

VILNIAUS UNIVERSITETAS  
VALSTYBINIS MOKSLINIŲ TYRIMŲ INSTITUTAS FIZINIŲ IR  
TECHNOLOGIJOS MOKSLŲ CENTRAS

TATJANA CHARKOVA

**FUNKCIONALIZUOTŲ ALKILOLIGOETILENOKSIDŲ SINTEZĖ IR  
TYRIMAS**

Daktaro disertacija  
Fiziniai mokslai, chemija (03 P)

Vilnius, 2015

Disertacija rengta 2008 – 2011 ir 2013 – 2015 metais Valstybiniame mokslinių tyrimų institute (VMTI) Fizinių ir technologijos mokslų centre.

**Mokslinis vadovas:**

dr. Olegas Eicher-Lorka (VMTI Fizinių ir technologijos mokslų centras, fiziniai mokslai, chemija – 03 P).

**Mokslinis konsultantas:**

habil. dr. Gediminas Niaura (VMTI Fizinių ir technologijos mokslų centras, fiziniai mokslai, chemija – 03 P).

## TURINYS

1. SUTRUMPINIMŲ SĄRAŠAS .....	5
2. ĮVADAS .....	8
2.1 Darbo aktualumas.....	8
2.2 Darbo tikslas ir uždaviniai .....	9
2.3 Darbo mokslinis naujumas.....	9
2.4 Ginamieji disertacijos teiginiai .....	10
3. OLIGOETILENOKSIDAI MOLEKULINEI SAVITVARKAI .....	12
3.1 Trumpa istorinė apžvalga .....	12
3.2 Savitvarkiai monomolekuliniai sluoksniai .....	13
3.2.1 Struktūra.....	13
3.2.1.1 Paviršiai modifikavimui.....	14
3.2.1.2 Rišančiosios grupės.....	15
3.2.2 Gavimas.....	16
3.2.2.1 Formavimą veikiantys veiksniai.....	16
3.2.2.2 Formavimo būdai ir ypatumai.....	19
3.2.3 Tyrimo metodai.....	24
3.2.4 Pritaikymas.....	26
3.3 Modelinės membranos .....	28
3.3.1 Biologinė membrana, jos struktūra ir funkcijos.....	28
3.3.2 Modelinių membranų rūšys ir formavimo būdai.....	31
3.3.2.1 Juodosios dvisluoksnės lipidų membranos.....	31
3.3.2.2 Pritvirtintos prie kieto paviršiaus dvisluoksnės lipidų membranos.....	32
3.3.2.3 Prikabintos dvisluoksnės lipidų membranos.....	33
3.3.3 Tyrimo metodai.....	36
3.3.4 Pritaikymas.....	37
3.4 Oligoetilenoksidų savybės.....	39
3.4.1 Pritaikymo galimybės.....	39
3.4.2 Pasipriešinimas baltymų adsorbicijai ir ląstelių adhezijai.....	40
3.5 Sieros organinių junginių gavimo būdai .....	43
3.5.1 Tioliai.....	43
3.5.2 Disulfidai.....	46
3.6 Daugiafunkcinių alkiloligoetilenoksidų sintezės būdai.....	49
3.6.1 Glicerolio eteriai.....	49
3.6.2 Tiolipidai.....	52
3.6.3 Biotino dariniai.....	57
3.6.4 Cholesterolio dariniai.....	66

<b>4. REZULTATŲ APTARIMAS</b> .....	74
<b>4.1 Glicerolio blokavimas PMB grupe</b> .....	74
<b>4.1.1 Glicerolio monoblokavimas</b> .....	76
<b>4.1.2 Monoblokuotų glicerolių sąveika su ketonais</b> .....	81
<b>4.1.3 Cikloheksanono darinio hidrolizė</b> .....	85
<b>4.2 PMB glicerolio blokavimo THP ir TBS grupėmis dėsniumai</b> .....	87
<b>4.3 Tiolipidų sintezė</b> .....	90
<b>4.4 Biotino darinių sintezė</b> .....	96
<b>4.5 1,2-Ditolano darinių sintezė ir Ramano spektrų analizė</b> .....	99
<b>4.6 Cholesterolio darinių sintezė</b> .....	105
<b>5. DARBO METODOLOGIJA</b> .....	113
<b>5.1 Naudotos medžiagos ir aparatūra</b> .....	113
<b>5.2 Kvantų cheminiai skaičiavimai</b> .....	114
<b>5.3 Sintezės metodikos</b> .....	115
<b>5.3.1 Tirpiklių absoliutinimas</b> .....	115
<b>5.3.2 Glicerolio monoblokavimas PMB grupe</b> .....	116
<b>5.3.3 PMB glicerolio monoblokavimas THP ir TBS grupėmis</b> .....	120
<b>5.3.4 1,2-Ditetradecilglicerolio sintezė</b> .....	121
<b>5.3.5 Tiolipidų sintezė</b> .....	123
<b>5.3.6 Biotino darinių sintezė</b> .....	128
<b>5.3.7 1,2-Ditolano darinių sintezė</b> .....	134
<b>5.3.8 Cholesterolio darinių sintezė</b> .....	136
<b>6. IŠVADOS</b> .....	155
<b>7. PUBLIKUOTŲ DARBŲ SĄRAŠAS</b> .....	156
<b>7.1 Straipsniai</b> .....	156
<b>7.2 Konferencijų pranešimai</b> .....	156
<b>7.3 Projektas</b> .....	157
<b>8. LITERATŪROS SĄRAŠAS</b> .....	158
<b>PADĖKA</b> .....	166
<b>GYVENIMO APRAŠYMAS</b> .....	167

## 1. SUTRUMPINIMŲ SĄRAŠAS

(*t*)-Bu – (*tret*)-butilas  
μCP – mikrokontaktinis žymėjimas  
A-15 – Amberlyst-15 jonitas  
A-200C – Amberlite-A200C jonitas  
abs. – absoliutus  
Ac – acetilas  
AFM – Atominė jėgos mikroskopija  
AIBN – azobisisobutironitrilas  
BAT – biotinalkiliolis  
BES – trietenoksiheksildimetilaminostilbazolis  
BET – trietenoksiheksiltiolbiotinas  
bev. – bevandenis  
BLM – juodoji dvisluoksnė lipidų membrana  
BMP – 2,2-bis(brometil)-1,3-propandiolis  
BMR – Branduolių magnetinis rezonansas  
Bn – benzilas  
Boc – *tret*-butoksikarbonilas  
Bodipy – 4,4-difluor-4-bor-3a,4a-diazo-*s*-indacenas  
BSA – galvijų serumo albumino baltymas  
CDI – *N,N'*-karbonildiimidazolas  
CHOL – cholesterolis  
Cy(3, 5) – cianinas (3, 5)  
CV – ciklinė voltmetrija  
Dansyl – 5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonilas  
DBU – 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-enas  
DCC – *N,N'*-dicikloheksilkarbodiimididas  
DCM – dichlormetanas  
DCMD – Dujų chromatografija su masių detekcija  
DCU – dicikloheksilurėja  
DDAB – di-*n*-decildimetilamonio bromidas  
DDQ – 2,3-dichlor-5,6-dician-1,4-benzochinonas  
DHP – 3,4-dihidro-2H-piranas  
diPMBEt – diblokuotas PMB eteris  
diPMBGlic – diblokuoti PMB gliceroliai  
DMAP – 4-dimetilaminopiridinas  
DMF – dimetilformamidas  
DMSO – dimetilsulfoksidas  
DOPC – dioleilfosfatidilcholinas  
Doxyl – 4,4-dimetil-3-oksazolidiniloksilas  
DSC – *N*-disukcinimidilkarbonatas  
DTDG – 4,4'-(((1,2-ditiolan-4,4-diil)bis(metilen))bis(oksi))bis(4-oksobutanoinė rūgštis)  
DTDM – (1,2-ditiolan-4,4-diil)dimetanolis  
DTT – ditiotreitolis  
EBL – Elektroninė litografija  
EDC – 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimididas  
EIS – Elektrocheminio impedanso spektroskopija  
ekv. – ekvivalentas  
El. an. – elementinė analizė  
Et – etilas  
FRET – Fluorescencinė rezonansinė elektronų pernaša  
FT-IR – Fourier infraraudojo spektroskopija  
HBM – hibridinė dvisluoksnė membrana

HeksDec-Stb – heksadekano stilbazolis  
HMPA – heksametilfosforamidas  
HOBt – hidroksibenzotriazolas  
I(II)-PMBGlic – pirminis (antrinis) PMB monoblokuotas glicerolis  
IgG – imunoglobulinas  
IR – Infraraudonoji spektroskopija  
IRAS (RAIRS) – Infraraudonoji atspindžio-sugerties spektroskopija  
kamb. t. – kambario temperatūra  
LDA – ličio diizopropilamidas  
Me – metilas  
min. – minutė  
MPC – monosluokniu apribota nanodalelė  
MS – Masių spektroskopija  
Ms – metansulfonilas (mezilas)  
MW – mikrobanginis šildymas  
NBD – 4-chlor-7-nitro-2,1,3-benzoksadiazolas  
NHS – *N*-hidroksisukcinimidas  
NR – Neutronų reflektometrija  
OEG – oligoetilenglikolis  
OEG(3, 4, 5, 6) – (tri, tetra, penta, heksa)etilenglikolis  
OTS – oktadeciltrichlorsilanas  
PBS – buferinio fosfato druska  
PDMS – polidimetilsiloksanas  
PEG – polietilenglikolis  
Ph – fenilas  
Py – piridinas  
Pl. chrom. – Pluonasluoksnė chromatografija  
PMB – *p*-metoksibenzilas  
PMMA – polimetilmetakrilatas  
PPTS – piridinio *p*-toluensulfonatas  
Pr – propilas  
p-sLBM – polimeriškai pritvirtinta dvisluoksnė membrana  
Rf – sulaikymo faktorius  
s – sekundė  
SAM – savitvarkis monomolekulinis sluoksnis  
SE – Spektroskopinė elipsometrija  
SERS – Paviršiaus sustiprinta Ramano spektroskopija  
SET – vieno elektrono pernaša  
Si-H – hidrintas silicio paviršius  
Si-OH – hidroksilintas silicio paviršius  
SK – skystieji kristalai  
SL – Minkštoji litografija  
SPM(L) – Skenuojančio zondo mikroskopija (litografija)  
SPR(M) – Paviršiaus plazmonų rezonanso spektroskopija (mikroskopija)  
s-sLBM – pritvirtinta prie kieto paviršiaus lipidų dvisluoksnė membrana  
Stb – stilbazolis  
STM – Skenuojanti tunelinė mikroskopija  
TBAF(I) – tetra-*n*-butilamonio fluoridas (jodidas)  
tBLM – prikabinta dvisluoksnė lipidų membrana  
TBS – *tert*-butildimetilsililas  
TEA – trietilaminas  
TEAI – tetraetilamonio jodidas  
TEBA – benziltriethylamonio chloridas  
TFA – trifluoracto rūgštis

TFAA – trifluoracto rūgšties anhidridas  
THF – tetrahidrofuranas  
THP – tetrahidropiranas  
TIPS – triizopropilsililas  
TMA – trimetilaminas  
Ts – 4-toluensulfonilas (tozilas)  
TSTU – *O*-(*N*-sukcinimidil)-1,1,3,3-tetrametilurano tetrafluorboratas  
val. – valanda  
vir. t. – virimo temperatūra  
XPD(S) – Rentgeno spindulių difrakcija (spektroskopija)  
UV – ultravioletiniai spinduliai

## 2. ĮVADAS

### 2.1 Darbo aktualumas

Daugiau nei pusė amžiaus savitvarkės struktūros nusodintos ant metalinio paviršiaus tebelieka aktualių chemikų, fizikų ir biologų mokslinių interesų susidūrimo objektu. Pačios paprasčiausios – savitvarkiai monosluoksniai suteikia unikalią molekulinio lygio tyrimų galimybę, kuri lemia šios daugiamokslinės srities nuolatinį vystymą bei platų pritaikymą (biosensorių kūrimas, molekulinė elektronika ir nanotechnologijos). Specifinė savitvarka leidžia sėkmingai naudoti šias struktūras modelinių membranų kūrimui, kurių konstravimas atveria naujus gyvoje ląstelėje vykstančių procesų (fotosintezės, kvėpavimo, baltymų sąveikos ir kt.) tyrimo kelius.

Perspektyviausi membraniniai modeliai – prikabinotos dvisluoksnės membranos, dažniausiai gaunami išsiliejant lipidų vezikulėms ant iš anksto nusodinto savitvarkio monosluoksnio tauriųjų metalų paviršiuje. Tokiu būdu, prikabinimas kovalentiniu ryšiu saugo sistemą, išvengiant jos visiško nuplovimo dėl mechaninio ar cheminio streso. Tarpinės oligoetilenglikolių grandinės pasižymi lankstumu, stabilumu ir mažu citotoksiškumu. Šios savybės suteikia minėtai sistemai takumo bei saugo įterptas į dvisluoksnį biomedžiagas nuo nepageidaujamos sąveikos su metalo substratu. Todėl modelinė membrana išlieka skysta, lanksti, stabili ir tinkama įvairių rūšių manipuliavimui.

Oligoetilenoksidų tioliai ir sulfidai yra pagrindiniai molekulinės savitvarkos statybiniai blokai, o jų lipidų, biotino ir cholesterolio dariniai – vieni populiariausių membraninių modelių tyrimo įrankiai. Tokių daugiafunkcinių medžiagų ir jų kuriamos modelinės sistemos specifinės savybės dažnai verčia ieškoti nestandartinių gavimo sprendimų. Todėl naujų funkcionalizuotų oligoetilenoksidų sintezės kelių bei pritaikymo dvisluoksnio tyrimams galimybių paieška išlieka aktuali progresyviai besivystančių modelinių membranų srityje.



## 2.2 Darbo tikslas ir uždaviniai

Darbo tikslas: sukurti daugiafunkcines medžiagas, turinčias oligoetilenoksidinę grandinę, tinkamas prikabintų dvisluoksnių membranų formavimui ir jų savybių tyrimams atlikti.

Darbo uždaviniai:

- 1) susintetinti stabilius 1,2-ditetradecilglicerolio, biotino, cholesterolio daugiafunkcinius darinius su sierą turinčiomis rišančiosiomis grupėmis, gebančius prikabinti dvisluoksnę membraną prie metalo paviršiaus;
- 2) susintetinti daugiafunkcinius biotino ir cholesterolio junginius, turinčius žymę (fluoroforo – stilbazolio, cianinų grupes; redokso – viologeno grupę), atskirta oligoetilenoksidine grandine, tinkamus modelinių membranų savybių tyrimams atlikti.

## 2.3 Darbo mokslinis naujumas

Kuriant prikabintas dvisluoksnes membranas, praktikoje susiduriama su savitvarkį monosluoksnį formuojamų junginių nestabilumu ir nuolatinio elektrodo užterštumu. Dažniausiai tam naudojami sieros organiniai dariniai (tioliai, sulfidai ir kt.) greitai oksiduojasi, o jų oksiduotos formos nusodinimas ant elektrodo (Au, Ag, Cu ir kt.) baigiasi nepageidaujamo dvisluoksniu susidarymu. Šias problemas išsprendžia sierą turintys, bet patvarūs, galintys stipriai sukibti su metalo paviršiumi, inkariniai junginiai. Iš jų sėkmingai susintetinti ir ištirti monomolekulinei savitvarkai aukso paviršiuje nauji 1,2-ditetradecilglicerolio, biotino ir cholesterolio daugiafunkciniai sieros dariniai. Tam sukurtos naujos sintezės strategijos, leidžiančios išskirti reakcijos produktus paprastais kristalinimo ir ekstrakcijos būdais, naudojant kolonėlinę chromatografiją tik pavieniais atvejais.

Kita svarbi nuolatinės paieškos sritis – stabilų žymėtų darinių, tinkamų modelinių membranų savybių tyrimams, sintezė. Tam susintetinti nauji biotininiai junginiai, pasižymintys specifine bioaktyvia sąveika su tam tikrais glikoproteinais (streptavidinu, avidinu, neutravidinu) bei cholesteroliniai dariniai, žymėti fluoroforo (cianinų) ir redokso (viologeno) grupėmis. Tai

perspektyvios medžiagos, ištirtos modelinių membranų struktūriniais, funkciniais tyrimams fluorescencinės ir vibracinės spektroskopijos bei elektrocheminiais metodais.

Dažniausiai minėtuose junginiuose galinė funkcinė dalis (biotinas, cholesterolis ir kt.), tarpinė oligoetilenglikolinė ir alkilinė grandinė su rišančiąja grupe būna sujungtos per peptidinius ryšius. Jie yra linkę dalyvauti vandenilinių ryšių sudaryme, o tai neigiamai veikia kuriamos membranos savybes. Todėl buvo sukurti nauji sintezės keliai, kuriais remiantis, susintetintos daugiafunkcinės medžiagos, neturinčios peptidinių ryšių, o jų funkcinė dalis ir rišančioji grupė arba žymuo atskirti neutralia oligoetenoksidine grandine. Tai leidžia išsaugoti stambių biologinių galinių funkcinių grupių, tokių kaip cholesterolis, natūralias savybes sukurtoje modelinėje sistemoje, užtikrinant jos stabilumą bei lankstumą.

## 2.4 Ginamieji disertacijos teiginiai

- 1) Blokuojant glicerolio pirminę hidroksigrupę *p*-metoksibenzilalkoholiu (PMBOH), esant jonitiniam katalizatoriui, geriausias pirminio ir antrinio produktų santykis (9,4:1) gaunamas virinant dichlormetane.
- 2) Veikiant monoblokuotus *p*-metoksibenzilo (monoPMB) glicerolius cikloheksanonu selektyviai susidaro pirminis produktas, kurio rūgštinė hidrolizė esant bev. CaCl<sub>2</sub> vyksta išskiriant pirminį monoPMB glicerolį aukšta išeiga.
- 3) Alkilinant pirminį monoPMB glicerolį sistemoje NaOH/DMSO susidaro produktas, kurio deblokavimas 2,3-dichlor-5,6-dician-1,4-benzochinonu vyksta išsiskiriant 1,2-ditetradecilgliceroliui – tiolipidų sintezės pirmtakui.
- 4) MonoPMB glicerolio blokavimas *tert*-butildimetilsililchloridu (TBSCl) bazinėje aplinkoje žemoje temperatūroje vyksta selektyviai susidarant monoblokuotiems TBS eteriams.
- 5) Naujas chlorheksiltriethylenglikolis funkcionalizuotas biotinu yra tinkamas biotininių esterių, sudarančių kompleksus su streptavidinu, sintezei.

- 6) Vykstant 4,4'-dipakeisto-1,2-ditiolano darinių adsorbacijai aukso paviršiuje stebimas disulfidinio ryšio ( $508\text{ cm}^{-1}$ ) skylimas ir Au-S ryšio ( $255\text{ cm}^{-1}$ ) susidarymas.
- 7) 4,4'-Dipakeisti-1,2-ditiolanai – stabilūs inkariniai junginiai, tinkami daugiafunkcinių cholesterolio prikabintų dvisluoksnių membranų rišiklių sintezei.
- 8) Susintetintas aukšta išeiga cholesteriltetraetilenglikolis yra žymėtų fluorescencinėmis ir redokso grupėmis cholesterolių, neturinčių peptidinių ryšių, sintezės pirmtakas.

### **3. OLIGOETILENOKSIDAI MOLEKULINEI SAVITVARKAI (LITERATŪROS APŽVALGA)**

#### **3.1 Trumpa istorinė apžvalga**

Lipidų dvisluoksnio koncepcija susiformavo maždaug prieš tris šimtmečius. Viskas prasidėjo XVII a. antroje pusėje nuo anglų fizikų R. Hooke (1635-1680) bei I. Newton (1643-1727) muilo plonasluoksnių tyrimų. Vėliau amerikietis B. Franklin (1706-1790) išsiaiškino, kad vienas šaukštas aliejaus pasiskirsto 2000 m<sup>2</sup> ploto vandens paviršiuje, o susidariusio sluoksnio storis – 10 nm, kitaip tariant, gavo monomolekulinį sluoksnį. XIX a. viduryje savamokslė italų chemikė A. Pockels (1862-1935) vadovaudamasi ankstesniais barono Rayleigh (1842-1919) ir kitų pasiekimais šioje srityje, paruošė muilo monosluoksnį oro-vandens sąlytyje. Vėliau, amfifilinių molekulių monosluoksniai vandens paviršiuje buvo pavadinti amerikiečio chemiko ir fiziko I. Langmuir (1881-1957) vardu, kuris įrodė paviršiaus molekulių orientaciją, nustatė jų užimamą plotą bei pirmas perkėlė monosluoksnį ant kieto substrato. Jo mokinė – amerikiečių fizikė K. Blodgett (1898-1979) tyrinédama ilgos grandinės karboksirūgščių monosluoksnius, įsisavino jų perkėlimą vienas po kito ant kieto substrato – pirmoji gavo multislusluoksnį. Gauti plonasluoksniai kieto substrato paviršiuje buvo pavadinti Langmuir ir Blodgett garbei [1-3].

Tyrinédami eritrocitus, 1925 metais danų mokslininkai, vadovaujant E. Gorter (1881-1954) įrodė, kad membrana sudaryta iš dviejų lipidų sluoksnių. Tokiu būdu buvo patvirtintos daugelio mokslininkų (W. Preffer, E. Overton, H. Fricke ir kt.) ankstesnės hipotezės dėl membranų susidarymo, struktūros ir kai kurių jų savybių. Nuo 1930 metų biomembranų tyrinėjimai suskilo į dvi pagrindines kryptis: lipidų dvisluoksnio struktūros fizikocheminiai tyrimai ir modelinių membranų kūrimas bei jų fizinių, biocheminių ir fiziologinių procesų tyrimai [4]. 1972 metais amerikiečiai S. J. Singer (1924) ir G. L. Nicolson (1943) pasiūlė skystamozaikinį membranos modelį, kuriuo remiantis išsivystė nemažai teorijų. Pagrindinis pasiekimas buvo paskelbtas 1997 metais K. Simons (1938) su ilgą laiką šioje srityje dirbančia grupe. Jų tyrimai byloja apie tai, kad membranos lipidai sudaro horizontalias sritis – glikoproteinų mikrodomenus

(praturtintus cholesteroliu ir sfingolipidais), pavadintus lipidų plaustais arba sankauptomis (angl. *lipid rafts*). Jos veikia membranos takumą, dalyvauja baltymų ir receptorių pernašoje bei kituose svarbiuose ląsteliniuose procesuose [5-6].

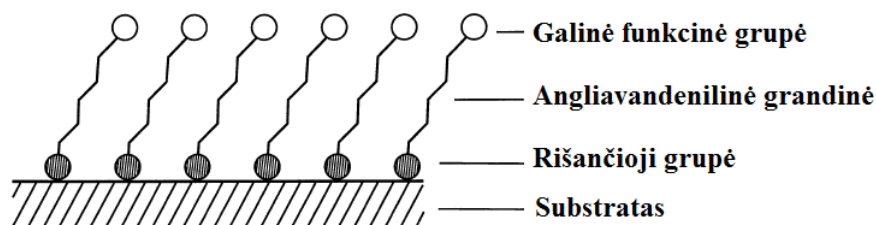
Įrangos ir susistemintų žinių trūkumas pirmuosius tyrimus nukreipė prie pluonasluoksnių makroskopinių savybių, tokių kaip paviršiaus įtempis ir adsorbcija. Pažangių technologijų laikotarpiu atsirado galimybė pereiti prie mikroskopinių tyrimų, tokiu būdu atskleidžiant optines, elektrines, mechanines ir kitas savybes bei plečiant jų pritaikymo sritis.

## 3.2 Savitvarkiai monomolekuliniai sluoksniai

### 3.2.1 Struktūra

Savitvarkis monomolekulinis sluoksnis (angl. *Self-Assembled Monolayer* – SAM) – tai savarankiškai organizuotas amfifilinių molekulių, kurių viena grupė pasižymi afiniškumu (giminingumu) substratui, sluoksnis gautas tirpale arba dujinėje fazėje ant kieto substrato [1, 2, 7, 8]. SAM yra unikali nanosistema sugebanti saviorganizuotis be jokio išorinio poveikio. Ji atitinka mišrųjį – dinaminės-modelinės savitvarkos tipą, kuris susidaro konkuruojant tarpusavio komponentų sąveikos ir difuzijos procesams, sąlygojantiems energijos praradimą sistemoje [8, 9].

Monosluoksnių struktūrą (**3.2-1 pav.**) sudaro: galinė funkcinė grupė, tarpinė angliavandenilinė grandinė, rišančioji arba substratui gimininga grupė ir substratas [1, 2, 7, 8, 10-12].



3.2-1 pav. SAM struktūra [7].

Tokiame monosluoksnyje tarp rišančiosios grupės (-SH, -S<sup>2-</sup>, -COO<sup>-</sup>, -PO<sub>3</sub><sup>2-</sup> ir kt.) ir paties substrato (Au, Ag, Cu, SiO<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ir kt.) atsiranda

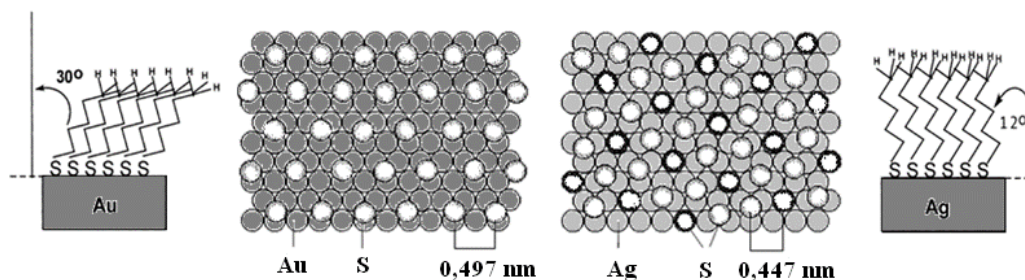
chemosorbicija, o angliavandenilinių (alkantiolių, alkilsilanų, dialkiltiokarbamatų ir kt.) grandinių išsidėstymą viena kitos atžvilgiu lemia silpnos Van der Valso ir elektrostatinės tarpusavio jėgos. Galinės funkcinės grupės (-COOH, -OH, -NH<sub>2</sub>, -OSO<sub>3</sub>H ir kt.) reikalingos tolimesniam monosluoksniu modifikavimui – sąveikai su įvairiomis medžiagomis (fermentais, antikūnais ir kt.). Tokiu būdu angliavandenilinė organinė dalis lemia monosluoksniu storį, atlikdama fizikinio barjero vaidmenį. Neorganinė substrato ir jam giminingos grupės dalis stabilizuoja paviršiaus atomus ir lemia monosluoksniu elektronines savybes [1, 2, 10-12].

### **3.2.1.1 Paviršiai modifikavimui**

Monosluoksnių ant metalinių paviršių gavimas pirmą kartą paminėtas 1946 metais J. Zisman publikacijoje, kurioje aprašyti eikozilalkoholiu (C<sub>20</sub>H<sub>41</sub>OH) heksadekane suformuotos savitvarkės struktūros ant platinos, nikelio, vario, aukso ir kitų metalinių substratų. Nuo to laiko substratais dažniausiai naudojami taurieji metalai ir rečiau – nemetalai arba jų oksidai [10, 11].

Populiariausi yra mažiausios energijos – (111) kristalinės (kubinės tūryje centruotos) gardelės metaliniai substratai. Iš jų geriausias substratas monosluoksnių formavimui yra auksas. Jis nesioksiduoja, jį lengvą naudoti, tačiau tai pakankamai brangus metalas. Todėl dažnai vietoje jo naudojami sidabras arba varis. SAM sidabro paviršiuje formuojamas tik bedeguonėje aplinkoje. Šiuo atveju gaunami tankesni ir tvarkingesni monosluoksniai negu naudojant auksą. Tokie skirtumai aiškinami skirtingomis metalų savybėmis. Sidabras yra aktyvesnis, greičiau oksiduojasi, jo paviršius mažiau „grublėtas“ negu aukso. Kadangi Ag-S ryšio susidarymo energijos virš metalo atomų ir tarp atomų esančiuose įdubimuose nedaug skiriasi, tai ant tokio paviršiaus angliavandeniliai konkuruoja dėl užimamos padėties. Tuo tarpu aukso atomai yra didesni – paviršius „grublėtesnis“, Au-S ryšio susidarymo energijos žymiai skiriasi, todėl angliavandeniliai užima tik energetiškai palankias padėties įdubimuose. Angliavandenilinių grandinių nuokrypio kampas aukso plokštumos atžvilgiu būna ~30°, o sidabro atžvilgiu – ~7-14° (**3.2-2 pav.**). Tačiau sidabras

ir varis greitai oksiduoja, jų paviršius pasidengia oksidų plėvele, savitvarka suyra ir atgaminti monosluoksnį tampa nebeįmanoma [2, 10].



**3.2-2 pav.** Alkantiolių gautų ant Au (111) ir Ag (111) nuokrypio kampai ir išsidėstymas substrato paviršiuje [10].

Platina yra chemiškai neaktyvus ir žymiai atsparesnis korozijai substratas, tačiau brangus, todėl monosluoksnių formavimui naudojamas rečiau. Be to, dėl savo katalitinio aktyvumo platina reaguoja su angliavandeniliais, susidarant radikalams, kurie gali toliau reaguoti su kitomis angliavandenilių molekulėmis, formuodami kelių rūšių adsorbatų substrato paviršiuje. Tokiu būdu gaunamas mišrus žemos kokybės SAM [13].

Iš nemetalų naudojami silicio, silicio oksido, stiklo ir kiti substratai. Dažniausiai tokie monosluoksniai mažiau tvarkingi, negu nusodinti ant metalų, tačiau kartais pavyksta gauti gana stabilias struktūras [1, 2, 10].

### 3.2.1.2 Rišančiosios grupės

Monosluoksnių formavimui naudojami įvairūs organiniai junginiai, turintys rišančiąją grupę. Dėl nesudėtingo gavimo, inertinio substrato bei santykinai aiškios savitvarkos alkantiolių ir sulfidų ant aukso monosluoksniai labiausiai ištirti. Pirmą kartą dialkildisulfidus ant aukso nusodino mokslininkai R. G. Nuzzo ir D. L. Allara 1983 metais. Nuo to laiko sieros organinių junginių monosluoksnių formavimui substratais naudojamas ne tik auksas, bet taip pat sidabras, varis, platina, gyvsidabris, geležis ir jos oksidas, galio arsenidas, indžio fosfidas ir kiti [2, 7, 10, 12, 14].

Antri pagal populiarumą yra silicio organinių darinių monosluoksniai. Jie gaunami ant kvarco, stiklo, žėručio, cinko selenido, silicio, aliuminio, alavo (IV) ir germanio (IV) oksidų dažniausiai naudojant įvairios struktūros alkilsilanų

halogenintus ir alkoksidarinius bei nesočiuosius angliavandenilius. Labiausiai ištyrinėti yra alkiltrichlorsilanai (tiksliau oktadeciltrichlorsilanas – OTS) ant hidrosilintų silicio (Si-OH) ir žėručio paviršių. Nesotieji angliavandeniliai dažniausiai nusodinami ant hidrinto (Si-H) substrato. Tyrimais įrodyta, kad tokie monosluoksniai yra hidrofobiniai ir saugo substratą nuo oksidatoriaus poveikio drėgnoje aplinkoje. Kartais gaunamos gana stabilios struktūros tinkančios funkcinių grupių modifikavimo tyrimams ir multislouksnių gavimui [1, 2, 10, 15, 16].

Mažiau populiarūs yra riebalų rūgščių monosluoksniai ant metalų ir jų oksidų. Tokių monosluoksnių struktūra ant aliuminio ir vario oksidų yra tvarkingesnė bei tankesnė negu ta pati struktūra, suformuota sidabro ir jo oksido paviršiuje. Tokį skirtumą lemia substrato ir riebalų rūgščių specifinės savybės, jų tarpusavio ryšio geometrija ir stiprumas bei kiti formavimą lemiantys veiksniai [10].

Druskų susidarymu paremtas fosforo rūgščių organinių darinių monosluoksnių bei multislouksnių su alkilgrandinėmis iš abiejų pereinamojo ( $Zr^{4+}$ ,  $Hf^{4+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ) metalo plokštumų pusių, gavimas. Tokie multislouksniai pasižymi ypatingu terminiu stabilumu [10].

### **3.2.2 Gavimas**

#### **3.2.2.1 Formavimą veikiančios veiksniai**

Savitvarkos procesas yra palyginus greitas – dauguma monosluoksnių susidaro per kelias minutes. Toliau vyksta molekulių reorganizacija – angliavandenilių orientacija nuolat keičiasi, kol įgauna optimalią konfigūraciją ir nusistovi savitvarka. Galutinio monosluoksniu susiformavimo kokybė priklauso nuo kelių veiksnių: nuo substrato švarumo, angliavandenilių tirpalo grynumo, jų ilgio ir struktūros, nuo galinių grupių dydžio ir kitų jų savybių bei nuo proceso trukmės ir temperatūros [11, 14, 17].

Substrato specifinės savybės, tokios kaip paviršiaus nelygumas, yra svarbus monosluoksnių formavimosi proceso faktorius. Todėl substratai apdorojami terminiu, mechaniniu ir elektrocheminiu būdais, kartais naudojami cheminiai reagentai (peroksidas, koncentruotos rūgštys, alkoholis) arba šviesa.



Tokių procedūrų priežastis ne tik substrato valymas nuo priemaišų, bet ir paviršiaus ploto padidinimas. Ypač didelę įtaką SAM kokybei turi substrato grynumas ilgų, lanksčių angliavandenilinių grandinių bei stambių, turinčių krūvį, galinių grupių atveju. Tuomet be įprastų minėtų substrato apdorojimų, rekomenduojama formavimą atlikti inertinių dujų atmosferoje, kadangi priemaišos dėl erdviškai apsunkinto savitvarkos proceso negali būti savaime išstumtos nuo paviršiaus. Kinetiniais tyrimais įrodyta, kad kuo didesnė angliavandenilių tirpalo koncentracija ir kuo trumpesnės jų grandinės tuo greičiau vyksta adsorbcija. Tačiau ilgesnių grandinių ( $n > 10$ ) monosluoksniai dėl stipresnės sąveikos su substratu yra žymiai tankesni, tvarkingesni ir stabilesni. Be to, pvz. nešakoti alkantioliai formuoja žymiai tvarkingesnę monosluoksnį negu šakoti arba su stambiomis galinėmis grupėmis, nors kartais skirtingų struktūrų mišinys gali sudaryti ypač tankų ir tvarkingą SAM (**3.2-3 pav.**) [11, 14].

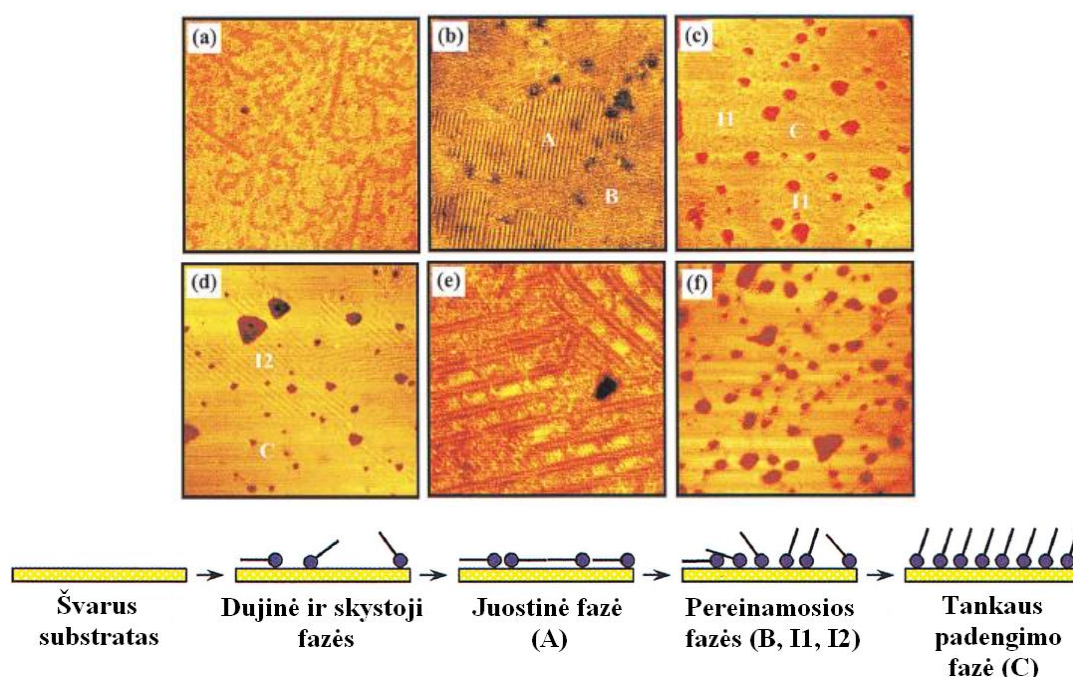


**3.2-3 pav.** Įvairios struktūros alkantiolių savitvarka substrato paviršiuje [14].

Tirpale įvairių angliavandenilių giminingumas substratui yra skirtingas, todėl pasirenkant tirpiklį atsižvelgiama į jo prigimtį. Tirpiklio-substrato sąveika neturi būti stipresnė už angliavandenilių adsorbciją, nes gali trukdyti tvarkingo SAM susidarymui. Todėl kartais tirpiklio molekulės šalinamos nuo substrato, pvz. prieš alkantiolių adsorbciją ant jo. Mažesnę įtaką formuojamo SAM kokybei šis veiksnys turi išskirtiniais atvejais – pvz., skirtingo ilgio panašios struktūros alkantiolių mišinio adsorbcija (savaime vyks trumpų tiolių išstūmimas nuo substrato) [11].

SAM kokybę veikia ir savitvarkos proceso trukmė. Skenuojančios tunelinės mikroskopijos (angl. *Scanning Tunneling Microscopy* – STM) metodu nustatyta, kad po 20 s heksantiolio tirpale stebimos dvi fazės: dujinė –

neužpildyto substrato paviršiaus (tamsios sritys **3.2-4 pav. a**) ir skystoji – kondensuotų tiolių (šviesios sritys **3.2-4 pav. a**). Abi fazės atitinka pradinę monosluoksniu augimo pakopą ant aukso. Po 4 min. STM vaizde galima išvelgti juostinės fazės (A sritis **3.2-4 pav. b**) ir netvarkingos fazės (B sritis **3.2-4 pav. b**) fragmentus. Pereinamoji fazė (I1 sritis **3.2-4 pav. c**) kartu su tankiai supakuota sritimi (C sritis **3.2-4 pav. c**) stebimos po 10 min. Akivaizdu, kad didėjant trukmei, spartėja savitvarkos procesas ir molekulės pradeda atsitraukti nuo substrato paviršiaus bei išsitiesti. Po 1 val. paviršius tampa dar tvarkingesnis – stebima antroji pereinamoji fazė (I2 sritis **3.2-4 pav. d**) ir tinklinė superstruktūra (**3.2-4 pav. e**). Galiausiai po 24 val. pereinamosios fazės išnyksta – lieka pakankamai plačios tankiai supakuotos tvarkingos struktūros sritys (tamsios dėmės **3.2-4 pav. f**) [2, 7, 12, 18].



**3.2-4 pav.** Heksantiolio adsorbcijos Au (111) paviršiuje STM vaizdai: **a**) ( $160 \times 160$  nm) po 20 s, **b**) ( $107 \times 107$  nm) po 4 min., **c**) ( $120 \times 120$  nm) po 10 min., **d**) ( $120 \times 120$  nm) ir **e**) ( $27 \times 27$  nm) po 1 val., **f**) ( $100 \times 100$  nm) po 24 val. [18].

Monosluoksnių elektrostatinių atostūmio jėgos, stabilizavimas vandenilniais ryšiais bei erdvinis tankaus molekulių susirikiavimas substrato paviršiuje priklauso nuo temperatūros. Todėl šis veiksnys lemia bendrą aprašytą savitvarkos procesą – mažinant temperatūrą ilgėja SAM formavimo trukmė, užtat didėja jo stabilumas [7, 11].

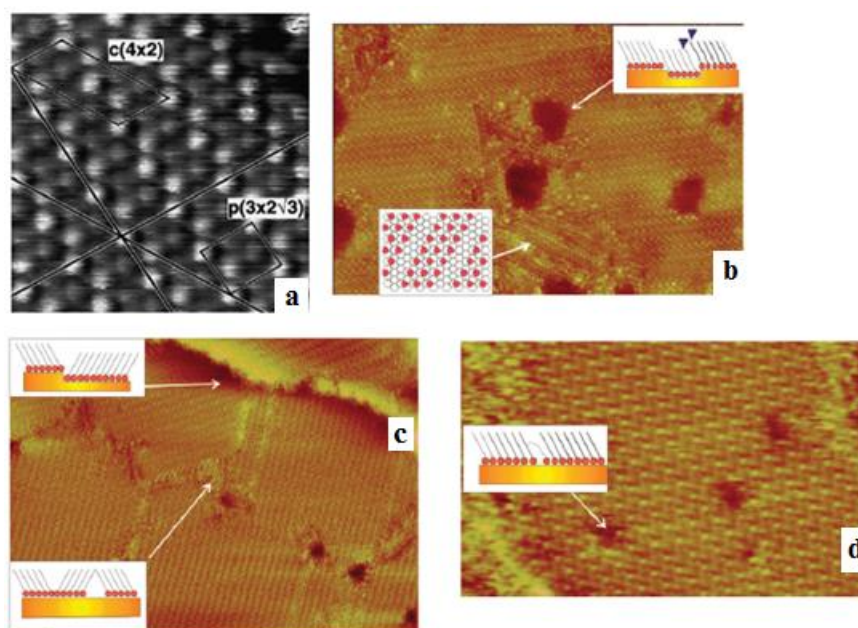
### 3.2.2.2 *Formavimo būdai ir ypatumai*

Monosluoksniai formuojami tiesiogiai iš tirpalo ant plokščio substrato, padengiant nanodaleles, nanolitografija ir daugeliu kitų progresyviai besivystančių metodikų [17]. Jų apžvalga reikalauja papildomo nagrinėjimo, todėl šiame skyriuje trumpai pateikiami populiariausi iš jų.

Plačiausiai paplitęs, nereikalaujantis ypatingos aparatūros ir papildomų sąnaudų, būdas – tiesioginis SAM gavimas iš tirpalo [8, 14]. Jį sudaro kelios stadijos: substrato paruošimas (valymas), angliavandenilių tirpinimas pasirinktame tirpiklyje, imobilizacija – angliavandenilių adsorbcija ant substrato paviršiaus (substrato panardinimas į angliavandenilių tirpalą) ir substrato plovimas nuo nesureagavusių likučių [14].

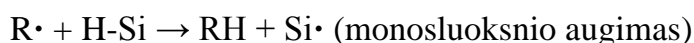
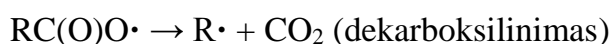
Vykstant angliavandenilių adsorbcijai substrato paviršiuje galima išskirti du etapus. Pirmame etape, pvz., tioliai, sulfidai arba disulfidai tirpinami dažniausiai etanolyje arba kitame tirpiklyje ir į jų tirpalą įnešama švari substrato plokštelė. Prasideda netvarkingo monosluoksnio augimas, kurio storis per keliasdešimt minučių gali sudaryti iki 90% galutinio sluoksnio. Iš pradžių vyksta fiziosorbcija, atitinkanti netvarkingą gulinčių paviršiuje tiolių juostinę fazę. Po to sieros atomai sudaro kovalentinį ryšį su auksu ( $E_{\text{ryšio}} = 126 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) ar kitokiu substratu. Tiolių grupės deprotonuojasi ( $\text{RSH} + \text{Au} \rightarrow \text{RS-Au} + \text{e}^- + \text{H}^+$ ), o disulfidų skykla vykstant naujos struktūros formavimuisi. Toks vandenilio atomų išsilaisvinimo mechanizmas ir disulfidinio ryšio skilimas nėra galutinai aiškus, o tik hipotetinio pobūdžio. Akivaizdu, kad sieros atomai yra  $sp^3$  hibridizacijos tipo ir tai paaiškina jų  $\sim 30^\circ$  nuokrypį substrato plokštumos atžvilgiu. Antras ilgesnis etapas – pusiausvyros nusistovėjimas tarp difuzinio sluoksnio augimo ir tvarkingo molekulių išsidėstymo, lemiamas Van der Valso, elektrostatiinių jėgų ir erdvinių trukdymų. Maždaug per 24 val. priemaišos galutinai išstumiamos nuo substrato paviršiaus, tirpiklis šalinamas, savitvarkos defektai sumažėja ir gaunamas tankiai supakuotas SAM [10, 12, 14, 19]. Dėl stiprios sąveikos su substratu alkantioliai ant aukso gali sudaryti tankiai supakuotą tvarkingą heksagoninę  $(\sqrt{3} \times \sqrt{3})R30^\circ$  struktūrą. Joje galima aptikti ortorombinį tinklėlį  $c(4 \times 2)$ , kartais žymimą ir kaip  $p(3 \times 2\sqrt{3})$  (skaičiai žymi molekulių skaičių

pagal perimetrą; angl. *c* – *coverage*; *p* – *phase*) bei keletą pereinamųjų struktūrų (3.2-5 pav. a) [2, 7, 12]. Tačiau kiekvienoje tankiai supakuotoje savitvarkėje struktūroje visuomet galima aptikti defektų. Pagrindiniai iš jų susiję su paviršiaus nelygumais – laisvos salelės, grandinių skirtingu nuokrypiu – domenų ribos ir nevienodu išsitiesinimu – molekulinės skylės (3.2-5 pav. b, c, d) [12, 17].



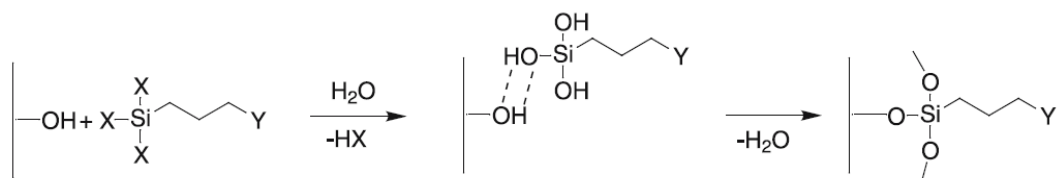
**3.2-5 pav.** Oktantiolių ant Au (111) STM vaizdai: **a**) ( $60 \times 60 \text{ \AA}$ ) tvarkinga SAM heksagoninė ( $\sqrt{3} \times \sqrt{3}$ )R30° struktūra su ortorombiniu c(4x2) tinkleliu [2] ir struktūriniai defektai: **b**) (48 × 32 nm) laisvos salelės, **c**) (46 × 33 nm) domenų ribos ir **d**) (19 × 12 nm) molekulinės skylės [12].

Alkilsilanų tiesioginis nusodinimas iš tirpalo šiek tiek skiriasi nuo sieros organinių junginių monosluoksnių gavimo. Dauguma silicio junginių SAM ant Si-H paviršiaus susidarymo (terminės ir elektrocheminės reakcijos, UV apšvitinimo, peroksidų, Grignard ir alkilicio reakcijų) mechanizmas yra radikalinis, pvz.:



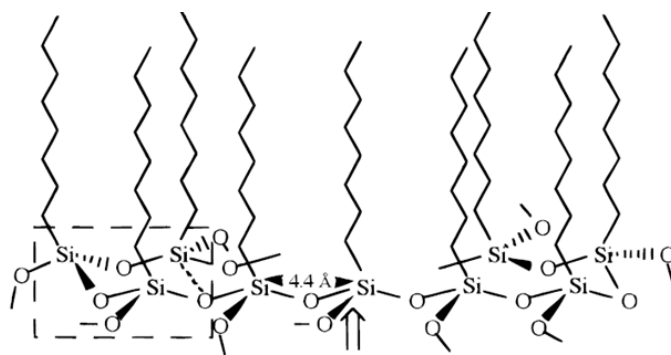
Suformuotas monosluoksniu gali turėti nesureagavusių hidridinių grupių, kurios esant oksidatoriui, oksiduojasi pirmiausiai. Susidaro polisiloksano ( $-\text{SiO}_n-$ )

tinklelis, atliekantis barjero vaidmenį. Toks pat reiškinys stebimas adsorbuojantis halogenalkilsilanams ant Si-OH substrato. Šiuo atveju iš pradžių vyksta vandens, atsirandančio dėl alkilsilanų halogenintų darinių hidrolizės, šalinimas. Toliau stebima adsorbcija ant substrato paviršiaus, dėl kurios konkuruoja visiškai ar iš dalies hidrolizuoti alkilsilanai ir kitos tirpale esančios molekulės (**3.2-1 schema**). Galiausiai įvykus polimerizacijai gaunamas SAM.



**3.2-1 schema.** Halogenintų alkilsilanų adsorbcijos mechanizmas [19].

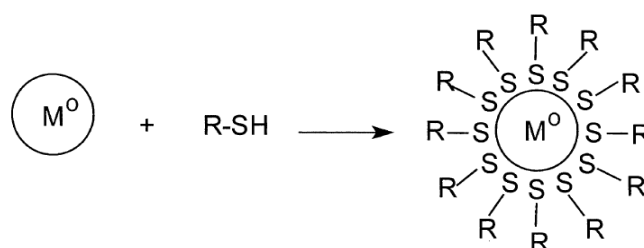
Kadangi naudojami substratai yra amorfiniai, angliavandenilių išsidėstymas priklauso nuo paviršiuje formuojamo polisiloksano (**3.2-6 pav.**). Kai polisiloksano deguonies atomas yra ekvatorinėje padėtyje, angliavandeniliai gali užimti tik ašinę padėtį, tuomet dėl erdviųjų trukdymų monosluoksnių nuokrypio kampas substrato plokštumos atžvilgiu yra minimalus (7-20°) ir gaunamas gana stabilus bei tvarkingas SAM. Tačiau organinių silicio junginių monosluoksnių gavimo atsikartojamumas yra žemas, kadangi formavimosi procesas yra ypač jautrus drėgmės, temperatūros ir daugeliui kitų aplinkos pokyčių [2, 10, 15, 16, 19].



**3.2-6 pav.** Polisiloksano tinklelis [10].

SAM gavimui naudojamos ir kitos sudėtingesnės metodikos. Pvz. monosluokniu apribotos nanodalelės (angl. *Monolayer-Protected Cluster* – MPC) gaunamos ant nanodydžio metalinių koloidinių dalelių (**3.2-2 schema**) ir

yra tyrinėjamos nuo 1981 m. (G. Schmid). Tokie koloidai gali susidaryti vykdant didesnių dalelių dispersiją arba smulkesnių dalelių kondensaciją. Įrodyta, kad cheminiu būdu (hidrolizė, redukcija ir kt.) gautos MPC stabilios tik tirpale. Kitais būdais (fotolizė, radiolizė ir kt.) gautos dalelės gali būti išskirtos iš tirpalo, išdžiovintos ir laikomos miltelių pavidalu. Bet kokiu atveju, minėtos nanodalelės yra tridimensinės savitvarkės struktūros, kurios stabilesnės negu SAM ant plokščio substrato [20, 21].

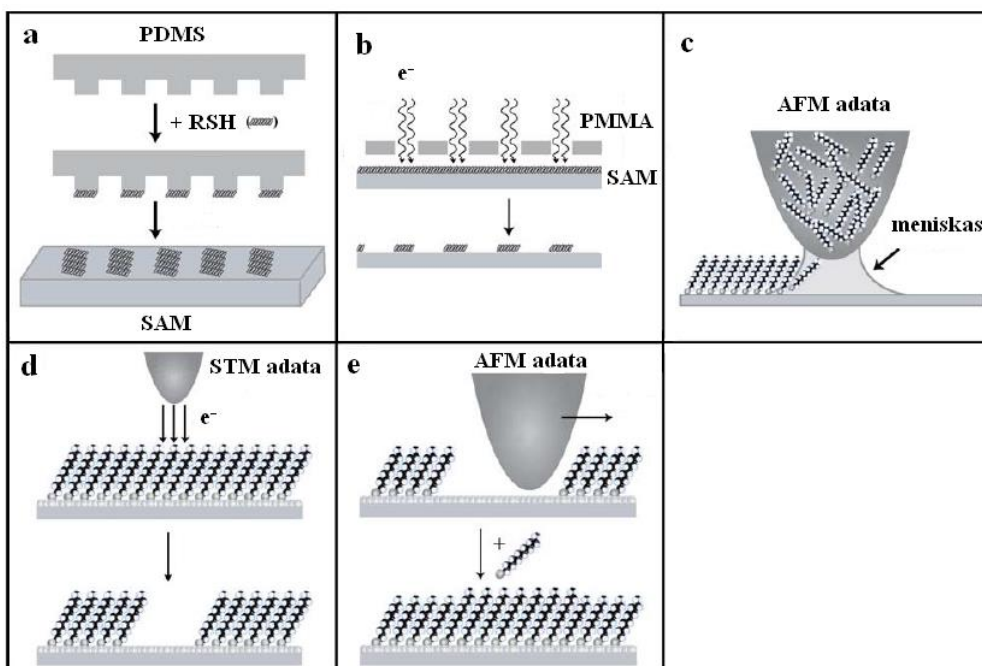


**3.2-2 schema.** MPC struktūra ( $M^0$  – Au, Ag, Cu) [20].

SAM gavimas mikrokontaktinio žymėjimo (angl. *Microcontact printing* –  $\mu$ CP) būdu viena iš daugelio minkštosios litografijos (angl. *Soft lithography* – SL) metodikų puikiai tinkančių mikrodrydžių (< 100 nm) savitvarkių struktūrų formavimui (**3.2-7 pav. a**). Ją sukūrė ir išvystė G. M. Whitesides su bendradarbiais (1990 m.). Ant kieto pagrindo (dažniausiai Si) užnešama fotoaktyvi derva (polimetilmetakrilatas – PMMA, polimetilglutarimidas – PMGI ir kt.), kuri apdorojama šviesa, formuojant tam tikro dydžio poras. Tuomet užnešamas skystas polimeras (dažniausiai polidimetilsiloksano – PDMS), ir keliant temperatūrą gaminamas komplementarios formos kietas bei elastingas polimerinis antspaudas. Jis nesunkiai nuimamas nuo silicio pagrindo. Pagamintas antspaudas įnešamas į tiolių tirpalą, tirpiklio likučiai išdžiovinami ir toliau vykdomas monosluoksnio „spausdinimas“ nuo hidrofobinio polimero ant metalinio substrato fiziškai juos spaudžiant vienas prie kito. Gautas SAM toliau gali būti modifikuojamas įnešant į kitos struktūros tiolių tirpalą, gaminat mišrųjį monosluoksnį; arba pasinaudojus kitomis litografinėmis metodikomis naudojamas molekulinį įspaudų gamyboje [21-25].

Mažesnių dimensijų (1-100 nm) monosluoksnius galima sėkmingai gauti apšvitinant energiją turinčiomis dalelėmis (angl. *energetic beams*). Yra daug besiplėtojančių metodų, paremtų fotonų, jonų arba elektronų švitinimu. Vienas iš jų – elektroninė litografija (angl. *Electron Beam Lithography* – EBL), pasižyminti didesne skiriamąja geba bei didesnio ploto padengimo galia, negu prieš tai minėti gavimo būdai (**3.2-8 pav. b**). Yra įvairios šio būdo modifikacijos. Pvz., substratas (Au arba Si) padengiamas polimeru (dažniausiai PMMA) ir jame elektronų srautu padaromos nanoporos, kurios praplečiamos organiniais tirpikliais ir užpildomos tioliais (arba silanais) dujinėje fazėje, vėliau nuplaunant polimerą; gautas SAM gali būti įmerkiamas į kitos struktūros tiolių (arba silanų) tirpalą, gaminant mišrųjį monosluoksnį [25, 26].

Tikrieji nanodydžių (~1 nm) monosluoksniai gali būti gaminami skenuojančio zondo mikroskopija (angl. *Scanning Probe Microscopy* – SPM: *Atomic Force Microscope* – AFM, *Scanning Tunneling Microscopy* – STM) bendrai vadinama skenuojančio zondo litografija (angl. *Scanning Probe Lithography* – SPL). Yra įvairių SPL metodikų: išvystyta Mirkin gilaus rašiklio litografija (angl. *Dip-Pen Lithography* – DPL), „nanoskutimas“ (angl. „*nanoshaving*“) bei „nanopersodinimas“ (angl. „*nanografting*“) išvystytas Liu ir daugybė kitų šios mikroskopijos variacijų. Gilaus rašiklio litografijoje AFM adata naudojama „rašalo“ – tiolių tirpalo užnešimui ant „popieriaus“ – metalinio substrato paviršiaus (**3.2-7 pav. c**). Priešingas procesas – „rašalo“ nuėmimas STM arba AFM būdu vyksta naudojant „nanoskutimą“ (**3.2-7 pav. d**). Šiuo atveju adsorbuotos molekulės šalinamos nuo substrato paviršiaus. Jeigu tirpale yra kitų galinčių adsorbuotis molekulių, vyksta jų adsorbcija substrato atlaisvintose vietose, tuomet ši metodika vadinama „nanopersodinimu“ (**3.2-7 pav. e**) [21, 24-29].



3.2-7 pav. SAM formavimas nanolitografijos metodais: a) SL; b) EBL; c), d), e) SPL [25].

### 3.2.3 Tyrimo metodai

Monosluoksniai tiriami šiuolaikiniais paviršiui jautriais tyrimo metodais [2, 11, 17, 30, 31]. Pagrindiniai iš jų aprašyti žemiau, o įvairios galimos modifikacijos sugrupuotos 3.2-1 lentelėje.

Vienas geriausių SAM analizės būdų yra SPM (3.2-1 lentelė 1 gr.). Jos STM metodika leidžia stebėti savitvarkos formavimo ir irimo procesą, elektros pernašą bei tirti paviršiaus morfologiją, analizę atliekant vakuume, dujinėje fazėje, ore ir tirpale. Reikia pažymėti, kad STM gali būti sėkmingai pritaikoma angliavandeniliniams adsorbatams su grandine, kur  $n < 13$ . AFM suteikia informacijos apie paviršiaus topografiją, elastingumą, sulipimą bei krūvio tankį [31-34].

Dažnai struktūrai patvirtinti papildomai atliekami difrakcijos, elektronų, jonų spektroskopiniai bei fotoemisijos tyrimai (3.2-1 lentelė 2 gr.), kurie suteikia informacijos apie Au-S ryšį, elektronines adsorbatų savybes, jų išsidėstymą bei susipakavimą [2, 31]. Taip pat, ypač SAM su biomolekulėmis, struktūros tyrimams patvirtinti naudojami paviršiaus plazmonų rezonanso metodai (angl. *Surface Plasmon Resonance Spectroscopy and Microscopy* – SPR ir SPM), suteikiantys informacijos apie monosluoksnių storio pasikeitimus,



formavimosi kinetiką ir leidžiantys stebėti proceso dinamiką realiame laike. SPR ypač plačiai taikomas biosensorikos, paremtos biomolekulių sąveika, tyrimams atlikti [35, 36].

Iš tradicinių spektroskopinių metodų SAM tyrimams taikoma vibracinė spektrinė (3.2-1 lentelė 3 gr.) analizė (Infraraudonoji spektroskopija – IR, Ramano sklaida ir jų atmainos), leidžianti nusakyti molekulių orientaciją, savitvarkos tankumą bei defektus. Paviršiaus sustiprinta Ramano spektroskopija (angl. *Surface Enhanced Raman Scattering* – SERS) – vienas iš pagrindinių SAM tyrimams naudojamų metodų, žymiai jautresnis negu kiti šios grupės metodai, gerai apibūdinantis adsorbuotų molekulių nuokrypio kampą, vibraciją ir kitas struktūros ypatybes [31, 37- 39].

Iš elektrocheminių analizės metodų (3.2-1 lentelė 4 gr.) monosluoksnių tyrimams atlikti plačiausiai naudojami ciklinė voltamperometrija (angl. *Cyclic Voltammetry* – CV) ir elektrocheminio impedanso spektroskopija (angl. *Electrochemical Impedance Spectroscopy* – EIS). Šių metodikų duomenų matematinis apdorojimas leidžia daryti išvadas apie SAM elektrinį laidumą, tankumą, struktūros defektus, redokso aktyvių žymių savybes, SAM formavimo proceso mechanizmą bei kinetiką [11, 40].

3.2-1 lentelė. Pagrindiniai SAM tyrimo metodai [31, 36, 40].

Tyrimo metodas		Pagrindinė suteikiama informacija apie SAM
Trumpinys angl. k.	Pilnas pavadinimas angl. ir liet. k.	
<b>1 grupė</b>		
STM	Scanning Tunnelling Microscopy – Skenuojanti tunelinė mikroskopija	Paviršiaus topografija, struktūra.
AFM	Atomic Force Microscopy – Atominė jėgos mikroskopija	
STS	Scanning Tunnelling spectroscopy – Skenuojanti tunelinė spektroskopija	Elektrinės savybės ir laidumas.
<b>2 grupė</b>		
LEED	Low-Energy Electron Diffraction – Mažos energijos elektronų difrakcija	Paviršiaus simetrija, atstumai tarp atomų, molekulių orientacija.
XRD	X-ray Diffraction – Rentgeno spindulių difrakcija	Kristalinė struktūra, atstumai tarp atomų, molekulių orientacija, savitvarkos laipsnis.

XPD (phD)	X-ray Photoelectron Diffraction – Rentgeno spindulių fotoelektronų difrakcija	Struktūros parametrai.
AES	Auger Electron Spectroscopy – Auger elektroninė arba Ožė spektroskopija	Paviršiaus elementinė sudėtis, padengimas.
XPS	X-ray Photoemission Spectroscopy – Rentgeno spindulių fotoelektronų spektroskopija	Elementinė sudėtis, cheminė prigimtis, priemaišos.
UPS	Ultraviolet Photoemission Spectroscopy – Ultravioletinė fotoelektronų spektroskopija	Ryšio prigimtis, susipakavimas.
EXAFS	Extended x-ray Absorption Fine Structure – Rentgeno spindulių absorbcijos spektroskopija	Struktūros parametrai, atstumai tarp atomų, molekulių orientacija.
XANES	X-ray Absorption Near Edge Spectroscopy – Mažo kampo rentgeno spindulių absorbcijos spektroskopija	Ryšio prigimtis, molekulių orientacija, susipakavimas, pralaidumo zona.
ISS, TOF-DRS	Ion Scattering Spectroscopy, Time of Flight Direct Recoil Spectroscopy – Jonų išsklaidymo spektroskopija	Paviršiaus struktūra ir sudėtis, H detekcija.
SPR, SPM	Surface Plasmon Resonance spectroscopy, Surface Plasmon Microscopy – Paviršiaus plazmonų rezonanso spektroskopija ir mikroskopija	SAM formavimosi kinetika, storio pasikeitimai, biomolekulių sąveikos tyrimai.
<b>3 grupė</b>		
FT-IRRAS (RAIRS)	Fourier Transform Infrared Reflection-Absorption Spectroscopy (Reflection Absorbtion Infrared Spectroscopy) – Infraraudonoji atspindžio-sugerties spektroskopija	Specifinių cheminių grupių, adsorbatų nuokrypio kampas, adsorbcijos vieta.
SERS	Surface plasmon Enhanced Raman Spectroscopy – Paviršiaus sustiprinta Ramano spektroskopija	Adsorbatų vibracija ir nuokrypio kampas.
SFG	Sum Frequency Generation – Suminio dažnio generacija	Adsorbatų vibracija, paviršiaus padengimas, alkilgrandinių konformacija, adsorbato-substrato ryšys.
HREELS	High-Resolution Electron Energy Loss Spectroscopy – Didelės skiriamosios jėgos elektronų išbarstymo spektroskopija	Adsorbatų vibracija ir adsorbcijos vieta.
<b>4 grupė</b>		
CV	Cyclic Voltammetry – Ciklinė votamperometrija	Struktūros parametrai.
EIS	Electrochemical Impedance Spectroscopy – Elektrocheminio impedanso spektroskopija	

### 3.2.4 Pritaikymas

Savitvarkių struktūrų panaudojimo galimybes lemia jų įvairovė bei specifinės savybės, tačiau galima išskirti kelias pagrindines pritaikymo sritis – biosensorių kūrimą, molekulinę elektroniką ir nanotechnologijas [41, 42].

SAM būdingos dauguma cheminių reakcijų (nukleofilinio pakeitimo, radikalinio halogeninimo, oksidacijos-redukcijos, polimerizacijos ir kt.), kuriose gali dalyvauti tiek galinės funkcinės grupės, tiek ir tarpinės angliavandenilinės grandinės, todėl pirmoji pritaikymo galimybė – modifikavimas cheminiu būdu. SAM cheminės reakcijos gali būti sėkmingai įvykdomos dujinėje fazėje, tirpale ir pasinaudojus  $\mu$ CP metodika – kietoje fazėje [17, 21, 43, 44]. Labiausiai naudingos paviršiaus reakcijos dėl didesnės išeigos bei atrankumo dažniausiai yra vykdomos su amino, karboksi- ir hidroksi- galinių grupių monosluoksniais, kurie toliau gali būti sėkmingai pritaikomi įvairių biomolekulių (baltymų, polipeptidų, DNR ir kt.) įterpimui [21, 44].

