



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Antonija Ožegović

Kiralna amplifikacija

R. Ishidate, A. J. Markvoort, K. Maeda, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **141** (2019)
7605-7614.

Kemijski seminar I

Zagreb, 2021. godina

Sadržaj

§ 1. UVOD.....	1
§ 2. AMPLIFIKACIJA KIRALNOSTI U MAKROMOLEKULSKIM SUSTAVIMA ..	3
2.1. Princip vojnika i narednika	3
2.2. Pravilo većine.....	6
2.3. Autoamplifikacija	8
2.4. Nekovalentna indukcija amplifikacije	10
§ 3. ZAKLJUČAK	19
§ 4. LITERATURNI IZVORI.....	XXI

§ 1. UVOD

Induciranje i pojačavanje kiralnosti tj. kiralna amplifikacija (eng. *chiral amplification*) zanimljiv je i jedinstven fenomen kojim nastaju kiralne molekule, polimeri i supramolekulske strukture visoke enantiomerne čistoće i optičke aktivnosti.¹ Kiralna amplifikacija jedna je u ključnih stavki za razumijevanje biološke homokiralnosti, pojave u kojoj se kiralne molekule u živim organizmima pojavljuju samo kao jedan izomer, kao što je na primjer desnozakrećuća dvostruka zavojnica DNA koja se sastoji od L-aminokiselina i D-šećera. Poznato je da enantiomeri imaju različitu biološku aktivnost i da je sinteza isključivo jednog enantiomera, a ne racemata koji je uglavnom dobivaju klasičnom sintezom kiralnih spojeva, od iznimne važnosti. Kako dolazi do homokiralnosti, što sve utječe i kako dolazi do kiralne amplifikacije te kako se ona može uklopiti u kemijsku sintezu kiralnih spojeva intrigantna je i zanimljiva tema koja zaokupira znanstvenike već neko vrijeme.

Polimeri koji imaju mogućnost postizanja spiralnih konformacija omogućili su detaljan uvid u kooperativne procese i kiralnu amplifikaciju makromolekula. Prvi primjer amplifikacije kiralnosti otkriven je istraživanjima Green-a i suradnika 1988. godine na poliizocijanatima, krutim štapičastim polimerima koji tvore zavojite strukture koje mogu biti lijevo ili desno zakrećuće.² To lijevo ili desno zakretanje može se postići kopolimerizacijom akiralnog izocijanata s malom količinom optički aktivnog izocijanata ili kopolimerizacijom sa smjesom izocijanata vrlo male enantiomerne čistoće (ee).³ Time se u monomernu jedinicu kovalentnim vezanjem uvela početna kiralna asimetrija koja je nakon amplifikacije rezultirala viškom određene jednozakrećuće zavojnice polimera.

Osim kovalentnim vezanjem, amplifikacija kiralnosti može se postići i nekovalentnim interakcijama kod polimera koji tvore spiralnu strukturu kao i u supramolekulskim agregatima ili mezofazama.^{4,5} Kod kiralne amplifikacije nastale nekovalentnim interakcijama od posebne važnosti je tzv. efekt memorije (eng. *memory effect*), prvi put uočen kod poli((4-karboksifenil(acetilena))). Lijevo ili desno zakrećuća zavojnica poliacetilena inducirana je kiselinsko-baznim interakcijama optički inaktivnog poliacetilena sa smjesom amina koja nije racemična. Smjer zakretanja zavojnice ostao je sačuvan (memoriran) u otopini nakon što su kiralni amini zamijenjeni akiralnim te je pokazano kako je upravo ta zamjena ključna za očuvanje kiralnosti zavojnice.^{1,6}

Novija istraživanja pokazala su kako za efekt memorije nije nužno kiralne induktore zamijeniti akiralnim što potencijalno dovodi do razvoja promjenjivih kiralnih stacionarnih faza (eng. *switchable chiral stationary phase*, CSP) koje služe za razdvajanje enantiomera čiji se redoslijed eluiranja ili enantioselektivnost tako može kontrolirati i mijenjati^{1,7} te ću u ovom seminaru primarno predstaviti zaključke temeljene na istraživanju Ishidate i suradnika o utjecaju kiralno/akiralnih i kiralno/kiralnih kopolimera bifenilacetilena na inverziju i memoriju takvih makromolekulskih struktura.

§ 2. AMPLIFIKACIJA KIRALNOSTI U MAKROMOLEKULSKIM SUSTAVIMA

Za postizanje homokiralnosti potreban je efekt amplifikacije i početna asimetrija.⁸ Kod amplifikacije kiralnosti postoje efekti autoamplifikacije u kojem jedan od enantiomera dobivenih reakcijom sam katalizira svoje nastajanje što kroz nekoliko ciklusa reakcije omogućava dobivanje enantiomerno čistog produkta, a postoje i efekti induciranja određene kiralnosti agregatima i polimerima nekiralnih molekula kao što je princip vojnika i narednika (eng. *sergeants and soldiers principle*) ili agregatima i polimerima kod kojih postoji mali suvišak jednog enantiomera monomera kao što je pravilo većine (eng. *majority rule*). Također, za induciranje kiralnosti u makromolekulskim sustavima potrebno je da takvi sustavi posjeduju intrinzičnu konformacijsku kiralnost bez obzira na prisutnost stereogenog centra u molekulama.⁴

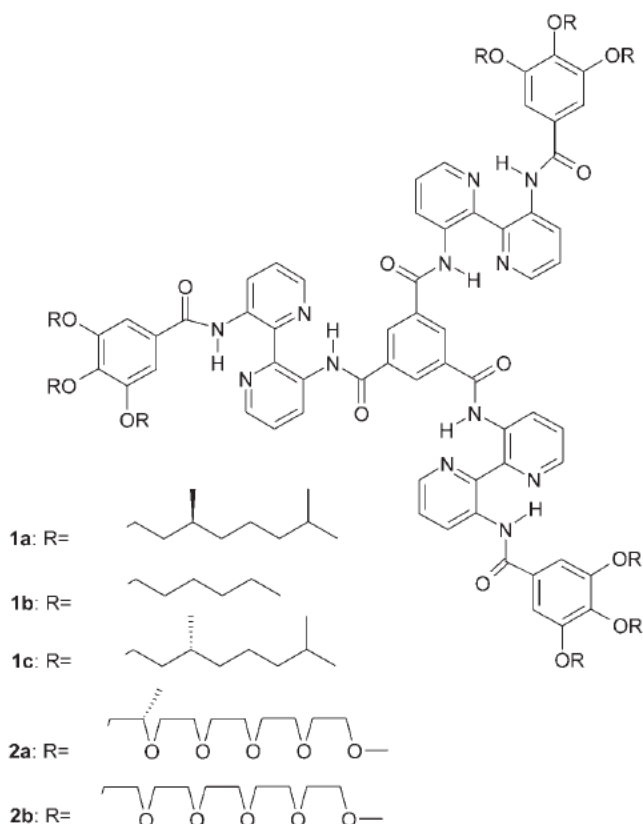
2.1. Princip vojnika i narednika

Princip vojnika i narednika jedan je od načina na koji može doći do amplifikacije kiralnosti u supramolekulskim sustavima. Naime, pokazano je kako nekoliko kiralnih molekula (narednici, *seargants*) može usmjeriti veliki broj akiralnih molekula (vojnici, *soldiers*) u određenu organizacijsku kiralnost čineći tako cijeli sustav homokiralnim jer vojnici slijede kiralnost nametnutu od narednika. Takvo induciranje kiralnosti postignuto je korištenjem kiralnih molekula koje nalikuju akiralnim kao i korištenjem strukturno različitih kiralnih molekula. Dakle, kod principa vojnika i narednika kiralna komponenta dodana je akiralnim.^{1,4,9}

