-дикарбоксилату.

**Предмет дослідження:** схема синтезу молекул і дослідження однонаправленого руху навколо ковалентного C-N зв'язку.

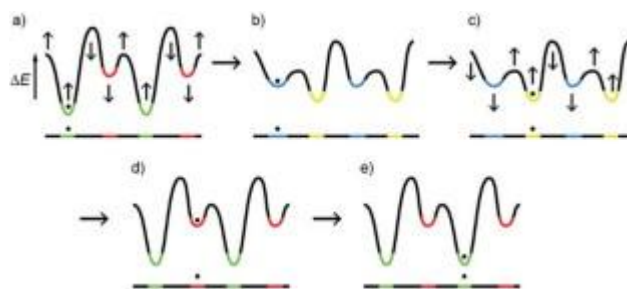
**Методи дослідження:** спектроскопія ЯМР, маспектроектрія.

**Особистий внесок:** синтезував чисті хіральні сполуки діетил-1-тетрадеканоїлпіридил-2,5-дикарбоксилату, теоретично обрахував енергію повороту в програмі Avogadro, оформив отримані результати.

**Структура роботи.** Вступ. 1.Огляд літератури. 2.Експериментальна частина. 3.Результати та їх обговорення. Висновки. Список використаних джерел.

## Розділ 1. Огляд літератури

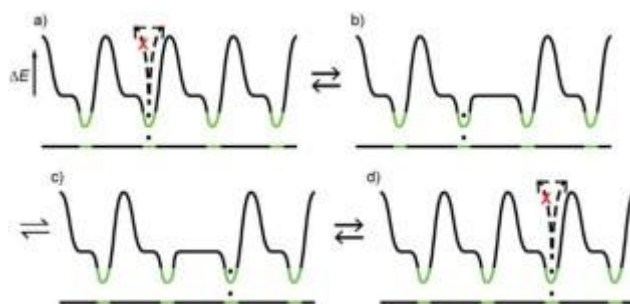
До теперішнього часу відомо декілька груп молекулярних моторів. Перш за все, варто схематично розділити їх на ті що виконують поступальний рух і ті, що виконують обертальний. В свою чергу, ці категорії прийнято розділяти за принципом роботи моторів, на енергетичні храповики і інформаційні. У своїй мінімалістичній формі енергетичний храповик є системою, що може існувати в періодичній серії пар максимумів і мінімумів



енергії, профіль якої показано на мал. 1.

**Мал. 1** Енергетичний храповик. Адаптовано від (1)

Рух системи починається в зеленій або жовтій лунці (мал. 1a або с

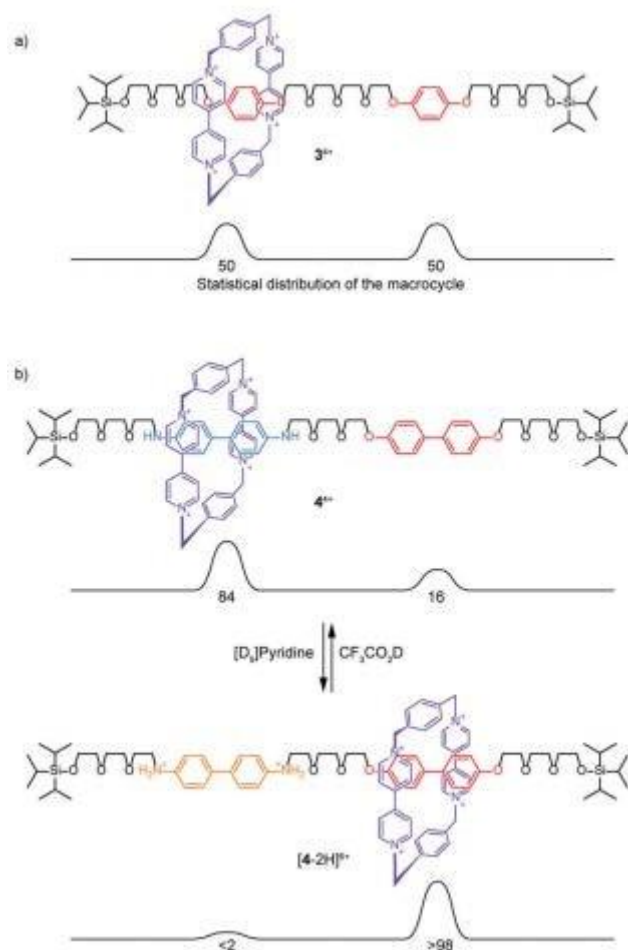


відповідно). Підвищення цього мінімуму енергії при одночасному зниженні сусідніх мінімумів забезпечує термодинамічну рушійну силу для системи, щоб міняти положення за рахунок броунівського руху (мал. 1b і с або d і e). Синхронізація зміни відносних висот максимумів (які визначають напрямок, у якому відбувається транспортування) зі зміною відносних глибин мінімумів (які забезпечують рушійну силу для спрямованого транспортування) зміщує частини системи в певному напрямку. Модуляція енергетичної поверхні відбувається незалежно від положення системи. В інформаційному храповику положення системи активно впливає на поверхню потенційної енергії. Спрямований транспорт досягається вибіркоким зниженням кінетичних бар'єрів для транспортування перед частинками системи або вибіркоким підняттям бар'єрів для транспортування позаду частинок (мал. 2). Для цього необхідна передача інформації між частинками та поверхнею потенційної енергії.

### Мал. 2 Інформаційний храповик. Адаптовано від (1)

Серед моторів поступального руху відомі низькомолекулярні ходоки, храповики на основі ротаксану і катенану. Ротаксанові храповики, історично перші з вищеперерахованих, були вперше опубліковані у статті «*A molecular shuttle*» у 1991 році групою Стоддарта (2), але то був лише прототип з рівномірним розподіленням кільця по двох позиціях (мал.3a), а вже в 1994 році (3) перший реагуючий на стимули молекулярний човник використовував варіації рН для перемикання бажаного положення макроциклу на лінійній молекулі між її двома ділянками (мал.3b) . На кінцях ротаксану зазвичай

знаходяться об'ємні стопери, що на зразок захисних груп можна ставити і знімати. Сайти, на яких зупиняється кільце зазвичай взаємодіють з ним, наприклад, за рахунок  $\pi$ - $\pi$  стекінгу, або координації, як продемонструвала група Лі (4).

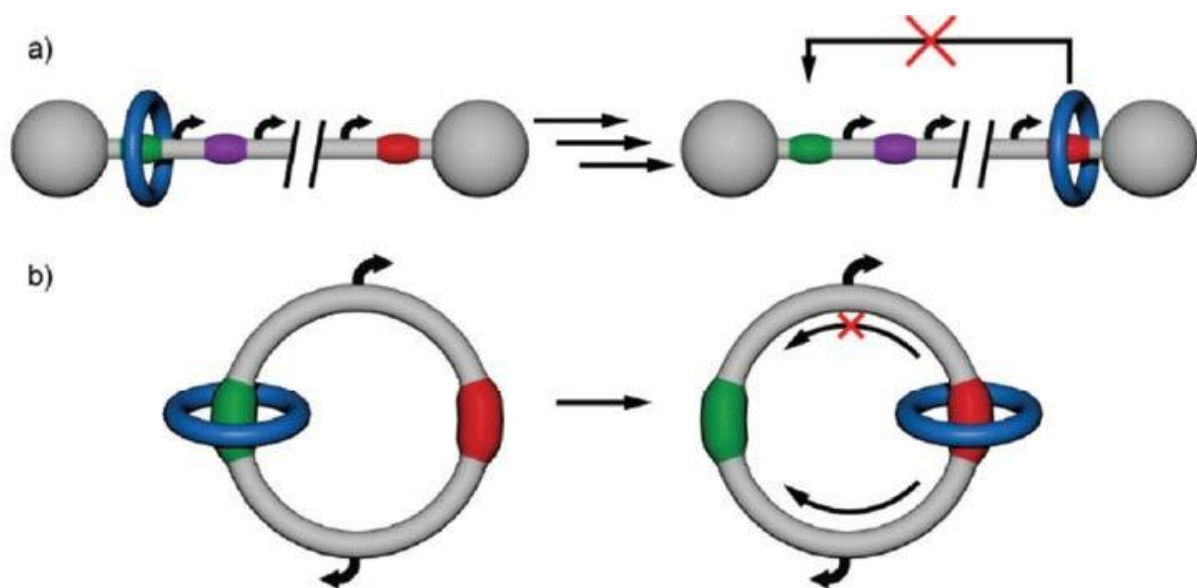


**Мал. 3** Будова різних ротаксанів. Адаптовано від (38)

З тих пір перемикачі на основі ротаксану різного типу були розроблені

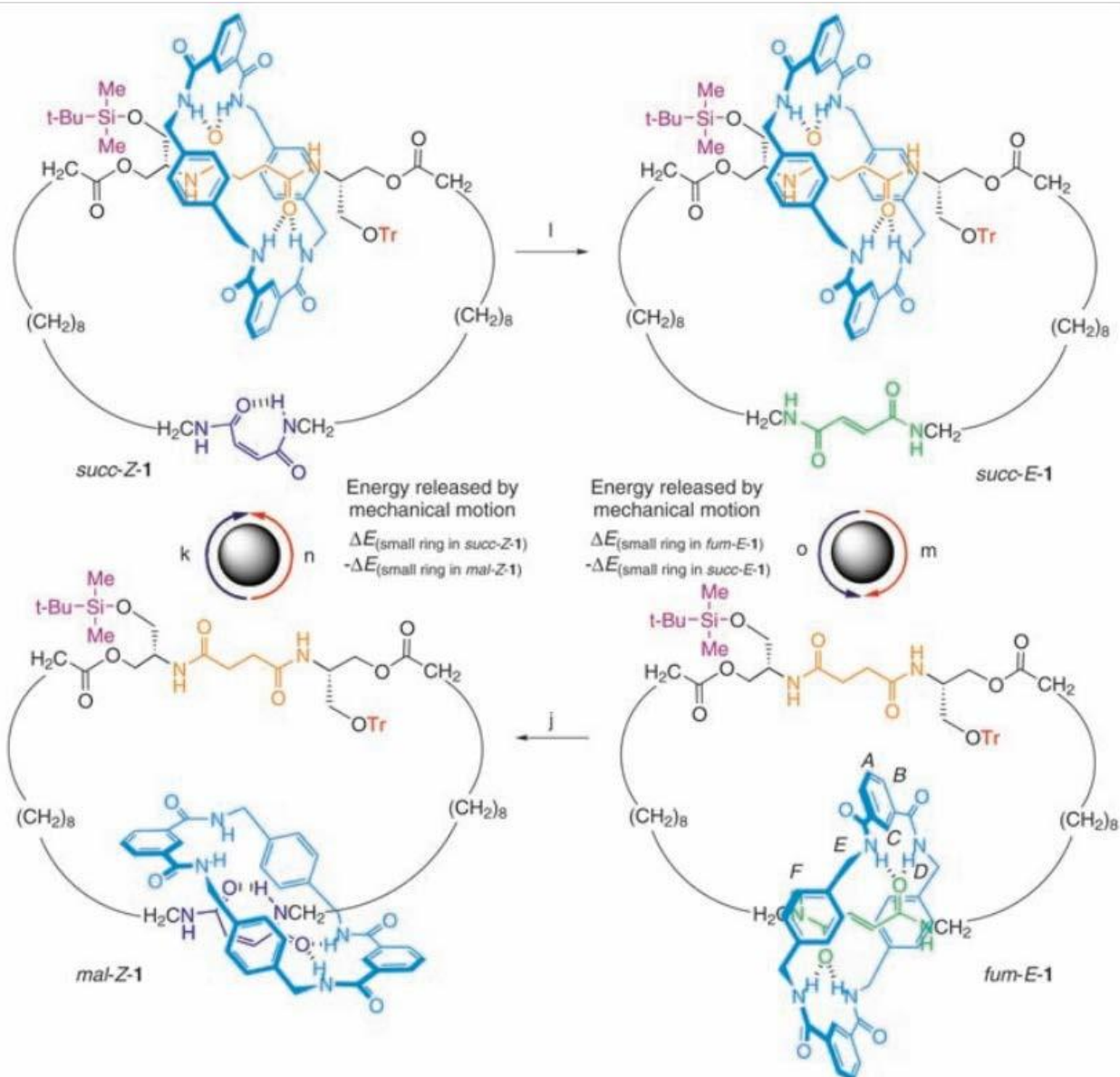
багатьма групами, і взаємне положення кільця регулювалося через використання різноманітних зовнішніх подразників, включаючи окислювально-відновні процеси, рН, світло та мікросередовище (температура, розчинник тощо).

Катенанові храповики були вперше описані групою Соваж (5) в 1994 році. Їх ключова відмінність від ротаксанів- це те, що для останніх в кінці кінців досягається стан рівноваги і без від'єднання від "нитки" кілець вже неможливо виконувати подальшу роботу, а якщо спробувати повернути кільця в початкове положення на "нитці", то це взагалі скасує вже виконану роботу(мал.4а). Круговий рух храпового кільця в катенані означає, що, хоча досягається стаціонарний стан у розподілі компонентів, спрямований рух, а отже і робота може продовжуватися (мал.4b).



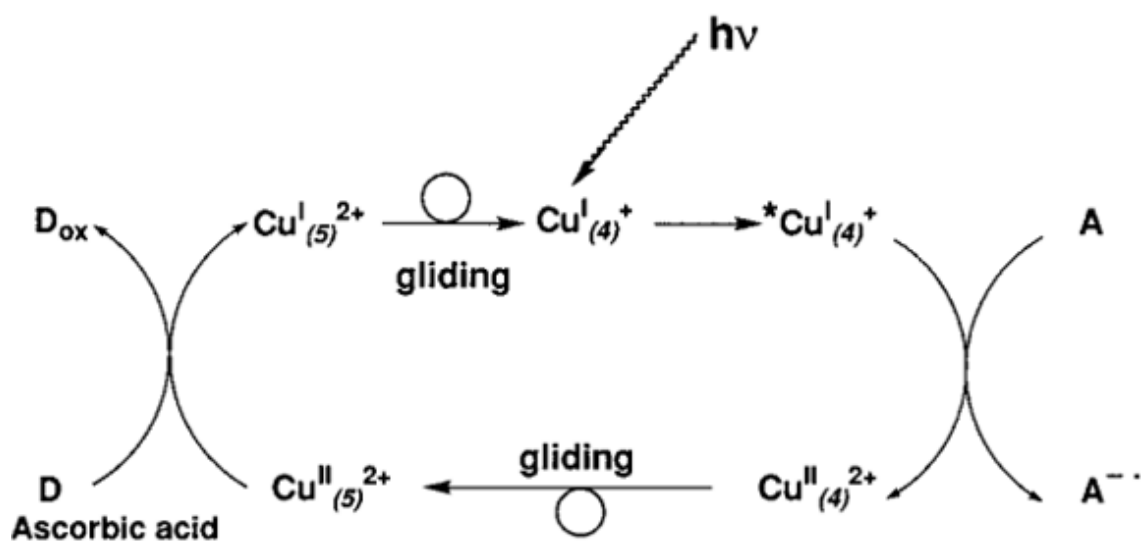
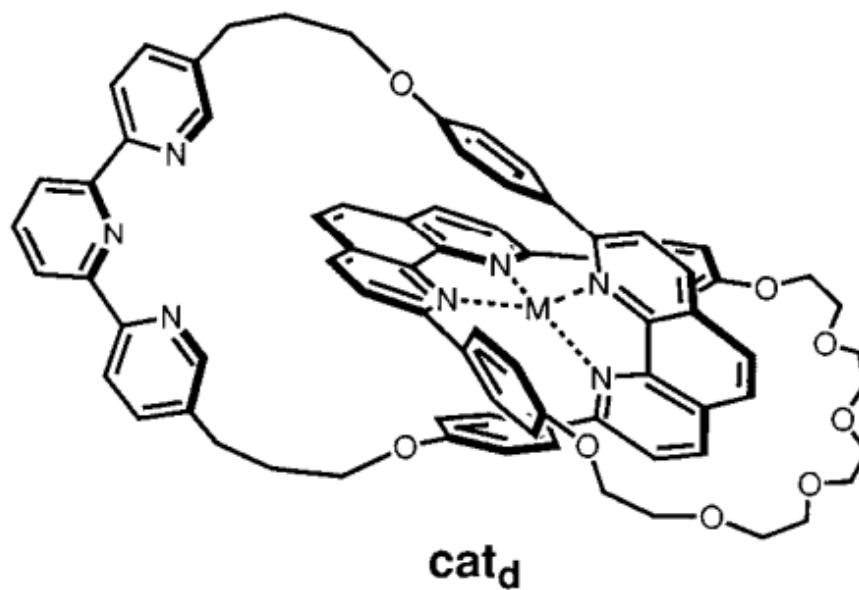
**Мал. 4** Схематична ілюстрація різниці принципу роботи а) ротаксану і б) катенану. Адаптовано від (6)

Принципи роботи катенанових храповиків такі ж як у ротаксанів – тут теж присутні кілька різних сайтів взаємодії одного кільця з іншим, спорідненість до яких виникає та міняється або під дією світла (7) , або завдяки ізомеризації сайту зв'язування і відчепленню об'ємної захисної групи (мал. 5) (8).