Svarbi monosluoksnių pritaikymo galimybė – tam tikrų paviršių apsauga, susijusi su korozijos, trynimo, susidėvėjimo procesų mažinimu [12, 17], kurie neatsiejami nuo elektrocheminių tyrimų. Vieni svarbiausi iš jų – elektrodų modifikavimai, pritaikyti tam tikrų jonų ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$  ir kt.) blokavimui elektrodo paviršiuje, imobilizuotų junginių (ferocenų, hidrochinonų, porfirinų ir kt.) elektrocheminio reakingumo nustatymui, adsorbcijos ir desorbcijos bei katalizės reiškiniams tirti. Be to, elektrodų modifikavimas susijęs su jutiklių sistemų – sensorių kūrimu. Jie turi platų pritaikymą neorganinių ir organinių junginių nustatyme, besiremiančiame cheminėmis ir biologinėmis atpažinimo reakcijomis [11, 24]. Iš jų didžiausio susidomėjimo susilaukė biomolekulių savitvarkės struktūros, taikomos bioelektrocheminėje analizėje kaip bioreaktoriai ir biosensoriai [45, 46]. Daugumos biosensorių paskirtis – biologinių skysčių analizė. Dėl imobilizacijos privalumų (fermento stabilumas ir nesunkus jo atskyrimas, fermento katalitinio aktyvumo ir jo reakcijos greičio reguliavimas bei kt.) labai populiarūs fermentiniai biosensoriai, kurių pagrindinės pritaikymo sritys yra medicina (vaistiniai preparatai), maisto pramonė (alaus, vyno, sirupų gamyba) ir ekologija (vandens valymas) [47].

Atskirai reikėtų paminėti monosluoksnių gebėjimą dalyvauti elektronų pernašos procese, kuris neatsiejamas nuo kitos svarbios pritaikymo srities – mikroelektronikos. Bet kokių savitvarkių struktūrų privalumai šioje srityje yra aiškūs ir yra susiję su polinkiu savitvarkai ant metalinio paviršiaus,

minimizavimo galimybe bei pralaidumo įvairove. Todėl tampa įmanoma gauti kelių molekulių izoliatorius arba puslaidininkius ir puikiai juos pritaikyti atminties nešiklių ir saugyklų, cheminių ir fotosensorių bei kitų optinių ir elektroninių įrenginių gamybai [11, 17, 24, 48].

SAM taip pat naudojami žymiai lankstesnių ir reaktingesnių tridimensinių MPC struktūrų gavimui. SAM gauti ant plokščio substrato ir MPC pritaikomi įvairiose nanotechnologijų srityse. Visų pirma, tai nanoobjektų (nanodalelių, nanolazdelių, nanodiskų ir kt.) stabilizavimas ir funkcionalizavimas įvairių nanoįrenginių (molekulinių jutiklių, jungiklių, nešiklių ir kt.) gamyboje [17, 20, 48]. Antra, SAM yra svarbūs nanolitografijoje, kaip pagalbinės medžiagos nanogaminimo procese. Jie naudojami užnešant kitas molekules (baltymus, vezikules, redokso ir fluorescencinių žymių darinius bei kt.), iš esmės, ant kieto paviršiaus, pritaikant juos pagal specifines savybes medžiagų atpažinimo, transportavimo ir tarpusavio sąveikų bei daugybės kitų svarbių biologijoje ir medicinoje procesų (vaistų išnešiojimo, genų terapijos, energijos mainų ir kt.) tyrimams atlikti [12, 17, 49, 50].

Iš visų aprašytų SAM pritaikymo galimybių, paremtų chemine, biologine, elektrostatische ar kitomis sąveikomis, vieni perspektyviausių yra monosluoksnių modifikavimo būdai, kurių metu gaunami dvisluoksniai, o tiksliau – lipidinės dvisluoksnės struktūros, atveriančios kelių modelinių membranų įvairovei.

### **3.3 Modelinės membranos**

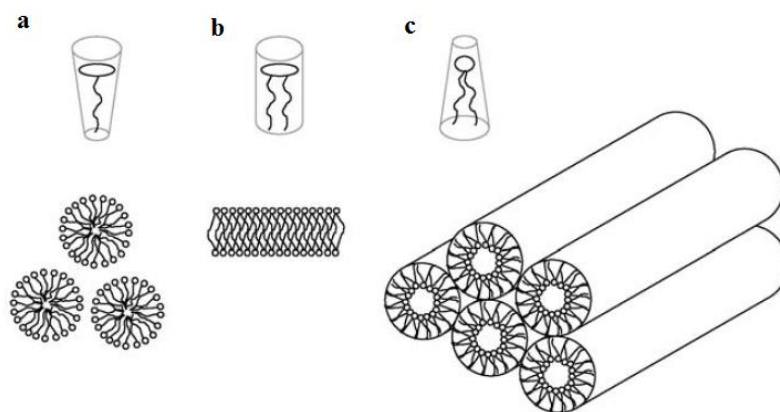
#### **3.3.1 Biologinė membrana, jos struktūra ir funkcijos**

Biologinės membranos yra būtinos gyvosios ląstelės dalys, atsakingos už įvairias jos funkcijas, iš kurių svarbiausia – apriboti ląstelę ir reguliuoti molekulių srautą, bei įvairių medžiagų koncentraciją apgaubtoje erdvėje – citoplazmoje. Membranoje įmontuoti įvairūs baltyminės prigimties molekuliniai įrenginiai. Tai specifinės pernašos sistemos bei kanalai, užtikrinantys atrankų dalelių laidumą, kuris lemia nervinio impulso atsiradimo bei perdavimo galimybę; tai įvairūs receptoriai, dalyvaujantys ateinančio iš aplinkos signalo

perdavimo procese ir sudarantys tarpląstelinius ryšius; tai nuolatinių fotosintezės, energetinių ir biocheminių procesų židiniai įvairiose membranos dalyse. Todėl membrana ląstelei yra egzistavimo pagrindas; tai apsauga nuo aplinkos, tai tarpląstelinis susisiekimo tinklas, energetinė gamykla ir dar daug daugiau [51-53].

Biologinės membranos yra skystos, elastingos, plonos asimetrinės struktūros (6-10 nm), palaikomos nekovalentiniais ryšiais. Dauguma membranų yra elektriškai įkrautos, jų vidinė pusė turi neigiamą krūvį (paprastai 60 mV). Lipidai ir baltymai yra svarbiausi membranų komponentai. Membranoje nuolat vyksta paviršinė (ang. *lateral*) ir tarp sluoksnių (ang. „*flip-flop*“) lipidų difuzija, todėl biologinės membranos yra dinaminės struktūros. Baltymai gali dalyvauti tik paviršinėje difuzijoje ir ji yra žymiai lėtesnė negu lipidų. Membranos lipidus galima suskirstyti į tris pagrindines grupes: glicerofosfolipidai (fosfatidiletanolaminas, fosfatidilserinas, fosfatidilcholinas), sfingolipidai (sfingomielinas, sfingocholinas) ir steroliai (cholesterolis, ergosterolis, lanosterolis). Visi fosfolipidai sudaryti iš dviejų dalių – elektros krūvį turinčios galvutės ir kelių elektriškai neutralių uodegų. Uodegą sudaro dvi glicerolio molekulė sujungtos riebalų rūgštys, o galvutę – prie glicerolio prijungta fosforo rūgšties liekana su tam tikro alkoholio molekulė [51-57].

Fosfolipidai linkę savarankiškai organizuotis į energetiškai palankias struktūras – plokščias, burbulų, cilindrų, tūbelių ir kitas formas (**3.3-1 pav.**). Vandeniame tirpale jų hidrofobinės uodegėlės sąveikauja viena su kita, o hidrofilinės galvutės – su supančiu vandeniu. Dvisluoksnis izoliuoja ląstelę nuo aplinkos ir pro ją į ląstelės vidų patenka tik vandens molekulės ir lipiduose tirpios medžiagos. Membranos beveik nepraleidžia jonų ir polinių nejonizuotų molekulių (pvz. gliukozės). Tokių medžiagų pernašai būtini baltymai nešikliai arba jų sistemos [51-57].



**3.3-1 pav.** Fosfolipidų formuojamos struktūros: **a)** lizofosfolipidų micelės, **b)** fosfatidilcholino cilindras, **c)** fosfatidiletanolamino tūbelės [57].

Vandenyje membranos dvisluoksnis gali egzistuoti keliose fizikinėse būsenose: tvarkingoje gelinėje, netvarkingoje skystoje (būdingas didelis difuzijos greitis) ir keliose pereinamosiose fazėse. Nesocijų rūgščių grandinių *cis*-užlinkimas suardo kompaktiškai supakuotą struktūrą, tuo tarpu sočiosios grandinės, esant galimybei vandeniliniam ryšiui susidaryti, gali sėkmingai saviorganizuotis. Didelę įtaką turi ir cholesterolis: jo įsiterpimas į tvarkingą gelinę būseną suardo paviršiaus tvarką, o į netvarkingą skystąją struktūrą yra palankus lipidinių grandinių *trans*-konformacijai ir tai skatina tvarkingą jų išsidėstymą. Perėjimas iš netvarkingo skysto būvio į tvarkingą gelinį priklauso nuo lipidų prigimties, temperatūros, pH bei kitų faktorių ir yra susijęs su lipidų sancaupų formavimu [5, 6, 56]. Tai praturtintos cholesteroliu ir sfingolipidais tankiai supakuotos, klampios sritys plaukiojančios supančioje mažiau tvarkingoje membraninių fosfolipidų aplinkoje. Kadangi tokios sancaupos yra sąlyginai mažiau tirpios, jos sudaro heterogeninę nestabilią struktūrą (50-200 nm). Cholesterolio kiekis joje yra beveik dvigubai didesnis, o bendras turinčių choliną lipidų kiekis praktiškai nesiskiria nuo supančios žymiai storesnės membraninės aplinkos. Dėl šios priežasties lipidų sancaupos gali dalyvauti didesnių (iki 500 nm) domenų susidaryme, besiremiančiame lipidų-baltymų bei baltymų-baltymų sąveikomis. Iki šiol iki galo neaiški fiziologinė tokių sancaupų funkcija, bei kyla daugybė abejonių dėl struktūrinės sudėties pastovumo, įterpiant į membraną kitas biomolekules (lipidus, baltymus, vaistus ir kt.). Kadangi lipidų sancaupos dalyvauja svarbiuose medžiagų ir signalo pernešimo

procesuose tokiu būdu veikdami membranos savybes, aktualių tyrimų objektu lieka jų pasiskirstymas, sudėtis bei funkcijos [58, 59].

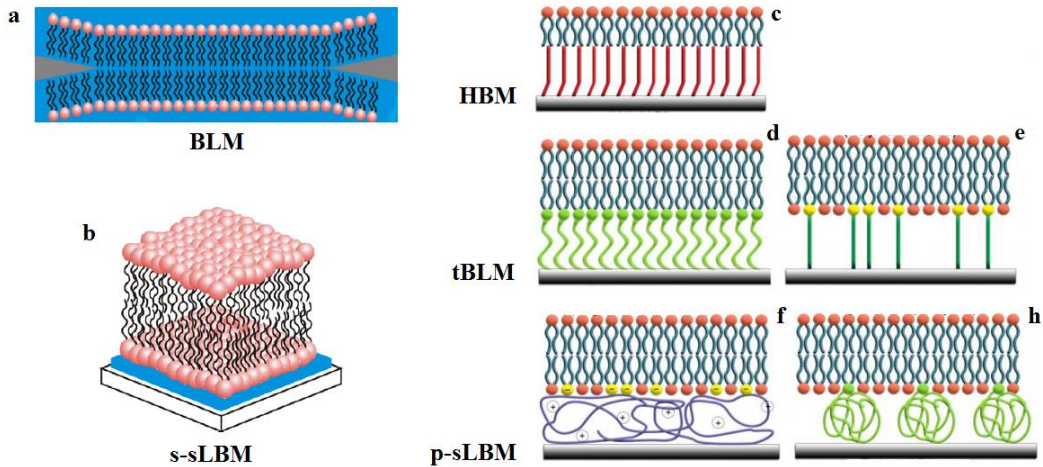
### **3.3.2 Modelinių membranų rūšys ir formavimo būdai**

Nuo XX a. vidurio mokslo pasaulis tobulina modelinio dvisluoksnio kūrimą, pažangiai plėsdamas jo įvairovės bei pritaikymo ribas. 1962 metais pirmą kartą buvo gautos juodosios dvisluoksnės lipidų membranos (P. Mueller) ir tiriamos jų makroskopinės savybės (struktūra, adsorbcija, paviršiaus įtempis ir kt.). Nuo XX a. 80-tųjų metų susidomėta molekulinio lygio (bioenergetiniais, fotosintezės, elektrocheminių mainų ir kt.) membraniniais procesais, todėl membranos nusodintos ant kieto paviršiaus (Tamn, McConnell). Optimizuojant modelinės membranos naudojimo trukmę, 1996-ųjų pradžioje sukurtos prikabinotos dvisluoksnės membranos (Sackmann) atvėrusios platesnę tyrimų įvairovę membranų dinamikos ir savybių, lipidų-baltymų bei ligandų-receptorių sąveikų srityse. Tokie modeliai leido išplėsti patogias biotechnologinio manipuliavimo galimybes, pritaikant juos biosensorių ir kitų įrenginių kūrimui [60, 61].

#### **3.3.2.1 Juodosios dvisluoksnės lipidų membranos**

Juodosios dvisluoksnės lipidų membranos (angl. *Black lipid membrane* – BLM) pirmą kartą paminėtos 1962 metais (P. Mueller); savo pavadinimą gavo pagrįstai, nes yra tokios plonos (iki 4-5 nm), kad neatspindi šviesos (**3.3-2 pav. a**). Yra keli šių struktūrų gavimo būdai, kurių esmę sudaro lipidų tirpalo užnešimas šepetėliu arba švirksčiu ant hidrofobinėje (polietileno ar teflono) plokštelėje esančios nedidelės skylutės (iki 1 mm). Kai tik atsiranda galimybė plokštei kontaktuoti su vandeniu, tirpiklis (dažniausia dekanas ir skvalenas) difunduoja iš tirpalo į vandeninę terpę. Skylutėje lieka lipidų sluoksnis, kuris savaime suplonėja susiliedamas į dvisluoksnį ir yra palaikomas tik lipidų horizontaliu įtempimu. Sistemos stabilumą užtikrina tirpiklio žiedas liekantis palei skylutės perimetrą, sujungdamas ploną dvisluoksnį su substratu. Šio gavimo būdo privalumas tas, kad galima kontroliuoti membranos sudedamąsias abeiose jos pusėse. Sistemos elektrines savybes galima matuoti patalpinus į rezervuarą du elektrodus kiekvienoje dvisluoksnio pusėje. Deja,

tokios membranos gana nestabilios ir neilgaamžės (egzistuoja iki kelių valandų). Stabilumą galima šiek tiek padidinti, panaudojus lakų tirpiklį (pvz. chloroformą), kuriam leidžiama savaime nugaruoti prieš lipidinių sluoksnių susiliejamą. Tokiu atveju suformuotas dvisluoksnis neturi savo sudėtyje tirpiklio molekulių, kurių tolimesnis pasišalinimas jį ardytų [60, 62, 63].



**3.3-2 pav.** Modelinių membranų rūšys [60, 66].

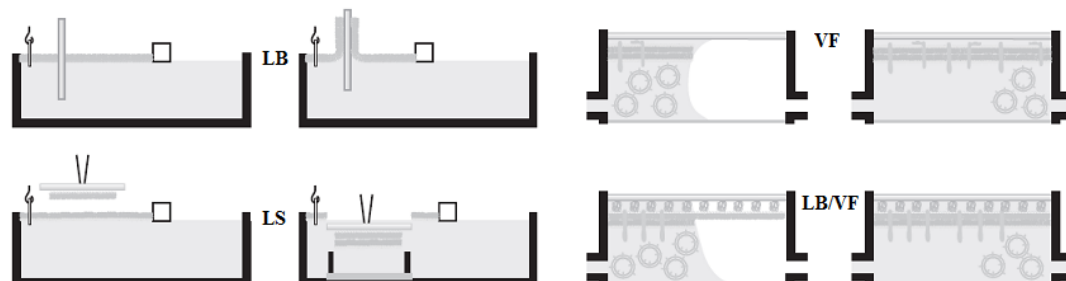
### 3.3.2.2 Pritvirtintos prie kieto paviršiaus dvisluoksnės lipidų membranos

Pritvirtintos prie kieto paviršiaus lipidų dvisluoksnės membranos (angl. *Solid-Supported Lipid Bilayer Membranes* – s-sLBM) gaunamos ant silikatinių, žėručio, stiklo ir kai kurių kitų substratų (**3.3-2 pav. b**). Tokios struktūros palaikomos dėl fiziosorbcijos, o būtent – hidratacijos, Van der Valso jėgų, elektrostatinės sąveikos ir savaiminio lipidų takumo. Tokie modeliai pasižymi palyginus geru takumu, nes kelių nanometrų tarpas tarp substrato ir dvisluoksnio yra užpildytas vandens molekulėmis [60, 64, 65].

Yra trys pagrindiniai s-sLBM gavimo būdai: Langmuir (angl. *Langmuir-Blodgett* – LB; *Langmuir-Schäfer* – LS) metodikos (1920), kelių vezikulių išsiliejimas (angl. *Vesicle Fusion* – VF) ir mišrusis būdas (**3.3-3 pav.**) [60, 64, 65]. Pirmu atveju, įnešta plokštelė (stiklo, kvarco, oksiduoto silikono) vertikaliai ištraukiama iš lipidų tirpalo susidarant monosluoksniui. Jis dar kartą vertikaliai įnešamas į tą patį tirpalą (LB metodika) arba horizontaliai spaudžiamas prie kito monosluoksnio oro-vandens sąlytyje (LS metodika), savaime susidarant dvisluoksniui. Šis būdas ypač efektyvus ir patogus formuojant mišriuosius



nesimetrinius dvisluoksnius ant hidrofilinių paviršių. Vezikulių išsiliejimo metodikos (vezikulių išspaudimas pro polikarbonato poras aukštame slėgyje, vandeninės lipidų suspensijos akustinė ultracentrifugacija ir kt.) priklauso nuo vezikulių struktūros, dydžio, elektros krūvio, osmosinio slėgio, tirpalo pH, jonų sąveikos, paviršiaus nelygumo ir švarumo. Paprasčiausiu atveju, švarus hidrofilinis substratas patalpinamas į pratekančią kamerą, kurioje inkubuojamos vezikulės. Po 30-60 min. vezikulių likučiai nuplaunami buferiniu tirpalu (dažniausiai fosfatų druskų), susidarant pritvirtintam prie substrato dvisluoksniui (VF metodika). Panaudojant mišrųjį gavimo būdą, pirmas lipidų monosluoksnis gaunamas ištraukiant plokštelę iš lipidų tirpalo, o vėliau patalpinus ją į pratekančią kamerą, išsiliejant vezikulėms susidaro antras lipidų sluoksnis (LB/VF metodika). Šis būdas dažnai naudojamas kitų rūšių modelinių membranų gavimui. Pagrindiniai s-sLBM sistemų trūkumai: apsunkintas sąlyčiu su substratu transmembraninių peptidų įterpimas bei žemas membranų stabilumas (iki kelių dienų), sąlygojamas nedideliu atstumu (0,5-2 nm) tarp substrato ir dvisluoksniu [60, 64-66].



**3.3-3 pav.** s-sLBM gavimas Langmuir (LB ir LS), vezikulių išsiliejimo (VF) ir mišriuojų (LB/VF) metodais [64].

### 3.3.2.3 Prikabintos dvisluoksnės lipidų membranos

Stabilesnių membraninių modelių paieška privertė prikabinti juos prie kieto paviršiaus kovalentiniais ryšiais (Sackmann, 1996). Paprasčiausios šio tipo struktūros – hibridinės dvisluoksnės membranos (angl. *Hibrid Bilayer Membrane* – HBM) formuojamos išsiliejant lipidų vezikulėms arba liposomoms ant iš anksto gauto dažniausiai alkantiolių monosluoksniu substrato paviršiuje (**3.3-2 pav. c**). Tokiu būdu dvisluoksnį sudaro du skirtingos prigimties – sintetinių alkantiolių ir natūralių lipidų, monosluoksniai. Tokios membranos

yra gana stabilios, bet dėl tankios SAM struktūros pasižymi mažesniu takumu, kadangi hidrofobinės sočiosios grandinės nustumia vandenį nuo substrato paviršiaus [60, 67]. Šio apribojimo pavyko išvengti padidinus atstumą tarp substrato ir dvisluoksnio prikabintomis grandinėmis, kurių skirtinga prigimtis nulėmė tokių modelių smulkesnę klasifikavimą. Prikabintomis grandinėmis gali būti: alkantioliai, oligopeptidai, tiolipidai, polikatijonai, polimerai ir kt. (**3.3-2 pav. c-h** eiliškumo tvarka) [66]. Nepriklausomai nuo rišiklio (angl. *tether*) prigimties, tokia modelinė sistema yra apsaugota nuo visiško nuplovimo dėl mechaninio ar cheminio streso. Ilgosios grandinės saugo lipidų dvisluoksnį nuo nepageidaujamos sąveikos su substratu, nes tai gali sukelti dinامينius pokyčius membraniniuose lipiduose (pvz. tolimesnę jų difuziją) ir baltymuose (pvz. funkcinių savybių pokyčius, denatūraciją). Tokios membranos gali būti gaunamos naudojant skirtingas formavimo strategijas ant metalinių (Pt, Au, Ag, Cu ir kt.) arba silicio oksido paviršių. Kai prikabintų grandinių paviršius yra hidrofobinis, dvisluoksniai ant jų formuojami tirpiklio pakeitimo metodu. Pvz., SAM su hidrofobinėmis galinėmis grupėmis inkubuojamas metanolio arba etanolio lipidų tirpalu kelias minutes, paskui keičiant jį buferiu. Dvisluoksnis susidaro savaime, o lipidų likučiai nesunkiai nusiplauna [65]. Tokiu būdu prikabinta (prišta) dvisluoksnė lipidų membrana (angl. *Tethered Bimolecular Lipid membrane* – tBLM) išlieka skysta, lanksti, stabili (iki kelių mėnesių) ir tinkama įvairių rūšių biotechnologiniam manipuliavimui [60, 68-70].

Polimeriškai pritvirtintos dvisluoksnės membranos (angl. *Polymer-Supported Lipid Bilayer Membranes* – p-sLBM) yra tinkamesnės didelių periferinių domenų įsiterpimui. Užneštas ant substrato polimeras saugo įterptas į dvisluoksnį makrobiomolekules. Taip pat jis padeda išvengti nespecifinės vandenyje tirpių baltymų sąveikos su substratu, kadangi yra polimerais užpildytas atstumas nuo substrato iki dvisluoksnio (< 100 nm) [60, 71, 72]. Šiam tikslui polimeras turi pasižymėti hidrofilinėmis savybėmis, sąveikauti su substratu ir būti inertiškas sąveikai su membranos lipidais ir baltymais [61, 72]. SAM amfifilinių molekulių prigimtis sąlygoja, kad dvisluoksnio susidaryme turi dalyvauti vanduo, todėl dažnai naudojami hidrogeliai. Bendrai, polimerus

naudojamus p-sLBM formavimui galima klasifikuoti pagal skirtingas jų savybes. Pvz., pagal monomerų nevienodumą – homopolimerai (celiuliozė, polietilenglikolis ir kt.) ir kopolimerai (sterinas-akrilonitrilas, nitrilo guma ir kt.); pagal gavimo būdą – adhezija substrato paviršiuje, arba vezikulių, turinčių sudėtyje lipopolimerų, išsiliejimas; pagal polimero prikabinimo prigimtį – savarankišką nepriklausomą nusodinimą (poliakrilamidas, celiuliozė, agarozė, polielektrolitai ir kt.) arba integravimas per tarpines molekules, prijungtas prie substrato kovalentine sąveika (lipopolimerai: polietilenglikolis, baltymai ir kt.) [72]. Populiariausi yra substratai padengti polielektrolitais arba lipopolimerais **(3.3-2 pav. f ir h)**.

Polielektrolitų (pvz. poli(4-venil-benzensulfo)rūgštis) riškiai formuoja sluoksnį tiesiogiai užnešant juos ant silicio arba kvarco, o metalinių substratų atveju, vykdoma jų adsorbcija ant krūvį turinčių SAM. Tada pasinaudojus vezikulių išsiliejimo metodika arba vykdant paprastą molekulių adsorbciją formuojamas viršutinis modelinės membranos sluoksnis [60, 73]. Elektrostatinė sąveika tarp substrato ir polimero palaiko struktūrą, o Van der Valso jėgos ir vandeniliniai ryšiai pritvirtina lipidų dvisluoksnį. Minėtas sąveikas veikia tirpalo joninė jėga ir pH. Įvairūs biologiniai procesai vyksta skirtingoje tirpalo aplinkoje, todėl stebėti bei tirti juos šiose modelinėse struktūrose gali būti sudėtinga. Užtat, besikaupiantis paviršiuje krūvis atstumia to paties krūvio daleles, tokiu būdu tiksliai formuojant tvarkingą modelinę membraną. Vėl gi, iš kitos pusės, per didelis krūvis gali turėti įtakos membranos sudedamųjų funkcijoms bei tarpusavio sąveikai [60].

Lipopolimerai – panašios į lipidus makromolekulės, gebančios pritvirtinti membraną prie substrato. Jose viena galinė dalis yra tinkama kovalentinei sąveikai su substratu (tioliai ant Au, silanai ant Si ir kt.), o kita – įsiterpimui į lipidų sluoksnį. Yra ir trečioji – polimerinė sudedamoji, kuri užtikrina tinkamą atstumą tarp substrato ir dvisluoksnio, užtveriant baltymų sąveiką su substratu, neigiamai veikiančią jų ir lipidų mobilumą bei pačios membranos savybes. Šiuo atveju substrato paviršius žymiai mažiau priklauso nuo tirpalo savybių, o tai suteikia modelinei membranai papildomą stabilumą. Toks modelis gali būti

gaunamas tiesiogiai nusodinant lipopolimerinių ir mažesnių lipidų mišinį ant kieto substrato arba išsiliejant vezikulėms, turinčioms sudėtyje lipopolimerų. Po to vyksta viršutinio lipidų sluoksnio susidarymas formuojant dvisluoksnį, kuriam lipopolimerinė aplinka yra palanki. Lipopolimerai nėra ilgaamžiai, nes laikui bėgant brinksta vandenyje, todėl tokia p-sLBM dažnai turi nemažai struktūrinių defektų [60, 72, 73].

### 3.3.3 Tyrimo metodai

Įvairūs modelinių membranų deriniai (hibridiniai dvisluoksniai, prikabintų vezikulių sluoksniai ir kt.) buvo sukurti tam, kad galėtų būti sėkmingai pritaikyti paviršiumi jautrių metodų tyrimams atlikti [64-66, 70]. Pagrindiniai iš jų pateikti **3.3.1 lentelėje**.

Perspektyviausi iš visų aprašytų modelių yra prikabinti dvisluoksniai. Kaip jau buvo minėta, prikabinimo būdas priklauso nuo substrato ir nusodinamų molekulių prigimties. Formuojamo dvisluoksnio strategija yra nulemta substrato savybių, kuriomis remiantis bus panaudotos tam tikros tyrimo metodikos. Taurieji metalai (Au, Ag ir kt.) labiausiai tinkami SPR stebėjimams, skaidrieji substratai (kvarcas, stiklas ir kt.) reikalingi optinių metodų analizei, o atominiu požiūriu plokšti paviršiai (Si, žėrutis ir kt.) yra puikiai pritaikomi AFM tyrimams [70].

Labiausiai paplitę modelinių membranų tyrimai susiję su fluorescencinių žymių įterpimu. Tai leidžia stebėti lipidų ir baltymų pasiskirstymą, difuziją ir jų tarpusavio sąveiką bei membranos takumą fluorescencijos metodais (angl. *Förster Resonance Energy Transfer* – FRET, angl. *Fluorescence Recovery After Photobleaching* – FRAP) [64, 66, 70, 74, 75]. Tiriant minėtus tyrimo objektus, galima gauti ir kitokio pobūdžio informaciją, kuri paremta kovalentinių ryšių ir simetrijos atsiradimu bei išnykimu (atitinkamai angl. *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* – FTIR, angl. *Sum Frequency Vibrational Spectroscopy* – SFVS metodai), ypač svarbiu lipidų struktūros ir organizacijos nustatymui [64, 76]. Taip pat yra įmanoma stebėti dvisluoksnio formavimosi kinetiką (SPR metodu) [66, 70, 77], nustatyti tBLM savitvarką (*Quartz Crystal Microbalance* – QCM metodu) [66, 70, 78, 79], paviršiaus morfologiją, homogeniškumą ir

defektus (AFM, angl. *Near-field Scanning Optical Microscopy* – NSOM metodais) [64, 66, 75, 79], dvisluksnio kokybę bei elektrines savybes (elipsometrija, EIS metodu) [65, 66, 70, 79].

**3.3-1 lentelė.** Pagrindiniai modelinių dvisluksnių tyrimo metodai [64, 66, 70].

<b>Tyrimo metodas</b>		<b>Pagrindinė informacija suteikiama apie dvisluksnį</b>
<b>Trumpinys angl. k.</b>	<b>Pilnas pavadinimas angl. ir liet. k.</b>	
QCM-D	Quartz Crystal Microbalance with Dissipation – Kvarco kristalo mikrogravimetrija su išsklaidymu	Formavimo stebėjimas realiu laiku; masės ir struktūros savybės.
SPR	Surface Plasmon Resonance Spectroscopy – Paviršiaus plazmonų rezonanso spektroskopija)	Optinis storio matavimas, formavimosi kinetika.
EIS	Electrochemical Impedance Spectroscopy – Elektrocheminio impedanso spektroskopija	Formavimo ir pralaidumo matavimai; jonų kanalų charakterizavimas.
AFM	Atomic Force Microscopy – Atominė jėgos mikroskopija	Paviršiaus nelygumo ir defektų nanotyrimai.
NSOM	Near-field Scanning Optical Microscopy – Artimojo lauko optinė mikroskopija	
FRAP; FRET	Fluorescence Recovery After Photobleaching – Fluorescencijos atsikūrimo po išblyškinimo tyrimai; Förster Resonance Energy Transfer – Förster rezonansinės energijos pernaša	Lipidų ir baltymų judrumo charakterizavimas.
FTIR; SFVS	Fourier Transform Infrared spectroscopy – Fourier infraraudonoji spektroskopija; Sum Frequency Vibrational Spectroscopy – Vibracinė suminio dažnio spektroskopija	Struktūros, savitvarkos bei baltymų-lipidų sąveikos tyrimai.
NR	Neutron Reflectivity – Neutronų reflektometrija	Struktūriniai, defektų ir storio tyrimai.

Susidarant hibridinėms modelinėms membranoms, išsiliejant vezikulėms ant SAM ir kitais atvejais, kai iš pradžių gaunami monosluksniai substrato paviršiuje, jų formavimąsi, struktūrą ir tolimesnį modifikavimą galima stebėti tinkamais SAM tyrimo metodais aprašytais 3.2.3 skyriuje.

### 3.3.4 Pritaikymas

Modelinės membranos, dėl savo unikalų savybių biofunkcionalizuoti neorganinius ir polimerinius paviršius, yra puikus objektas stebėti ir tirti natūralius procesus, vykstančius biologinės membranos viduje ir išorėje. Sparčiai besivystančios technologijos leido sukurti įvairias modelines

membranas. Atsirado laisvų arba prikabintų mažų (angl. *Small Unilamellar Vesicle* – SUV) bei didelių (angl. *Giant Unilamellar Vesicle* – GUV) vezikulių (nuo 10 nm iki 10 μm) dvisluoksniai, dvisluoksniųjų salelių su įterptais baltymais, ląstelei būdingų fragmentų ir kitų variacijų su potencialiomis membraninių procesų tyrimų bei minimizuotų įrenginių kūrimo galimybėmis [80]. Šis pagrindinis panaudojimas moksliniu ir praktiniu požiūriu apjungia modelinių membranų pritaikymą chemijos, biologijos ir medžiagų moksluose (dvisluoksnio ir membranos savybių bei funkcijų, baltymų struktūros ir sąveikos, funkciniai receptorių, porų, kanalų, ląstelės organelių ir kiti tyrimai) [56, 64, 81].

Iš modelinių membranų vienos nestabiliausių – BLM, iki šiol naudojamos įvairiems elektrocheminiams tyrimams atlikti tokių biofizinių procesų kaip jonų kanalų formavimas fosfolipidiniame dvisluoksnyje peptidais, antibiotikais ir kitomis biomolekulėmis. s-sLBM taikomos struktūriniais, elektrocheminiais, lipidų ir baltymų tarpusavio sąveikos bei kai kuriems kitiems tyrimams atlikti. Tačiau žymiai dažniau naudojamos t-BLM. Jos pasižymi pakankamu stabilumu ir elektriniu pralaidumu bei užtikrina sėkmingą baltymų įsiterpimą ir funkcionalizavimą [68, 82], todėl yra tinkamos ypač svarbiems baltymų ir jonų kanalų tyrimams atlikti [60].

Baltymų tyrimai neatsiejami nuo antros pagal svarbumą pritaikymo srities – biosensorių kūrimo, paremto ligandų sąveikos elektriniu ar optiniu detektavimu. Modelinė membrana suteikia natūralią aplinką baltymų įsiterpimui, o dvisluoksnio vaidmuo šiuo atveju yra keleriopas – tai plonas elektrinis izoliatorius, receptorių (lipidų-antigenų arba antikūnų) įsiterpimo matrica ir nespecifinės ligandų sąveikos (elektrostatinės, polimerinės, bioaktyvios) kontrolės vieta [81, 82].

Detali informacija apie baltymų funkcijas ir savybes membranoje yra svarbi ir kitoje plačioje srityje – ligų diagnostikoje, kadangi dauguma ligų sukėlėjų vienaip ar kitaip veikia membraninius baltymus. Be to, daugumos jonų ir mažų molekulių transportas membranoje vyksta dėl jonų kanalų (membraninių baltymų) ir yra neatsiejamas nuo sudėtingų signalo perdavimo,

ląstelių atpažinimo ir sąveikos procesų. Tokios dvisluoksnės sistemos suformuotos  $\mu$ CP būdu [50, 60, 83-85] leidžia praplėsti baltymų tyrimų galimybes, kadangi sukuria dar homogeniškesnę aplinką gausiam analičių kiekio nustatymui ir atskyrimui vienu metu. Tai, be abejo, gali būti sėkmingai pritaikoma kombinatorinėje chemijoje, biolustų ir kitų nanoįrenginių kūrimui.

### 3.4 Oligoetilenoksidų savybės

#### 3.4.1 Pritaikymo galimybės

Polietilenglikoliai (PEG –  $\text{OH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ , kai  $n > 20$ ) plačiai naudojami paviršiaus modifikavimo bei biotechnologijų moksluose, stebint, tiriant tam tikrus reiškinius ir procesus, pritaikant juos pačius ir jų darinius įvairiose srityse (biomolekulių prikabinimui prie metalinio paviršiaus ir biosensorių kūrimui – pramonėje, ląstelių kapsuliavimui hidrogeliais – medicinoje bei kitur) [86].

Kartu su kitais neutraliais, hidrofiliniais polimerais (polisacharidais, poliamidais) PEG monosluoksniai sudaro pagrindinę nesiteršiančių, dėl pasipriešinimo sąveikai su baltymais, paviršių medžiagų grupę (angl. *nonfouling materials*). Tokių medžiagų specifinės savybės susijusios su vandens sluoksnio atsiradimu netoli substrato paviršiaus ir molekulių skverbimosi prie polimero galimybe. Hidrofilinių polimerų atveju – vandenilinių ryšių susidarymas, o taip pat fizikocheminės savybės (molekulinė masė, paviršiaus chemija) ir sluoksnio susipakavimas (sluoksnio storis, tankumas; grandinių konformacija, lankstumas) sudaro fizikinį ir energetinį barjerą baltymų adsorbicijai [87]. Tačiau PEG turi ir tam tikrų trūkumų – linkę autooksiduotis fermentų, deguonies arba pereinamųjų metalų poveikyje. Minėti trūkumai leido pasirinkti stabilesnius trumpesnės grandinės analogus – oligoetilenglikolius (OEG,  $n < 20$ ) ir jų darinius – oligoetilenoksidus.

Viena svarbiausių moksliniu požiūriu, OEG pritaikymo galimybių – panaudojimas tBLM formavimo ir jų bei kitų modelinių membranų tyrimų procesuose. Dėl savo lankstumo ir neutralumo OEG saugo į dvisluoksnį įterptas biomedžiagas nuo denatūraciją sukeliančios sąveikos su substratu, suteikia

rezervuarą jonams apatinėje membranos dalyje bei takumo visai modelinei sistemai. Įvairūs daugiafunkciniai oligoetilenoksidai sėkmingai naudojami tBLM prijungimui prie metalinio paviršiaus arba kaip specifiniai lipidinio dvisluoksnio žymekliai. Pirmu atveju jie atlieka rišiklio vaidmenį ir tam tikslui dažniausiai naudojami skirtingų galinių grupių oligoetilenoksidų tioliai arba disulfidai. Sierą turinčios grupės vadinamos inkarais, sąveikauja su metaliniu substratu, o galinės grupės (dažniausiai ilgosios grandinės arba cholesterolis) reikalingos įsiterpimui į formuojamą lipidų dvisluoksnį. Labiausiai tyrinėjamos modelinės struktūros ant aukso, kadangi tai substratas tinkantis daugeliui tyrimo metodų. Silicio pagrindu suformuotos savitvarkės struktūros yra tinkamos tBLM formavimui ir savybių tyrimams atlikti, išskyrus elektrocheminius, todėl naudojamos rečiau. Žymeklių atveju daugiafunkcinių oligoetilenoksidų galinė funkcinė grupė (lipidai, cholesterolis ir kt.) reikalinga įsiterpimui į specifines vietas modelinėje membranoje, o tam tikros prigimties žymė (fluorescencinė, redokso ir kt.) – struktūriniais ir funkciniais tyrimams atlikti fluorescenciniais, elektrocheminiais ir kitais metodais [88].

#### **3.4.2 Pasipriešinimas baltymų adsorbacijai ir ląstelių adhezijai**

Svarbi oligoetilenoksidų monosluoksnų savybė – mažinti baltymų adsorbaciją bei ląstelių adheziją, sėkmingai pritaikoma medicininių implantų ir biojutiklių, ligų diagnostikos bei vaistų gabenimo srityse [89].

Nemažai tyrimų buvo atlikta baltymų adsorbacijos pasipriešinimo mechanizmui išsiaiškinti [87]. Bet iki šiol labiausiai tyrinėjami tioliai ir sulfidai. Formuojant paprastus bei mišriuosius monosluoksnius, daugybė faktorių lemia jų kokybę (žiūr. 3.2.2.1 skyrių), todėl kiekvienu atveju nusakyti, kuris iš jų bus lemiamas, yra sudėtinga. Kai įterptas baltymas dėl difuzijos pasiekia monosluoksnį, pasipriešinimas baltymų adsorbacijai ant substrato akivaizdžiai priklauso nuo erdviųjų trukdymų, Van der Valso jėgų bei hidrofobinės sąveikos, vykstančių tarp baltymų tirpale ir OEG fragmentų substrato paviršiuje. Veiksniai vienu ar kitu būdu mažinantys OEG molekulių hidrataciją ir didinantys sluoksnio hidrofobiškumą yra palankūs baltymų adsorbacijai. Dažnai hidrofiliųjų paviršių minėta specifinė savybė linkusi keistis. Tai susiję su vandenilinių ryšių



silpna prigimtimi, kurių skilimas didina monosluoksniu tankumą bei hidrofobiškumą [87, 89, 90].

Ostuni ir kt. [89] SPR metodu ištyrė baltymų (didelio fibrinogeno ir mažo teigiamai įkrauto lizocimo) adsorbciją savitvarkiais monosluoksniais ant aukso. Hidrofobinių grupių ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$  ir kt.) sluoksniai leido visiškai adsorbuotis tirtiems baltymams. Aminų ir amonio druskų monosluoksniai dėl elektrostatinio atostūmio buvo atsparesni lizocimui negu fibrinogenui. Tiriant oligoetilenoksidų SAM, buvo pastebėta tendencija – kuo daugiau OEG fragmentų molekulėje, tuo SAM atsparesnis baltymų adsorbcijai. Tai paaiškinama hidrofiliškumu bei skirtinga trumpesnių ir ilgesnių tos pačios struktūros fragmentų stiprumo sąveika su substratu (žiūr. 3.2.2.1 skyrių). Dėl to kartu pasireiškia ir papildomas pasipriešinimas baltymų įsiterpimui [87, 89].

Savo ruožtu, Harder ir kt. [90] palygino ilgų OEG tiolių ( $\text{HS}(\text{CH}_2)_{11}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_6\text{OH}$  – EG6-OH,  $\text{HS}(\text{CH}_2)_{11}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$  – EG3-OMe,  $\text{HS}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$  – EG[3,1]-OMe) monosluoksnių pasipriešinimą fibrinogeno adsorbcijai ant aukso ir sidabro. FT-IR ir XP atlikti spektroskopiniai tyrimai parodė, kad EG6-OH SAM ant aukso ir sidabro turi kristalinės hidratuotos spiralinės (angl. *helical*) ir amorfinės dehidratuotos formų fragmentus ir yra inertiškas baltymų adsorbcijai. Nustatyta, kad užtenka bent 5 OEG fragmentų, kad susiformuotų spiralinės forma, užtikrinanti sluoksniu maksimalų plonumą bei hidrataciją ir todėl trukdanti baltymui įsiterpti. EG3-OMe ant aukso atveju, rezultatai buvo identiški, o ant sidabro – pavyko aptikti tankiai supakuotų zigzago formos (visų grandinių *trans*) hidrofobinių fragmentų, kurie buvo palankūs baltymui adsorbuotis. Tai paaiškinama skirtinga adsorbcijos prigimtimi ant minėtų metalų (žiūr. 3.2.1.1 skyrių) [91, 92]. Šakotas EG[3,1]-OMe, kaip ir galima buvo tikėtis, ant abiejų substratų sudarė žemo padengimo laipsnio monosluoksnį [90]. Schwendel su kolegomis [91] tyrė tų pačių EG6-OH, EG3-OMe bei PEG su galine metoksigrupe (PEG2000) monosluoksnių ant aukso ir sidabro pasipriešinimo fibrinogeno ir lipazės adsorbcijai priklausomybę nuo temperatūros (0 iki 85 °C). FT-IRRAS eksperimentai leido nustatyti, kad monosluoksniai atsparūs tirtų

baltymų adsorbacijai kambario temperatūroje, tokie išlieka ir keliant ją (iki 85 °C), bet yra žymiai mažiau atsparūs žemose temperatūrose (apie 0 °C). EG6-OH ant aukso ir PEG2000 ant aukso bei sidabro buvo visiškai inertiški baltymų adsorbacijai visose tirtose temperatūrose. Tuo tarpu EG3-OMe ant aukso ir EG6-OH ant sidabro buvo inertiški kambario temperatūroje ir adsorbavo iki 14% fibrinogeno prie 0 °C, nepaisant amorfinės bei spiralės formų buvimo. EG3-OMe ant sidabro buvo dar mažiau atsparesnis – adsorbavo iki 30% minėto baltymo jau kambario temperatūroje ir dar daugiau aukštesnėse temperatūrose. Walker su kt. [93] elipsometriniais matavimais palygino tos pačios struktūros heksaetilenglikolio tiolio ir disulfido darinius ( $(\text{HS}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_6\text{CH}_3$  ir  $[\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_6\text{CH}_3]_2$ ) ant aukso. Disulfidų SAM susiformavo greičiau negu tiolių ir buvo mažiau tankesnio padengimo laipsnio, tačiau pasižymėjo nesikeičiančiu laikui bėgant pasipriešinimu tirtam galvijų serumo albumino baltymui (angl. *bovine serum albumin* – BSA) netgi esant didesnėms jo koncentracijoms (iki 2,5 mg/l).

Formuojant oligoetilenoksidų savitvarką ant Si-H [94] ir Si-OH [95] paviršių gauti identiški minėtiems OEG tiolių monosluoksnių ant aukso ir sidabro rezultatai. Ilgesnių OEG fragmentų silicio organiniai junginiai pasižymėjo stabiliu atsparumu tirtų baltymų (avidino, BSA, kazeino, fibrinogeno) adsorbacijai. Trietilenglikolio SAM buvo inertiškesnis negu jo metoksidarinys.

Priešingai nei baltymų adsorbacijos atveju, ląstelių adhezijai palankesni hidrofiliniai paviršiai; įtakos, be abejo, turi ir nusodintų molekulių ilgis [96]. Tiriant dumblių ląstelių adheziją ant skirtingo ilgio OEG (n nuo 1 iki 6) ir PEG ( $M_r$  2000 ir 5000) monosluoksnių aukso paviršiuje, ilgi PEG pasižymėjo visišku atsparumu, tuo tarpu visi OEG buvo palankūs ląstelių adhezijai. Monoetilenglikolis, kaip ir galima buvo tikėtis, dėl savo trumpos struktūros leido adsorbuotis ląstelėms, bet jos taip pat adsorbavosi ir ant ilgesnių OEG. Tačiau išplaunant ląsteles buferiu, mažėjant OEG fragmentų skaičiui galima buvo stebėti adhezijos stiprumo padidėjimą (lengviausiai išsiplovė nuo OEG6-OH). Esminius skirtumus paaiškina tai, kad OEG palyginus su žymiai stambesniais

PEG, negali užtikrinti atsparumo adhezijai, remiantis tik hidrofilinėmis savybėmis. Ląstelės sugeba nesunkiai išstumti vandenį iš tokio SAM. Kuo trumpesnis OEG, tuo lengviau tai padaryti. Adsorbuojantis ląstelėms, PEG yra pranašesni dėl savo konformaciškai nesuvaržytos formos ir erdvinių trukdymų [97].

Visi minėti pasiekimai įrodo, kad faktoriai, veikiantys SAM pasipriešinimą baltymų adsorbacijai vienoje sistemoje, gali visiškai neveikti kitos. Bet bendras atliktų darbų tendencijas galima įžvelgti. Be abejo, oligoetilenoksidai ant aukso, sidabro bei silicio yra tinkami nesiteršiančių baltymais paviršių gavimui. Ilgesnės (nuo  $n = 4-5$ ), linijinės struktūros OEG tioliai yra palankesni tokiems tyrimams, bet ne tiek, kiek disulfidai. Ląstelių adhezijai atsparesni didesnės molekulinės masės PEG.

### **3.5 Sieros organinių junginių gavimo būdai**

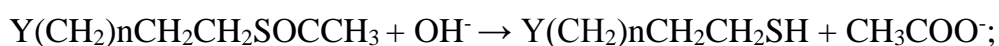
Daugiafunkciniai tioliai ir disulfidai – pagrindiniai molekulinės savitvarkos statybiniai blokai. Jų oligoetilenoksidų sintezėms tinka sukaupta kitų sieros organinių junginių chemijos praktinė patirtis, bet jos turi ir savo specifinių pusių, nulemtų junginių galinių funkcinių grupių. Todėl, iš pradžių bus apžvelgti tiolių ir disulfidų gavimo būdai, o vėliau – specifinių funkcinių grupių oligoetilenoksidų sintezė.

#### **3.5.1 Tioliai**

Tiolių tiesioginis susidarymas, įvedant tiolinę grupę, įmanomas tik sieros arba divandenilio sulfido poveikyje. Kiti būdai paremti sierą turinčių grupių įvedimu su tolimesne susidariusių darinių hidrolize, redukcija arba skilimu. Daugelyje metodų sugriežtinant tas pačias sąlygas susidaro disulfidai.

Siera tiolių sintezėje nėra plačiai naudojama dėl savo žemo aktyvumo. Jos polimeriniam ciklui suardyti reikia papildomos energijos, todėl tokios reakcijos vyksta griežtomis sąlygomis naudojant aktyvius reagentus. Tioliai taip pat gali būti gaunami sieros su dinatrio sulfidu arba šarmu mišinyje su ypač reaktyviais halogendariniais, susidarant sulfidams, kurie toliau redukuojami be išskyrimo iš mišinio [98].

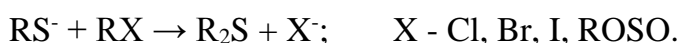
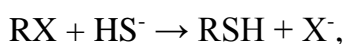
Divandenilio sulfidas dažnai naudojamas pakeičiant halogenus, hidroksi-, metoksi-, ciano ir kai kurias kitas grupes tioline grupe įvairiomis sąlygomis (aukšta temperatūra, katalizė ir kt.). Kitas kelias – H<sub>2</sub>S elektrofilinis prisijungimas (A<sub>E</sub>) prie dvigubų (C=O, C=S, C=C) ryšių, dažniausiai esant rūgštiniam katalizatoriui (HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Žymiai populiariesnis yra H<sub>2</sub>S prisijungimas prie alkenų [98]. Šio būdo modifikavimu yra benzilmerkaptano, tioacto ir tiobenzoinės rūgšties prisijungimas prie alkenų esant radikaliniams iniciatoriams (benzoilperoksidui, azobisisobutirontrilui – AIBN) arba UV poveikyje (A<sub>R</sub>), susidarant tioacetatams arba tiobenzoatams su tolimesne jų hidrolize (HCl, NaOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeONa metanolyje ir kt.) [99]:



Y- OH, NH<sub>2</sub>, COOH ir kt.

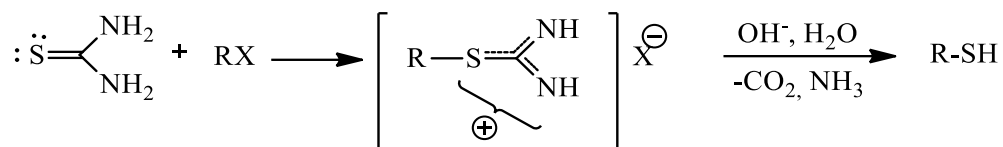
Būtina paminėti, kad šiuo atveju prisijungimas vyksta priešingai Morkovnikovo taisyklei [99]. Analogiškai vyksta ir trifenilsilantiolio (Ph<sub>3</sub>SiSH) prisijungimas prie C=C ryšio. Dėl griežtų hidrolizės sąlygų (TFA) paskutinis metodas naudojamas tik išskirtiniais atvejais [98].

Seniausias alifatinių tiolių gavimo būdas – šarminių metalų hidrosulfidų alkilinimas su pirminiais ir antriniais alkilhalogenidais; alkilinimo agentais taip pat gali būti alkilsulfatai arba alkilsulfonatai. Reakcija vyksta pagal bimolekulinio nukleofilinio pakeitimo mechanizmą (S<sub>N</sub>2) dažniausiai alkoholiuose [98]. Kadangi tioliato jonai yra stiprūs nukleofilai, vyksta pašalinė alkilinimo iki simetrinių dialkilsulfidų reakcija ir pagrindinio produkto išeiga mažėja, norint to išvengti, reikia naudoti didelį hidrosulfido perteklių:

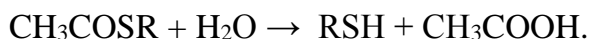
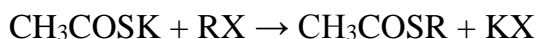


Žymiai patogesnis sintezės būdas – tiokarbamido (tiourėjos) alkilinimas poliniame tirpiklyje (H<sub>2</sub>O, alkoholiuose, acetone), susidarant alifatinėms bei aromatinėms izotiuonio druskoms ir toliau jas hidrolizuojant šarminėje

aplinkoje iki tiolių su arba be išskyrimo [98]. Šio metodo trūkumas – disulfidų susidarymas bei stipri šarminė hidrolizė (NaOH metanolyje) aplinka:

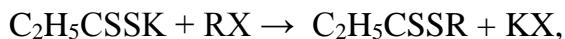


Svarbus privalumas – izotiuronio druskų perkristalinimo galimybė ir gana aukštos išeigos (iki 70%). Populiari šio metodo atmaina – kalio tioacetato (rečiau benzoato) alkilinimas su tolimesne hidrolize švelnesnėmis sąlygomis ( $\text{K}_2\text{CO}_3$  metanolyje), ypač tinkančia daugiafunkciniams junginiams su esteriniu, amidiniu arba peptidiniu ryšiais [99]:



Acetiltiogrupei įvesti sėkmingai naudojama ir acto rūgštis: halogenų ir hidroksilo pakeitimo esant trifenilfosfinui ( $\text{PPh}_3$ ), prisijungimo prie  $\text{C}=\text{C}$  ryšio, epoksižiedo atidarymo ir kai kuriais kitais atvejais [98].

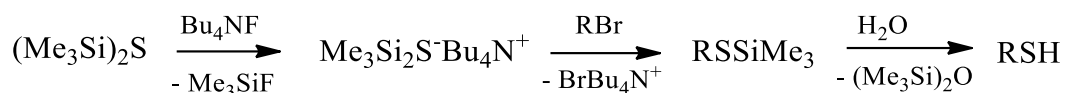
Tiolius taip pat įmanoma gauti alkilinant kalio ksantatą, susidariusius ksantogenatus hidrolizuojant rūgštinėje aplinkoje arba redukuojant ličio aliuminio hidridu [98]:



Kalio tiofosfonato ( $\text{Na}_3\text{PO}_3\text{S}$ ) reakcija su alkilhalidais leidžia gauti dialkilditiofosfatus ir hidrolizuoti juos be išskyrimo. Tačiau tai brangesnis už kitus minėtus tiolių sintezės būdas, todėl naudojamas žymiai rečiau [99].

Kalio *O*-etiliditiokarbonato ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OS}_2\text{K}$ ) alkilinimas taipogi naudojamas retai, nes jo ditiokarbonatų redukcija vyksta susidarant tiolio ir dialkildisulfido mišiniui (9:1) [99].

Taip pat įmanoma alkilinti heksametildisililtianą ( $\text{Me}_3\text{SiSSiMe}_3$ ) esant tetrabutilamonio fluoridui (TBAF), įvykdant hidrolizę vandenyje be tarpinio produkto išskyrimo. Šiuo metodu galima sėkmingai gauti tiolius su esteriniu ryšiu pakankamai geromis išeigomis (68-94%) [100, 101]:



Pagal aprašytas sintezes gaunami blokuoti *S*-alkiliniai dariniai, kurių deblokavimas tiesiogine hidrolize neišskiriant iš reakcijos mišinio įmanomas ditionofosfatų, izotiuronio druskų bei heksametilsilaninių darinių atveju. Ir tai yra akivaizdus šių metodų privalumas. Tiourėjos bei kalio tioacetato alkilinimo metodai yra patraukliausi dėl nesudėtingos hidrolizės, gerų išeigų ir pigių sąnaudų. Akivaizdu, kad pritaikius švelnesnes hidrolizės sąlygas (pvz. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [102]) tiourėjos alkilinimas gali lengvai nurungti kitas daugiafunkcinių tiolių gavimo laboratorines metodikas.

### 3.5.2 Disulfidai

Disulfidai gaunami tiolių oksidacijos, alkilhalogenidų sąveikos su Na<sub>2</sub>S, ksantogenatų, Bunte ir izotiuronio druskų hidrolizės metu stipriai šarminėje aplinkoje, esant oksidatoriui bei kitais metodais (kai kurie paminėti 3.5.1 skyriuje).

Populiariausias simetrinių disulfidų gavimas – tiolių oksidacija deguonimi, halogenais, amonio ir pereinamųjų metalų druskomis bei kitais oksidatoriais [99]. Dažnai naudojami reagentai yra toksiški, nestabilūs, o jų reakcijos pakankamai lėtos. Kartais griežtos oksidavimo sąlygos sukelia tolimesnę oksidaciją iki sulfodarinių, todėl tinkamo oksidatoriaus parinkimas – svarbus kiekvienos disulfidų sintezės faktorius.

Nemažai metodikų išbandyta oksiduojant tiolius halogenais arba jų dariniais. Oksidacija jodu viena populiariausių: reagentą galima naudoti su daugybe tirpiklių, išskyrimas nėra sudėtingas, o reakcijų išeigos visada geros [99]. Ali ir McDermott [103] išbandė bromą ant Si-H paviršiaus tiolių ir ditiolių oksidavimui iki alifatinių ir ciklinių simetrinių disulfidų, naudojant dichlormetaną (DCM) kaip tirpiklį ir nenaudojant jokios bazės išsiskiriančiam HBr surišimui. Autoriai teigia, kad tai efektyvus, greitas ir dėl naudojamo paviršiaus (utilizuoja HBr) – saugus būdas. Dar vienas metodo privalumas – nesudėtingas atskyrimas be jokių pašalinių produktų susidarymo. Panašių privalumų, šiek tiek švelnesnę oksidaciją (HIO<sub>3</sub> vandenyje) pasiūlė Shirini su

kitais [104]. Tačiau minėtos metodikos turi vieną bendrą trūkumą – jos netinka nesočiosios grandinės disulfidų sintezei. Universalesnė yra oksidacija 1,3-dibrom-5,5-dimetilhidantoinu (DBDMH) chloroforme kambario temperatūroje [105]. Šis metodas sėkmingai pritaikytas alifatinių ir arilinių disulfidų ypač greitai (iki 2 min.) sintezei atlikti be pašalinių produktų susidarymo. Taip pat greita (iki 5 min.) ir pakankamai švelni (kambario temperatūroje, ore) tiolių oksidacija (neveikia amidinės grupės) galima su diacetoksijodo benzeno (DIB) aukštomis disulfidų išeigomis (75-100%) [106].

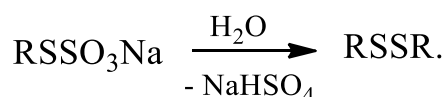
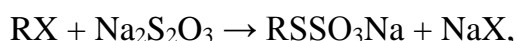
Simetriniai alifatiniai disulfidai gali būti selektyviai gaunami iš alkoholių veikiant aromatiniais diazjunginiais, esant  $\text{PPh}_3$  ir  $\text{NH}_4\text{SCN}$  bei virinant acetonitrile [107]. Šis metodas mažiau tinka arildisulfidams. Žymiai švelnesnė oksidacija – naudojant 2,6-dikarboksipiridinio chlorchromatą (2,6-DCPCC) acetonitrile kambario temperatūroje [108], buvo pritaikyta simetrinių alifatinių, aromatinių ir heteroaromatinių disulfidų iš tiolių bei sulfoksidų iš sulfidų sintezei. Efektyvų (93-99%), pigiausią bei aplinkai mažiausiai kenksmingą metodą pavyko surasti iraniečiams [109] – dietilamino ir vandens aplinkoje, ore, kambario temperatūroje buvo gauti simetriniai alifatiniai bei aromatiniai disulfidai.

Fosfonio druskos rečiau naudojamos tiolių oksidacijai, bet galima paminėti kelias ypač sėkmingas metodikas. Pvz., butiltrifenilfosfonio dichromato ( $(\text{Bu}^n\text{PPh}_3)_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  – BTPPDC) kaip oksidatoriaus panaudojimas esant tirpikliui ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), be jo ir mikrobanginio šildymo (MW) sąlygomis buvo ištirtas alifatinių, aromatinių ir heterociklinių disulfidų gavimui [110]. Greičiausiai vyko MW reakcijos, toliau – sintezės be tirpiklio ir ilgiausiai – kambario temperatūroje acetonitrile. Šio būdo specifinis privalumas – tiolių ir disulfidų mišinių atranki tiolinės grupės oksidacija. Kita mokslininkų iraniečių grupė [111] pasiūlė tiolių ir sulfidų oksidaciją benziltrifenilfosfonio peroksimonosulfatu ( $\text{PhCH}_2\text{Ph}_3\text{PHSO}_5$ ) virinant aprotiniuose tirpikliuose (DCM,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). Reagentas yra pigus ir stabilus, oksidacijos sąlygos paprastos, disulfidų ir sulfoksidų išeigos aukštos (78-99%), o atskyrimas dėl

reakcijos selektyvumo nereikalauja papildomo gryninimo koloneline chromatografija.

Dar vienas specifinis būdas – Dreyer su bendradarbiais [112] išvystyta tiolių oksidacija ant grafeno oksido (GO) chloroforme 100 °C temperatūroje. GO gali būti nesunkiai gaunamas grafeną veikiant  $K_2S_2O_5$  ir  $P_2O_5$ , vėliau oksiduojant, todėl, iš esmės, tai nėra brangus metodas, kuriuo gali būti gaunami simetriniai disulfidai ir sulfoksidai.

Žymiai pigesnė ir paprastesnė iš visų minėtų simetrinių disulfidų gavimo būdų yra sintezė per sieros darinius. Pvz., alkilinių, arilinių ir heteroarilinių disulfidų gavimui sėkmingai naudojamas tionilo chloridas [113]. Pats reagentas yra stabilus ir prieinamas, o metodika (DCM arba be jo, leduose) – nesudėtinga (pašaliniai produktai tik dujiniai  $SO_2$  ir HCl), efektyvi (69-99%) ir tinkama netgi nestabilių tiolių susidarymui. Panašių privalumų turi oksidacija dimetilsulfoksidu (DMSO) esant katalitiniam trimetilchlorsilanui (TMSCl) arba cianuro chloridui dichlormetane kambario temperatūroje [114]. Tačiau viena paprasčiausių šio tipo metodikų – tiosulforūgšties *S*-alkilesterių natrio (Bunte) druskų hidrolizė arba oksidacija ( $Sm, I_2$ ). Bunte druskos ( $RSSO_3Na$ ) gaunamos iš atitinkamo alkilhalido ir natrio tiosulfato ir yra naudojamos simetrinių ir nesimetrinių disulfidų sintezėje [99]:



Nesimetrinių disulfidų sintezei reikalingi du skirtingi tioliai. Jų mišinį galima oksiduoti švelniu oksidatoriumi, dažniausiai gaunant trijų disulfidų mišinius skirtingomis proporcijomis. Toks metodas nėra populiarus dėl apsunkinto pagrindinio produkto išskyrimo, bet yra naudojamas nebrangių produktų išskyrimui koloneline chromatografija, kai mišinio komponentų sulaikymo faktoriai ( $R_f$ ) labai skiriasi ( $> 0,2$ ). Žymiai efektyvesnis gavimo būdas veikiant vieną tiolį kitos struktūros sierą turinčiu dariniu, pvz. simetriniu disulfidu, metantiosulforūgšties *S*-alkil- (etil-, propil-, butil-) esteriu,



alkiltionitritu, Bunte druska ar 2-alkildisulfamilpiridinu. Visi jie turi S atomą, kuris dalyvauja nukleofilinio pakeitimo reakcijoje su gera produkto išeiga [99].

Pagrindinis disulfidų panaudojimas organinėje sintezėje – tiolių gavimas. Tam naudojami įvairūs reduktoriai ir jų sistemos: Sn arba Zn/HCl, Zn/CH<sub>3</sub>COOH, Na arba Li/Et<sub>2</sub>O, ksilenas, skystas NH<sub>3</sub>, LiAlH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub> ir kt. Pakankamai gerai disulfidinis ryšys skyla kitų tiolių poveikyje – ditiotreitolio (DTT), tiofenolių bei esant tributilfosfinui (PBU<sub>3</sub>) [99].

### **3.6 Daugiafunkcinių alkiloligoetilenoksidų sintezės būdai**

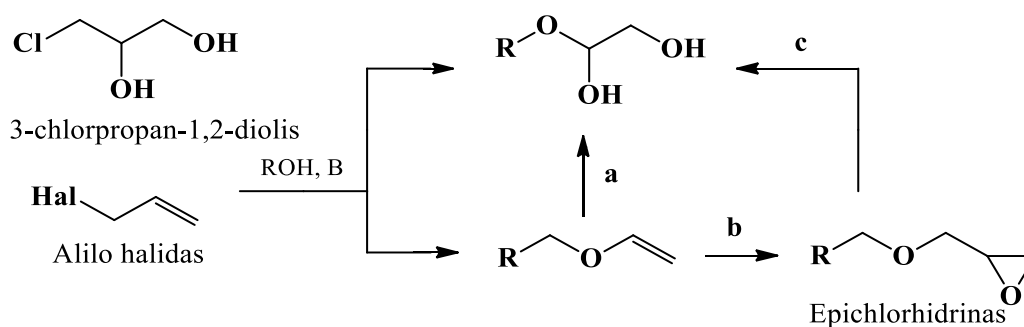
#### **3.6.1 Glicerolio eteriai**

Glicerolio eterių sintezė modifikuojant hidrofilinę (OH) arba hidrofobinę (ilgųjų grandinių) dalis, atveria naujų junginių su naudingomis biologinėmis ir fizikinėmis savybėmis gavimo kelią. Trumpos grandinės alkilinti glicerolio monoeteriai pasižymi hidrotropinėmis, imunostimuliuojančiomis, antimikrobinėmis ir priešvėžinėmis savybėmis. Mono-, di-, tri- bei polieteriai įeina į farmacinių ir kosmetinių priemonių (kremų, šampūnų, plaukų dažų ir kt.) sudėtį bei kaip įvairių pramonės produktų (rašalų, tepalų, degalų, dezinfekantų, herbicidų) priedai. Organinėje sintezėje minėti glicerolio eteriai plačiai naudojami kaip statybiniai blokai daugiafunkcinių medžiagų, ypač lipidų, gavimui [115].

Platus pritaikymas, pradinės medžiagos pigumas ir ekologiškumas turėjo paskatinti intensyvią glicerolio eterių sintezę. Tačiau minėtų junginių nėra tiek daug. Dauguma tokių reakcijų ekologiniu ir ekonominiu požiūriu nėra naudingos ir kartais neįmanomos. Trijų glicerolio hidroksigrupių reakingumas yra panašus, todėl eterių susidarymas nėra selektyvus. Be to, hidrofilinė substrato prigimtis apsunkina reakcijas su dauguma organinių (hidrofobinių) reagentų. Todėl pramonės mastu buvo sukurti tarpiniai glicerolio junginiai, tinkami daugiafunkcinių darinių sintezei kaip pirmtakai (epichlorhidras, chlorpropandiolis, akroleinas ir kt.). Pagrindiniai eterių gavimo būdai iš jų – Williamson sintezė (glicerolio alkilinimas bazinėmis sąlygomis), įvairios katalizės (rūgščių, tarpfazinių katalizatorių, pereinamųjų metalų kompleksų ir

kt.) bei specifinių technologijų (MW, ultragarso) reakcijos. Selektyvumo užtikrinimui pasiūlyti blokuoti gliceroliai (solketalis, glicerolio karbonatas ir kt.) [115].