Ovu pojavu su prvi uočili Green i suradnici 1989. godine proučavajući polialkil izocijanate za koje je poznato da poprimaju helikalnu konformaciju u otopini te su utvrdili veliki utjecaj male količine kiralnog monomera na ukupnu konformaciju lanca tj. afinitet prema lijevom ili desnom zakretanju. To su utvrdili promatranjem ovisnosti optičke rotacije ili cirkularnog dikroizma (CD) o dodanoj količini kiralnog monomera koji je nelinearan tj. izmjereni signal je većeg intenziteta od signala koji odgovara dodanoj kiralnoj tvari što ukazuje na efekt amplifikacije.³

Meijer i suradnici su 90ih godina prošlog stoljeća proučavali spojeve čiju jezgru čine benzen-1,3,5-trikarboksiamidi u svrhu dobivanja spoja koji bi pokazivao svojstva tekućih

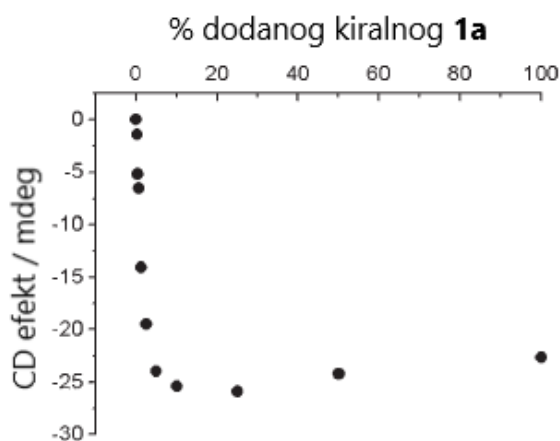
kristala u širokom temperaturnom intervalu (slika 1). Proučavanjem svojstava tih spojeva odlučili su istražiti utjecaj kiralnog spoja **1a** na slaganje i konformaciju akiralnog spoja **1b** u heksanu te su rezultati pokazali da dolazi do instantne snažne indukcije kiralnosti.⁴



Slika 1. Derivati diskolikih molekula s bipirimidilnim jedinicama koji su priredili Meijer i suradnici.
(preuzeto iz reference 4)

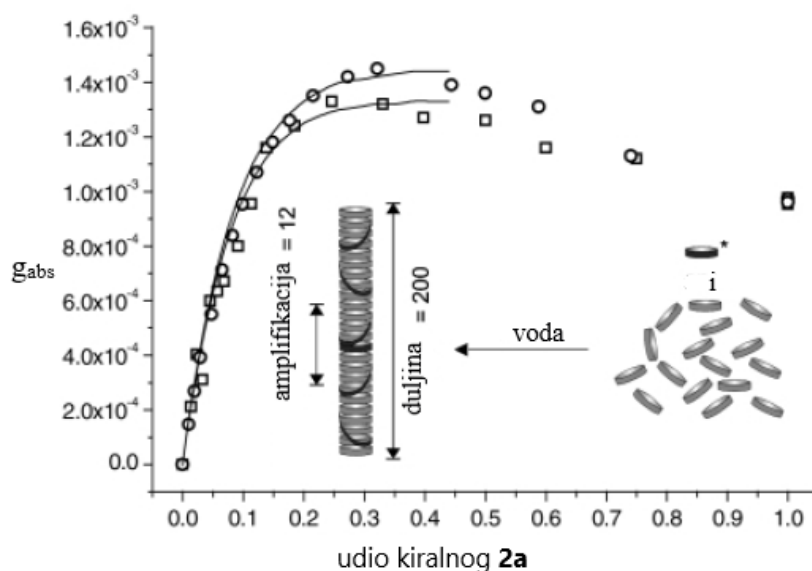
Supramolekularna struktura koju tvori akiralni derivat **1b** je u suštini kiralna, ali zbog nastajanja jednake količina lijevo i desno zakrećućih zavojnica ukupna slagalina je racemična i ne pokazuje CD signal.⁴ Kiralni spoj **1a** zadržava preferentnu kiralnu uzvojitu slagalinu u nepolarnim otapalima, poput heksana, sa značajnim CD signalom koji odgovara π - π^* prijelazu bipiridina dok u kloroformu izostaje CD signal jer ne dolazi do očuvanja helikalne strukture. Dodatkom male količine kiralnog spoja **1a** spoju **1b** u heksanu dolazi do indukcije kiralnosti što se očituje u izraženom nelinearnom CD signalu (slika 2), a kombinacijom eksperimentalnih

i teorijskih izračuna zaključeno je kako samo jedna molekula spoja **1a** može inducirati kiralnost kod 80 molekula **1b**.^{4,10}



Slika 2. Nelinearni odnos CD efekta i dodane količine **1a** kao rezultat amplifikacija kiralnosti nastale miješanjem otopine **1a** i **1b** u heksanu (modificirano prema referenci 4)

Promjenom perifernih alkoksi lanaca u hidrofilne oligo(etilen oksidne) lance **2a** i **2b**, omogućilo je proučavanje diskolikih struktura s bipiridinskom jedinicom u polarnim otapalima poput n-butanola. Pokazano je kako miješanjem kiralnog **2a** i akiralnog **2b** u n-butanolu pri temperaturi od 5°C dolazi do snažne kiralne amplifikacije pri koncentraciji od 10^{-4} M te da je dovoljna jedna molekula **2a** za usmjeravanje zakrivljenosti 400 akiralnih molekula **2b**.^{4,11} Također pokazano je kako je isto dinamično ponašanje zadržano, ako se kao otapalo koristi voda te je maksimum ekspresije kiralnosti postignut ukoliko se 25-30 mol% kiralnog spoja **2a** doda akiralnom **2b** pri temperaturi od 5°C. Pri koncentraciji od 10^{-4} M formiraju se agregati od približno 200 podjedinica kod kojih jedna kiralna podjedinica inducira kiralnost u 12 nekiralnih (slika 3).^{4,12} Ovo je od posebnog značaja u okruženju u kojem stabilizirajuće intermolekulske interakcije, zaslužne za prijenos kiralnosti, mogu postojati kao hidrofobno mikrokruženje nastalo aromatskim interakcijama.

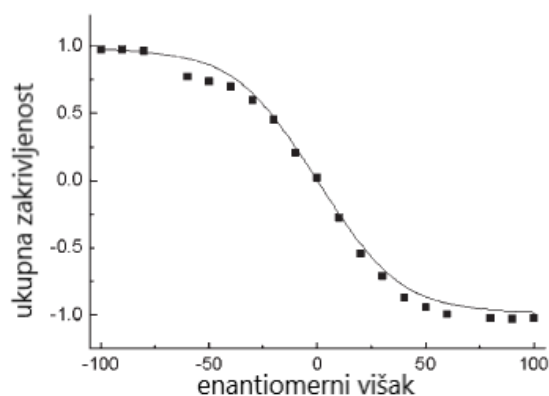


Slika 3. Ovisnost ukupne kiralnosti o dodanom kiralnom **2a** pri različitim koncentracijama: 10^{-5}M (kružić) i 10^{-4}M (kvadratić) u vodi pri 5°C (modificirano prema referenci 12).

2.2. Pravilo većine

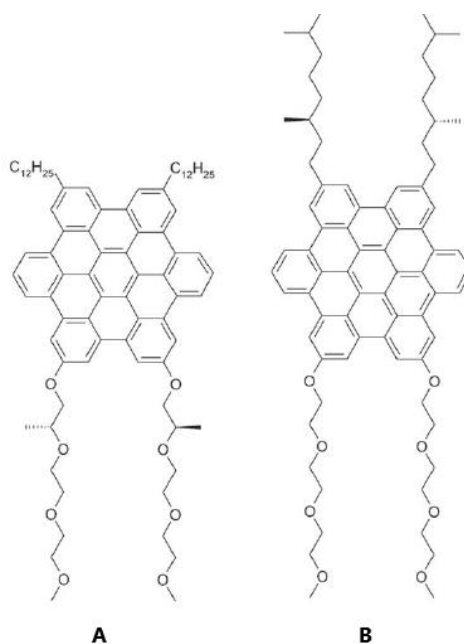
Kod pravila većine mali suvišak jednog enantiomera potiče tj. dovodi do kiralnosti zavojnice koju preferira taj enantiomer.⁴ To su također prvi primijetili Green i suradnici promatranjem polimera 2,6-dimetilheptilizocijanata koji sadrži 56% R enantiomera i 44% S enantiomera, a ima CD signal jednak onom polimeru koji se sastoji isključivo od R enantiomera.¹³ Dakle, kod pravila većine enantiomeri koji čine sustav su u različitim omjerima i dolazi do zakretanja koju potiče taj enantiomer.