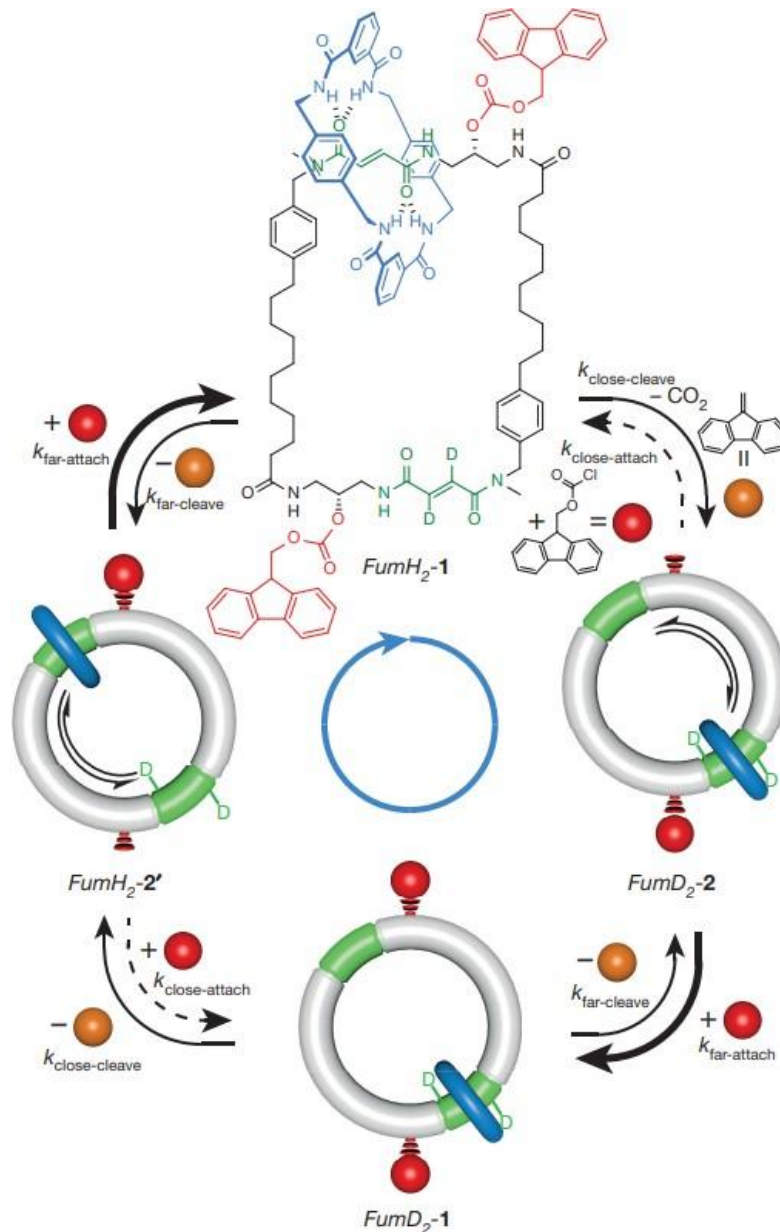
Мал. 5 Приклад катенового храповика. Адаптовано від (8)

Також повідомлялося про мотори, зроблені на основі змінної степені окиснення (мал. 6), а з нею і координаційного числа атому металу, до якого прикріплені кільцеві ліганди з різною дентатністю залежно від сайту на кільці (9).



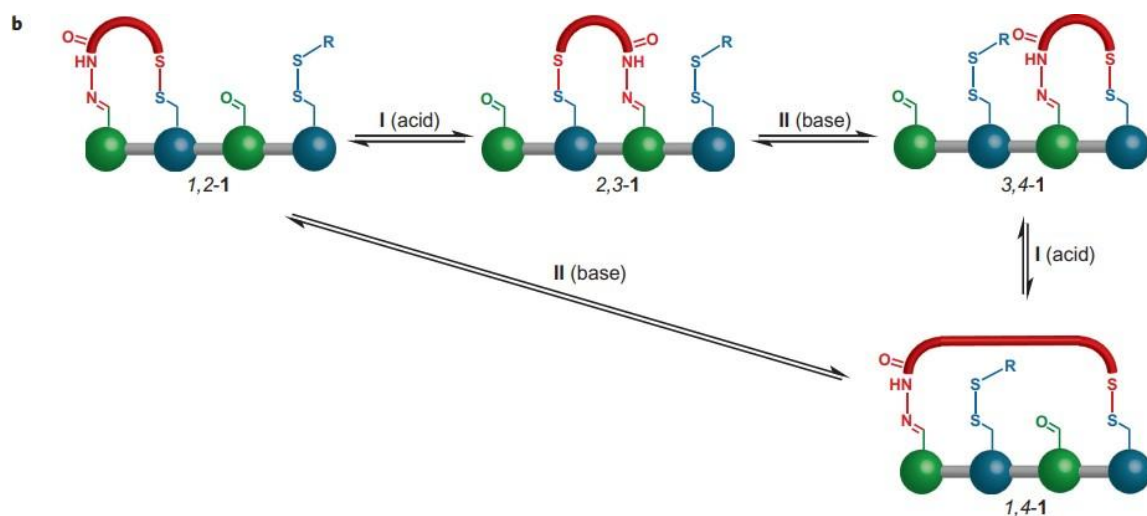
**Мал. 6** Будова катенового храповика на основі змінної степені окиснення координаційного центру – міді. Адаптовано від (9)

Катенан про який повідомляв Лі зі співробітниками здійснює автономну роботу, поки наявне хімічне паливо за механізмом інформаційного храповика, в якому швидкість приєднання захисної групи більша в дальньому від знаходження малого кільця сайті, при однаковій швидкості від'єднання (мал. 7) (10).



**Мал. 7** Катенан з механізмом інформаційного храповика. Адаптовано від (39)

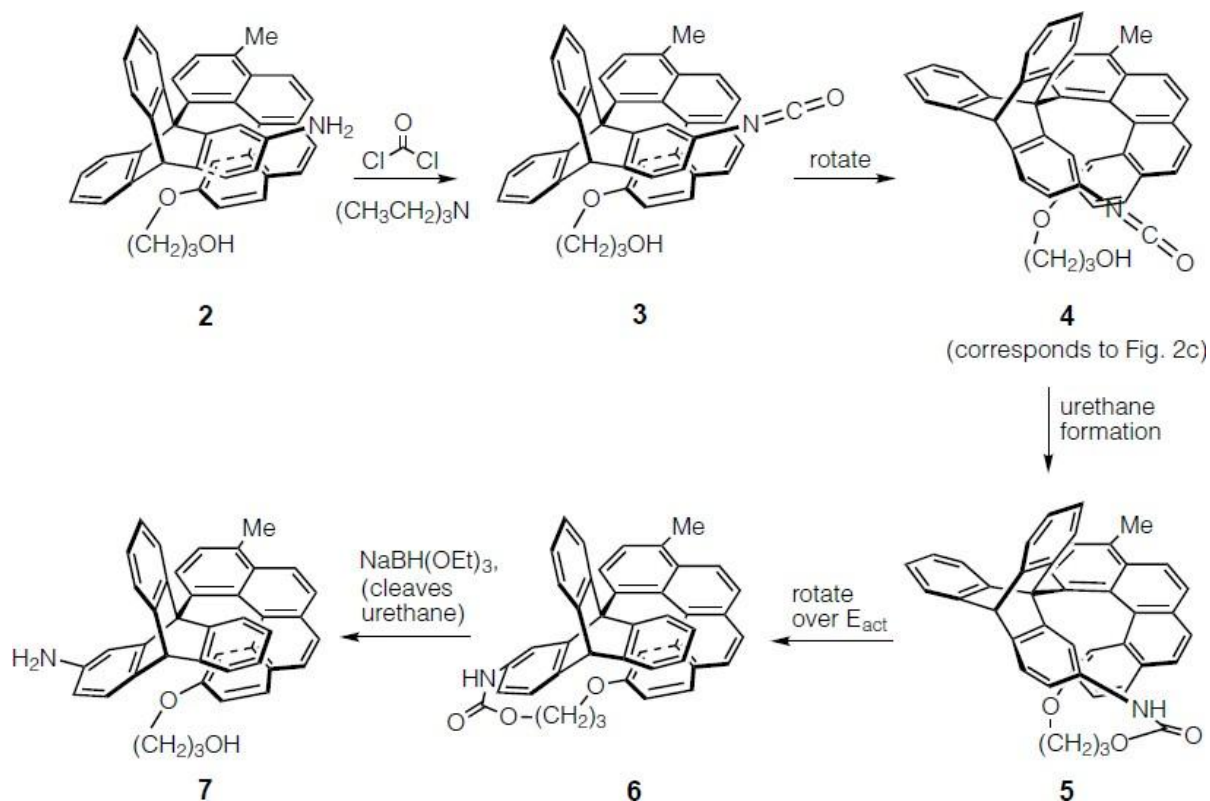
Про перший синтетичний молекулярний ходок повідомив Лі в 2010 році (мал. 8) (11).



**Мал. 8** Схема роботи молекулярного ходока Лі. Адаптовано від (12)

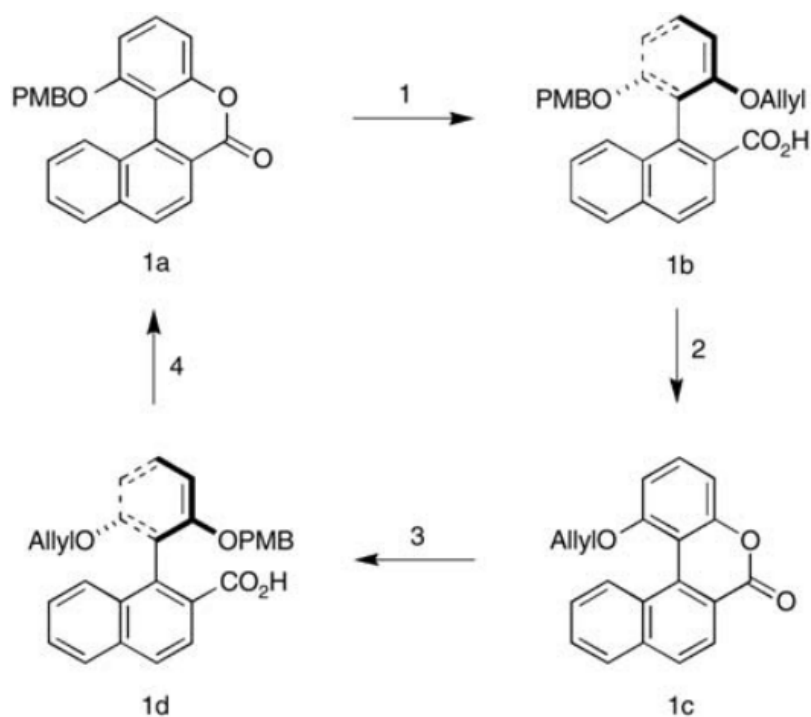
Двоногий молекулярний ходок поступово мігрує вздовж чотиріступневої молекулярної колії за допомогою механізму «прохідної ноги». Невідривність від шляху забезпечується поєднанням двох ортогональних хімічних груп – гідразонової та дисульфідної. Дві «ноги» ходунків хімічно різні і можуть оборотно утворювати ковалентні зв'язки з доріжкою через реакції утворення гідразону та дисульфиду у відповідь на зміну рН середовища. У кислих умовах гідразонова група є лабільною, тоді як дисульфідна кінетично зафіксована на колії; в основних умовах гідразонова стопа кінетично заблокована, тоді як дисульфідна є лабільною.

Молекулярні мотори, що виконують обертальний рух навколо одинарного зв'язку були описані вперше в роботах Келлі «*In search of molecular ratchets*» (13) та «*Unidirectional rotary motion in a molecular system*» (14), де він поступово вдосконалив мотор на базі триптицену (ротор) та геліцену (статор).



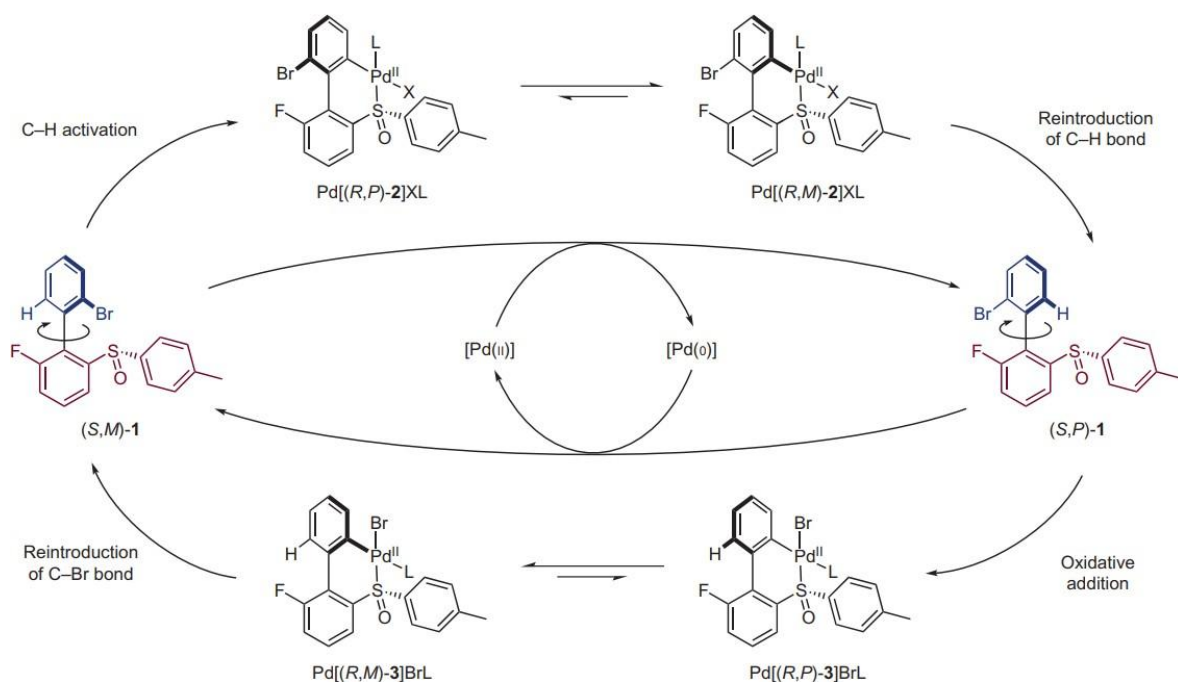
**Мал. 9** Молекулярний мотор Келлі. Адаптовано від (40)

Хоча односпрямований рух обмежений одним, неповторюваним обертанням на  $120^\circ$ , а в якості палива був вибраний токсичний фосген (мал. 9), ця робота, однак, дала початок пошуку безперервного спрямованого молекулярного обертального руху. Ферінга та його співробітники продемонстрували триортозаміщений біарил, здатний до односпрямованого обертання (15). Його результатом було обертання на основі селективної лактонізації-делактонізації завдяки двом ортогональним захисним групам для фенольних гідроксилів і послідовного відновлення-окиснення карбоксильної групи (мал. 10).

