



**VILNIAUS UNIVERSITETAS
CHEMIJOS IR GEOMOKSLŲ FAKULTETAS
CHEMIJOS INSTITUTAS
ORGANINĖS CHEMIJOS KATEDRA**

Domantas Valčekas
Chemija
Magistro baigiamasis darbas

**SUPRAMOLEKULINĖS KAPSULĖS IŠ KONFORMACIŠKAI
LABILIŲ MONOMERŲ**

Darbo vadovas (-ė)
prof. dr. Edvinas Orentas

Vilnius 2022

TURINYS

ĮVADAS	4
1. LITERATŪROS APŽVALGA	4
1.1 Supramolekulės	5
1.2 Vandeningieji ryšiai	5
1.2.1 Ureidopirimidinonas ir jo izomerinės formos	6
1.3 Supramolekulinės kapsulės.....	7
1.3.1 Supramolekulinės kapsulės vandeningųjų ryšių pagrindu	7
1.3.1.1 Sistemos peptidų pagrindu	8
1.3.1.2 Sistemos iš suvaržytų agregatų.....	8
1.3.1.3 Sistemos kaliks[4]arenų ir rezorcinolio ciklinių tetramerų pagrindu	9
1.3.1.4 Sistemos susiūtos sferos pagrindu	10
1.3.2 Hidrofobinės sistemos	Klaida! Žymelė neapibrėžta.
1.3.3 Metalų koordinacinės sistemos.....	Klaida! Žymelė neapibrėžta.
2. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS	4
2.1 Monomerų sintezė	12
2.2 Supramolekulinės kapsulės ir jų charakterizavimas.....	16
3. EKSPERIMENTINĖ DALIS	22
IŠVADOS.....	28
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	29
SANTRAUKA	31
SUMMARY	32

SUTRUMPINIMŲ SĄRAŠAS

A – vandenilinio ryšio akceptorius
Boc – *tert*-butoksikarbonil grupė
CDI - karbonildiimidazolas
D – vandenilinio ryšio donoras
DAN – diamidonaftiridinas
DCM - dichlormetanas
DMC – dimetilkarbonatas
DMF – *N,N*-dimetilformamidas
DMSO - dimetilsulfoksidas
EDC – 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) karbodiimidas
ICy - izocitozinas
k.t. – kambario temperatūra
PE – petrolio eteris
TEA – trietilaminas
TFA – trifluoroacto rūgštis
THF - tetrahidrofuranas
U_g – 4[1H]-ureidopirimidinonas
U_h – 6[1H]-ureidopirimidinonas
UPy – ureidopirimidinonas

IVADAS

Supramolekulinė chemija yra viena iš naujausių ir sparčiausiai besivystančių šiuolaikinės organinės chemijos šakų. Tradicinė organinė chemija fokusuojasi į kovalentiniais ryšiais sudarytas medžiagas, tuo tarpu supramolekulių chemijoje vyrauja silpnos nekovalentinės sąveikos tarp molekulių [1]. Iš šių sąveikų yra plačiai tyrinėjami vandeniliniai bei koordinaciniai ryšiai, taip pat dažnai sutinkamos hidrofobinės ir π - π sąveikos bei Van der Valso jėgos [2].

Molekulinis atpažinimas pasitelkiant gerai apibrėžtas tuščiaavidures molekulinės struktūras yra labai svarbus supramolekulinėje chemijoje. Molekulinės kapsulės, dažniausiai gaunamos naudojant koordinacinius ar vandenilinius ryšius (H-ryšius), gali būti puikiai pritaikomos tiriant kompleksacijos reiškinius ir siekiant gauti fundamentalių žinių apie nekovalentinių sąveikų prigimtį [3]. Norint vienareikšmiškai formuoti kapsulinius agregatus, reikalingas didelis atpažinime dalyvaujančių elementų preorganizuotumo lygis. Daugeliu atvejų ši sąlyga užtikrinama cheminės sintezės sąskaita, gaminant geometriškai suvaržytą karkasą. Naudojant šį metodą, norimo agregato formavimas palengvinamas sumažinant entropinį pralaimėjimą. Kita vertus, molekulių kapsulių formavimas iš lanksčių statybinių blokų, pasižyminčių dideliu konformacinio laisvumo laipsniu, naudojamas retai nepaisant žymiai paprastesnės jų sintezės.