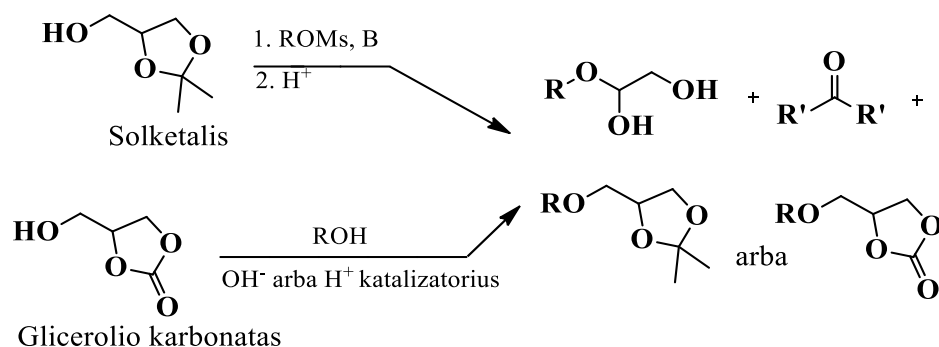
Glicerolio eterių Williamson tipo sintezėms dažniausiai naudojami 3-chlorpropan-1,2-diolis ir alilo halidai bei aprotiniai poliniai tirpikliai (DMF, DMSO). Bet kuriuo atveju iš pradžių vykdoma ilgos grandinės alkoholio deprotonizacija baziniu agentu (Na, NaH, NaOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ir kt.) ir tik po to vyksta sąveika su halogenidu. Alilinės grupės atveju, trečiajame sintezės etape dihidroksilinimo (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Os katalizatoriais) arba epoksidacijos (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, RCO<sub>3</sub>H) su tolimesniu žiedo atidarymu (rūgštine hidrolize, baze/acetilo agentu, pereinamųjų metalų katalize) metu gaunami atitinkamos struktūros glicerolio monoeteriai (**3.6-1 schema**). Tačiau minėtų darinių panaudojimas tokio tipo sintezėms ribojamas pradinių reagentų klampumu ir tirpumu (veikia sąveiką bei išėigą), o sintezėje su epichlorhidrinu prisideda dvi papildomos reakcijos, viena iš kurių dėl pereinamųjų metalų katalizės ne visuomet yra tinkama farmaciniam produktams sintetinti [115].



**3.6-1 schema.** Glicerolio monoeterių sintezė iš halogenintų pirmtakų (B – bazė; a – katalitinis dihidroksilinimas, b – epoksidacija, c – žiedo atidarymas) [115].

Glicerolio monoeteriai selektyviai gaunami redukciniu glicerolio alkilimo alkoholiais, karbonilniais junginiais, karboksirūgštimis ir esteriais būdu. Tačiau pagrindinis šio kelio trūkumas – pakankamai griežtos sąlygos (Pd/C ir kiti katalizatoriai, aukšta temperatūra, slėgis), kurios dažniausiai tinka tik trumpos grandinės glicerolio eteriams gauti [115].

Dėl minėtų priežasčių, nepaisant dviejų papildomų stadijų, blokuoti glicerolio dariniai liko pagrindiniu eterių gavimo įrankiu. Pirminės hidroksigrupės blokavimas dėl pakitusio tirpumo didina produkto galimybę sąveikauti su hidrofobiniu ilgos grandinės reagentu, susidarant eteriams. Pirmtakais tokioje sintezėje dažniausiai naudojami 1,2-*O*-izopropilidenglikolis (solketalis) ir glicerolio karbonatas (**3.6-2 schema**). Tačiau jų penkianario žiedo hidrolizė bazinėmis (PhOH/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ir kt.) arba rūgštinėmis (HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, jonitai) sąlygomis vyksta ne visuomet selektyviai, ypač esant ilgų grandinių pakaitams. Be to, glicerolio produktai bei atskilęs hidrolizės metu acetonas arba dimetilkarbonatas yra tirpūs vandenyje, todėl jų atskyrimas paprastais ekstrakcijos būdais įmanomas tik išskirtiniais atvejais (kai hidrofobinis R žymiai pablogina tirpumą) [115].

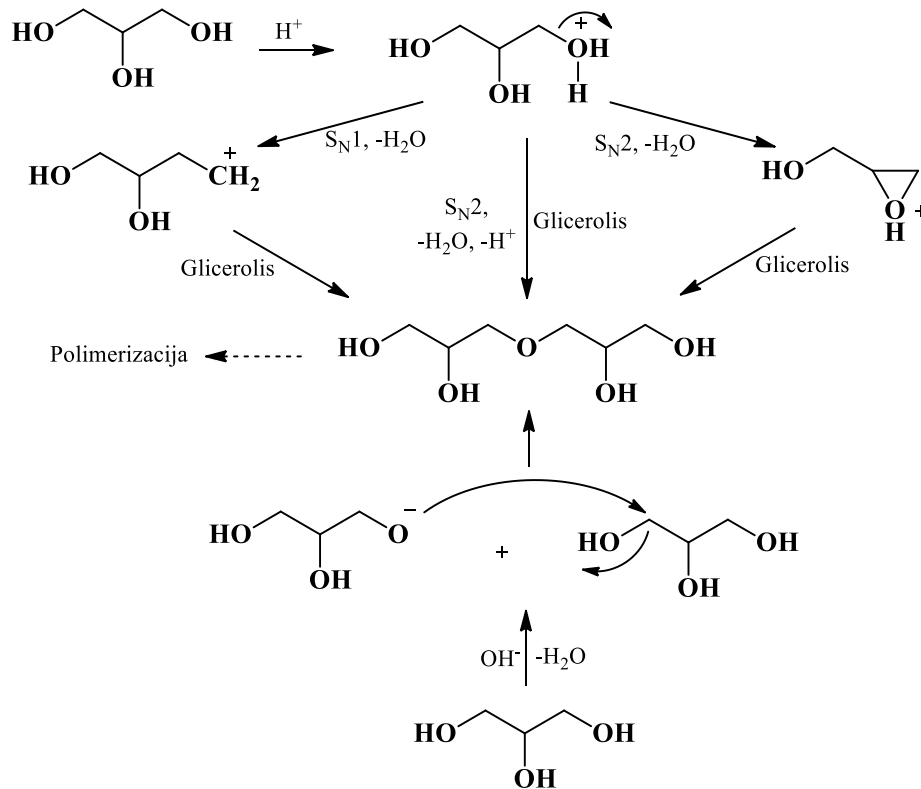


**3.6-2 schema.** Glicerolio monoeterių sintezė iš solketalio ir glicerolio karbonato: B – bazė, R' – metilas arba metoksigrupė [115].

Antras pagal populiarumą yra glicerolio blokavimas benzilinant arba butilinant. Selektyvumo problema taip pat išlieka – sintetinant glicerolio eterius iš alkoholių su benzilo (Bn) ir alkoholių bei alkenų su *tert*-butilo (*t*-Bu) grupėmis susidaro mišiniai. Pagrindinio produkto išėigai pagerinti naudojami vario arba sidabro katalizatoriai benzilinimui ir ceolitai arba jonitai – *tert*-butilinimui. Paskutiniu atveju, geriausi rezultatai pasiekti su Amberlyst-15 jonitu – iš *t*-BuOH ir glicerolio gautas mono-, di- ir trieteriu mišinys (54:41:1). Šiuo atveju junginiai sėkmingai atskirti dėl skirtingo mono- ir di-*tert*-butileterių tirpumo [115].

Nepriklausomai nuo pasirinktos sintezės strategijos, bazinėje arba rūgštinėje aplinkoje, ypač aukštesnėse temperatūrose vyksta glicerolio eterių

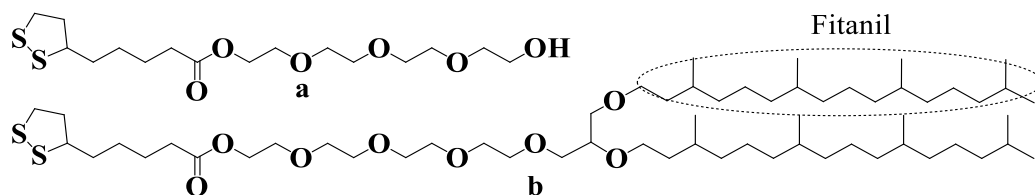
oligo- bei polimerizacija (**3.6-3 schema**), mažinanti pagrindinio produkto išeigą bei apsunkinanti jo išskyrimą [115].



**3.6-3 schema.** Glicerolio oligomerizacija rūgštinėmis ir bazinėmis sąlygomis [115].

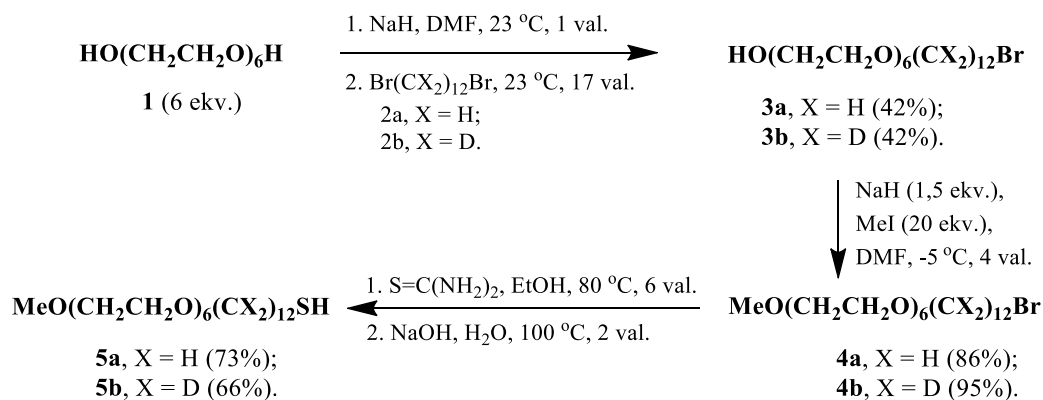
### 3.6.2 Tiolipidai

Hidrofiliniai tarpikliai (angl. *hydrophilic spacers*) ir tiolipidai – vieni plačiausiai naudojamų darinių tBLM konstravimui. Abiejų grupių dariniai turi OEG fragmentą. Be jo, hidrofiliniai tarpikliai turi sieros rišančiąją (SH arba SS) ir hidrofilinę galinę funkcinę (dažniausiai OH) grupę, o tiolipidų struktūroje yra dvi hidrofobinės grandinės sujungtos glicerolio molekule (**3.6-4 schema**). Modelinės membranos suformuotos ant hidrofilinių tarpiklių yra laisvai judančios, kadangi lipidų dvisluoksnis tarsi atsigula ant jų hidrofilinio, bet iš esmės neutralaus paviršiaus. Tiolipidų atveju, ilgosios grandinės įsiterpia į lipidų dvisluoksnį, tokiu būdu prikabindamos jį prie paviršiaus. Ir vienos, ir kitos struktūros naudojamos baltymų įsiterpimui, jonų kanalų formavimui ir susijusiems su tuo tyrimams atlikti modelinėje membranoje. Plačiausiai tyrinėjamos tBLM ant aukso, charakterizuojant SPR, EIS and CV metodais [65].



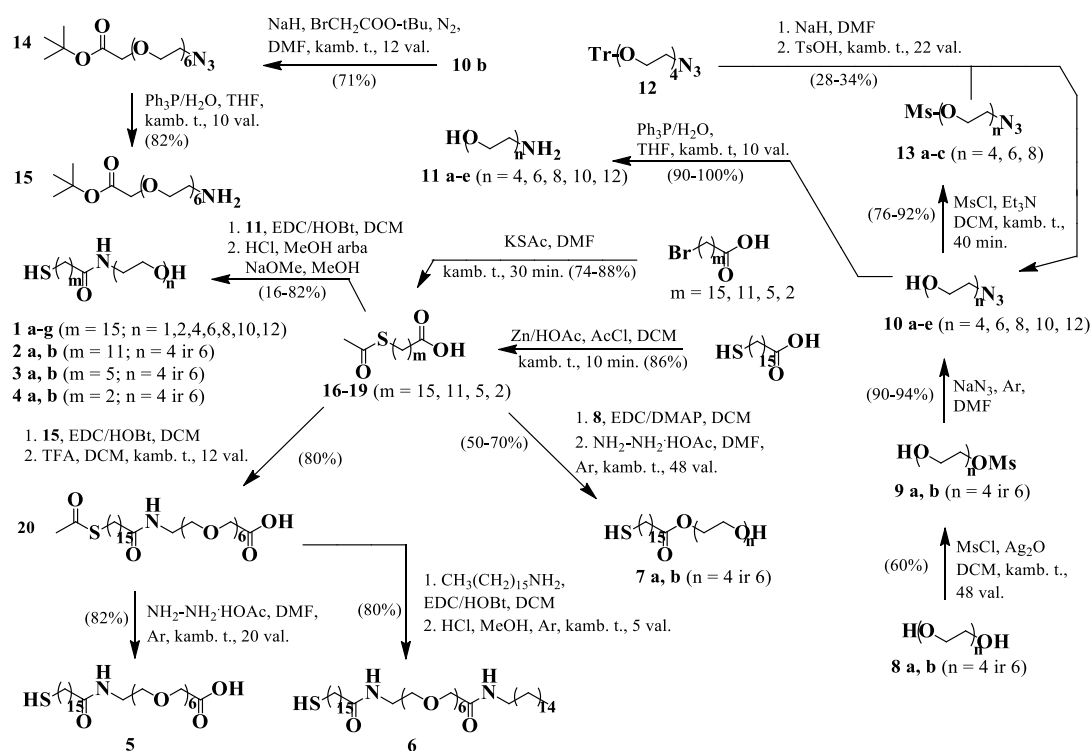
**3.6-4 schema.** Tiodariniai tBLM konstravimui: **a)** hidrofilinis tarpiklis, **b)** tiolipidas [65].

Hidrofilinių tarpiklių sintezėje, pradedant nuo pentaetilenglikolio (OEG5), stipriai šarminėje aplinkoje vyksta galinės hidroksigrupės šalutinės eliminavimo reakcijos, susidarant trumpesniems etilenglikoliams. Dėl šios priežasties tiolinės grupės deblokavimo stadijoje Na/NH<sub>3</sub>, NaOH/MeOH, MeONa/MeOH, NaBH<sub>4</sub> reagentai nerekomenduojami naudoti. Tam tikslui tinkamos švelniai rūgštinės (HCl/MeOH) arba švelniai bazinės (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeOH, NH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) sąlygos, nors pastaruoju atveju galima tikėtis nedidelio disulfidų kiekio susidarymo. Minėti deblokavimo būdai tinkami *S*-acetilo ir *S*-benzoilo oligoetilenoksidams, kurie gali būti gaunami įvedant OEG grupę į blokuotą tiolį arba blokuojant gautą OEG darinį. Pasirinkimas priklauso nuo blokavimo sąlygų ir funkcinių grupių atsparumo joms. Bet kuriuo atveju tolimesnė sintezė vykdoma per tarpinius OEG darinius, gaunamus sąveikaujant OEG su haloalkanais arba dihaloalkanais [99]. Dėl pigesnių sąnaudų populiarsnė yra Williamson eterių sintezė (iš OEG monoalkoholiatų ir dihaloalkanų). Jogireddy ir bendrautoriams [116] pavyko atlikti ją be blokavimo stadijos (**3.6-5 schema**). Šalutinių oligomerinių produktų pavyko išvengti imant didelį OEG perteklių reakcijoje su NaH ir dihaloelektrofilu. Pasiūlyta sintezės strategija pritaikyta funkcionalizuotų deuteruotų ir nedeuteruotų tiolių gavimui.



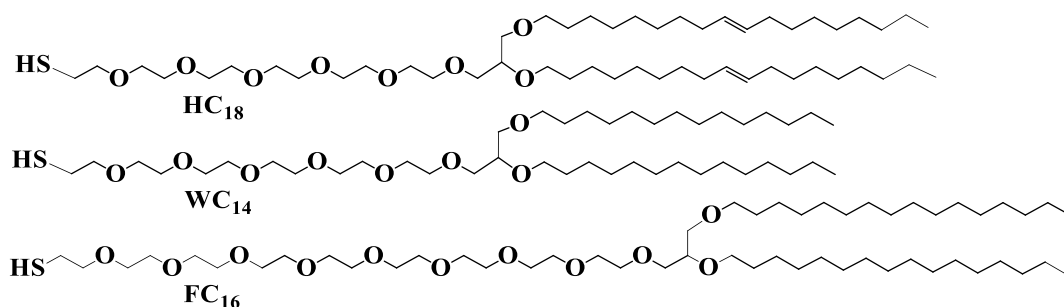
**3.6-5 schema.** OEG alkantiolių sintezė [116].

Swedhem su kolegomis [117] pasiūlė sintetinti oligoetenoksidų amidus vietoje eterių ir paaikino savo pasirinkimą platesnėmis modifikavimo galimybėmis (**3.6-6 schema**). Tiolipidai, sudėtyje turintys peptidinį ryšį, buvo sintetinami sąveikaujant acetiltiokarboksilinėms rūgštims (**16-19**) su OEG aminorais (**11**, **15**) panaudojant 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimido (EDC) bazės ir hidroksibenzotriazolo (HOBt) katalizatoriaus sistemą. Palyginimui per eterinį ryšį taip pat buvo susintetinti tiolipidai (**7a**, **7b**) vietoje HOBt panaudojus aktyvesnį 4-dimetilaminopiridino (DMAP) katalizatorių. Įdomu tai, kad aminių pirmtakai (**11 a-e**) buvo sintetinami iš tetra- (OEG4) ir heksaetilenglikolių (OEG6) per mezilinimo stadiją naudojant sidabro oksidą ( $\text{Ag}_2\text{O}$ ) kaip selektyvų simetrinių diolių monoalkilinimo reagentą. Toliau vyko azidų gavimas su tolimesne jų redukcija  $\text{Ph}_3\text{P}$ .



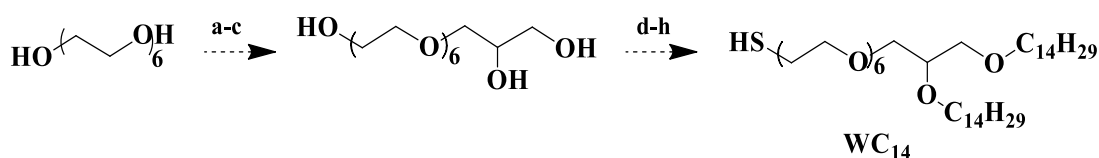
**3.6-6 schema.** Tiolipidų, turinčių peptidinį ryšį, sintezė [117].

Valinčiaus darbo grupė bendradarbiaudama su amerikiečiais [118, 119] susintetino (**3.6-7 schema**) ir ištyrė (SE, RAIRS, EIS ir kitais metodais) trijų tiolių monosluoksnius ant aukso bei įvertino jų tinkamumą tBLM formavimui (NR ir fluorescencinės spektroskopijos metodais).



3.6-7 schema. Sintetintų tiolipidų struktūros [118].

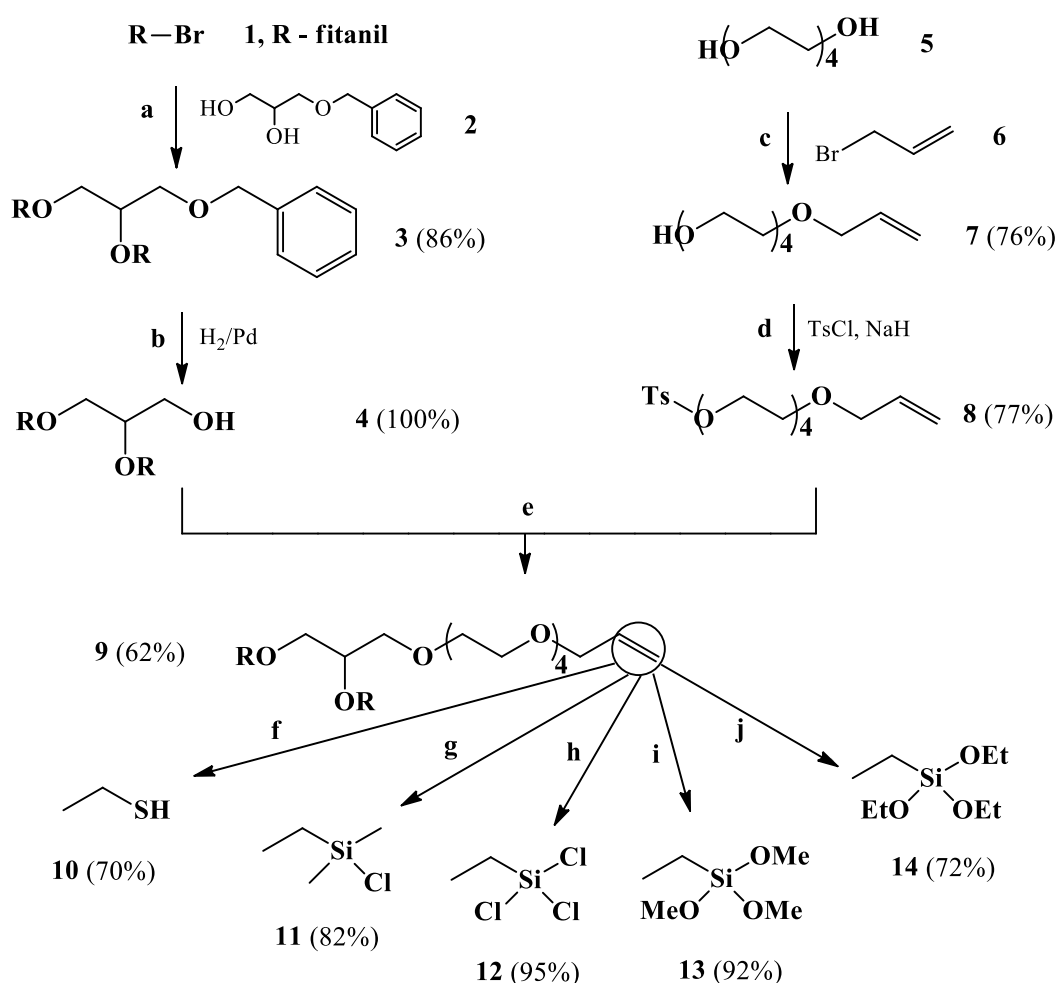
Heksaetilenglikolio hidroksigrupių blokavimui buvo panaudotas 3,4-dihidro-2H-piranas (DHP). Galutinis tiolis WC<sub>14</sub> gautas su 82% išeiga, o jo daugiastadijinė sintezė pritaikyta kitų minėtų tiolipidų gavimui (3.6-8 schema). FC<sub>16</sub> tiolis susintetintas pagal analogišką sintezės strategiją, nurodytą schemeje. Nesotaus HC18 darinio sintezės kelias modifikuotas: oleilo bromidas pagamintas iš oleilo alkoholio (SiMe<sub>3</sub>Cl-LiBr/CH<sub>3</sub>CN, išeiga 83%) ir panaudotas c stadijoje, o e stadijoje per du etapus gautas atitinkamas mezilatas (CH<sub>3</sub>COS-Na<sup>+</sup>/MeOH, išeiga 90% ir HCl/MeOH, vir. t., 8 val., išeiga 92 %). Pavyko nustatyti, kad nesotus darinys sudarė mažiau tvarkingą SAM bei žymiai greičiau suformavo stabilią, žemo defektiškumo tBLM negu sočiųjų grandinių WC<sub>14</sub> ir FC<sub>16</sub>. Modelinė membrana pasižymėjo tinkamu takumu, leidžiančiu įsiterpti poras formuojančiam toksinui – α-hemolisinui, ko nepavyko su minėtais sočiais dariniais [119].



3.6-8 schema. WC<sub>14</sub> darinio sintezės strategija: **a)** NaH/THF, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>Br, vir. t., 3 val. (60%); **b)** DHP, TsOH-H<sub>2</sub>O/CHCl<sub>3</sub>, kamb. t., 12 val (62%); **c)** 4-metilmorfolino-*N*-oksidas, acetonas/H<sub>2</sub>O, OsO<sub>4</sub>, kamb. t., 17 val. (82%); **d)** KOH, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>OMs, vir. t., 9 val. (64%); **e)** AcOH/THF-H<sub>2</sub>O, kamb. t., 2 val. (94%); **g)** TFAA/THF, LiBr/THF-HMPA, vir. t., 12 val. (86%); **h)** AcSNa, vir. t., 12 val. (82%) [119].

Ankstesni tyrimai su sočiosiomis ir nesočiosiomis grandinėmis parodė, kad lipidinės prigimties glicerolio eteriai nesudaro skystų tBLM kambario temperatūroje (tik šildant). Šakotų grandinių junginiai pasižymi įvairiomis savybėmis, bet labiausiai ištyrinėti yra fitanilo dariniai, tinkami formuoti

stabilią, skystą modelinę membraną [88]. Atanasov su bendradarbiais [88] pasiūlė universalų tokių tiolipidų sintezei kelią (**3.6-9 schema**). Pirmtaku buvo pasirinktas fitanilo (3,7,11,15-tetrametilheksadecilo) ir OEG4 glicerolio eteris su galine alilo grupe (**9**). Jis buvo gautas iš difitanilo glicerolio (**4**) ir tozilito alilo grupe turinčio OEG4 darinio (**7**) su NaH tetrahidrofurane. Modifikuojant galinį nesotųjį ryšį, atitinkamai gauti tiolis, chloksilanai ir alkiloksisilanai, pritaikyti tBLM prikabinimui ant aukso ir silicio paviršių [88].

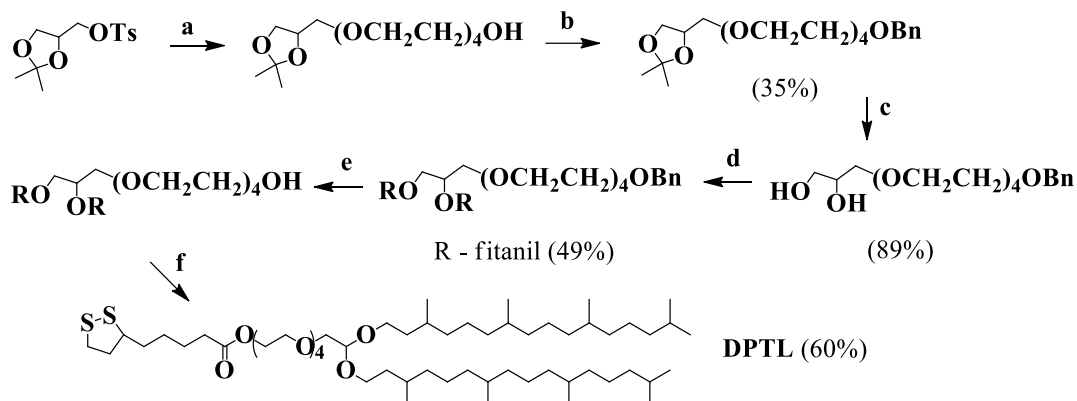


**3.6-9 schema.** Lipidų su skirtingais inkarais sintezės kelias: **a**) NaH, THF, 40 °C, 6 dienos [120]; **b**) THF, MeOH, kamb. t. [121]; **c**) NaH, THF, 45 °C, 3 dienos; **d**) TEA, THF, 30 °C, 2 dienos; **e**) NaH, THF, 40 °C, 2 dienos [120]; **f**) I stadija: AcSH, AIBN, toluenas, 70 °C, 24 val. (išeiga 76%); II stadija: NaOH(aq), THF, 50 °C, 24 val, (išeiga 70%); **g**) HSi(Me)<sub>2</sub>Cl, H<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>, Ar, vir. t., 20 val.; **h**) HSiCl<sub>3</sub>, Pt/C, Ar, vir. t., 48 val.; **i**) HSi(OMe)<sub>3</sub>, AcOH, Pt kompleksas, Ar, vir. t., 48 val.; **j**) HSi(OEt)<sub>3</sub>, AcOH, Pt kompleksas, Ar, vir. t., 72 val. [88].

Vokiečių mokslininkai [121] sintetindami difitanilo, OEG4 ir lipinės rūgšties tiolipidą (DPTL) vietoje glicerolio modifikavo solketalį (**3.6-10 schema**). Toliau sintezės strategija yra panaši – benzilglicerolio modifikavimas ir jo sąveika su

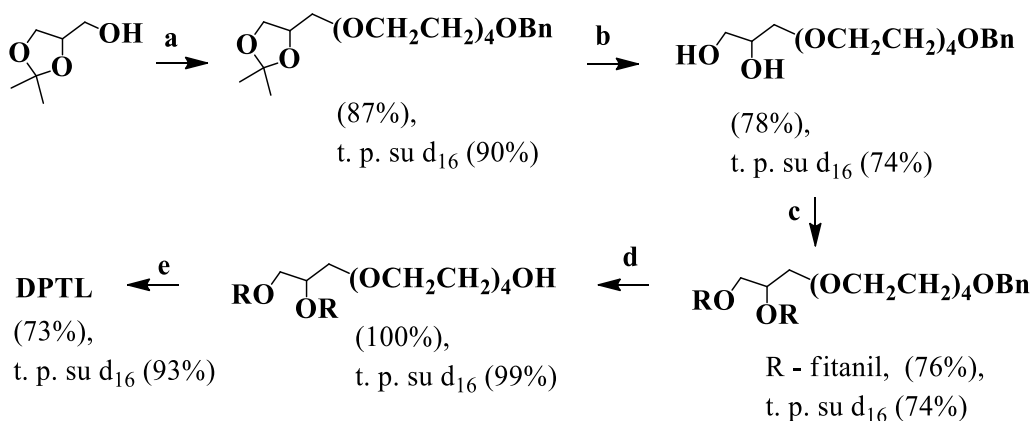


inkariniu junginiu. Galutinio produkto sintezei panaudota EDC/DMAP sistema, DPTL išeiga 60%.



**3.6-10 schema.** DPTL sintezės kelias: **a)** OEG4, NaH, DMAP, dioksanas, Ar, 45-75 °C, 3 dienos; **b)** BnBr, NaH, TBAI, DMF, Ar, 0-20 °C, 2 dienos; **c)** H<sub>2</sub>O/THF, polimeras Dowex50 WX8, 50 °C, 18 val; **d)** RBr, NaH, DMF, Ar, kamb. t., 4 dienos; **e)** H<sub>2</sub> Pd/C, THF, MeOH, kamb. t., 0,5 val.; **f)** Lipoinė r., EDC/DMAP, DCM, Ar, 1 diena [121].

Faragher su bendraautoriais [122] žymiai patobulino analogišką kitimų eilę ir pritaikė ją deuteruoto ir nedeuteruoto DPTL sintezei (**3.6-11 schema**). Identiškas tiolipidas gautas trietilamino (TEA) aplinkoje virinant dichlormetane 18 val. 93% išeiga.



**3.6-11 schema.** Deuteruoto ir nedeuteruoto DPTL sintezė: **a)** BnO(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>Ms, KOH, DMSO, 25-40 °C, 36 val.; **b)** HCl, MeOH, 25-40 °C, 4 val.; **c)** ROMs, KOH, DMSO, 25-40 °C, 4 dienos; **d)** H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, EtOAc, 40 °C, 13 val.; **e)** Lipoinė r., EDC-HCl/DMAP, DCM, TEA, 25-40 °C, 5 dienos [122].

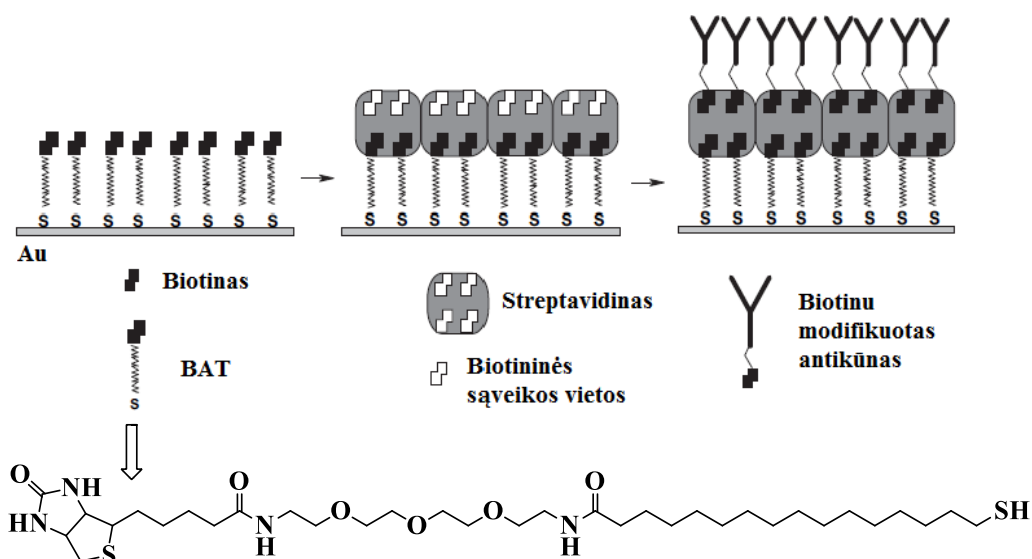
### 3.6.3 Biotino dariniai

Biotinas (vitaminas H arba B7) – tirpus vandenyje B grupės vitaminas, tetrahidroimidazolo, tetrahidrotiofeno bei pentano (valerijono) rūgšties darinys, randamas nedideliais kiekiais gyvosiose ląstelėse. Biotinas sintetinamas kai

kurių bakterijų ir aukštesnių augalų; randamas gamtoje laisvu pavidalu arba kovalentiškai prijungtas prie baltymų ar peptidų. Biotinas yra daugelio fermentų, dalyvaujančių riebalų rūgščių, angliavandenių ir kitų medžiagų metabolizmo procesuose, kofermentas. Tai svarbiausia jo biocheminė funkcija, neatsiejama nuo riebalų, baltymų ir cukrų apykaitos reguliavimo procesų. Biotinas iš esmės nedidelė, bet svarbi molekulė – karboksilinės grupės nešiklis, sieros šaltinis kolageno sintezėje, daugelio reakcijų aktyvatorius ir t.t. Biotino trūkumas žmogaus organizme sukelia neurologinius ir dermatologinius susirgimus, lėtina augimą. Nedidelį kiekį šio vitamino gamina žmogaus žarnyno mikroflora. Daugiausia biotino yra mielėse, inkstuose, kiaušinio trynyje, kukurūzuose, avižinėse kruopose, žirniuose, jautienoje, piene, šokolade, grybuose ir kitur [123].

Dėl minėtų priešasčių biotino nustatymas yra svarbus ir maisto produktuose, ir biologiniuose skysčiuose. Tam naudojami įvairūs biologiniai (maisto produktų), mikrobiologiniai (mikroorganizmų), fizikocheminiai (spektrofotometrija, kolorimetrija, dujų bei skysčių chromatografija ir kiti analitės nustatymo metodai) ir bioaktyvia sąveika paremti tyrimai. Pastarieji atliekami su įvairiais būdais žymėtu (izotopais, fermentais, fluoroforais ir kitomis žymėmis) biotinu. Glikoproteinai (kiaušinio baltymo avidinas arba grybelinis streptavidinas) sudaro su biotinu specifinį, nekovalentinį, tetramerinį, stipriausią biologinį kompleksą. Surišimas vyksta per imidazolo žiedą, todėl biotino darinių sintezė, modifikuojant tiofeno žiedo šoninę grandinę, ir pritaikymas įvairių biologinių objektų prikabinimui ypač populiari sritis [123]. Biotininiai dariniai sąveikauja su skirtingų funkcinių grupių taikiniai (aminais, tioliais, karboksilais, karbonilais ir karbohidratais), todėl plačiai naudojami biomolekulių, tokių kaip baltymų ir nukleorūgščių, modifikavimui. Toks savotiškas žymėjimas ypač naudingas analizių nustatymo ir atskyrimo, molekulių atpažinimo ir išnešiojimo procesuose bei įvairių biotechnologinių sistemų kūrimui. Iš jų populiariausi sensoriniai įrenginiai, kuriuose naudojami biotinu modifikuoti SAM [124, 125] ir tBLM [126, 127].

Biotinalkiltioliai (angl. *biotin alkyl thiol* – BAT) – viena plačiausiai naudojamų, biotininų paviršių formavimui darinių klasė. Jų struktūrą sudaro biotino grupė, oligoetiloksidinė bei alifatinė grandinės ir tiolinė grupė. Ypač svarbi tarpinė OEG dalis, užtikrinanti SAM paviršiaus neutralumą baltymų adsorbacijai (žiūr. 3.4.2 skyrių) ir kartu lankstų biotino/glikoproteino komplekso išsidėstymą. Biotininiai paviršiai dėl specifinės bioaktyvios sąveikos su minėtais glikoproteinais puikiai pritaikomi biomolekulių imobilizavimui metalinio substrato paviršiuje. Streptavidinas turi keturias vietas biotino surišimui, tiksliau, po dvi priešingose pusėse: viena pora naudojama prikabinimui prie metalo paviršiaus, o kita – modifikuotų biotinu antikūnų (antigenų, fermentų, DNR) praktiškai negrižtamam pririšimui (**3.6-1 pav.**) [128].



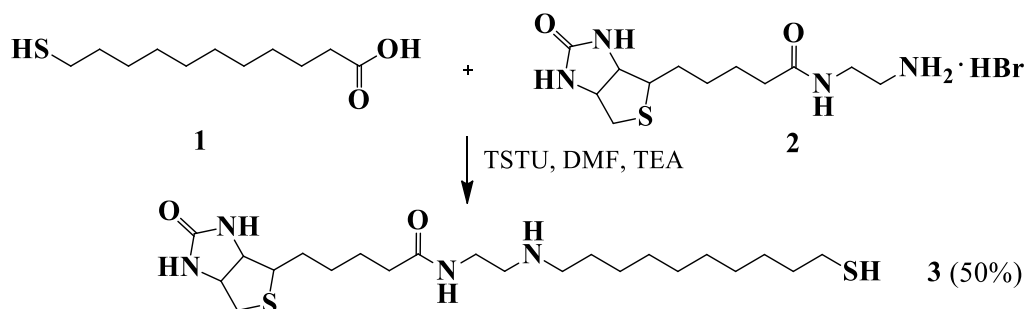
**3.6-1 pav.** Biomolekulių imobilizavimas ant biotininų paviršių [128].

Dėl platesnių cheminio modifikavimo galimybių dažnai BAT pirmtakais būna aminorai arba jų dariniai, todėl sintetinio galutinio junginio struktūroje yra peptidinių ryšių, kurie gali sudaryti vandenilinius ryšius. Iš vienos pusės, formuojant SAM ant metalo paviršiaus vandenilinių ryšių buvimas stabilizuoja tankų bei tvarkingą grandinių išsidėstymą, o kitu atveju – sudarant tBLM, gali trukdyti išsaugant takumą ir kitas natūralias jos savybes. Kiekvienu atveju sintetinant BAT darinį atsižvelgiama į tikslą, kuriam junginys bus panaudotas.

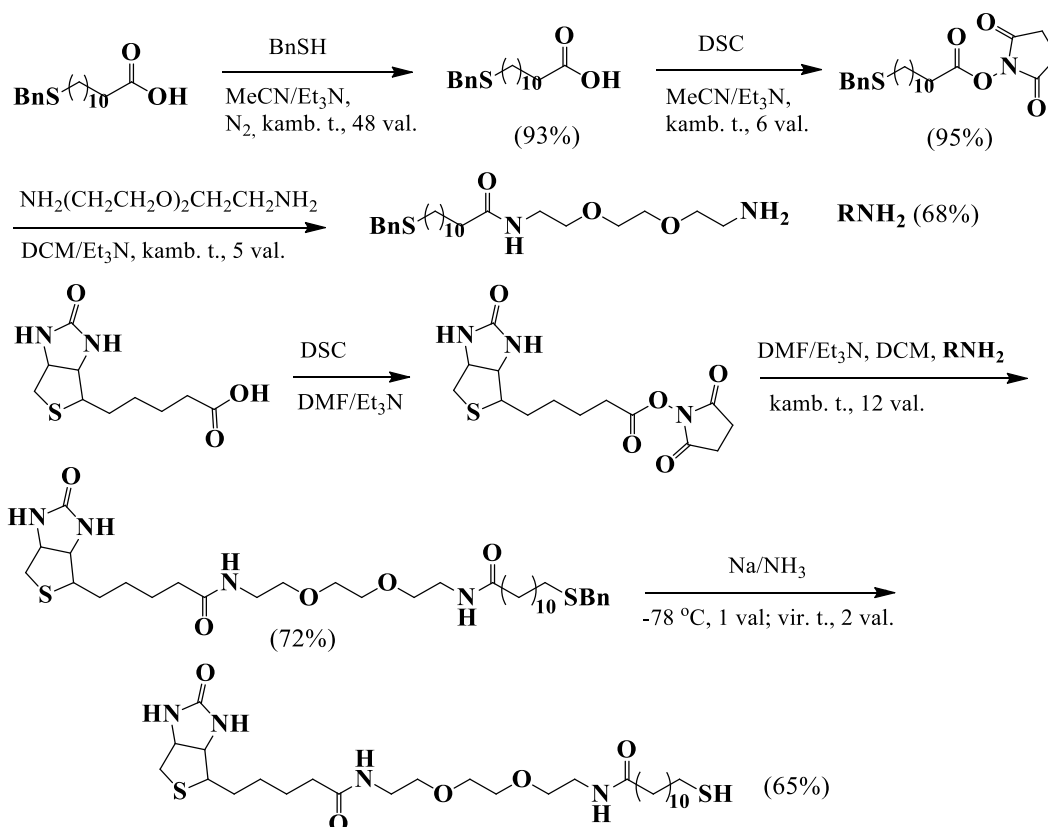
Biotininiai dariniai gali būti tradiciškai gaunami per dagiastadijinę sintezę vėliau formuojant biotininį SAM. Kitas būdas – tarpinių junginių sintezė,

jų nusodinimas ant metalo paviršiaus ir cheminis gauto SAM modifikavimas. Bet kuriuo atveju, kai naudojamos gana paprastos stereospecifinės reakcijos, vykdomos fiziologinėje aplinkoje ( $H_2O$  arba be tirpiklio) aukštomis išėigomis, be nuodingų pašalinių produktų susidarymo ir gana paprastu pagrindinio produkto išskyrimu (distiliacija, kristalizacija ir kt.), toks metodas priskiriamas „klik chemijos“ sričiai (angl. *click chemistry*). Dažniausiai tam naudojamos azidų-alkinų (Huisgen reakcija), dienų-alkenų (Diels-Alder reakcija) ir kitų ciklų prijungimas, nukleofilinis pakeitimas mažuose cikluose (epoksiduose ir aziridinuose), karbonilinių junginių sąveika su azotą turinčiais nukleofilais (aminais, hidraziniais ir kt.), C=C prisijungimo (hidrokslinimas ir kt.) ir kitos reakcijos. Tai pakankamai jauna sritis (Sharpless, 1999) naudojama polimerų ir dendimerų sintezėje bei pritakoma farmacijos, biokonjugacijos, medžiagų ir nanotechnologijų moksluose [129, 130].

Remiantis tradicine daugiastadijine sinteze, yra susintetinta nemažai biotinių junginių ir tam panaudotos skirtingos strategijos. Dažniausiai jose iš pradžių vyksta reikiamos struktūros grandinės ilginimas, o toliau – sąveika su aktyvuotu biotinu. Paprasčiausia, ir dėl to populiari, karboksidarinių ir aminių sąveika esant *N*-disukcinimidiniam aktyvavimo agentui. Iš jų dažniausiai naudojami *O*-(*N*-sukcinimidil)-1,1,3,3-tetrametilurano tetrafluorboratas (TSTU), *N*-hidroksisukcinimidas (NHS) ir jų dariniai [131]. Tai standartinė peptidų sąveikos metodika, kuria remiantis amerikiečių mokslininkai [132] susintetino biotininį sočiosios grandinės junginį (**3**) iš 12-merkaptododekanoinės rūgšties (**1**) ir biotino etilendiamino hidrobromido (**2**) (**3.6-12 schema**). Žymiai švelnesnis antrasis NHS metodas [131]. Remiantis juo Bushby su bendraautoriais [133] pasiūlė vieno populiariausio biotininio tiolio – 12-merkaptododekanoik-(8-biotinoilamido-3,6-dioksaoktil)amido sintezę vykdyti per kelis etapus (**3.6-13 schema**). Šį kartą, susintetintas per tris stadijas benzilintas OEG aminas (**RNH<sub>2</sub>**) reagavo su *N*-disukcinimidilkarbonatu (DSC) aktyvuotu biotinu. Galiausiai tiolis buvo gautas su 65% išėiga, deblokuojant benzilo grupę  $Na/NH_3$ . Tų pačių autorių jis panaudotas kaip inkarinis junginys SAM formavimui ir sąveikos su streptavidinu tyrimams (XPS, IRAS ir AFM).

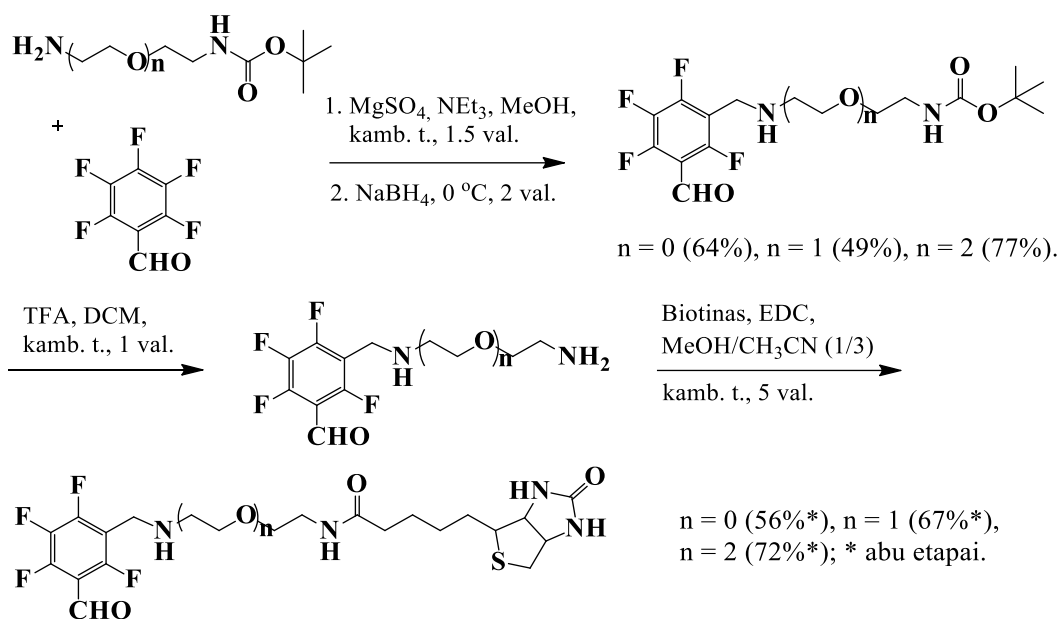


**3.6-12 schema.** Sotaus merkaptobiotinoilamido sintezė [132].

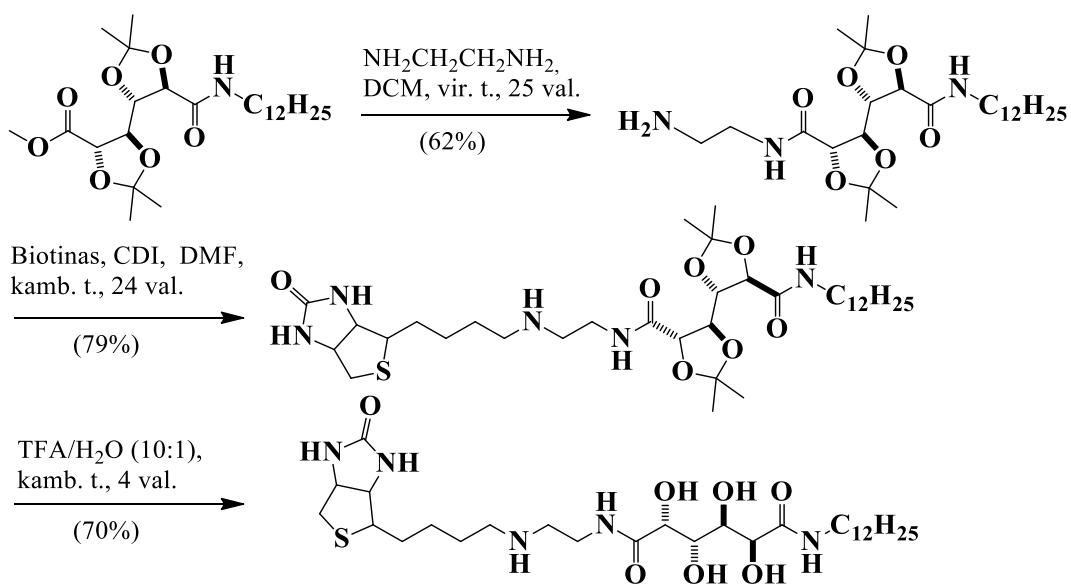


**3.6-13 schema.** 12-merkaptododekanoik-(8-biotinoilamido-3,6-dioksaoktil)amido sintezė [133].

Analogiška sintezės strategija naudojasi daugelis sintetiku. Han [134] su bendraautoriais panaudojo aktyvumą EDC daugiastadijinėje fotoaktyvių junginių sintezėje (**3.6-14 schema**). O Amslinger [135] su kolegomis pasirinko *N,N'*-karbonildiimidazolo (CDI) reagentą biotininio amfifilo, tinkamo liposomų formavimui, sintezėje (**3.6-15 schema**).

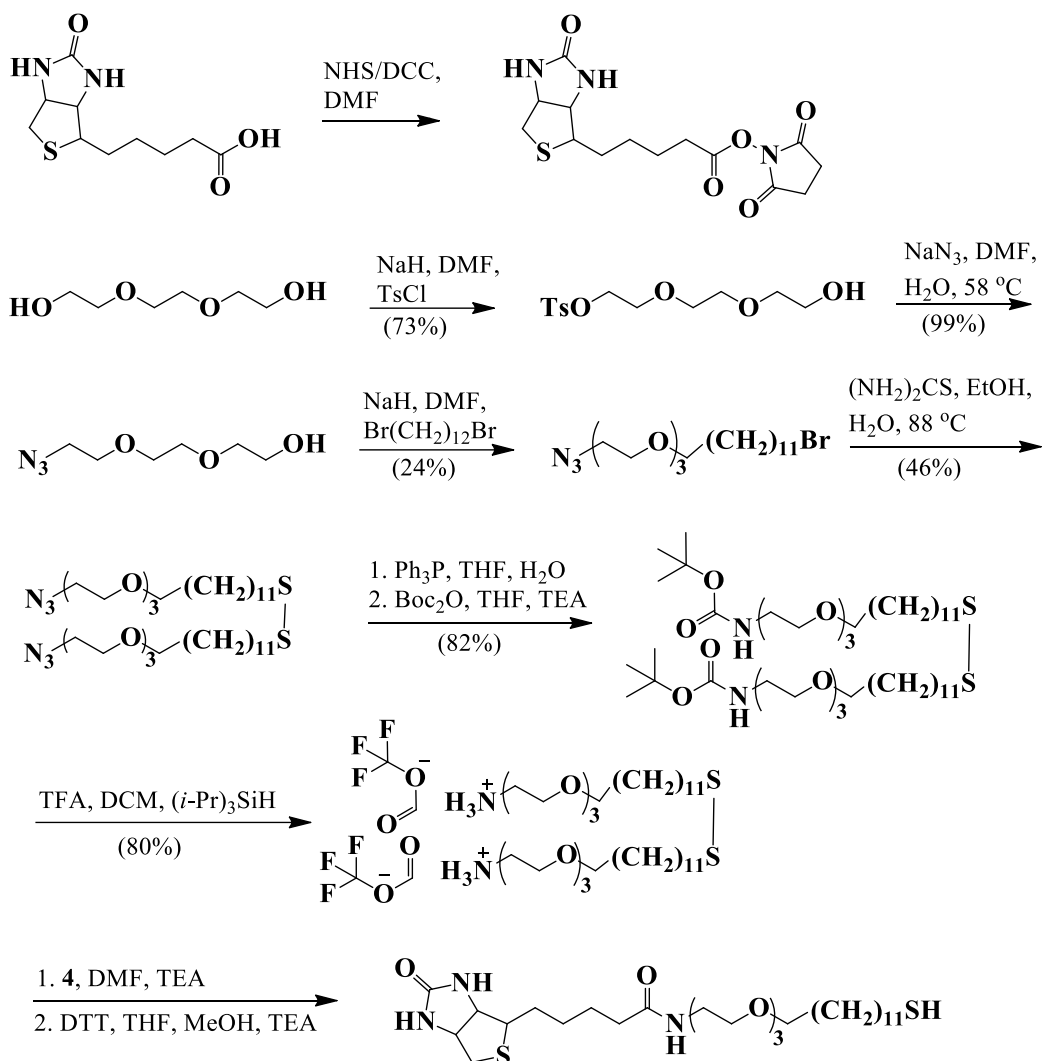


**3.6-14 schema.** Fotoaktyvių darinių biotininio pirmtako sintezė [134].



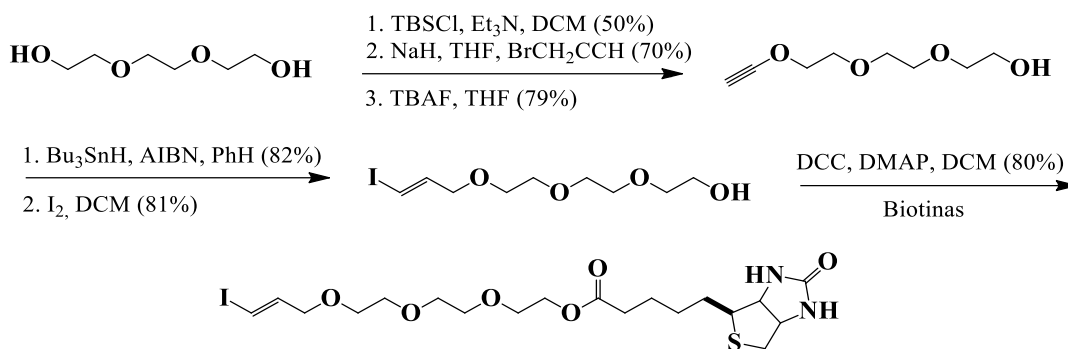
**3.6-15 schema.** Biotininio amfifilo sintezė [135].

Sintezės strategija šiek tiek pasikeičia, kai norima išvengti peptidinių ryšių susidarymo. Canaria [136] susintetino biotininį darinį su peptidiniu ir eteriniu ryšiais (**3.6-16 schema**). Jis savo struktūra labiau panašus į skiediklį (OEG tiolį), naudotą SAM formavimui. Kaip jau minėta, iš pradžių biotinas buvo aktyvinamas NHS. Toliau ilgosios grandinės gaminamos iš azido, formuojant disulfidą, ir galiausiai įvykdoma inkarinio junginio ir aktyvuoto biotino sąveika su tolimesne disulfidinio ryšio redukcija DTT.



**3.6-16 schema.** Biotininio tiolio su peptidiniu ir eteriniu ryšiais sintezės strategija [136].

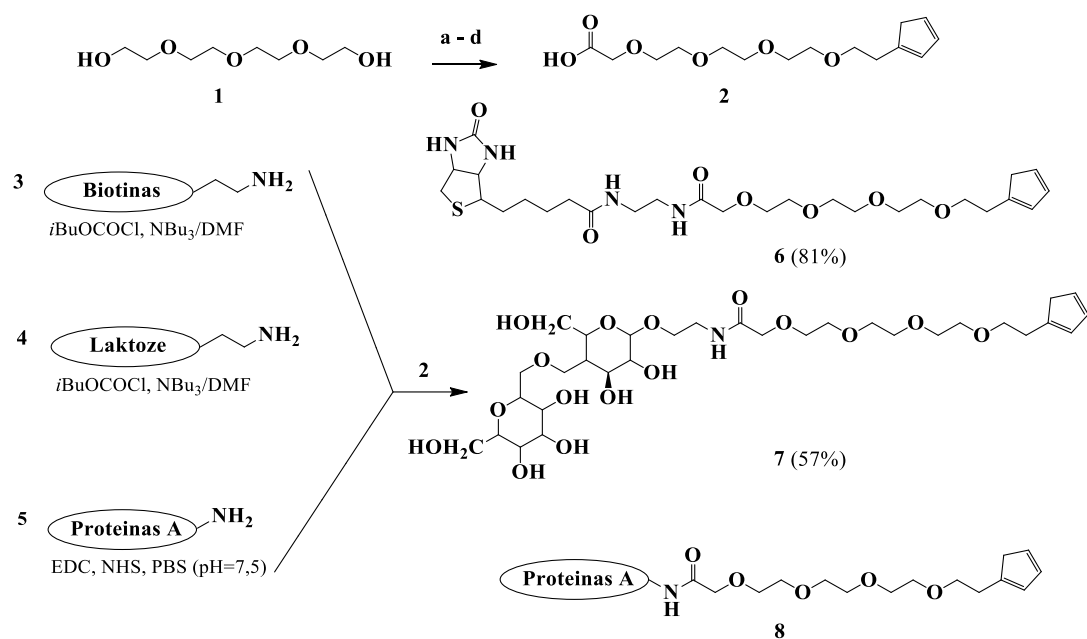
Tuo tarpu Hansen [137] per tris stadijas gavo daugiafunkcinį biotino esterį aukšta išeiga (80%) (**3.6-17 schema**). Jis kaip pirmtakas buvo panaudotas priešgrybelinių forboksazolo darinių sintezei, paremtai kryžmine Sonogoshira sąveika (tarp alkinų ir halogenidų). Minėto pirmtako sintezė vykdyta iš laikinai užblokuoto *tert*-butildimetilsilichloridu (TBSCl) tetraetilenglikolio, esterifikuojant laisvą hidroksigrupę propargilo bromidu. Toliau iš deblokuoto TBAF alkoholio gautas vinilo jodidas, kuris sąveikavo su biotinu, esant *N,N'*-dicikloheksilkarbodiimido (DCC) ir DMAP aktyvavimo sistemai.



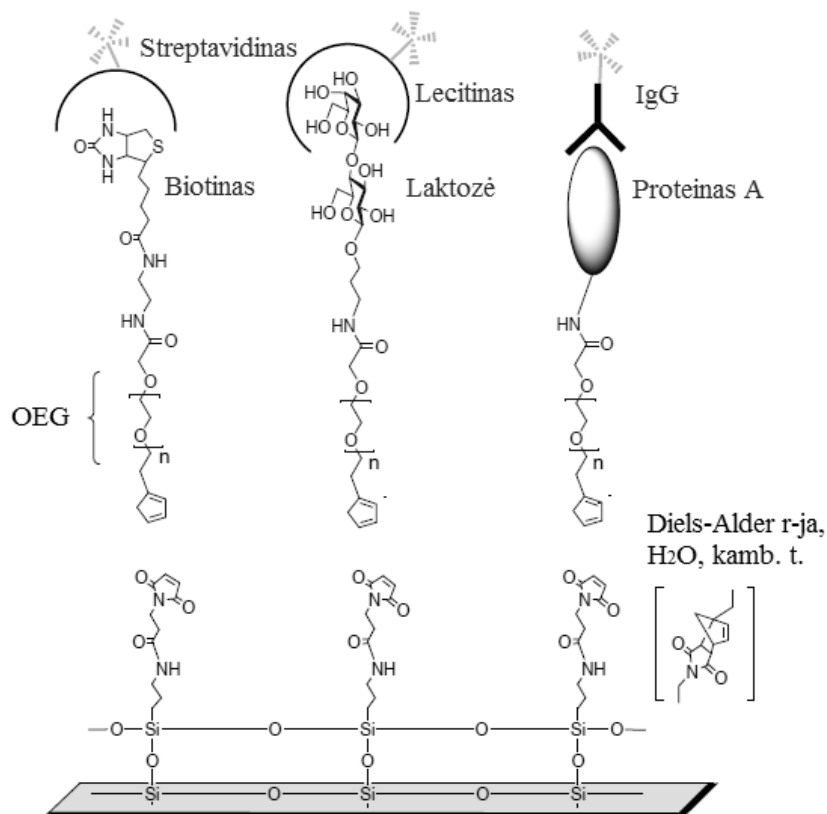
**3.6-17 schema.** Daugiafunkcinio biotininio esterio sintezė [137].

Yra nemažai cheminių reakcijų, sėkmingai pritaikytų SAM cheminiam modifikavimui, kurio metu gaunami biotininiai paviršiai. Tai savotiška, bet neretai naudojama sintezė. Kaip pavyzdys, jau minėta NHS/EDC aktyvavimo sistema, leidžianti gauti biotininį paviršių praktiškai per vieną virsmą – karboksigrupių SAM sąveikaujant su biotininiumi aminu ir esant buferinio fosfato druskai (angl. *phosphate buffered saline* – PBS) [138, 139]. Dar viena populiarė tokio tipo cheminė reakcija – Diels-Alder [4+2]ciklų prijungimas, kaip minėta priskiriama „klik chemijai“. Tai pakankamai selektyvus peptidų, baltymų, DNR ir RNR fragmentų bei oligonukleotidų modifikavimo būdas, įmanomas vandeninėje terpėje [140]. Šio metodo pirmtakas – OEG darinys turintis ciklopentadieno galinę grupę, buvo sintetinamas per keturias stadijas [141]; vėliau, iš jo gauti trys modeliniai biotino, laktozės ir proteino A junginiai (**3.6-18 schema**) [140]. Visi trys daugiafunkciniai dariniai panaudoti paremtam Diels-Alder reakcija nusodinimui modifikuoto maleimidu stiklo paviršiuje (**3.6-2 pav.**). Gauti SAM pritaikyti biotino/streptavidino, laktozės/lecitino ir proteinoA/imunoglobulino (IgG) sąveikos tyrimams fluorescencijos metodu, fluoroforu pažymint streptavidiną, lecitiną ir IgG [139].





**3.6-18 Schema.** Biotino, laktozės ir proteino A darinių sintezė: **a)**  $N_2CH_2CO_2Et$ ,  $BF_3 \cdot Et_2O$ , DCM, kamb. t., 15 min., 52%; **b)** TsCl, DMAP, Py/DCM, kamb. t., 5 val., 78%; **c)** natrio ciklopentadienilidas, THF, nuo  $-78$  iki  $25$  °C, 4,5 val., 54%; **d)** NaOH, MeOH/ $H_2O$ , kamb. t., 2 val., 85% [140, 141].



**3.6-2 pav.** Biomolekulių imobilizacija stiklo paviršiuje paremta Diels-Alder reakcija [139].

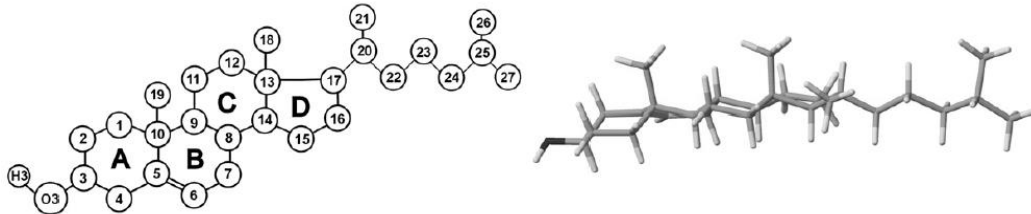
### 3.6.4 Cholesterolio dariniai

Cholesterolis – gyvūnų audinių steroidinis alkoholis, netirpus vandenyje, bet gerai tirpstantis organiniuose tirpikliuose. Cholesterolis sintetinamas daugelyje žmogaus organizmo ląstelių, tačiau intensyviausiai jo sintezė vyksta kepenų ir žarnyno ląstelėse. Tai sudėtinga biosintezė, apimanti 35 reakcijas. Cholesterolis yra būtinas ląstelių statybai, lytiniais ir antinksčių žievės hormonams, tulžies rūgščių sintezei, vitamino D apykaitai ir kitiems procesams. Didžiąją jo dalį (apie 70%) gamina žmogaus organizmas, likusi dalis patenka su gyvūninės kilmės maistu. Kraujyje cholesterolis netirpsta, todėl susijungia su kraujo plazmos baltymais – lipoproteinais. Didelio tankio lipoproteinų sumažėjimas žmogaus organizme gali sukelti aterosklerozę, infarktą, vėžį ir kitų lėtinių ligų atsiradimą [51].

Verta paminėti, kad cholesterolio ir kitų steroidų dariniai pasižymi skystųjų kristalų savybėmis – geba keisti molekulių orientaciją temperatūros, elektrinio lauko, šviesos arba mechaninės įtampos poveikyje beveik nenaudojant energijos. Skystieji kristalai (SK) skirstomi į dvi dideles grupes – termotropinius (kietos medžiagos suskystėja kaitinant) ir liotropinius (amfifilinių molekulių ir polinių tirpiklių mišiniai). Priklausomai nuo molekulių orientacijos termotropiniai SK klasifikuojami į tris pagrindines grupes: nematikus (turi vienos krypties ašį), smektikus (sudaro sluoksnines struktūras) ir cholesterikus (sudaro spiralines struktūras). Cholesterikai arba cholesteriniai SK labai jautrūs nedideliems temperatūros pokyčiams, kurie sukelia spiralinės struktūros deformaciją ir dažniausiai spalvos pasikeitimą. Ši savybė taikoma indikatorių gamyboje informacinės technikos srityje bei medicinoje uždegimo vietų ir auglių diagnostikoje [142].