Također u istraživanju Meijera i suradnika na spojevima s benzen-1,3,5-trikarboksamidnom jezgrom primijenjeno je i pravilo većine te je smjesa spojeva **1a** i **1c** pokazala nelinearni CD signal u slučaju enantiomernog viška (slika 4).



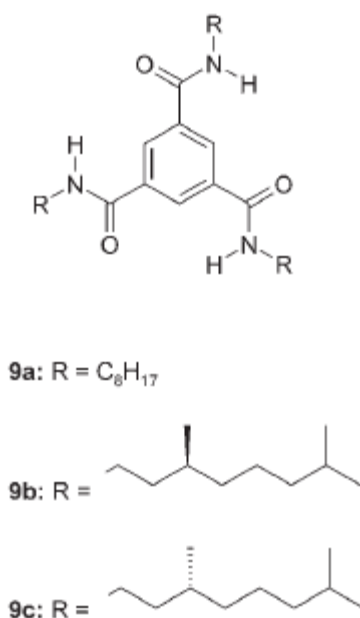
Slika 4. Ovisnost ukupne zakrivljenosti strukture o enantiomernom višku mjerene CD spektroskopijom pri 20°C (modificirano prema referenci 4).

Proučavanjem velikih supramolekulskih agregata kao što su heksa-*peri*-heksabenzokoronani (HBC) primijećeno je pravilo većine točnije primijećeno je kod amfipatskih HBC derivata (slika 5). Takve akiralne strukture stvaraju nanocjevčice koje mogu biti lijevo ili desno zakrećuće dok je kod kiralnih struktura zamijećena snažna kiralna amplifikacija. Naime, CD spektar nanocjevčica dobiven iz mješavina s 20% *ee* gotovo je identičan onome za cjevčice dobivene iz čistog enantiomera.^{4,14}



Slika 5. Struktura amfipatskih HBC derivata **A** i **B** (preuzeto iz reference 4).

Osim zasebnog promatranja pravila većine i principa vojnika i narednika pronađeni su i sustavi u kojima se oni pojavljuju zajedno. *N, N', N''*-trialkilbenzen-1, 3, 5- trikarboksamidi, temeljna struktura za sintezu diskolikih molekula, pokazuje snažnu kiralnu amplifikaciju ukoliko se pomiješaju kiralne strukture **9b** i **9c** s akiranom strukturom **9a**. 20 mol% smjese kiralnih **9b** i **9c** s različitim *ee* vrijednostima dovodi do formiranja supramolekulskih helikalnih agregata u cikloheksanu koji sadrži sve tri komponente i ima preferentnu kiralnost enantiomera kojeg ima više (slika 6).^{4,15}



Slika 6. Derivati benzen-1, 3, 5-trikarboksamida kod kojih se pojavljuje efekt vojnika i narednika i pravilo većine (preuzeo iz reference 4).

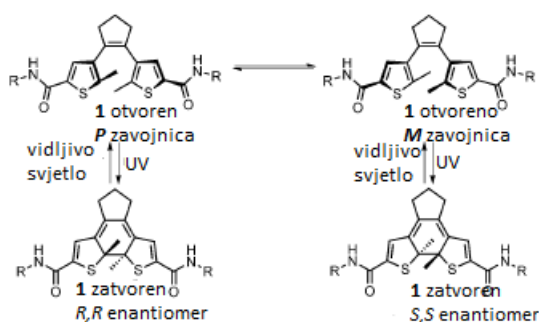
2.3. Autoamplifikacija

Autoamplifikacija kiralnosti je proces u kojem dolazi do homokiralnosti iz gotovo racemične smjese. To je zanimljiv koncept koji svoju primjenu može pronaći u asimetričnoj sintezi, ali i u objašnjenju nekih biološki važnih procesa.¹⁶

Soai i suradnici su pokazali kako se autoamplifikacija kiralnosti može postići produktom reakcije koji potom djeluje kao kiralni ligand za metal formirajući kompleks koji katalizira enantioselektivnu sintezu produkta.¹⁷ Blackmond i Brown pronašli su mehanizam koji objašnjava autoamplifikaciju, a uključuje katalizator koji ubrzava vlastito formiranje dok

istovremeno potiskuje druge katalitičke vrste koje bi dovodile do formiranja ostalih enantiomera.¹⁸

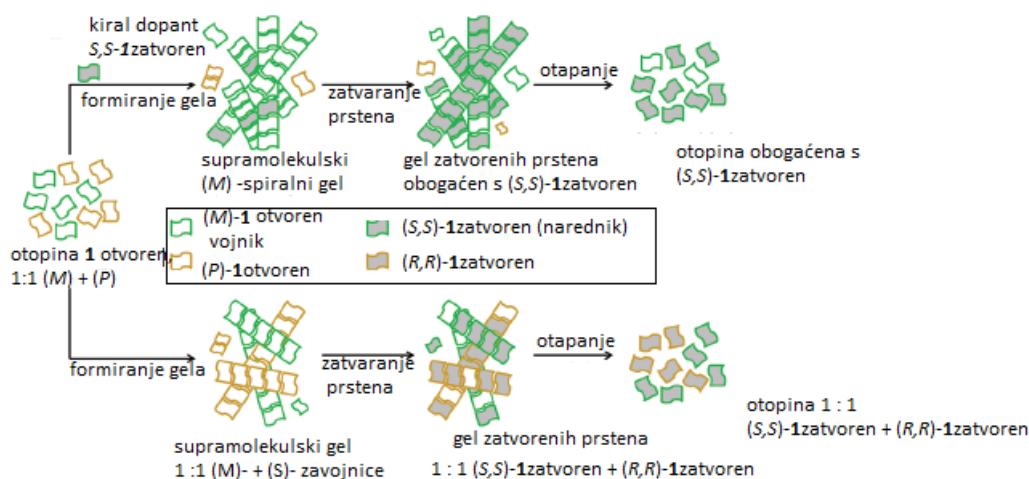
Derk von Dijken i suradnici su pokazali kako do autoamplifikacije molekulske kiralnosti može doći induciranjem supramolekulske kiralnosti. Naime, mala količina kiralnog diariletana u zatvorenom obliku inducira zakretanje supramolekulskog agregata koji čine akiralni diariletani u otvorenom obliku. Naknadnim fotokemijskim zatvaranjem prstena dolazi do stvaranja dodatnih kiralnih diariletana u zatvorenom obliku (slika 7). Time je pokazano kako mala količina jednog enantiomera može inducirati vlastito formiranje pomoću kiralnog, supramolekulskog agregata čiju kiralnost on sam također potiče.¹⁶



Slika 7. Prikaz otvorenog oblika diariletana koji stvara zavojite konformacije *P* ili *M* i stvaranja enantiomera zatvorenog oblika nakon izlaganja UV zračenju. (preuzeto iz reference 16)

U ovom slučaju, ako se gleda princip vojnika i narednika, vojnik je prekursor narednika i konvertira se u njega, nakon amplifikacije kiralnosti na supramolekulskoj razini, prilikom fotokemijske ciklizacije čime nastaju enantiomeri zatvorenog oblika.