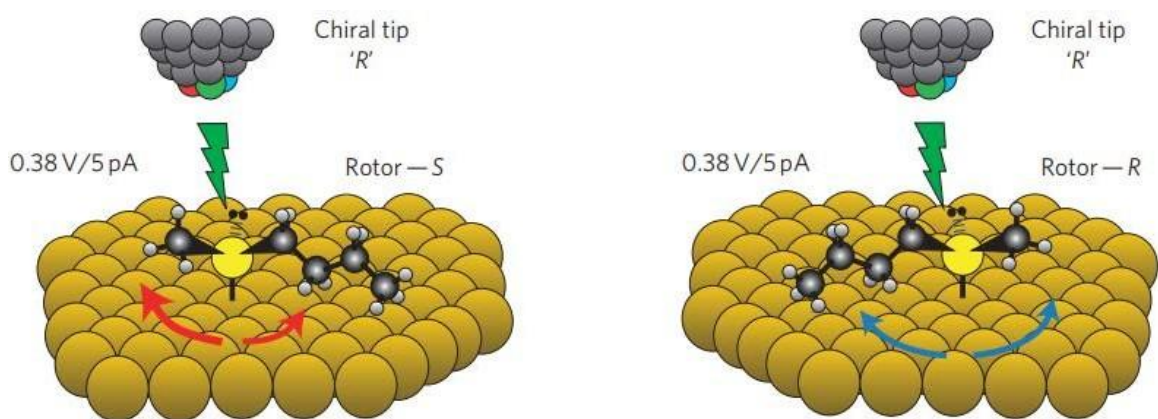


**Мал. 10** Мотор Ферінги на базі триортозаміщеного біарилу. Адаптовано з (41)

Незважаючи на те, що потрібно десять послідовних стадій, а загальний вихід для циклу становить 21%, цей реверсивний роторний двигун є першою системою, про яку повідомляється, що зазнає обертання на 360° хімічним шляхом навколо одинарного зв'язку С–С. Надалі Ферінга досягнув автономного обертання, що не потребувало послідовної подачі хімічного пального у системі з біариллом, що підживлюється окислювально-відновним циклом (мал. 11) (16).



**Мал. 11** Мотор на базі біарилу, що використовує окислювально-відновний цикл паладію. Адаптовано від (42)

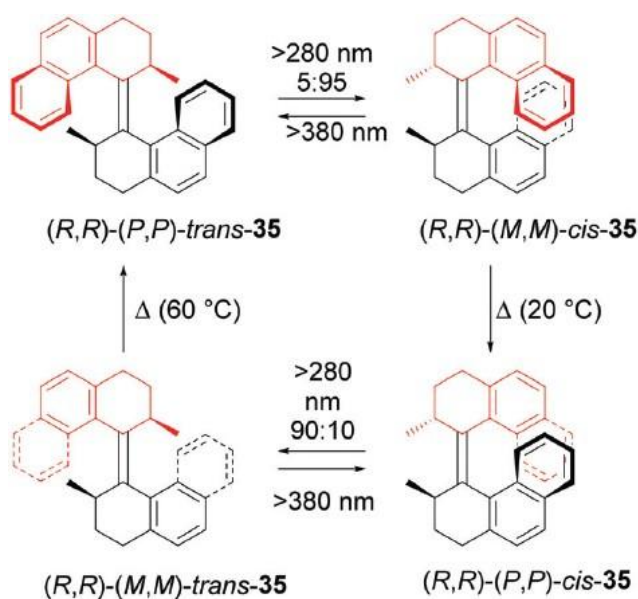


**Мал. 12** Молекулярний мотор групи Сайкса. Адаптовано від (43)

Окремо варто згадати про електричне збудження обертального руху. Так група Сайкса досліджувала хіральні бутил-метильні сульфідні мотори на

мідній поверхні, збуджуючи обертання за допомогою хірального наконечника (мал. 12) скануючого електронного мікроскопа (17). Було з'ясовано, що *S*-ізомер проявляє на 5% більшу схильність до повороту в одну з сторін, в той час як *R*-ізомер просто обертається швидше в обидві сторони.

У 1999 році групою Ферінги, якому в 2016 році присудять Нобелівську премію за його внесок в галузь, повідомляється про перший молекулярний двигун з світловим приводом, здатний виконувати повторювані односпрямовані обертання на 360° (18). В якості осі виступав подвійний зв'язок в стерично перевантаженому алкени. Завдяки опроміненню світлом, стабільний транс ізомер переходив у нестабільний цис-ізомер, який термічно релаксував у більш стабільну цис-форму, яка потім знову збуджуючись від світла переходила в нестабільну транс форму, яка термічно, вже при більшій

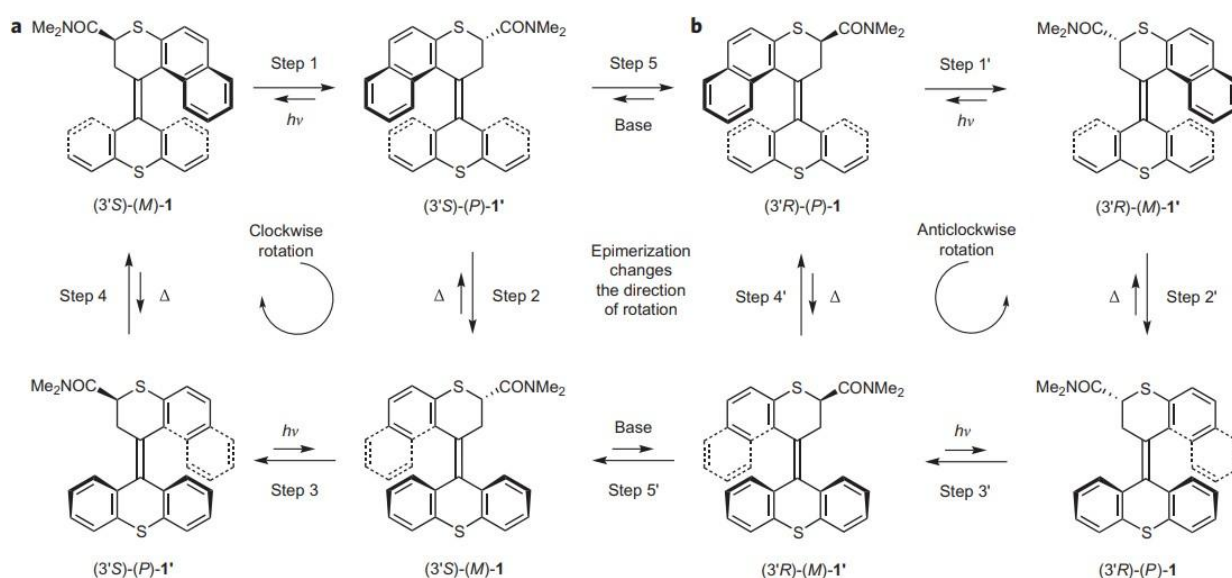


**Мал. 13** Молекулярний мотор Ферінги першого покоління.  
Адаптовано від (44)

температурі поверталась в початковий транс-ізомер (мал. 13).

Ця релаксація називається тепловою інверсією спіралі і, в принципі, є рівноважною реакцією, але оскільки різниця енергій між стабільною та нестабільною формою велика, цей крок можна вважати необоротним, таким чином змінюючи напрямок обертання. Спіральність інвертується на кожному

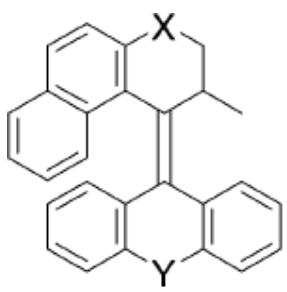
етапі ізомеризації, тоді як конфігурація стереогенного центру, біля двох метильних груп, диктує напрямок обертання. Не дивлячись на те, що цей повторюваний процес не зупиняється, поки світло подається як паливо для цього обертального руху, недоліком цих молекулярних двигунів першого покоління є те, що бар'єр активації для етапів теплової ізомеризації не однаковий. Тому одна половина обертання  $360^\circ$  значно швидше, ніж інша, що призводить до нерегулярного обертання. Ця проблема була вирішена в моторах другого покоління, де була більш помітна різниця між двома частинами по різні сторони подвійного зв'язку, що дозволило умовно назвати більш симетричну частину статором, а іншу— ротором. Разом з тим була скорочена кількість стереогенних центрів з двох, до одного в роторі.



**Мал. 14** Молекулярний двигун Ферінги другого покоління, здатний змінювати напрям обертання під дією основи. Адаптовано від (45)

Конфігурація стереоцентру контролює напрямок обертання навколо подвійного зв'язку, і цей аспект був використаний при розробці двигуна, який можна перемикає між обертанням «вперед» і «назад» за допомогою хімічного стимулу. Був розроблений стерично утруднений алкеновий молекулярний двигун 2-го покоління з кислим протоном у його стереоцентрі, що дозволяє здійснювати епімеризацію під дією основи (мал. 14). На додаток до контролю напрямку обертання за допомогою хімічного стимулу, фотохімічний етап і, отже, все обертання також можуть бути

пригнічені хімічним тригером. Система, для якої була описана така поведінка, складалася зі стерично утрудненого алкенового молекулярного двигуна 2-го покоління, функціоналізованого з діалкіламонійною групою у верхній половині та дибензо[24]краун-8-етером, приєднаним до нижньої половини. За допомогою 1H-ЯМР-спектроскопії було виявлено, що в CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> амонієва група нековалентно зв'язана з краун-етером. У цьому стані фотохімічна цис-транс ізомеризація ефективно гаситься, що не приводить до обертання при опроміненні. Додавання DBU призводить до депротонування амонійної групи, що спричиняє «розчеплення» системи псевдоротаксану. Обертання можна знову зупинити, ввівши діалкіламонієву групу в краун-етер під дією трифторооцтової кислоти. Проведені численні дослідження шляхів



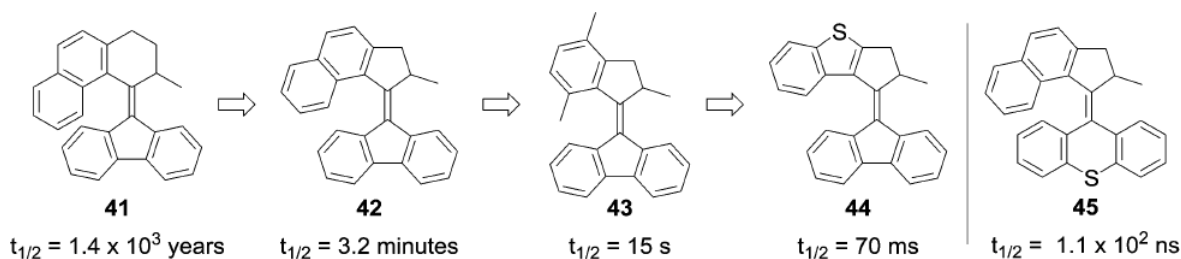
X	Y	t <sub>1/2</sub>
S	S	215 h
S	O	26.3 h
S	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	233 h
CH <sub>2</sub>	S	0.67 h
CH <sub>2</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2.01 h

**Мал. 15** Табличка з замісниками в позиції фіорду і їх вплив на напівперіод обертання. Адаптовано від (19)

збільшення швидкості обертання 1-го і 2-го поколінь алкенових молекулярних двигунів шляхом невеликих структурних модифікацій. Було виявлено, що збільшення стеричного об'єму замісника в  $\alpha$ -положенні викликає значне прискорення обертання завдяки сильнішій дестабілізації перехідного стану під час термічної релаксації. Також важливою була група, або атом в позиції “фіорду” (мал. 15).

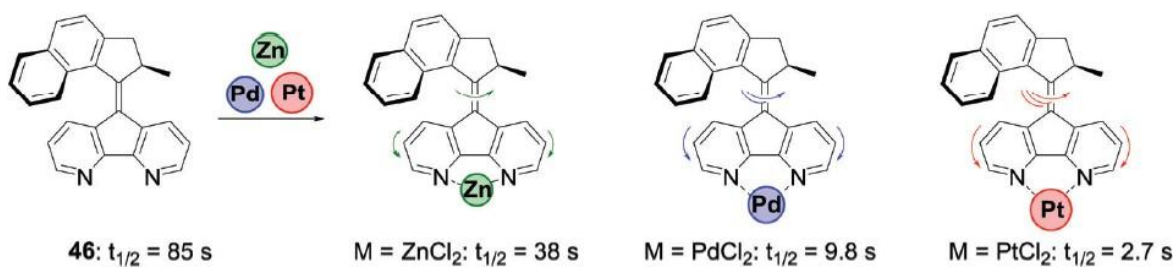
А за допомогою DFT розрахунків можливо було оптимально підібрати конструкцію ротора і статора, щоб ще більше прискорити обертання (мал.

16).



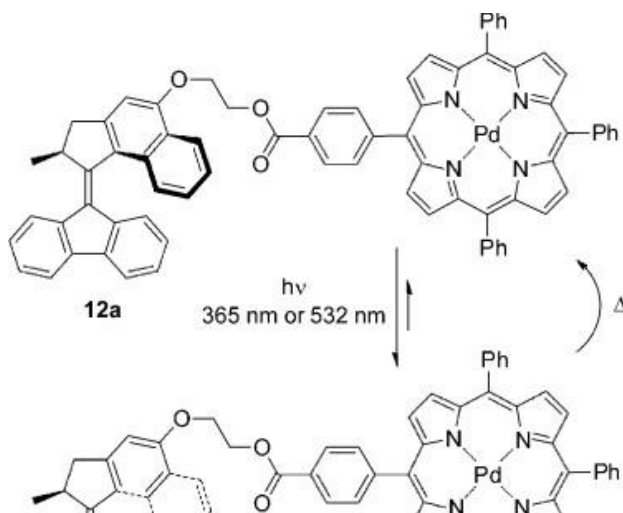
**Мал. 16** Вплив заміни ротора і статора на швидкість обертання молекулярних моторів Ферінги другого покоління. Адаптовано від (19)

Окрім того, в 2016 році в публікації «*Allosteric Regulation of the Rotational Speed in a Light-Driven Molecular Motor*» (20) був продемонстрований метод регуляції швидкості обертання завдяки нековалентному зв'язуванню різних йонів металів діазофлуоренільним статором молекулярного мотору (мал. 17).



**Мал. 17** Молекулярний мотор з можливістю алостеричної регуляції швидкості обертання. Адаптовано від (21)

Важливою проблемою була адаптація молекулярних моторів для застосування в живих тканинах, а для цього треба було, щоб вони як мінімум поглинали енергію фотонів в діапазоні безпечного видимого, а як максимум,



**Мал. 18** Молекулярний мотор, що обертається завдяки трансферу енергії від PdTPP. Адаптовано від (46)

в глибоко проникаючого інфрачервоного світла. Першого було досягнуто в роботі «*Driving Unidirectional Molecular Rotary Motors with Visible Light by Intra- And Intermolecular Energy Transfer from Palladium Porphyrin*» (22), де відбувався трансфер збудження від Pd(TPP) до молекулярного мотору 2-го покоління (мал. 18).