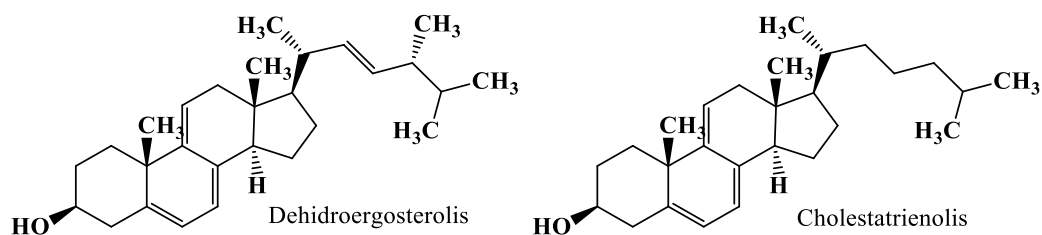
Dar viena svarbi pritaikymo sritis – moksliniai cholesterolio ir kitų ląstelės komponentų tyrimai. Steroidinė cholesterolio prigimtis leidžia atlikti ląstelių membranose fizikinių savybių reguliacinę funkciją, kontroliuojant lipidų struktūrą, taip pat membranos takumą bei mechaninį atsparumą. Taip pat cholesterolis, kartu su sočiais fosfolipidais ir sfingolipidais dalyvauja lipidinių sandėlių susidaryme. Atviru klausimu lieka šių procesų eiga, susijusi

su cholesterolio ir lipidų pasiskirstymu membranose [143]. Todėl modeliųjų sistemų modifikavimas cholesterolio dariniais – perspektyvi mokslinė sritis. Tam palanki cholesterolio trejopa struktūra svarbi membranoms: nelanksti steroidinė dalis, maža hidrofilinė hidroksigrupė ir trumpa hidrofobinė grandinė (**3.6-3 pav.**).

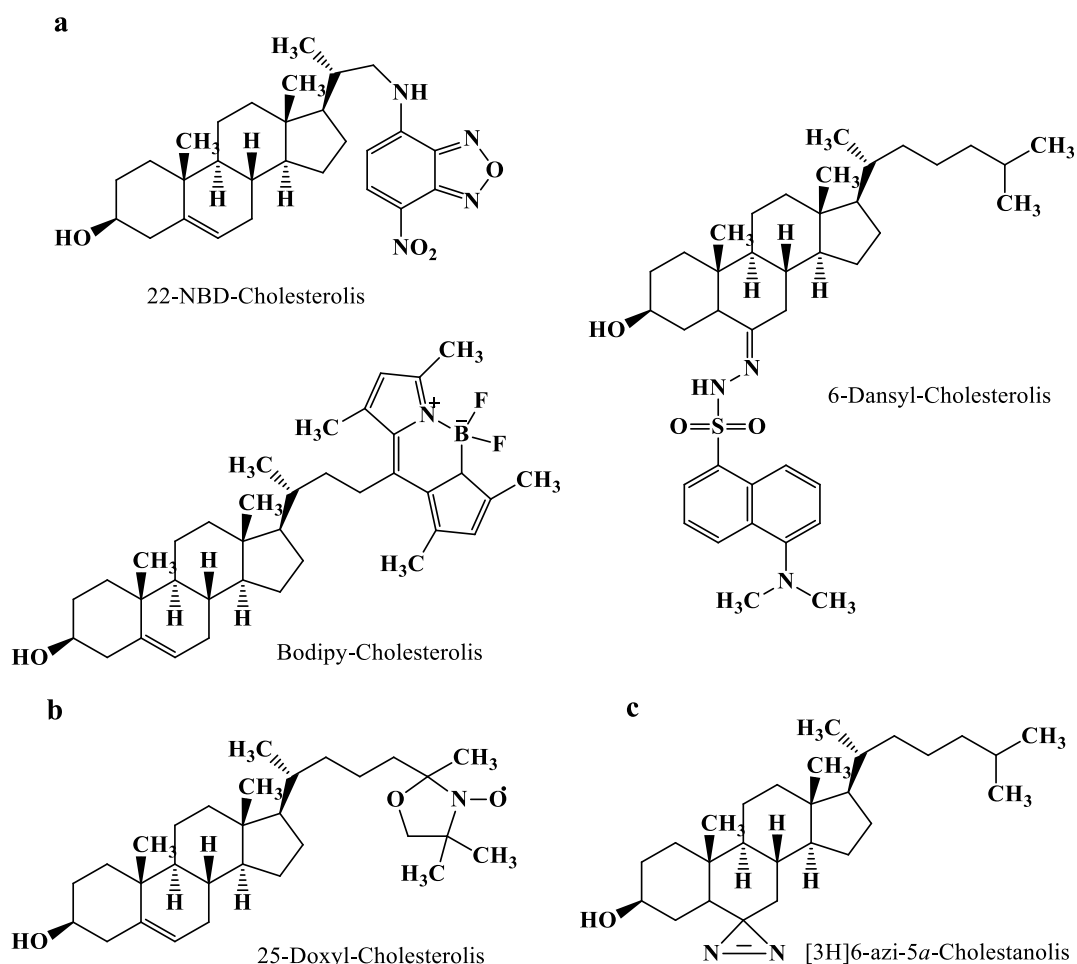


**3.6-3 pav.** Cholesterolio molekūlės struktūra [142].

Cholesterolio molekūlė turi dvi modifikavimui tinkamas puses. Hidroksigrupės cheminis modifikavimas tinka paviršiniams ir tarpsluoksniniams reiškiniams stebėti, nes hidrofobinė dalis lieka nepakitusi ir gali įsiterpti tarp lipidinių dvisluoksnio grandinių. Kai modifikuojama hidrofobinė grandinė, laisva hidroksigrupė būna nukreipta į membranos išorę ir tokie dariniai dažniausiai tinkami paviršiniams difuziniams procesams stebėti. Dėl visų minėtų priežasčių, cholesterolio daugiafunkcinių junginių gretos nuolat papildomos naujais, dėl savo ypatingų savybių perspektyviais dariniais, visų pirma, tinkamais sąveikai su fosfolipidais ir baltymais membranoje tirti. Tam naudojamos įvairios metodikos paremtos baltymų funkcijos pokyčio, surištų su cholesteroliu molekulių pasikeitimo, žymėto cholesterolio nustatymu ir kitais faktoriais. Fluorescenciniai sterolio analogai – vieni plačiausiai naudojamų tokiems tyrimams atlikti. Juos galima suskirstyti į dvi dideles grupes: patys fluorescuojantys steroliai (**3.6-19 schema**) bei cholesterolio žymekliai (angl. *marker* arba *probe*) su chemiškai prijungtomis aktyviomis (fluoroforinėmis, spin-žymėtomis, fotoaktyviomis) grupėmis (**3.6-20 schema**). Antrieji yra jautresni, todėl yra dažniau naudojami cholesterolio transporto, jo sąveikos su baltymais ir lipidais bei pasiskirstymo lipidinėse sankaupose vizualizavimo tyrimams atlikti [144].



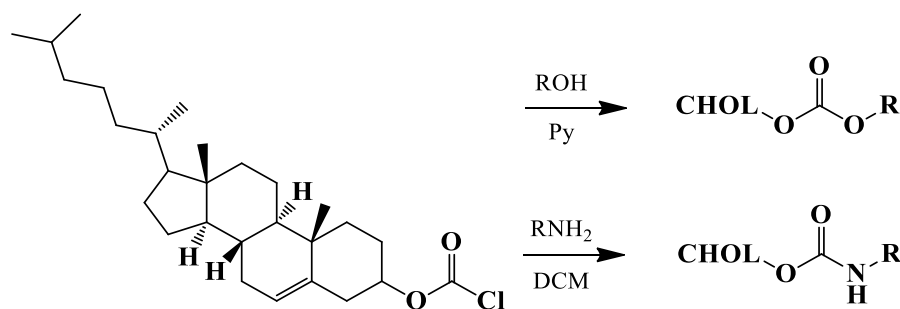
**3.6-19 schema.** Fluorescuojantys cholesteroliai [144].



**3.6-20 schema.** Cholesterolio žymekliai: **a)** fluorescenciniai, **b)** spin-žymėtas, **c)** fotoaktyvus [144].

Cholesterolio dariniai turi daug sintezės kelių, kuriuos nusako sintetinio galutinio produkto paskirtis. Nemažai autorių pasirenka komerciškai prieinamą cholesterolio chlorformatą pirmtaku. Jo nereikia sintetinti, jis sąveikauja su alkoholiais piridine vidutinėmis (35-55%) [145, 146] bei su amino dariniais dichlormetane aukštomis išeigomis (75-80%) [147, 148] (**3.6-21 schema**). Tokių reakcijų trukmei sumažinti bei bendrai išeigai pagerinti

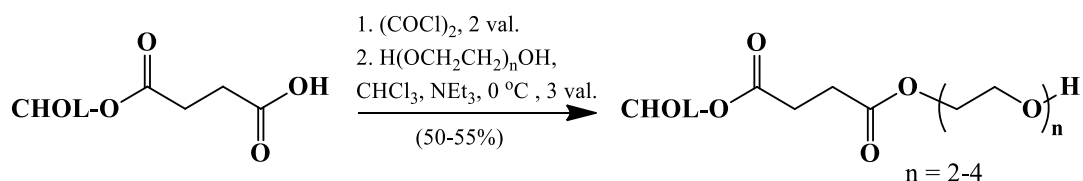
gali būti naudojami jau minėtos DSC [133] ir DMAP sistemos [149, 150]. Tokiu pat būdu gaunami ir įvairūs, dažniausiai žymėti iš hidroksilo pusės, cholesteroliai. Iš esmės, tai daigafunkciniai cholesterolio esteriai ir amidai. Be cholesterolio juose yra kitos svarbios funkcinės grupės: biotino [133], kumarino [145], difenilpolieno [146], naftaleno [147], piranosido [148], pentetinės rūgštis (dietilentriamino pentaacto rūgštis – DTPA) [151] ir kitos.



**3.6-21 schema.** Esterių ir amidų sintezė iš cholesterolio chlorformato (R – žymuo).

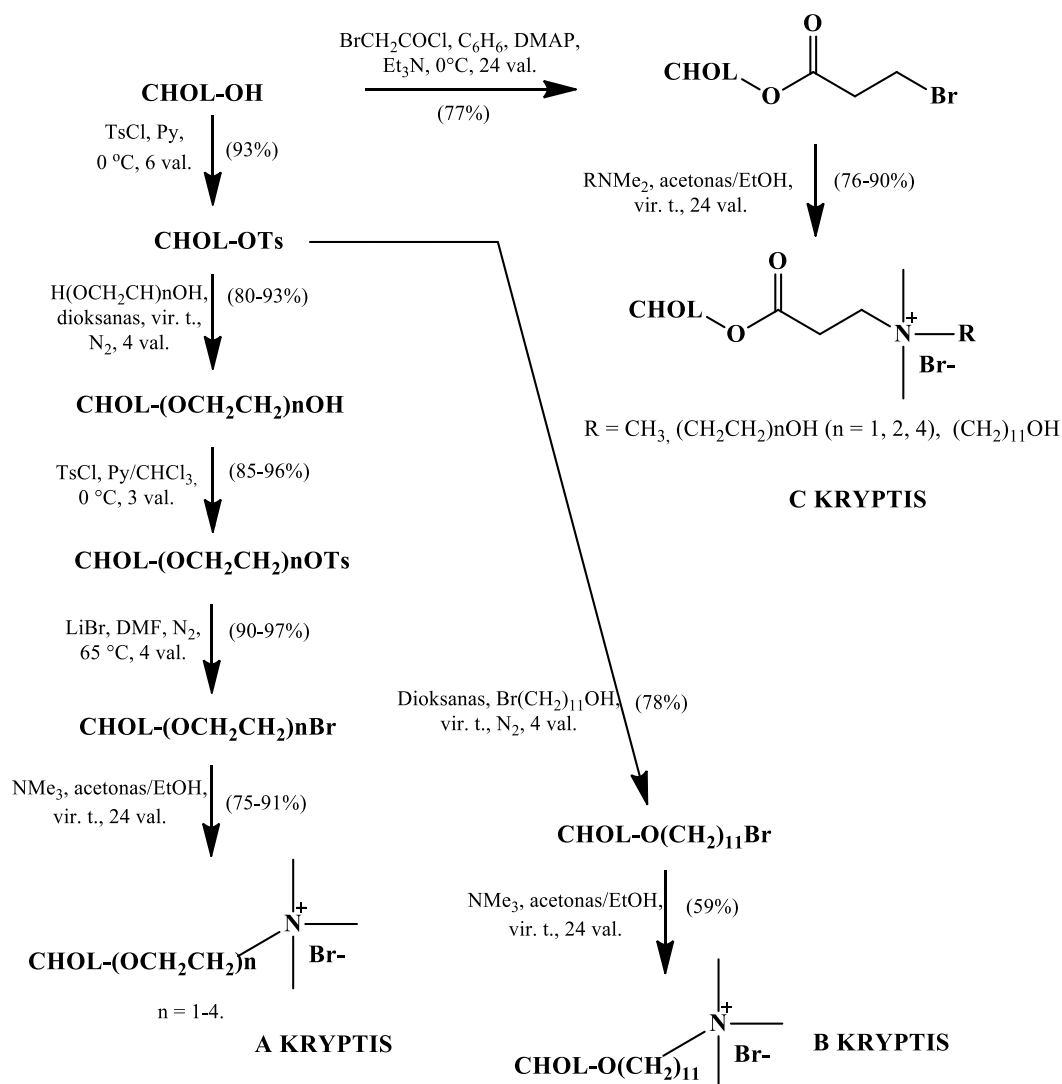
Tačiau tokių junginių struktūroje dažniausiai cholesterolio grupė yra arti žymės. Tai neigiamas faktorius, kadangi neišsaugomos cholesterolinės dalies fizikocheminės savybės, o sintetiniai dariniai yra tik iš dalies panašūs į savo natūralų analogą [152]. Dėl šios priežasties modelinių membranų tyrimai gali būti sunkiai tapatinami su gyvosios ląstelės membranoje vykstančiais reiškiniais. Todėl nemažai cholesterolio darinių buvo pradėti sintetinti su OEG grandinėmis, sukuriant neutralų eterinį tarpą. Tokiu atveju daigafunkcinių darinių pirmtaku tapo įvairūs cholesterolio OEG alkoholiai.

Indų chemikai [153] pasiūlė daigafunkcinius esterius su alkoholio galine grupe sintetinti iš cholesterolio hemisukcinato (**3.6-22 schema**). Iš pradžių buvo įvykdytas rūgštinio chlorido susidarymas, o toliau – jo sąveika su OEG alkoholiu. Gauti produktai puikiai tiko tolimesniam cheminiam modifikavimui, tačiau sintezės išeigos buvo vidutinės (50-55%).



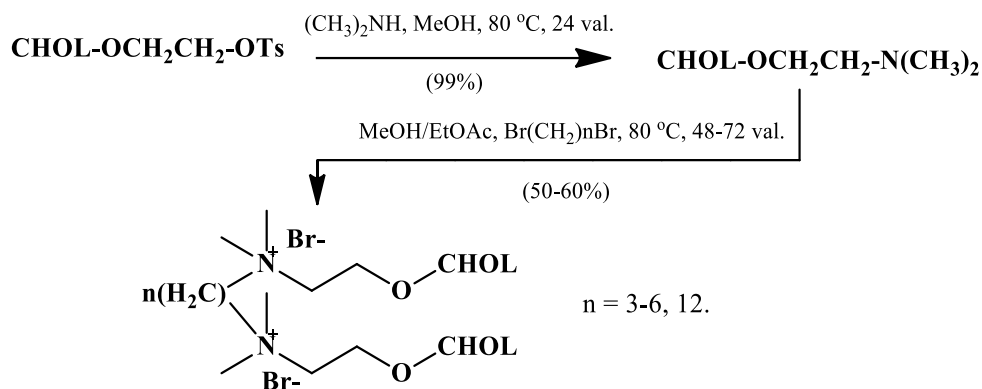
**3.6-22 schema.** Daigafunkcinių esterių sintezė iš cholesterolio hemisukcinato [153].

Todėl toliau OEG analogai buvo sintetinami virinant cholesterolio tozilatą ir OEG alkoholius dioksane. Žymiai aukštesnėmis išeigomis (80-93%) gauti produktai buvo panaudoti cholesterolio katijoninių amfifilų (ketvirtinių amino druskų) sintezei sąveikaujant TEA su atitinkamais cholesterolio bromidais acetono ir metanolio aplinkoje (**3.6-23 schema**) [153].



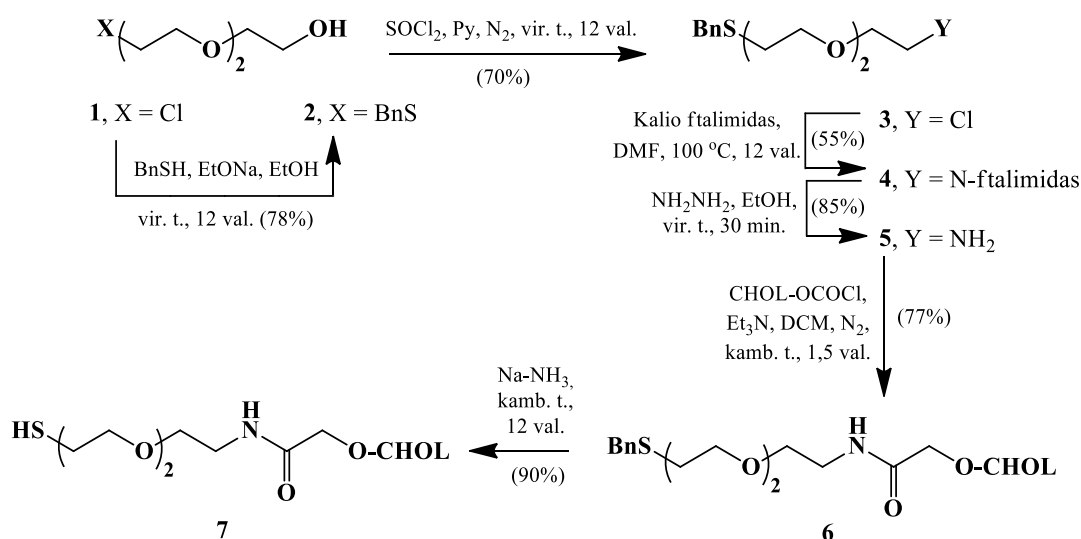
**3.6.23 schema.** Cholesterolio katijoninių amfifilų sintezė [153].

Pagal schemoje nurodytas A krypties sąlygas buvo susintetintas ir dikatijoninis amfifilas. Paskutinės dvi stadijos (**3.6-24 schema**) įvykdytos uždareme vamzdyje geromis išeigomis. Tokio tipo dariniai yra naudojami genų išnešiojimo agentais [154].



**3.6-24 schema.** Cholesterolio dikatijoninio amfifilo sintezė [154].

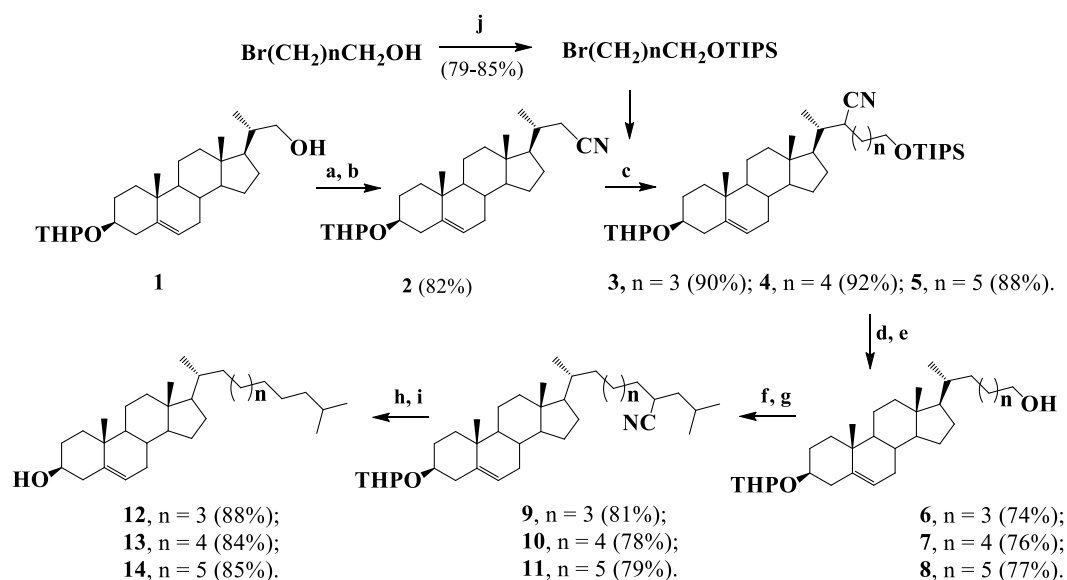
Boden su kolegomis [155] tBLM rišikliams sintetinti panaudojo atvirkštinę strategiją – iš pradžių buvo ilginama ir modifikuojama OEG grandinė, o vėliau įvykdyta sąveika su cholesterolio chlorformatu (**3.6.25 schema**). Paskutinė debenzilinimo stadija atlikta esant natriui amoniake su 90% išeiga.



**3.6-25 schema.** Cholesterolio tBLM rišklio sintezė [155].

Iki šiol buvo minėti hidroksipakeisti cholesterolio esteriai ir amidai. Jie yra populiarūs dėl gana aiškių cheminio modifikavimo bei pritaikymo membranos transporto tyrimuose galimybių. Be to, tinkamo inkaro įterpimas atveria jų kaip tBLM riškių savybes. Tačiau literatūroje galima aptikti sintetinių amfifilinių ir fluorescuojančių cholesterolių, kurių struktūroje tam tikros prigimties žymė yra prijungta prie hidrofobinės dalies [152]. Hidroksilo

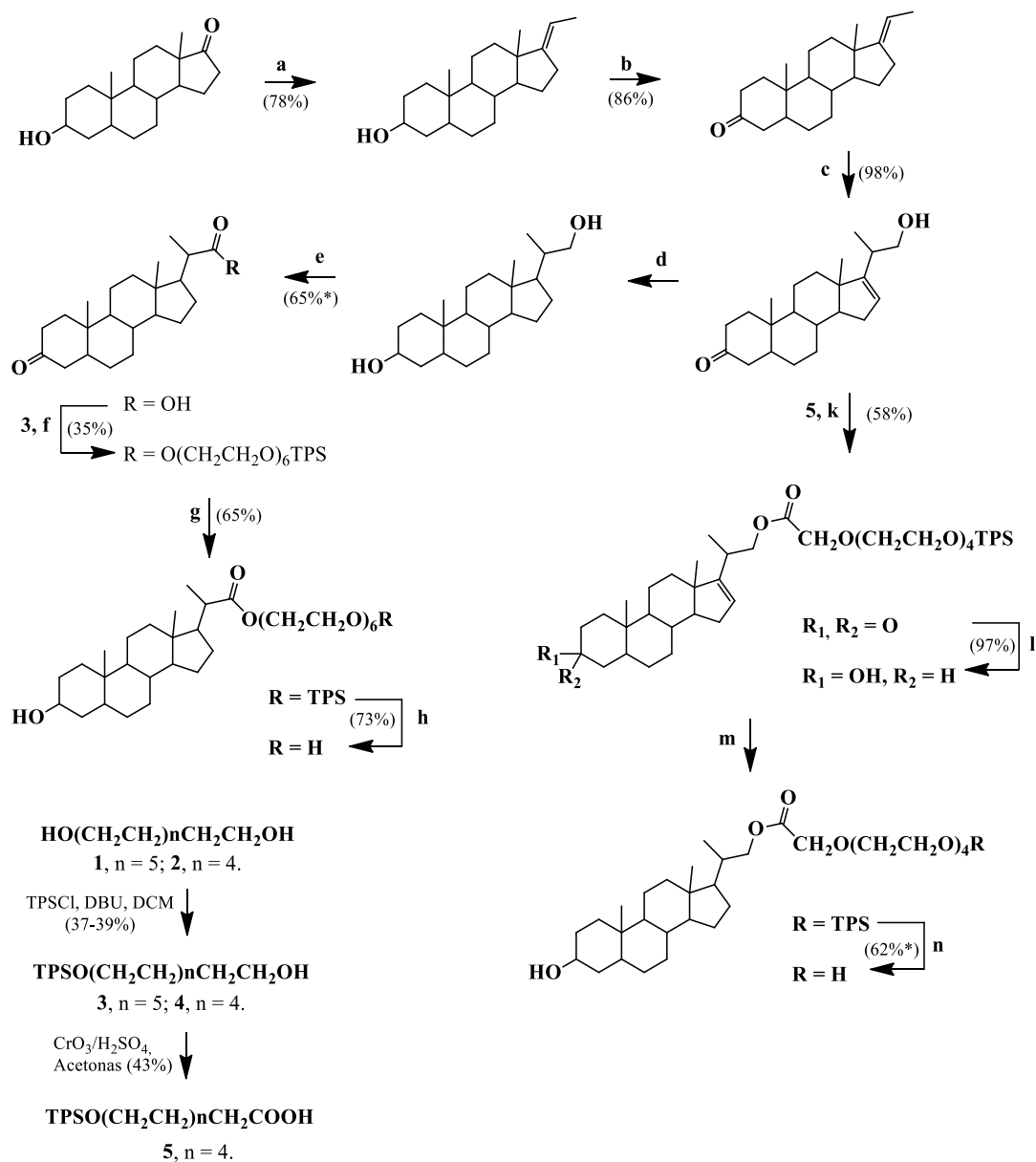
grupė tokiu atveju lieka laisva ir tinkama sąveikai su polinėmis membranų lipidų galvutėmis. Tokių daigiafunkcinių darinių sintezei buvo naudoti įvairūs būdai: vario kompleksais katalizuojama Grignard reakcija su cholesterolio tozilatų, pirminių nitrilų alkilinis su tolimesne redukcija įvairiomis sąlygomis bei kitos. Dauguma jų dėl mažų išeigų ir sudėtingo produkto išskyrimo nebuvo efektyvios [156]. Amerikiečiai Baek ir Bittman [156] pasiūlė lengvai kontroliuojamą sintezės kelią (**3.6-26 schema**). Jis pakankamai ilgas (9 etapai), bet visų stadijų išeigos gana aukštos (77-92%). Vis tiksliai lieka abejonių dėl tarpinių junginių nuodingumo. Taigi, iš pradžių iš blokuoto DHP cholesterolio alkoholio (**1**) buvo gautas izocianidas (**2**). Toliau sekė karbanijono generuoto ličio diizopropilamidu (LDA), sterolio nitrilo ir alkilbromido triizopropilsilileterio (TIPSOR) sąveika. Kadangi dauguma izoalkilhalidų yra komerciškai neprieinami, toliau reakcijai (**g**) su mezilatais buvo panaudotas izokapronitrilas. Galiausiai decianavimas krauneteriu su kaliumu bei tolimesnė hidrolizė leido gauti tris atitinkamos struktūros izoalkilcholesterolius (**12-14**) aukštomis išeigomis (> 84%).



**3.6.26 schema.** Izoalkilcholesterolių sintezė: **a)** MsCl, TEA, DCM, kamb. t., 12 val.; **b)** KCN, DMSO; 100 °C, 12 val.; **c)** LDA, THF, -78 °C 0,5 val., kamb. t. 4 val.; **d)** K, dicikloheksan-18-kraun-6, toluenas, kamb. t., 8 val.; **e)** TBAF, THF, kamb. t., 12 val.; **f)** MsCl, TEA, DCM, kamb. t., 3 val.; **g)** izokapronitrilas, LDA, THF, -78 °C 0,5 val., kamb. t. 4 val.; **h)** K, dicikloheksan-18-kraun-6, toluenas, kamb. t., 8 val.; **i)** 1 M HCl, THF, kamb. t., 24 val.; **j)** TIPSCl, imidazolas, DCM, kamb. t., 4 val. [156].



Avalone su bendraautoriais [157] modifikavo komerciškai prieinamą ketoninę grupę turintį endosteroną (**3.6-27 schema**). OEG pirmtaku buvo panaudotas blokuotas *tert*-butildifenilsililchloridu (TPSCI), esant 1,8-diazabiciklo-[5.4.0]undek-7-eniui (DBU) alkoholis, iš kurio susintetinta atitinkamos struktūros rūgštis. Steroidinių ir OEG darinių sąveika įvykdyta EDC/DMAP sistemoje. Susintetinti amfifiliniai produktai pasižymėjo jonų ( $\text{Na}^+$  ir  $\text{H}^+$ ) pernešimo savybėmis.

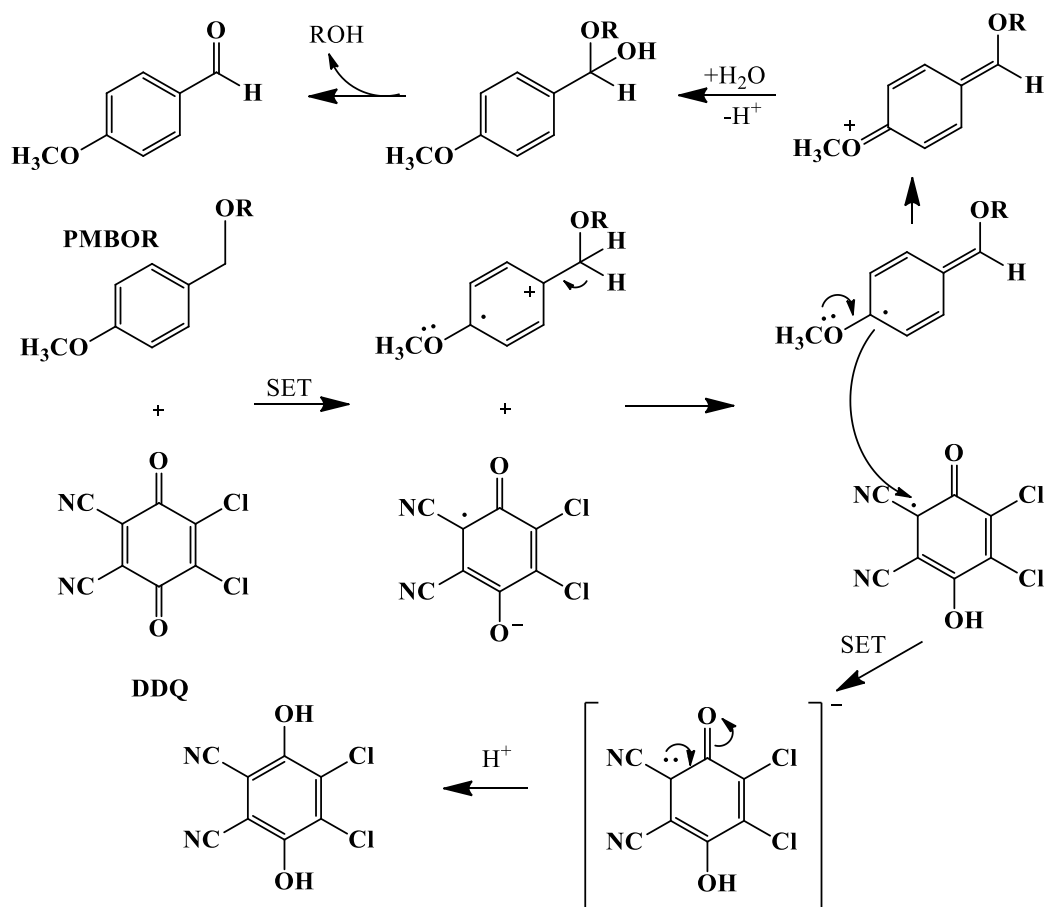


**3.6-27 schema.** Steroidinių amfifilų sintezė: **a)**  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{PPh}_3\text{Br}$ , *t*BuOK, THF, vir.t, 3 val.; **b)** piridinio dichromatas, DCM, kamb. t., 3 val.; **c)** paraformaldehidai,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , 0-25 °C, 10 min; **d)**  $\text{H}_2$ ,  $\text{PtO}_2$ , EtOH, AcOEt; kamb. t., 12 val.; **e)**  $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ , acetonas/DCM, kamb. t., 2 val.; **f)** EDC, DMAP, DCM, kamb. t., 16 val.; **g)**  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ , THF, 0 °C, 1,5 val.; **h)** HF, Py, 0 °C, 1,5 val.; **k)** EDC, DMAP, DCM, kamb. t., 16 val.; **l)**  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ , THF, 0 °C, 1 val.; **m)**  $\text{H}_2$ , Pt/C, EtOH, kamb. t., 24 val.; **n)** HF, Py, 0 °C, 1,5 val.; \* išeiga abiejų etapų [157].

## 4. REZULTATŲ APTARIMAS

### 4.1 Glicerolio blokavimas PMB grupe

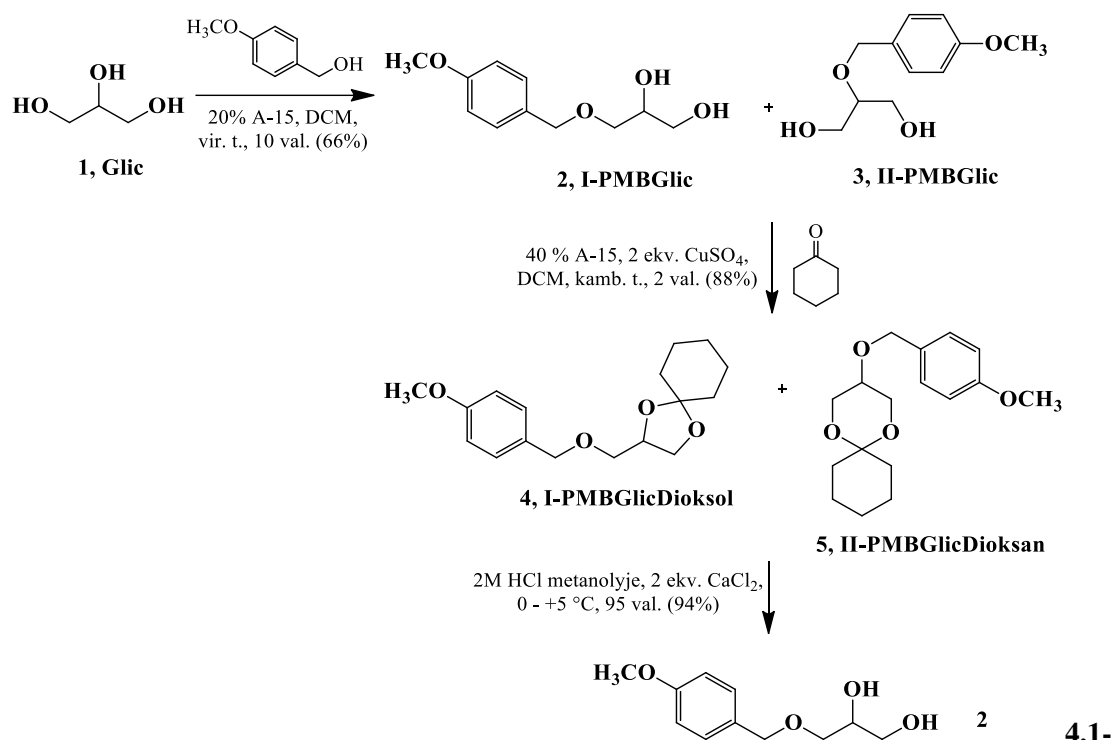
Nuo 1982 metų PMB blokuojanti grupė labai išpopuliarėjo, ypač daugiafunkcinių junginių sintezėje. Gaunami blokavimo metu PMB eteriai yra mažiau atsparesni rūgštinėms sąlygoms negu populiarūs benzilo eteriai. Pastarieji sunkiau deblokuojami, dažniausiai vandeniliu esant nikelio ar platinos katalizatoriams. Užtat, mineralinių rūgščių vandeniniai tirpalai arba sulfokamparo rūgštis metanolyje nesunkai šalina PMB grupę. Specifinis reagentas – 2,3-dichlor-5,6-dician-1,4-benzochinonas (DDQ) selektyviai nuima PMB, neliečiant benzilo, sililo ir kai kurių kitų eterinių ryšių. Dažniausiai tam naudojami 1,1-1,5 ekv. DDQ DCM/H<sub>2</sub>O mišiniai, susidarant alkoholiui ir PMB aldehydai. Deblokavimas vyksta per vieno elektrono pernašos (angl. *single electron transfer* – SET) mechanizmą susidarant oksonio jonui, kuris gali būti surištas vandeniu (**4.1-1 schema**).



4.1-1 schema. PMB deblokavimo DDQ mechanizmas [158].

Žema temperatūra ir silpnai rūgštinė aplinka didina DDQ stabilumą. Šio reagento trūkumas yra ypač toksiško vandenilio cianido susidarymas, sąveikaujant su vandeniu [158].

Daugiafunkcinių PMB darinių gavimui dažnai naudojamas blokavimas *p*-metoksibenzilchloridu (PMBCl) arba *p*-metoksibenzilbromidu (PMBBr) bazinėmis sąlygomis. Tačiau abu reagentai yra brangūs ir, deja, nepatvarūs – linkę hidrolizuotis. Todėl buvo pasirinktas komerciškai prieinamas, stabilus *p*-metoksibenzilalkoholis (PMBOH) blokavimui rūgštinėmis sąlygomis. Chavan su kolegomis [159] ištyrė sočiųjų ir nesočiųjų alkoholių mono- ir diblokavimą PMBOH, esant skirtingiems rūgštinėms katalizatoriams (HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, TsOH, Amberlyst-15 ir kt.). Efektyviausias pasirodė jonitas Amberlyst-15, o iš visų naudotų tirpiklių (acetonas, DMF, THF, toluenas, DCM ir AcCN) geriausią išėigą pavyko gauti dichlormetane. Tačiau minėti autoriai netyrė triolių blokavimo. Buvo įdomu iširti pirminės ir antrinės hidroksigrupės blokavimo PMB grupe sąlygas. Kai kurie autoriai [160, 161] siūlo blokuoti solketalį PMBCl bazinėmis sąlygomis, kurio žiedas toliau skaidomas rūgštimis. Blokuojant solketalį PMBOH rūgštinėmis sąlygomis jo žiedas skilo, todėl buvo gauti jo ir glicerolio PMB darinių mišiniai. Taigi, iš pradžių buvo įvykdytas glicerolio blokavimas esant rūgštiniam jonitui. Kaip ir tikėtasi, gauti du pagrindiniai monoblokuoti gliceroliai. Dėl to buvo suplanuota vykdyti dar 2 papildomas reakcijas ir atskirti monoblokuotus glicerolio izomerus remiantis tik ekstrakcijos metodais. Optimizuojant sintezės sąlygas, sąveika su cikloheksanonu ir tolimesnė jo darinio hidrolizė leido išskirti pirminį PMB monoblokuotą glicerolį (**4.1-2 schema**). Tai visiškai naujas efektyvus minėtų izomerų atskyrimo būdas. Sintzei panaudoti prieinami pigūs reagentai. Gautų junginių išėigos didelės, o atskyrimas selektyvus, nenaudojant kolonėlinės chromatografijos.

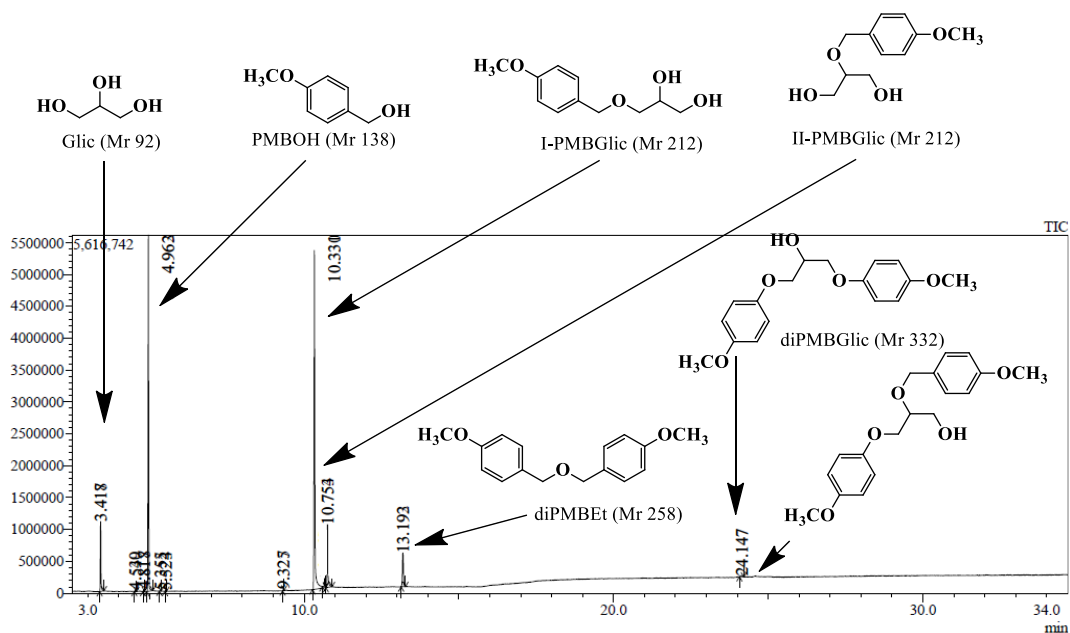


**2 schema.** PMB glicerolių atskyrimas optimizuotomis sąlygomis.

#### 4.1.1 Glicerolio monoblokavimas

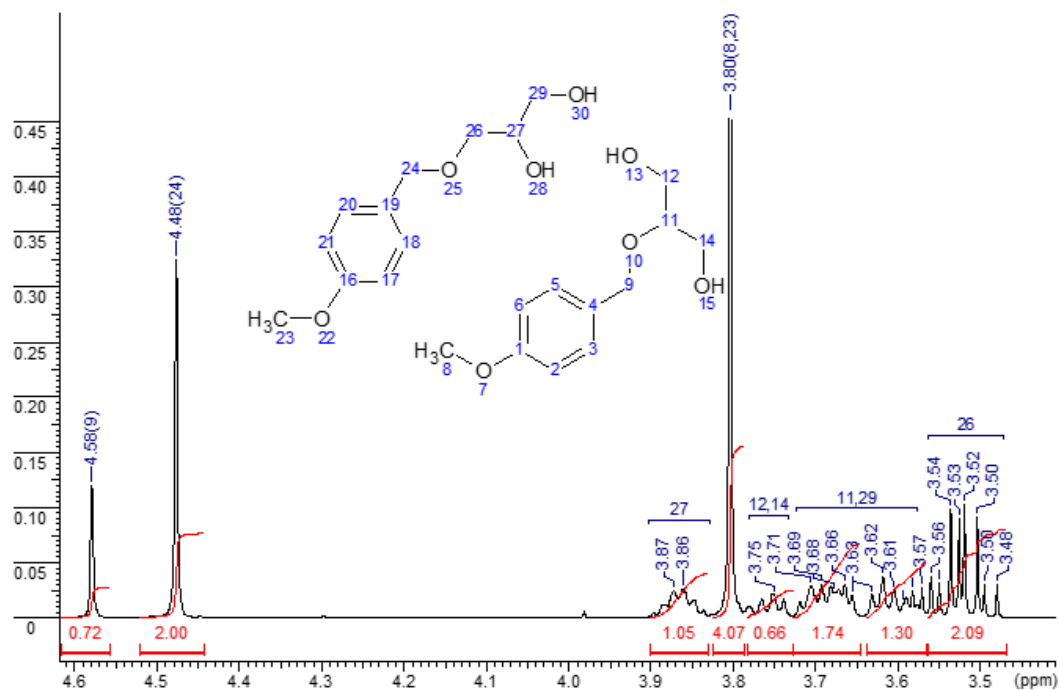
Glicerolio monoblokavimo PMBOH tyrimas buvo atliktas keičiant reagentų kiekius, katalizatorius, tirpiklius, reakcijos temperatūrą ir trukmę, o eiga buvo stebima dujų chromatografijos su masių detekcija (DCMD) metodu.

Vykstant PMBOH sąveikai su gliceroliu, galimi du pagrindiniai produktai: pirminis (I-PMBGlic) ir antrinis (II-PMBGlic) monoblokuoti glicerolio izomerai. DCMD metodu pavyko identifikuoti juos ir tris šalutinius produktus: diPMB eterį (diPMBEt) ir du diPMB glicerolio (diPMBGlic) izomerus (**4.1-1 pav.**). Akivaizdu, kad ilgėjant reakcijos trukmei galima sulaukti ir triblokuoto PMB glicerolio susidarymo, bet dėl didelės molekulinės masės, jo nustatyti nepavyko.

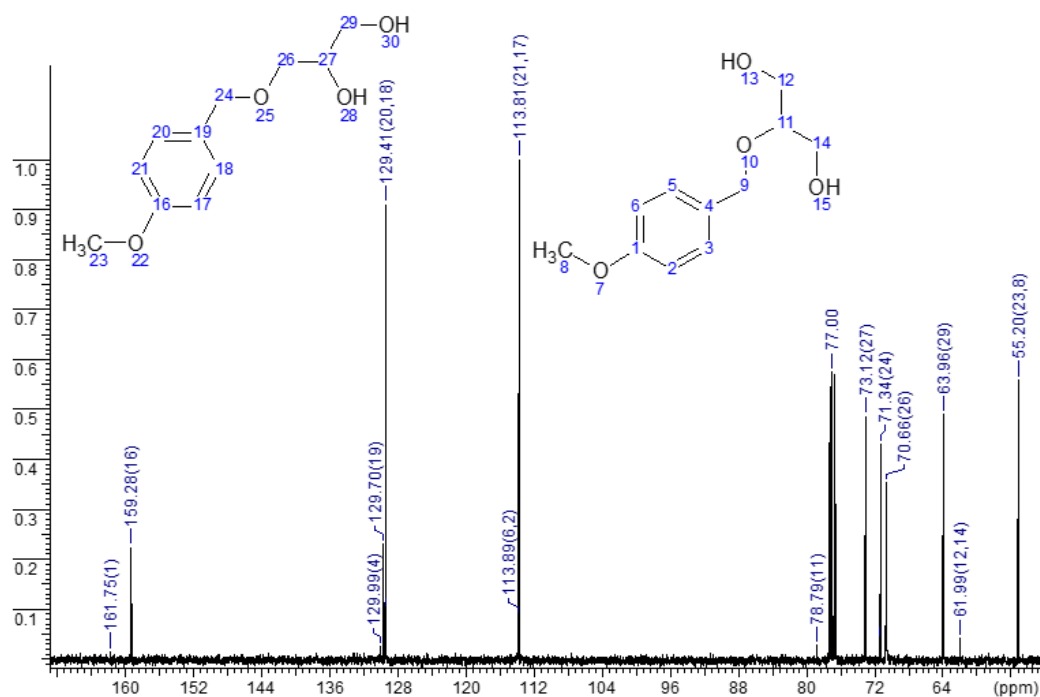


**4.1-1 pav.** Pagrindiniai glicerolio PMBOH monoblokavimo reagentai ir produktai DCMD chromatogramoje.

Po kiekvieno tyrimo reakcijos mišinys buvo plaunamas nuo šalutinių produktų, tirpinant mišinį vandenyje ir ekstrahuojant benzenu. PMBGlic izomerai išskiriami išsūdant NaCl druska iš vandens bei ekstrahuojant DCM. Monoblokuotų PMB glicerolių susidarymas patvirtintas BMR spektroskopijos duomenimis.  $^1\text{H}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ) mišinio spektre gerai matomi du singletai 4,48 ir 4,58 m.d., atitinkantys PMB  $\text{CCH}_2\text{O}$  protonus I-PMBGlic ir II-PMBGlic izomeruose; kiti signalai identifikuojami sunkiau, nes yra panašiose srityse (**4.1-2 pav.**).  $^{13}\text{C}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektre identifikuoti visi abiejų izomerų signalai (**4.1-3 pav.**).



4.1-2 pav. Monoblokuotų PMB glicerolių mišinio  $^1\text{H}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektro dalis.



4.1-3 pav. Monoblokuotų PMB glicerolių mišinio  $^{13}\text{C}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektras.

Glicerolio monoblokavimo PMBOH bandymai buvo stebimi DCMD metodu, imant panašios koncentracijos mėginius iš reakcijos mišinių. Visų atliktų sintezių rezultatai pateikti 4.1-1 lentelėje. Joje nurodytos abiejų izomerų

bendros išeigos ir tarpusavio santykis po atskyrimo (I-PMBGlic/II-PMBGlic), apskaičiuoti iš DCMD chromatogramų duomenų. Kadangi pavyko rasti literatūrinių duomenų [115, 162] apie jonitų pritaikymą katalizatoriais glicerolio eterefikavimui, analogiškai buvo išbandyti du labiau prieinami: Amberlyst-15 (A-15) ir Amberlite-A200C (A-200C). Jų kiekiai minėtoje lentelėje nurodyti procentais nuo paimtos reakcijai PMBOH masės. Pagrindinės naudotų jonitų savybės sugrupuotos **4.1-2 lentelėje** [163, 164]. Eksperimentiniai sintezės bandymai atlikti su skirtingais katalizatorių kiekiais, skirtingose terpėse bei temperatūrose.

**4.1-1 lentelė.** PMB glicerolių susidarymo sąlygos.

Tirpiklis	t (°C)	Nr.	Katalizatorius	Trukmė (val.)	Bendra izomerų išeiga (%)	Izomerų (I/II) santykis po atskyrimo
Dioksanas/ Glicerolis (1:2)	vir. t. (180 W)	<b>1.1</b>	10% A-15	0,16	43	2,8:1
Dioksanas	85	<b>1.2</b>	10% A-15	7	48	3,6:1
	100	<b>1.3</b>		5	50	1,7:1
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	80	<b>2.1</b>	20% A-15	8	57	5,4:1
		<b>2.2</b>	20% A-200C	8	28	5,9:1
		<b>2.3</b>	40% A-200C	2	47	4,6:1
Glicerolis	70	<b>3.1</b>	20% A-15	3	29	3,5:1
		<b>3.2</b>	30% A-15	3	30	5,1:1
	80	<b>3.3</b>	20% A-15	2	55	3,8:1
		<b>3.4</b>	30% A-15	1,5	61	4,7:1
	90	<b>3.5</b>	20% A-15	1,5	48	5:1
		<b>3.6</b>	30% A-15	0,5	54	3,7:1
		<b>3.7</b>	40% A-200C	1	54	3,5:1
DCM	40 – 42	<b>4.1</b>	5% A-15	13	24	7,2:1
		<b>4.2</b>	10% A-15	13	59	6,8:1
		<b>4.3</b>	20% A-15	10	<b>66</b>	<b>9,4:1</b>
		<b>4.4</b>	10% A-200C	21	35	4,6:1
		<b>4.5</b>	20% A-200C	16	45	5,4:1
		<b>4.6</b>	40% A-200C	10	34	8,3:1
		<b>4.7</b>	60% A-200C	13	45	7,5:1

**4.1-2 lentelė.** A-15 ir A-200C pagrindinės savybės [163, 164].

Jonitas	Forma	Funkcinė grupė	Dalelių skersmuo (mm)	Tankis (g/l)	Porų skersmuo (nm)	Maksimali darbinė t (°C)
<b>A-15</b>	Polistirenas	-SO <sub>3</sub> H	0,6-0,85	770	30	120
<b>A-200C</b>			~0,5	800	< 30	135

Pirmiausia, glicerolio monoblokavimą bandyta atlikti dioksano ir glicerolio mišinyje (**4.1-1 lentelė**, 1.1-1.3 bandymai). MW sąlygomis jau po pirmų 5 min. susidarė šalutiniai diPMB dariniai, kurie nulėmė žemą I-PMBGlic ir II-PMBGlic izomerų santykį (2,8:1) bei bendrą jų išėigą (43%). Atlikus reakciją dioksane 85 ir 100 °C temperatūrose žymiai pagerinti rezultatų nepavyko. Akivaizdu, kad minėtos sąlygos per griežtos. Todėl toliau buvo bandyti žemesnės virimo temperatūros tirpikliai.

Naudojant benzeną (**4.1-1 lentelė**, 2.1-2.3 bandymai) kaip tirpiklį, išbandyti A-15 ir A-200C jonitai. Abiem atvejais maždaug po 5 val. reakcijos mišinyje susidaro diPMB darinių. Tirpiklio virimo temperatūra (80,1 °C) matyt yra tam palanki. Didesnio 40% A-200C kiekio panaudojimas leido sumažinti reakcijos trukmę keturis kartus, bet dėl susidarančių diPMB darinių (maždaug po 1 val.), pagrindinių izomerų santykis pablogėjo (4,6:1). Geresnis rezultatas benzene gautas su 20% A-15 (išėiga 57%, izomerų santykis 5,4:1).

Atliekant reakciją be tirpiklių, imant glicerolio perteklių (**4.1-1 lentelė**, 3.1-3.7 bandymai), buvo tirta išėigos priklausomybė nuo temperatūros. Išėiga gerėja, nežymiai keliant temperatūrą (70-80°C) ir didinat A-15 kiekį (20-30%). Tačiau diPMB darinių susidarymas vyksta po 1,5 val. ir nepriklauso nuo paimto jonito kiekio, o aukštesnėje temperatūroje, laikui bėgant (nuo 3 val.), jų susidarymas suintensyvėja. Todėl šį kartą reakcijos temperatūra buvo keliamą siekiant pagreitinti procesą ir įvykdyti jį per trumpą laiko tarpą, nespėjant susidaryti minėtiems dariniams. Šie spėjimai iš dalies pasitvirtino: su 40% A-200C jonitu reakcija įvykdyta per 1 val., kurios bėgyje diPMB darinių spėjo susidaryti tik keli procentai; su A-15, kaip ir tikėtasi, jau po 0,5 val. reakcijos mišinyje buvo virš 30% minėtų šalutinių darinių. Jonito kiekio padidinimas 90 °C temperatūroje, vykdant reakciją trumpą laiko tarpą, leido šiek tiek pagerinti bendrą dviejų izomerų išėigą (54%), bet žymiai pablogino jų tarpusavio santykį po atskyrimo (apie 3,5:1). Taigi, geresni rezultatai gauti žemesnėse temperatūrose (70-80°C) su 30% A-15 (išėiga 30-60%, izomerų santykis apie 5:1).



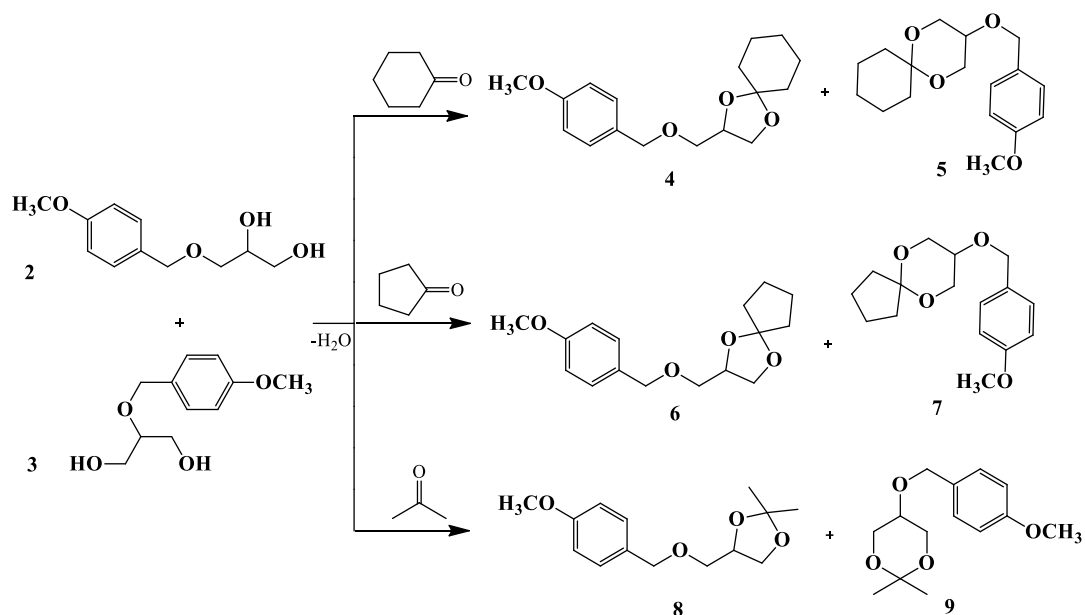
Vykiant reakciją dichlormetane (**4.1-1 lentelė**, 4.1-4.7 bandymai) virinant su A-15 ir A-200C katalizatoriais, įsitikinta, kad pirmasis jonitas reaktingesnis – su jo šešis kartus mažesniu kiekiu reakcija vyksta beveik tokiu pat greičiu kaip naudojant A-200C. Tačiau su A-15 po 7 val. susidaro diPMB dariniai, kurių laikui bėgant tik daugėja, sunaudojant tam pagrindinį produktą. Ši tendencija nepriklauso nuo naudoto reakcijai A-15 kiekio. Su A-200C diPMB darinių susidarymo nepastebėta nei su mažais, nei su didesniais jonito kiekiais. Tai svarbus pastebėjimas, kadangi izomerų atskyrimas šiuo atveju nereikalauja plovimo nuo šalutinių produktų. Geriausi rezultatai DCM pasiekti su didesniais bandytais katalizatorių kiekiais: 20% A-15 (išeiga 66%) ir 40-60% A-200C (išeiga 34-45%). Izomerų santykis visais DCM atvejais buvo geriausias (apie 7-9:1).

Iš visų tirtų sąlygų, palankesnė sintezė pirminiam PMB gliceroliui susidaryti įvykdyta su 20% A-15 katalizatoriumi, virinant DCM 10 val. Pirminio ir antrinio produkto izomerų santykis po atskyrimo 9,4:1.

#### **4.1.2 Monoblokuotų glicerolių sąveika su ketonais**

Optimizuojant glicerolio monoblokavimo PMBOH sąlygas, buvo bandyta gauti kuo didesnę produkto pirminio ir antrinio izomerų santykį. Keičiant reakcijos sąlygas nepavyko rasti tinkamų tik vieno pirminio izomero susidarymui. Todėl toliau bandyta PMB glicerolių sąveika su pasirinktais ketonais, tikintis selektyviai užblokuoti vieną iš dviejų izomerų.

Monoblokuotų PMB glicerolių sąveika su acetonu, ciklopentanonu ir cikloheksanonu iki dviejų neblokuotų hidroksigrupių surišimo į ciklą įmanoma reaguojant abiemis pradiniais izomerams. Susidaro pagrindinio – penkianario dioksolano ir šalutinio – šešianario dioksano dariniai (**4.1-3 schema**).



**4.1-3 schema.** Monoblokuotų PMB glicerolių sąveika su pasirinktais ketonais.

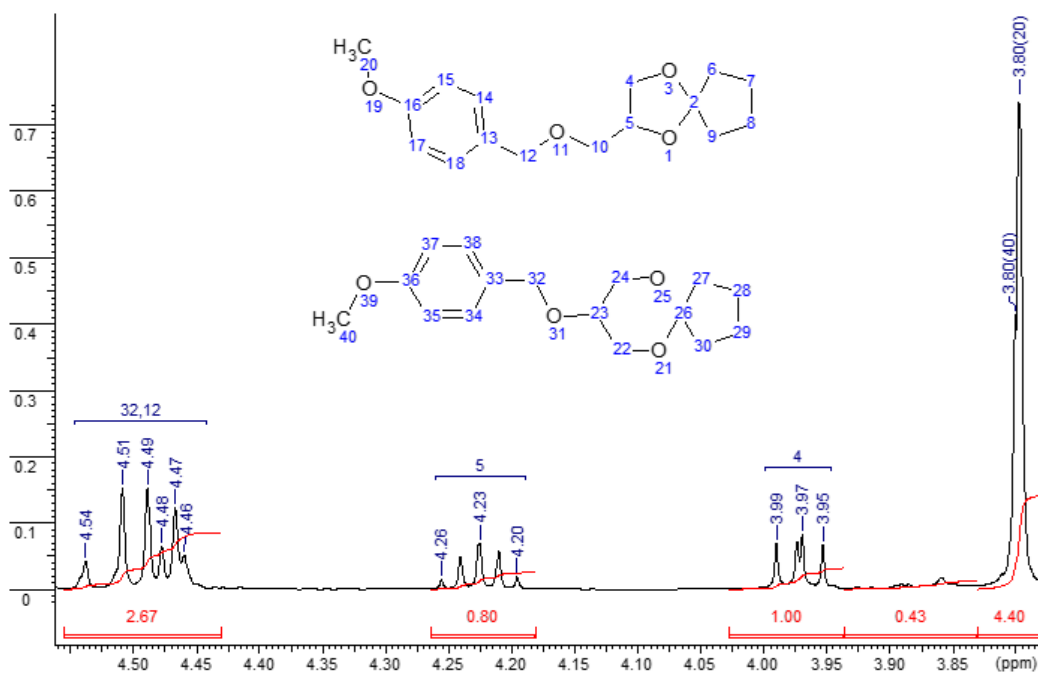
Minėtų reakcijų eiga buvo stebima DCMD metodu; mėginiai buvo imami iš reakcijos mišinio neutralizavus (TsOH) arba nufiltravus (A-15) katalizatorių bei vandens surišiklį (CuSO<sub>4</sub>), vienodai skiedžiant. Kadangi buvo planuota toliau vykdyti ciklo hidrolizės stadiją, pagal susidariusių eterių patvarumo rūgštinei hidrolizei didėjimą (ciklopentilidenų < izopropilidenų < cikloheksilidenų) [158] monoblokuotų PMB glicerolių sąveika vykdyta iš pradžių su ciklopentanonu, tada su acetonu ir galiausiai su cikloheksanonu. Sintezė pakankamu greičiu vyko jau kambario temperatūroje, todėl tirpikliu buvo pasirinktas žemos virimo temperatūros DCM.

Vykdamt reakciją su ciklopentanonu buvo išbandyti du katalizatoriai – TsOH ir A-15. Pastebėta, kad laikui bėgant TsOH katalizatorius turi polinkį skatinti diPMB darinių susidarymą, tokiu būdu mažindamas pagrindinio dioksolano produkto išeigą (**4.1-3 lentelė**, 1.1-1.3 bandymai). Reakcijoje su TsOH, panaudojus šviežiai iškaitintą CuSO<sub>4</sub> druską išsiskiriančio vandens surišimui, trukmė sumažėjo maždaug trigubai. Tomis pačiomis sąlygomis su A-15 katalizatoriumi pagrindinio produkto išeigą pavyko padvigubinti nuo 39 iki 77% (**4.1-3 lentelė**, 1.4 ir 2.1 bandymai; A-15 kiekiai nurodyti procentais nuo paimtos reakcijai I-PMBGlic masės). Reakcijoje su A-15 pavyko gauti minėtų produktų mišinį su dominuojančiu dioksolano dariniu (dioksolano išeiga 77%,

produktų santykis 59:1). Tą patį patvirtino BMR spektrinė analizė:  $^1\text{H}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ) mišinio spektre abiejų produktų signalai persikloja, tačiau PMB  $\text{CH}_3$  3,80 ir  $\text{CCH}_2\text{O}$  4,46-4,54 m.d. signalų padvigubėjimas yra pastebimas (**4.1-4 pav.**). 50% A-15 kiekis yra ribinis, nes prasideda PMB grupės atskilimas.

**4.1-3 lentelė.** PMB glicerolių sąveikos su ciklopentanonu DCM 25-27°C temperatūroje sąlygos.

H <sub>2</sub> O surišiklis	Katalizatorius	Nr.	Trukmė (val.)	Pastabos	Produktų (dioksolano/dioksano darinių) santykis po atskyrimo	Dioksolano darinio 6 išeiga (%)
-	0,2 ekv. TsOH	<b>1.1</b>	1,5	Po 1,5 val. 38% glicerolio.	-	-
2 ekv. bev. CuSO <sub>4</sub>	0,05 ekv. TsOH	<b>1.2</b>	19	Po 4 val. 4-8% diPMB darinių.	-	-
		<b>1.3</b>	6	-	-	-
		<b>1.4</b>	2	-	13:1	39
	40% A-15	<b>2.1</b>	2	-	<b>59:1</b>	<b>77</b>
	50% A-15	<b>2.2</b>	2	Po 1 val. 11% PMB skilimo darinių.	42:1	28



**4.1-4 pav.** PMB glicerolių sąveikos su ciklopentanonu mišinio  $^1\text{H}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektro dalis.

Anot Kocieński [158], analogiška triolių sąveika su acetonu priklauso nuo rūgštinės aplinkos: su  $H_2SO_4$  vyksta labai lėtai ir neselektyviai, o su  $HClO_4$  ir  $TsOH$  – žymiai didesnėmis išeigomis, susidarant apie 80-90 % pagrindiniam dioksolano dariniui ir 5-10 % šalutiniam dioksano dariniui. Atsižvelgus į tai, buvo nuspręsta išbandyti visiškai naujas sąlygas: panaudotas tirpiklis, vandens surišiklis ir jonitas. Minėta reakcija su acetonu dichlormetane su 45% A-15 kambario temperatūroje vyko lėtai (apie 60 val.). Buvo pastebėta, kad jau po 1 val. pradeda susidaryti diPMB dariniai. Laikui bėgant jų gamybai susinaudojo pagrindinis dioksolano produktas, galiausiai reakcijos mišinyje jo liko tik apie 10%. Todėl toliau buvo bandytas cikloheksanonas.

Tiriant monoblokuotų PMB glicerolių sąveiką su ciklopentanonu, geresni rezultatai gauti naudojant DCM tirpiklį, bevandenę  $CuSO_4$  druską bei A-15 jonitą. Todėl atliekant analogišką sintezę su cikloheksanonu, dėmesys buvo skirtas išeigos priklausomybei nuo jonito kiekio ir temperatūros minėtomis sąlygomis (**4.1-4 lentelė**; A-15 kiekiai nurodyti procentais nuo paimtos reakcijai I-PMBGlic masės). Pagal atliktas reakcijas galima stebėti įdomią tendenciją: su mažais A-15 kiekiais (25-30%) keliant temperatūrą (19-27 °C) išeiga mažėja (77-38%), o su didesniais jonito kiekiais (40-45%) keliant temperatūrą (19-28 °C) – didėja (63-88%); 50% A-15 kiekis yra ribinis – reakcijos mišinyje daugiausiai PMB grupės skilimo produktų. Su 40% A-15 pasiektas geriausias išeigos (88%) ir produktų santykio (219:1) atžvilgiu rezultatas – dioksano darinio susidarė tik pėdsakai. Tą patį patvirtino ir BMR spektrų analizė.