Mala količina kiralnog narednika, diariletan u zatvorenoj formi, ne inhibira formiranje gel stanja kada se doda svom prekursoru, diariletenu u otvorenom obliku koji formira gel. Kiralnost takvog gel stanja određena je kiralnim narednikom te dolazi do nastajanja preferentno lijevo ili desno zakrećuće strukture. Takva kiralna informacija ostaje „zaključana“ na molekularnoj razini zatvaranjem prstena molekula uslijed izlaganja UV zračenju te dolazi do preferentnog formiranja jednog enantiomera. Ukoliko se prilikom formiranja gela ne doda kiralni induktor, gel će imati jednaku količinu lijevo i desno zakrećućih zavojnica te će izlaganjem radijaciji nastati racemična smjesa tj. sastojat će se od jednake količine *R,R*- i *S,S*-enantiomera (slika 8).¹⁶



Slika 8. Prikaz autoamplifikacije molekulske kiralnosti induciranjem supramolekulske kiralnosti. (modificirano prema referenci 16)

Ovakav ciklus prvi je primjer u kojem se molekulska kiralnost prenosi na supramolekulsku razinu te potom natrag na molekulsku razinu rezultirajući nastajanjem jednog, inicirajućeg, enantiomera u suvišku.

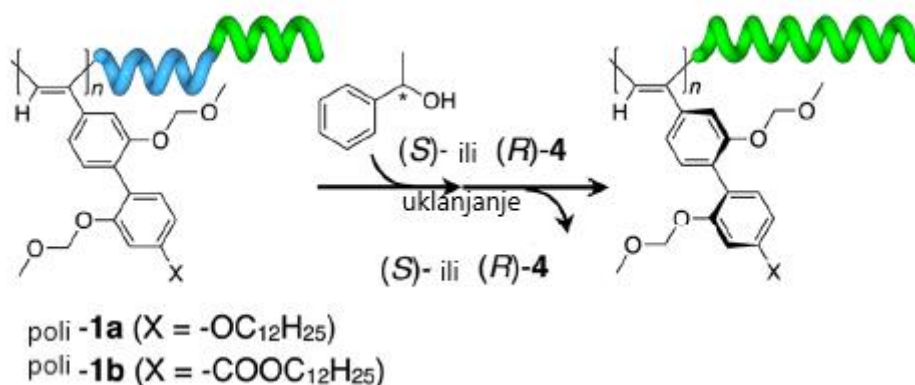
2.4. Nekovalentna indukcija amplifikacije

Tipičan pristup indukcije kiralnosti je uvođenje kiralnog segmenta koji se kovalentnim vezanjem za monomer značajno amplificira i time prenosi tj. uvodi kiralnost u cijeli sustav rezultirajući lijevo ili desno zakrećućim strukturama. Uz takav klasični pristup, koji uključuje kovalentnu vezu, postoji i pristup s nekovalentnim interakcijama koji se također pokazao korisnim za indukciju kiralnosti u dinamičnim zavojitim polimerima i supramolekulskim spiralnim sustavima.¹

Od osobite važnosti u ovakvim sustavima je tzv. efekt memorije (eng. *memory effect*). Kao što je već spomenuto, prvo je uočen u sustavima s poli(4-karboksifenil)acetenima koji su optički inaktivni. Kiselinom baznim reakcijama s neracemičnim aminima dobivene su određeno zakrećuće zavojnice. Takva inducirana zavojnica ostala je zapamćena i u otopini nakon izmjene amina akiralnim aminima.

Nedavno su razvijeni novi spiralni poliacetileni koji u svojoj strukturi sadrže 2,2' – bifenolnu strukturu jedinicu i pokazuju jedinstvenu izmjenu i memoriju makromolekulske uzvojitosti i aksijalne kiralnosti bifenilne skupine popraćene indukcijom kiralnosti kroz

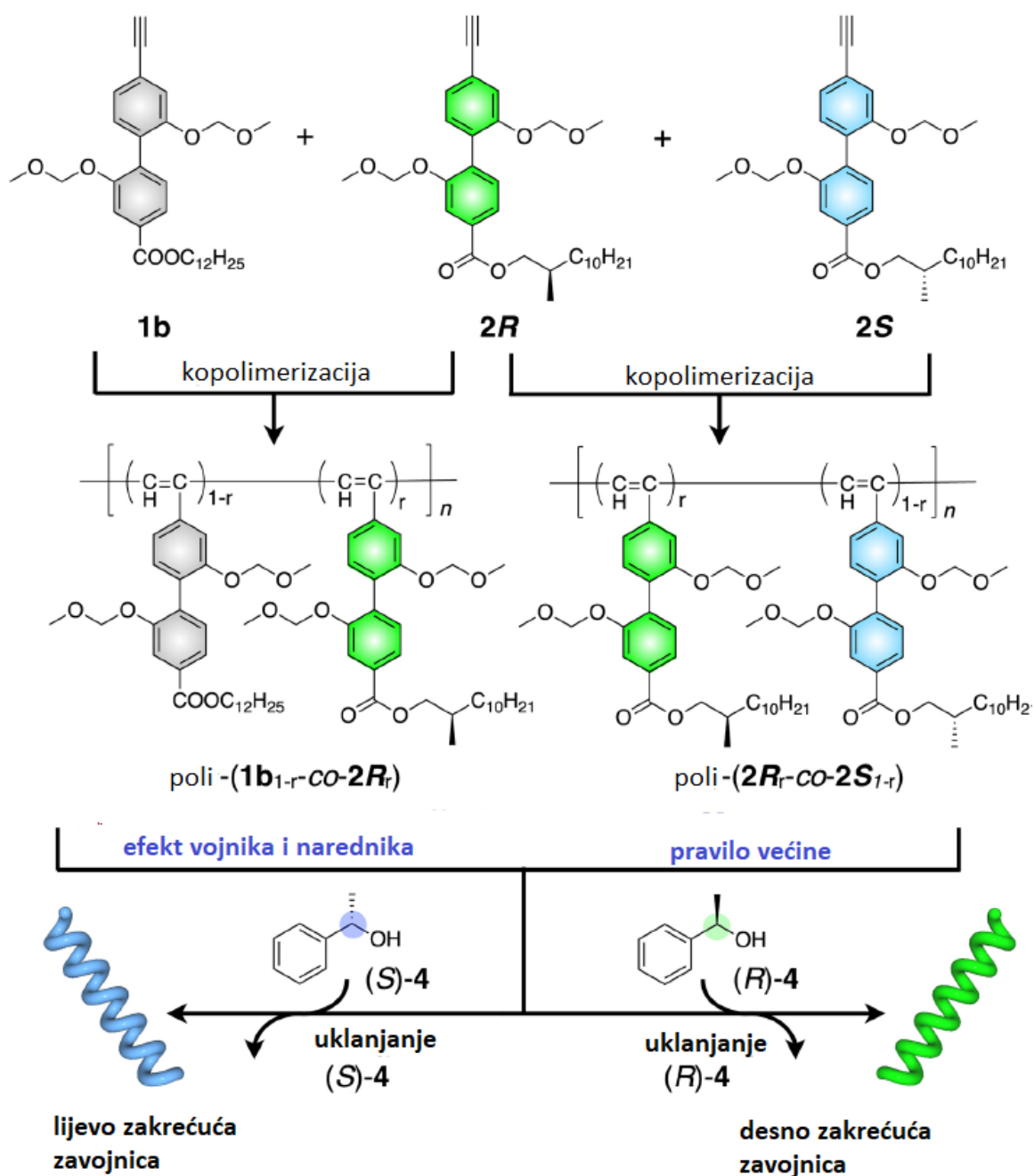
nekovalentne interakcije s optički aktivnim alkoholima, aminima i ugljikovodicima u krutom stanju kao i u otopini (slika 9).¹



Slika 9. Prikaz indukcije aksijalne kiralnosti bifenilne skupine i makromolekulske zavojitosti popraćene kiralnom amplifikacijom uslijed nekovalentnih interakcija s kiralnim alkoholom te memoriranje istih nakon uklanjanja kiralnog alkohola. (modificirano prema referenci 1)

Pokazano je kako je upravo bifenilni dio strukture bitan za efekt memorije jer kod sustava koji čine kopolimeri **1a** i mala količina fenilacetilena s istom duljinom alkoksi lanca ne dolazi do efekta memoriranja.^{1,19}