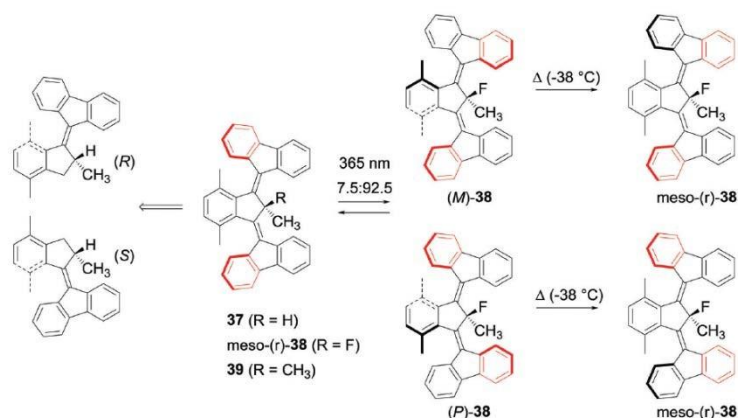
А через 3 роки групою Дюбе (23) було замінено статор на гемітіоіндіго, що до цього успішно використовувався в молекулярних фотоперемикачах. Це також змістило діапазон поглинання до 500 нм.

Було з'ясовано як впливає в'язкість розчинника на швидкість обертання (24). Отримана інформація добре корелювала з логікою, що в більш в'язких розчинниках, обертання буде заторможене завдяки збільшенню часу на термальну релаксацію мотору та уповільнення торсійного руху навколо подвійного зв'язку після збудження світлом (25). А вплив буде тим більший, чим більш об'ємні замісники містить мотор.

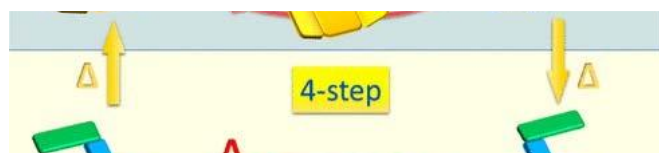
Групою Тура було досліджено вплив руху молекулярних моторів на молекули розчинника (26). Помітно було, що дифузія в розчинах з молекулярними моторами була більшою за розчини без них, а чим більш швидко обертались мотори, тим вищою була швидкість дифузії. Молекулярні двигуни 3-го покоління, конструкція яких була задумана шляхом злиття двох перевантажених алкенових двигунів 2-го покоління разом таким чином, що стереоцентр стає псевдоасиметричним центром, були формально ахіральні (27). Вони в подальшому продемонстрували можливість рухатися спрямовано на поверхні, функціонуючи подібно колесам автомобіля на спільній осі (мал. 19).

Для застосування двигунів, наприклад, у поверхневих або біологічних системах, живлення цих систем іншими джерелами енергії, такими як електрична або хімічна енергія, було б дуже вигідним. Таким чином, однією з проблем майбутнього є розробка молекулярних двигунів, які можуть житися не тільки світлом, а й іншими джерелами енергії.

У 2006 році Лен запропонував новий тип ротаційного молекулярного двигуна на основі син-анти ізомеризації імінів. У 2014 році в результаті цієї



**Мал. 19** Молекулярні мотори Ферінги третього покоління. Адаптовано від (47)



**Мал. 20** Схематичне зображення молекулярних моторів на базі імінового зв'язку. Адаптовано від (48)

роботи були створені перші односпрямовані молекулярні двигуни на основі іміну (28). Вони були дуже схожі на алкенові двигуни 2-го покоління, але мали унікальну особливість- можливість двокрокового повороту навколо  $180^\circ$  разом із 4-кроковим однонаправленим обертанням (мал. 20). Це стало можливо завдяки інверсії біля атому Нітрогену. У подальшому дослідженні автори надають більше деталей про механізм фотохімічної син-анти ізомеризації зв'язку  $C=N$ . Пропонується, що цей процес буде однонаправленим через розміщення стереогенного центру поблизу іміну. Оскільки молекулярні двигуни на основі іміну були розроблені лише нещодавно, їх властивості залишаються в основному невивченими, однак їхній потенціал виконувати як чотирикрокове, так і двоступеневе односпрямоване обертання на  $360^\circ$  є інтригуючим доповненням до існуючого набору інструментів наномоторів.

## **Розділ 2. Результати і обговорення**

Ключова особливість амідної групи в контексті створення молекулярних моторів- це здатність до повороту навколо одинарного  $C-N$  зв'язку вже при кімнатній температурі. Але при цьому це обертання є досить повільним завдяки частково подвійному характеру цього зв'язку, що досягається делокалізацією вільної електронної пари атома азоту. Якщо ця делокалізація яким-небудь чином порушується, амід перетворюється за властивостями в аміно кетон, що швидко гідролізує в протоновмісних розчинниках вже при нейтральному рН, але в слабкокислих водних розчинах здатен до оборотного амідного каплінгу, що було показано в статтях про “найскрученіший” амід (29) (30) (31) (32).

Для наших експериментів ми вибрали структуру діетил піролідін 2,5-дикарбоксилату, як таку, що дуже нагадує одну з природних амінокислот – пролін, що відіграє важливу роль у різних областях органічної та біологічної хімії, включаючи клітинний метаболізм, трансляцію, фолдинг та інженерію білків, органокаталіз, пребіотичну хімію, дизайн лікарських засобів тощо.

Також п'ятичленний цикл демонструє більш стійку конформацію, аніж шестичленний, але при цьому є стабільнішим, ніж чотиричленний. Дві естерні групи, створюють хіральність, роблячи молекулу схожою на пропелер. Бачачи в повороті навколо амідного зв'язку необхідність описання перехідного стану, в роботі «*Amide rotation trajectories probed by symmetry*» (33) була переглянута коректність використання моделі *twisted amide* з жорстким молекулярним каркасом. Виявилось що для амідів більш характерною є ізомеризація через *syn/exo* та *anti/endo* перехідні стани з антипаралельною орієнтацією пари нітрогену і карбонільного диполя, тоді як у ковалентних скручених амідах ця орієнтація паралельна.

В якості статора в нашій молекулі під'єднаний довгий алкільний хвіст, який в перспективі можна буде вбудувати в мембрану для фіксації. Як ми пізніше з'ясували завдяки публікації «*In search of molecular ratchets*» (34), що для броунівського храповика також важливою є різниця температур середовищ, в якому перебуває ротор і статор. В публікації було показано, що без різниці температур – поворот буде хаотичним, бо у статора буде стільки ж степенів свободи, як і у ротора (мал.21).

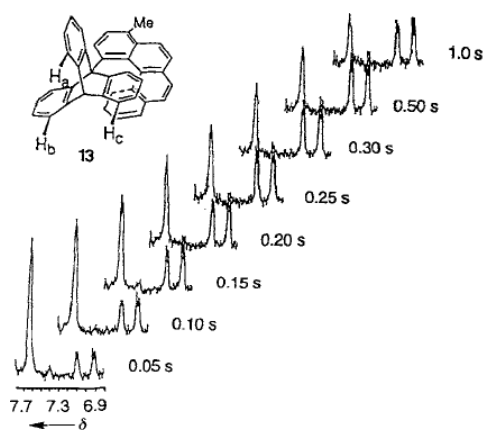
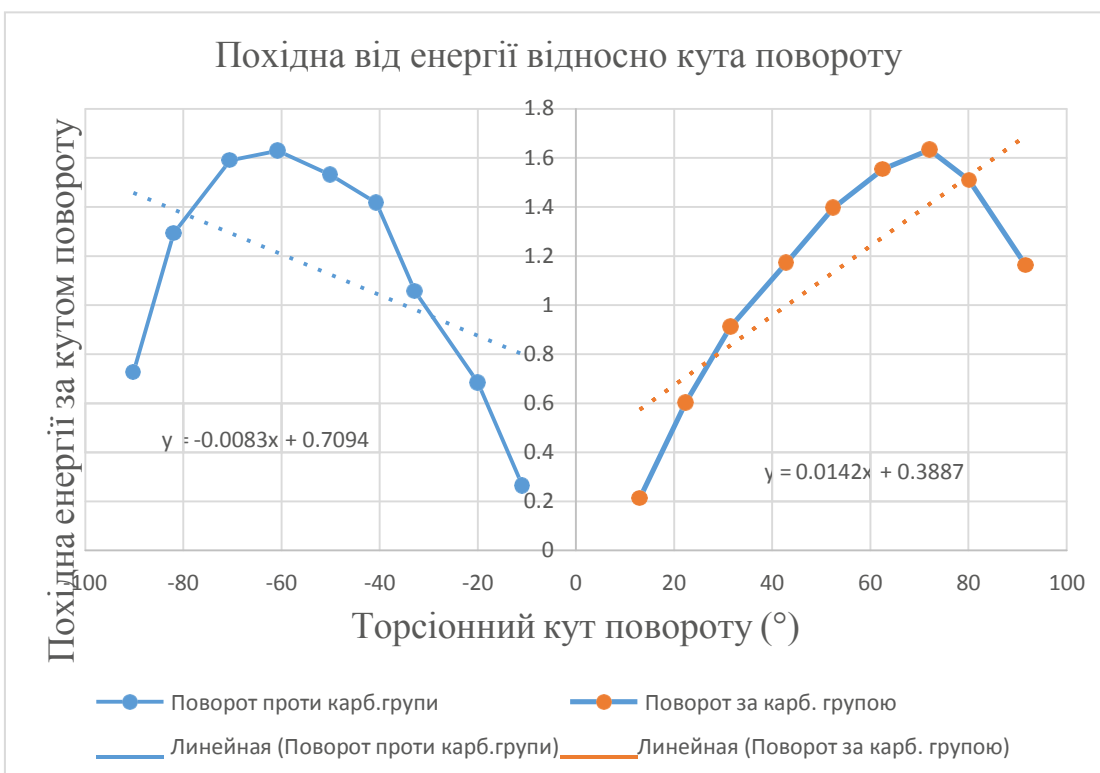
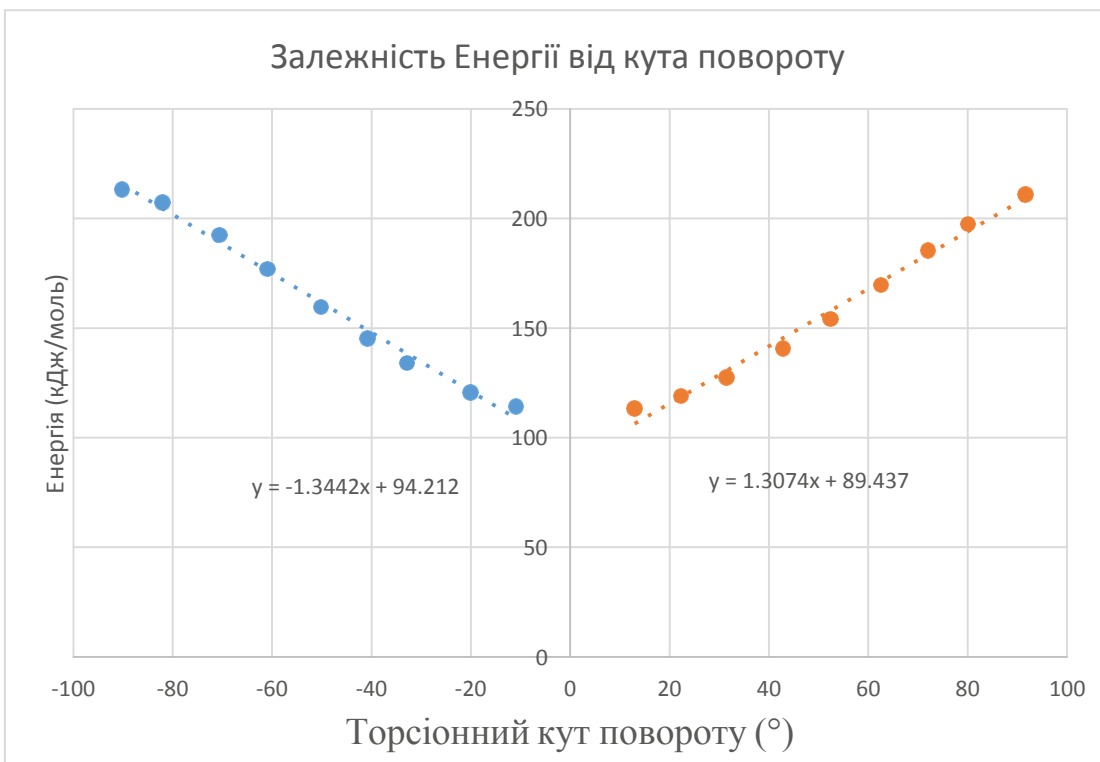


Figure 3. Results of spin polarization transfer experiment in  $[D_6]DMSO$  at  $160^\circ C$  (calibrated temperature). The resonances for  $H_a$ ,  $H_b$ , and  $H_c$  (see 13) appear at  $\delta = 7.6, 7.1,$  and  $6.9$  (not necessarily respectively). The spin of the proton resonating at  $\delta = 7.6$  was polarized, and transfer of that polarization was monitored over time.

**Мал. 21** Результати експерименту з перенесенням спінової поляризації.  
Адаптовано від (34)

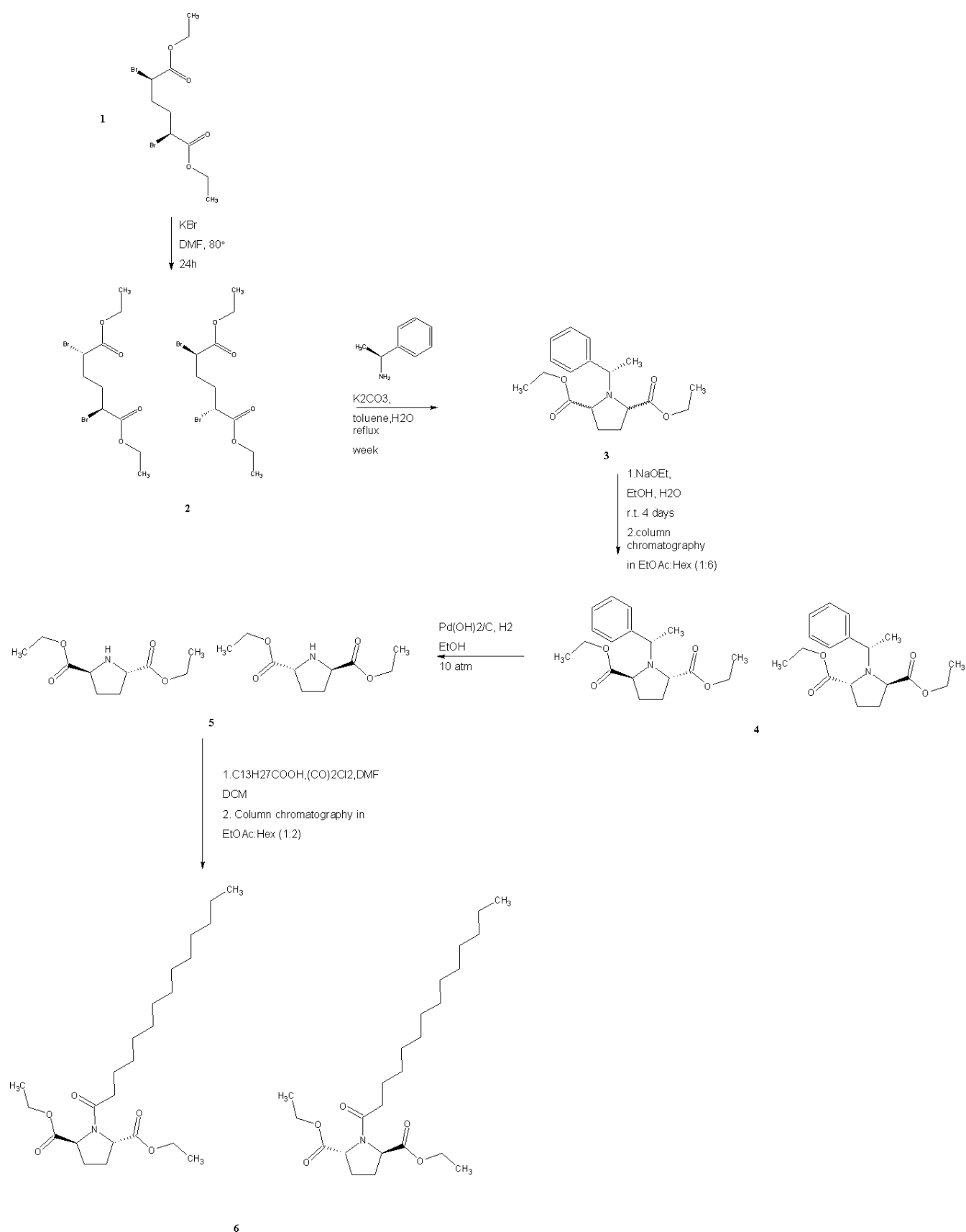
Річард Фейнман у своїх відомих лекціях (35) розмістивши храповик і лопатеве колесо в різні відсіки, показав, що храповий механізм не буде рухатися в одному напрямку, якщо колесо і храповик мають однакову температуру, бо таким чином, сам храповий механізм має бути достатньо лабільним, щоб піддаватися дії сил мікросвіту і через це буде зазнавати тих самих теплових флуктуацій. Однак, якщо температури різні, храповий механізм здатний виправити випадкові теплові зіткнення, що діють на лопатеве колесо. Це тому, що ми можемо створити ситуацію, коли теплові коливання храповика зменшуються (зберігаючи його охолодженим), тоді як гребне колесо отримує достатньо енергії від зіткнень (підтримуючи його гарячим), щоб штовхати колесо вперед проти сили пружини. Цікаво, що в протилежному випадку, якщо храповик гарячіший за лопатеве колесо, машина їде назад. Вчені припустили, що у справжньому молекулярному двигуні необхідні градієнти температури неможливо підтримувати: на малих відстанях будь-який температурний градієнт буде вирівнюватися за час, набагато менший, ніж час циклу мотора (36). Але в перспективі, вбудувавши наші амідні мембрани і помістивши її на поверхню з іншою відносно температури середовища температурою, можна змусити наші мотори працювати.