Produktas buvo išskiriamas iš reakcijos mišinio du kartus ekstrahuojant sistemose heksanas/ $H_2O$  ir benzenas/ $H_2O$ . Su vandeniu išsiplovė pradiniai nesureagavę reagentai. Šis atskyrimas buvo vykdomas produkto struktūros identifikavimui spektrine analize. Toliau vyko dioksolano žiedo hidrolizė, susidarant PMB monoblokuotam gliceroliui, kuris gerai tirpsta vandenyje. Todėl visos kitos priemaišos nesunkiai pašalinamos vėl ekstrahuojant sistemoje benzenas/ $H_2O$ . Dėl to PMBGlic sąveikos su cikloheksanonu produktas gali būti panaudotas hidrolizės stadijoje be gryninimo.

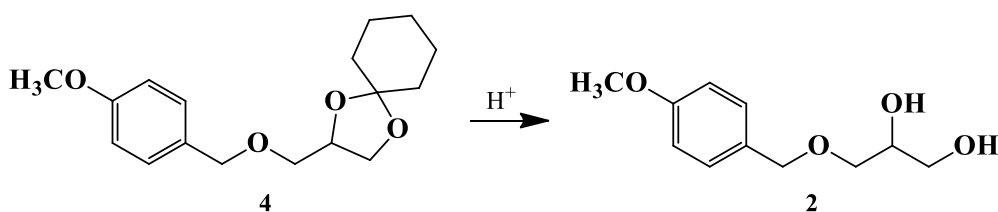
**4.1-4 lentelė.** PMB glicerolių sąveikos su cikloheksanonu DCM sąlygos.

H <sub>2</sub> O surišiklis	t (°C)	Nr.	Katalizatorius	Trukmė (val.)	Produktų (dioksolano/dioksano darinių) santykis po atskyrimo	Dioksolano darinio išeiga (%)
2 ekv. bev. CuSO <sub>4</sub>	19	<b>1</b>	25% A-15	2,5	45:1	77
	20	<b>2</b>	30% A-15	2	30:1	55
	27	<b>3</b>	30% A-15	1,5	39:1	38
	19	<b>4</b>	40% A-15	2	50:1	63
	23	<b>5</b>	45% A-15	2	37:1	66
	25	<b>6</b>	40% A-15	2	<b>219:1</b>	<b>88</b>
	28	<b>7</b>	50% A-15	2	187:1	54

Tai pasirodė palankiausias kelias monoblokuotų PMB glicerolio izomerų atskyrimui iš trijų bandytų (su ciklopentanonu, acetonu ir cikloheksanonu), todėl toliau buvo tirta tik cikloheksanono darinio hidrolizės stadija.

#### 4.1.3 Cikloheksanono darinio hidrolizė

Monoblokuoto PMB glicerolio sąveikos su cikloheksanonu produktas (**4**) po 5-10 min. visiškai suskilo su išbandytais stipriomis rūgštimis (konc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, konc. HCl, 80% AcF<sub>3</sub> bei 80% AcOH). Įsitikinta – PMB grupė neatspari stipriai rūgštinei aplinkai. Toliau dioksolano žiedo hidrolizei (**4.1-4 schema**) buvo išbandyta metanolio prisotinto HCl dujomis sistema, keičiant vandens surišiklius, reakcijos temperatūrą ir HCl koncentracijas (**4.1-5 lentelė**). Mėginiai analizei DCMD metodu buvo imami, neutralizavus rūgštį sodos tirpalu, ekstrahuojant DCM.



**4.1-4 schema.** Dioksolano žiedo rūgštinė hidrolizė.

Atliekant reakciją be druskų (**4.1-5 lentelė**, 1-2 bandymai), naudojant kaip tirpiklį ir reagentą metanolį prisotintą HCl dujomis, buvo keičiamos tirpalų koncentracija (1-5M) bei temperatūra (-5 – 19 °C). Pastebėta, kad didesnės HCl koncentracijos ir aukštesnėje temperatūroje prasideda PMB grupės atskilimas, todėl pasirinkta 2M HCl.

Toliau bandyta tirti bevandenių druskų įtaką reakcijos išeigai (**4.1-5 lentelė**, 3.1-3.9 bandymai). Buvo lyginamos redukcinių savybių druskos (sulfitai) bei surišančios vandenį druskos. Vykdamas sintezę  $-5 - +5$  °C su  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  reakcija vyksta lėtai, o su  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  – praktiškai nevyksta. Su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ir  $\text{CuSO}_4$  druskomis reakcija vyksta lėtai. Su 0,5 ekv.  $\text{CaCl}_2$  – jau pastebimu greičiu  $0 - 5^\circ\text{C}$  temperatūroje. Padidinus pastarosios druskos kiekį iki 2 ekv. pavyko gauti 94% produkto, o su 4 ekv. – sumažinti reakcijos trukmę beveik 5 kartus (išeiga 74%). Naudotų druskų vaidmuo šioje reakcijoje yra neaiškus ir reikalauja tolimesnių tyrimų.

Tokiu būdu, atskirtas pirminis monoblokuotas PMB glicerolis buvo toliau panaudotas tiolipidų sintezės pirmtako – 1,2-ditetradecilglicerolio gavimui.

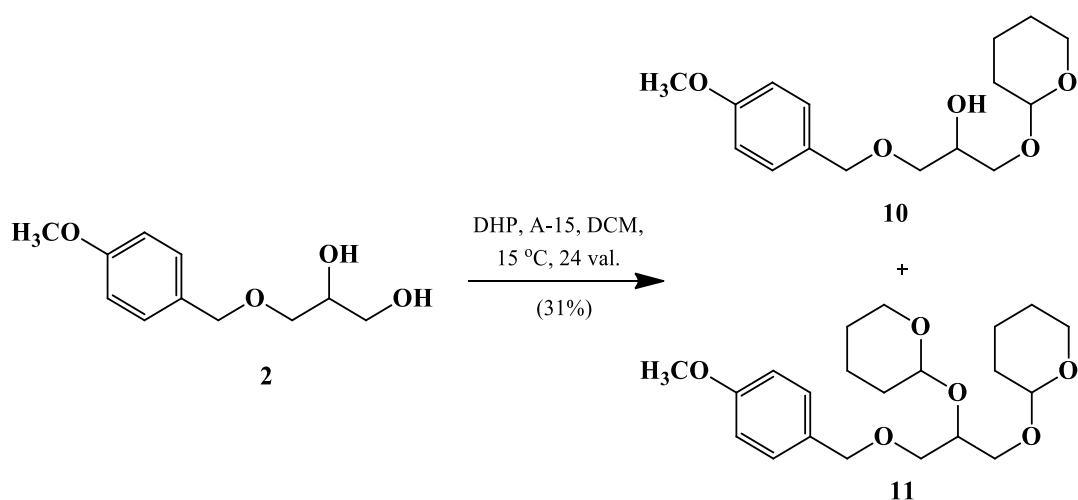
**4.1-5 lentelė.** Cikloheksanono darinio 4 hidrolizės sąlygos.

Tirpiklis	t (°C)	Nr.	Bev. druska	Trukmė (val.)	Geriausias produkto ir pradinio junginio santykis pagal DCMD	Pastabos iš paskutinių DCMD duomenų, išeiga
5M HCl metanolyje	-5 – 5	<b>1</b>	-	25	po 25 val. 0,21	Po 25 val. 9% prod.
1M HCl metanolyje	-5 – 19	<b>2</b>	-	60	po 24 val. 0,95	Po 60 val. 5% prod.
2M HCl metanolyje	-5 – 5	<b>3.1</b>	0,4 ekv. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$	115	po 50 val. 1,56	Po 115 val. 24% prod.
		<b>3.2</b>	0,6 ekv. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$	70	po 46 val. 1,67	Po 70 val. 18% prod.
		<b>3.3</b>	0,8 ekv. $\text{Na}_2\text{SO}_4$	80	po 76 val. 1,87	Po 80 val. 17% prod.
		<b>3.4</b>	1 ekv. $\text{Na}_2\text{SO}_3$	24	po 24 val. 0,0045	Reakcija praktiškai nevyksta.
		<b>3.5</b>	1 ekv. $\text{CuSO}_4$	160	po 136 val. 2,77	Po 160 val. 19% prod.
	0 – 5	<b>3.6</b>	0,5 ekv. $\text{CaCl}_2$	71	po 50 val. 2,8	Po 71 val. 23% prod.
		<b>3.7</b>	1 ekv. $\text{CaCl}_2$	270	po 51 val. 2,32	Po 270 val. 26% prod.
		<b>3.8</b>	2 ekv. $\text{CaCl}_2$	95	po 70 val. 3,35	Po 95 val. 29% prod.; <b>išeiga 94%</b>
		<b>3.9</b>	4 ekv. $\text{CaCl}_2$	20	po 20 val. 6,13	Po 20 val. 31% prod.; išeiga 74%

## 4.2 PMB glicerolio blokavimo THP ir TBS grupėmis dėsningumai

Kadangi buvo planuota susintetintą monoblokuotą PMB glicerolį toliau panaudoti tiolipidų sintezėje, nuspręsta blokuoti likusią pirminę hidroksigrupę kita blokavimo grupe. Tokiu būdu būtų galima užtikrinti sunkiau vykstančios antrinės grupės sąveiką su ilgosios grandinės mezilatu, iš pradžių gaminant monodarinį. Įvykdžius selektyvų PMB deblokavimą, toks junginys galėtų būti sėkmingai panaudotas nesimetrinių lipidų sintezėje.

Pradėjome nuo tetrahidropirano (THP) eterių gavimo (**4.2-1 schema**), blokuojant dialkoholio pirminę hidroksilo grupę DHP. THP – populiarus blokavimo grupė, atsparesnė rūgštinei hidrolizei negu PMB. Deblokavimui gali būti naudojama atskiesta acto rūgštis (4:1) 45 °C, piridinio *p*-toluensulfonatas (PPTS) metanolyje arba etanolyje 45-55 °C, jonitai metanolyje ir Luiso rūgštys kambario temperatūroje bei kiti būdai. THP eterių gavimui dažniausiai naudojami TsOH arba jonitai [158]. Todėl mūsų bandymai taip pat buvo atlikti su minėtais katalizatoriais skirtingomis sąlygomis (**4.2-1 lentelė**). Reakcija buvo stebima DCMD metodu, imant vienodos koncentracijos mėginius po mišinio neutralizavimo (TsOH) sodos tirpalu arba filtravimo (A-15, A-200C) nuo katalizatoriaus. Su TsOH katalizatoriumi (**4.2-1 lentelė**, 1.1-1.2 bandymai) 5 °C temperatūroje pirminė ir antrinė hidroksigrupės reagavo praktiškai vienu greičiu, o 19 °C temperatūroje susidarančių mono- ir diproduktų santykis jau po 10 min. atitinkamai buvo 2:1. Toliau buvo bandyti katalitiniai jonitų kiekiai (1-2% nuo PMBGlic masės) vidutinėje – 15 °C temperatūroje (**4.2-1 lentelė**, 2-3 bandymai). Reakcija vyko žymiai lėčiau. Po paros mišinyje su A-200C susidarė 2,6:1 mono- ir didarinio atitinkamai, tuo tarpu su aktyvesniu A-15 – 4,2:1. Paskutinės reakcijos mišinys buvo plautas nuo pašalinių priemaišų ekstrahuojant benzeno/H<sub>2</sub>O mišiniu. Bendra abiejų produktų išeiga – 31%.



4.2-1 schema. PMBGlic blokavimas DHP.

4.2-1 lentelė. THP eterių gavimo sąlygos.

Nr.	Reagentai			Tirpiklis	t (°C)	Trukmė (val.)	Mono- ir diproduktų santykis pagal DCMD (bendra išeiga)
	PMB-Glic	DHP	Katalizatorius				
1.1	1 ekv.	1 ekv.	0,005 ekv. TsOH	abs. DCM	5	1	1:1 po 1 val.
1.2	1 ekv.	1 ekv.	0,005 ekv. TsOH	abs. DCM	19	3	2:1 po 10 min.
2	1 ekv.	1 ekv.	1% A-200C	abs. DCM	15	24	2,6:1 po 24 val.
3	1 ekv.	1 ekv.	2% A-15	abs. DCM	15	24	4,2:1 po 24 val. (31%)

Blokavimo THP grupe rezultatai nebuvo pakankamai geri, todėl reakcija pakartota su stambesne TBS grupe, naudojant prieinamą TBSCl reagentą.

TBS eteriai – populiariausi blokuoti sililo dariniai, stabilūs silpnai bazinėje ir silpnai rūgštinėje aplinkoje, nesunkiai deblokuojami (HF kompleksais su aminais, fluoridais, PPTS metanolyje, AcOH/THF/H<sub>2</sub>O, jonitais ir kt.), todėl dažnai naudojami alkoholių blokavimui. Dažniausiai tokia sintezė vykdoma bazinių aktyvatorių, imidazolo arba DMAP poveikyje dipoliniuose aprotiniuose tirpikliuose, kaip DMF. Tokiomis sąlygomis pirminė hidroksigrupė reaguoja žymiai greičiau negu antrinė [158]. Senesniam literatūros šaltinyje [165] nurodytos šiek tiek kitokios sąlygos: TBS eterius įmanoma gauti DBU



bazinėje aplinkoje dichlormetane, acetonitrile arba benzene. Kai naudojamas benzenas bazinis reagentas iškrenta DBU·HCl pavidalu, tai palengvina pagrindinio produkto atskyrimą. Frain ir bendraautoriams [166] pavyko selektyviai užblokuoti pirminę diolio hidroksigrupę TEA/DMAP aplinkoje dichlormetane. Tuo tarpu Wilke su kitais [167] optimizavo minėtas sąlygas nenaudojant katalizatoriaus heksano ir acetonitrilo mišinyje.

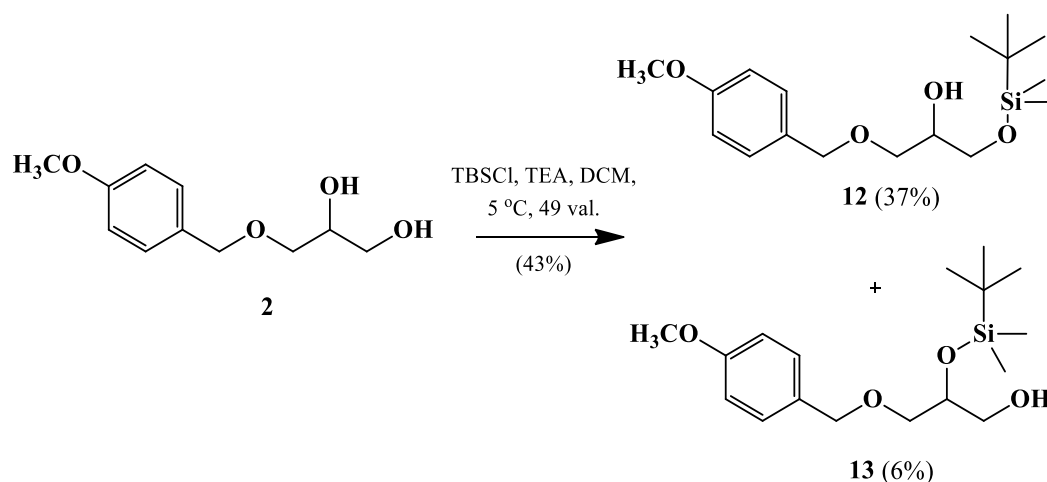
Atskyrimo privalumas (netirpauš DBU·HCl susidarymas) paskatino mus pradėti TBS eterių sintezę nuo DBU/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> metodikos (**4.2-2 lentelė**, 1 bandymas). Tačiau minėtomis sąlygomis po 0,5 val. susidarė mono- ir diproduktų mišinys (2,3:1). Kadangi 15 °C temperatūroje reagavo ir antrinė hidroksigrupė, buvo nuspręsta pereiti prie TEA, bet DMAP katalizatoriaus nenaudoti (**4.2-2 lentelė**, 2.1-2.3 bandymai).

**4.2-2 lentelė.** TBS eterių gavimo sąlygos.

Nr.	Reagentai (ekv. kiekiai)			Tirpiklis	t (°C)	Trukmė (val.)	Geriausias mono- ir diproduktų santykis pagal DCMD (monoproduktų išeiga)
	PMB-Glic	TBS-Cl	Bazė				
<b>1</b>	1	1	1,1 DBU	abs. C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	15	2	2,3:1 po 0,5 val.
<b>2.1</b>	1	1	1,1 TEA	abs. DCM	-8 iki 18	16	PMB skilimo produktai po 16 val.
<b>2.2</b>	1	2	6 TEA	abs. DCM	-8 iki 18	141	1:1 po 117 val.
<b>2.3</b>	1	2	6 TEA	abs. DCM	5	49	8,9:0,1 po 49 val. ( <b>43%</b> )

Pirmiausiai sintezė buvo vykdoma nuo -8 iki 18 °C temperatūroje, stebint produktų susidarymą DCMD metodu. Pastebėta, kad žemesnėje temperatūroje (iki 5 °C) antrinė hidroksigrupė nereaguoja, o 18 °C temperatūroje po 4 val. atsiranda diprodukto. Tęsiant reakciją, nustatyta, kad išsiskiriančio HCl surišimui buvo paimtas nepakankamas TEA kiekis – po 24 val. dėl rūgštinės aplinkos atskilo PMB grupė. Optimizuojant sąlygas, TEA kiekis buvo padvigubintas, o reakcija vykdyta laikant šaldytuve apie 141 val. Kaip ir tikėtasi, iš pradžių antrinė grupė nereagavo ir reakcija praktiškai sustojo. Todėl buvo pridėta dar 1 ekv. TBS ir 4 ekv. TEA (iš viso atitinkamai 2 ir 6). Palaiptu

temperatūra buvo pakelta iki 18 °C ir po 1 val. pradėjo gamintis diproduktas. Įsitikinome, kad antrinė grupė kambario temperatūroje yra žymiai aktyvesnė. Trečią kartą reakcija buvo sėkmingai atlikta išlaikant mišinį kelias dienas šaldytuve. Pavyko išvengti diprodukto susidarymo, nes antrinė grupė reagavo lėtai ir reakcijos mišinyje jos priemaišinio monoproducto susidarė apie 6% – tai buvo užfiksuota DCMD metodu. Bendra dviejų monoproductų išeiga po atskyrimo – 43% (4.2.2 schema).

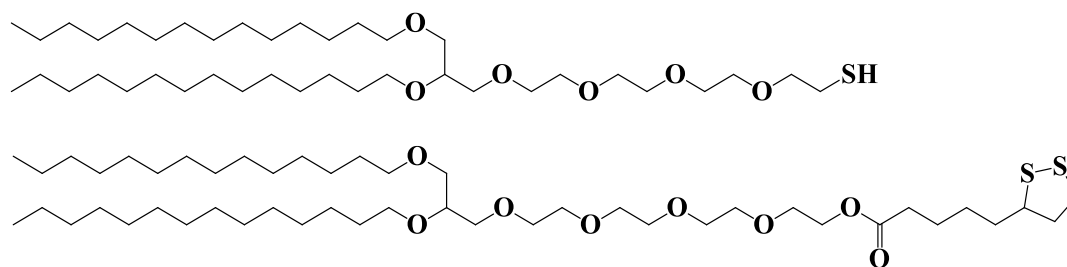


4.2-2 schema. PMBGlic blokavimas TBSCl.

Atlikti blokavimo TBS ir THP grupėmis tyrimai yra aktualūs ir bus ateityje pritaikyti daugiafunkcinių darinių, turinčių tris skirtingus pakaitus, sintezėje.

### 4.3 Tiolipidų sintezė

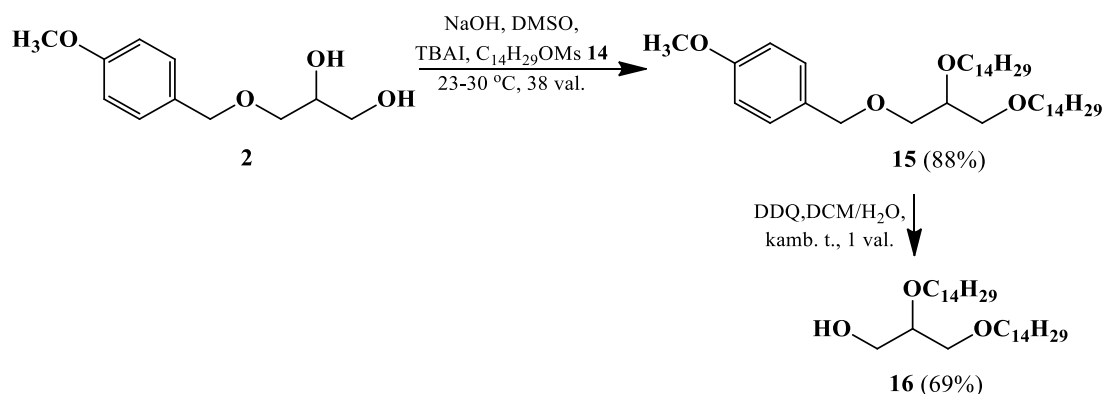
Atsižvelgiant į tiolipidų sintezės literatūrinę apžvalgą, buvo pasirinkta sintetinti tos pačios glicerolio pagrindu struktūros, skirtingų rišančiųjų grupių tiolipidus – tiolį ir ciklinį disulfidą (4.3-1 schema).



4.3-1 schema. 1,2-Ditetradecilglicerolio OEG4 tiolio ir ciklinio disulfido struktūros.

Abu junginiai gauti aukštomis išeigomis (79 ir 93%) pagal naujai sukurtą sintezės planą, naudojant nebrangius prieinamus reagentus. Buvo išvengta tiolinės grupės blokavimo stadijos, todėl sintezės kelias, palyginus su kitais autoriais, sutrumpėjo. Dar vienas privalumas – nesudėtingas junginių atskyrimas be kolonėlinės chromatografijos (išskyrus izotiuronio druską), taupant laiką.

Sintezės pirmtakas – 1,2-ditetradecilglicerolis buvo susintetintas iš pirminio PMB monoblokuoto glicerolio (**4.3-2 schema**). Iš pradžių įvykdyta jo sąveika su tridecilmetsulfonatu ( $C_{14}H_{29}OMs$ ), o vėliau PMB grupė deblokuota DDQ reagentu DCM ir  $H_2O$  mišinyje (10:1).



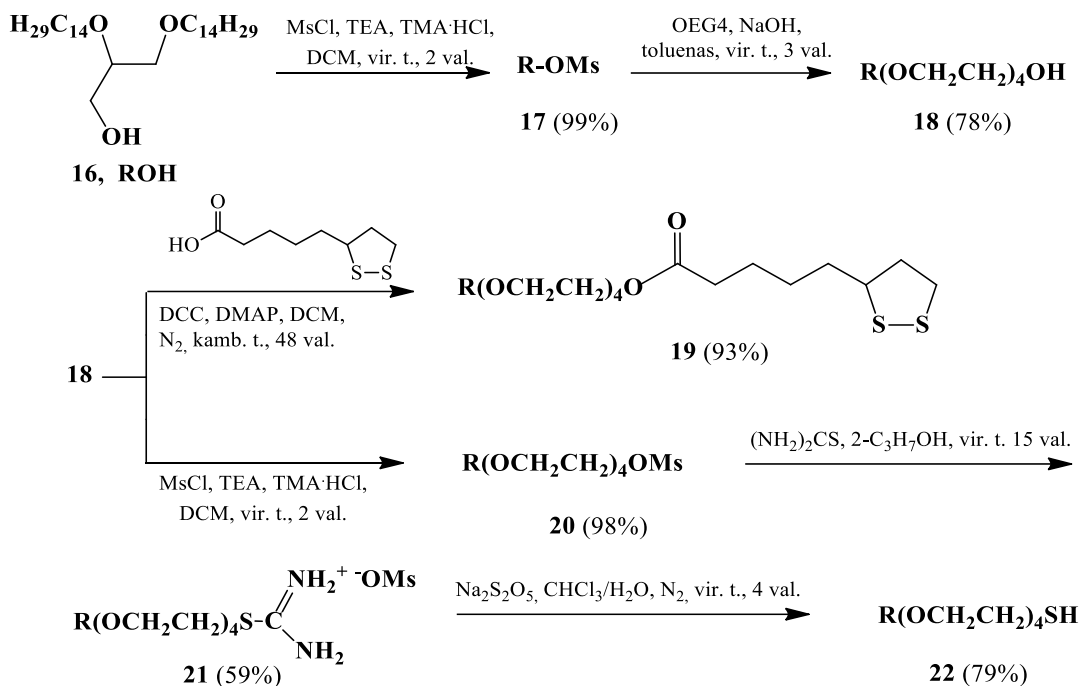
**4.3-2 schema.** 1,2-ditetradecilglicerolio sintezė iš I-PMBGlic izomero.

Pirmoji stadija buvo atliekama pagal Faragher [122] metodiką, tinkamą fitanilo lipidų sintezei. Analogiškai bandyta DMSO/šarmas sistema (**4.3-1 lentelė**, 1.1-1.4 bandymai). Buvo pastebėta, kad 40-50 °C temperatūroje ilgėjant reakcijos trukmei suintensyvėja  $C_{14}H_{29}OMs$  hidrolizė ir reakcija sulėtėja. Sumažinus temperatūrą ir pritaikius TBAI katalizatorių pavyko sutrumpinti laiką ir žymiai padidinti produkto išeigą (nuo 29 iki 88%). Šiuo atveju TBAI buvo reikalingas ne tik kaip tarpfazinis katalizatorius, bet ir mezilato jono pakeitimui reaktingesniu jodidu. Sintezė kartota virinant toluene (**4.3-1 lentelė**, 2.1-2.4 bandymai). Kaip ir tikėtasi, reakcija vyko lėtai, hidrolizuojantis  $C_{14}H_{29}OMs$ , todėl laikui bėgant visai sustodavo. Tik su 0,1 ekv. benziltriethylamonio chlorido (TEBA) katalizatoriumi, po 46 val. virinimo toluene pavyko išskirti 28% produkto. Deja, minėto rezultato šioje sistemoje pagerinti nepavyko. Toliau produktas sėkmingai deblokuotas (69%) DDQ.

**4.3-1 lentelė.** I-PMBGlic sąveikos su C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>OMs sąlygos.

Nr.	Reagentai (ekv. kiekiai)				Tirpiklis	t (°C)	Trukmė (val.)	Išėja (%); pastabos
	PMB-Glic	C <sub>14</sub> H <sub>29</sub> OMs	Bazė	Katalizatorius				
1.1	1	2,2	4 KOH	-	abs. DMSO	40	107	29
1.2	1	3	5 KOH	-	abs. DMSO	45-50	48	12
1.3	1	2,5	5 NaOH	0,25 TBAI	abs. DMSO	18-30	47	66
1.4	1	2,5	5 NaOH	0,25 TBAI	abs. DMSO	23-30	38	<b>88</b>
2.1	1	2,5	5 NaOH	-	abs. toluenas	110	4	Produkto pėdsakai su pradiniais junginiais.
2.2	1	2,5	5 NaOH	2 TEBA	abs. toluenas	110	10	
2.3	1	2,2	2,2 KOH	0,5 TEBA	abs. toluenas	110	80	Mišinyje produktas su C <sub>14</sub> H <sub>29</sub> OMs ir C <sub>14</sub> H <sub>29</sub> OH.
2.4	1	2,2	2,2 KOH	0,1 TEBA	abs. toluenas	110	46	28

Tiolipidų sintezės kelias prasidėjo nuo 1,2-ditetradecilglicerolio mezilinimo stadijos (**4.3-3 schema**). Bazinėje tretinių aminų aplinkoje buvo pagamintas mezilatas **17**. Metansulfonilchlorido (MsCl) DCM tirpalas buvo lašinamas į pradinio junginio ir tretinių aminų mišinį žemoje temperatūroje (0 – 5 °C). Po sulašinimo reakcijos mišinys buvo maišomas 0,5 val. ledų vonioje, 0,5 val. kambario ir vėliau kelias valandas – virimo temperatūroje. Optimalių sąlygų beieškant (**4.3-2 lentelė**), nustatyta, kad reakciją ypač veikia drėgmė, todėl sintezė buvo vykdoma absoliučiojoje aplinkoje. Išėja nuo to pagerėjo net 30% (nuo 69 iki 99%). Tretinių aminų mezilintų darinių nesureagavę likučiai buvo nesunkiai pašalinti plaunant vandeniu.

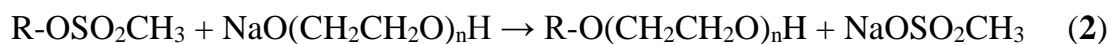
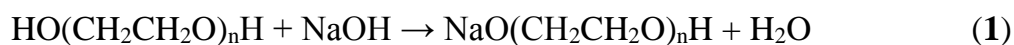


4.3-3 schema. Tiolipidų sintezė.

4.3-2 lentelė. Mezilinimo reakcijos tyrimas – 17 junginio sintezės sąlygos.

Nr.	Reagentai (ekv. kiekiai)				Tirpiklis	t (°C)	Trukmė (val.)	Išėiga (%)
	ROH	TEA	TMA·HCl	MsCl				
1	1	1,5	0,1	1,5	DCM	25	1	69
2	1	1,5	0,1	1,5	DCM	25	2	86
3	1	2	0,1	1,5	abs. DCM	25	5	51
4	1	2	0,2	2	abs. DCM	35-37	1	95
5	1	2	0,2	2	abs. DCM	40-42	2	99

Sintetinant OEG pirmtaką (18), OEG buvo deprotonizuotas natrio šarmu ir veikiamas 1,2-ditetradecilglicerolio mezilatu 17:



R – 1,2-ditetradecilglicerolis; n = 3 - 5.

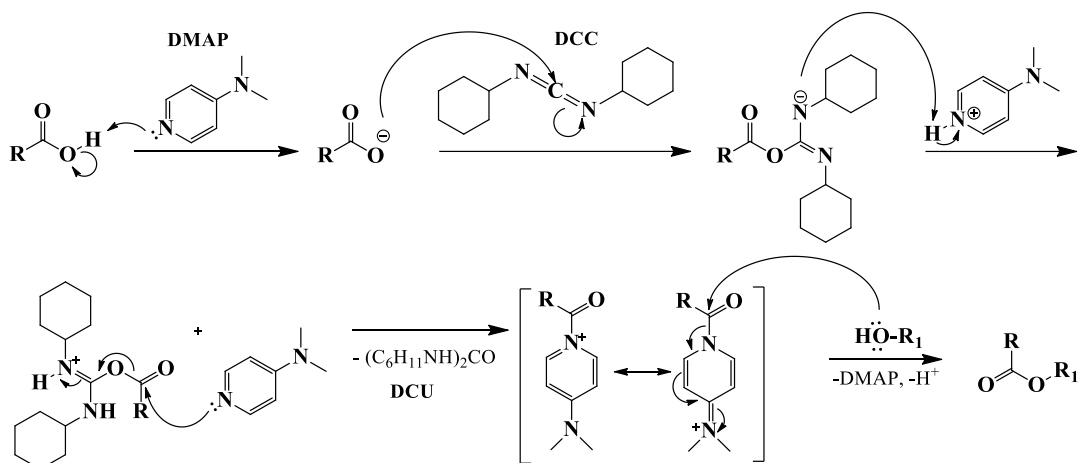
Galima buvo pasirinkti natrij arba natrio hidridą, bet alkoholiato susidarymą lengviau stebėti renkant išsiskiriantį vandenį Dino-Starko rinktuvu. Be to, tokiu būdu galima kontroliuoti reakcijos mišinio drėgmę ir išvengti pradinio 1,2-ditetradecilglicerolio mezilato hidrolizės. Taip pat buvo svarbu, kad pasigamintų OEG mononatrio druska, o ne diproduktas, nes, tokiu atveju, antroje reakcijoje atsirastų galimybė jungtis dviem molekūlėms mezilato iš abiejų dinatrio druskos

pusių. Norint to išvengti buvo imamas didelis OEG perteklius. Reakcija kartota kelis kartus abs. benzene ir toluene (**4.3-3 lentelė**). Pastebėta, kad nuo tirpiklio priklauso sąveikos greitis ir išeiga. Virinant toluene (vir. t. 111 °C) produktas gautas po 3 val. su 78% išeiga. Tomis pačiomis sąlygomis benzene (vir. t. 80 °C) susidarė 68% produkto ir tik per trigubai ilgesnį laiką, išeigą pavyko padidinti iki 83%. Šios reakcijos išeigą pavyko pagerinti iki 85% prailginant trukmę toluene. Visais atvejais, sintezė buvo vykdoma stebint pluonasluoksne chromatografija kol visiškai sureaguoja pradinis mezilatas, kad galutinį produktą galima būtų atskirti ekstrakcijos metodu.

**4.3-3 lentelė.** Mezilato **17** su OEG sąveikos tyrimas – **18** junginio sintezės sąlygos.

Nr.	Reagentai (ekv. kiekiai)			Tirpiklis	t (°C)	Trukmė (val.)	Išeiga (%)
	ROMs	NaOH	OEG				
<b>1</b>	1	2	5 OEG4	abs. toluenas	111	3	78
<b>2</b>	0,5	2	5 OEG4	abs. toluenas	111	4	41
<b>3</b>	1	3	7 OEG3	abs. toluenas	111	5	85
<b>4</b>	1	2	5 OEG5	abs. benzenas	80	3	68
<b>5</b>	1	2	5 OEG4	abs. benzenas	80	9	83

Ciklinio disulfido **19** sintezei, junginys **18** buvo veikiamas aktyvuota DCC lipoine rūgštimi. Reakcija sėkmingai įvykdyta azoto aplinkoje, kambario temperatūroje (išeiga 93%). Tai Steglich esterifikacija, DCC naudojant kaip jungimosi agentą, o DMAP – kaip katalizatorių. Iš tikrųjų, tai senesnio amidų formavimo EDC/HOBt metodo adaptacija. Pagal esterifikavimo mechanizmą (**4.3-4 schema**) šios lėtos reakcijos eigoje susidaro tarpinis kompleksas, nuo kurio atskilus dicikloheksilurėjai (DCU) gaunamas galutinis produktas [168]. Mūsų atveju produktas buvo žymiai tirpesnis dichlormetane, todėl DCU pavyko nufiltruoti ir papildomo gryninimo neprireikė.



4.3-4 schema. Steglich esterifikacijos mechanizmas [168].

Kita tiolipidų sintezės kryptis buvo vykdoma sintetinant tiolį **22**. Tam panaudota mezilizotiuronio druska **21**, kurios sintezei buvo išbandyti du alkoholiai – *n*-butanolis ir 2-propanolis (4.3-4 lentelė). Tikėtasi, kad aukštesnės virimo temperatūros *n*-butanolis (118 °C) leis gauti druską per žymiai trumpesnį laiką. Tačiau su juo pavyko gauti produkto ir pradinių junginių mišinį, kuriame produktas sudarė apie ketvirtadalį. Geriau reakcija vyko virinant absoliučiam 2-propanolyje (82 °C), nors tai užėmė 15 val. Neabsoliučiuose minėtuose alkoholiuose sintezė praktiškai nevyko. Galutinė mezilizotiuronio druska buvo išgryninta kolonėlinės chromatografijos metodu su 59% išeiga. Ją galima neišskiriant hidrolizuoti iki atitinkamo tiolio. Mūsų sintezėje minėta druska buvo išskirta struktūros patvirtinimui spektroskopiniais metodais. Toliau buvo pasirinkta švelni jos hidrolizė Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> inertinėje azoto aplinkoje. Tai pasirodė efektyvus (79%) tiolio gavimo būdas, leidžiantis išvengti disulfidų susidarymo. Tiolis nuo neorganikos buvo plaunamas vandeniu.

4.3-4 lentelė. Izotiuronio druskos (**21**) sintezės sąlygos.

Nr.	Reagentai (ekv. kiekiai)		Tirpiklis	t (°C)	Trukmė (val.)	Išeiga (%)
	R-OEG4-Ms	(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CS				
1.1	1	1,2	<i>n</i> -butanolis	118	5,5	Pradiniai junginiai
1.2	1	1,2	abs. <i>n</i> -butanolis	118	3	Produkto ir pradinių junginių mišinys
2.1	1	1-1,2	2-propanolis	82	12-15	
2.2	1	1,5	abs. 2-propanolis	82	15	<b>59</b>

Visų susintetintų lipidinių junginių struktūra buvo patvirtinta spektroskopiniais metodais.

Susintetintas tiolis **22** savaime oksidavosi laikant šaldiklyje (-12 °C) maždaug per dvi savaites. Tuo tarpu ciklinis disulfidas **19** buvo laikomas tomis pačiomis sąlygomis kelis mėnesius be jokių pokyčių.

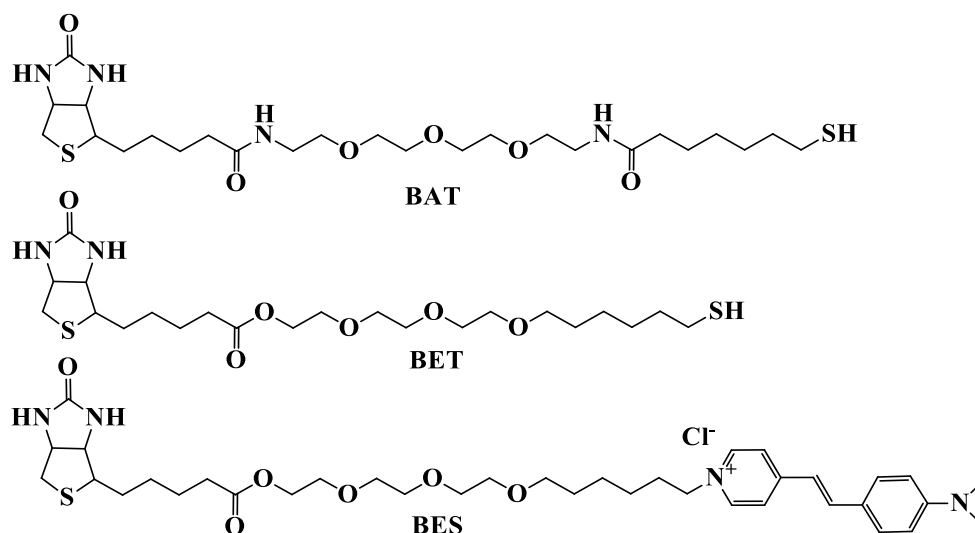
Vilniaus universiteto Biochemijos instituto Bioelektrochemijos ir biospektroskopijos skyriuje abu susintetinti tiolipidai (**19** ir **22**) buvo išbandyti tBLM formavimui. Iš pradžių skiedžiant merkaptoetanoliu pagamintas SAM, kuris inkubuotas 1,2-dioleil-*sn*-glicero-3-fosfocholinu (DOPC) iš metanolio, keičiant jį fosfatinu buferiu. Tokiu būdu sėkmingai suformuota tBLM panaudota tolimesniems modelinių dvisluoksnių savybių tyrimams.

#### **4.4 Biotino darinių sintezė**

Tiolipidų sintezės strategija leido analogiškai sintetinti biotino daugiafunkcinius junginius. Buvo suplanuota gauti dviejų tipo biotininius darinius – inkarinį tiolį ir fluorescuojantį stilbazolio junginį. Pagrindinis jų pritaikymas – tBLM formavimas ir baltymų žymėjimas, paremtas bioaktyvia biotino/glikoproteino sąveika. Stilbazolio žymė buvo pasirinkta dėl specifinio jautrumo modeliniams dvisluoksniams, siekiant tirti baltymų sąveika artimoje tBLM aplinkoje. Be to, stilbazolio dariniai dalyvauja elektronų pernašos procese, ir ši savybė yra patraukli elektrooptinių įrenginių gamybai [169].

Kaip jau buvo minėta, populiariausi biotino dariniai – BAT, savo struktūroje turi amidinius arba peptidinius ryšius, neigiamai veikiančius tBLM formavimą bei tam tikras jos savybes. Mūsų susintetinti galutiniai produktai – trietilenoksiheksiltiolbiotino (BET) ir trietilenoksiheksildimetilaminostilbazolio (BES) daugiafunkciniai esteriai, kurių struktūroje inkaras ir žymė yra atskirti neutraliu eteriniu ryšiu (**4.4-1 schema**). Įterpta heksilrietilenoksidinė grandinė suteikia lankstumo ir užtikrina tinkamą kompleksą su streptavidinu išsidėstymą bei atsparumą nespecifinei baltymų adsorbcijai metalo paviršiuje.

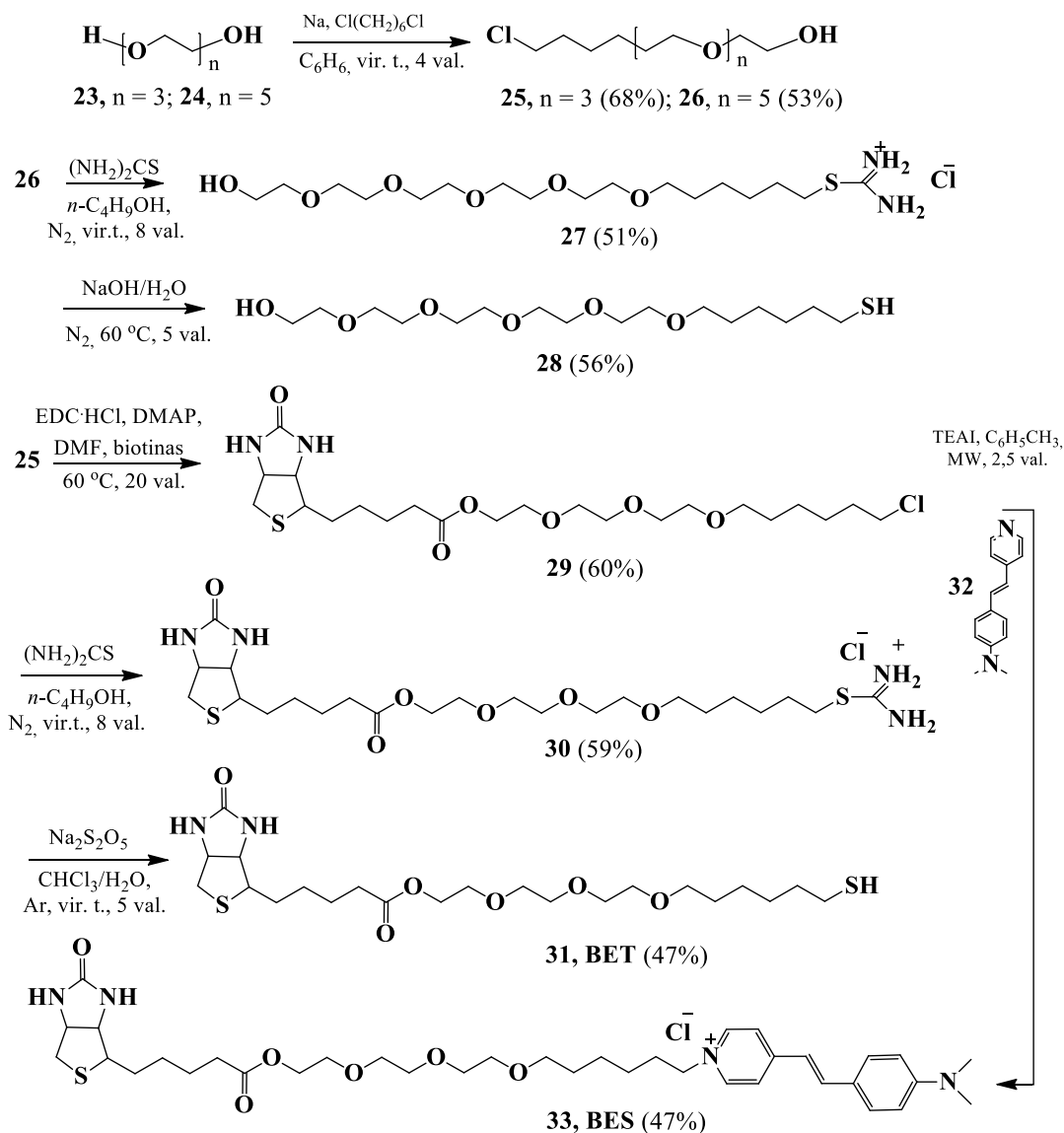




**4.4-1 schema.** BAT ir sintetintų BET ir BES struktūros.

Biotino darinių pirmtakas – chlorheksiltriethylenglikolis (**25**) buvo susintetintas deprotonizuojant OEG3 alkoholį natriu, po to veikiant 1,6-dichlorheksanu benzene (**4.4-2 schema**). Analogiškai susintetintas chlorheksilpentaethylenglikolis (**26**) buvo panaudotas tiolio **28** gavimui, kuris reikalingas kaip skiediklis SAM tyrimui SPR elipsometrijos metodu. Tam virinant *n*-butanolyje buvo gauta izotiuronio druska **27**, kuri sėkmingai (51%) išskirta plaunant acetonitrilu. Jos hidrolizė įvykdyta natrio šarmo tirpale argono atmosferoje, 60°C temperatūroje per 5 valandas su 56% išeiga.

Junginio **25** funkcionalizavimas aktyvuotu EDC·HCl/DMAP biotinu leido gauti perspektyvų halogenidą **29**, sėkmingai panaudotą dviejų biotininių esterių (BET ir BES) sintezei. Susintetinta izotiuronio druska **30** sėkmingai (59%) išskirta iš metanolio, acetono ir eterio mišinio. Toliau jos hidrolizei, dėl esterinių ryšių buvimo, panaudotas švelnus reagentas – Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, ir tiolis **31** gautas vidutine išeiga (47%). Stilbazolio druską **33** iš pradžių bandyta gauti virinant toluene, bet savaitę trunkanti sintezė buvo nutraukta, susidarius tik produkto pėdsakams. Tuomet reakcija atlikta panaudojus tetraetilamonio jodido (TEAI) katalizatorių MW sąlygomis, o produktas išgrynintas koloneline chromatografija vidutine išeiga (47%).



**4.4-2 schema. Biotininių darinių sintezė.**

Visų susintintų biotino darinių struktūra buvo patvirtinta spektroskopiniais metodais.

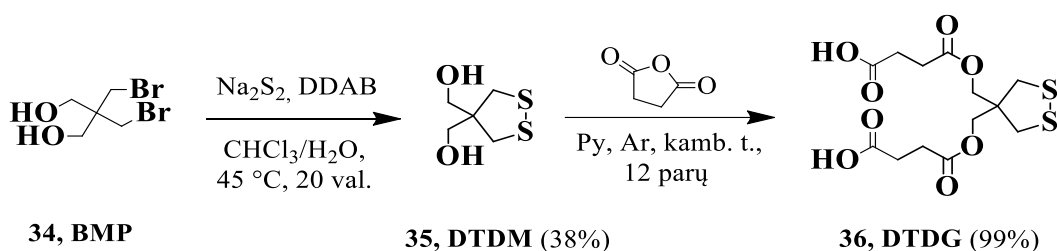
Vilniaus universiteto Biochemijos instituto Bioelektrochemijos ir biospektroskopijos skyriuje susintetintas daugiafunkcinis tiolis **31** kartu su inkariniu junginiu **28** (5:95 0,2 mM etanolio tirpalas) buvo panaudoti SAM formavimui ant aukso. Paviršius buvo inkubuotas streptavidinu iš vandeninio tirpalo (1  $\mu\text{M}$ ) ir SPR elipsometrijos metodu užfiksuotas sluoksnio storio pasikeitimas, atitinkantis biotino/streptavidino sąveiką monosluoksnyje. Ten pat buvo atlikti ir fluorescenciniai matavimai. Atlikus membranų dializę streptavidino (15  $\mu\text{M}$ ) ir stilbazolio darinio **33** (200  $\mu\text{M}$ ) vandeniniu tirpalu,

buvo įrodytas tetramerinio kompleksų susidarymas su streptavidinu, stebint fluorescenciją.

#### 4.5 1,2-Ditiolano darinių sintezė ir Ramano spektrų analizė

SAM formavimui skiedikliais dažniausiai naudojami trumpos grandinės sotieji merkapt alkoholiai. Populiarus merkapt oetanolis linkęs greitai oksiduotis, o tai trukdo tvarkingam SAM bei tBLM formavimui. Todėl buvo suplanuota sintetinti stabilūs cikliniai disulfidus, kuriuos galima būtų naudoti kaip skiediklius SAM formavimui ir kaip tBLM rišiklių pirmtakus.

Ciklinius disulfidus įmanoma gauti iš bistiocionatų ir halogenidų dažniausiai tarpfazinės katalizės sąlygomis [170-172]. Inkarinis junginys **35** ((1,2-ditiolan-4,4-diil)dimetanolis – DTDM) buvo susintetintas iš pigių 2,2-bis(brommetil)-1,3-propandiolio (BMP) ir natrio disulfido su di-*n*-decildimetilamonio bromido (DDAB) katalizatoriumi 38% išeiga (**4.5-1 schema**). Toliau įvykdyta jo sąveika su gintaro rūgšties anhidrido pertekliumi sausame piridine kambario temperatūroje, sėkmingai susidarant dariniui **36** (99%). Abu gauti inkariniai junginiai **35** ir **36** pasižymėjo ypatingu stabilumu, laikant juos kambario aplinkoje porą metų. Toliau darinys **36** buvo panaudotas SAM formavimui kaip skiediklis ir daugiafunkcinių cholesterolio ciklinių disulfidų sintezėje.

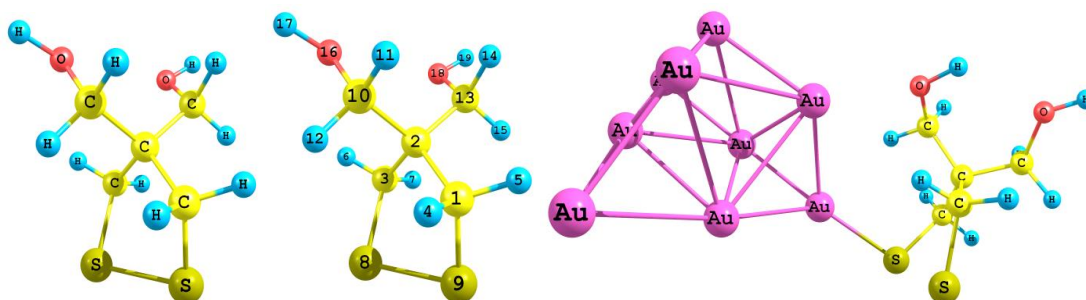


**4.5-1 schema.** Inkarinių DTDM ir DTDG junginių sintezė.

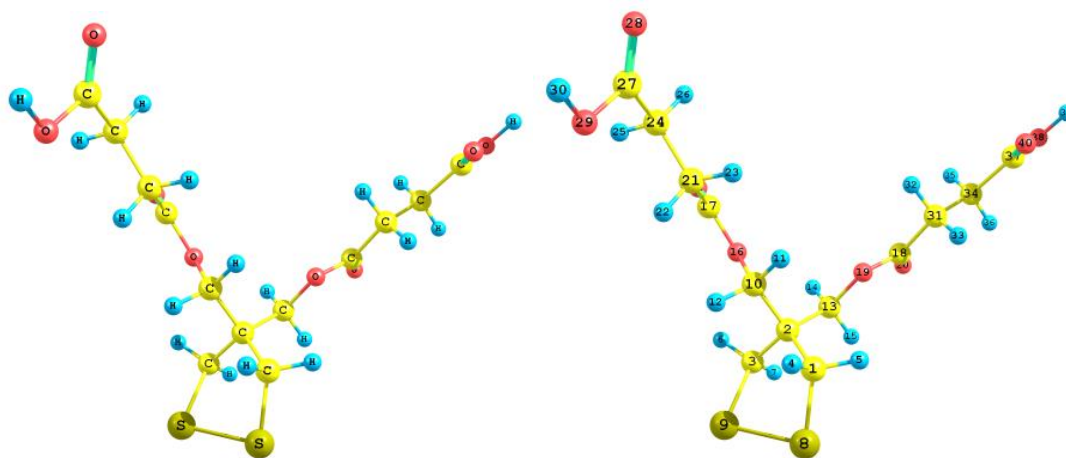
Susintetintų junginių struktūra buvo patvirtinta BMR, IR, MS spektroskopijos metodais. Taip pat užrašyti abiejų inkarinių junginių Ramano sklaidos spektrai. Naudojant Gaussian 03W ir 09 programas, atlikti atitinkami kvantų cheminiai skaičiavimai. Skaičiavimų eiga, junginių struktūros bei skaičiuoti spektrai buvo vizualizuoti ChemCraft programa. Struktūros (**4.5-1** ir

**4.5-2 pav.)** optimizuotos DFT B3LYP ir PBEPBE metodais (smulkiau aprašyta metodikose).

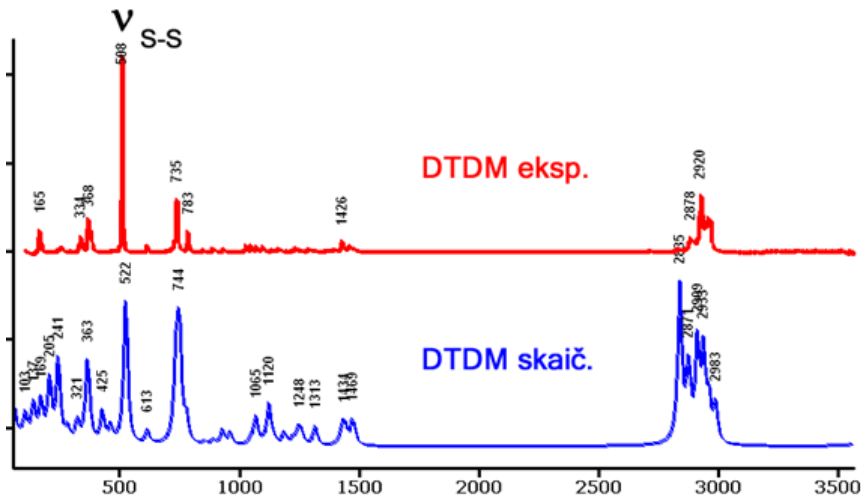
DTDM atveju buvo rašyti kristalų ir DTDM ant aukso paviršiaus Ramano spektrai. Jų palyginamoji analizė su skaičiuotais spektrais ir potencinės energijos pasiskirstymo (angl. *Potencial Energy Distribution* – PED) analizė leido tiksliai priskirti virpesių juostas (**4.5-1 lentelė**). Eksperimentiniai Ramano spektrai rodo (**4.5-3 ir 4.5-4 pav.**), kad 1,2-ditolano žiedas adsorbuojasi ant aukso paviršiaus skylant disulfidiniam ryšiui ( $508\text{ cm}^{-1}$ ) ir susidarant Au-S ryšiui ( $255\text{ cm}^{-1}$ ). DTDG atveju, disulfidinė grupė buvo redukuota tributilfosfinu ( $\text{PBU}_3$ ) iki tiolinės; užrašyti Ramano spektrai (**4.5-5 pav.**) leido akivaizdžiai stebėti tiolinio ryšio ( $2581\text{ cm}^{-1}$ ) atsiradimą ir disulfidinio ( $511\text{ cm}^{-1}$ ) – išnykimą. Atlikti kvantų cheminiai skaičiavimai buvo analogiškai panaudoti DTDG struktūros optimizavimui ir virpesių juostų priskyrimui (**4.5-2 lentelė**).



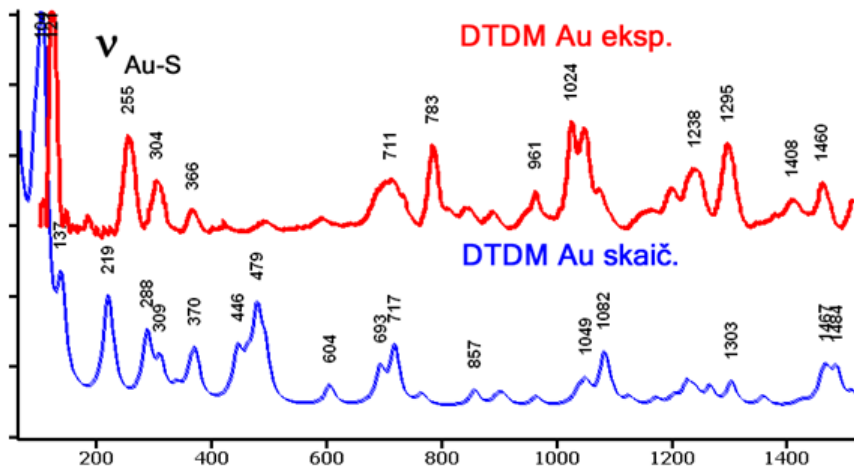
**4.5-1 pav.** Sumodeliuotų DTDM ir DTDM ant Au paviršiaus molekulių struktūros.



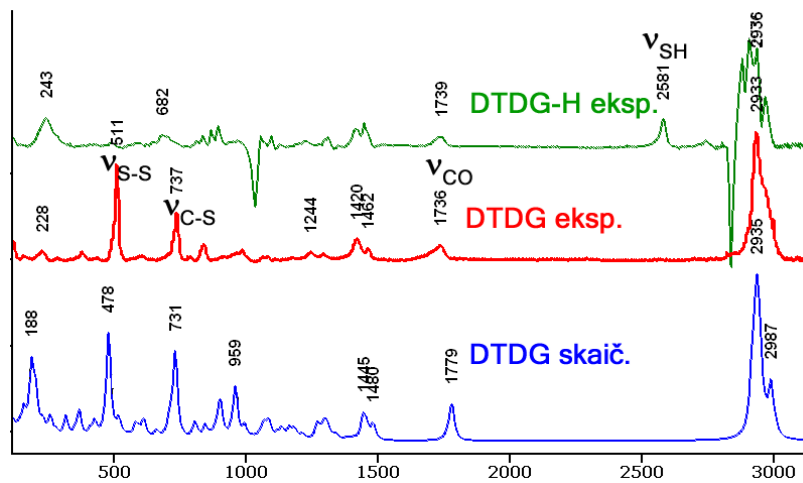
**4.5-2 pav.** Sumodeliuota DTDG struktūra.



4.5-3 pav. DTDM kristalų eksperimentinis (raudonas) ir DTDM sumodeliuotas (mėlynas) Ramano spektrai.



4.5-4 pav. DTM ant Au paviršiaus eksperimentinis (raudonas) ir sumodeliuotas (mėlynas) SERS spektrai.



4.5-5 pav. Eksperimentiniai redukuoto (žalias) ir neredukuoto (raudonas) DTDG bei jo sumodeliuotas (mėlynas) Ramano spektrai.

4.5-1 lentelė. DTDM virpesinių juostų priskyrimas.

Virpesys (cm <sup>-1</sup> ) eksp. sp.	Virpesys (cm <sup>-1</sup> ) skaič. sp.	Normuotas virpesys (cm <sup>-1</sup> ) skaič. sp.	Virpesio atomų numeriai (3.5.1 pav.)	Priskyrimas %
368	363	363	3-8-9	δs (CSS) 58
374	370	370	1-2-10	δs (CCC) 49
-	427	426	2-13-18; 3-2-13	δas (CCO) 15; δs(CCC) 23
-	461	461	10-1-3-2	γoop (CCCC) 22
508	525	524	8-9	Vs (SS) 95
611	618	615	1-2, 8-3, 9-1; 1-2-3, 2-10-16	Vas (CC ir SC) 30; Vs (CCC) 19
735	738	733	8-3, 9-1, 1-2	Vs (SC ir CC) 74
735	753	748	9-1, 2-3; 1-2-3	Vs (SC ir CC) 60; δs (CCC) 17
783	783	778	8-3, 2-3, 2-13, 2-10	Vs (SC ir CC) 67
845	860	853	2-13, 2-10; 4-1-5, 6-3-7	Vas (CC) 21; δas (HCH) 54
884	898	889	4-1-5, 6-3-7	δas (HCH) 52
894	937	928	1-2, 8-3, 9-13; 13-2-18-14	Vs (SC ir CC) 15; γoop (CCOH) 21
932	970	959	11-10-12, 14-13-15	δas (HCH) 23
1024	1059	1045	18-13, 16-10; 1-2, 2-3	Vas (OC) 21; Vs (CC) 30
1046	1081	1067	4-1-5, 6-3-7; 6-10, 13-18	δas (HCH) 19; Vas (CO) 13
1068	1113	1098	16-10, 18-13	Vas (OC) 68
1093	1137	1121	18-13, 16-10	Vs (OC) 58
1162	1158	1141	6-3-2, 4-1-9; 4-1-5, 6-3-7	δs (HCC ir HCS) 16; δas (HCH) 19
-	1199	1180	19-18-13	δs (HOC) 14
-	1206	1188	6-3-2	δs (HCC) 40
1230	1241	1221	17-16-10; 6-3-7, 4-1-5	δas (HOC) 27; δas (HCH) 21
-	1264	1243	19-18-13; 14-13-2, 11-10-2; 12-10-2-1	δas (HOC) 22; δas (HCC) 31; τ (HCCC) 21
-	1274	1253	17-16-10; 14-13-2, 11-10-12; 15-13-2-1	δas (HOC) 19; δs (HCC) 16; τ (HCCC) 21
-	1280	1259	4-1-9	δs (HCS) 39
1286	1338	1314	4-1-5, 14-13-15, 11-10-12	δas (HCH) 54
1422	1440	1411	14-13-15, 11-10-12	δas (HCH) 44
1426	1456	1427	4-1-5; 11-10-12, 14-13-15	δas (HCH) 19; δs (HCH) 18
1456	1458	1429	6-3-7	δs (HCH) 52
1456	1469	1439	4-1-5	δs (HCH) 51
-	1500	1469	14-13-15, 11-10-12	δs (HCH) 71
-	1511	1479	11-10-12, 14-13-15	δas (HCH) 61

2878	2980	2832	10-11, 10-12, 13-14, 13-15	$V_s$ (CH) 96
2878	2985	2836	10-11, 10-12, 13-14, 13-15	$V_s$ (CH) 96
2878	3021	2869	13-14, 13-15	$V_{as}$ (CH) 84
2878	3027	2874	10-11, 10-12, 13-14, 13-15	$V_{as}$ (CH) 95
2920	3067	2910	1-4, 1-5	$V_s$ (CH) 94
2937	3095	2934	3-6, 3-7	$V_s$ (CH) 99
2953	3121	2957	1-4, 1-5	$V_{as}$ (CH) 99
2961	3153	2986	3-6, 3-7	$V_s$ (CH) 99
-	3899	3637	16-17	$V_s$ (OH) 100
-	3902	3639	18-19	$V_s$ (OH) 100

Santrumpos:  $V_s$  – simetriniai valentiniai virpesiai,  $V_{as}$  – asimetriniai valentiniai virpesiai,  $\delta_s$  – simetriniai deformaciniai virpesiai,  $\delta_{as}$  – asimetriniai deformaciniai virpesiai,  $\tau$  – torsioniniai virpesiai,  $\gamma_{oop}$  – neplokštuminiai deformaciniai virpesiai (angl. *out of plane*).

4.5-2 lentelė. DTDG virpesinių juostų priskyrimas.