Proučavanjem kiralno akiralnih (kiral/akiral) i kiralno kiralnih (kiral/kiral) kopolimera bifenilacetilena, kojima su kiralni centri udaljeni od bifenilnog dijela i glavnog lanca, zamijećena je snažna amplifikacija makromolekulskog zakretanja takvih struktura. Također, zamijećen je snažan utjecaj slabih vodikovih veza s enantiomernim alkoholima (*R*- ili *S*-) na makromolekulsku konformaciju koja ostaje zapamćena i kada se kiralni alkoholi uklone (slika 10).¹ Ovakva amplifikacija makromolekulske zakrivljenosti gdje prvo postoje kovalentne, a potom nekovalentne kiralne interakcije kvantitativno je objašnjena i matematičkim modelom.^{1,20}



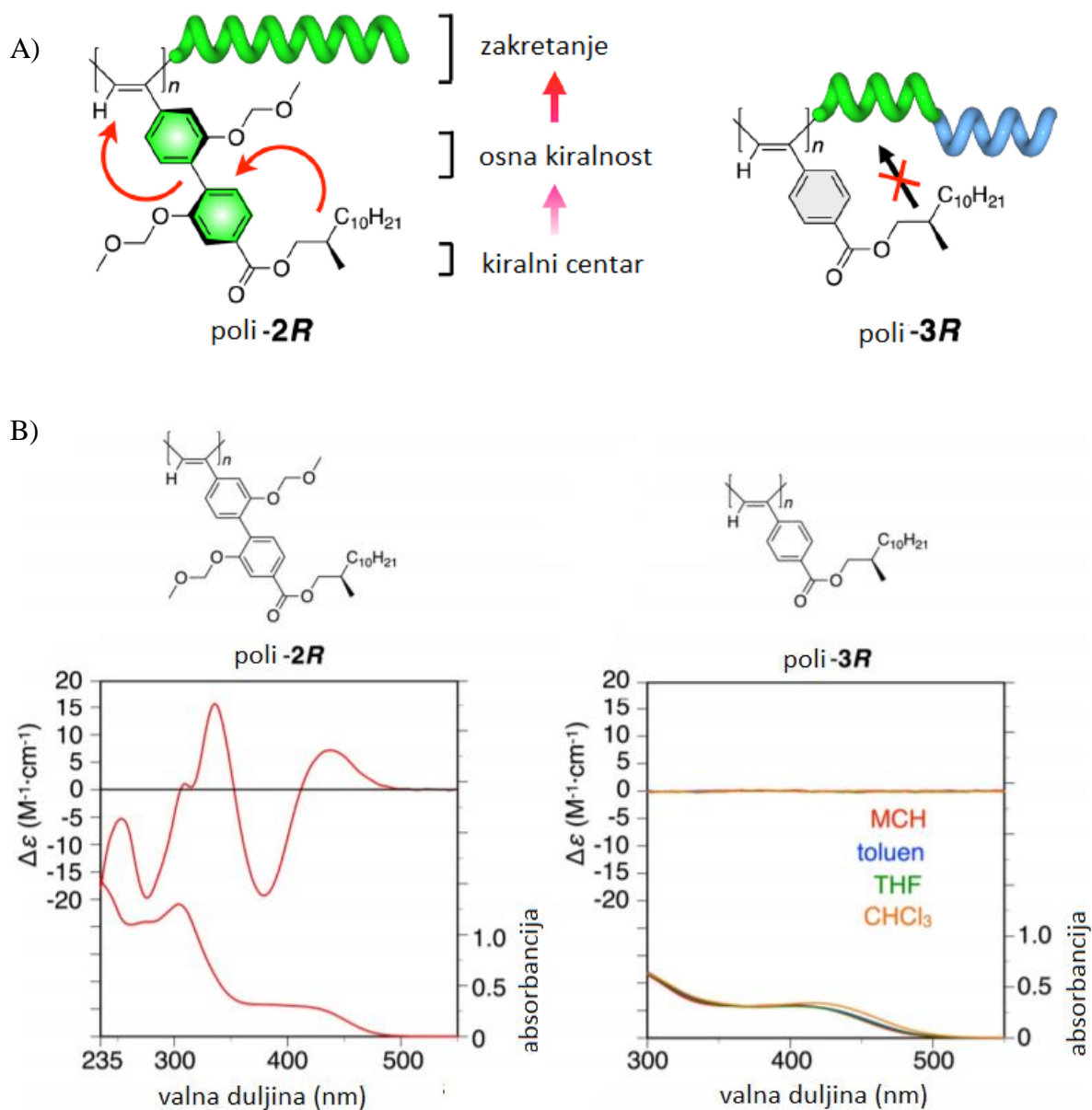
Slika 10. Prikaz kiralne amplifikacije prilikom kiral/akiral i kiral/kiral kopolimerizacije te daljnje poticanje iste ili invertiranje zakrivljenosti zavojnice kopolimera uslijed nekovalentnih interakcija s kiralnim alkoholom **4** i posljedično memoriranje zakrivljenosti nakon uklanjanja alkohola.

(modificirano prema referenci 1)

2.4.1. Kiralno optička svojstva homopolimera

Kiralno optička svojstva poli-**2R** (slika 10) koji sadrži bifenilnu skupinu i poli-**3R** koji sadrži fenilnu skupinu ispitana su mjerenjima cirkularnog dikroizmom i apsorpcijskog spektra u

metilcikloheksanu pri 25°C. Kod poli-**2R** zabilježen je intenzivan signal zbog nastanka preferentno lijevo ili desno zakrećuće zavojnice polimera koja je inducirana π konjugacijom kiralnog centra bočnog ogranka preko bifenilne skupine. Kod poli-**3R** s istim kiralnim lancem nije zabilježen CD signal što je pokazatelj kako je za induciranje preferentno lijevo ili desno zarećuće zavojnice ključna inducirana aksijalna kiralnost bifenilne skupine (slika 11).¹



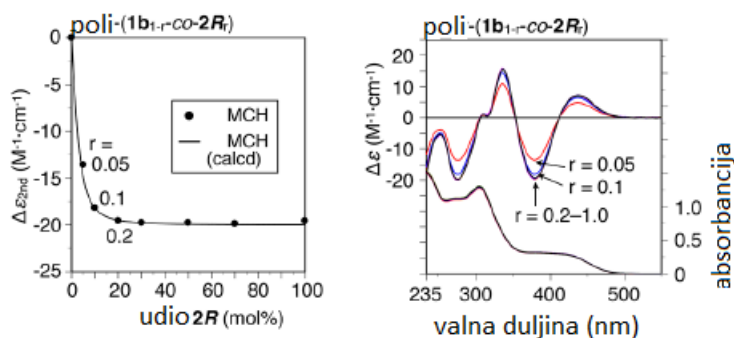
Slika 11. A) strukture poli-**2R** i poli- **3R** uz prikaz prijenosa kiralnosti; B) CD i apsorpcijski spektri poli-**2R** (u metilcikloheksanu) i poli-**3R** u različitim otapalima pri 25°C. (modificirano prema referenci

1)

2.4.2. Induciranje kiralnosti

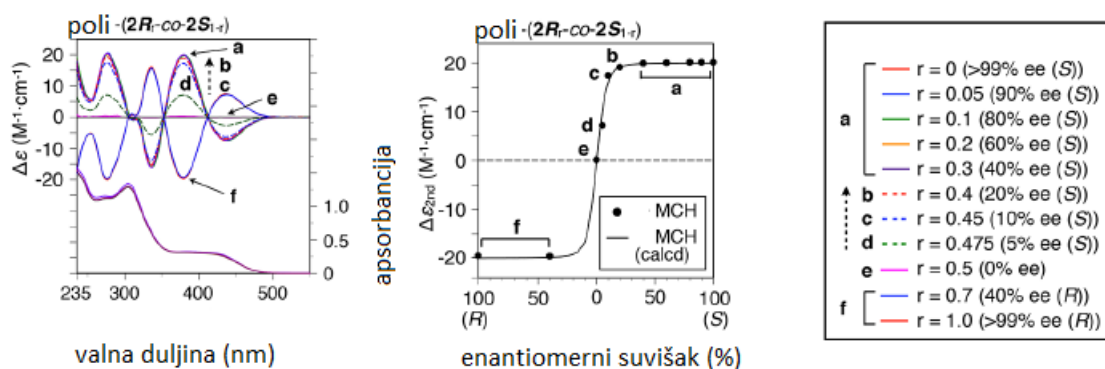
Na temelju proučavanja polimera **2R** i polimera **3R** zaključeno je kako do nastajanja lijevo ili desno zakrećuće zavojnice dolazi postepenom, „hijerarhijskom“ amplifikacijom kiralnosti. Naime, osna kiralnost bifenilne skupine nastaje kao odgovor na kiralni centar prisutan u alkilnom lancu bočnog ogranka polimera, a potom se ta osna kiralnost prenosi na okosnicu polimera i dolazi do preferentnog zakretanja (slika 11A).¹