Для того, щоб перевірити нашу гіпотезу щодо однонаправленого руху навколо амідного зв'язку, я виконав розрахунок теоретичної енергії повороту в обидві сторони до торсіонного кута  $+90^\circ$  і  $-90^\circ$  за допомогою оптимізації геометрії в Avogadro, який є безкоштовним редактором та візуалізатором молекул, розроблений для міжплатформного використання в обчислювальній хімії та молекулярному моделюванні. Оптимізація виконувалась за допомогою поля MMFF94 (Merck molecular force field) за алгоритмом steepest descent, при фіксуванні довгого алкільного “хвоста” і карбонільної групи молекули. Були отримані наступні дані:



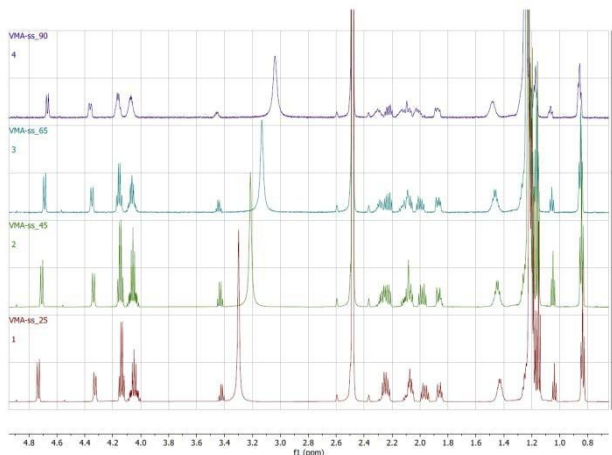
Наочно видно, що обертання в одну зі сторін енергетично вигідніше, ніж в іншу.

Після цього ми приступили до планування синтезу потрібних нам сполук. Виявилось, що вже був описаний шлях синтезу хіральных метилових естерів нашої сполуки (37). Тож ми адаптували його для етилових естерів.

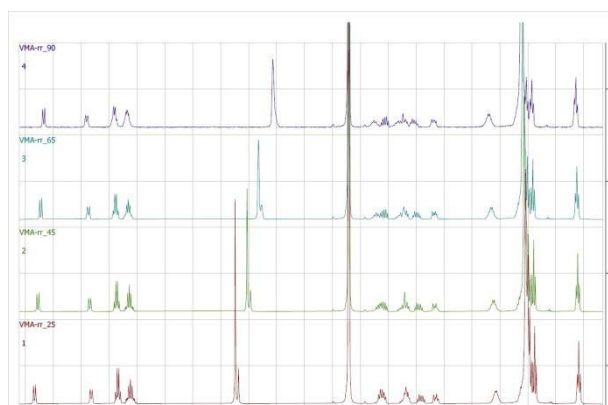


**Схема 1** Синтез двох ізомерів діетил-1-тетрадеканоїлпіридил-2,5-дикарбоксилату

Отримавши наші сполуки, ми провели експеримент ЯМР, в якому підтвердили прискорення руху навколо C-N зв'язку при підвищенні температури від 25 до 90°C нагріваючи ампулу ЯМР, знімаючи спектри двох кінцевих похідних ізомерів діетил-1-тетрадеканоїлпіридил-2,5-дикарбоксилату (мал. 22 і 23).

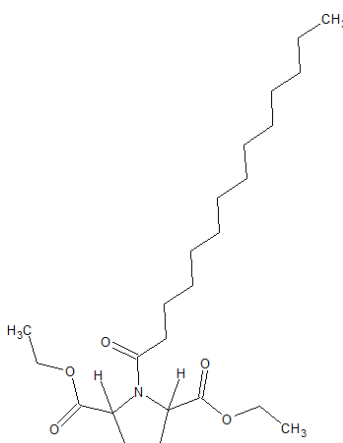


**Мал. 22** Температурний експеримент ЯМР R,R-ізомеру



**Мал. 23** Температурний експеримент ЯМР S,S-ізомеру

Бачимо, як два амідні протони (мал. 24) сходяться при нагріванні сполук. Як відомо в ЯМР спектрометрі протони біля  $\alpha$  Карбону при атомі Нітрогену дають різні сигнали через уповільнену ізомеризацію замісників. Це показує вплив температури на обертання навколо амідного зв'язку в наших молекулах.



**Мал. 24** Протони, що сходяться в ЯМР експерименті (показані стрілочками)

### Розділ 3. Експериментальна частина

#### Діетил рац-2,5-дибромоадипат(2)

Був синтезований з діетил мезо-2,5-дибромоадипату(1) згідно літератури для покращення подальшого співвідношення продуктів циклізації з [(1S)-1-фенілетил]аміном у сторону формації S,S- та R,R- ізомерів відносно мезо (1). Повідомлялося, що такий крок збільшить вихід з 40% до 60%. Суміш 100 г діетил мезо-2,5-дибромоадипату, 3,3 г KBr у 250 мл DMF була нагріта до 80°C впродовж доби. Суміш було вилито в 250 мл води і відекстраговано 2 рази етилацетатом. Етилацетат було посушено Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарено. Колбу з маслом залишено наніч для кристалізації субстрату, бо продукт має вигляд рідкого масла. Після цього було профільтровано отриману суміш через фільтр Шота. Повторивши процедуру кристалізації кілька разів, було отримано 37,45 г, збагаченої рацемічним продуктом ( $\approx 67\%$ , *додаток*: спектр  $\nu_{\text{max}}$ -1527), суміші і 26,63 г суміші, що майже повністю складається з мезо ізомеру ( $\approx 85\%$ , *додаток*: спектр  $\nu_{\text{max}}$ -1531). Змивання холодним етанолом продукту з фільтру призводить до погіршення співвідношення продукту та вихідного матеріалу в результуючій суміші, тому було вирішено тягнути продукт напругу, перенісши суміш з колби на фільтр. Теоретично більша частина втрат на цій стадії пояснюються через промивку водою під час екстракції.

#### Діетил 1-[(1S)-1-фенілетил]піролідин-2,5-дикарбоксилат(3)

Суміш 37,45 г, збагачена рацемічним 2,5-дибромоадипатом, 17,2 г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 12,6 г [(1S)-1-фенілетил]аміну, 80 мл толуолу і 35 мл води кип'ятили на протязі тижня. Після охолодження вилили у воду і екстрагували 3 рази етилацетатом. Посушили етилацетат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарили. Отримали 24,9 г діастереомерної суміші у вигляді олії.

*Додаток*: спектр  $\nu_{\text{max}}$ -1641. Приблизно проінтегровані сигнали двох цільових діастереомерів R,R- та S,S-.

#### Діетил (2S,5S)-/(2R,5R)-1-[(1S)-1-фенілетил]піролідин-2,5-дикарбоксилат(4)

24,9 г діастереомерної суміші діетил 1-[(1S)-1-фенілетил]піролідин-2,5-дикарбоксилатів в 74 мл етанолу була добавлена в розчин етанолу натрію в етанолі, попередньо приготованому розчиненням 1,8 г металічного натрію в 35 мл етанолу при охолодженні до 5°C. Після цього до суміші було додано 0,6 г води. І наступні два дні було додано ще по 0,6 г. За допомогою GC/MS ми відслідкували завершення реакції через ще одну добу після цього, додали 3,28 г H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> при охолодженні до 5°C. Вилили у воду і екстрагували 2 рази

етилацетатом. Посушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарили етилацетат. Отримали 5,73 г суміші S,S- та R,R- ізомерів.

*Додаток:* спектр  $\nu_{\text{max}}$ -1677. Проінтегровані сигнали двох цільових діастереомерів R,R- та S,S-. Червоними та синіми стрілками співвіднесені сигнали R,R- та S,S- ізомерів відповідно.

Колонковою хроматографією, взявши EtOAc:Hex 1:6 в якості елюента, було розділено ці два діастереомери. Без цієї стадії епімеризації етанолієм натрію не вдається нормально відділити один з ізомерів (гіпотетично R,R) від мезо- діастереомеру через близькість їх  $R_f$ . Після хроматографії отримали 2,5 г R,R- і 3,23 г S,S- ізомерів.

*Додаток:* спектри  $\nu_{\text{max}}$ -1722,  $\nu_{\text{max}}$ -1723. Проінтегровані сигнали двох цільових діастереомерів R,R- та S,S-. Червоними та синіми стрілками співвіднесені сигнали R,R- та S,S- ізомерів відповідно.

#### **Діетил (2S,5S)-/(2R,5R)-піролідин-2,5-дикарбоксилат(5)**

2 г (2R,5R)- і 2,45 г (2S,5S)- ізомера [(1S)-1-фенілетил]піролідин-2,5-дикарбоксилату було розчинено в 20 і 25 мл етанолу і додано 20 мг і 25 мг  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  відповідно. Суміші помістили в автоклави і задули 10 атмосферами  $\text{H}_2$ . Через добу  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  був змінений на свіжий. Ще через добу відфільтрували паладієвий каталізатор і упарили метанол. Отримали 1,42 г S,S- і 1,49 г R,R- ізомерів.

*Додаток:* спектри  $\nu_{\text{max}}$ -1816,  $\nu_{\text{max}}$ -1817. Проінтегровані сигнали двох цільових енантіомерів R,R- та S,S-.

Тиск в 10 атм. був знайдений експериментальним шляхом після аналізу спектрів пробників із задутими 3, 50 та 10 атм. При 3 атм. відновлення йшло доволі повільно, а при 50 були помітні побочні продукти, зокрема гіпотетичний діетил-1-етилпіролідин-2,5-дикарбоксилат, визначений по GC/MS.

*Додаток:* спектри  $\nu_{\text{max}}$ -1717,  $\nu_{\text{max}}$ -1761. Проінтегровані сигнали двох цільових енантіомерів R,R- та S,S- та домішок у спектрі  $\nu_{\text{max}}$ -1717. Синіми стрілками співвіднесено їх сигнали, червоними стрілками сигнали домішок.

#### **Діетил (2S,5S)-/(2R,5R)-1-тетрадеканоїлпіролідин-2,5-дикарбоксилат(6)**

Попередньо замішуємо 0,7 г міристинової кислоти в 6 мл дихлорметану. Додаємо при охолодженні до  $0^\circ\text{C}$  під Аргоном каталітичну кількість DMF і 0,71 г оксалілхлориду. Через дві години перемішування суміш упарено і перерозчинено в дихлорметані. До розчинів сгенерованого *in situ* хлорангідриду міристинової кислоти було додано 0,6 г (2R,5R)-/(2S,5S)- ізомера піролідин-2,5-дикарбоксилату і 0,47 мл  $\text{Et}_3\text{N}$  в якості основи. Через

добу виливали у розчин  $\text{NaHCO}_3$ , екстрагували  $\text{EtOAc}$  двічі. Сушили  $\text{EtOAc}$   $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарили. Колонковою хроматографією, взявши  $\text{EtOAc}:\text{Hex}$  1:2 в якості елюента, було очищено два енантіомери. Отримано по 0,8 г кожного з них.

*Додаток:* спектри  $\nu_{\text{max}}$ -1854,  $\nu_{\text{max}}$ -1860. Проінтегровані сигнали двох цільових енантіомерів R,R- та S,S-. Червоними та синіми стрілками співвіднесені сигнали R,R- та S,S- ізомерів відповідно.

Спектри GC/MS CLQ305195, CLQ305184 – R,R- та S,S- ізомери відповідно.

## **Розділ 4. Висновки**

Запропонований новий тип молекулярних моторів на базі амідного зв'язку із детальним аналізом наукових публікацій про фундаментальні властивості цього зв'язку. Був знайдений оптимальний і невибагливий шлях синтезу цих моторів із загальним виходом після п'яти стадій і двох очисток – 3,2%. Методом ЯМР показано, що швидкість обертання навколо амідного зв'язку є повільною в шкалі часу ЯМР, але все ж її можна спостерігати. Теоретично обґрунтовано преференцію обертання навколо амідного зв'язку в одну сторону.