Šiame darbe domėtasi vandenilinais ryšiais pagrįstomis supramolekulinėmis kapsulėmis bei jų gavimui naudojamų monomerų dizainu ir sinteze. Darbo tikslas – susintetinti naujus konformaciškai labilius trišakius monomerus, sudarytus iš centrinės benzentrikarboksirūgšties šerdies, lanksčių alkil jungtukų ir trijų 4 H-ryšius sudarančių ureidopirimidinono (UPy) fragmentų, supramolekulių kapsulių formavimui. Pagrindiniai darbo uždaviniai yra:

1. Susintetinti supramolekulinės kapsulės formuojančius monomerus.
2. BMR spektroskopijos metodais ir kompiuteriniu modeliavimu nustatyti supramolekulių kapsulių struktūras.
3. BMR spektroskopija įvertinti gautų supramolekulių kapsulių stabilumą ir heterokapsulių formavimo galimybes.

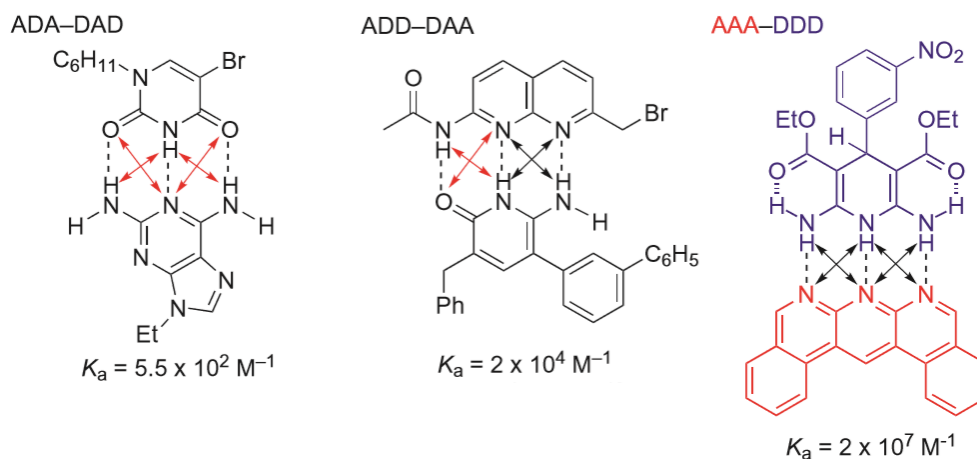
1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1 Supramolekulės

Nepaisant to, kad gamtoje nekovalentinės sąveikos egzistuoja milijonus metų, chemikai tik dabar pradeda pilnai suprasti principus, lemiančius savitvarkių supramolekulių (angl. *molecular self-assembly*) susidarymą, molekulinį atpažinimą (angl. *molecular recognition*) ir daugelį kitų mokslininkus dominančių procesų [4]. Supramolekulinė chemija yra chemijos sritis, tyrinėjanti molekules ne kaip atskirus darinius, bet chemines sistemas, sudarytas iš diskretaus ar neapibrėžto skaičiaus molekulinį subvienetų ar komponentų [5]. Ši sritis yra įkvėpta gamtos ir paremta noru tyrinėti silpnas tarp molekulinės sąveikas, kuriant funkcines molekulinės sistemas [4]. Skirtingai nei tradicinėje kovalentinėje chemijoje, nekovalentinės sąveikos yra grįžtamos, o tai leidžia viso savitvarkos proceso metu pasiekti termodinamiškai stabiliausią būseną savime pasitaisant visoms struktūrinėms klaidoms, atsiradusioms proceso eigoje. Šias jėgas sudaro vandeniliniai ir metalų koordinaciniai ryšiai, hidrofobinės ir Van der Valso jėgos, π - π sąveika bei elektrostatiniai efektai. Molekulinis atpažinimas, transportas ir reakingumas yra trys pagrindinės supramolekulinį darinių funkcijos [6].