Virpesys (cm <sup>-1</sup> ) eksp. sp.	Virpesys (cm <sup>-1</sup> ) skaič. sp.	Normuotas virpesys (cm <sup>-1</sup> ) skaič. sp.	Virpesio atomų numeriai (3.5.5 pav.)	Priskyrimas %
-	349	349	3-2-10, 10-2-13	$\delta_{as}$ (CCC) 53
380	367	367	1-8-9	$\delta_s$ (CSS) 62
-	407	407	34-37-38	$\delta_s$ (CCO) 22
-	425	425	24-27-29	$\delta_s$ (CCO) 44
-	476	476	8-9	$V_{as}$ (SS) 35
511	478	478	8-9	$V_s$ (SS) 59
-	513	513	40-34-38-37	$\gamma_{oop}$ (OCOC) 31
-	519	519	40-34-38-37	$\gamma_{oop}$ (OCOC) 23
-	538	538	34-37-38; 31-18-19	$\delta_{as}$ (CCO) 16; $\delta_s$ (CCO) 18
-	553	553	22-21-24-27, 23-21-24-27; 41-21-16-17	$\tau$ (HCCC) 32; $\gamma_{oop}$ (OCOC) 50
-	578	578	32-31-18-20	$\tau$ (HCCO) 22
-	580	580	32-31-18-20	$\tau$ (HCCO) 17
-	592	592	28-27-29	$\delta_s$ (OCO) 52
607	607	607	30-29-27	$\delta_s$ (HOC) 60
607	615	615	38-37-40	$\delta_s$ (OCO) 59
-	652	652	39-38-37-40	$\tau$ (HOCO) 79
-	662	662	21-17-41; 2-10-16	$\delta_s$ (CCO) 42
-	708	708	9-3, 8-1; 28-24-29-27	$V_{as}$ (SC) 21; $\gamma_{oop}$ (OCOC) 27
-	714	714	19-18-20; 28-24-29-27	$\delta_s$ (OCO) 18; $\gamma_{oop}$ (OCOC) 14
-	725	725	9-3, 8-1	$V_{as}$ (SC) 46
737	733	732	8-1, 9-3	$V_s$ (SC) 73
784	805	804	1-2; 2-3; 34-37	$V_{as}$ (CC) 26
790	810	808	22-21-23; 25-24-26; 32-31-33; 35-34-36	$\delta_{as}$ (HCH) 51
839	847	845	17-21, 24-27	$V_{as}$ (CC) 58

839	868	865	2-10	$V_s$ (CC) 15
-	890	887	34-37, 38-37, 1-2	$V_{as}$ (CC) + $V_{as}$ (OC) 46
-	904	901	24-27, 17-21	$V_s$ (CC) 34
-	909	905	1-2, 34-37; 4-1-5; 6-3-7; 14-13-15;	$V_s$ (CC) 21; $\delta_{as}$ (HCH) 26
915	912	909	2-3; 6-3-7; 11-10-12; 14-13-15	$V_{as}$ (CC) 19; $\delta_{as}$ (HCH) 41
963	965	961	19-18; 18-31	$V_s$ (OC) 18; $V_s$ (CC) 14
987	1001	996	19-13	$V_s$ (OC) 59
-	1030	1024	25-24-27; 22-21-23; 25-24-26	$\delta_s$ (HCC) 20; $\delta_{as}$ (HCH) 26
-	1044	1037	32-31-33; 35-34-36	$\delta_{as}$ (HCH) 88
1066	1062	1056	21-24, 16-10	$V_s$ (CC) + $V_s$ (OC) 59
1066	1075	1068	16-10, 21-24	$V_s$ (OC) + $V_s$ (CC) 67
1078	1090	1083	31-34	$V_s$ (CC) 58
-	1126	1117	11-10-12; 14-13-15	$\delta_{as}$ (HCH) 32
-	1142	1133	38-37, 16-17	$V_s$ (OC) 28
-	1146	1137	38-37	$V_s$ (OC) 25
-	1152	1142	24-27, 29-27; 30-29-27, 22-21-17	$V_{as}$ (CC) + $V_{as}$ (OC) 25; $\delta_s$ (HOC) 32
-	1173	1163	16-17	$V_s$ (OC) 22
1173	1185	1175	32-31-33, 35-34-36	$\delta_s$ (HCH) 54
-	1191	1181	18-19; 32-31-33, 35-34-36	$V_s$ (OC) 18; $\delta_s$ (HCH) 21
-	1198	1188	4-1-5; 6-3-7	$\delta_s$ (HCH) 46
-	1224	1213	30-29-27; 22-21-23, 25-24-26	$\delta_{as}$ (HOC) 24; $\delta_s$ (HCH) 42
1250	1231	1220	5-1-4; 7-3-6; 11-10-12; 14-13-15	$\delta_{as}$ (HCH) 59
1250	1281	1268	14-13-15, 11-10-12	$\delta_s$ (HCH) 45
1250	1283	1270	11-10-12, 14-13-15; 7-3-6	$\delta_s$ (HCO) 55
1250	1288	1275	39-38-37; 35-34-36	$\delta_s$ (COH) 35; $\delta_{as}$ (HCH) 28
1297	1296	1283	22-21-23; 25-24-26	$\delta_s$ (HCH) 49
1297	1310	1296	32-31-33, 36-34-35	$\delta_s$ (HCH) 67
1297	1321	1306	14-13-15, 11-10-12	$\delta_{as}$ (HCH) 32
1297	1330	1315	21-24-26	$\delta_s$ (CCH) 19
-	1345	1330	6-3-7; 11-10-12	$\delta_s$ (CCH) 32
-	1351	1336	24-27, 29-27; 30-29-27	$V_s$ (CC) + $V_s$ (OC) 21; $\delta_s$ (HOC) 23
-	1359	1343	39-38-37	$\delta_s$ (COH) 14
-	1398	1381	14-13-15, 11-10-12	$\delta_{as}$ (HCH) 61
-	1402	1385	23-21-23	$\delta_{as}$ (HCH) 37
-	1414	1396	12-10-11, 15-13-14	$\delta_{as}$ (HCH) 51
1420	1427	1409	32-31-33; 35-34-36	$\delta_s$ (HCH) 50
1462	1463	1443	22-21-23	$\delta_s$ (HCH) 59
1462	1466	1447	32-31-33;	$\delta_s$ (HCH) 85



1462	1473	1454	6-3-7	$\delta_s$ (HCH) 74
1462	1477	1457	25-24-26	$\delta_s$ (HCH) 80
1462	1478	1458	4-1-5	$\delta_s$ (HCH) 73
1462	1502	1481	11-10-12, 14-13-15	$\delta_s$ (HCH) 70
1462	1509	1488	14-13-15, 11-10-12	$\delta_{as}$ (HCH) 70
1709	1796	1761	20-18	$V_s$ (OC) 85
1709	1813	1778	41-17	$V_s$ (OC) 86
1736	1809	1774	40-37	$V_s$ (OC) 81
1736	1819	1783	28-27	$V_s$ (OC) 83
2933	3035	2912	10-11, 10-12, 21-22, 21-23	$V_{as}$ (CH) 86
2933	3040	2916	10-11, 10-12, 21-22, 21-23	$V_s$ (CH) 82
-	3054	2929	31-32, 31-33, 34-35, 34-36	$V_s$ (CH) 96
2935	3060	2934	1-4, 1-5	$V_s$ (CH) 89
2935	3061	2935	3-6, 3-7, 13-14	$V_{as}$ (CH) 84
-	3063	2937	31-32, 31-33, 34-35, 34-36	$V_{as}$ (CH) 85
-	3065	2939	24-25	$V_s$ (CH) 83
2963	3068	2941	3-7, 13-14, 13-15	$V_s$ (CH) 92
-	3079	2951	21-22, 22-23	$V_{as}$ (CH) 87
-	3079	2952	31-32, 31-33, 34-35, 34-36	$V_s$ (CH) 96
-	3098	2969	31-32, 31-33, 34-35, 34-36	$V_{as}$ (CH) 98
2997	3098	2969	10-11, 10-12	$V_{as}$ (CH) 92
2997	3118	2987	1-4, 1-5, 3-6, 13-14, 13-15	$V_{as}$ (CH) 86
2997	3119	2988	1-5, 13-14, 13-15	$V_{as}$ (CH) 88
2997	3122	2991	3-6, 3-7	$V_{as}$ (CH) 84
-	3138	3005	24-26	$V_s$ (CH) 86
-	3758	3558	29-30	$V_s$ (OH) 100
-	3759	3559	38-39	$V_s$ (OH) 100

Santrumpos:  $V_s$  – simetriniai valentiniai virpesiai,  $V_{as}$  – asimetriniai valentiniai virpesiai,  $\delta_s$  – simetriniai deformaciniai virpesiai,  $\delta_{as}$  – asimetriniai deformaciniai virpesiai,  $\tau$  – torsioniniai virpesiai,  $\gamma_{oop}$  – neplokštuminiai deformaciniai virpesiai (angl. *out of plane*).

## 4.6 Cholesterolio darinių sintezė

Tęsiant paiešką medžiagų, tinkamų modelinių membranų kūrimui bei jų savybių tyrimams atlikti, buvo pasirinkti cholesterolio dariniai. Visi junginiai analogiškai ankstesniems buvo sintetinami su patvariu, neutraliu, lanksčiu OEG tarpiniu fragmentu. Tai užtikrino stabilų bei lankstų prikabinimą prie metalo paviršiaus ir leido išsaugoti natūralias cholesterolinės dalies savybes.

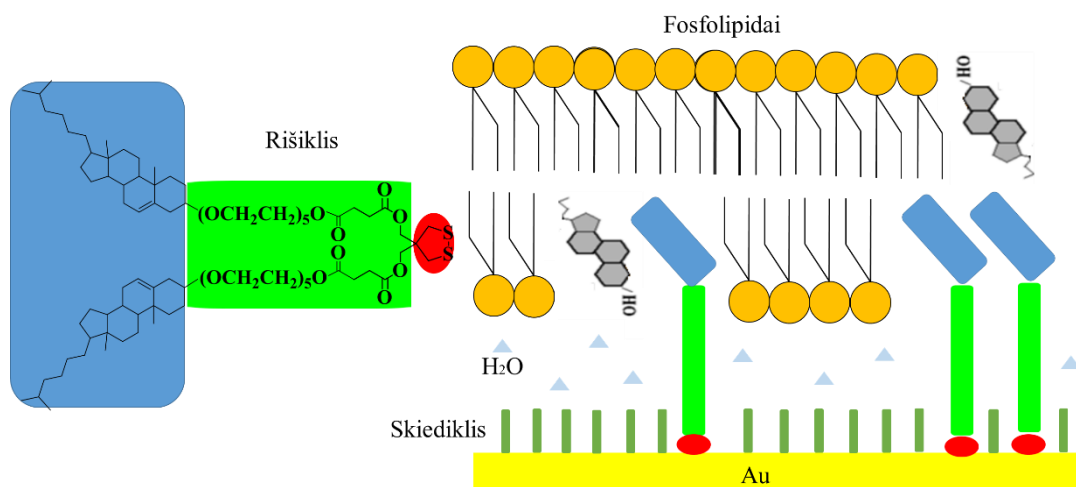
Buvo sintetinami tBLM rišikliai – daugiafunkciniai cholesterolio tioliai ir cikliniai disulfidai. Kadangi tioliai linkę oksiduotis, disulfido inkaras buvo pasirinktas stabilumui padidinti. Disulfidinis tiltelis užtikrina stabilų prikabinimą per du sieros atomus vykstant adsorbicijai ant metalo paviršiaus (**4.6-1 pav.**). Be to, pats ciklinis inkaras, suformuotas iš DTDM, pasižymėjo ypatingu stabilumu. Iš esmės, sintetinti junginiai yra daugiafunkciniai esteriai,

tačiau juose esterinis ryšis buvo atitrauktas nuo cholesterolinės dalies OEG grandine, tokiu būdu mažinant galimų vandenilinių ryšių ir krūvio įtaką natūralioms jo savybėms.

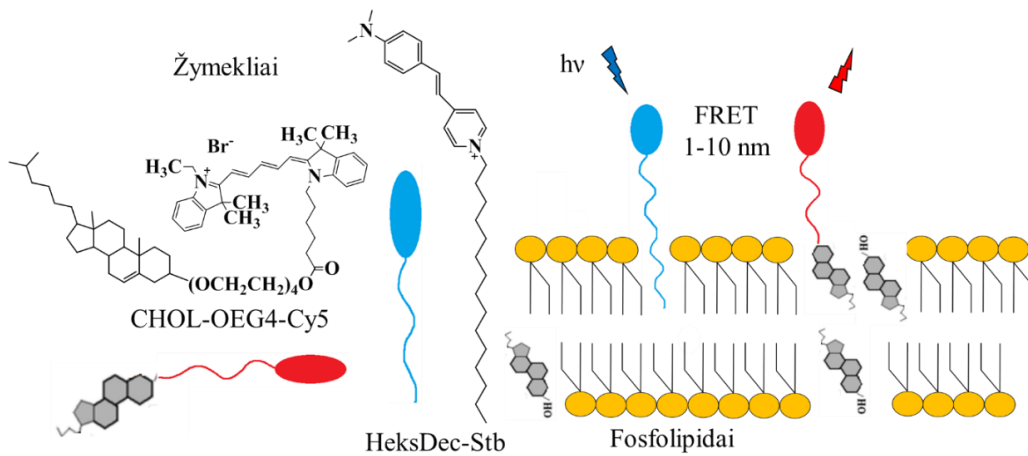
Lipidų žymėjimas fluorescuojančia grupe populiarus tBLM savybių tyrimuose, tačiau žymėtų cholesterolių nėra daug [173, 174]. Dažnai tai daugiafunkciniai dariniai, kuriuose fluorescuojanti žymė yra šalia cholesterolio ir tokiu būdu daro įtaką jo fizikocheminėms savybėms. Kurdami fluorescencinį žymeklį, bandėme užtikrinti ne tik intensyvią fluorescenciją, bet ir išsaugoti kuo natūralesnę cholesterolio aplinką. Išvengti vandenilinių ryšių susidarymo galimybės nepavyko – susintetintose struktūrose yra esterinis ir amidinis ryšiai. Tačiau sintezė buvo atlikta tokiu keliu, kad minėti ryšiai atitraukti nuo cholesterolinės dalies. Buvo planuota panaudoti sintetinius žymeklius ląstelių sterolių pasiskirstymui tirti, kuris priklauso nuo jų sąveikos su membranos lipidais ir baltymais. Todėl buvo chemiškai modifikuojama cholesterolio hidroksilo grupė, o alifatinė grandinė palikta laisva – įsiterpimui į dvisluoksnį. Žymenimis buvo pasirinkti komerciškai prieinami cianinai (Cy3 ir Cy5). Ilgųjų grandinių žymekliai, tokie kaip pvz. heksadekano stilbazolio darinys (HeksDec-Stb), gali būti pritaikyti vietoje Cy3 darinių poroje su Cy5 fluorescencinei rezonansinei elektronų pernašai (FRET) stebėti žymiai patogesnėje regimojo spektro srityje (**4.6-2 pav.**). FRET efektas įmanomas tik tuomet, kai atstumas tarp donoro ir akceptorius yra 1-10 nm. Donoro molekulė – žymė, absorbuoja energiją ir perduoda ją molekulei akceptoriumi, be jokių molekulių susidūrimų arba be jokio virsmo šilumine energija. Donoro fluorescencijos emisijos (išspinduliavimo) sritis turi persidengti su akceptorius absorbcijos (sužadinimo) sritimi. Daugumos baltymų skersmuo, biologinių membranų storis yra maždaug iki 9 nm, todėl FRET gali būti sėkmingai pritaikytas jų atskirų komponentų tarpusavio sąveikai tirti [175]. Modeliuojamu atveju stilbazolio darinys dėl savo sočiosios alifatinės grandinės įsiterps į lipidų dvisluoksnį, o cholesteroliniai cianinų žymekliai – į cholesterolines sankaupas membranose. Todėl susintetinti žymekliai yra perspektyvūs junginiai sterolių ir lipidų pasiskirstymui tirti, o įmanomas FRET reiškinys bus stebimas persidengiant

minėtoms sritims didesnio ploto bei patogesnėje regimojo spektro dalyje (**4.6-3 pav.**).

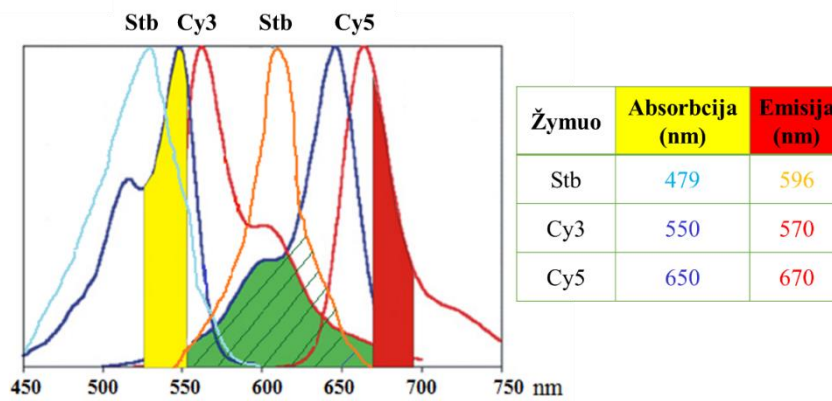
Praktinė patirtis leido susintetinti ir visiškai naują cholesterolinį redokso žymeklį. Tai viologenų – 4,4'-bipiridilo druskų atstovas. Viologenai populiarūs dėl savo stabilumo, elektrochemiškai grįžtamo elgesio ir spalvos pasikeitimo tarp dviejų oksidacijos būsenų [176, 177]. Todėl buvo susintetintas perspektyvus junginys, leidžiantis tirti elektronų pernašos kinetiką suformuotose sistemose, naudojant įvairius elektrocheminius metodus [178]. Šis redokso žymeklis taip pat gali būti sėkmingai pritaikytas lipidinių sankaujų tyrimams atlikti, kadangi turi galimybę įsiterpti į cholesterolinę aplinką membranose ir dalyvauti tarp sluoksniuose difuziniuose persigrupavimuose (angl. „*flip-flop*“), stebint elektrocheminio signalo atsiradimą (**4.6-4 pav.**). Be to, jo modifikavimas ciano grupe leido pastumti redokso potencialą į teigiamesnių verčių pusę, o tai atveria patogesnes elektrocheminių tyrimų galimybes.



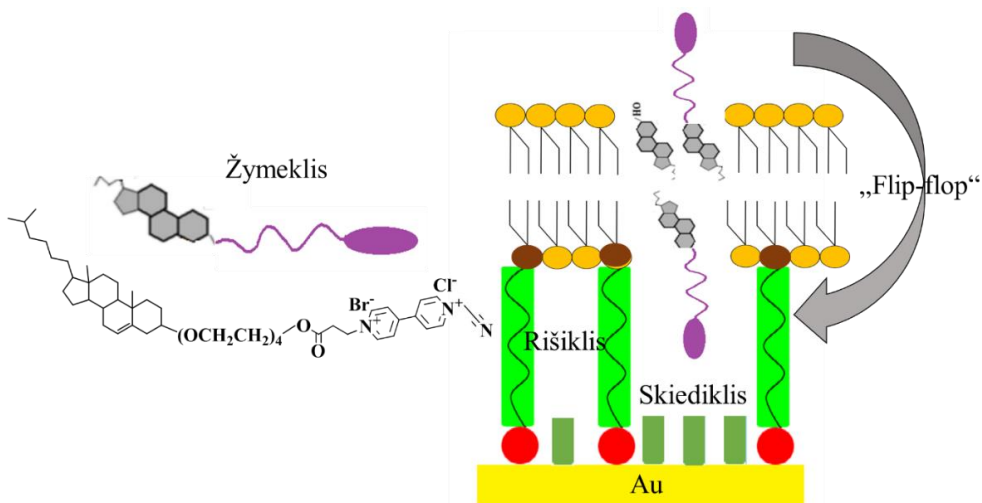
**4.6-1 pav.** Cholesterolio ciklinis disulfidas – tBLM rišiklis.



4.6-2 pav. Cholesterolio fluorescuojantys žymekliai dvisluoksniio savybių tyrimams.

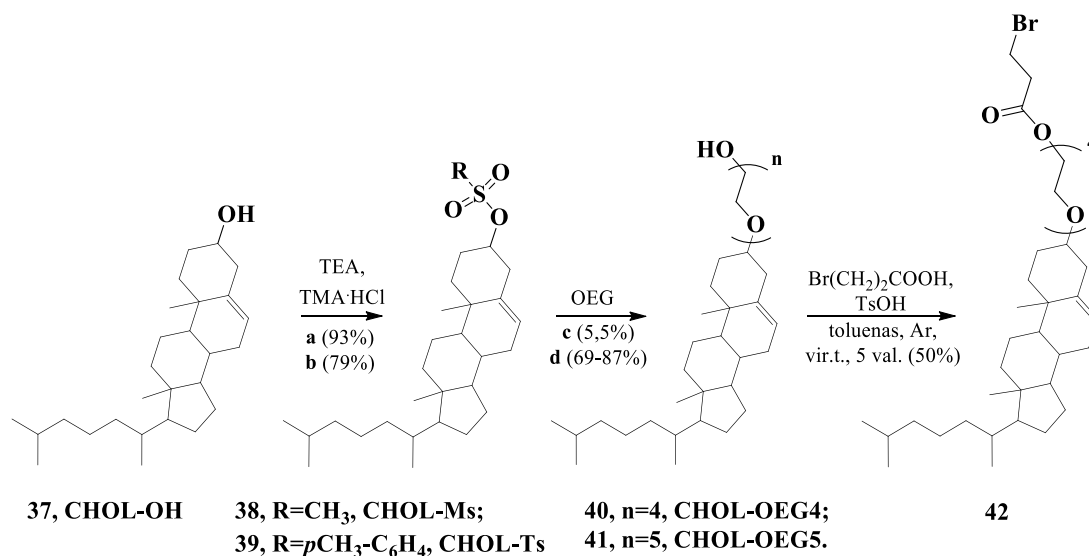


4.6-3 pav. Absorbcijos ir emisijos persiklojimas regimajame spektre FRET efektui stebėti.



4.6-4 pav. Cholesterolio redokso žymeklis tarpfluoksniniam persigrupavimui tirti.

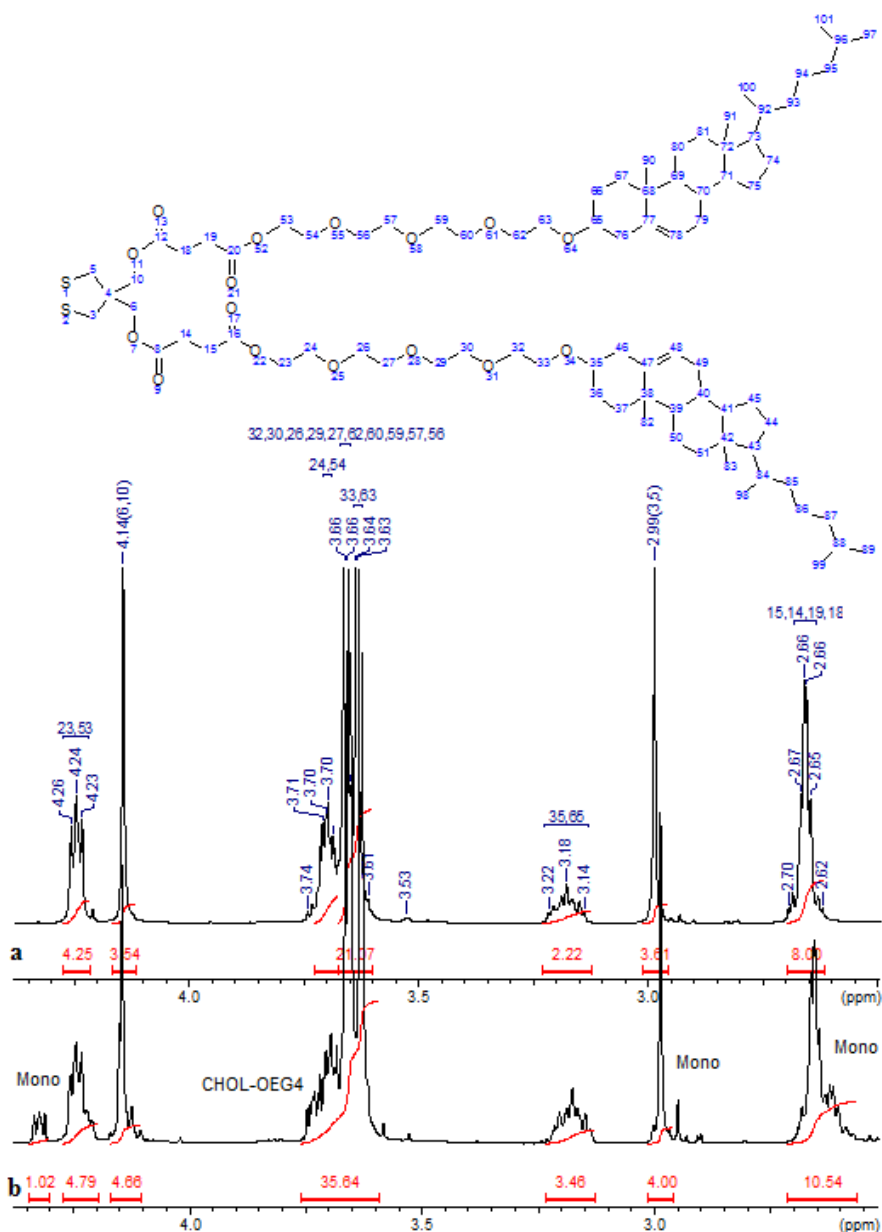
Cholesterolinių darinių pirmtakas – cholesterolio OEG alkoholis iš pradžių buvo bandytas gauti per dvi stadijas pagal tiolipidų sintezės metodiką (**4.6-1 schema a** ir **c** stadijos). Tam cholesterolis buvo mezilintas, tačiau tolimesnė OEG deprotonizacija natrio šarmu ir jo sąveika su cholesterolio mezilatu **38** toluene buvo nesėkminga. Pagrindinį produktą pavyko atskirti iš mišinio plaunant metanoliu, tačiau jo susidarė tik apie 5%. Toliau bandyta Bhattacharya [153] metodika (**4.6-1 schema b** ir **d** stadijos) – cholesterolio OEG alkoholiai **40** ir **41** sėkmingai susintetinti argono atmosferoje virinant OEG su cholesterolio tozilatų **39** (CHOL-Ts) absoliučiam dioksane. Cholesterolio pentaetilenglikolis (CHOL-OEG5) gautas 69%, o jo tetraetilenglikolis (CHOL-OEG4) – 87% išeiga. Paskutinis darinys panaudotas dar vieno pirmtako (**42**) sintezei, vykdant jo esterifikaciją su 3-brompropionine rūgštimi, esant TsOH katalitiniam kiekiui. Gauti trys pirmtakai buvo panaudoti daugiastadijinėje cholesterolinių tBLM rišiklių bei žymeklių sintezėje.



**4.6-1 schema.** Cholesterolio darinių pirmtakų sintezė: **a)** MsCl, DCM, vir. t., 1 val.; **b)** TsCl, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 60-65 °C, 4 val.; **c)** NaOH, toluenas, vir. t., 7 val.; **d)** dioksanas, vir. t., 12 val.

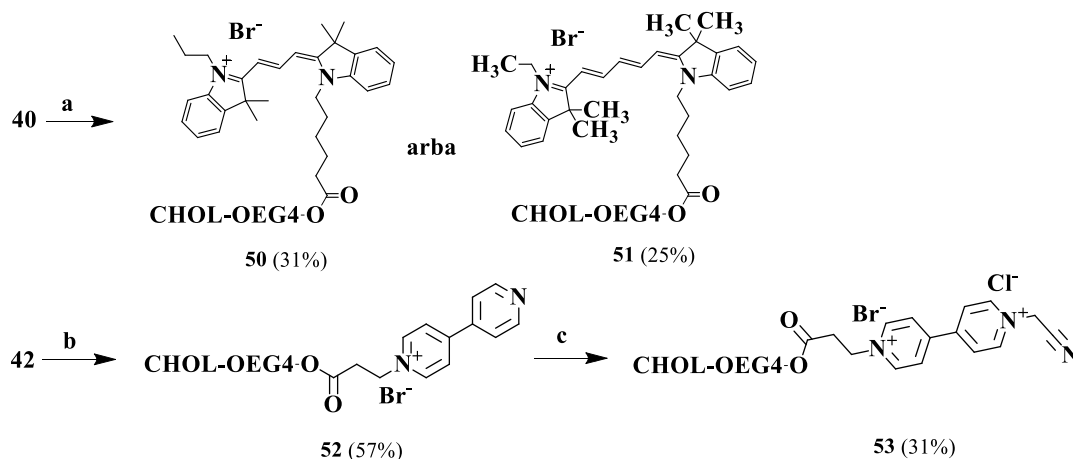
tBLM rišikliai su ciklinio disulfido inkaru buvo gauti esterifikuojant DTDG cholesterolio OEG alkoholius (**4.6-2 schema**). Reakcijai išmėgintos karbodiimidinių (EDC, DCC) aktyvatorių ir DMAP katalizatoriaus sistemos (**4.6-1 lentelė**). Kambario temperatūroje per 72 val. susidarė apie 43% mono- su didarinio pėdsakais; prailginus trukmę iki 240 val., pavyko atskirti 29%





**4.6-1 pav.** Cholesterolio ciklinio disulfido **43**  $^1\text{H}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrų dalys: **a**) diprodukto; **b**) pradinio CHOL-OEG4, mono- ir diprodukto.

Iš pirmtakų **40** ir **42** taip pat buvo sintetinami cholesterolio žymekliai (**4.6-3 schema**). Cianiniais žymėti cholesteroliai **50** (31%) ir **51** (25%) buvo gauti iš CHOL-OEG4 alkoholio ir komerciškai prieinamų Cy3 ir Cy5, panaudojus EDC/DMAP sistemą absoliučiaje acetonitrile kambario aplinkoje. 4,4'-Bipiridilo monokvaternizavimas **42** junginiu buvo atliktas MW sąlygomis (57%). Galiausiai viologenas **53** gautas (31%) kvaternizuojant monoprodukta **52** chloracetanitrilu Ar atmosferoje, kambario temperatūroje per 25 paras su tetraetilamonio jodido (TEAI) katalizatoriumi.



**4.6-3 schema.** Cholesterolio žymeklių sintezė: **a)** Cy3 arba Cy5, EDC, DMAP, CH<sub>3</sub>CN, kamb. t., 16 val.; **b)** 4,4'-bipiridinas, CH<sub>3</sub>CN, MW, 8 val.; **c)** TEAL, ClCH<sub>2</sub>CN, Ar, kamb. t., 25 paros.

Visi susintetinti cholesterolio dariniai buvo išskirti paprastais ekstrakcijos, dekantavimo ir kristalinimo metodais, išskyrus junginius **43**, **44**, **50** ir **51**, kurie buvo gryninti kolonėline chromatografija. Daugiafunkciniai tioliai **47** ir **49** savaime oksidavosi iki disulfidų ir sulfodarinių laikant šaldymo kameroje (-12 °C) apie 3 savaites. Cholesterolio cikliniai disulfidai **43** ir **44** buvo laikomi tomis pačiomis sąlygomis be pastebimų pokyčių kelis mėnesius, tačiau esterinis ryšis pradėjo skilti laikant juos kambario aplinkoje apie 4 savaites. Susintetinti cholesteroliniai žymekliai **50**, **51** ir **53** buvo sėkmingai laikomi inertinių dujų atmosferoje žemose temperatūrose.

Vilniaus universiteto Biochemijos instituto Bioelektrochemijos ir biospektroskopijos skyriuje susintetinti cholesterolio inkariniai junginiai **44** ir **49** buvo panaudoti SAM gavimui aukso paviršiuje. Skiedikliais (1:1) naudoti **36** junginys – SAM su **44** ir merkaptoetanolis – SAM su **49** junginiu. Veikiant suformuotus SAM, cholesterolio ir DOPC (60%:40%) vezikulėmis buvo gautos atitinkamos tBLM, kurių susidarymas bei funkcionalizavimas – sąveika su pneumolizino toksinu, buvo patvirtinti EIS metodu. Daugiafunkcinis žymeklis **51** buvo panaudotas kaip stebėjimo priemonė cholesterolio ekstrakcijai iš tBLM DOPC vezikulėmis arba metil- $\beta$ -ciklodekstrinu. Viologeno darinio **53** redokso aktyvumas buvo ištirtas CV metodu. tBLM suformuotos iš vezikulių (DOPC ir **53**) pademonstravo elektronų pernešimo gebėjimą, kuris gali būti sėkmingai pritaikytas bioelektrocheminėse sistemose.



## 5. DARBO METODOLOGIJA

### 5.1 Naudotos medžiagos ir aparatūra

Sintezei naudoti komerciškai prieinami reagentai ir tirpikliai, pirkti iš „Sigma-Aldrich“ ir „Across Organics“, nebuvo papildomai gryninti, išskyrus kai kuriuos tirpiklius (žiūr. 5.3.1 skyrių), kurie buvo absoliutinami prieš sintezės atlikimą. Silikagelis Silica gel 60 (0,06-0,02 mm) naudotas kolonelinei chromatografijai ir BMR tirpikliai įsigyti iš „Carl Roth“. Sintezėms naudoti jonitai (A-15 ir A-200C) pirkti iš „Across Organics“. A-15 rūgšties formos jonitas nebuvo papildomai džiovinamas ir sijojamas. A-200C iš druskos formos regeneruotas į rūgštinę (išlaikant 24 val. atsk. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), naudotas išdžiovintas nesijojant.

<sup>1</sup>H ir <sup>13</sup>C BMR spektrai rašyti Varian Unity Inova (atitinkamai 300 ir 75 MHz) arba Bruker 400 (atitinkamai 400 ir 100 MHz) spektrometrais vidiniu standartu naudojant likutinius deuteruoto chloroformo (CDCl<sub>3</sub>), acetono ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) arba dimetilsulfoksido ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) signalus. IR spektrai užrašyti Perkin-Elmer FT-IR Spectrum BX II (KBr tabletėse), Perkin-Elmer GX FT-IR (plėvelėse) arba Bruker Alpha Platinum ATR (tiesiogiai) spektrometrais. Ramano sklaidos matavimai (Raman) atlikti Echelle tipo spektrometru RamanFlex 400 (sužadainimas 785 nm). Masių spektrai (MS) rašyti Agilent 1100 su teigiamų jonų masių (M<sup>+</sup>) gaudykle spektrometru arba naudojantis dujų chromatografu su masių detekcija Shimadzu GC/MS-QP2010 Ultra su automatinio įleidimo sistema Shimadzu Auto Injector AOC-20i bei Restec Rtx-1701 w/Integra-Guard kolonėle (30 m, 0,25 mm, 0,25 μm sluoksnio storis). Elementinė analizė (El. an.) atlikta Perkin-Elmer 2400-B mikroanalizatoriumi. Susintetintų junginių grynumas ir reakcijų eiga buvo stebima pluonasluoksnės chromatografijos (Pl. chrom.) metodu, naudojant plokšteles Silufol UV 254 („Kavalier“), ryškinant jodu. Chromatografijai naudotos eliuentų sistemos nurodytos tūrio santykiu prie metodikų aprašymų. Tirpikliai buvo nugarinami, koncentruojant reakcijos mišinius sumažintame slėgyje rotaciniu garintuvu.

## 5.2 Kvantų cheminiai skaičiavimai

Visi skaičiavimai buvo atliekami su vienu iš populiariausių kvantų-cheminių skaičiavimų programiniu paketu Gaussian versijos G03W ir G09 [179]. Dalis skaičiavimų atlikti aukšto našumo atviros prieigos skaičiavimo centre „HPC Saulėtekis“. Teoriškai modeliuojant sistemas ir skaičiuojant jų termodinamines savybes buvo naudojamas vienas iš efektyviausių šiuo metu DFT (angl. *Density Functional Theory*) metodas. Šiuo metu yra sukurta daugybė įvairių DFT funkcionalų – PBE1PBE, BLYP, B3LYP, B3LYP-D3, B2PLYP, MPW1PW91, S-VWN ir daug kitų. Paprastai kiekvienas funkcionalas turi tam tikras taikymo sritis, kuriose rezultatai būna geriausi. Atliekant vibracinių dažnių skaičiavimus vienais iš populiariausių ir įvairiuose straipsniuose rekomenduojamais funkcionalų yra B3LYP ir PBE1PBE. Šioje disertacijoje visi toliau minimi skaičiavimo darbai buvo atlikti naudojant minėtus funkcionalus. DTDG geometrijos optimizavimas ir vibracinių dažnių skaičiavimai buvo atliekami B3LYP metodu su 6-311++G(d,p) bazinių funkcijų rinkiniu. DTDM skaičiavimai buvo atliekami PBE1PBE metodu su 6-311++G(2d,p) bazinių funkcijų rinkiniu. Aukso paviršius buvo modeliuotas naudojant devynių aukso atomų klasterį, kurio struktūra buvo optimizuota atskirai B3LYP metodu su LanL2DZ ECP (angl. *Effective Core Potential* – efektyviojo branduolio krūvio) bazinių funkcijų rinkiniu, esant +1 klasterio krūviui. DTDM ant aukso klasterio skaičiavimai buvo atlikti nekeičiant aukso klasterio struktūros ir Au atomams naudojant B3LYP/LanL2DZ ECP, o B3LYP/6-31++g(d,p) metodus – kitiems atomams. Naudojant teorinius metodus harmoninių vibracinių dažnių apskaičiavimui dažnai stebimas sistemingas apskaičiuotųjų dažnių nuokrypis nuo eksperimentiškai gautų. Laikoma, kad šio reiškimo priežastys yra virpesių anharmoniškumo neįvertinimas ir nepilnas atsižvelgimas į elektronų koreliaciją atliekant *ab initio* skaičiavimus. Atsižvelgiant į šio reiškimo sistemingumą yra įprasta padauginti apskaičiuotą virpesio dažnį iš daugiklio. Paprastai šio daugiklio reikšmė priklauso nuo naudojamo skaičiavimo metodo ir bazinių funkcijų rinkinio. Todėl skaičiuotų dažnių skalė buvo normuojama, panaudojant

sąryšį:  $\nu' = a(\nu) \cdot \nu$ , kur  $\nu'$  yra dažnis, o  $a(\nu)$  normavimo faktorius. Normavimo faktorių apibūdina žemiau pateikta formulė [180]:

$$a(\nu) = 1 - (1 - a^F) \frac{\nu - \nu^0}{\nu^F - \nu^0},$$

Visi šiame darbe pavaizduoti apskaičiuoti Ramano spektrai buvo koreguoti naudojant tokias parametrų reikšmes:  $\alpha^F = 0.97$ ;  $\nu^F = 3000$ ;  $\nu^0 = 600$ . Apskaičiuoti Ramano sklaidos aktyvumai ( $S_j$ ) buvo sugraduoti, pakeičiant juos Ramano skerspjūviais ( $M\sigma/\Omega$ ), kurie yra proporcingi Ramano intensyvumams ir gali būti lyginami su eksperimentiniais duomenimis. Ramano sklaidos skerspjūviai apskaičiuoti pagal žemiau pateiktą formulę [181, 182]:

$$\frac{\partial \sigma_j}{\partial \Omega} = \left( \frac{2^4 \pi^4}{45} \right) \left( \frac{(\nu_0 - \nu_j)^4}{1 - \exp\left[\frac{-hc\nu_j}{kT}\right]} \right) \left( \frac{h}{8\pi^2 c \nu_j} \right) S_j$$

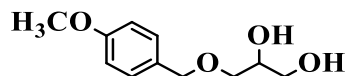
kur  $\nu_0$  – lazerinės spinduliuotės dažnis,  $\nu_j, j$  – normalinės modos virpesinis dažnis,  $c$  ir  $k$  – universalios konstantos. Skaičiuotame Ramano spektre linijos buvo išplėtos iki  $20 \text{ cm}^{-1}$  pusplėčio, naudojant Lorencio funkciją.

## 5.3 Sintezės metodikos

### 5.3.1 Tirpiklių absoliutinimas

Dietileteris, dimetilsulfoksidai, dioksanas, piridinas, 2-propanolis ir *n*-butanolis džiovinami laikant virš KOH granulių. Dioksanas, 2-propanolis ir *n*-butanolis šviežiai distiliuojami prieš naudojimą. Benzenas, toluenas ir dichlormetanas virinami, kol nugaruoja apie trečdalis viso paimto tirpiklio tūrio, kartu su acetropiniu mišiniu pašalinant vandenį. Atliekant sintezę minėtuose tirpikliuose, naudojama tiesioginė (benzenui, toluenui) arba atvirkštinė (DCM) Dino-Starko gaudyklė vandens ir tirpiklio mišinio surinkimui. Acetonitrilas džiovinamas virš  $\text{P}_2\text{O}_5$  ir šviežiai distiliuojamas prieš naudojimą.

### 5.3.2 Glicerolio monoblokavimas PMB grupe (4.1-2 schema, 4.1-1 lentelė) 3-((4-metoksibenzil)oksi)propan-1,2-diolis (2)



#### Bendra gavimo metodika

PMBOH, glicerolis, jonitas ir tirpiklis kaitinami tam tikroje temperatūroje tam tikrą laiko tarpą. Reakcijos mišinys nufiltruojamas ir sukonzentruojamas (kai tirpikliu naudojamas benzenas – koncentruoti nebūtina). Liekana tirpinama benzeno ir vandens mišinyje (1:1) ir ekstrahuojama vandeniu. Produktas iš vandens išsūdomas NaCl druska ir ekstrahuojamas DCM. DCM sluoksniai apjungiami, džiovinami bev. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ir sukonzentruojami. Gaunamas I-PMBGlic ir II-PMBGlic mišinys su priemaišomis. Bendra produkto abiejų izomerų išeiga apskaičiuojama iš užrašytos po atskyrimo DCMD chromatogramos duomenų.

#### I metodas (dioksane)

a) PMBOH (2 g; 14,48 mmol), glicerolis (10,57 ml; 13,33 g; 145 mmol) ir A-15 (0,2 g) kaitinami abs. dioksane (5 ml) 85 °C temperatūroje MW sąlygomis (180W) 10 min. Po atskyrimo gautas I-PMBGlic ir II-PMBGlic (2,8:1) mišinys (1,5 g) su PMB darinių (11%) priemaišomis. Bendra abiejų izomerų išeiga 42,7%.

b) PMBOH (2 g; 14,48 mmol), glicerolis (4,23 ml; 5,33 g; 57,9 mmol) ir A-15 (0,2 g) kaitinami abs. dioksane (50 ml) 85 °C temperatūroje 7 val. Po atskyrimo gautas I-PMBGlic ir II-PMBGlic (3,6:1) mišinys (1,7 g) su PMB darinių (12%) priemaišomis. Bendra abiejų izomerų išeiga 48,2%.

c) PMBOH (2 g; 14,48 mmol), glicerolis (5,29 ml; 6,67 g; 72,4 mmol) ir A-15 (0,2 g) virinami abs. dioksane (40 ml) 5 val. Po atskyrimo gautas I-PMBGlic ir II-PMBGlic (1,7:1) mišinys (1,8 g) su PMB darinių (11%) priemaišomis. Bendra abiejų izomerų išeiga 50,4%.

#### II metodas (benzene)

a) PMBOH (5 g; 36,2 mmol), glicerolis (13,21 ml; 16,66 g; 181 mmol) ir A-15 (1 g) virinami abs. benzene (100 ml) 8 val. Po atskyrimo gautas I-

PMBGlic ir II-PMBGlic (5,4:1) mišinys (4,6 g) su PMBOH (1,2%) ir diPMBEt (0,3%) priemaišomis. Bendra abiejų izomerų išeiga 57,3%.

b) PMBOH (2 g; 14,48 mmol), glicerolis (4,23 ml; 5,33 g; 57,9 mmol) ir A-200C (0,4 g) virinami abs. benzene (60 ml) 8 val. Po atskyrimo gautas I-PMBGlic ir II-PMBGlic (5,9:1) mišinys (1 g) su PMBOH (14%) priemaiša. Bendra abiejų izomerų išeiga 28%.

c) PMBOH (2,2 g; 15,92 mmol), glicerolis (5,7 ml; 7,19 g; 78 mmol) ir A-200C (0,88 g) virinami abs. benzene (60 ml) 2 val. Po atskyrimo gautas I-PMBGlic ir II-PMBGlic (4,6:1) mišinys (1,6 g) su PMBOH (0,8%) priemaiša. Bendra abiejų izomerų išeiga 47%.

### III metodas (glicerolyje)

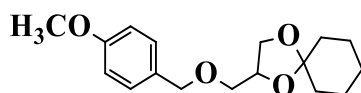
PMBOH (2 g; 14,48 mmol), glicerolis (10,57 ml; 13,3 g; 145 mmol) ir tam tikras kiekis jonito kaitinami tam tikroje temperatūroje tam tikrą laiko tarpą. Po atskyrimo gautas I-PMBGlic ir II-PMBGlic mišinys (nuo 3,5 iki 5:1) su PMB darinių (0,7-27%) priemaišomis. Bendra abiejų izomerų išeiga nuo 29 iki 61%.

### IV metodas (dichlormetane)

PMBOH (2,2 g; 15,92 mmol), glicerolis (5,23 ml; 6,6 g; 71,7 mmol) ir tam tikras kiekis jonito virinami abs. DCM (60 ml) tam tikrą laiko tarpą. Po atskyrimo gautas I-PMBGlic ir II-PMBGlic mišinys (nuo 5,4 iki 9,4:1) su PMB darinių (10-36%) priemaišomis. Bendra abiejų izomerų išeiga nuo 24 iki 66%.

MS (I-PMBGlic), m/z (%): 121 (100), 137 (38), 212 (8). MS (II-PMBGlic), m/z (%): 121 (100), 137 (27), 212 (7). MS (diPMBEt), m/z (%): 121 (100), 122 (76), 137 (8), 150 (17), 258 (10). MS (diPMBGlic), m/z (%): 121 (100), 137 (93), 211 (56).

### **2-(((4-metoksibenzil)oksi)metil)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekanas (4)**

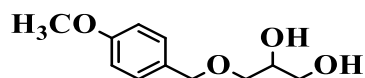


I-PMBGlic (2) ir II-PMBGlic (3) mišinys (0,6 g), kuriame pagal DCMD chromatogramą 83,04% I-PMBGlic (0,49 g; 2,309 mmol), taip pat cikloheksanonas (0,477 ml; 0,453 g; 4,62 mmol), šviežiai iškaitintas bev.

CuSO<sub>4</sub> (0,737 g; 4,62 mmol) ir A-15 (0,2 g) maišomi abs. DCM (15 ml) 25 °C temperatūroje 2 val. Tuomet reakcijos mišinys nufiltruojamas, sukonzentruojamas, tirpinamas heksane ir ekstrahuojant plaunamas 10% NaHCO<sub>3</sub> tirpalu bei vandeniu. Heksano sluoksniai apjungiami ir sukonzentruojami. Liekana tirpinama benzene ir ekstrahuojant plaunama vandeniu. Benzeno sluoksniai apjungiami, džiovinami bev. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ir sukonzentruojami. Gaunamas produktas **4** (0,596 g; 88%) su nežymia cikloheksanono priemaiša (~2%).

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,36-1,41 (m, 2H, C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,58-1,61 (m, 8H, C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 3,40-3,44 (m, 1H, CCH<sub>2</sub>OCH-H<sup>b</sup>); 3,50-3,55 (m, 1H, CCH<sub>2</sub>OCH-H<sup>a</sup>); 3,71-3,75 (dd, J = 8,25 ir 6,25; 1H, CHCH-H<sup>a</sup>OC); 3,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,02-4,05 (dd, J = 8,19 ir 6,36; 1H, CHCH-H<sup>a</sup>OC); 4,24-4,30 (m, 1H, CH); 4,46-4,53 (m, 2H, CCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>); 6,86-6,88 (m, 2H, CH<sub>3</sub>OC(CH)<sub>2</sub>); 7,24-7,26 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>C(CH)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C BMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 23,98 (C(CH<sub>2</sub>CH)<sub>2</sub>); 25,11 (C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)CH); 34,85 ir 36,40 (C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 55,21 (CH<sub>3</sub>); 66,62 (CHCH<sub>2</sub>OC); 70,94 (CCH<sub>2</sub>OCH); 73,09 (CCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>); 74,32 (CH); 109,86 (O<sub>2</sub>C); 113,75 (CH<sub>3</sub>OC(CH)<sub>2</sub>); 129,32 (OCH<sub>2</sub>C(CH)<sub>2</sub>); 130,07 (CH<sub>2</sub>C); 159,22 (CH<sub>3</sub>OC). MS, m/z (%): 121 (100), 135 (29), 136 (22), 194 (15), 292 (4). Pl. chrom., Rf(benzenas:acetonas – 2:1) = 0,6.

### 3-((4-metoksibenzil)oksi)propan-1,2-diolis (2) po hidrolizės

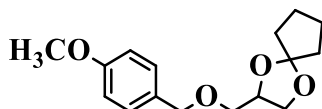


Nevalytas reakcijos mišinys (0,6 g), kuriame pagal DCMD chromatogramą 60,26% junginio **4** (0,36 g; 1,231 mmol), taip pat bev. CaCl<sub>2</sub> (0,273 g; 2,463 mmol) maišomi 2M HCl dujomis (0,629 g; 17,24 mmol) prisotintame metanolyje (10 ml) 5 °C temperatūroje 95 val., paliekant šaldytuve (5 °C) per naktį. Tuomet reakcijos mišinys nufiltruojamas, neutralizuojamas kietu NaHCO<sub>3</sub> iki pH~7, vėl nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Liekana tirpinama benzeno ir vandens mišinyje (1:1) ir ekstrahuojama vandeniu. Produktas iš vandens išsūdomas NaCl druska ir ekstrahuojamas DCM. DCM

sluoksniai apjungiami, džiovinami bev. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ir sukcentruojami. Gaunamas produktas **2** (0,2454 g; 94%).

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,72 (s, 1H, CH<sub>2</sub>OH); 3,11 (s, 1H, CHOH); 3,46-3,54 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CHOH); 3,56-3,68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 3,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,84-3,88 (m, 1H, CH); 4,47 (s, 2H, CCH<sub>2</sub>); 6,87-6,89 (m, 2H, CH<sub>3</sub>OC(CH)<sub>2</sub>); 7,23-7,25 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>C(CH)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C BMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 63,99 (CH<sub>2</sub>OH); 70,63 (OCH<sub>2</sub>CHOH); 71,3 (CCH<sub>2</sub>); 73,16 (CH); 113,83 (CH<sub>3</sub>OC(CH)<sub>2</sub>); 129,42 (OCH<sub>2</sub>C(CH)<sub>2</sub>); 129,69 (CH<sub>2</sub>C); 159,21 (CH<sub>3</sub>OC). MS, m/z (%): 121 (100), 137 (38), 212 (8). El. an., rasta (%): C, 61,99; H, 7,80; O, 30,01; apskaičiuota C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (212,24): C, 62,25; H, 7,60; O, 30,15. Pl. chrom., Rf(benzenas:acetonas – 2:1) = 0,4.

#### 2-(((4-metoksibenzil)oksi)metil)-1,4-dioksaspiro[4.4]nonanas (**6**)



I-PMBGlic (**2**) ir II-PMBGlic (**3**) mišinys (1 g), kuriame pagal DCMD chromatogramą 83,04% I-PMBGlic (0,8304 g; 3,91 mmol), taip pat ciklopentanonas (0,693 ml; 0,658 g; 7,83 mmol), šviežiai iškaitintas bev. CuSO<sub>4</sub> (1,249 g; 7,83 mmol) ir A-15 (0,3 g) maišomi abs. DCM (20 ml) 25 °C temperatūroje 2 val. Tuomet reakcijos mišinys nufiltruojamas, ekstrahuojamas plaunant 10% NaHCO<sub>3</sub> tirpalu bei vandeniui. DCM sluoksniai apjungiami, džiovinami bev. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ir sukcentruojami. Gaunamas produktų **6** ir **7** (59:1) mišinys su nežymia ciklopentanono priemaiša (~3%). Produkto **6** išeiga (0,8349 g; 77%) apskaičiuojama iš užrašytos po atskyrimo DCMD chromatogramos duomenų.

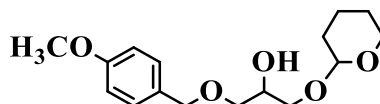
<sup>1</sup>H BMR (**6**) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,66-1,85 (m, 8H, C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 3,40-3,44 (m, 1H, CCH<sub>2</sub>OCH-H<sup>b</sup>); 3,50-3,54 (m, 1H, CCH<sub>2</sub>OCH-H<sup>a</sup>); 3,67-3,70 (m, 1H, CHCH-H<sup>a</sup>OC); 3,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,95-3,99 (m, 1H, CHCH-H<sup>a</sup>OC); 4,20-4,26 (m, 1H, CH); 4,46-4,54 (m, 2H, CCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>); 6,86-6,89 (m, 2H, CH<sub>3</sub>OC(CH)<sub>2</sub>); 7,24-7,27 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>C(CH)<sub>2</sub>); **7** junginio signalai persikloja. MS (**6**), m/z (%): 121 (100), 135 (17), 136 (14), 194 (15), 278 (1). Pl. chrom.

(6), Rf(benzenas:acetonas – 2:1) = 0,65. MS (7), m/z (%): 121 (100), 135 (21), 136 (59), 147 (40), 177 (5), 219 (7), 278 (9).

### 5.3.3 PMB glicerolio monoblokavimas THP ir TBS grupėmis

#### 1-((4-metoksibenzil)oksi)-3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)propan-2-olis

(10) (4.2-1 schema)

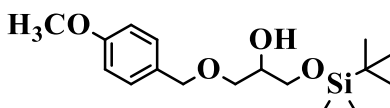


Junginys **2** (0,2 g; 0,942 mmol) tirpinamas abs. DCM (6 ml). Į gautą tirpalą įdedamas A-15 (0,00365 g, 20 granulių). Į mišinį sulašinamas DHP (0,086 ml; 0,079 g; 0,942 mmol), ištirpintas abs. DCM (2 ml). Maišoma 15 °C temperatūroje 24 val. Tuomet reakcijos mišinys nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Liekana tirpinama benzene ir ekstrahuojama vandeniu. Benzeno sluoksniai apjungiami, džiovinami bev. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ir sukonzentruojami. Gaunamas produktų **10** ir **11** (4,2:1) mišinys (0,087 g). Jų bendra išeiga (31,1%) apskaičiuojama iš užrašytos po atskyrimo DCMD chromatogramos duomenų.

<sup>1</sup>H BMR (**10**) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,51-1,63 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,67-1,84 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,44-3,54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CHOH); 3,64-3,70 (m, 2H, CHOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,82-3,89 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>OCH); 3,91-4,00 (m, 1H, CHOH); 4,48 (s, 2H, CCH<sub>2</sub>); 4,54-4,57 (m, 1H, OCHO); 6,85-6,86 (m, 2H, CH<sub>3</sub>OC(CH)<sub>2</sub>); 7,24-7,26 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>C(CH)<sub>2</sub>); **11** junginio signalai persikloja. MS (**10**), m/z (%): 55 (16), 57 (12), 67 (9), 77 (9), 85 (51), 121 (100), 122 (15), 135 (9), 136 (9), 137 (50), 211 (59). Pl. chrom. (**10**), Rf(toluenas:acetonas – 3:1) = 0,31. MS (**11**), m/z (%): 55 (14), 57 (9), 67 (9), 85 (100), 121 (40), 137 (7), 211 (24), 295 (7). Pl. chrom. (**11**), Rf(toluenas:acetonas – 3:1) = 0,55.

#### 1-((tert-butildimetilsilil)oksi)-3-((4-metoksibenzil)oksi)propan-2-olis (12)

(4.2-2 schema)



Junginys **2** (0,3 g; 1,413 mmol) ir TEA (1,182 ml; 0,858 g; 8,48 mmol) tirpinami abs. DCM (10 ml). Į atšaldytą iki -8 °C tirpalą sulašinamas 1M TBSCl

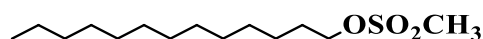


(0,426 g; 2,83 mmol) tirpalas DCM (3 ml). Maišoma 5 °C temperatūroje, paliekant šaldytuve (5 °C) 49 val. Tuomet reakcijos mišinys ekstrahuojant plaunamas vandeniu, atsk. HCl (1:300) ir vėl vandeniu. DCM sluoksniai apjungiami, džiovinami bev. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ir sukonzentruojami. Gaunamas produktų **12** ir **13** (4,7:1) mišinys (0,2 g). Jų bendra išeiga (43,3%) apskaičiuojama iš užrašytos po atskyrimo DCMD chromatogramos duomenų.

<sup>1</sup>H BMR (**12**) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,06 (pl. s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0,88-0,9 (m, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2,49 (pl. s, 1H, OH); 3,45-3,53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CHOH); 3,60-3,68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OSi); 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,82-3,86 (m, 1H, CH); 4,48 (s, 2H, CCH<sub>2</sub>); 6,87-6,89 (m, 2H, CH<sub>3</sub>OC(CH)<sub>2</sub>); 7,24-7,27 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>C(CH)<sub>2</sub>); **13** junginio signalai persikloja. MS (**12**), m/z (%): 73 (5), 121 (100), 122 (14). Pl. chrom. (**12**), Rf(toluenas:acetonas – 3:1) = 0,6. MS (**13**), m/z (%): 73 (3), 121 (100), 122 (10).

#### 5.3.4 1,2-Ditetradecilglicerolio sintezė (4.3-2 schema)

##### *Tridecilmetansulfonatas (C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>OMs 14)*

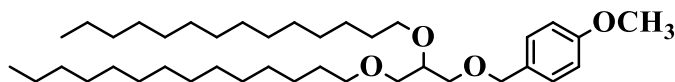


1-tetradekanolis (10 g; 46,6 mmol), TEA (13,01 ml; 9,44 g; 93 mmol) ir TMA·HCl (0,892 g; 9,33 mmol) virinami DCM (100 ml) su atvirkštine Dino-Starko gaudykle 2 val. Į atšaldytą iki 0 °C temperatūros mišinį sulašinamas MsCl (7,22 ml; 10,69 g; 93 mmol), ištirpintas abs. DCM (20 ml). Maišoma 0-3 °C temperatūroje 0,5 val., 20 °C – 0,5 val. ir virinama 3,5 val., paliekant per naktį kambario temperatūroje. Tuomet reakcijos mišinys ekstrahuojant plaunamas atsk. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1:200), 10% NaHCO<sub>3</sub> tirpalu ir vandeniu. DCM sluoksniai apjungiami, džiovinami bev. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ir sukonzentruojami. Produktas **14** perkristalinamas iš metanolio (9 g; 66%).

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,88 (t, *J* = 13,57; 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,26 (pl. s, 20H, alkil CH<sub>2</sub>); 1,36-1,43 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,71-1,78 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,01 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 4,22 (t, *J* = 13,2; 2H, OCH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C BMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 14,11 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 22,68 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 25,41

(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 29,02-29,66 (alkil CH<sub>2</sub>); 31,90 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 37,36 (SCH<sub>3</sub>); 70,19 (OCH<sub>2</sub>). Pl. chrom., Rf(benzenas:acetonas – 2:1) = 0,9.

***1-((2,3-bis(tetradeciloksi)propoksi)metil)-4-metoksibenzenas (15) (4.3-1 lentelė)***



***I metodas (DMSO)***

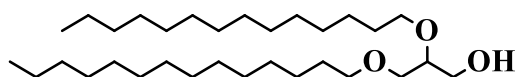
NaOH (0,188 g; 4,71 mmol) maišomas abs. DMSO (12 ml) 23 °C temperatūroje 0,5 val.; tuomet sudedamas junginys **2** (0,2 g; 0,942 mmol) ir maišoma 1 val. Į gautą tirpalą dedami TBAI (0,087 g; 0,236 mmol), C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>OMs **14** (0,689 g; 2,356 mmol) ir maišoma 23 °C temperatūroje 21 val., 30 °C – 7 val. ir vėl 23 °C – 10 val. Tuomet į mišinį įpilamas 3 k. didesnis tūris vandens ir ekstrahuojama benzeno. Benzeno sluoksniai apjungiami, džiovinami bev. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ir sukonzentruojami. Produktas **15** (0,5 g; 88%) atskiriamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentai benzenas ir benzenas:acetonas – 10:1).

***II metodas (toluene)***

KOH (0,291 g; 5,18 mmol), junginys **2** (0,5 g; 2,356 mmol) ir TEBA (0,053 g; 0,236 mmol) virinami toluene (120 ml) su Dino-Starko gaudykle 4 val. Į atvėsintą iki 50 °C temperatūros mišinį sudedamas C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>OMs (1,516 g; 5,18 mmol) ir toliau virinama 46 val. Tuomet reakcijos mišinys ekstrahuojant plaunamas 10% NaHCO<sub>3</sub> tirpalu ir vandeniui. Tolueno sluoksniai apjungiami, džiovinami bev. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ir sukonzentruojami. Produktas **15** (0,4 g; 28,1 %) atskiriamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentai benzenas ir benzenas:acetonas – 10:1).

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,86-0,90 (m, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,26 (pl. s, 44H, alkil CH<sub>2</sub>); 1,52-1,57 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,41-3,64 (m, 8H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> ir OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,94-3,98 (m, 1H, CH); 4,48 (s, 2H, CCH<sub>2</sub>); 6,87-6,89 (m, 2H, CH<sub>3</sub>OC(CH)<sub>2</sub>); 7,24-7,26 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>C(CH)<sub>2</sub>). El. an., rasta (%): C, 78,11; H, 11,82; O, 10,01; apskaičiuota C<sub>39</sub>H<sub>72</sub>O<sub>4</sub> (604,99): C, 77,43; H, 12,00; O, 10,58. Pl. chrom., Rf(benzenas:acetonas – 2:1) = 0,7.

### 2,3-bis(tetradeciloksi)propan-1-olis (16)

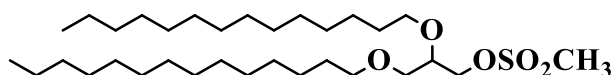


Junginys **15** (1,2 g; 1,19 mmol) tirpinamas DCM (20 ml) ir H<sub>2</sub>O (2 ml) mišinyje. Į gautą tirpalą sudedamas DDQ (0,324 g; 1,428 mmol). Maišoma 18 °C temperatūroje 1 val. Tuomet reakcijos mišinys ekstrahuojamas vandeniu, DCM sluoksniai apjungiami, džiovinami bev. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ir sukonzentruojami. Produktas **16** perkristalinamas iš metanolio (0,4 g; 69,3%).

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,86-0,90 (m, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,26 (pl. s, 44H, alkil CH<sub>2</sub>); 1,52-1,59 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,37-3,64 (m, 9H, CH, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> ir OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C BMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 14,11 (CH<sub>3</sub>); 22,68 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 26,09 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 29,35-30,10 (alkil CH<sub>2</sub>); 31,92 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 63,12 (CH<sub>2</sub>OH); 70,39 ir 71,85 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 70,92 (CHCH<sub>2</sub>O); 78,22 (CH). El. an., rasta (%): C, 75,99; H, 13,22; O, 10,01; apskaičiuota C<sub>31</sub>H<sub>64</sub>O<sub>3</sub> (484,84): C, 76,80; H, 13,31; O, 9,90. Pl. chrom., Rf(benzenas:acetonas – 2:1) = 0,6.

### 5.3.5 Tiolipidų sintezė (4.3-3 schema)

#### 2,3-bis(tetradeciloksi)propil metansulfonatas (17)

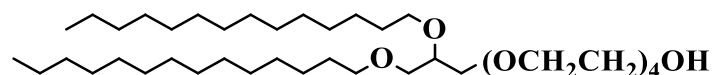


1,2-ditetradecilglicerolis (**12**) (20,3 g; 41,9 mmol), TEA (11,8 ml; 8,56 g; 84,6 mmol) ir TMA·HCl (0,8 g; 8,3 mmol) virinami DCM (120 ml) su atvirkštine Dino-Starko gaudykle 2 val. Į atšaldytą iki 0 °C temperatūros mišinį sulašinamas MsCl (6,49 ml; 9,59 g; 84 mmol), ištirpintas abs. DCM (20 ml). Maišoma 0-3 °C temperatūroje 0,5 val., 20 °C – 0,5 val. ir virinama 2 val., paliekant per naktį kambario temperatūroje. Tuomet reakcijos mišinys ekstrahuojant plaunamas atsk. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1:200), 10% NaHCO<sub>3</sub> tirpalu ir vandeniu. DCM sluoksniai apjungiami, džiovinami bev. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ir sukonzentruojami. Gaunamas produktas **17** (23,3 g; 99%).

<sup>1</sup>H BMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,81-0,96 (m, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,19-1,42 (pl. s, 44H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>); 1,49-1,63 (m, 4H,

OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>); 3,04 (s, 3H, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,40-3,59 (m, 6H, CHOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ir CHCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,64-3,70 (m, 1H, CH); 4,22-4,28 ir 4,36-4,41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C BMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 14,11 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 22,68 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 25,98 (CHCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 26,05 (CHOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 29,35-29,90 (alkil CH<sub>2</sub>); 31,91 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 37,35 (OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 69,00 (CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 69,73 (CHOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 70,78 (CHCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>); 71,85 (CHCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>); 76,32 (CH). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2956, 2919, 2850, 1467, 1342, 1186, 1128, 962. El. an., rasta (%): C, 68,11; H, 11,73; O, 14,05; S, 5,88; apskaičiuota C<sub>32</sub>H<sub>66</sub>O<sub>5</sub>S (562,93), %: C, 68,28; H, 11,82; O, 14,21; S, 5,70. Pl. chrom., Rf(benzenas:etilacetatas – 5:1) = 0,8.

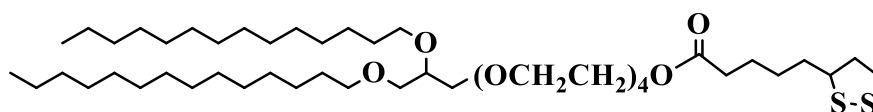
#### **14-(tetradeciloksi)-3,6,9,12,16-pentaoksatriakontan-1-olis (18)**



OEG4 (15,25 ml; 17,08 g; 88 mmol) ir NaOH (1,407 g; 35,2 mmol) virinami toluene (100 ml) su Dino-Starko gaudykle 2 val. Į atvėsintą iki 30 °C mišinį sudedamas junginys **17** (9,9 g; 17,59 mmol) ir virinama 3 val. Tuomet reakcijos mišinys ekstrahuojant plaunamas vandeniu. Tolueno sluoksniai apjungiami, džiovinami bev. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ir sukonzentruojami. Gaunamas produktas **18** (9,1 g; 78%).

<sup>1</sup>H BMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,86-0,91 (m, 6H, CH<sub>3</sub>); 1,24-1,35 (pl. s, 44H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>); 1,53-1,59 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>); 3,41-3,51 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>3</sub>); 3,53-3,63 (m, 5H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 3,64-3,67 (m, 14H, OEG4 OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 3,71-3,74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 7,19 (s, 1H, OH). <sup>13</sup>C BMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 14,08 (CH<sub>3</sub>); 22,66 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 26,08 (CHCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 26,13 (CHOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 29,33-30,10 (alkil CH<sub>2</sub>); 31,91 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 61,74 (CH<sub>2</sub>OH); 70,23-72,53 (OEG4 OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O ir CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 77,89 (CH). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3448 (OH), 2955, 2918, 2851, 1725, 1468, 1372, 1350, 1300, 1249, 1117 (C-O), 942. El. an., rasta (%): C, 70,81; H, 11,93; O, 16,65; apskaičiuota C<sub>39</sub>H<sub>80</sub>O<sub>7</sub> (661,05): C, 70,86; H, 12,20; O, 16,94. Pl. chrom., Rf(benzenas:etilacetatas – 5:1) = 0,2.