Efekt vojnika i narednika prisutan je kod kiralno akiralnih kopolimera gdje dolazi do iznimne amplifikacije kiralnosti što je vidljivo u snažnom nelinearnom odnosu između intenziteta CD signala kiralno akiralnih kopolimera i udjela kiralnog spoja **2R**. CD spektar kopolimera koji sadrže više od 20 mol% kiralnih **2R** jedinica identičan je **2R** homopolimeru (slika 12).¹



Slika 12. Prikaz CD signala kiralno akiralnog kopolimera u odnosu na udio kiralnog **2R** i apsorpcijski spektar kopolimera s različitim udjelom kiralnog **2R**. (modificirano prema referenci 1)

Pravilo većine vidljivo je kod kiralno kiralnih kopolimera koji također pokazuju značajnu indukciju kiralnosti te je svega 20 % ee monomernih jedinica dosta za nastajanje zavojnice koja je isključivo lijevo ili desno zakrećuća (slika 13).¹



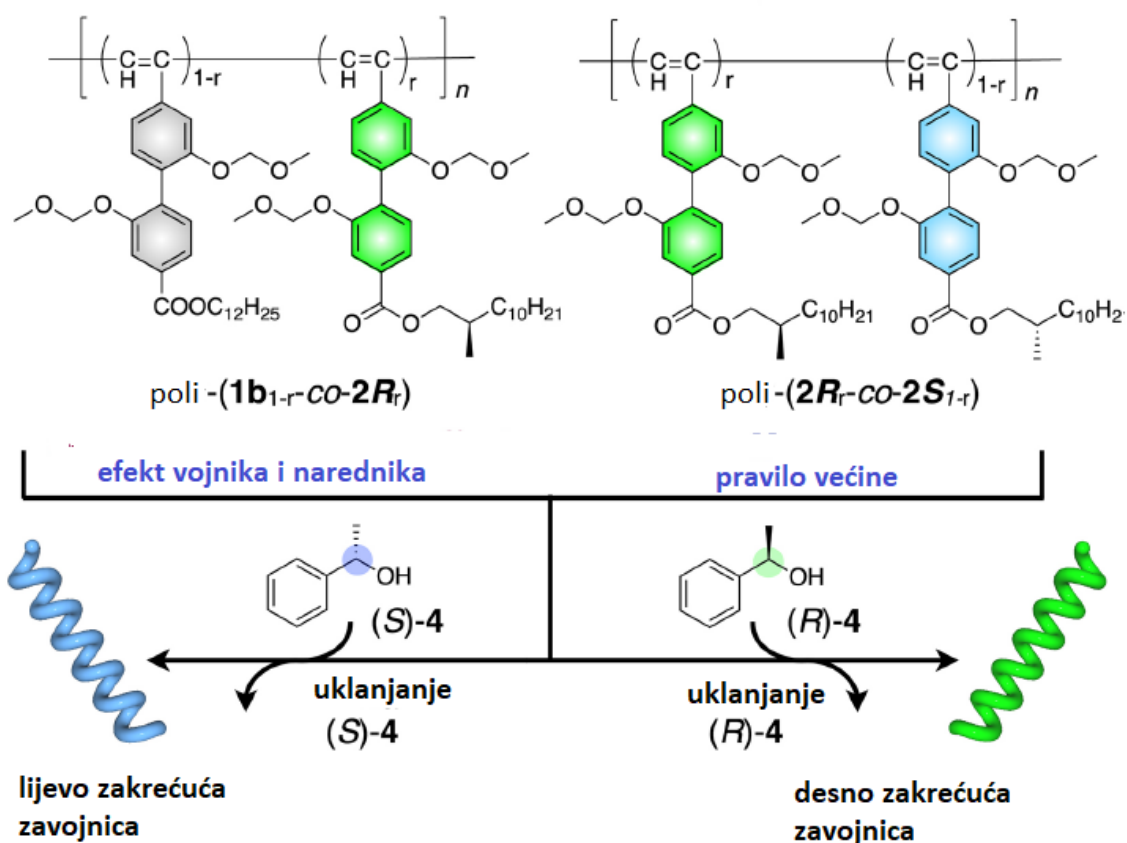
Slika 13. CD i apsorpcijski spektar kiralno kiralnog kopolimera za različite udjele enantiomera. (modificirano prema referenci 1).

Na temelju istraživanja pokazano je kako kooperativne interakcije između susjednih aksijalnih kiralnih lanaca vezanih na bifenil s metoksimetoksi grupama kopolimera bifenilacetilena imaju značajnu ulogu u iznimno visokoj kiralnoj amplifikaciji.^{1,21}

2.4.3. Efekt memorije

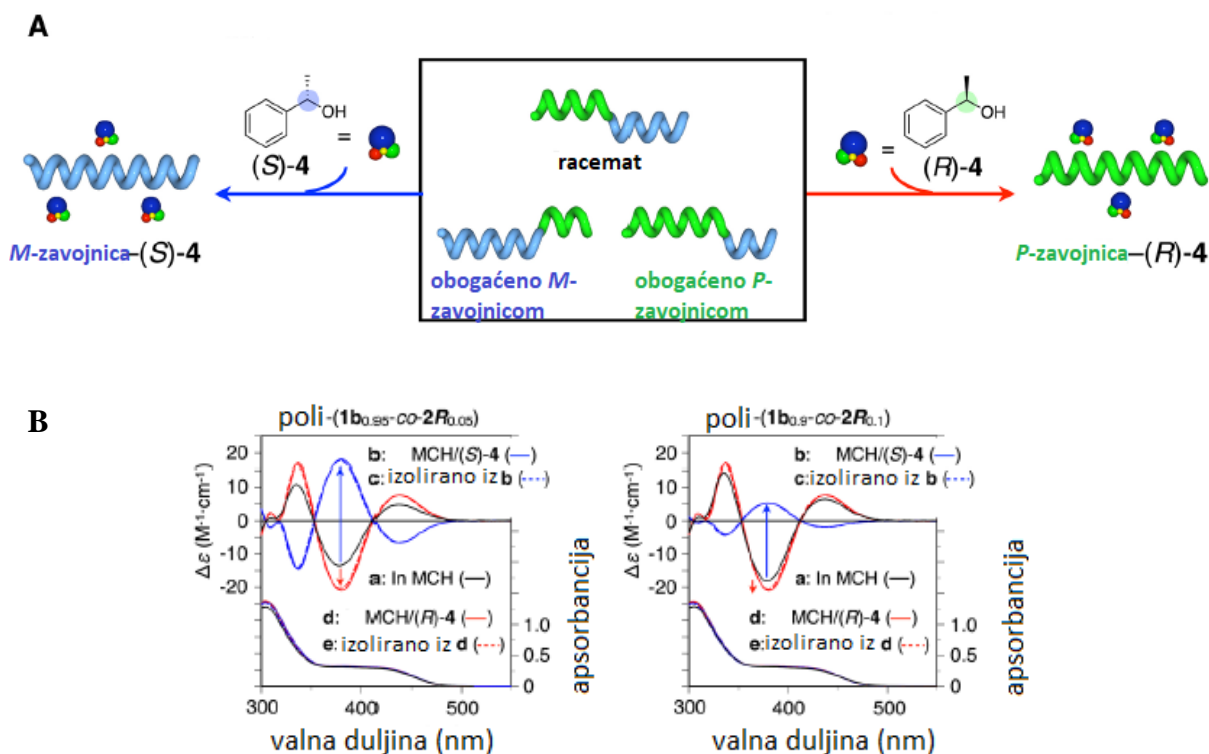
Optički inaktivnom homopolimeru inducira se kiralnost tj. zavojita struktura postaje isključivo lijevo ili desno zakrećuća u prisutnosti *R* ili *S* alkohola te to isto zakretanje ostaje zapamćeno nakon uklanjanja optički aktivnog alkohola.¹