1.2 Vandeniliniai ryšiai

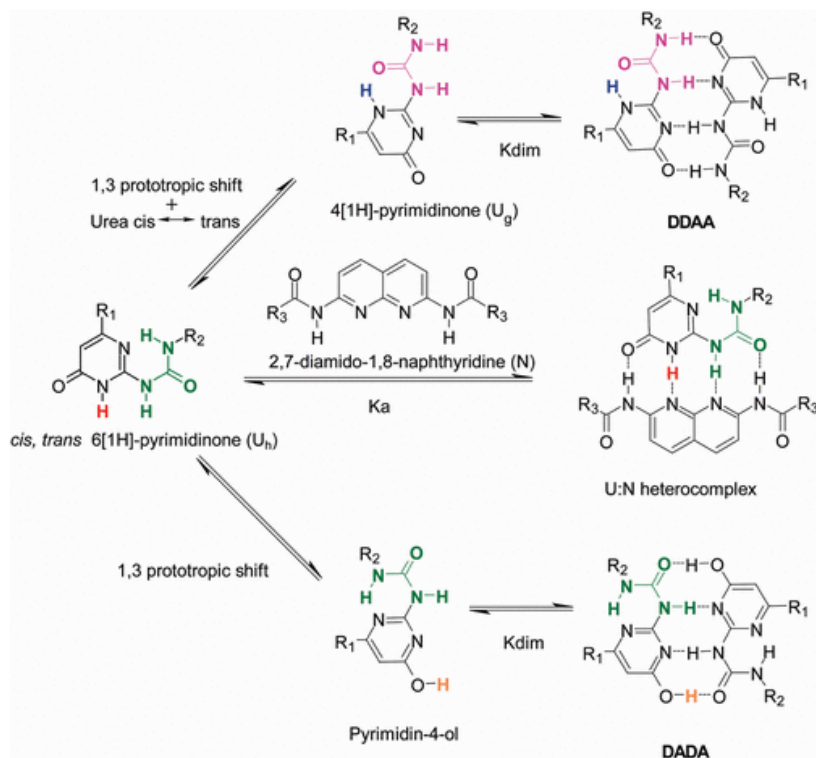
Vandenilinis ryšys – tai silpnas cheminis ryšys, susidarantis tarp vienos polinės molekulės vandenilio atomo ir kitos molekulės didelio elektrinio neigiamumo elementų atomų. Vandenilinis ryšys chemijoje yra dažniausiai naudojamas tarp visų nekovalentinių sąveikų dėl savo stiprumo ir kryptiškumo [7]. Daugybę šio ryšio pavyzdžių galima rasti gamtoje. Vandeniliniai ryšiai yra svarbūs formuojant ir palaikant antrines baltymų struktūras, deoksiribonukleorūgštis (DNR) ir ribonukleino rūgštis (RNR) formavimuisi bei jų funkcionavimui [7]. Šio ryšio stiprumas priklauso nuo vandenilinio ryšio akceptorius baziškumo ir vandenilinio ryšio donoro rūgštingumo. Daugiarūšiai vandenilinio ryšio motyvai yra vieni pagrindinių, kalbant apie atpažinimo procesus biologinėse sistemose [8]. Taip pat jų svarba stipriai išaugo kuriant multifunkcines medžiagas ir supramolekulinius polimerus [8]. Nors sudėtinių vandenilinių ryšių kūrimas gali užtikrinti stiprią ryšio sąveiką ir kryptiškumą, tačiau nemažiau svarbų vaidmenį atlieka tinkamas vandenilio ryšio donoro (D) ir akceptorius (A) išsidėstymas erdvėje (1 pav.) [8-10]. Stipriausias vandenilinis ryšys tarp molekulių pasireiškia tuomet, kai visos vandenilinio ryšio donorinės grupės yra vienoje molekulėje, o akceptorinės – kitoje. Tai aiškinama remiantis antrine elektrostatine sąveika tarp kaimyninių vandenilinių ryšių porų. Ryšio stabilizavimui didelę įtaką turi neigiamai ir teigiamai poliarizuoti atomai. Dėl sąveikos tarp dviejų teigiamai arba neigiamai poliarizuotų atomų atsiranda stūmos jėgos, vandenilinis ryšys silpnėja [11].



1 paveikslas. Trigubieji vandeniliniai ryšiai (raudonos rodyklės vaizduoja nepalankias stūmos jėgas, juodos – traukos) [8].