## Список використаної літератури:

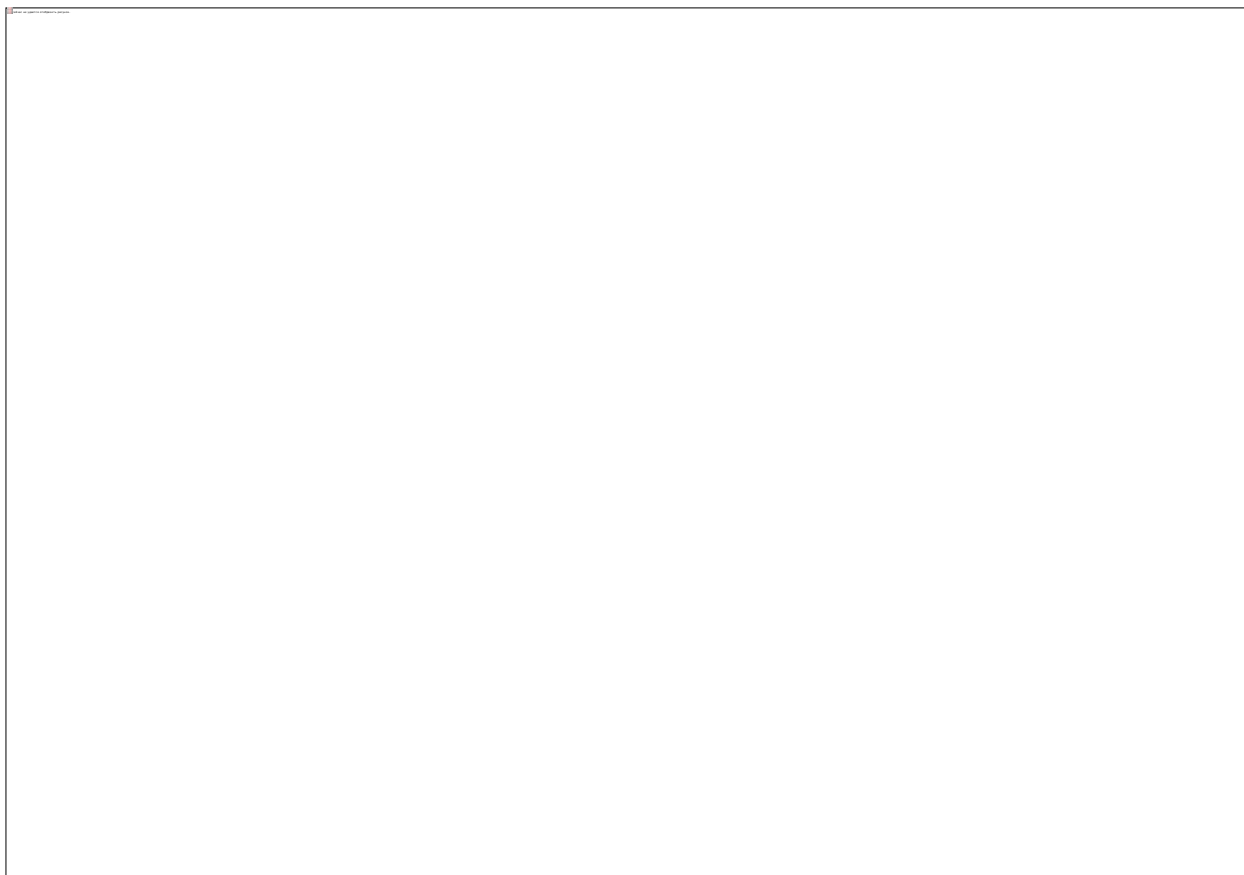
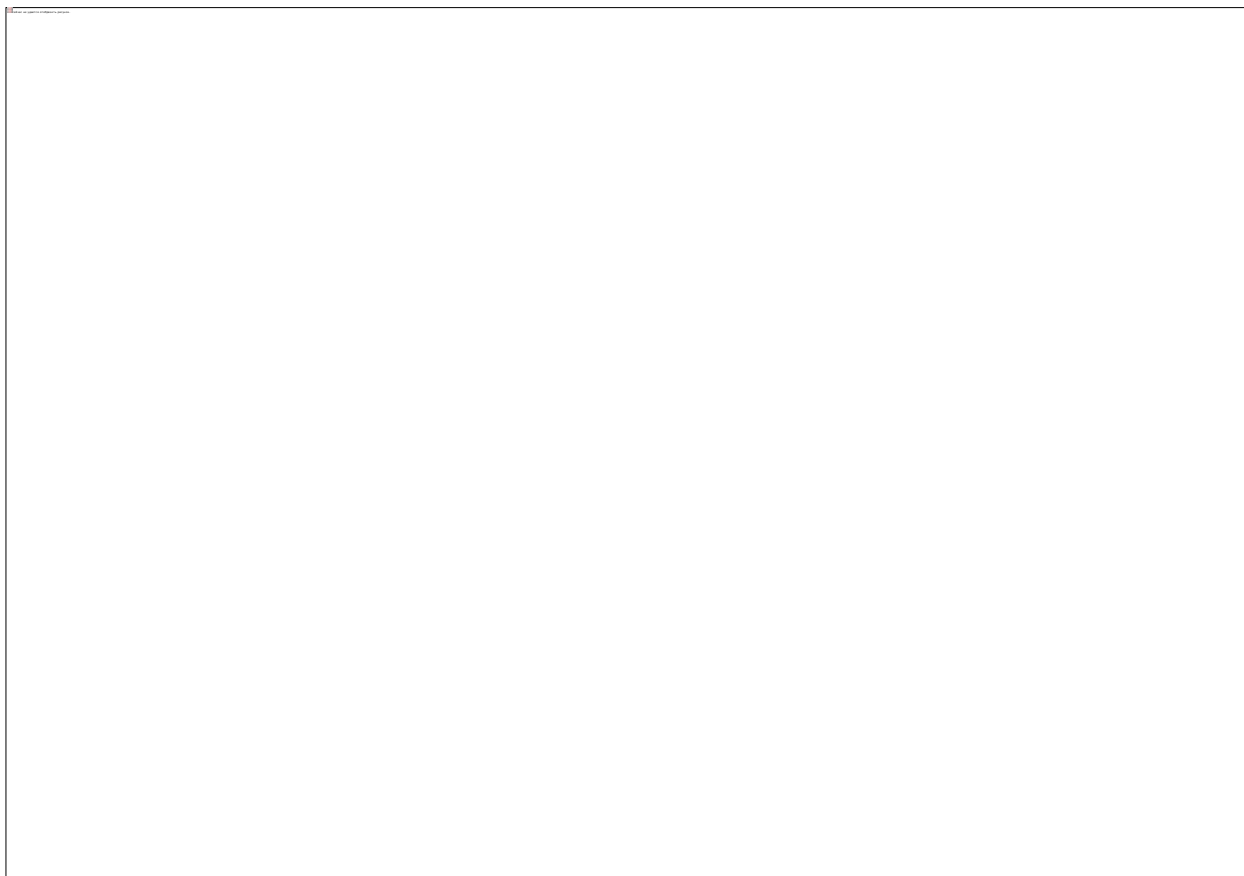
1. Artificial molecular motors. Salma Kassem, Thomas van Leeuwen, Anouk S. Lubbe, Miriam R. Wilson. 2017 p., Royal society of chemistry, c. 5.
2. A molecular shuttle. Pier Lucio Anelli, Neil Spencer, and J. Fraser Stoddart. 1991 p., JACS.
3. A chemically and electrochemically switchable molecular shuttle. Richard A Bissell, Emilio Córdova, Angel E. Kaifer & J. Fraser Stoddart. 1994 p., Nature.
4. Beyond Switches: Ratcheting a Particle Energetically Uphill with a Compartmentalized Molecular Machine. Manashi N. Chatterjee, Euan R. Kay, and David A. Leigh. 2006 p., JACS.
5. Electrochemically Triggered Swinging of a [2]-Catenate. Aude Livoreil, Christiane O. Dietrich-Buchecker, and Jean-Pierre Sauvage. 1994 p., JACS.
6. Artificial molecular motors. Salma Kassem, Thomas van Leeuwen, Anouk S. Lubbe, Miriam R. Wilson. 2017 p., Royal society of chemistry, c. 12.
7. Unidirectional rotation in a mechanically interlocked molecular rotor. David A. Leigh, Jenny K. Y. Wong, François Dehez & Francesco Zerbetto. 2003 p., Nature.
8. A Reversible Synthetic Rotary Molecular Motor. LEIGH, JOSÉ V. HERNÁNDEZ EUAN R. KAY AND DAVID A. 2004 p., Science.
9. Rotaxanes Incorporating Two Different Coordinating Units in Their. Nicola Armaroli, Vincenzo Balzani, Jean-Paul Collin, Pablo Gaviña, Jean-Pierre Sauvage, and Barbara Ventura. 1999 p., JACS.
10. An autonomous chemically fuelled small molecule motor. Miriam R. Wilson, Jordi Solà, Armando Carlone, Stephen M. Goldup, Nathalie Lebrasseur & David A. Leigh. 2016 p., Nature.
11. A synthetic small molecule that can walk. Max von Delius, Edzard M. Geertsema and David A. Leigh. 2009 p., Nature chemistry.
12. —. Max von Delius, Edzard M. Geertsema and David A. Leigh. 2009 p., Nature chemistry, c. 97.
13. In Search of Molecular Ratchets. Prof. T. Ross Kelly, Dr. Imanol Tellitu, Dr. José Pérez Sestelo. 1997 p., Angewandte chemie.
14. Unidirectional rotary motion in a molecular system. T. Ross Kelly, Harshani De Silva & Richard A. Silva. 1999 p., Nature.

15. A reversible, unidirectional molecular rotary motor driven by chemical energy. Stephen P Fletcher 1, Frédéric Dumur, Michael M Pollard, Ben L Feringa. 2005 p., Science.
16. A chemically powered unidirectional rotary molecular motor based on a palladium redox cycle. Beatrice S. L. Collins, Jos C. M. Kistemaker, Edwin Otten & Ben L. Feringa. 2016 p., Nature.
17. Experimental demonstration of a single-molecule electric motor. Heather L. Tierney, Colin J. Murphy, April D. Jewell, Ashleigh E. Baber, Erin V. Iski, Harout Y. Khodaverdian, Allister F. McGuire, Nikolai Klebanov & E. Charles H. Sykes. 2011 p., Nature.
18. Light-driven monodirectional molecular rotor. Nagatoshi Koumura, Robert W. J. Zijlstra, Richard A. van Delden, Nobuyuki Harada & Ben L. Feringa. 1999 p., Nature.
19. Artificial molecular motors. Salma Kassem, Thomas van Leeuwen, Anouk S. Lubbe, Miriam R. Wilson. 2017 p., Royal society of chemistry, c. 21.
20. Allosteric Regulation of the Rotational Speed in a Light-Driven Molecular Motor. Adele Faulkner, Thomas van Leeuwen, Ben L. Feringa, and Sander J. Wezenberg. 2016 p., JACS.
21. Artificial molecular motors. Salma Kassem, Thomas van Leeuwen, Anouk S. Lubbe, Miriam R. Wilson. 2017 p., Royal society of chemistry, c. 22.
22. Driving Unidirectional Molecular Rotary Motors with Visible Light by Intra-And Intermolecular Energy Transfer from Palladium Porphyrin. Arjen Cnossen, Lili Hou, Michael M. Pollard, Philana V. Wesenhagen, Wesley R. Browne, and Ben L. Feringa. 2012 p., JACS.
23. Sunlight-powered kHz rotation of a hemithioindigo-based molecular motor. Manuel Guentner, Monika Schildhauer, Stefan Thumser, Peter Mayer, David Stephenson, Peter J. Mayer & Henry Dube. 2015 p., Nature communications.
24. Molecular Stirrers in Action. Jiawen Chen, Jos C. M. Kistemaker, Jort Robertus, and Ben L. Feringa. 2014 p., JACS.
25. Chemically Optimizing Operational Efficiency of Molecular Rotary. Jamie Conyard, Arjen Cnossen, Wesley R. Browne, Ben L. Feringa, and Stephen R. Meech. 2014 p., JACS.
26. Unimolecular Submersible Nanomachines. Synthesis, Actuation, and Monitoring. Víctor García-López, Pinn-Tsong Chiang, Fang Chen, Gedeng Ruan, Angel A. Martí, Anatoly B. Kolomeisky, Gufeng Wang, and James M. Tour. 2015 p., Nano letters.

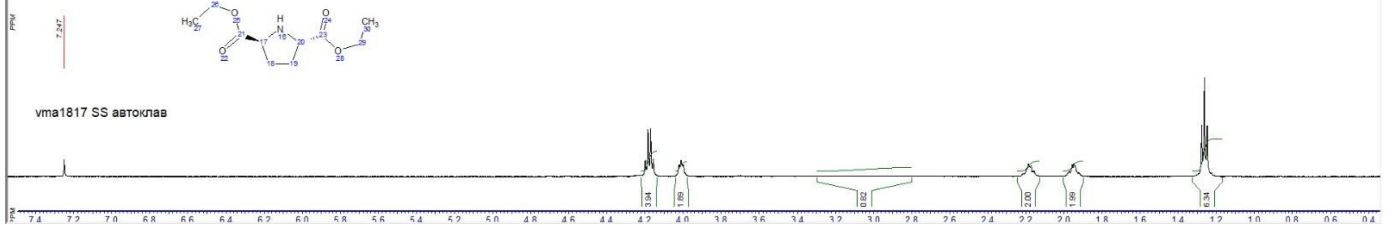
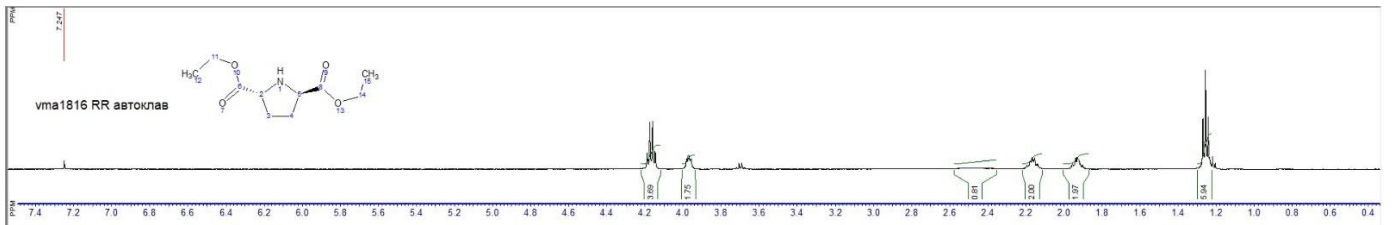
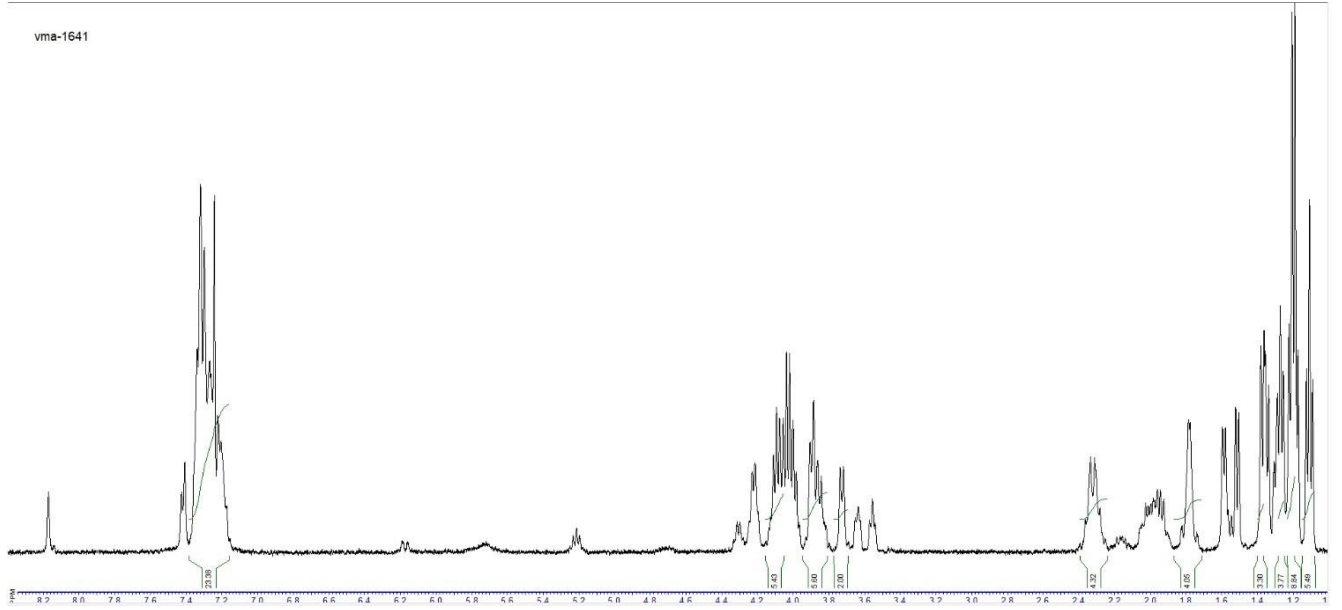
27. Unidirectional rotary motion in achiral molecular motors. Jos C. M. Kistemaker, Peter Štacko, Johan Visser & Ben L. Feringa. 2015 p., Nature.
28. Light-Driven Molecular Motors: Imines as Four-Step or Two-Step Unidirectional Rotors. Lehn, Lutz Greb and Jean-Marie. 2014 p., JACS.
29. The Most Twisted Amide: Structure and Reactions. Anthony J Kirby, Igor V Komarov , Peter D Wothers , Neil Feeder. 1998 p., Angew Chem Int Ed Engl.
30. Synthesis, structure and reactions of the most twisted amide. Anthony J. Kirby, Igor V. Komarov and Neil Feeder. 2001 p., Royal society of chemistry.
31. The Most Reactive Amide As a Transition-State Mimic For cis–trans Interconversion. Igor V. Komarov, Stanislav Yanik, Aleksandr Yu. Ishchenko, John E. Davies, Jonathan M. Goodman, and Anthony J. Kirby. 2015 p., JACS.
32. Fast Amide Bond Cleavage Assisted by a Secondary Amino and a Carboxyl Group—A Model for yet Unknown Peptidases? Igor V. Komarov, Aleksandr Yu. Ishchenko ,Aleksandr Hovtvianitsa ,Viacheslav Stepanenko ,Serhii Kharchenko ,Andrew D. Bond and Anthony J. Kirby. 2019 p., Molecules.
33. Amide rotation trajectories probed by symmetry. Budisa, Vladimir Kubyshkin and Nediljko. 2017 p., Royal society of chemistry.
34. In search of molecular ratchets. Prof. T. Ross Kelly, Dr. Imanol Tellitu, Dr. José Pérez Sestelo. 1997 p., Angewandte chemie.
35. 5 Brownian Ratchet. youtube.com. [Онлайновый] Asaf Gal, 2014 p. <https://youtu.be/M3fYbCatKbA>.
36. How molecular motors extract order from chaos a key issues review. Hoffmann, Peter M. 2016 p., Reports on Progress in Physics.
37. A convenient synthesis of enantiomeric pairs of 2,5-disubstituted pyrrolidines of C<sub>2</sub>-symmetry. Yukio Yamamoto, Jun-ichi Hoshino, Yoshikazu Fujimoto, J. Ohmoto, S. Sawada. 1993 p., Synthesis.
38. Artificial molecular motors. Salma Kassem, Thomas van Leeuwen, Anouk S. Lubbe, Miriam R. Wilson. 2017 p., Royal society of chemistry, c. 8.
39. —.Salma Kassem, Thomas van Leeuwen, Anouk S. Lubbe, Miriam R. Wilson. 2017 p., Royal society of chemistry, c. 14.
40. Unidirectional rotary motion in a molecular system. T. Ross Kelly, Harshani De Silva & Richard A. Silva. 1999 p., Nature, c. 151.
41. A Reversible, Unidirectional Molecular Rotary Motor Driven by Chemical Energy. Stephen P. Fletcher, Frédéric Dumur, Michael M. Pollard, Ben L. Feringa. 2005 p., Science, c. 81.