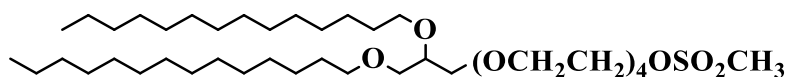
**14-(tetradeciloksi)-3,6,9,12,16-pentaoksatriakontil 5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoatas (19)**



Junginys **18** (1 g; 1,513 mmol) tirpinamas DCM (20 ml). Į gautą tirpalą sudedami lipoinė rūgštis (0,312 g; 1,513 mmol), DCC (0,2 g; 0,974 mmol), DMAP (0,05 g; 0,409 mmol) ir maišoma Ar atmosferoje, kambario temperatūroje 48 val. Tuomet reakcijos mišinys nufiltruojamas ir ekstrahuojant plaunamas vandeniu, 10% NaHCO<sub>3</sub> tirpalu ir vėl vandeniu. DCM sluoksniai apjungiami, džiovinami bev. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ir sukonzentruojami. Gaunamas produktas **19** (1,2 g; 93%).

<sup>1</sup>H BMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,86-0,90 (m, 6H, CH<sub>3</sub>); 1,19-1,36 (pl. s, 44H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>); 1,43-1,75 (m, 10H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub> ir OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,85-1,96 (m, 1H, SCH-H<sup>a</sup>); 2,35 (t, *J* = 7,35 Hz; 2H, OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2,40-2,52 (m, 1H, SCH-H<sup>b</sup>); 3,07-3,23 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 3,41-3,50 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>3</sub>); 3,51-3,60 (m, 5H, OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>O); 3,63-3,68 (m, 14H, OEG4 OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 3,69-3,70 (m, 1H, SCH); 4,21-4,25 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCO). <sup>13</sup>C BMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 14,11 (CH<sub>3</sub>); 22,68 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 24,61 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 26,08 (CHCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 26,13 (CHOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 28,72 (OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 29,35-29,69 (alkil CH<sub>2</sub>); 30,10 (CHCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 31,91 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 33,92 (OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 34,58 (OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 38,47 (SCH<sub>2</sub>); 40,20 (SCHCH<sub>2</sub>); 56,32 (SCH); 63,44 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCO); 69,16 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCO); 70,55-71,66 (OEG4 OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O ir OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>O); 77,86 (OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>O); 173,42 (C=O). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2923, 2854, 1738 (C=O), 1710, 1629, 1542, 1464, 1377, 1348, 1299, 1247, 1121, 950. El. an., rasta (%): C, 66,56; H, 10,98; O, 14,95; S, 7,35; apskaičiuota C<sub>47</sub>H<sub>92</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (849,36): C, 66,46; H, 10,92; O, 15,07; S, 7,55. Pl. chrom., Rf(benzenas:etilacetatas – 5:1) = 0,2.

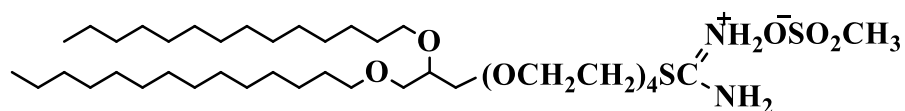
**14-(tetradeciloksi)-3,6,9,12,16-pentaoksatriakontil metansulfonatas (20)**



Junginys **20** sintetinamas pagal junginio **17** metodiką iš **18** (6 g; 9,08 mmol), TEA (2,53 ml; 1,83 g; 18,16 mmol), TMA·HCl (0,17 g; 18,16 mmol), MsCl (1,4 ml; 2,08 g; 18,16 mmol) ir DCM (100 ml). Gaunamas produktas **20** (6,6 g; 98%).

$^1\text{H}$  BMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0,86-0,90 (m, 6H,  $\underline{\text{CH}_3}$ ); 1,25-1,33 (pl. s, 44H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\underline{\text{CH}_2})_{11}\text{CH}_3$ ); 1,53-1,58 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_2}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ ); 3,08 (s, 3H,  $\text{OSO}_2\underline{\text{CH}_3}$ ); 3,41-3,52 (m, 4H,  $\text{O}\underline{\text{CH}_2}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$ ); 3,53-3,58 (m, 5H,  $\underline{\text{CH}_2}\underline{\text{CHCH}_2}$ ); 3,63-3,68 (m, 12H,  $\text{OEG}_4 \text{O}\underline{\text{CH}_2}\underline{\text{CH}_2}\text{O}$ ); 3,75-3,78 (m, 2H,  $\text{O}\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ); 4,37-4,40 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  BMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 14,11 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 22,68 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ ); 26,08 ( $\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 26,13 ( $\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 29,35-30,10 (alkil  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 31,91 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 37,71 ( $\text{OSO}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 69,02 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ); 69,23 ( $\text{CHO}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$ ); 70,54-71,41 ( $\text{OEG}_4 \text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$  ir  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 71,66 ( $\text{CHCH}_2\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$ ); 77,86 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ ). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 2918, 2850, 1467, 1349, 1174, 1113 (C-O), 921. El. an., rasta (%): C, 65,56; H, 11,08; O, 18,99; S, 4,25; apskaičiuota  $\text{C}_{40}\text{H}_{82}\text{O}_9\text{S}$  (739,13): C, 65,00; H, 11,18; O, 19,48; S 4,34. Pl. chrom., Rf(benzenas:acetonas – 8:1) = 0,4.

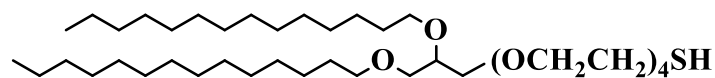
**2-(14-(tetradeciloksi)-3,6,9,12,16-pentaoksatriakontil)izotiuonio metansulfonatas (21)**



Junginys **20** (2 g; 2,71 mmol) ir tiokarbamidas (0,309 g; 4,06 mmol) virinami abs. 2-propanolyje (30 ml) 15 val., paliekant šaldytuve ( $5^\circ\text{C}$ ) per naktį. Tuomet reakcijos mišinys nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Produktas **21** (1,3 g; 59%) atskiriamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentai benzenas:acetonas – 5:1, 2:1, 1:1).

$^1\text{H}$  BMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0,86-0,90 (m, 6H,  $\underline{\text{CH}}_3$ ); 1,25-1,33 (pl. s, 44H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\underline{\text{CH}}_2)_{11}\text{CH}_3$ ); 1,50-1,57 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_2(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ ); 2,80 (s, 3H,  $\text{OSO}_2\underline{\text{CH}}_3$ ); 3,24 (t,  $J = 4,76$ ; 2H,  $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{S}$ ); 3,40-3,49 (m, 4H,  $\text{O}\underline{\text{CH}}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$ ); 3,52-3,58 (m, 5H,  $\underline{\text{CH}}_2\underline{\text{CH}}\underline{\text{CH}}_2$ ); 3,63-3,73 (m, 12H, OEG4  $\text{O}\underline{\text{CH}}_2\underline{\text{CH}}_2\text{O}$ ); 3,87 (t,  $J = 4,49$ ; 2H,  $\text{O}\underline{\text{CH}}_2\underline{\text{CH}}_2\text{S}$ ); 8,48 (s, 2H,  $\underline{\text{NH}}_2$ ); 9,27 (s, 2H,  $\underline{\text{NH}}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  BMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 14,11 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 22,68 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ ); 26,06 ( $\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 26,11 ( $\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 29,35 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 29,51-30,03 (alkil  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 31,91 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 39,46 ( $\text{OSO}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 69,89-71,69 (OEG4  $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$  ir  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 77,71 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 171,57 ( $\underline{\text{C}}(\text{NH}_2)_2$ ). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3306 (NH), 2955, 2917, 2849, 1731, 1664 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1557, 1538, 1468, 1191, 1115 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1043. El. an., rasta (%): C, 60,06; H, 11,00; N, 3,22; O, 18,02; S, 7,25; apskaičiuota  $\text{C}_{41}\text{H}_{86}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}_2$  (815,26): C, 60,40; H, 10,63; N, 3,44; O, 17,66; S 7,87. Pl. chrom.,  $R_f(\text{metanolis}) = 0,6$ .

**14-(tetradeciloksi)-3,6,9,12,16-pentaoksatriakontan-1-tiolis (22)**



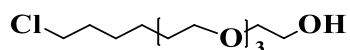
Junginys **21** (1,2 g; 1,501 mmol) tirpinamas chloroformo (25 ml) ir vandens (15 ml) mišinyje. Į gautą tirpalą sudedamas  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (0,571 g; 3 mmol) ir virinama  $\text{N}_2$  atmosferoje 4 val. Tuomet atvėsintas iki kambario temperatūros reakcijos mišinys ekstrahuojant plaunamas vandeniu. Chloroformo sluoksniai apjungiami, džiovinami bev.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ir sukonzentruojami. Gaunamas produktas **22** (0,8 g; 79%).

$^1\text{H}$  BMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0,86-0,90 (m, 6H,  $\underline{\text{CH}}_3$ ); 1,25-1,33 (pl. s, 44H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\underline{\text{CH}}_2)_{11}\text{CH}_3$ ); 1,51-1,61 (m, 5H,  $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_2(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$  ir SH); 2,67-2,73 (q,  $J = 6,76$ ; 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{SH}$ ); 3,41-3,51 (m, 4H,  $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$ ); 3,52-3,60 (m, 5H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 3,62-3,67 (m, 14H, OEG4  $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ ).  $^{13}\text{C}$  BMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 14,13 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 22,68 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ ); 24,72 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{SH}$ ); 26,08 ( $\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 26,13 ( $\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 29,37 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 29,51-30,10 (alkil  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 31,91 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 70,32-72,89 (OEG4  $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$  ir  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 77,84 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ ). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2923, 2853,

1720, 1466, 1393, 1350, 1298, 1250, 1114 (C-O), 1041, 944. El. an., rasta (%): C, 69,06; H, 11,05; O, 14,82; S, 4,95; apskaičiuota C<sub>39</sub>H<sub>80</sub>O<sub>6</sub>S (677,11): C, 69,18; H, 11,91; O, 14,18; S 4,74. Pl. chrom., Rf(metanolis) = 0,5.

### 5.3.6 Biotino darinių sintezė (4.4-2 schema)

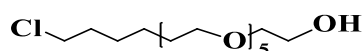
#### 2-(2-(2-(6-Chlorheksiloksi)etoksi)etoksi)etanolis (25)



OEG3 (133,3 ml; 150 g; 1000 mmol) virinamas benzene (250 ml) su Dino-Starko gaudykle 2 val. Į atvėsinta iki 50 °C mišinį sudedami Na (4,6 g; 200 mmol), 1,6-dichlorheksanas (62 g; 400 mmol) ir virinama 4 val., paliekant per naktį kambario temperatūroje. Tuomet reakcijos mišinys išpilamas į heksaną (500 ml) ir kelis kartus dekantuojamas. Liekana tirpinama benzene (600 ml) ir ekstrahuojant plaunama vandeniu. Benzene sluoksniai apjungiami, džiovinami bev. MgSO<sub>4</sub> ir sukonzentruojami. Gaunamas produktas **25** (36,6 g; 68%).

<sup>1</sup>H BMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 1,33-1,51 (m, 4H, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,59 (k, *J* = 6,72; 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,77 (k, *J* = 6,61; 2H, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,47 (t, *J* = 6,51; 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,53-3,67 (m, 14H, OEG3 OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O ir ClCH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C BMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 26,47 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 27,71 (ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 30,53 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 33,74 (ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 45,69 (ClCH<sub>2</sub>); 62,20 (HOCH<sub>2</sub>); 71,10 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 71,37 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 71,54 (HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 71,59 (HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>); 72,12 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 73,65 (HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). El. an., rasta (%): C, 53,45; H, 9,45; Cl, 13,28; apskaičiuota C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>ClO<sub>4</sub> (268,78): C, 53,62; H, 9,37; Cl, 13,19.

#### 21-Chlor-3,6,9,12,15-pentaoksahenikosan-1-olis (26)



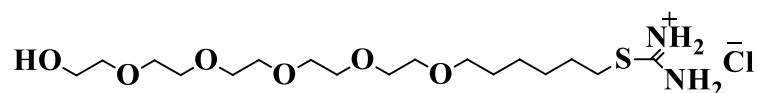
Junginys **26** sintetinamas pagal junginio **25** metodiką iš OEG5 (105,7 ml; 119 g; 500 mmol), 1,6-dichlorheksano (31 g; 200 mmol) ir Na (2,3 g; 100 mmol) benzene (200 ml). Gaunamas produktas **26** (19 g; 53%).



$^1\text{H}$  BMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm): 1,33-1,51 (m, 4H,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1,58 (k,  $J = 6,78$ ; 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 1,76 (k,  $J = 6,68$ ; 2H,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2$ ); 3,47 (t,  $J = 6,51$ ; 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 3,53-3,67 (m, 22H, OEG5  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$  ir  $\text{ClCH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  BMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm): 26,43 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 27,67 ( $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 30,47 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 33,68 ( $\text{ClCH}_2\text{CH}_2$ ); 45,74 ( $\text{ClCH}_2$ ); 62,14 ( $\text{HOCH}_2$ ); 71,08 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 71,30 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 71,46 OEG5  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 72,09 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 73,59 ( $\text{HOCH}_2\text{CH}_2$ ). El. an., rasta (%): C, 53,75; H, 9,41; Cl, 9,98; apskaičiuota  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{ClO}_6$  (356,88): C, 53,84; H, 9,31; Cl, 9,93.

**2-(1-Hidroksi-3,6,9,12,15-pentaoksahenikosan-21-il)izotiuronio chloridas**

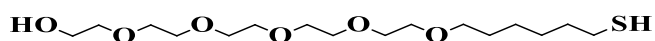
(27)



Junginys **26** (17,8 g; 500 mmol) ir tiokarbamidas (3,8 g; 50 mmol) virinami abs. *n*-butanolyje (100 ml) 5 val., paliekant per naktį kambario temperatūroje. Tuomet reakcijos mišinys nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Liekana dekantuojant plaunama acetonu, virinama acetonitrile ir karštas tirpalas nufiltruojamas. Į gautą filtratą įpilamas acetonas ir paliekama per naktį šaldytuve ( $5\text{ }^\circ\text{C}$ ). Alyvingas produktas dekantuojant plaunamas acetonu ir džiovinamas kambario aplinkoje. Gaunamas produktas **27** (11 g; 51%).

$^1\text{H}$  BMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm): 1,35-1,53 (m, 4H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1,58 (k,  $J = 6,75$ ; 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1,72 (k,  $J = 7,16$ ; 2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 3,17 (t,  $J = 7,16$ ; 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 3,47 (t,  $J = 6,40$ ; 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 3,54-3,68 (m, 22H, OEG5  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ).  $^{13}\text{C}$  BMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm): 26,53 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 29,14 ( $\text{SCH}_2$ ); 29,57 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 30,35 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 31,78 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 62,10 ( $\text{HOCH}_2$ ); 71,02 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 71,28 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 71,44 (OEG5  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 72,02 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 73,57 ( $\text{HOCH}_2\text{CH}_2$ ). El. an., rasta (%): C, 47,06; H, 8,65; Cl, 8,27; N, 6,35; S, 7,49; apskaičiuota  $\text{C}_{17}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$  (433,00): C, 47,15; H, 8,61; Cl, 8,18; N, 6,47; S, 7,40.

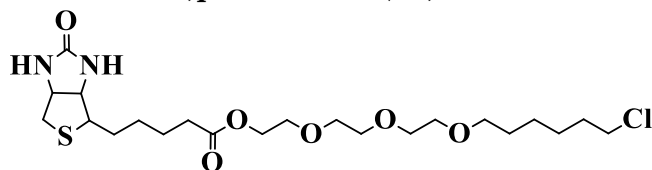
**21-Merkapto-3,6,9,12,15-pentaoksahenikosan-1-olis (28)**



Į junginio **27** (6 g; 14 mmol) tirpalą vandenyje (50 ml) supilamas NaOH (0,64 g; 16 mmol) tirpalas vandenyje (15 ml) ir maišoma Ar atmosferoje, 60 °C temperatūroje 5 val. Į atvėsintą iki kambario temperatūros reakcijos mišinį įpilamas chloroformas (150 ml), atsk. HCl (1:50) ir ekstrahuojant plaunama vandeniu. Chloroformo sluoksniai apjungiami, džiovinami bev. MgSO<sub>4</sub> ir sukonzentruojami. Gaunamas produktas **28** (2,8 g; 56%).

<sup>1</sup>H BMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,34 (t, *J* = 7,74; 1H, SH); 1,33- 1,45 (m, 4H, HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,54-1,70 (m, 4H, HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2,48-2,56 (td, *J* = 7,29 ir 7,07; 2H, HSCH<sub>2</sub>); 3,45 (t, *J* = 6,63; 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,52-3,73 (m, 10H, OEG5 OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O). <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 24,33 (CH<sub>2</sub>SH); 25,35 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 27,94 (HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 29,26 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 33,72 (HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 61,42 (HOCH<sub>2</sub>); 69,83 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 70,09 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 70,36 (OEG5 OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 71,06 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 72,37 (HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). El. an., rasta (%): C, 54,10; H, 8,05; Cl, 9,78; S, 9,19; apskaičiuota C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>S (354,50): C, 54,21; H, 7,93; Cl, 9,66; S, 9,04.

**(2-(2-(6-Chlorheksiloksi)etoksi)etoksi)etil-5-(2-oksoheksahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4- il)pentanoatas (29)**

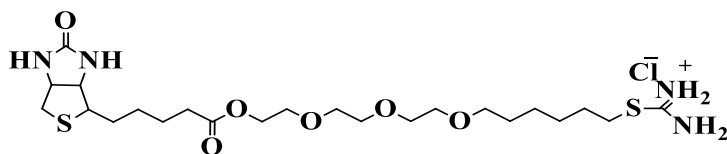


Biotinas (1 g; 4 mmol) tirpinamas DMF (20 ml) Ar atmosferoje, 65 °C temperatūroje. Į gautą atvėsintą iki 40 °C tirpalą sudedami EDC·HCl (1,12 g; 5,8 mmol) ištirpintas abs. DCM (50 ml), DMAP (0,165 g; 0,353 mmol), junginys **25** (1,07 g; 4 mmol) ir maišoma 60 °C temperatūroje 20 val. Tuomet reakcijos mišinys sukonzentruojamas, užpilamas 10% NaHCO<sub>3</sub> tirpalu ir ekstrahuojant DCM plaunamas vandeniu. DCM sluoksniai apjungiami, džiovinami bev.

MgSO<sub>4</sub> ir sukcentruojami. Produktas **29** perkristalinamas iš DCM ir heksano (1:20) mišinio (1,2 g; 60,5%).

<sup>1</sup>H BMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,34-1,82 (m, 14H, ClCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>O ir CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO); 2,38 (t, *J* = 7,40; 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO); 2,73-2,94 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>S); 3,12-3,18 (m, 1H, CHCHS); 3,46 (t, *J* = 6,53; 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,54 (t, *J* = 6,78; 2H, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,58-3,66 (m, 8H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 3,70 (t, *J* = 4,91; 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 4,21-4,24 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 4,28-4,33 (m, 1H, NHCHCHS); 4,48-4,52 (m, 1H, NHCHCH<sub>2</sub>S); 5,61 (m, 1H, NHCHCHS); 6,18 (m, 1H, NHCHCH<sub>2</sub>S). <sup>13</sup>C BMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 24,65 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 25,33 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 26,60 (ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 28,14 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 28,24 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 29,36 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 32,45 (ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 33,68 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO); 40,46 (SCH<sub>2</sub>); 44,90 (ClCH<sub>2</sub>); 55,49 (SCHCH<sub>2</sub>); 60,03 (NHCHCH<sub>2</sub>S); 61,85 (NHCHCHS); 63,33 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 69,06 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 69,99 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>); 70,43 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 70,48 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 70,55 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 71,14 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 163,75 (NHCONH); 173,59 (COO). IR (plėvelė, cm<sup>-1</sup>): 3247, 2937, 2863, 1730, 1702, 1459, 1118. MS, m/z (M<sup>+</sup>, %): 493 (100), 225 (15). El. an., rasta (%): C, 53,26; H, 8,05; Cl, 7,27; N, 5,71; S, 6,39; apskaičiuota C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S (495,07): C, 53,37; H, 7,93; Cl, 7,16; N, 5,65; S, 6,47.

**2-(5-Okso-1-(2-oksoheksahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-6,9,12,15-tetraoksahenikosan-21-il)izotiuronio chloridas (30)**

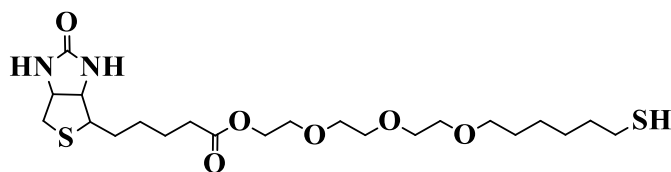


Junginys **29** (0,4 g; 0,81 mmol) ir tiokarbamidas (0,074 g; 0,97 mmol) virinami abs. *n*-butanolyje (20 ml) Ar atmosferoje 8 val. Tuomet reakcijos mišinys sukcentruojamas, liekana tirpinama acetono ir metanolio (2:1) mišinyje ir išpilama į sausą dietileterį (100 ml), paliekant šaldytuve (5 °C).

Alyvingas produktas **30** dekantuojamas, plaunamas dietileteriu (50 ml) ir džiovinamas sumažintame slėgyje (0,27 g; 58,5%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$  ppm): 1,30-1,61 (m, 14H,  $\text{ClCH}_2(\underline{\text{CH}_2})_4\text{CH}_2\text{O}$  ir  $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ); 2,31 (t,  $J = 7,34$ ; 2H,  $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2\text{COO}}$ ); 2,57-2,86 (m, 2H,  $\text{CH}\underline{\text{CH}_2\text{S}}$ ); 3,07-3,11 (m, 1H,  $\text{CH}\underline{\text{CHS}}$ ); 3,15 (t,  $J = 7,19$ ; 2H,  $\text{NH}_2\underline{\text{SCH}_2\text{CH}_2}$ ); 3,37 (t,  $J = 6,52$ ; 2H,  $\text{O}\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2}$ ); 3,40-3,52 (m, 8H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\underline{\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 3,60 (t,  $J = 4,72$ ; 2H,  $\text{COOCH}_2\underline{\text{CH}_2\text{O}}$ ); 4,11-4,16 (m; 2H;  $\text{COO}\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}}$  ir 1H;  $\text{NH}\underline{\text{CHCHS}}$ ); 4,29-4,34 (m, 1H,  $\text{NH}\underline{\text{CHCH}_2\text{S}}$ ); 6,41 (m, 1H,  $\underline{\text{NHCHCHS}}$ ); 6,47 (m, 1H,  $\underline{\text{NHCHCH}_2\text{S}}$ ).  $^{13}\text{C}$  BMR (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$  ppm): 24,52 ( $\text{CH}\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}$ ); 25,10 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}$ ); 27,67 ( $\text{S}\underline{\text{CH}_2}$ ); 28,01 ( $\text{CHCH}_2\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}$ ); 28,40 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}$ ); 29,04 ( $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_2}$ ); 29,98 ( $\text{SCH}_2\underline{\text{CH}_2}$ ); 33,27 ( $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2\text{COO}}$ ); 39,88 ( $\text{S}\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$ ); 55,39 ( $\text{S}\underline{\text{CHCH}_2}$ ); 59,22 ( $\text{NH}\underline{\text{CHCH}_2\text{S}}$ ); 61,06 ( $\text{NH}\underline{\text{CHCHS}}$ ); 63,09 ( $\text{COO}\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}}$ ); 68,33 ( $\text{COOCH}_2\underline{\text{CH}_2\text{O}}$ ); 69,50 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\underline{\text{OCH}_2}$ ); 69,78 ( $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 69,82 ( $\underline{\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2}$ ); 70,21 ( $\text{O}\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}$ ); 162,76 ( $\text{NH}\underline{\text{CONH}}$ ); 169,96 ( $\text{S}\underline{\text{CNH}_2}$ ); 172,86 ( $\underline{\text{COO}}$ ). El. an., rasta (%): C, 48,26; H, 7,65; Cl, 5,67; N, 9,71; S, 11,29; apskaičiuota  $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}_2$  (571,19): C, 48,36; H, 7,58; Cl, 5,61; N, 9,80; S, 11,22.

**2-(2-(2-(6-Merkaptoheksiloksi)etoksi)etoksi) etil 5-(2-oksoheksahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanoatas (31)**

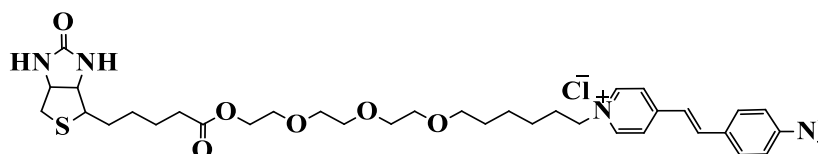


Junginys **31** sintetinamas pagal junginio **22** metodiką iš **30** (0,27 g; 0,473 mmol) ir  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (0,162 g; 0,851 mmol) chloroformo (30 ml) ir vandens mišinyje (15 ml) Ar atmosferoje 5 val. Gaunamas produktas **31** (0,11 g; 47%).

$^1\text{H}$  BMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm): 1,36-1,73 (m, 14H,  $\text{ClCH}_2(\underline{\text{CH}_2})_4\text{CH}_2\text{O}$  ir  $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ); 2,37 (t,  $J = 7,22$ ; 2H,  $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2\text{COO}}$ ); 2,47-2,52 (dt,  $J = 7,11$ ; 2H,  $\text{HS}\underline{\text{CH}_2}$ ); 2,68-2,96 (m, 2H,  $\text{CH}\underline{\text{CH}_2\text{S}}$ ); 3,17-3,24 (m, 1H,  $\text{CH}_2\underline{\text{CHS}}$ ); 3,47 (t,  $J = 6,47$ ; 2H,  $\text{O}\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2}$ );

3,56-3,64 (m, 8H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 3,70 (t, *J* = 4,77; 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 4,21 (t, 2H, *J* = 4,49; COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 4,28-4,33 (dd, *J* = 4,45 ir 3,70; 1H, NHCHCHS); 4,47-4,41 (m, 1H, NHCHCH<sub>2</sub>S); 4,87 (m, 2H, NHCONH). <sup>13</sup>C BMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 24,88 (HSCH<sub>2</sub>); 24,92 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 25,92 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 29,19 (HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 29,48 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 30,62 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 34,57 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO); 35,17 (HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 41,06 (SCH<sub>2</sub>CH); 56,99 (SCHCH<sub>2</sub>); 61,62 (NHCHCH<sub>2</sub>S); 63,37 (NHCHCHS); 64,62 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 70,15 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 71,18 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 71,55 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 71,59 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 71,61 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 72,24 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 166,71 (NHCONH); 175,24 (COO). IR (plėvelė, cm<sup>-1</sup>): 3247, 2929, 2859, 2560, 1732, 1704, 1460, 1118. MS, m/z (M<sup>+</sup>, %): 491 (100), 447 (23), 359 (60), 225 (80). El. an., rasta (%): C, 53,56; H, 8,25; N, 5,61; S, 13,12; apskaičiuota C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> (492,69): C, 53,63; H, 8,18; N, 5,68; S, 13,01.

***(E)*-4-(4-(dimetilamino)stiril)-1-(5-okso-1-(2-oksoheksahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-6,9,12,15-tetraoksahenikosan-21-il)piridinio chloridas (33)**



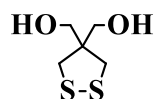
*(E)*-*N,N*-dimetil-4-(2-(piridin-4-il)vinil)anilinas (**32**) (0,2 g; 0,892 mmol), junginys **29** (0,44 g; 0,892 mmol), TEAI (0,002 g; 0,00781 mmol) virinami toluene (10 ml) MW sąlygomis 2,5 val. Tuomet atvėsintas iki kambario temperatūros reakcijos mišinys dekantuojant plaunamas toluenu. Liekana tirpinama metanolyje, išpilama į sausą dietileterį, dekantuojama ir džiovinama sumažintame slėgyje. Produktas **33** (0,11 g; 47%) atskiriamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentai DCM ir metanolis – 5:1).

<sup>1</sup>H BMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,33-1,78 (m, 12H, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N ir CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO); 1,91-2,02 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2,35 (t, *J* = 7,05; 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO); 2,83-2,94 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>S); 3,06 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3,11-3,18 (m, 1H, CHCHS); 3,43 (t, *J* = 6,65; 2H,

OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,55-3,65 (m, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 3,70 (t, *J* = 4,59; 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 4,21-4,24 (m, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 4,29-4,33 (m, 1H, NHCHCHS); 4,52-4,56 (m, 1H, NHCHCH<sub>2</sub>S); 4,63 (t, *J* = 6,95; 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 5,81 (m, 1H, NHCHCHS); 5,88 (m, 1H, NHCHCH<sub>2</sub>S); 6,67-6,70 (m, 2H, Ph-3,5); 6,82-6,88 (d, *J* = 15,95; 1H, CH=CHPh); 7,51-7,53 (m, 2H, Ph-2,6); 7,60-7,65 (d, *J* = 15,96; 1H, CH=CHPy); 7,87-7,89 (m, 2H, Py-2,6); 8,89-8,90 (m, 2H, Py-3,5). <sup>13</sup>C BMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 24,64 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 25,46 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 25,74 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 28,20 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 28,29 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 29,17 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 33,72 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO); 40,04 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 40,34 (SCH<sub>2</sub>CH); 40,60 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 55,64 (SCHCH<sub>2</sub>); 59,99 (NCH<sub>2</sub>); 60,14 (NHCHCH<sub>2</sub>S); 61,75 (NHCHCHS); 63,32 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 68,97 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 69,92 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>); 70,40 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 70,44 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 70,49 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 70,87 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 111,83 (Ph-3,5); 116,55 (Ph-1); 122,34 (Ph-CH=); 122,79 (Py-3,5); 130,48 (Ph-2,6); 142,61 (Py-CH=); 143,52 (Py-2,6); 152,10 (Ph-4); 153,87 (Py-4); 164,09 (NHCONH); 173,51 (COO). IR (plėvelė, cm<sup>-1</sup>): 3249, 2922, 2860, 1724, 1693, 1642, 1582, 1527, 1162. MS, m/z (M<sup>+</sup>, %): 683 (50), 223 (100). El. an., rasta (%): C, 61,68; H, 7,75; Cl, 4,51; N, 7,71; S, 4,49; apskaičiuota C<sub>37</sub>H<sub>55</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S (719,37): C, 61,77; H, 7,70; Cl, 4,45; N, 7,78; S, 4,45.

### 5.3.7 1,2-Ditolano darinių sintezė (4.5-1 schema)

#### (1,2-ditolan-4,4-diil)dimetanolis – DTDM (35)

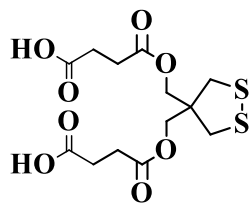


Į šviežiai pagamintą Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (51,7 g; 470 mmol), vandens (150 ml), chloroformo (150 ml) tirpalą sudedami BMP (41 g; 157 mmol), DDAB (3,83 g; 7,87 mmol) ir maišoma 45 °C temperatūroje 20 val. Tuomet atvėsintas iki kambario temperatūros reakcijos mišinys nufiltruojamas, plaunant vandeniu. Išdžiovintos sumažintame slėgyje nuosėdos tirpinamos metanolyje ir

nufiltruojamos. Filtratas sukonzentruojamas. Gaunamas produktas **35** perkristalinamas iš tolueno (9,8 g; 38%).

$^1\text{H}$  BMR (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ,  $\delta$  ppm): 2,97 (s, 4H,  $\text{SCH}_2$ ); 3,63-3,64 (d,  $J = 5,38$ ; 4H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4,12 (t, 2H,  $J = 5,26$ ;  $\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C}$  BMR (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ,  $\delta$  ppm): 44,58 ( $\text{SCH}_2$ ); 59,06 ( $\text{C}(\text{CH}_2)_4$ ); 65,06 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ). IR (tiesiogiai,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3260 (OH), 2931, 2870, 1029. Raman ( $\text{cm}^{-1}$ ): 735 (CS), 508 (SS). MS,  $m/z$  ( $\text{M}^+$ , %): 165 (100), 148 (61). El. an., rasta (%): C, 36,01; H, 6,18; O, 19,03; S, 38,75; apskaičiuota  $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$  (166,26): C, 36,12; H, 6,06; O, 19,25; S, 38,57.

**4,4'-(((1,2-ditiolan-4,4-diil)bis(metilen))bis(oksi))bis(4-oksobutanoinė rūgštis) – DTDG (36)**

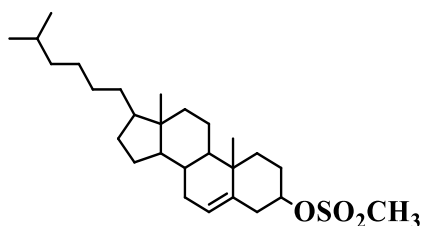


Į junginio **35** (2g; 12,03 mmol) tirpalą sausame piridine (15 ml) sudedamas gintaro rūgšties anhidridas (6,02 g; 60,1 mmol) ir maišoma Ar atmosferoje, kambario temperatūroje 12 parų. Tuomet atšaldytas iki  $-5\text{ }^\circ\text{C}$  reakcijos mišinys neutralizuojamas 2M HCl iki  $\text{pH} \sim 2-3$  ir ekstrahuojant DCM plaunamas vandeniu. DCM sluoksniai apjungiami, džiovinami bev.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ir sukonzentruojami. Gaunamas produktas **36** (4,3 g; 99%).

$^1\text{H}$  BMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 2,63-2,71 (m, 8H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ); 2,99 (s, 4H,  $\text{SCH}_2$ ); 4,14 (s, 4H,  $\text{CCH}_2\text{O}$ ); 8,05 (pl. s, 2H,  $\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C}$  BMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 28,77 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ); 44,58 ( $\text{SCH}_2$ ); 54,13 ( $\text{C}(\text{CH}_2)_2$ ); 65,19 ( $\text{CCH}_2\text{O}$ ); 171,79 ( $\text{OCO}$ ); 177,61 ( $\text{COOH}$ ). IR (tiesiogiai,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2970, 2886, 1747 ir 1706 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1143. Raman ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1736 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 737 (CS), 511 (SS). MS,  $m/z$  ( $\text{M}^+$ , %): 367 (100), 249 (67), 214 (11). El. an., rasta (%): C, 42,26; H, 5,08; O, 35,05; S, 17,31; apskaičiuota  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_8\text{S}_2$  (366,41): C, 42,61; H, 4,95; O, 34,93; S 17,50. Pl. chrom.,  $R_f$ (benzenas:acetonas – 1:1) = 0,6.

### 5.3.8 Cholesterolio darinių sintezė (4.6-1, 4.6-2, 4.6-3 schemas)

*10,13-dimetil-17-(5-metilheksil)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradekahidro-1H-ciklopenta[a]fenantren-3-il metansulfonatas (38)*

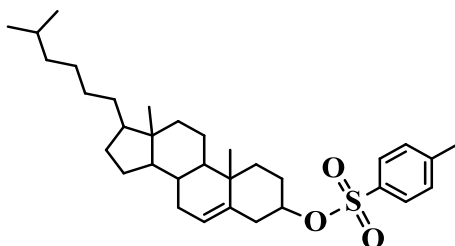


CHOL (10 g; 25,9 mmol), TEA (8,3 ml; 6 g; 59,3 mmol), TMA-HCl (0,5 g; 0,593 mmol) virinami DCM (100 ml) su atvirkštine Dino-Starko gaudykle 2 val. Į atšaldytą iki 0 °C temperatūros mišinį sulašinamas MsCl (4,01 ml; 5,93 g; 51,7 mmol), ištirpintas abs. DCM (20 ml). Maišoma 0-3 °C temperatūroje 0,5 val., 20 °C – 0,5 val. ir virinama 1 val., paliekant per naktį kambario temperatūroje. Tuomet reakcijos mišinys ekstrahuojant plaunamas atsk. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1:200), 10% NaHCO<sub>3</sub> tirpalu ir vandeniu. DCM sluoksniai apjungiami, džiovinami bev. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ir sukonzentruojami. Gaunamas produktas **38** (11,2 g; 93%).

<sup>1</sup>H BMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 0,85-0,92 (m, 10H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHCHCH<sub>3</sub> ir CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C); 1,00 (s, 3H, CH=CCCH<sub>3</sub>); 1,02-1,18 (m, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ir CHCCH); 1,20-1,31 (m, 1H, (CH)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>CCH<sub>3</sub>), 1,32-1,62 (m, 9H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCH ir CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>); 1,73-2,20 (m, 7H, (CH)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sup>b</sup>H<sup>a</sup>CCH<sub>3</sub>, CH=CCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO ir CCH<sub>2</sub>CHO); 2,36-2,42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 3,36 (m, 3H, SCH<sub>3</sub>); 4,47-4,58 (m, 1H, CHO); 5,35-5,37 (m, 1H, C=CH). El. an., rasta (%): C, 72,46; H, 10,50; O, 10,19; S, 6,77; apskaičiuota C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>S (464,74): C, 72,36; H, 10,41; O, 10,33; S, 6,90. Pl. chrom., Rf(benzenas:etilacetatas – 5:1) = 0,6.



**10,13-dimetil-17-(5-metilheksil)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradekahidro-1H-ciklopenta[a]fenantren-3-il 4-metilbenzensulfonatas (39)**

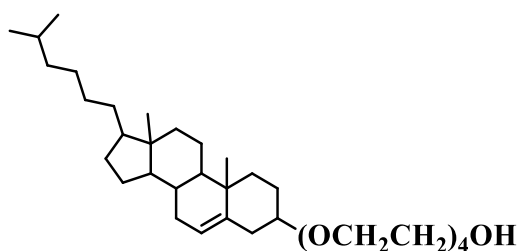


CHOL (40 g; 103 mmol) ir TEA (28,8 ml; 20,94 g; 207 mmol) virinami benzene (200 ml) su Dino-Starko gaudykle 1 val. Į atvėsintą iki 30 °C mišinį sudedami TMA-HCl (1,977 g; 20,69 mmol), TsCl (29,6 g; 155 mmol) ir maišoma 60-65 °C temperatūroje 4 val. Tuomet atvėsintas iki kambario temperatūros reakcijos mišinys ekstrahuojant plaunamas atsk. HCl (1:100) ir vandeniui. Benzeno sluoksniai apjungiami, džiovinami bev. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ir sukonzentruojami. Gaunamas produktas **39** (44 g; 79%).

<sup>1</sup>H BMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 0,85-0,91 (m, 10H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHCHCH<sub>3</sub> ir CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C); 0,96 (s, 3H, CH=CCCH<sub>3</sub>); 0,99-1,17 (m, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ir CHCCH); 1,21-1,30 (m, 1H, (CH)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>CCH<sub>3</sub>); 1,30-1,59 (m, 9H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCH ir CHCHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>); 1,65-1,75 (m, 1H, (CH)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sup>b</sup>H<sup>a</sup>CCH<sub>3</sub>); 1,77-1,87 (m, 2H, CH=CCH<sub>2</sub>); 1,91-2,01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 2,24-2,29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 2,40-2,47 (m, 5H, CCH<sub>2</sub>CHO ir C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>); 4,28-4,36 (m, 1H, CHO); 5,29-5,31 (m, 1H, C=CH); 7,32-7,34 (d, *J* = 7,95; 2H, CH<sub>3</sub>C(CH)<sub>2</sub>); 7,78-7,81 (d, *J* = 8,31; 2H, SO<sub>3</sub>C(CH)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C BMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 11,82 (CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 18,68 (CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 19,12 (CH<sub>3</sub>CC=CH); 20,97 (CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCCH<sub>3</sub>); 21,62 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>); 22,53 ir 22,80 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 23,79 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 24,23 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCH); 27,99 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 28,17 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCH); 28,62 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 31,73 (CHCHCH); 31,83 (C=CHCH<sub>2</sub>); 35,74 (CHCHCH<sub>3</sub>); 36,15 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 36,33 (CH=CCH<sub>2</sub>); 36,87 (CH=CCH<sub>3</sub>); 38,85 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 39,49 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 39,64 (CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>); 42,27 (CHCH); 49,89 (CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>); 56,09 (CHCHCH<sub>3</sub>); 56,63 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH);

82,38 (CHO); 123,50 (CH=C); 127,62 (SO<sub>3</sub>C(CH)<sub>2</sub>); 129,72 (CH<sub>3</sub>C(CH)<sub>2</sub>); 134,70 (SO<sub>3</sub>C); 138,85 (CH=C); 144,36 (CH<sub>3</sub>C). IR (tiesiogiai, cm<sup>-1</sup>): 2947, 2864, 1353, 937, 555. MS, m/z (M+, %): 383 (12), 369 (100), 214 (12), 157 (5). El. an., rasta (%): C, 75,15; H, 10,01; O, 9,05; S, 6,05; apskaičiuota C<sub>34</sub>H<sub>52</sub>O<sub>3</sub>S (540,84): C, 75.51; H, 9.69; O, 8.87; S 5.93. Pl. chrom., Rf(benzenas) = 0,7.

**2-(2-(2-(2-((10,13-dimetil-17-(6-metilheptan-2-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradekahidro-1H-ciklopenta[*a*]fenantren-3-il)oksi)etoksi)etoksi)etanolis (40)**

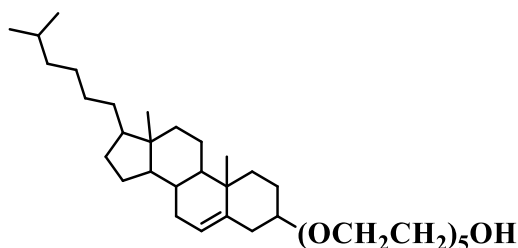


OEG4 (35,3 ml; 39,5 g; 203 mmol) virinamas toluene (150 ml) su Dino-Starko gaudykle 1 val., paliekant ketvirtadalį tirpiklio. Į atvėsintą iki 50 °C mišinį sudedamas junginys **39** (11 g; 20,34 mmol) ištirpintas abs. dioksane (75 ml) ir virinama Ar atmosferoje 12 val. Tuomet reakcijos mišinys sukonzentruojamas, liekana tirpinama DCM ir ekstrahuojant plaunama 10% NaHCO<sub>3</sub> tirpalu bei vandeniu. DCM sluoksniai apjungiami, džiovinami bev. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ir sukonzentruojami. Gaunamas produktas **40** (10 g; 87%).

<sup>1</sup>H BMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 0,85-0,92 (m, 10H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHCHCH<sub>3</sub> ir CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C); 0,99 (s, 3H, CH=CCCH<sub>3</sub>); 1,03-1,18 (m, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> and CHCCH); 1,20-2,04 (m, 17H, cholesteril); 2,21-2,40 (m, 2H, CH=CCH<sub>2</sub>); 3,02 (pl. s, 1H, OH); 3,13-3,24 (m, 1H, CHO); 3,59-3,67 (m, 14H, OEG4 CH<sub>2</sub>O); 3,71-3,74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 5,33-5,34 (m, 1H, C=CH). <sup>13</sup>C BMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 11,82 (CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 18,68 (CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 19,33 (CH<sub>3</sub>CC=CH); 21,02 (CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCCH<sub>3</sub>); 22,53 ir 22,78 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 23,78 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 24,25 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCH); 27,97 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 28,20 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCH); 28,25 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 31,84 (CHCHCH); 31,91 (C=CHCH<sub>2</sub>); 35,74

(CHCHCH<sub>3</sub>); 36,15 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 36,82 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 37,18 (CH=CCCH<sub>3</sub>); 38,93 (CH=CCH<sub>2</sub>); 39,47 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 39,64 (CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>); 42,27 (CHCCH); 50,13 (CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>); 56,11 (CHCHCH<sub>3</sub>); 56,73 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 61,67 (CH<sub>2</sub>OH); 67,19 (CHOCH<sub>2</sub>); 70,23-70,82 (OEG<sub>4</sub> CH<sub>2</sub>O); 72,61 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 79,49 (CHO); 121,52 (CH=C); 140,87 (CH=C). IR (tiesiogiai, cm<sup>-1</sup>): 3427 (OH), 2931, 2866, 1098. MS, m/z (M<sup>+</sup>, %): 564 (100), 383 (83), 368 (97), 195 (79). El. an., rasta (%): C, 74,25; H, 10,98; O, 14,05; apskaičiuota C<sub>35</sub>H<sub>62</sub>O<sub>5</sub> (562,86): C, 74,68; H, 11,10; O, 14,21. Pl. chrom., Rf(benzenas:acetonas – 2:1) = 0,2.

**14-((10,13-dimetil-17-(6-metilheptan-2-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradekahidro-1H-ciklopenta[*a*]fenantren-3-il)oksi)-3,6,9,12-tetraoksatetradekan-1-olis (41)**

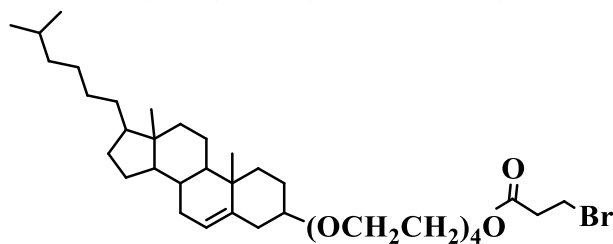


Junginys **41** sintetinamas pagal junginio **40** metodiką iš OEG5 (30,1 ml; 33,9 g; 142 mmol) ir **39** (15 g; 28,5 mmol). Gautas produktas **41** (12 g; 69%).

<sup>1</sup>H BMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 0,85-0,92 (m, 10H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHCHCH<sub>3</sub> ir CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C); 0,99 (s, 3H, CH=CCCH<sub>3</sub>); 1,02-1,19 (m, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ir CHCCH); 1,21-2,03 (m, 17H, cholesterolil); 2,20-2,39 (m, 2H, CH=CCH<sub>2</sub>); 2,93 (pl. s, 1H, OH); 3,14-3,23 (m, 1H, CHO); 3,59-3,66 (m, 16H, OEG<sub>5</sub> CH<sub>2</sub>O); 3,72 (pl. s, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 5,33-5,34 (m, 1H, C=CH). <sup>13</sup>C BMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 11,73 (CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 18,60 (CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 19,25 (CH<sub>3</sub>CC=CH); 20,94 (CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCCH<sub>3</sub>); 22,45 ir 22,71 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 23,70 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 24,16 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCH); 27,87 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 28,10 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCH); 28,21 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 31,75 (CHCHCH); 31,81 (C=CHCH<sub>2</sub>); 35,66 (CHCHCH<sub>3</sub>); 36,06 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 36,72 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 37,10

(CH=CCCH<sub>3</sub>); 38,92 (CH=CCH<sub>2</sub>); 39,38 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 39,65 (CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>); 42,18 (CHCCH); 50,04 (CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>); 56,02 (CHCHCH<sub>3</sub>); 56,64 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 61,54 (CH<sub>2</sub>OH); 67,13 (CHOCH<sub>2</sub>); 70,20-70,73 (OEG<sub>5</sub> CH<sub>2</sub>O); 72,46 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 79,34 (CHO); 121,40 (CH=C); 140,79 (CH=C). IR (tiesiogiai, cm<sup>-1</sup>): 3425 (OH), 2928, 2867, 1090. MS, m/z (M<sup>+</sup>, %): 607 (100), 383 (83), 368 (97), 238 (62). El. an., rasta (%): C, 73,35; H, 11,01; O, 15,65; apskaičiuota C<sub>37</sub>H<sub>66</sub>O<sub>6</sub> (606,91): C, 73,22; H, 10,96; O, 15,82. Pl. chrom., Rf(benzenas:acetonas – 2:1) = 0,2.

**2-(2-(2-(2-((10,13-dimetil-17-(6-metillheptan-2-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradekahidro-1H-ciklopenta[a]fenantren-3-il)oksi)etoksi)etoksi)etil 3-brompropanoatas**  
(42)

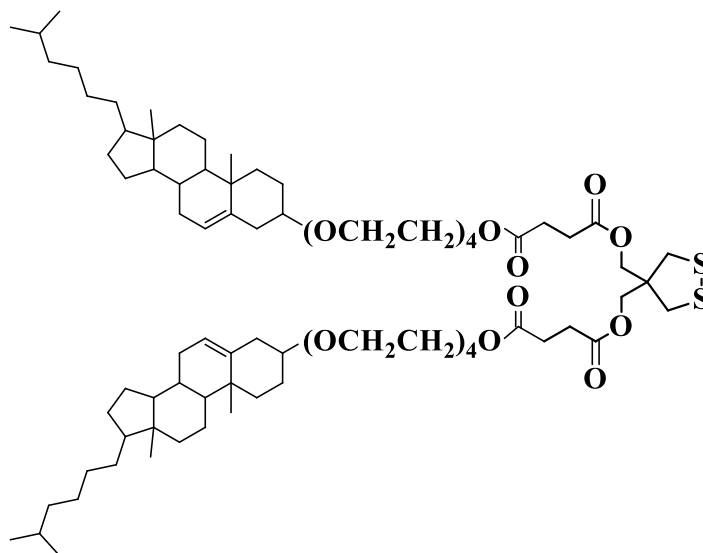


Junginys **40** (10 g; 17 mmol) virinamas toluene (200 ml) su Dino-Starko gaudykle 1 val. Į atvėsintą iki 50 °C mišinį sudedami 3-brompropioninė rūgštis (3 g; 19,5 mmol), TsOH (0,1 g; 0,9 mmol) ir virinama Ar atmosferoje 5 val. Tuomet reakcijos mišinys sukonzentruojamas, liekana tirpinama DCM ir ekstrahuojant plaunama 10% NaHCO<sub>3</sub> tirpalu bei vandeniu. DCM sluoksniai apjungiami, džiovinami bev. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ir sukonzentruojami. Gaunamas produktas **42** (6 g; 50%).

<sup>1</sup>H BMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 0,85-0,92 (m, 10H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHCHCH<sub>3</sub> ir CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C); 0,99 (s, 3H, CH=CCCH<sub>3</sub>); 1,03-1,20 (m, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ir CHCCH); 1,24-2,04 (m, 17H, cholesterolis); 2,21-2,40 (m, 2H, CH=CCH<sub>2</sub>); 2,95 (t, J = 6,84; 2H, BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,13-3,23 (m, 1H, CHO); 3,56-3,61 (m, 2H, BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,61-3,66 (m, 12H, OEG<sub>4</sub> CH<sub>2</sub>O); 3,70-3,73 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 4,28-4,31 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 5,33-5,35 (m, 1H, C=CH). <sup>13</sup>C BMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 11,83 (CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 18,68 (CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 19,35 (CH<sub>3</sub>CC=CH);

21,03 ( $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CHCCH}_3$ ); 22,53 ir 22,79 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 23,79 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 24,26 ( $\text{CCHCH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$ ); 25,77 ( $\text{BrCH}_2\text{CH}_2$ ); 27,98 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 28,20 ( $\text{CCHCH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$ ); 28,33 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 31,86 ( $\text{CHCHCH}$ ); 31,92 ( $\text{C}=\text{CHCH}_2$ ); 35,75 ( $\text{CHCHCH}_3$ ); 36,15 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 36,84 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 37,21 ( $\text{CH}=\text{CCCH}_3$ ); 37,60 ( $\text{BrCH}_2\text{CH}_2$ ); 39,03 ( $\text{CH}=\text{CCH}_2$ ); 39,48 ( $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 39,75 ( $\text{CHCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_3$ ); 42,29 ( $\text{CHCH}$ ); 50,15 ( $\text{CHCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_3$ ); 56,12 ( $\text{CHCHCH}_3$ ); 56,74 ( $\text{CCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ); 64,04 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 67,25 ( $\text{CHOCH}_2$ ); 68,96 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 70,55-70,87 ( $\text{OEG}_4\text{CH}_2\text{O}$ ); 79,46 ( $\text{CHO}$ ); 121,52 ( $\text{CH}=\text{C}$ ); 140,92 ( $\text{CH}=\text{C}$ ); 170,48 ( $\text{COO}$ ). IR (tiesiogiai,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2931, 2866, 1737 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1104. MS,  $m/z$  ( $\text{M}^+$ , %): 696 (14), 562 (30), 384 (31), 370 (100), 195 (12), 179 (6). El. an., rasta (%): C, 65,09; H, 9,32; Br, 11,65; O, 13,83; apskaičiuota  $\text{C}_{38}\text{H}_{65}\text{BrO}_6$  (697,82): C, 65,40; H, 9,39; Br, 11,45; O, 13,76.

***O,O'-((1,2-ditiolan-4,4-diil)bis(metilen)) bis(2-(2-(2-(2-((10,13-dimetil-17-(6-metilheptan-2-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradekahidro-1H-ciklopenta[a]fenantren-3-il)oksi)etoksi)etoksi)etil) disukcinatas (43)***

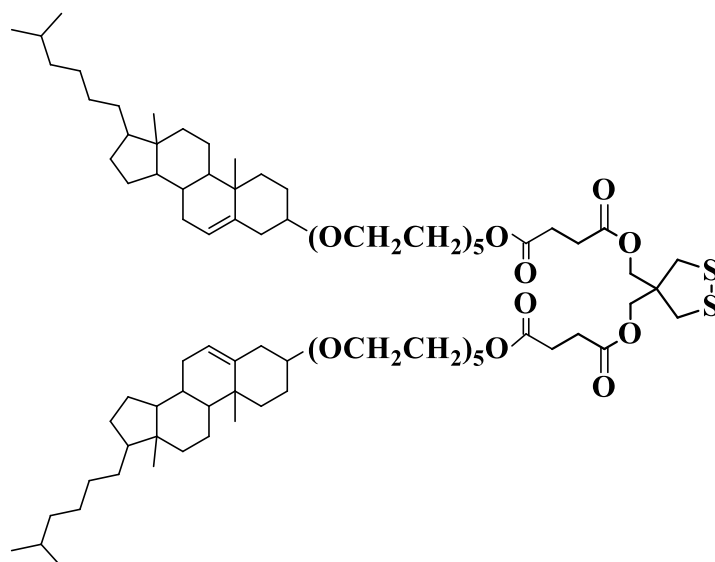


Junginys **40** (3,55 g; 6,3 mmol) virinamas toluene (100 ml) su Dino-Starko gaudykle 1 val. Į atvėsintą iki 50 °C tirpalą sudedami junginys **36** (1,1 g; 3 mmol) ištirpintas DCM (15 ml), TsOH (0,775 g; 4,5 mmol) ir virinama 19 val. Tuomet reakcijos mišinys sukonzentruojamas. Produktas **43** (4 g; 92%)

atskiriamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentai benzenas:acetonas – 5:1; 2:1; 1:1).

$^1\text{H}$  BMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0,67 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{CHCHCCH}_3$ ); 0,85-0,92 (m, 20H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CHCHCH}_3$  ir  $\text{CHCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{C}$ ); 0,99 (s, 6H,  $\text{CH}=\text{CCCH}_3$ ); 1,02-1,19 (m, 16H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  ir  $\text{CHCCH}$ ); 1,21-2,02 (m, 34H, cholesterol); 2,21-2,39 (m, 4H,  $\text{CH}=\text{CCH}_2$ ); 2,62-2,70 (m, 8H,  $\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ); 2,99 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{SSCH}_2$ ); 3,14-3,22 (m, 2H,  $\text{CHO}$ ); 3,63-3,64 (m, 4H,  $\text{CHOCH}_2$ ); 3,65-3,66 (m, 20H, OEG4  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 3,59-3,70 (m, 4H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 4,14 (s, 4H,  $\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{O}_2$ ); 4,23-4,26 (m, 4H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 5,33-5,34 (m, 2H,  $\text{C}=\text{CH}$ ).  $^{13}\text{C}$  BMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 11,81 ( $\text{CH}_3\text{CHCHCCH}_3$ ); 18,67 ( $\text{CH}_3\text{CHCHCCH}_3$ ); 19,33 ( $\text{CH}_3\text{CC}=\text{CH}$ ); 21,02 ( $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CHCCH}_3$ ); 22,51 ir 22,77 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 23,77 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 24,24 ( $\text{CCHCH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$ ); 27,95 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 28,18 ( $\text{CCHCH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$ ); 28,31 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 28,86 ir 28,89 ( $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ); 31,84 ( $\text{CHCHCH}$ ); 31,90 ( $\text{C}=\text{CHCH}_2$ ); 35,73 ( $\text{CHCHCH}_3$ ); 36,14 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 36,82 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 37,19 ( $\text{CH}=\text{CCCH}_3$ ); 39,01 ( $\text{CH}=\text{CCH}_2$ ); 39,46 ( $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 39,73 ( $\text{CHCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_3$ ); 42,26 ( $\text{CHCCH}$ ); 44,48 ( $\text{CH}_2\text{SSCH}_2$ ); 50,13 ( $\text{CHCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_3$ ); 54,20 ( $\text{C}(\text{CH}_2)_2$ ); 56,10 ( $\text{CHCHCH}_3$ ); 56,72 ( $\text{CCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ); 63,91 ( $\text{O}=\text{COCH}_2$ ); 65,15 ( $\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{O}_2$ ); 67,24 ( $\text{CHOCH}_2$ ); 68,99 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 70,53-70,88 (OEG4  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 79,44 ( $\text{CHO}$ ); 121,49 ( $\text{CH}=\text{C}$ ); 140,91 ( $\text{CH}=\text{C}$ ). IR (tiesiogiai,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2932, 2866, 1734 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1102. Raman ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1737 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1670 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 737 ( $\text{CS}$ ), 514 ( $\text{SS}$ ). MS, m/z ( $\text{M}^+$ , %): 1456 (18), 1088 (55), 793 (100), 645 (43). El. an., rasta (%): C, 68,15; H, 10,08; O, 17,25; S, 4,62; apskaičiuota  $\text{C}_{83}\text{H}_{138}\text{O}_{16}\text{S}_2$  (1456,1): C, 68,46; H, 9,55; O, 17,58; S, 4,40. Pl. chrom.,  $\text{Rf}(\text{benzenas: acetonas} - 5:2) = 0,6$ .

*O,O'-((1,2-ditiolan-4,4-diil)bis(metilen)) bis(14-((10,13-dimetil-17-(6-metilheptan-2-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradekahidro-1H-ciklopenta[a]fenantren-3-il)oksi)-3,6,9,12-tetraoksatetradecil) disukcinatas*  
(44)



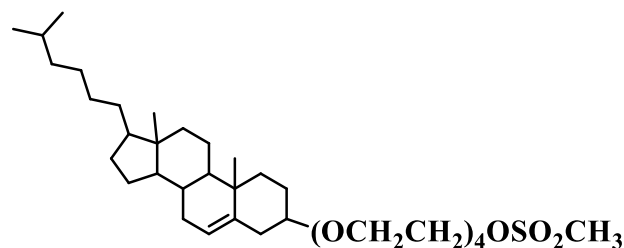
Junginys **44** sintetinamas pagal junginio **43** metodiką iš **41** (3,31 g; 5,46 mmol), **42** (1 g; 2,73 mmol) ir TsOH (0,75 g; 4,09 mmol). Gaunamas produktas **44** (3,7 g; 88%).

$^1\text{H}$  BMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0,67 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{CHCHC}\underline{\text{CH}}_3$ ); 0,85-0,92 (m, 20H,  $\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)_2$ ,  $\text{CHCH}\underline{\text{CH}}_3$  ir  $\text{CHCH}\underline{\text{CH}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$ ); 0,99 (s, 6H,  $\text{CH}=\text{CC}\underline{\text{CH}}_3$ ); 1,02-1,19 (m, 16H,  $\underline{\text{CH}}_2\underline{\text{CH}}_2\underline{\text{CH}}_2$  ir  $\underline{\text{CH}}\underline{\text{C}}\underline{\text{CH}}$ ); 1,22-2,03 (m, 34H, cholesterol); 2,21-2,39 (m, 4H,  $\text{CH}=\text{C}\underline{\text{CH}}_2$ ); 2,62-2,69 (m, 8H,  $\text{OC}\underline{\text{CH}}_2\underline{\text{CH}}_2\text{CO}$ ); 2,99 (m, 4H,  $\underline{\text{CH}}_2\underline{\text{SS}}\underline{\text{CH}}_2$ ); 3,14-3,22 (m, 2H,  $\underline{\text{CHO}}$ ); 3,62-3,63 (m, 4H,  $\text{CHO}\underline{\text{CH}}_2$ ); 3,65-3,66 (m, 28H, OEG5  $\underline{\text{CH}}_2\text{O}$ ); 3,67-3,70 (m, 4H,  $\text{COOCH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{O}$ ); 4,15 (s, 4H,  $\text{C}(\underline{\text{CH}}_2)_2\text{O}_2$ ); 4,22-4,25 (m, 4H,  $\text{COO}\underline{\text{CH}}_2\underline{\text{CH}}_2\text{O}$ ); 5,33-5,34 (m, 2H,  $\text{C}=\underline{\text{CH}}$ ).  $^{13}\text{C}$  BMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 11,83 ( $\text{CH}_3\text{CHCHC}\underline{\text{CH}}_3$ ); 18,69 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CHCHC}\underline{\text{CH}}_3$ ); 19,36 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CC}=\text{CH}$ ); 21,05 ( $\text{CCH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{CHC}\underline{\text{CH}}_3$ ); 22,53 ir 22,80 ( $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ); 23,80 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 24,27 ( $\text{CCH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$ ); 27,99 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ); 28,21 ( $\text{CCHCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHCH}$ ); 28,32 ( $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHO}$ ); 28,88 ir 28,91 ( $\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$ ); 31,87 ( $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{HCH}$ ); 31,93 ( $\text{C}=\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 35,76 ( $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$ ); 36,17 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 36,85 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 37,22 ( $\text{CH}=\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 39,03 ( $\text{CH}=\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 39,49 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 39,76 ( $\text{CHCHCHCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CCH}_3$ ); 42,30 ( $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{HCH}$ ); 44,46

(CH<sub>2</sub>SSCH<sub>2</sub>); 50,16 (CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>); 54,23 (C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 56,13 (CHCHCH<sub>3</sub>); 56,76 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 63,95 (O=COCH<sub>2</sub>); 65,20 (C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O<sub>2</sub>); 67,24 (CHOCH<sub>2</sub>); 69,02 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 70,55-70,85 (OEG5 CH<sub>2</sub>O); 79,47 (CHO); 121,52 (CH=C); 140,96 (CH=C). IR (tiesiogiai, cm<sup>-1</sup>): 2931, 2866, 1735 (C=O), 1101. Raman (cm<sup>-1</sup>): 1744 (C=O), 1673 (C=C), 741 (CS), 512 (SS). MS, m/z (M<sup>+</sup>, %): 1543 (15), 1181 (71), 1037 (91), 803 (100), 698 (50), 442 (30). El. an., rasta (%): C, 67,45; H, 10,01; O, 18,37; S, 4,32; apskaičiuota C<sub>87</sub>H<sub>146</sub>O<sub>18</sub>S<sub>2</sub> (1544,21): C, 67,67; H, 9,53; O, 18,65; S, 4,15. Pl. chrom., Rf(benzenas: acetonas – 5:2) = 0,6.

**2-(2-(2-(2-((10,13-dimetil-17-(6-metilheptan-2-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradekahidro-1H-ciklopenta[*a*]fenantren-3-il)oksi)etoksi)etoksi)etil metansulfonatas**

(45)



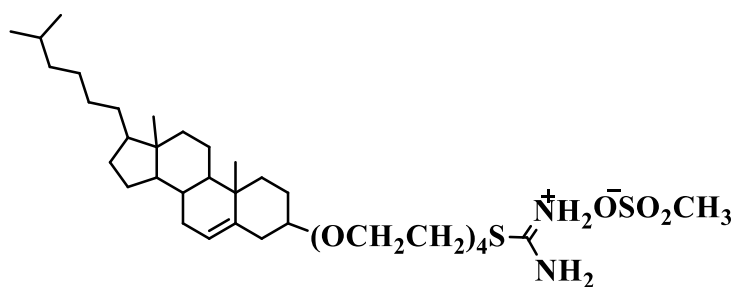
Junginys **40** (0,7 g; 1,244 mmol), TEA (0,347 ml; 0,252 g; 2,487 mmol) ir TMA·HCl (0,024 g; 0,249 mmol) virinami DCM (30 ml) su atvirkštine Dino-Starko gaudykle 1 val. Į atšaldytą iki 0 °C temperatūros mišinį sulašinamas MsCl (0,193 ml; 0,285 g; 2,487 mmol), ištirpintas abs. DCM (10 ml). Maišoma 0-3 °C temperatūroje 1 val., 25 °C – 1 val. ir virinama 2 val., paliekant per naktį kambario temperatūroje. Tuomet reakcijos mišinys ekstrahuojant plaunamas atsk. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1:200), 10% NaHCO<sub>3</sub> tirpalu ir vandeniu. DCM sluoksniai apjungiami, džiovinami bev. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ir sukonzentruojami. Gaunamas produktas **45** (0,75 g; 94%).

<sup>1</sup>H BMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 0,85-0,92 (m, 10H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHCHCH<sub>3</sub> ir CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C); 0,99 (s, 3H, CH=CCCH<sub>3</sub>); 1,02-1,20 (m, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ir CHCCH); 1,24-2,03 (m, 17H, cholesterol); 2,20-2,39 (m, 2H, CH=CCH<sub>2</sub>); 3,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>); 3,13-3,24 (m, 1H, CHO); 3,63-3,69 (m, 12H, OEG4 CH<sub>2</sub>O); 3,75-3,78 (m, 2H,



CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4,37-4,40 (m, 2H, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 5,33-5,35 (m, 1H, C=CH). <sup>13</sup>C BMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 11,73 (CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 18,59 (CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 19,26 (CH<sub>3</sub>CC=CH); 20,93 (CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCCH<sub>3</sub>); 22,45 ir 22,71 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 23,69 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 24,16 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCH); 27,88 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 28,11 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCH); 28,21 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 31,74 (CHCHCH); 31,81 (C=CHCH<sub>2</sub>); 35,65 (CHCHCH<sub>3</sub>); 36,05 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 36,72 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 37,08 (CH=CCCH<sub>3</sub>); 37,60 (CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>); 38,91 (CH=CH<sub>2</sub>); 39,38 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 39,63 (CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>); 42,17 (CHCCH); 50,02 (CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>); 55,99 (CHCHCH<sub>3</sub>); 56,62 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 67,13 (CHOCH<sub>2</sub>); 68,87-70,76 (OEG<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>O); 79,35 (CHO); 121,52 (CH=C); 140,75 (CH=C). El. an., rasta (%): C, 67,39; H, 10,18; O, 17,25; S, 4,91; apskaičiuota C<sub>36</sub>H<sub>64</sub>O<sub>7</sub>S (640,95): C, 67,46; H, 10,06; O, 17,47; S, 5,00. Pl. chrom., Rf(benzenas:acetonas – 4:1) = 0,7.