1.2.1 Ureidopirimidinonas ir jo izomerinės formos

Vienas iš supramolekulinės chemijos iššūkių yra stipriai ir selektyviai asocijuojančių molekulių konstravimas. Tam pasitelkiami junginiai galintys sudaryti keletą vandenilinių ryšių [12]. Tris vandenilinius ryšius sudarantys motyvai gerai žinomi iš purinų ir pirimidinų bazių porų DNR. Keturis vandenilinius ryšius sudarantys fragmentai sąveikauja dar stipriau. Papildomas tokios sistemos privalumas yra komplimentarumas sau (angl. *self-complementary*), dėl ko paprastėja sintezė ir išvengiama tikslios stochiometrijos problemos kylančios formuojant heterodimerus. Daugiausia dėmesio iš keturiais vandeniliniais ryšiais sąveikaujančių motyvų sulaukia 2-ureido-4[1H]-pirimidinonas, turintis DDAA matricą (2 pav.). Jis pasižymi stipria sąveika ($K_{\text{dim}}=6 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$) [13] ir yra puikiai tinkamas dimerų formavimui, tačiau gali sudaryti sunkumų tiriant kompleksacijos reiškinius, nes turi kelias tautomerines formas, iš kurių dvi - 2-ureido-4[1H]-pirimidinonas ir 2-ureidopirimidin-4-olis- sudaro homodimerus. Įprastai didžioji dalis ureidopirimidinono (UPy) junginių būna stabiliausioje 2-ureido-4[1H]-pirimidinono (U_g) formoje homodimerų pavidalu. Tačiau ureidopirimidinonas gali formuoti ir heterodimerinius kompleksus. Dažniausiai heterodimerų su UPy formavimui naudojamas 2,7-diamido-1,8-naftiridinas (DAN) [14]. Heterokomplekso formavimui su DAN pirma turi įvykti U_g formos homodimero poros disocijacija ir 2-ureido-4[1H]-pirimidinono (U_g) izomerizacija į 6[1H]-pirimidinoną (U_h). De Greef nustatė, kad U_g tautomerizacija vyksta ne intra, o intermolekuliniu keliu [14].



2 paveikslas. Ureidopirimidinono tautomerinės formos, jų homodimerizacija bei heterodimero sudarymas su diamidonafitridinu [14].

1.3 Supramolekulinės kapsulės

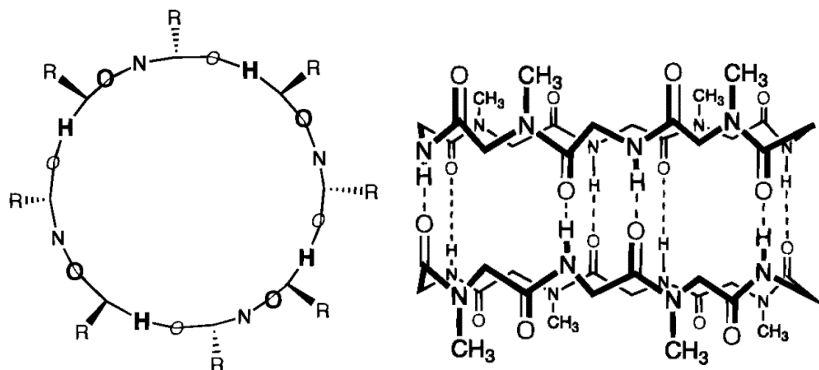
Savitvarkės supramolekulines kapsules galima apibrėžti kaip tam tikrus receptorių su uždara ertme, susiformavusių grįžtamų nekovalentinių sąveikų dėka, iš dviejų ar daugiau, nebūtinai vienuodų, subvienetų [3]. Taip susiformavęs agregatas turėtų būti gerai apibrėžtos struktūros tirpale ir pasižymėti molekulinio atpažinimo savybėmis nebūdingomis atskiriems komponentams. Šis apibrėžimas savaime sutelkia dėmesį į tridimensines struktūras. Toks apibrėžimas išskiria neapibrėžtas struktūras ir agregatus, kurie nesukurti veikti kaip receptoriai, tokius kaip micelės, skystieji kristalai, monosluoksniai, metalo-ligando struktūros ir struktūros, kurios egzistuoja tik kietajame būvyje. Taigi, savitvarkės kapsulės reprezentuoja poklasį visų savitvarkių sistemų.

1.3.1 Supramolekulinės kapsulės vandenilinių ryšių pagrindu

Vandeniliniai ryšiai yra dažniausiai sutinkama nekovalentinė sąveika savitvarkėse sistemose dėl jų kryptingumo, specifiškumo ir biologinės svarbos [15]. Virusinė kapsulė gali būti laikoma optimaliu savitvarkiu receptoriumi – nukleorūgštys ir kartais baltymai susipakavę į standų, tikslios geometrijos kelių subvienetų rinkinį. Supramolekulių chemijos tikslas yra suprasti ir simuliuoti tokias gamtines nekovalentines struktūras. Dvidimensiniai vandenilinius ryšius sudarantys rinkiniai ypač populiarūs supramolekulinėje chemijoje [16-18]. Dažniausiai šios sistemos naudoja kietus, plokščius, heterociklinius junginius, kuriuose informacija apie agregaciją užkoduojama vandenilinius ryšius sudarančių komponentų erdviniame išdėstyme. Tirpale šie ryšiai nulemia tikslinių supramolekulių struktūrų susidarymą save tikslinančiu (angl. *self-correcting*) būdu.