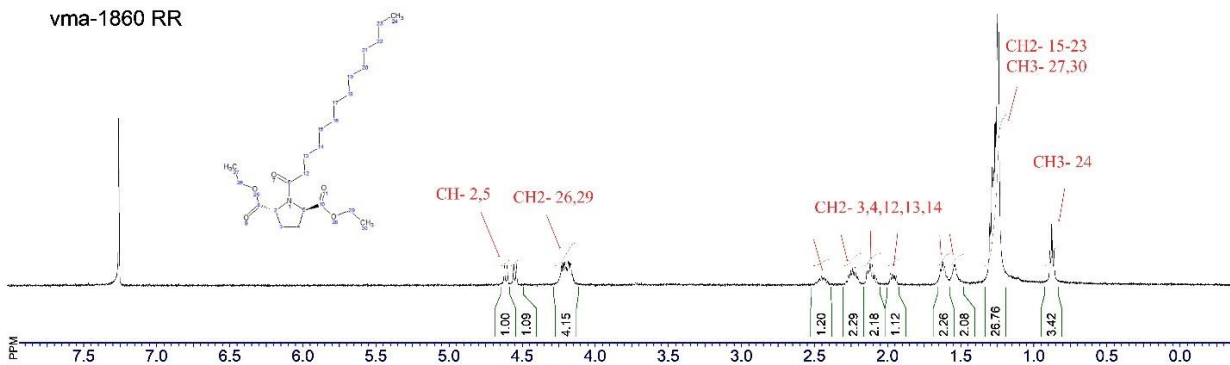
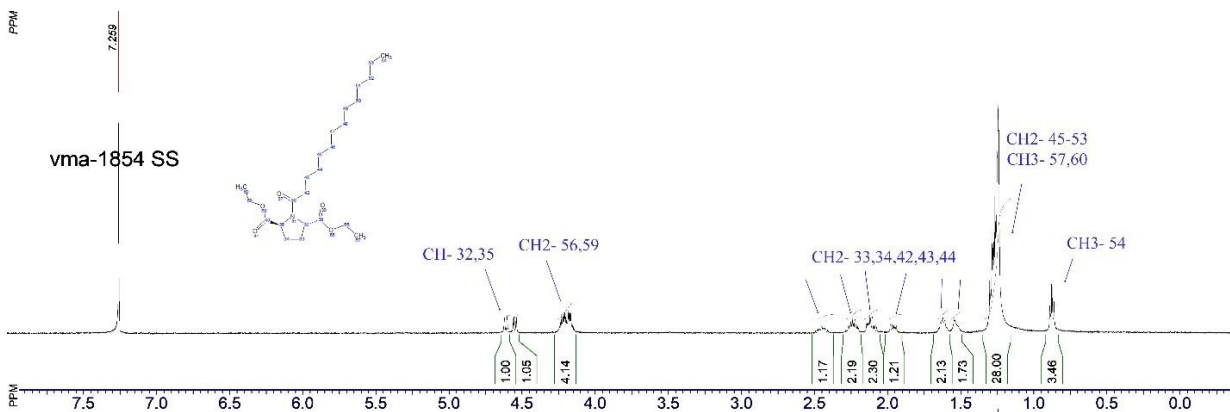
42. A chemically powered unidirectional rotary molecular motor based on a palladium redox cycle. 2016 p., Nature, c. 3.
43. Experimental demonstration of a single-molecule electric motor. Heather L. Tierney, Colin J. Murphy, April D. Jewell, Ashleigh E. Baber, Erin V. Iski, Harout Y. Khodaverdian, Allister F. McGuire, Nikolai Klebanov & E. Charles H. Sykes. 2011 p., Nature, c. 627.
44. Artificial molecular motors. Salma Kassem, Thomas van Leeuwen, Anouk S. Lubbe, Miriam R. Wilson. 2017 p., Royal society of chemistry, c. 18.
45. Reversing the direction in a light-driven rotary molecular motor. Nopporn Ruangsapichat, Michael M Pollard, Syuzanna R Harutyunyan, Ben L Feringa. 2010 p., Nature chemistry, c. 55.
46. Driving Unidirectional Molecular Rotary Motors with Visible Light by Intra- And Intermolecular Energy Transfer from Palladium Porphyrin. Arjen Cossen, Lili Hou, Michael M. Pollard, Philana V. Wesenhagen, Wesley R. Browne, and Ben L. Feringa. 2012 p., JACS, c. 17617.
47. Artificial molecular motors. Salma Kassem, Thomas van Leeuwen, Anouk S. Lubbe, Miriam R. Wilson. 2017 p., Royal society of chemistry, c. 19.
48. Lehn, Lutz Greb and Jean-Marie. Light-Driven Molecular Motors: Imines as Four-Step or Two-Step Unidirectional Rotors. [Онлайновый]  
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja506034n>.

**Додатки:**

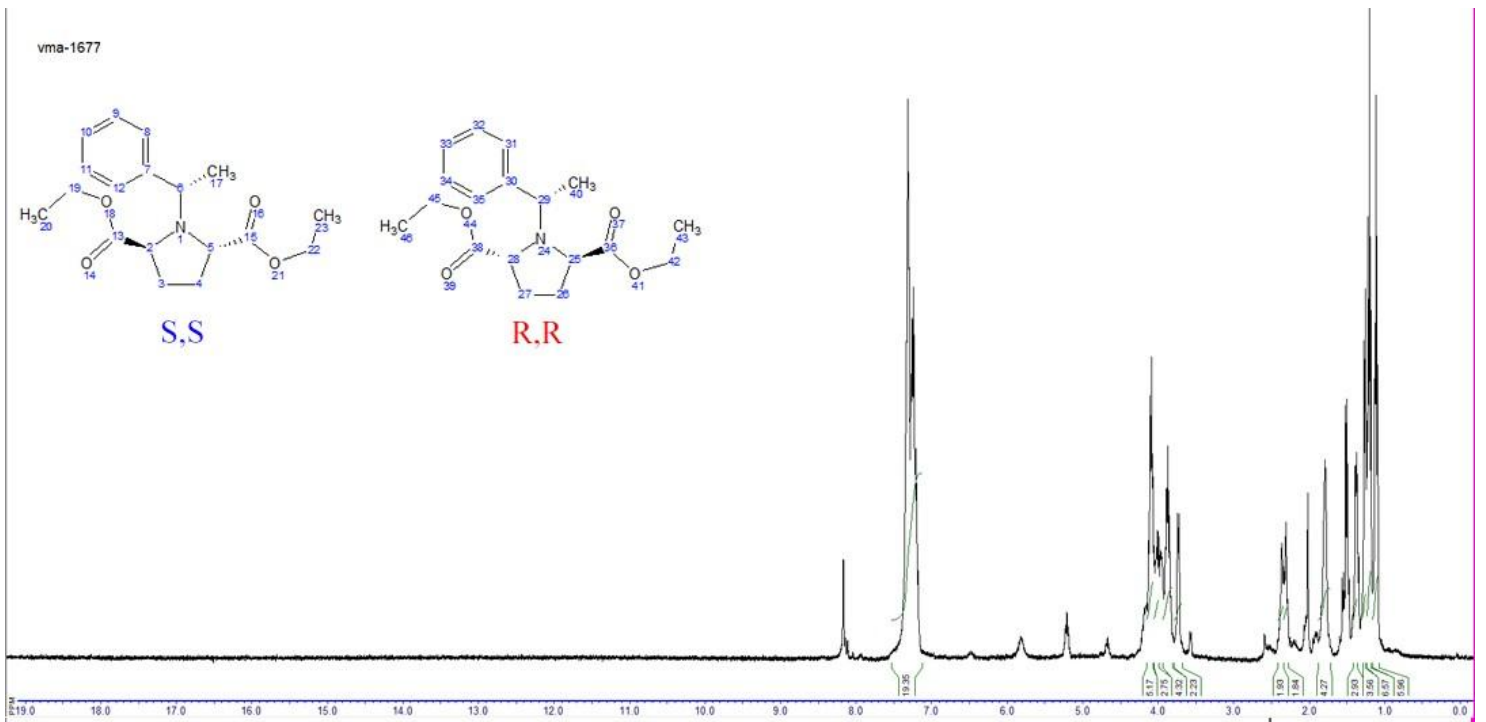
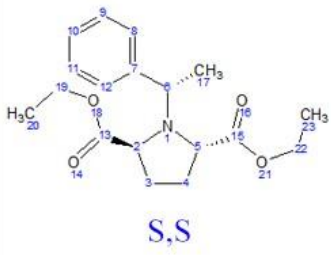