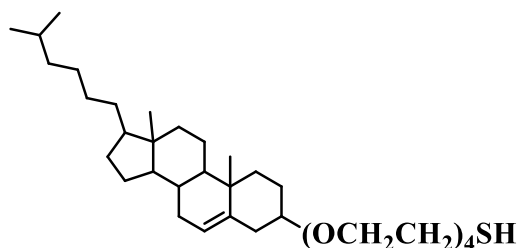
**2-(2-(2-(2-(2-((10,13-dimetil-17-(6-metilheptan-2-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradekahidro-1H-ciklopenta[a]fenantren-3-il)oksi)etoksi)etoksi)etil)izotiuronio metansulfonatas (46)**



Junginys **45** (0,7 g; 1,092 mmol) ir tiokarbamidas (1,116 g; 1,529 mmol) virinami abs. 2-butanolyje (25 ml) 10 val., paliekant per naktį šaldytuve (5 °C). Tuomet reakcijos mišinys nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Liekana tirpinama karštame DCM ir išpilama į acetonitrilą. Tirpikliai kelis kartus dekantuojami, alyvingas produktas **46** (0,6 g; 77%) džiovinamas sumažintame slėgyje.

$^1\text{H}$  BMR (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$  ppm): 0,63 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHCHCCH}_3$ ); 0,83-0,84 (m, 10H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CHCHCH}_3$  ir  $\text{CHCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{C}$ ); 0,98 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{CCCH}_3$ ); 1,02-1,20 (m, 8H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  ir  $\text{CHCCH}$ ); 1,24-2,02 (m, 17H, cholesterolil); 2,07 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{SO}_3$ ); 2,18-2,37 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CCH}_2$ ); 3,09-3,15 (m, 1H,  $\text{CHO}$ ); 3,35-3,56 (m, 12H, OEG4  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 3,65-3,67 (m, 2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 4,83-4,85 (m, 2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 5,33-5,35 (m, 1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ); 8,08-8,10 (m, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 8,86-8,87 (m, 2H,  $\text{NH}_2$ ). El. an., rasta (%): C, 62,02; H, 10,08; N, 3,85; O, 15,85; S, 9,11; apskaičiuota  $\text{C}_{37}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$  (717,07): C, 61,97; H, 9,56; N, 3,91; O, 15,62; S, 8,94.

**2-(2-(2-(2-((10,13-dimetil-17-(6-metilheptan-2-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradekahidro-1H-ciklopenta[*a*]fenantren-3-il)oksi)etoksi)etoksi)etantiolis (47)**

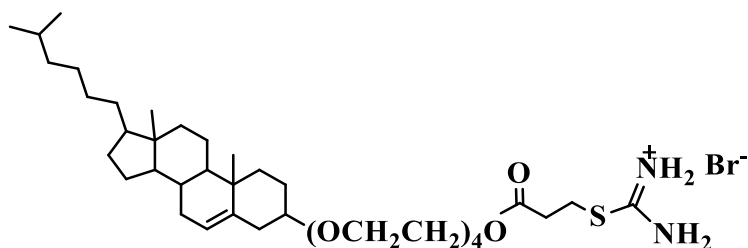


Junginys **46** (0,5 g; 0,697 mmol) tirpinamas chloroformo (60 ml) ir vandens (20 ml) mišinyje. Į gautą tirpalą sudedamas  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (0,133 g; 0,697 mmol) ir virinama Ar atmosferoje 5 val. Tuomet atvėsintas iki kambario temperatūros reakcijos mišinys ekstrahuojant plaunamas atsk. HCl (1:20) ir vandeniui. Chloroformo sluoksniai apjungiami, džiovinami bev.  $\text{MgSO}_4$  ir sukonzentruojami. Gaunamas produktas **47** (0,3 g; 74%).

$^1\text{H}$  BMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0,67 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHCHCCH}_3$ ); 0,85-0,92 (m, 10H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CHCHCH}_3$  ir  $\text{CHCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{C}$ ); 0,99 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{CCCH}_3$ ); 1,04-1,19 (m, 8H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  ir  $\text{CHCCH}$ ); 1,25-2,02 (m, 18H, cholesterolil ir  $\text{SH}$ ); 2,21-2,39 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CCH}_2$ ); 2,67-2,73 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{SH}$ ); 3,14-3,22 (m, 1H,  $\text{CHO}$ ); 3,60-3,67 (m, 14H, OEG4  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 5,33-5,34 (m, 1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ). IR (tiesiogiai,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2931, 2866, 1102, 733. MS, m/z ( $\text{M}^+$ , %): 579 (31), 564 (27), 473 (100), 383 (68), 370 (72). El. an., rasta (%): C, 72,48; H,

10,88; O, 11,25; S, 5,47; apskaičiuota C<sub>35</sub>H<sub>62</sub>O<sub>4</sub>S (578,92): C, 72,61; H, 10,79; O, 11,05; S, 5,54.

**2-(1-((10,13-dimetil-17-(6-metilheptan-2-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradekahidro-1H-ciklopenta[a]fenantren-3-il)oksi)-13-okso-3,6,9,12-tetraoksapentadekan-15-il)izotiuronio bromidas (48)**



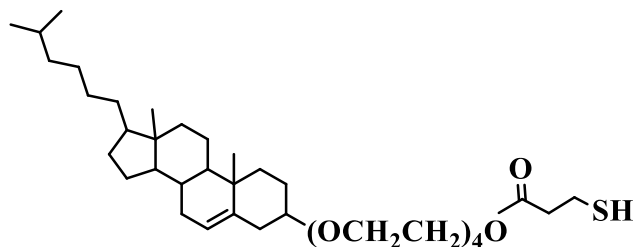
Junginys **48** sintetinamas pagal junginio **46** metodiką iš **39** (1 g; 1,43 mmol) ir tiokarbamido (0,15 g; 2 mmol) abs. 2-butanolyje (30 ml). Gaunamas produktas **48** (0,97 g; 88%).

<sup>1</sup>H BMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 0,85-0,92 (m, 10H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHCHCH<sub>3</sub> ir CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C); 0,99 (s, 3H, CH=CCCH<sub>3</sub>); 1,02-1,20 (m, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ir CHCCH); 1,24-2,04 (m, 17H, cholesterolil); 2,20-2,39 (m, 2H, CH=CCH<sub>2</sub>); 2,88 (t, 2H, J = 6,15; SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,14-3,25 (m, 1H, CHO); 3,55-3,59 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,63-3,66 (m, 12H, OEG<sub>4</sub> CH<sub>2</sub>O); 3,71-3,74 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4,29-4,32 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 5,33-5,35 (m, 1H, C=CH); 8,69 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 9,11 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C BMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 11,83 (CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 18,68 (CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 19,37 (CH<sub>3</sub>CC=CH); 21,03 (CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCCH<sub>3</sub>); 22,52 ir 22,77 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 23,80 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 24,25 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCH); 27,09 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 27,97 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 28,19 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCH); 28,29 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 31,84 (CHCHCH); 31,91 (C=CHCH<sub>2</sub>); 34,02 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 35,75 (CHCHCH<sub>3</sub>); 36,15 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 36,81 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 37,15 (CH=CCCH<sub>3</sub>); 38,96 (CH=CCH<sub>2</sub>); 39,47 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 39,74 (CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>); 42,28 (CHCCH); 50,12 (CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>); 56,12 (CHCHCH<sub>3</sub>); 56,72 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 64,27 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 67,09

(CHOCH<sub>2</sub>); 68,89 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 70,37-70,66 (OEG4 CH<sub>2</sub>O); 79,59 (CHO); 121,71 (CH=C); 140,67 (CH=C); 170,90 (CNH<sub>2</sub>); 171,43 (COO). El. an., rasta (%): C, 60,72; H, 8,82; Br, 10,01; N, 3,25; O, 12,55; S, 4,23; apskaičiuota C<sub>39</sub>H<sub>69</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S (773,94): C, 60,52; H, 8,99; Br, 10,32; N, 3,62; O, 12,40; S, 4,14.

**2-(2-(2-(2-((10,13-dimetil-17-(6-metilheptan-2-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradekahidro-1H-ciklopenta[alfenantren-3-il)oksi)etoksi)etoksi)etil 3-merkaptopropanoatas (49)**

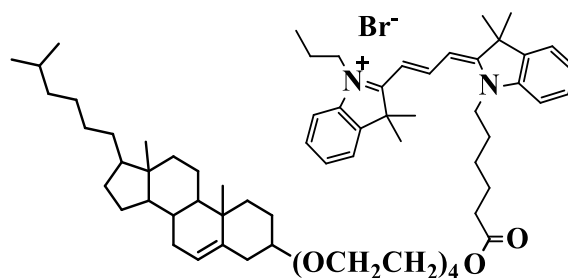


Junginys **49** sintetinamas pagal junginio **47** metodiką iš **48** (0,6 g; 0,8 mmol), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (0,15 g; 0,8 mmol) chloroformo (75 ml) ir vandens (25 ml) mišinyje. Gaunamas produktas **49** (0,33 g; 65%).

<sup>1</sup>H BMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 0,85-0,92 (m, 10H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHCHCH<sub>3</sub> ir CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C); 0,99 (s, 3H, CH=CCCH<sub>3</sub>); 1,02-1,20 (m, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ir CHCCH); 1,24-2,04 (m, 18H, cholesteryl ir SH); 2,21-2,40 (m, 2H, CH=CCH<sub>2</sub>); 2,64-2,71 (m, 2H, SHCH<sub>2</sub>); 2,75-2,80 (m, 2H, SHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,13-3,24 (m, 1H, CHO); 3,63-3,66 (m, 12H, OEG4 CH<sub>2</sub>O); 3,69-3,73 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 4,26-4,92 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 5,33-5,34 (m, 1H, C=CH). <sup>13</sup>C BMR (75 Mhz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 11,82 (CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 18,68 (CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 19,35 (CH<sub>3</sub>CC=CH); 19,70 (SHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 21,03 (CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCCH<sub>3</sub>); 22,53 ir 22,78 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 23,79 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 24,25 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCH); 27,09 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 27,97 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 28,19 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCH); 28,33 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 31,86 (CHCHCH); 31,91 (C=CHCH<sub>2</sub>); 35,74 (CHCHCH<sub>3</sub>); 36,15 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 36,84 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 37,21 (CH=CCCH<sub>3</sub>); 38,39

(SHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 39,03 (CH=CCH<sub>2</sub>); 39,48 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 39,74 (CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>); 42,29 (CHCCH); 50,15 (CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>); 56,12 (CHCHCH<sub>3</sub>); 56,74 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 63,73 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 67,25 (CHOCH<sub>2</sub>); 69,02 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 70,55-70,86 (OEG<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>O); 79,45 (CHO); 121,51 (CH=C); 140,92 (CH=C); 170,90 (CNH<sub>2</sub>); 171,50 (COO). IR (tiesiogiai, cm<sup>-1</sup>): 2931, 2866, 1733 (C=O), 1104. MS, m/z (M<sup>+</sup>, %): 651 (100), 564 (13), 473 (28), 370 (14). El. an., rasta (%): C, 70,22; H, 10,20; O, 14,60; S, 4,71; apskaičiuota C<sub>38</sub>H<sub>66</sub>O<sub>6</sub>S (650,99): C, 70,11; H, 10,22; O, 14,75; S, 4,93.

**2-((1E,3Z)-3-(1-(1-((10,13-dimetil-17-(6-metilheptan-2-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradekahidro-1H-ciklopenta[a]fenantren-3-il)oksi)-13-okso-3,6,9,12-tetraoksaoktadekan-18-yl)-3,3-dimetilindolin-2-iliden)prop-1-en-1-il)-3,3-dimetil-1-propil-3H-indol-1-as (50)**

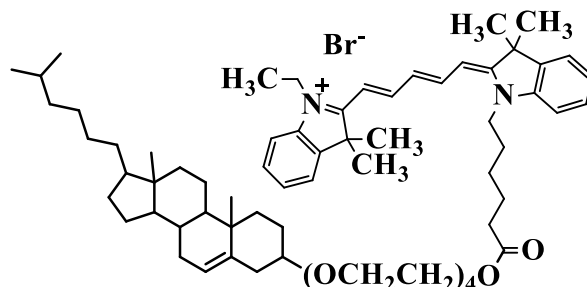


Cy3 (100 mg; 0,177 mmol), EDC (80 mg; 0,42 mmol) ir DMAP (2,16 mg; 0,018 mmol) maišomi abs. acetonitrile (15 ml) kambario temperatūroje 1 val. Į gautą tirpalą sudedamas junginys **40** (179 mg; 0,318 mmol) ištirpintas abs. acetonitrile (10 ml) ir maišoma kambario temperatūroje 16 val. Tuomet reakcijos mišinys sukonzentruojamas. Liekana tirpinama chloroforme ir ekstrahuojant plaunama vandeniu, atsk. HBr (1:25), 5% NaHCO<sub>3</sub> ir vėl vandeniu. Chloroformo sluoksniai apjungiami, džiovinami bev. MgSO<sub>4</sub> ir sukonzentruojami. Produktas **50** (60 mg; 31%) atskiriamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentai etilacetatas:metanolis – 7:1; 4:1).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 0,85-0,92 (m, 10H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHCHCH<sub>3</sub> ir CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C); 0,99 (s, 3H, CH=CCCH<sub>3</sub>); 1,01-1,20 (m, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ir CHCCH); 1,14 (t, 6H, J = 7,35; NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,24-2,05 (m, 19H, cholesterol ir

$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,71-1,72 (d,  $J = 2,75$ ; 15H, Cy3 metil); 2,20-2,35 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CCH}_2$ ); 2,36-2,41 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ); 3,12-3,23 (m, 1H,  $\text{CHO}$ ); 3,63-3,74 (m, 14H, OEG4  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 4,18-4,30 (m, 4H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$  ir  $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_4$ ); 4,23-4,30 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 5,33-5,34 (m, 1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ); 7,11-7,14 (m, 2H, Cy3  $\text{C}=\text{CH}$ ); 7,21-7,26 (m, 1H,  $\text{NCCCHCHCHCH}$ ); 7,35 (m, 1H, Cy3  $\text{C}=\text{CH}$ ); 7,36-7,42 (m, 6H, Cy3 Ar $\text{CH}$ ); 8,37-8,46 (m, 1H,  $\text{NCCCHCHCHCH}$ ).  $^{13}\text{C}$  BMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 11,49 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 11,79 ( $\text{CH}_3\text{CHCHCCH}_3$ ); 18,65 ( $\text{CH}_3\text{CHCHCCH}_3$ ); 19,32 ( $\text{CH}_3\text{CC}=\text{CH}$ ); 21,09 ( $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CHCCH}_3$ ); 22,49 ir 22,75 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 23,75 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 24,22 ( $\text{CCHCH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$ ); 24,37-24,39 ( $\text{NCC}(\text{CH}_3)_2$ ); 24,40 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 24,55 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 26,21-26,23 ( $\text{NCC}(\text{CH}_3)_2$ ); 26,26 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 27,97 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 28,20 ( $\text{CCHCH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$ ); 28,27 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 28,48 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 31,82 ( $\text{CHCHCH}$ ); 31,87 ( $\text{C}=\text{CHCH}_2$ ); 33,77 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 35,71 ( $\text{CHCHCH}_3$ ); 36,11 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 36,79 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 37,16 ( $\text{CH}=\text{CCH}_3$ ); 38,98 ( $\text{CH}=\text{CCH}_2$ ); 39,44 ( $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 39,71 ( $\text{CHCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_3$ ); 42,25 ( $\text{CHCCH}$ ); 46,18 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 48,78 ( $\text{NCC}(\text{CH}_3)_2$ ); 49,85 ( $\text{CHCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_3$ ); 54,71 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 56,07 ( $\text{CHCHCH}_3$ ); 56,69 ( $\text{CCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ); 63,36 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 67,19 ( $\text{CHOCH}_2$ ); 69,06 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 70,48-70,78 (OEG4  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 79,41 ( $\text{CHO}$ ); 121,47 (CHOL  $\text{CH}=\text{C}$ ); 104,71-140,37 (Cy3  $\text{CH}$ ); 142,13 ir 142,27 ( $\text{CNCC}(\text{CH}_3)_2$ ); 173,40 ( $\text{COO}$ ); 173,71-173,73 ( $\text{NCC}(\text{CH}_3)_2$ ). IR (tiesiogiai,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2933, 2867, 1721 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1557, 1457, 1431, 1135, 798. MS, m/z ( $\text{M}^+$ , %): 1030 (100), 835 (55), 662 (77), 485 (49), 384 (92). El. an., rasta (%): C, 72,38; H, 9,28; Br, 7,01; N, 2,60; O, 8,75; apskaičiuota  $\text{C}_{67}\text{H}_{101}\text{BrN}_2\text{O}_6$  (1110,43): C, 72,47; H, 9,17; Br, 7,20; N, 2,52; O, 8,64.

**2-((1E,3E,5Z)-5-(1-(1-((10,13-dimetil-17-(6-metilheptan-2-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradekahidro-1H-ciklopenta[a]fenantren-3-il)oksi)-13-okso-3,6,9,12-tetraoksaoktadekan-18-il)-3,3-dimetilindolin-2-iliden)penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-3H-indol-1-as (51)**

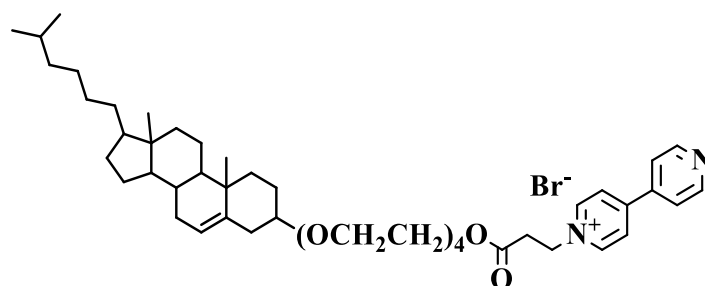


Junginys **51** sintetinamas pagal junginio **50** metodiką iš Cy5 (150 mg; 0,266 mmol), EDC (71 mg; 0,371 mmol), DMAP (39 mg; 0,319 mmol) ir **40** (200 mg; 0,354 mmol) abs. acetonitrile (40 ml). Gaunamas produktas **51** (67 mg; 25%).

$^1\text{H}$  BMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0,67 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHCHC}\underline{\text{CH}}_3$ ); 0,86-0,93 (m, 10H,  $\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)_2$ ,  $\text{CHCH}\underline{\text{CH}}_3$  ir  $\text{CHCH}\underline{\text{CH}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$ ); 0,99 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{CC}\underline{\text{CH}}_3$ ); 1,02-1,20 (m, 14H,  $\underline{\text{CH}}_2\underline{\text{CH}}_2\underline{\text{CH}}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\underline{\text{CH}}\underline{\text{C}}\underline{\text{CH}}$  ir  $\text{NCH}_2\underline{\text{CH}}_2\underline{\text{CH}}_2\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2$ ); 1,24-2,05 (m, 32H,  $\text{NCH}_2\underline{\text{CH}}_3$ , cholesterol, Cy5 metil); 2,20-2,35 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{C}\underline{\text{CH}}_2$ ); 2,36-2,41 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{COO}$ ); 3,12-3,22 (m, 1H,  $\underline{\text{CHO}}$ ); 3,63-3,70 (m, 14H, OEG4  $\underline{\text{CH}}_2\text{O}$ ); 3,70-3,76 (m, 2H,  $\text{N}\underline{\text{CH}}_2(\text{CH}_2)_4$ ); 4,05 (t,  $J = 7,61$ ; 2H,  $\text{COO}\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 4,21-4,24 (m, 2H,  $\text{N}\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$ ); 5,33-5,34 (m, 1H,  $\text{C}=\underline{\text{CH}}$ ); 6,27-6,38 (m, 2H, Cy3  $\text{C}=\underline{\text{CH}}$ ); 6,74-6,83 (m, 1H, Cy3 Ar $\underline{\text{CH}}$ ); 7,04-7,12 (m, 2H, Cy3  $\text{C}=\underline{\text{CH}}$ ); 7,20-7,29 (m, 4H, Cy3  $\text{NCCCHCH}\underline{\text{CH}}\text{CH}$ , Ar $\underline{\text{CH}}$  ir  $\text{C}=\underline{\text{CH}}$ ); 7,33-7,40 (m, 3H, Cy3 Ar $\underline{\text{CH}}$ ); 8,23-8,32 (m, 1H, Cy3 Ar $\underline{\text{CH}}$ ).  $^{13}\text{C}$  BMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 11,79 ( $\text{NCH}_2\underline{\text{CH}}_3$ ); 11,84 ( $\text{CH}_3\text{CHCHC}\underline{\text{CH}}_3$ ); 18,70 ( $\underline{\text{CH}}_3\text{CHCHC}\underline{\text{CH}}_3$ ); 19,37 ( $\underline{\text{CH}}_3\text{CC}=\text{CH}$ ); 21,04 ( $\text{CCH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{CHC}\underline{\text{CH}}_3$ ); 22,54 ir 22,80 ( $\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)_2$ ); 23,80 ( $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 24,27 ( $\text{CCH}\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$ ); 24,42-24,42 ( $\text{NCC}(\underline{\text{CH}}_3)_2$ ); 24,47 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2$ ); 27,04-27,41 ( $\text{NCC}(\underline{\text{CH}}_3)_2$ ); 27,89 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 27,99 ( $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$ ); 28,08 ( $\text{CCHCH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{CHCH}$ ); 28,21 ( $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{CHO}$ ); 28,32 ( $\text{NCH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 31,87 ( $\text{CH}\underline{\text{CH}}\text{CH}$ ); 31,92 ( $\text{C}=\text{CH}\underline{\text{CH}}_2$ ); 33,75 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2$ ); 35,76 ( $\text{CH}\underline{\text{CH}}\text{CH}_3$ ); 36,16

(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 36,85 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 37,20 (CH=CCCH<sub>3</sub>); 37,63 (CH=CCH<sub>2</sub>); 39,49 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 39,75 (CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>); 42,26 (CHCCH); 42,30 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 45,99 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 48,87 (NCC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 50,15 (CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>); 56,13 (CHCHCH<sub>3</sub>); 56,74 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 64,27 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 67,10 (CHOCH<sub>2</sub>); 69,09 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 70,48-70,83 (OEG<sub>4</sub> CH<sub>2</sub>O); 79,47 (CHO); 121,56 (CHOL CH=C); 103,92-140,18 (Cy<sub>3</sub> CH); 142,180 ir 142,99 (CNCC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 173,06 (COO); 173,75-173,77 (NCC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). IR (tiesiogiai, cm<sup>-1</sup>): 2933, 2868, 1715 (C=O), 1613, 1482, 1457, 1112, 926. MS m/z (M<sup>+</sup>, %): 1108 (27), 1028 (100), 564 (15), 384 (21). El. an., rasta (%): C, 72,46; H, 9,27; Br, 6,98; N, 2,62; O, 8,73; apskaičiuota C<sub>68</sub>H<sub>101</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (1122,44): C, 72,76; H, 9,07; Br, 7,12; N, 2,50; O, 8,55.

***1-(1-((10,13-dimetil-17-(6-metilheptan-2-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradekahidro-1H-ciklopenta[*a*]fenantren-3-il)oksi)-13-okso-3,6,9,12-tetraoksapentadekan-15-il)-[4,4'-bipiridin]-1-io bromidas (52)***



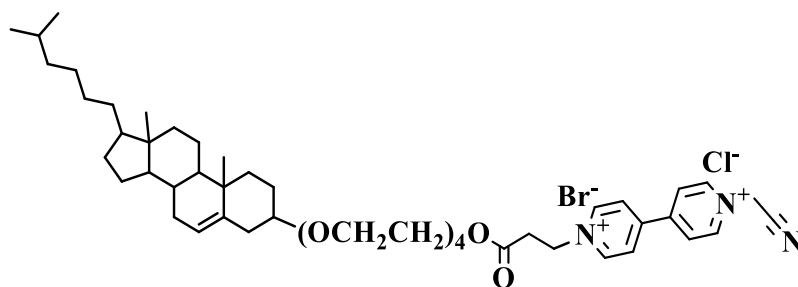
Junginys **42** (1,85 g; 2,65 mmol) ir 4,4'-bipiridinas (2,55 g; 13,26 mmol) virinami abs. acetonitrile (80 ml) MW sąlygomis 8 val. Tuomet atvėsintas iki kambario temperatūros reakcijos mišinys paliekamas per naktį šaldytuve (5 °C). Tirpiklis dekantuojamas, alyvinga liekana tirpinama karštame acetonitrile ir išpilama į acetoną. Tirpikliai dekantuojami, produktas **52** (1,3 g; 57%) džiovinamas sumažintame slėgyje.

<sup>1</sup>H BMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 0,85-0,92 (m, 10H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHCHCH<sub>3</sub> ir CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C); 0,96 (s, 3H, CH=CCH<sub>3</sub>); 0,99-1,19 (m, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ir CHCCH); 1,24-2,02 (m, 17H,



cholesteril); 2,15-2,35 (m, 2H, CH=CCH<sub>2</sub>); 3,09-3,20 (m, 1H, CHO); 3,38 (t, 2H, *J* = 5,65; NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,59-3,66 (m, 14H, OEG<sub>4</sub> CH<sub>2</sub>O); 4,17-4,20 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 5,30-5,34 (m, 3H, C=CH ir NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 7,82-7,84 (d, 2H, *J* = 5,70; CC(CH)<sub>2</sub>); 8,43-8,45 (d, 2H, *J* = 6,15; N(CH)<sub>2</sub>); 8,88-8,89 (d, 2H, *J* = 4,15; CC(CH)<sub>2</sub>); 9,69-9,71 (d, 2H, *J* = 6,09; N(CH)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C BMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 11,69 (CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 18,55 (CH<sub>3</sub>CHCHCCH<sub>3</sub>); 19,20 (CH<sub>3</sub>CC=CH); 20,88 (CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCCH<sub>3</sub>); 22,39 ir 22,65 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 23,65 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 24,11 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCH); 27,82 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 28,05 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCH); 28,18 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 31,70 (CHCHCH); 31,75 (C=CHCH<sub>2</sub>); 35,33 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 35,60 (CHCHCH<sub>3</sub>); 36,01 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 36,66 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 37,00 (CH=CCH<sub>3</sub>); 38,88 (CH=CCH<sub>2</sub>); 39,33 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 39,58 (CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>); 42,13 (CHCHCH); 49,97 (CHCHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>); 55,97 (CHCHCH<sub>3</sub>); 56,57 (CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 56,89 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 64,21 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 67,01 (CHOCH<sub>2</sub>); 68,43 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 70,24-70,63 (OEG<sub>4</sub> CH<sub>2</sub>O); 79,29 (CHO); 121,47 (CH=C); 121,73 ir 125,47 (CCCH); 140,60 (CH=C); 141,09 ir 153,65 (CCCH); 146,47 ir 150,99 (NCH); 169,83 (COO). El. an., rasta (%): C, 67,38; H, 8,32; Br, 9,65; N, 3,02; O, 11,33; apskaičiuota C<sub>48</sub>H<sub>73</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (854,00): C, 67,51; H, 8,62; Br, 9,36; N, 3,28; O, 11,24.

***1-(cianometil)-1'-(1-((10,13-dimetil-17-(6-metilheptan-2-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradekahidro-1H-ciklopenta[*a*]fenantren-3-il)oksi)-13-okso-3,6,9,12-tetraoksapentadekan-15-il)-[4,4'-bipiridin]-1,1'-io bromido chloridas (53)***



Junginys **52** (0,3 g; 0,1 mmol), chloracetonitrilas (12,5 ml; 15 g; 180 mmol) ir TEAI (0,002 g; 0,0078 mmol) maišomi Ar atmosferoje, kambario

temperatūroje 25 paras. Tuomet reakcijos mišinys išpilamas į šaltą acetoną ir kelis kartus dekantuojamas. Alyvinga liekana tirpinama chloroforme, išpilama į šaltą acetonitrilą ir dekantuojama. Produktas **53** (0,1 g; 31%) džiovinamas sumažintame slėgyje.

$^1\text{H}$  BMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0,67 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHCHC}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 0,85-0,92 (m, 10H,  $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ,  $\text{CHCH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$  ir  $\text{CHCH}\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}$ ); 0,98 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 1,02-1,18 (m, 8H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$  and  $\underline{\text{C}}\text{HC}\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 1,18-2,03 (m, 17H, cholesterol); 2,17-2,39 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 3,10-3,21 (m, 1H,  $\underline{\text{C}}\text{HO}$ ); 3,35 (pl. s, 2H,  $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 3,61-3,67 (m, 14H, OEG4  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ ); 4,21 (pl. s, 2H,  $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 5,20-5,33 (m, 3H,  $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$  ir  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 6,40 (pl. s, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CN}$ ); 8,87-8,94 (m, 4H,  $\text{CC}(\underline{\text{C}}\text{H})_2$  ir  $\text{N}(\underline{\text{C}}\text{H})_2$ ); 9,54 (pl. s, 4H,  $\text{CC}(\underline{\text{C}}\text{H})_2$  ir  $\text{N}(\underline{\text{C}}\text{H})_2$ ).  $^{13}\text{C}$  BMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 11,88 ( $\text{CH}_3\text{CHCHC}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 18,73 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CHCHC}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 19,41 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CC}=\text{CH}$ ); 21,08 ( $\text{CCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHC}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 22,57 ir 22,88 ( $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ); 23,90 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 24,30 ( $\text{CCH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$ ); 28,00 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ); 28,24 ( $\text{CCHCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHCH}$ ); 28,35 ( $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHO}$ ); 31,88 ( $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{HCH}$ ); 31,94 ( $\text{C}=\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 35,67 ( $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 35,81 ( $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$ ); 36,20 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 36,84 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 37,22 ( $\text{CH}=\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 39,06 ( $\text{CH}=\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 39,51 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 39,77 ( $\text{CHCHCHCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CCH}_3$ ); 42,31 ( $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 49,48 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CN}$ ); 50,15 ( $\text{CHCH}\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_3$ ); 56,19 ( $\underline{\text{C}}\text{HCHCH}_3$ ); 56,74 ( $\text{C}\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ); 57,03 ( $\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$ ); 64,51 ( $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 67,24 ( $\text{CHO}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 68,68 ( $\text{COOCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ ); 70,41-70,75 (OEG4  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ ); 79,44 ( $\underline{\text{C}}\text{HO}$ ); 116,76 ( $\underline{\text{C}}\text{N}$ ); 121,57 ( $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}$ ); 124,23 ir 128,15 ( $\text{CC}\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 140,82 ( $\text{CH}=\underline{\text{C}}$ ); 140,86 ir 153,69 ( $\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 146,68 ir 146,80 ( $\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 170,54 ( $\underline{\text{C}}\text{OO}$ ). IR (tiesiogiai,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2931, 2866, 2341 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1727 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1637, 1453, 1102, 826, 518. MS, m/z ( $\text{M}^+$ , %): 851 (17), 808 (10), 773 (100), 706 (15), 653 (35). El. an., rasta (%): C, 64,58; H, 8,32; Br, 8,88; Cl, 3,99; N, 4,48; O, 10,03; apskaičiuota  $\text{C}_{50}\text{H}_{75}\text{BrClN}_3\text{O}_6$  (929,50): C, 64,61; H, 8,13; Br, 8,60; Cl, 3,81; N, 4,52; O, 10,33.

## 6. IŠVADOS

- 1) Optimizuotas glicerolio pirminės hidroksigrupės monoblokavimas *p*-metoksibenzilalkoholiu, keičiant reagentų kiekius, katalizatorius, tirpiklius, reakcijos temperatūrą ir trukmę. Geriausias pirminio ir antrinio produktų santykis (9,4:1) gautas kaitinant reagentus 40 °C temperatūroje dichlormetane 10 val., esant 20% A-15 katalizatoriaus.
- 2) Surastas selektyvus ir efektyvus monoPMB glicerolių atskyrimo būdas – blokavimas cikloheksanonu su tolimesne rūgštine hidrolize, esant bev. CaCl<sub>2</sub>, leidžiantis atskirti junginius paprastais ekstrakcijos metodais didele išeiga.
- 3) Surastas daugiastadijinis naujų tiolipidų sintezės kelias, leidžiantis išskirti produktus nenaudojant kolonėlinės chromatografijos metodo.
- 4) Surastas sintezės metodas leidžiantis selektyviai blokuoti monoPMB glicerolio pirminę hidroksigrupę *tert*-butildimetilsililchloridu. Gautas junginys atveria kelią nesimetrinių lipidų sintezei.
- 5) Surastas efektyvus chlorheksiltriethylenglikolio funkcionalizuoto biotinu sintezės metodas. Gautas junginys panaudotas dviejų biotininių esterių sintezei, tinkamų paviršiaus modifikavimui ir baltymų žymėjimui.
- 6) Remiantis kvantų chemiais Ramano spektrų skaičiavimais ir potencinės energijos pasiskirstymo analizės duomenimis atlikti tikslūs naujų 4,4'-dipakeistų-1,2-ditolano darinių virpesių juostų priskyrimai. Nustatyta, kad 1,2-ditolano žiedas adsorbuojasi ant aukso paviršiaus skylant disulfidiniam ryšiui (508 cm<sup>-1</sup>) ir susidarant Au-S ryšiui (255 cm<sup>-1</sup>).
- 7) Susintetinti nauji daugiafunkciniai cholesterolio inkariniai dariniai, su stabiliomis ciklinių disulfidų funkcinėmis grupėmis, tinkami prikabintų dvisluoksnių membranų formavimui.
- 8) Susintetinti nauji daugiafunkciniai cholesterolio žymėti cianinų ir viologeno grupėmis dariniai, tinkami prikabintų dvisluoksnių membranų tyrimams atlikti.

## 7. PUBLIKUOTŲ DARBŲ SĄRAŠAS

### 7.1 Straipsniai

- 1) A. Matijoška, T. Charkova, Z. Kuodis, V. Voiciuk, O. Eicher-Lorka. *Synthesis and properties of new biotin compounds containing hexyltriethylene glycol chain*. Central European Journal of Chemistry 10,1 (2012) 113-120.
- 2) T. Charkova, Z. Kuodis, A. Matijoška, O. Eicher-Lorka. *Glycerol-based thiolipids for model membranes*. Chemija 25,4 (2014) 224-228.
- 3) O. Eicher-Lorka, T. Charkova, A. Matijoška, Z. Kuodis, G. Urbelis, T. Penkauskas, M. Mickevičius, A. Bulovas, G. Valinčius. *Cholesterol-based tethers and markers for model membranes investigation*. Chemistry and Physics of Lipids (recenzuojamas).

### 7.2 Konferencijų pranešimai

- 1) O. Eicher-Lorka, A. Matijoška, Z. Kuodis, A. Rutavičius, T. Charkova. *Mikrobanginė merkaptoalkil-oligo(metileno oksidų), skirtų metalų paviršiaus funkcionalizavimui sintezė*. 9-oji Lietuvos chemikų tarptautinė konferencija „Chemija 2009“, ChI, Vilnius.
- 2) A. Matijoška, T. Charkova, Z. Kuodis, A. Rutavičius, O. Eicher-Lorka. *Merkaptoheksiltrietilenoksibiotino sintezė*. Mokslinė konferencija „Chemija ir cheminė technologija 2010“, KTU, Kaunas.
- 3) T. Charkova, O. Eicher-Lorka. *Tiolipidų sintezė dirbtinių dvisluoksnių membranų konstravimui*. Studentų konferencija „FIZTECH 2010“, FTMC ChI, Vilnius.
- 4) T. Charkova, O. Eicher-Lorka, A. Matijoška, Z. Kuodis, A. Rutavičius, L. Labanauskas, G. Urbelis, R. Striela. *Thiolipids for modelling tethered bilayer lipid membranes*. 10-oji Lietuvos chemikų tarptautinė konferencija „Chemija 2011“, FTMC ChI, Vilnius.
- 5) T. Charkova, A. Matijoška, Z. Kuodis, O. Eicher-Lorka. *Daugiafunkcinių cholesterolio darinių sintezė prikabintų dvisluoksnių membranų kūrimui*. III-

oji jaunųjų mokslininkų konferenciją „Tarpdalykiniai tyrimai fiziniuose ir technologijos moksluose – 2012“, LMA, Vilnius.

- 6) A. Matijoška, T. Charkova, Z. Kuodis, O. Eicher-Lorka. *Viologeno dariniai modelinių membranų tyrimams*. Mokslinė konferencija „Chemija ir cheminė technologija 2013“, KTU, Kaunas.
- 7) A. Matijoška, T. Charkova, Z. Kuodis, O. Eicher-Lorka, G. Urbelis, L. Labanauskas. *Dyes for investigation of model membranes*. 11-oji Lietuvos chemikų tarptautinė konferencija „Chemija 2013“, FTMC ChI, Vilnius.
- 8) T. Charkova, A. Matijoška, Z. Kuodis, T. Penkauskas, O. Eicher-Lorka. *Cholesterol-based compounds for model membranes*. Tarptautinė konferencija „Balticum Organicum Syntheticum 2014“, Kongresų rūmai, Vilnius.

### **7.3 Projektas**

Dalyvauta mokslinių tyrimų projekte „Patogeninių beta-amiloido oligomerų detekcija Alzheimerio ligos diagnostikai („AMILOIDĖ“), vykdomo pagal „Aukštųjų technologijų plėtros 2007-2013 metų programą“ ir remiamo Lietuvos mokslo tarybos pagal atskirą sutartį (Nr. AUT1-15/2010), 2009 – 2010 m.

## 8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. T Pradeep, RESONANCE Jan. (1999) 53-62.
2. F. Schreiber. Progress in Surface Science 65 (2000) 151-256.
3. Л. Блинов. Наука и жизнь 4 (1989).
4. H. T. Tien, A. L. Ottawa. Journal of Membrane Science 189 (2001) 83-117.
5. K. Simons, W. L. C. Vaz. Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure 33 (2004) 269-295.
6. J. T. Marquês, R.F.M. de Almeida, A.S. Viana. Electrochimica Acta 126 (2014) 139-150.
7. F. Schreiber. Journal of Physics: Condensed Matter 16 (2004) R884-R900.
8. Material Matters 1, 2 (2006) 1-20.
9. G. M. Whitesides, B. Grzybowski. SCIENCE 295 (2002) 2418-2421.
10. A. Ulman. American Chemical Society 16 (1996) 1533-1554.
11. D. Chen, J. Li. Surface Science Reports 61 (2006) 445-463.
12. C. Vericat, M. E. Vela, G. Benitez, P. Carro and R. C. Salvarezza. Chemical Society Reviews 39 (2010) 1805-1834.
13. T. Laiho, J. Lukkari, M. Meretoja, K. Laajalehto, J. Kankare, J.A. Leiro. Surface Science 584 (2005) 83-89.
14. Assemblon, Inc. *Self-Assembling Molecules* (2005) 1-19.
15. A. B. Sieval, R. Linke, H. Zuilhof and J. R. Sudholter. Advanced Materials 12 (2000) 1457-1460.
16. B. Honeyman, A. Colledge et al. Nanoscale 2 (2005) 89-95.
17. J. C. Love, L. A. Estroff, J. K. Kriebel, R. G. Nuzzo and G. M. Whitesides. Chemical Reviews 105 (2005) 1103-1169.
18. J. Noh, M. Hara. RIKEN Review 38 (2001) 49-51.
19. F. Luderer, U. Walschus. Topics in Current Chemistry 260 (2005) 37-56.
20. M. Aslam, N. K. Chaki, J. Sharma, K. Vijayamohan. Current Applied Physics 3 (2003) 115-127.
21. X.-M. Li, J. Huskens, N. D. Reinhoudt. Journal of Materials Chemistry 14 (2004) 2954-2971.
22. J. L. Wilbur, A. Kumar, H. A. Biebuyck, E. Kim, G. M. Whitesides. Nanotechnology 7 (1996) 452-457.
23. Y. Xia, G. M. Whitesides. Angewandte Chemie International Edition 37 (1998) 550-575.
24. J. J. Gooding, F. Mearns, W. Yang, J. Liu. Electroanalysis 15, 2 (2003) 81-96.
25. R. K. Smith, P. A. Lewis, P. S. Weiss. Progress in Surface Science 75 (2004) 1-68.
26. G. G. Baralia, A. Pallandre, B. Nysten, A. M. Jonas. Nanotechnology 17 (2006) 1160-1165.
27. G.-Y. Liu, S. Xu and Y. Qian. Accounts of Chemical Research 33 (2000) 457-466.

28. S. Krämer, R. R. Fuieler and C. B. Gorman. *Chemical Reviews* 103 (2003) 4367-4418.
29. T. T. Brown, Z.M. LeJeune, K. Liu, S. Hardin, J.-R. Li, K. Rupnik, and J. C. Garno. *Journal of Laboratory Automation* 16 (2011) 112-125.
30. G. Grundmeier and M. Stratmann. *Annual Review of Materials Research* 35 (2005) 571-615.
31. C. Vericat, M. E. Vela, G. A. Benitez, J. A. M. Gago, X. Torrelles, R. C. Salvarezza. *Journal of Physics: Condensed Matter* 18 (2006) R867-R900.
32. P. M. Vilarinho, Y. Rosenwaks, A. Kingon (Eds.). *Scanning probe microscopy: characterization, nanofabrication and device application of functional materials*, Algarve, Portugal, 2002.
33. L. C. Giancarlo and G. W. Flynn. *Annual Review of Physical Chemistry* 49 (1998) 297-336.
34. P. Wagner, S. Nock, J. A. Spudich. *Journal of Structural Biology* 119 (1997) 189-201.
35. I. Abdulhalim, M. Zourob, A. Lakhtakia. *Electromagnetics* 28 (2008) 214-242.
36. R. F. DeBono, G. D. Loucks, D. D. Manna, U. J. Krull. *Canadian Journal of Chemistry* 74 (1996) 677-688.
37. C. D. Bain, P.R. Greene. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 6 (2001) 313-320.
38. A. Kudelski. *Surface Science* 603 (2009) 1328-1334.
39. S. Schlücker. *Angewandte Chemie International Edition* 53 (2014) 2-42.
40. A. L. Eckermann, D. J. Feld, J. A. Shaw, T. J. Meade. *Coordination Chemistry Reviews* 254 (2010) 1769-1802.
41. S. K. Arya, P. R. Solanki, M. Datta, B. D. Malhotra. *Biosensors and Bioelectronics* 24 (2009) 2810-2817.
42. V. M. Mirsky. *Trends in Analytical Chemistry*, 21, 6+7 (2002) 439-450.
43. C. Haensch, S. Hoepfner and U. S. Schubert. *Chemical Society Reviews* 39 (2010) 2323-2334.
44. V. Chechlic, R. M. Crooks and C. J. M. Stirling. *Advanced Materials* 12 (2000) 1161-1171.
45. N. K. Chaki, K. Vijayamohan. *Biosensors & Bioelectronics* 17 (2002) 1-12.
46. Th. Wink, S. J. van Zuilen, A. Bult and W. P. van Bennekom. *Analyst* 122 (1997) 43R-50R.
47. A. A. Карякин, Е. А. Уласова, М. Ю. Вагин., Е. Е. Карякина. *Сенсор N 1* (2002) 16-24.
48. A. Narlikar, Y. Fu (Eds.). *Oxford handbook of nanoscience and nanotechnology. Volume 3: applications*, Oxford, 2008.
49. K. E. Sapsford, W. R. Algar, L. Berti, K. B. Gemmill, B. J. Casey, E. Oh, M. H. Stewart, and I. L. Medintz. *Chemical Reviews* 113 (2013) 1904-2074.

50. S.A. Ruiz, C. S. Chen. *Soft Matter* 3 (2007) 168-177.
51. A. Praškevičius, L. Ivanovienė, N. Stasiūnienė, J. Burneckienė, H. Rodovičius. *Biochemija*, Kaunas, 2006.
52. D. E. Vance, J.E. Vance (Eds.). *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes*, Elsevier Science, Amsterdam, 1996.
53. M. Shinitzky (Ed.). *Biomembranes. Volume 2: structural and functional aspects*, Weinheim, 1994.
54. A. L. Plant. *Langmuir* 15 (1999) 5128-5135.
55. B. Alberts. *Molecular biology of the cell, 4th ed.*, New York, Garland Science: Taylor & Francis Group, 2002.
56. M. Eeman, M. Deleu. *Biotechnology, Agronomy, Society and Environment* 14, 4 (2010) 719-736.
57. P. A. Janmey, P.K.J. Kinnunen. *TRENDS in Cell Biology* XXX, X (2006) 1-9.
58. L. Pike. *The Journal of Lipid Research* 50 (2009) S323-S328.
59. M. Edidin. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure* 32 (2003) 257-283.
60. E. T. Castellana, P.S. Cremer. *Surface Science Reports* 61 (2006) 429-444.
61. M. L. Wagner and L. K. Tamm. *Biophysical Journal* 79, 3 (2000) 1400-1414.
62. R. S. Ries, H. Choi, R. Blunck, F. Bezanilla, and J. R. Heath. *The Journal of Physical Chemistry B* 180 (2004) 16040-16049.
63. M. Winterhalter. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 5 (2000) 250-255.
64. V. Kiessling, M. K. Domanska, D. Murray, C. Wan, L. K. Tamm. *Wiley Encyclopedia of Chemical Biology* (2008) 1-12.
65. R. C. Alkire, D. M. Kolb, J. Lipkowski (Eds.). *Advances in electrochemical science and engineering. Volume 13. Bioelectrochemistry*, WILEY-VCH, Weinheim, 2011, pp. 189-223.
66. J. A. Jackman, W. Knoll, N.-J. Cho. *Materials* 5 (2012) 2637-2657.
67. A. L. Plant. *Langmuir* 15 (1999) 5128-5135.
68. I. Köper. *Molecular BioSystems* 3 (2007) 651-657.
69. I. K. Vockenroth, C. Ohm. *Biointerphases* 3, 2 (2008) FA68-FA73.
70. C. Rossi, J. Chopineau. *European Biophysics Journal* 36 (2007) 955-965.
71. M. Tanaka, F. F. Rossetti, S. Kaufmann. *Biointerphases* 3, 2 (2008) FA12-FA16.
72. I. P. McCabe, M. B. Forstner. *Open Journal of Biophysics* 3 (2013) 59-69.
73. W. Knoll, K. Bender, R. Förch, C. Frank, H. Götz, C. Heibel, T. Jenkins, U. Jonas, A. Kibrom, R. Kügler, C. Naumann, R. Naumann, A. Reisinger, J. Rühle, S. Schiller, E.-K. Sinner. *Advances in Polymer Science* 224 (2010) 87-111.
74. M. Merzlyakov, E. Li, R. Casas, K. Hristova. *Langmuir* 22 (2006) 6986-6992.



75. K. El Kirat, S. Morandat, Y. F. Dufrêne. *Biochimica et Biophysica Acta* 1798 (2010) 750-765.
76. L. K. Tamm, S. A. Tutulian. *Quarterly Reviews of Biophysics* 30, 4 (1997) 365-429.
77. J. H. Han, J. D. Taylor, K. S. Phillips, X. Wang, P. Feng, Q. Cheng. *Langmuir* 24 (2008) 8127-8133.
78. N.-J. Cho, C. W Frank, B. Kasemo, F. Höök. *Nature protocols* 5, 6 (2010) 1096-1106.
79. R.P. Richter, A. R. Brisson. *Biophysical Journal* 88 (2005) 3422-3433.
80. Y.-H. M. Chan, S.G. Boxer. *Current Opinion in Chemical Biology* 11 (2007) 1-7.
81. E. Sackmann. *Science* 271 (1996) 43-48.
82. Y.-R. Kim, S. Jung, H. Ryu, Y.-E. Yoo, S. M. Kim and T.-J. Jeon. *Sensors* 12 (2012) 9530-9550.
83. S. G. Boxer. *Current Opinion in Chemical Biology* 4 (2000) 704-709.
84. K. Morigaki, T. Baumgart, A. Offenhäusser, and W. Knoll. *Angewandte Chemie International Edition* 40, 1 (2001) 172-174.
85. A. A. Yildiz, U. H. Yildiz, Bo Liedberg, E.-K. Sinner. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 103 (2013) 510-516.
86. J. M. Haris, S. Zalipsky. *Poli(ethelene glycol) chemistry and biological applications*, San Francisco, 1997.
87. S. Chen, L. Li, C. Zhao, J. Zheng. *Polymer* 51 (2010) 5283-5293.
88. V. Atanasov, P. P. Atanasova, I. K. Vockenroth, N. Knorr, I. Köper. *Bioconjugate Chemistry* 17 (2006) 631-637.
89. E. Ostuni, R. G. Chapman, R. E. Holmlin, S. Takayama, G. M. Whitesides. *Langmuir* 17 (2001) 5605-5620.
90. P. Harder, M. Grunze and R. Dahint. *The Journal of Physical Chemistry B* 102 (1998) 426-436.
91. D. Schwendel, R. Dahint, S. Herrwerth, M. Schloerholz, W. Eck, M. Grunze. *Langmuir* 17 (2001) 5717-5720.
92. R. L. C. Wang, H. J. Kreuzer. *The Journal of Physical Chemistry B* 101 (1997) 9767-9773.
93. M. L. Walker, D. J. Vanderah, K. A. Rubinson. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 82 (2011) 450-455.
94. S.-W. Lee, P. E. Laibinis. *Biomaterials* 19 (1998) 1669-1675.
95. T. L. Clare, B. H. Clare, B. M. Nichols, N. L. Abbott, R. J. Hamers. *Langmuir* 21 (2005) 6344-6355.
96. B. Zhu, T. Eurell, R. Gunawan, D. Leckband. *John Wiley & Sons, Inc.* (2001) 406-416.
97. S. Schilp, A. Rosenhahn, M. E. Pettitt, J. Bowen, M. E. Callow, J.A. Callow, M. Grunze. *Langmuir* 25,17 (2009) 10077-10082.

98. I. V. Koval'. Russian Journal of Organic Chemistry 41,5 (2005) 631-648.
99. D. Witt, R. Klajn, P. Barski, B. A. Grzybowski. Current Organic Chemistry 8 (2004) 1763-1797.
100. X. Zhou, J. M. El Khoury, L. Qu, L. Dai, Q. Li. Journal of Colloid and Interface Science 308 (2007) 381-384.
101. J. Hu, M. A. Fox. The Journal of Organic Chemistry 64 (1999) 4959-4961.
102. P. Angelova, K. Kostova, K. Hinrichs, D. Tsankov. Central European Journal of Chemistry 3,4 (2005) 658-667.
103. M. H. Ali, M. McDermott. Tetrahedron Letters 43 (2002) 6271-6273.
104. F. Shirini, M. A. Zolfigol, M. M. Lakouraj, M. R. Azadbar. Russian Journal of Organic Chemistry 37, 9 (2001) 1340-1341.
105. A. Alam, Y. Takaguchi, S. Tsuboi. Synthetic Communications 35 (2005) 1329-1333.
106. E. Rattanangkool, W. Kraila. Sukwattanasinitt, S. Wacharasindhu. European Journal of Organic Chemistry 22 (2014) 4795-4804.
107. N. Iranpoor, H. Firouzabadi, D. Khalili. Tetrahedron Letters 53 (2012) 6913-6915.
108. M. Tajbakhsh, R. Hosseinzadeh, A. Shakoori. Tetrahedron Letters 45 (2004) 1889-1893.
109. M. S. Abaee, M. M. Mojtahedi, S. Navidipoor. Synthetic Communications 41 (2011) 170-176.
110. I. Mohammadpoor-Baltork, H. R. Memarian, and K. Bahrami. Phosphorus, Sulfur, and Silicon 179 (2004) 2315-2321.
111. A. R. Hajipour, S. E. Mallakpour, H. Adibi. The Journal of Organic Chemistry 67 (2002) 8666-8668.
112. D. R. Dreyer, H.-P. Jia, A. D. Todd, J. Geng C. W. Bielawski. Organic and Biomolecular Chemistry 9 (2011) 7292-7295.
113. R. Leino, J.-E. Lönnqvist. Tetrahedron Letters 45 (2004) 8489-8491.
114. B. Karimi, H. Hazarkhani, D. Zareyee. Synthesis 17 (2002) 2513-2516.
115. M. Sutter, E. Da Silva, N. Duguet, Y. Raoul, E. Métay, M. Lemaire. Chemical Reviews 115 (2015) 8609-8651.
116. R. Jogireddy, I. Zawisza, G. Wittstock, J. Christoffers. SYNLETT 8 (2008) 1219-1221.
117. S. Svedhem, C.-Å. Hollander, J. Shi, P. Konradsson, B. Liedberg, S. C. T. Svensson. The Journal of Organic Chemistry 66 (2001) 4494-4503.
118. R. Budvytyte, G. Valincius, G. Niaura, V. Voiciuk, M. Mickevicius, H. Stauffer, H.-Z. Goh, P. Shekhar, F. Heinrich, S. Shenoy, M. Lösche, D. J. Vanderah. Langmuir 29, 27 (2013) 8645-8656.
119. D. J. McGillivray, G. Valincius, D. J. Vanderah, W. Febo-Ayala, J. T. Woodward, F. Heinrich, J. J. Kasianowicz, M. Lösche. Biointerphases 2, 1 (2007) 21-33.

120. V. Atanasov, N. Knorr, R. S. Duran, S. Ingebrandt, A. Offenhäusser, W. Knoll, I. Köper. *Biophysical Journal* 89 (2005) 1780-1788.
121. S. M. Schiller, R. Naumann, K. Lovejoy, H. Kunz, W. Knoll. *Angewandte Chemie International Edition* 42, 2 (2003) 208-211.
122. R. J. Faragher, A. L. Schwan. *The Journal of Organic Chemistry* 73 (2008) 1371-1378.
123. E. Livaniou, D. Costopoulou, I. Vassiliadou, L. Leondiadis, J. O. Nyalala, D. S. Ithakissios, G. P. Evangelatos. *Journal of Chromatography A*, 881 (2000) 331-343.
124. P. A. Millner, H. C. W. Hays, A. Vakurov, N. A. Pchelintsev, M. M. Billah, M. A. Rodgers. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 20 (2009) 34-40.
125. H. Kuramitz, K. Sugawara, S. Tanaka. *Electroanalysis* 12, 16 (2000) 1299-1303.
126. E. Gizeli, M. Liley, C. R. Lowe, H. Vogel. *Analytical Chemistry* 69 (1997) 4808-4813.
127. A. Lundquist, S. B. Hansen, H. Nordström, U. H. Danielson, K. Edwards. *Analytical Biochemistry* 405 (2010) 153-159.
128. E. Prats-Alfonso, F. García-Martín, N. Bayo, L. J. Cruz, M. Pla-Roca, J. Samitier, A. Errachid, F. Albericio. *Tetrahedron* 62 (2006) 6876-6881.
129. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless. *Angewandte Chemie International Edition* 40 (2001) 2004-2021.
130. C. D. Hein, X.-M. Liu, D. Wang. *Pharmaceutical Research* 25, 10 (2008) 2216-2230.
131. M. Seifert, M. T. Rinke, H.-J. Galla. *Langmuir* 26, 9 (2010) 6386-6393.
132. D. J. Feld, T. J. Meade, A. L. Eckermann, K. D. Barker. *Nanoscape* 3, 1 (2006) 19-27.
133. C. Booth, R. J. Bushby, Y. Cheng, S. D. Evans, Q. Liu, H. Zhang. *Tetrahedron* 57 (2001) 9859-9866.
134. S.-Y. Han, S. H. Choi, M. H. Kim, W. G. Lee, S. H. Kim, Y. Ki Min, B. T. Kim. *Tetrahedron Letters* 47 (2006) 2915-2919.
135. S. Amslinger, A. Hirsch, F. Hampel. *Tetrahedron* 60 (2004) 11565-11569.
136. C. A. Canaria, J. O. Smith, C. J. Yu, S. E. Fraser, R. Lansford. *Tetrahedron Letters* 46 (2005) 4813-4816.
137. T. M. Hansen, M. M. Engler, C. J. Forsyth. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 13 (2003) 2127-2130.
138. Y. J. Yuan, Y. Zhao, W. L. Xu. *Analytica Chimica Acta* 680 (2010) 59-64.
139. E. Briand, V. Humblot, C.-M. Pradier, B. Kasemo, S. Svedhem. *Talanta* 81 (2010) 1153-1161.
140. X.-L. Sun, L. Yang, E. L. Chaikof. *Tetrahedron Letters* 49 (2008) 2510-2513.
141. B. T. Houseman and M. Mrksich. *Chemistry & Biology* 9 (2002) 443-454.
142. Л. М. Блинов. *Жидкие кристаллы. Структура и свойства*, Москва, 2012.

143. T. Róg, M. Pasenkiewicz-Gierula, I. Vattulainen, M. Karttunen. *Biochimica et Biophysica Acta* 1788 (2009) 97-121.
144. J. R. Harris (Ed.). *Cholesterol binding and cholesterol transport proteins*, Dordrecht, Heidelberg, London, New York, 2010, 1-46.
145. P. Bourbon, Q. Peng, G. Ferraudi, C. Stauffacher, O. Wiest, P. Helquist. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 23 (2013) 2162-2165.
146. V. Palakollu, S. Kanvah. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 281 (2014) 18-26.
147. T.-H. Chou, C.-W. Chen, C.-H. Liang, L.-H. Yeh, S. Qian. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 116 (2014) 153-159.
148. M. U. Ahmad, S. M. Ali, A. Ahmad, S. Sheikh, P.I Chen, I. Ahmad. *Chemistry and Physics of Lipids* 186 (2015) 30-38.
149. Y. Dan-bo, Z. Jia-bi, H. Zhang-jian, R. Hai-xia, Z. Zeng-juan. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 63 (2008) 192-199.
150. X. Han, A. S. Achalkumar, R. J. Bushby, S. D. Evans. *Chemistry – A European Journal* 15 (2009) 6363-6370.
151. L. Lattuada, Giovanna Lux. *Tetrahedron Letters* 44 (2003) 3893-3895.
152. D. Wüstner. *Chemistry and Physics of Lipids* 146 (2007) 1-25.
153. S. Bhattacharya, Y. Krishnan-Ghosh. *Langmuir* 17 (2001) 2067-2075.
154. A. Bajaj, P. Kondiah, S. Bhattacharya. *Journal of Medicinal Chemistry* 50 (2007) 2432-2442.
155. N. Boden, R. J. Bushby, S. Clarkson, S. D. Evans, P. F. Knowles, A. Marsh. *Tetrahedron* 53, 31 (1997) 10939-10952.
156. D. J. Baek, R. Bittman. *Chemistry and Physics of Lipids* 175-176 (2013) 99-104.
157. E. Avallone, E. Cressina, M. Fregonese, P. Tecilla, I. Izzo, F. De Riccardis. *Tetrahedron* 61 (2005) 10689-10698.
158. P. J. Kociński. *Protecting groups, 3rd edition*, Stuttgart, New York 2003.
159. S. P. Chavan, K. R. Harale. *Tetrahedron Letters* 53 (2012) 4683-4686.
160. U. Näser, A. J. Pierik, R. Scott, I. Çinkaya, W. Buckel, B. T. Golding. *Bioorganic Chemistry* 33 (2005) 53-66.
161. Y. Shimada, K. Usuda, H. Okabe, T. Suzuki, K. Matsumoto. *Tetrahedron: Asymmetry* 20 (2009) 2802-2808.
162. M. P. Pico, J. M. Rosas, S. Rodr'iguez, A. Santos, A. Romero. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology* 88 (2013) 2027-2038.
163. R Pal, T. Sarkar, S. Khasnobis. *ARKIVOC* (2012) 570-609.

- 164.** Internetas: [http://www.dow.com/assets/attachments/business/ier/ier\\_for\\_industrial\\_water\\_treatment/amberlite\\_200c\\_na/tds/amberlite\\_200c\\_na.pdf](http://www.dow.com/assets/attachments/business/ier/ier_for_industrial_water_treatment/amberlite_200c_na/tds/amberlite_200c_na.pdf) (žiūrēta 2015 m. gegužės 28 d.)
- 165.** J. M. Aizpurua and C. Palomo. *Tetrahedron Letters* 26, 4 (1985) 475-476.
- 166.** D. Frain, F. Kirby, P. McArdle, P. O'Leary. *SYNLETT* 8 (2009) 1261-1264.
- 167.** B. I. Wilke, M. H. Dornan, J. Yeung, C. N. Boddy, A. Pinto. *Tetrahedron Letters* 55 (2014) 2600-2602.
- 168.** Internetas: <http://www.organische-chemie.ch/OC/Namen/steglich-veresterung.htm> (žiūrēta 2015 m. gegužės 19 d.)
- 169.** A. Bajorek, K. Trzebiatowska, B. Jędrzejewska, M. Pietrzak, R. Gawinecki, J. Paçzkowski. *Journal of Fluorescence* 14, 3 (2004) 295-307.
- 170.** C. J. Burns, L. D. Field, J. Morgan, D. D. Ridley, V. Vigneich. *Tetrahedron Letters* 40 (1999) 6489-6492.
- 171.** S. U. Sonavane, M. Chidambaram, S. Khalil, J. Almog, Y. Sasson. *Tetrahedron Letters* 49 (2008) 520-522.
- 172.** J. J. Dayagi. US Patent 2007 0117983 A1.
- 173.** A. S. Klymchenko, R. Kreder. *Chemistry & Biology* 21 (2014) 97-113.
- 174.** C. Kleusch, N. Hersch, B. Hoffmann, R. Merkel, A. Csiszár. *Molecules* 17 (2012) 1055-1073.
- 175.** K.E. Sapsford, L. Berti, I. L. Medintz. *Angewandte Chemie International Edition* 45 (2006) 4562-4588.
- 176.** C. L. Bird, A. T. Kuhn. *Chemical Society Reviews* 10 (1981) 49-82.
- 177.** M. Felderhoff, S. Heinen, N. Molisho, S. Webersinn, L. Walder. *Helvetica Chimica Acta* 83 (2000) 181-192.
- 178.** A. L. Eckermann, D. J. Feld, J. A. Shaw, T. J. Meade. *Coordination Chemistry Reviews* 254 (2010) 1769-1802.
- 179.** M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L.

Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople. Gaussian 03, Revision D.01, Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2013**.

**180.** L. Riauba, G. Niaura, O. Eicher-Lorka, E. Butkus. The Journal of Physical Chemistry A 110 (**2006**) 13394-13404.

**181.** P. L. Polavarapu. The Journal of Physical Chemistry 94 (**1999**) 8106-8112.


**182.** G. A. Guirgis, P. Klabo, S. Shen, D. L. Powell, A. Gruodis, V. Aleksa, C. J. Nielsen, J. Tao, C. Zheng, J. R. Durig. Journal of Raman Spectroscopy 34 (**2003**) 322-336.

## **PADĖKA**

Dėkoju,

- Vilniaus universiteto Biochemijos instituto Bioelektrochemijos ir biospektroskopijos skyriaus vedėjui Gintarui Valinčiui ir jo darbo grupei už susintetintų junginių panaudojimą ir tyrimus;
- Vilniaus universiteto Fizikos fakulteto Aukšto našumo skaičiavimo centrui už dalį atliktų kvantų cheminių skaičiavimų atviros prieigos superkompiuteriu (HPC Saulėtekis);
- Lietuvos mokslo tarybos fondo projektui „Patogeninių beta-amiloido oligomerų detekcija Alzheimerio ligos diagnostikai „AMILOIDĖ“ (Nr. AUT1-15/2010) už dalinį finansavimą;
- Fizinių ir technologijos mokslų centro Organinės chemijos skyriaus darbuotojams – Algirdui Matijoškai už pagalbą sintetinant junginius, Zenonui Kuodžiui – už vibracinių spektrų rašymą, Arvydui Stončiui – už galimybę naudotis DCMD spektrometru, Aušrai Linkevičiūtei – už MS spektrų rašymą;
- Vilniaus universiteto Chemijos fakulteto darbuotojai Marytei Krenevičienei – už BMR spektrų rašymą.

## GYVENIMO APRAŠYMAS

<b>Vardas, pavardė</b>	Tatjana Charkova	
<b>Gimimo data</b>	1983 11 25	
<b>Elektroninis paštas</b>	tatjana.charkova@gmail.com	
<b>Darbovietė, pareigos</b>	Valstybinis mokslinių tyrimų institutas Fizinių ir technologijos mokslų centras (VMTI FTMC), Organinės chemijos skyrius, Organinės sintezės laboratorija, inžinierė.	
<b>Išsilavinimas ir kvalifikacija</b>	2002 m. Vilniaus r. Rudaminos Ferdinando Ruščico vidurinė mokykla. 2002 – 2006 m. chemijos bakalauro studijos Vilniaus pedagoginiame universitete (VPU), gamtos mokslų bakalauro laipsnis ir bendrojo lavinimo mokyklos chemijos mokytojo kvalifikacija. 2006 – 2008 m. chemijos magistratūros studijos VPU, chemijos magistro laipsnis ir mokytojo kvalifikacija. Nuo 2008 11 – 2015 11 (pertrauka 2011 – 2013) Vilniaus universiteto ir VMTI FTMC bendros fizinių mokslų chemijos krypties doktorantūros studijos.	
<b>Profesinė patirtis (darbovietės ir pareigos)</b>	2006 09 – 2010 05 VPU, Chemijos katedra, Neorganinės chemijos laboratorijos vyr. laborantė. Nuo 2010 06 VMTI FTMC, Organinės chemijos skyrius, Organinės sintezės laboratorija, inžinierė.	
<b>Kalbos</b>	Lietuvių (puikiai), rusų (gimtoji), anglų (gerai), lenkų (pagrindai).	