Ovakvo nekovalentno induciranje zavojitosti i memorija iskorišteni su u slučajevima kiralno akiralnih kopolimera i kiralno kiralnih kopolimera čija zavojita struktura nije potpuno lijevo ili desno zakrećuća. Nekovalentnim interakcijama ovakvih „ne savršenih“ sustava s kiralnim alkoholima dobivene su strukture koje su u potpunosti lijevo ili desno zakrećuće bilo povećanjem udjela određeno zakrećuće zavojnice ili potpunom inverzijom zakrivljenosti (slika 14).¹



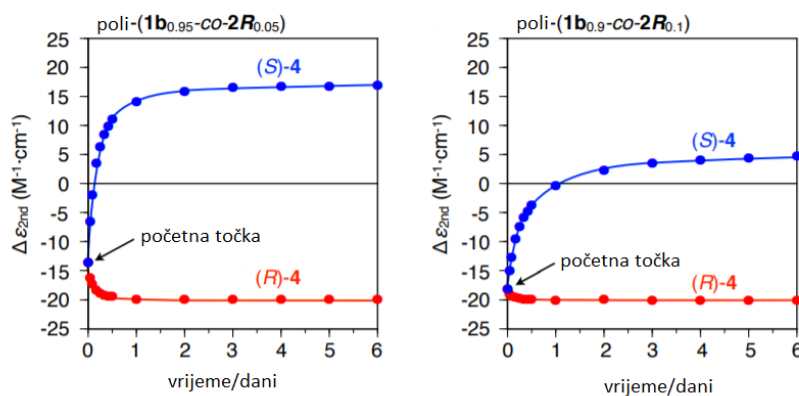
Slika 14. Prikaz utjecaja optički aktivnih alkohola na zakretanje zavojnice. (modificirano prema referenci 1)

Promatranjem CD spektara kopolimera poli($1b_{1-r}$ -co- $2R_r$) i poli($2R_r$ -co- $2S_{1-r}$) uz prisustvo *R* ili *S* alkohola u metilcikloheksanu pri 25°C pokazano je kako intenzitet signala raste s vremenom za poli($1b_{1-r}$ -co- $2R_r$), $r < 0,2$ ili $r = 0$, uz nekovalentne interakcije s *R*-alkoholom i doseže intenzitet signala homopolimera poli- $2R$ za jedan dan. Ovime je pokazano kako kombinacija indukcije kiralnosti kovalentnim vezama, u polimerima koji poprimaju konformaciju zavojnice, s nekovalentnim interakcijama daje svestranu metodu za dobivanje *P* ili *M* spiralne makromolekulske strukture koja će biti lijevo ili desno zakrećuća (slika 15).¹



Slika 15. A) utjecaj alkohola na zakretanje zavojnice i B) CD i apsorpcijski spektar poli($\mathbf{1b}_{1-r-co-2R_r}$).
(modificirano prema referenci 1)

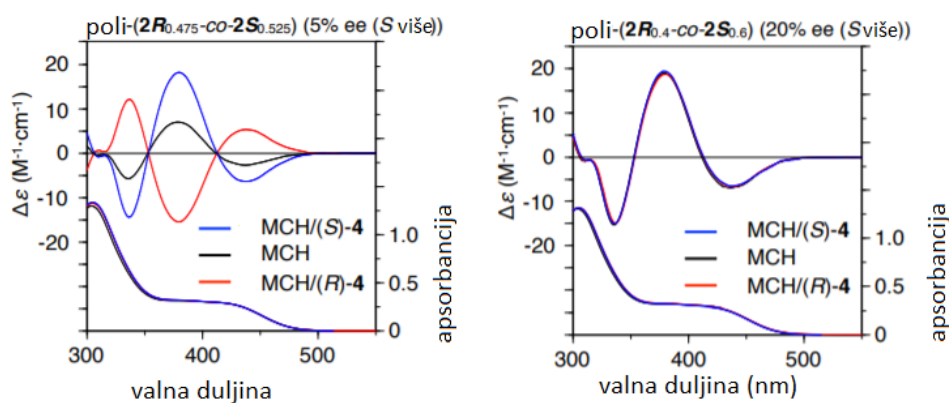
S druge strane intenzitet CD signala se drastično promijenio s vremenom ukoliko je promatran poli($\mathbf{1b}_{1-r-co-2R_r}$) za $r < 0,2$ u prisutnosti *S* alkohola (slika 16). Naime, signal je obrnut u odnosu na onaj s *R* alkoholom te daje skoro zrcalnu sliku iako zakretanje zavojnice nije isključivo lijevo ili desno (slika 15B). To je rezultat kompeticije između kovalentno vezanih kiralnih supstituenata kopolimera $\mathbf{2R}$ i nekovalentnih interakcija kiralnog alkohola.¹



Slika 16. CD signal poli($\mathbf{1b}_{1-r-co-2R_r}$) s *S* alkoholom u ovisnosti o proteklim danima. (modificirano prema referenci 1)

Zanimljivo je da se za kopolimere (poli($\mathbf{1b}_{1-r-co-2R}$), $r > 0,2$) koji sadrže više od 20 mol% kiralnih $2R$ jedinica intenzitet CD signala jedva promijenio dodatkom R ili S alkohola što znači da je zakretanje zavojnice uglavnom određeno kiralnim dijelom kopolimera $2R$.

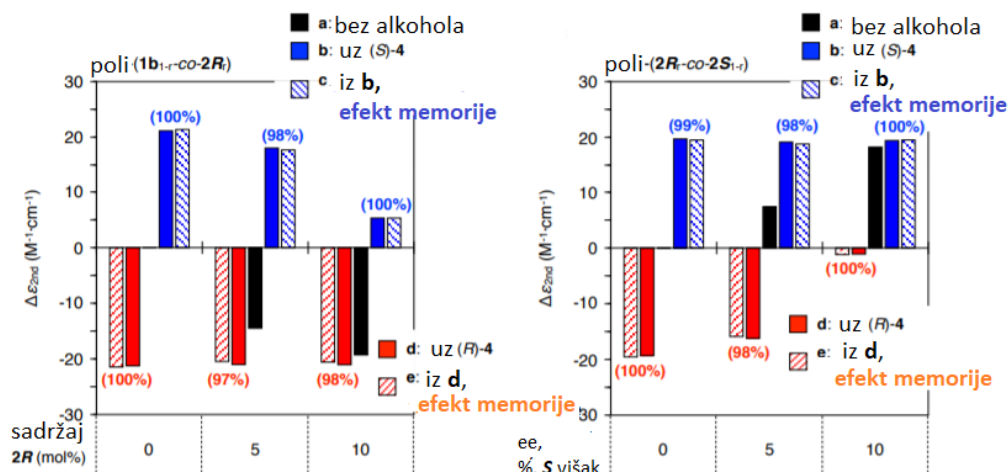
Promatranjem kiral/kiral kopolimera zamijećeno je slično ponašanje kao kod akiral/kiral kopolimera. Ukoliko imamo kopolimer koji je 5% obogaćen S enantiomerom u prisutnosti S ili R alkohola doći će do značajnog povećanja smijera zakretanja zavojnica ili potpune inverzije dok kopolimeri kojima je $ee > 20\%$, S -obogaćeni, ostaju ne promijenjeni dodatkom S ili R alkohola (slika 17).¹