vma-1641

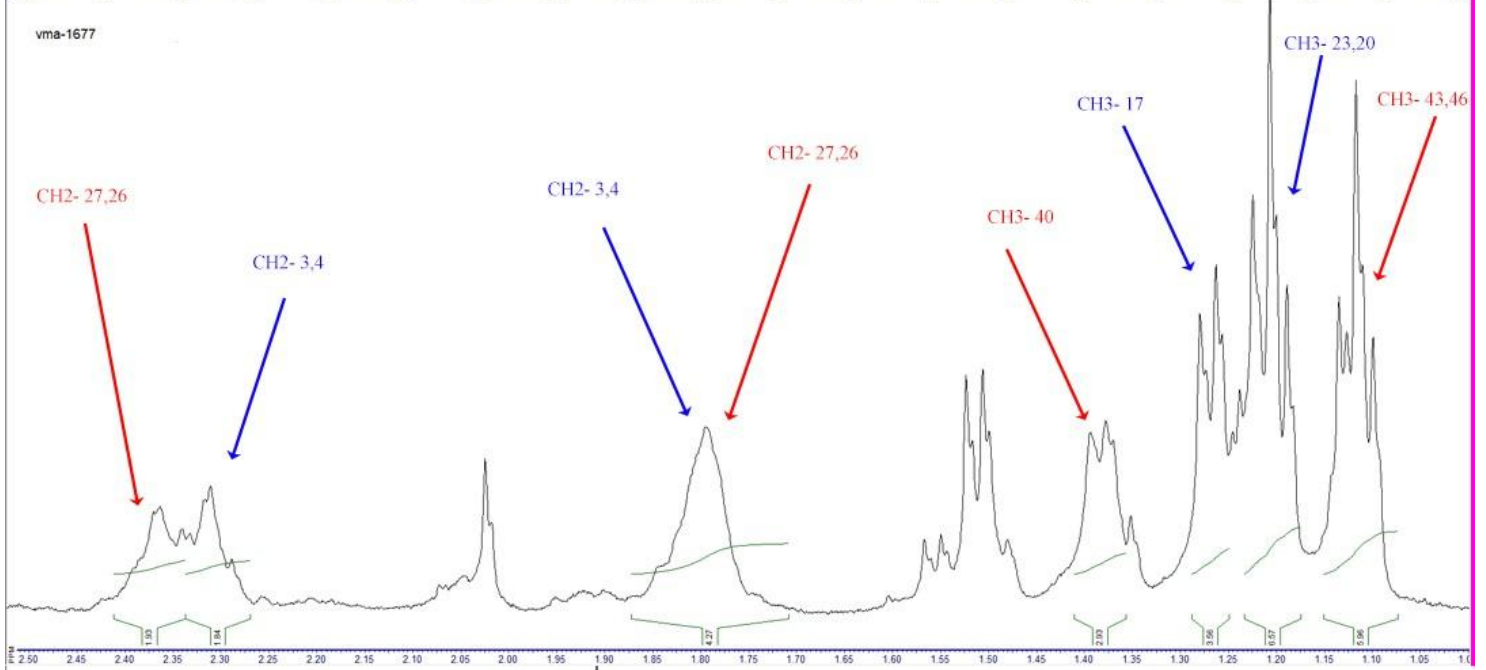




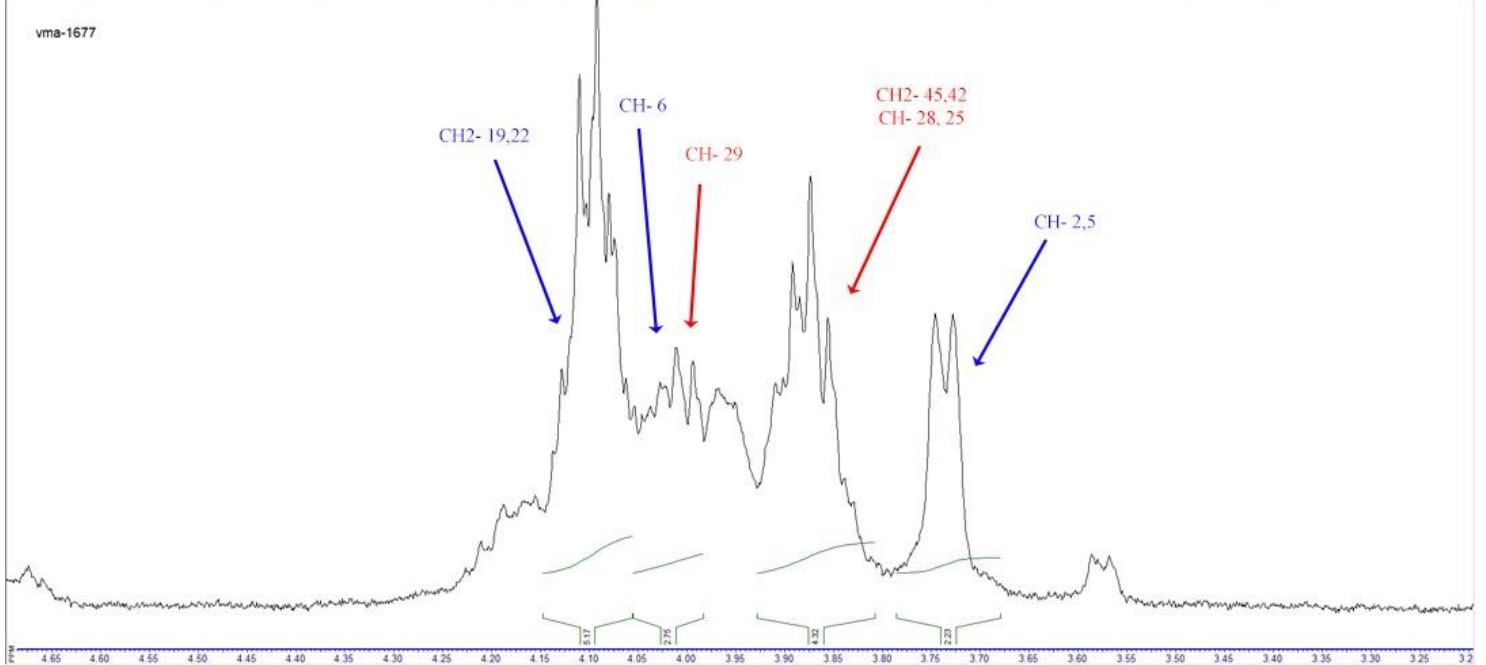
vma-1677

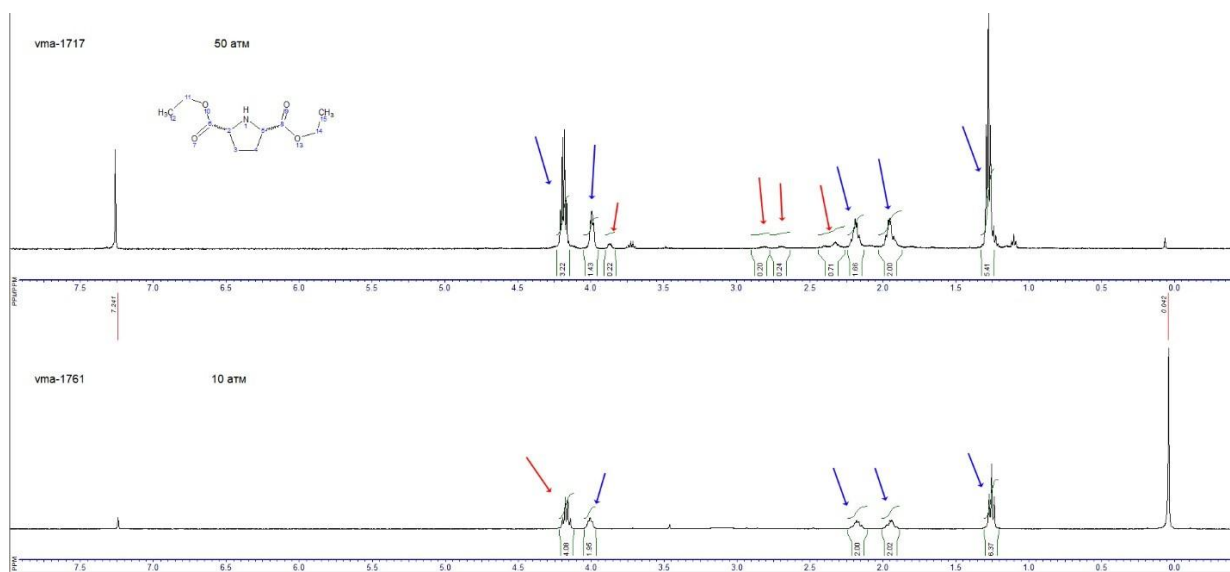
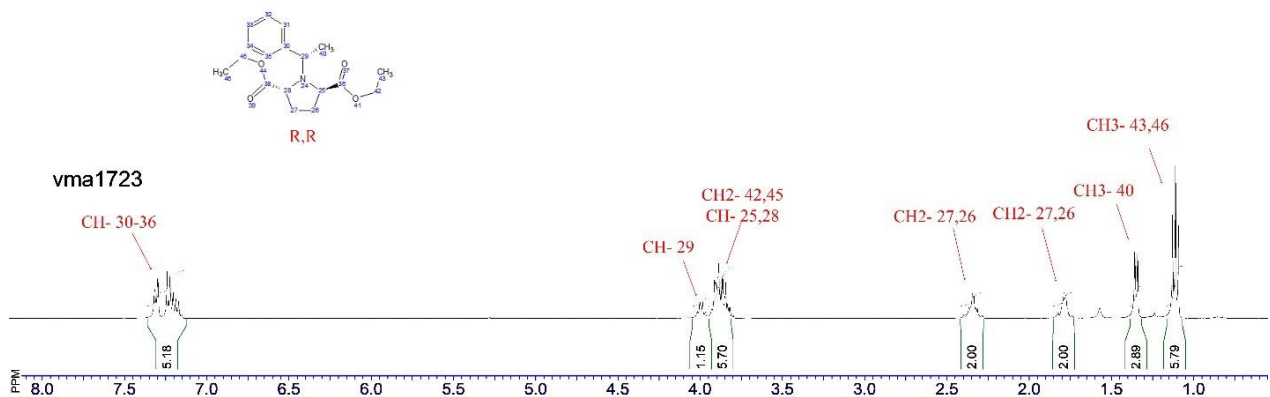
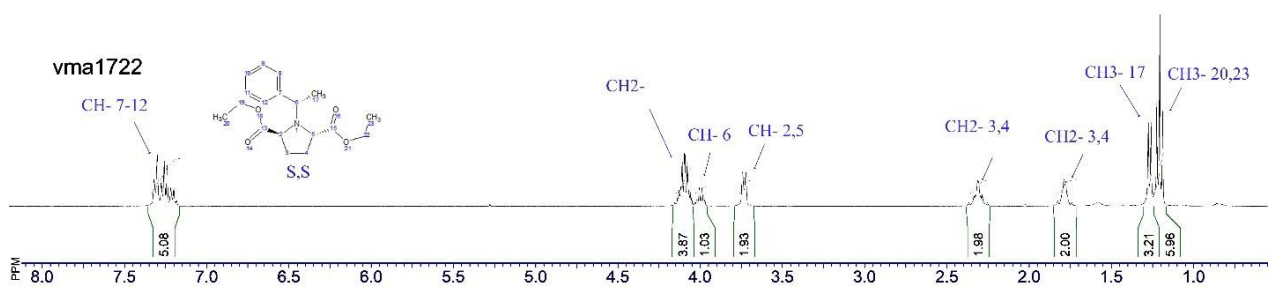


vma-1677



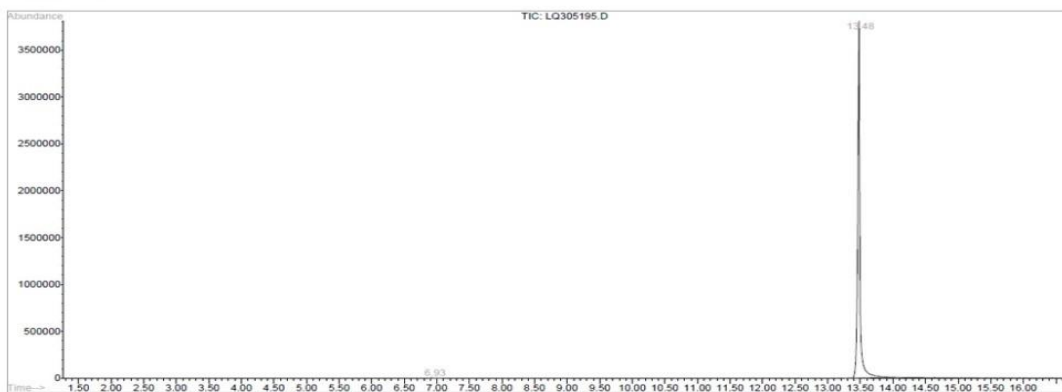
vma-1677





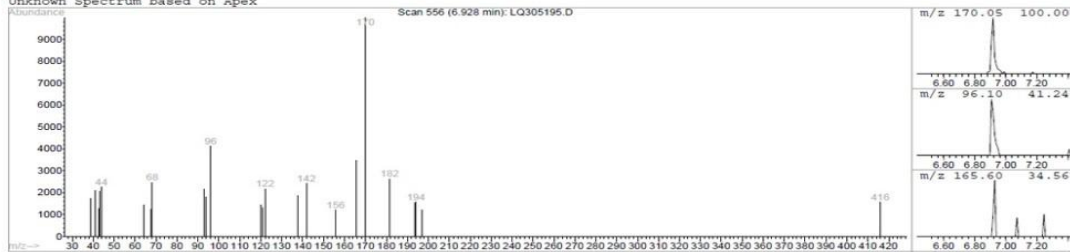
Library Search Report

Data File : C:\HPCHEM\1\DATA\01 25\LQ305195.D Vial: 59  
 Acq On : 25 Jan 2022 22:51 Operator:  
 Sample : CLQ305195 Inst : GC/MS Ins  
 Misc : CH3OH Multiplr: 1.00  
 Sample Amount: 0.00  
 MS Integration Params: autoint1.e  
 Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\UNIVERS.M (Chemstation Integrator)  
 Title :



Library Search Report - Chemstation Integrator

Unknown Spectrum based on Apex



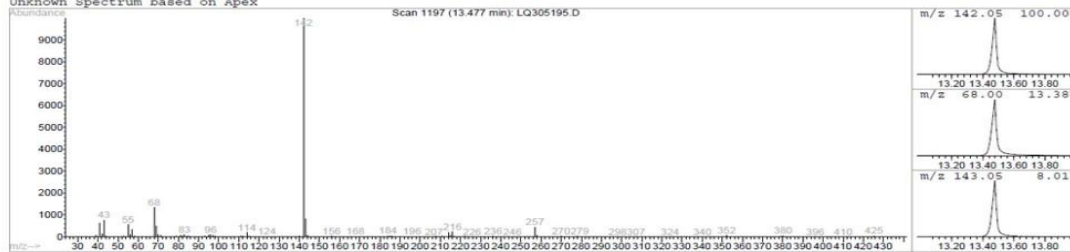
Peak Number: 1 at 6.93 min Area: 91879 Area % 0.10

The 3 best hits from each library.

Ref#	CAS#	Qual
C:\DATABASE\EMPTY.L No hits were retrieved.		

Library Search Report - Chemstation Integrator

Unknown Spectrum based on Apex



Peak Number: 2 at 13.48 min Area: 89973873 Area % 99.90

The 3 best hits from each library.

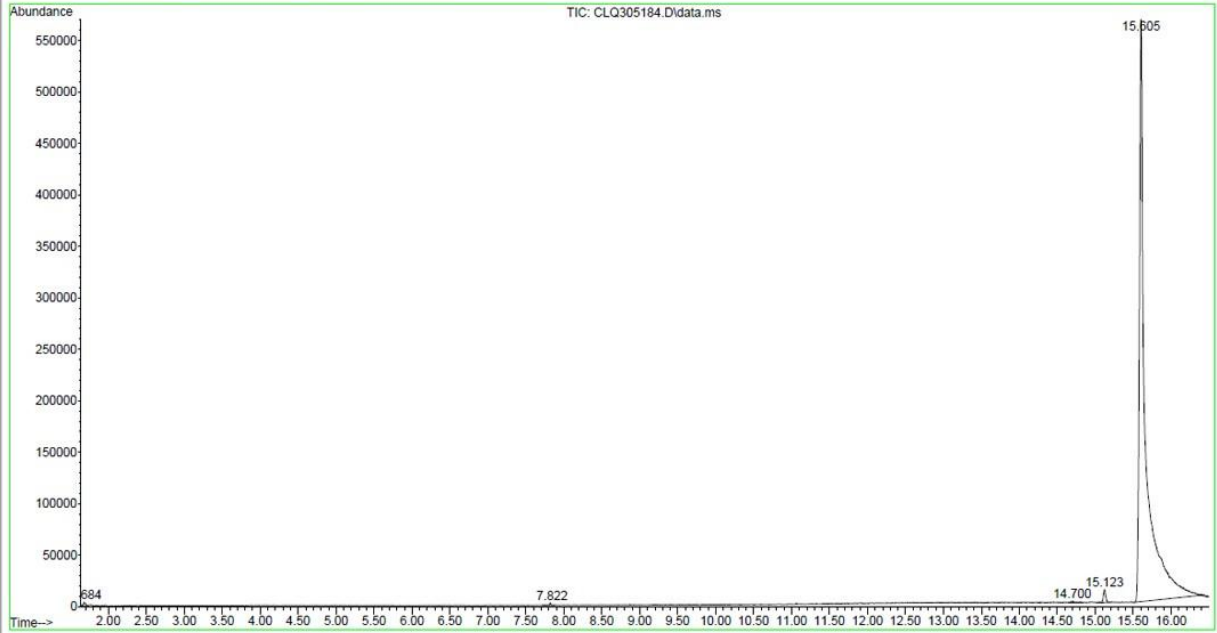
Ref#	CAS#	Qual
C:\DATABASE\EMPTY.L No hits were retrieved.		

Library Search Report

Data Path : D:\MassHunter\GCMS\1\data\01\_24\  
 Data File : CLQ305184.D  
 Acq On : 24 Jan 2022 12:38  
 Operator :  
 Sample : CLQ305184  
 Misc : CH3OH  
 ALS Vial : 4 Sample Multiplier: 1

Search Libraries: C:\Database\EMPTY.L Minimum Quality: 0

Unknown Spectrum: Apex  
 Integration Events: ChemStation Integrator - autoint1.e

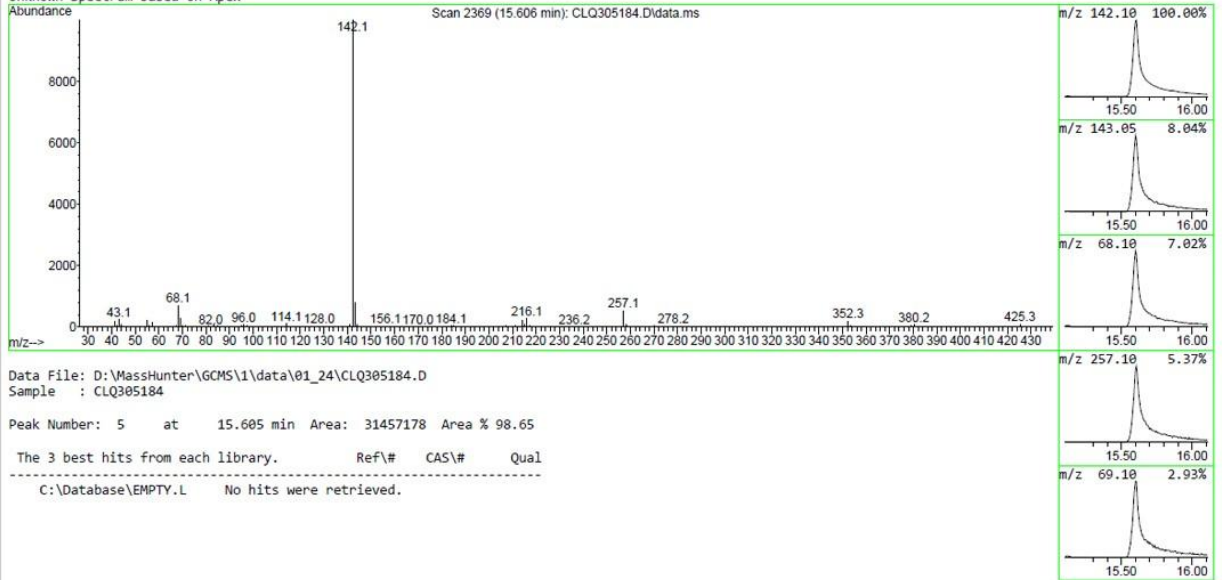


GCMS-6.M Mon Jan 24 13:07:39 2022

Page: 1

Library Search Report - ChemStation Integrator

Unknown Spectrum based on Apex



Data File: D:\MassHunter\GCMS\1\data\01\_24\CLQ305184.D  
 Sample : CLQ305184

Peak Number: 5 at 15.605 min Area: 31457178 Area % 98.65

The 3 best hits from each library. Ref# CAS# Qual  
 -----  
 C:\Database\EMPTY.L No hits were retrieved.

GCMS-6.M Mon Jan 24 13:07:40 2022

Page: 6