Slika 17. CD i apsorpcijski spektri poli($2R_{r-co-2S_{1-r}}$) u prisutnosti kiralnih alkohola s različitim enantiomernim viškom S enantiomera. (modificirano prema referenci 1)

Također, lijevo ili desno zakrećuće zavojnice mogu biti inducirane ukoliko racemični kopolimer, poli($2R_{0,5-co-2S_{0,5}}$), ostvari nekovalentnu interakciju s kiralnim alkoholom, a još bitnije takvo inducirano zakretanje ostaje zapamćeno. Ovo je jedini zabilježeni slučaj u kojem se iz potpuno racemičnog spiralnog kopolimera kiralnom amplifikacijom dobiva isključivo lijevo ili desno zakrećuća spiralna uzvojnica.¹

Ispitivanjima induciranih P - ili M - spiralnih konformacija optički aktivnih poli($\mathbf{1b}_{1-r-co-2R_r}$), poli($2R_{r-co-2S_{1-r}}$) i optički inaktivnih poli($2R_{0,5-co-2S_{0,5}}$) kojima je uklonjen optički aktivni alkohol istražen je efekt memorije. Ispitivanja su pokazala da je nakon uklanjanja kiralnog alkohola, intenzitet signala CD spektra poli($2R_{0,5-co-2S_{0,5}}$) isti kao i onaj prije uklanjanja alkohola. Isto je potvrđeno promatranjem poli($\mathbf{1b}_{1-r-co-2R_r}$) i poli($2R_{r-co-2S_{1-r}}$) te je na taj način potvrđen snažan efekt memorije (slika 18). Ovo je prvi primjer selektivne sinteze spiralnih polimera iz optički inaktivnih polimera na temelju memorije kiralnosti.¹



Slika 18. intenzitet CD signala u ovisnosti o udjelu enantiomera i intenzitet prije i nakon interakcije s kiralnim alkoholom te nakon njegova uklanjanja. (modificirano prema referenci

1)

§ 3. ZAKLJUČAK

Amplifikacija kiralnosti pojava je koja omogućava homokiralnost mnogih bioloških sustava te je kao takva pobudila zanimanje i unazad nekoliko godina je dosta istraživana.

U polimernim sustavima ona je rezultat kooperativnih procesa koji su također intenzivno proučavani. Istraživanja su pokazala kako u nekovalentnim dinamičkim supramolekulskim sustavima veliku ulogu igraju nekovalentne interakcije poput vodikovih veza, π - π interakcija ili hidrofobnih interakcija. Posebno su proučavani polimeri koji mogu poprimiti zavojitu konformaciju jer pružaju uvid u kooperativne procese koji dovode do amplifikacije kiralnosti. Ona se može manifestirati kao autokatalitički proces u kojem produkt reakcije, kojom nastaju enantiomeri, sam katalizira svoje nastajanje te se kroz nekoliko ciklusa reakcije može postići visoka razina jednog enantiomera u odnosu na drugi. U supramolekulskim sustavima ona se očituje na dva načina, kao pravilo vojnika i narednika te kao pravilo većine. Kod pravila vojnika i narednika mala količina jednog enantiomera inducira svoju preferentnu zakrivljenost te cjelokupna struktura, sastavljena od nekiralnih i enantio čistih monomera, poprima kiralnost koju nameće kiralni monomer. Kod pravila većine smjesa enantiomera u kojoj postoji mali suvišak jednog enantiomera poprima zakrivljenost onog enantiomera koji je u suvišku. Također, otkriven je i prijenos kiralnih informacija nekovalentnim interakcijama sa

supramolekulskim sustavom koje potom ostaju zapamćene tj. u supramolekulskom sustavu postoji tzv. efekt memorije.

Kod uvijenih kiralno akiralnih i kiralno kiralnih kopolimera bifetilacetilena otkrivena je snažna amplifikacija kiralnosti koja je posljedica aksijalne kiralnosti bifetilne skupine. Ona uvodi preferentno zakretanje glavnom lanca, a nastaje kao posljedica utjecaja kovalentno vezanih udaljenih kiralnih centara bočnog lanaca. Također, kiralna amplifikacija ovakvih kopolimera se očituje i efektom memorije. Nekovalentnim interakcijama su kovalentni uzvijeni polimeri u kojima lanci nisu preferentno lijevo ili desno zakrećući u potpunosti postali jedno zakrećući lanci ili suprotno zakrećući lanci. Dakle, kopolimeri bifetilacetilena posjeduju određenu hijerarhijsku amplifikaciju kiralnosti koja se očituje u kovalentnim (princip vojnika i narednika i pravilo većine), a potom i nekovalentnim kiralnim interakcijama (efekt memorije).

Ovo otkriće otvara mogućnost za pripravu određenih lijevo ili desno zakrećućih spiralnih polimera kiralnom amplifikacijom kombinirajući kovalentne i nekovalentne interakcije. Efekt memorije omogućava nastajanje točno određenih spiralnih polimera iz racemičnih spiralnih polimera koji se sastoje od potpuno racemičnih ili akiralnih jedinica, a taj fenomen otvara brojne mogućnosti primjene za pripravu korisnih kiralnih materijala.

§ 4. LITERATURNI IZVORI

1. R. Ishidate, A. J. Markvoort, K. Maeda; E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **141** (2019) 7605–7614.
2. M. M. Green, C. Andreola, B. Munoz, M. P. Reidy, K. Zero, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 4063-4065.
3. M. M. Green, M. P. Reidy, R. J. Johnson, G. Darling, D. J. O’Leary, G. Willson, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 6452-6454.
4. A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **46** (2007) 8948-8968.
5. E. Yashima, N. Ousaka, D. Taura, K. Shimomura, T. Ikai, K. Maeda, *Chem. Rew.* **116** (2016) 13752-13990.
6. K. Maeda, E. Yashima, *Top. Curr. Chem.* **265** (2006) 47-88.
7. Shimomura, K, T, Ikai, S. Kanoh, E. Yashima, K. Maeda, *Nat. Chem* **6** (2014) 429-434.
8. C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **37** (1998) 2922-2959.
9. Shu-Ying Li, T. Chen, Jie-Yu Yue, L. Wang, Hui-Juan Yan, D. Wang, Li-Jun Wan, *Chem. Commun* **52** (2016) 12088-1209.
10. A. R. A. Palmans, J. A. J. M. Vekemans, E. E. Havinga, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **36** (1997) 2468.
11. L. Brunsveld, B. G. G. Lohmeijer, J. A. J. M. Vekemans, E. W. Meijer, *J. Inclusion Phenom, Macrocyclic Chem.* **41** (2001) 61.
12. L. Brunsveld, B. G. G. Lohmeijer, J. A. J. M. Vekemans, E. W. Meijer, *Chem. Commun.* (2000) 2305-2306.
13. M. M. Green, B. A. Garetz, B. Munoz, H. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 4181-4182.
14. B. Isare, M. Linares, L. Zargarian. S. Fermandjian, M. Miura, S. Motohashi, N. Vanthuynne, R. Lazzaroni, L. Bouteiller, *Chem. Eur. J.* **16** (2010) 173-177.
15. A. J. Wilson, J. van Gestel, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Chem. Commun.*, (2006) 44004-4406.
16. D. J. van Dijken, J. M. Beierle, M. C. A. Stuart, W. Szymanski, W. R: Browne, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng* **53** (2014) 5073-5077.
17. K. Soai, I. Sato, *Chirality* **14** (2002) 548-554.
18. D. G. Blackmond, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101** (2004) 5732-5736.
19. R. Nonokawa, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 1278-1283.
20. M. M. Green, N. C. Peterson, T. Sato, A. Teramoto, R. Cook, S. Lison, *Science* **268** (1995) 1860-1866.

21. R. Ishidate, T. Ikai, S. Kanoh, E. Yashima, K. Maeda, *Chirality* **29** (2017) 120-129.