1.3.1.1 Sistemos peptidų pagrindu

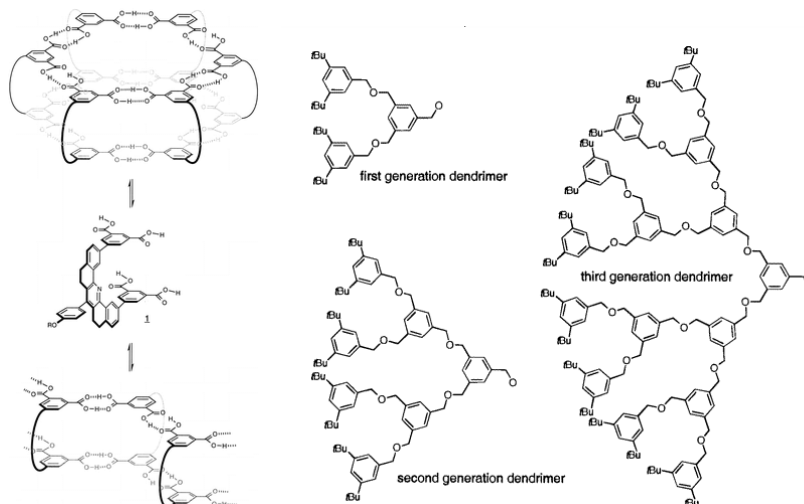
Peptidiniai nanovamzdeliai sukurti Ghadiri *et al.* kuria trimates struktūras pasitelkiant statmeną vandenilinių ryšių formavimą [19]. Vandeniliniai ryšiai atsakingi už supramolekulines struktūras susidarymą yra statmeni individualių molekulių plokštumai, kaip β -klostėse. Amino rūgščių šoninės grandinės natūraliose β -klostėse alernuoja tarp β -klostės viršaus ir apačios, tuo tarpu įvedant D- ir L-amino rūgštis galima gauti ciklinius peptidus, iš kurių galima formuoti vamzdelius, kuriuose visos šoninės grandinės lieka vamzdelio išorėje (3 pav.). Vamzdelių formavimasis lemiamas vandenilinių ryšių susidarymo nepoliniuose tirpikliuose. Yra parodyta, kad šie vamzdeliai gali susidaryti fosfolipidiniame dvisuksnyje ir veikti kaip kanalai jonų ir gliukozės transportui [20-22].



3 paveikslas. Vaizdas iš viršaus pakaitomis D,L-ciklinio oktapeptido (kairėje) [19]. D,L-ciklinio oktapeptido dimerizacija (dešinėje). Šoninės grandinės pašalintos dėl aiškumo [22].

1.3.1.2 Sistemos iš suvaržytų agregatų

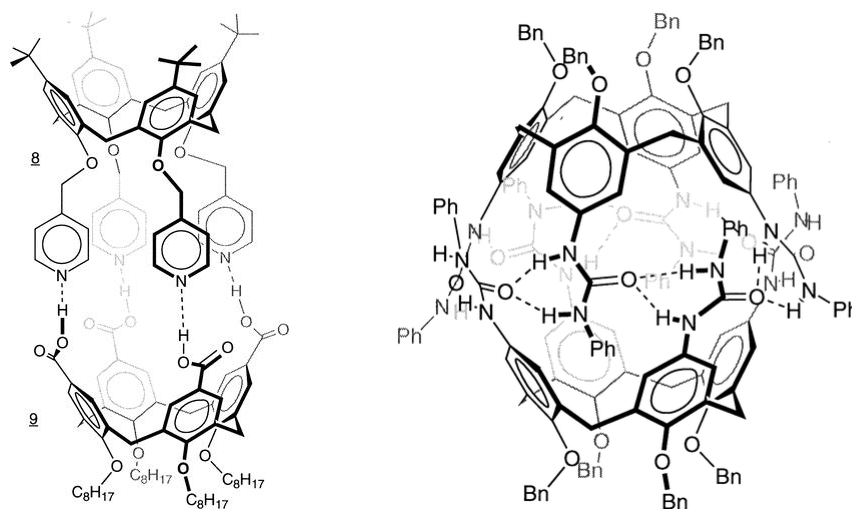
Viena iš galimų strategijų supramolekulinių receptorių formavime yra be galo asocijuojančių agregatų perskyrimas. Vienas iš šios strategijos pavyzdžių Zimmerman *et al.* aprašyta trimatė savitvarkė sistema, kur agregatų susidarymas kontroliuojamas dendrimerinių pakaitų [23]. Tai, kad pakaitų dydis turi įtakos agregacijos procesui, parodoma stebint heksamerinių agregatų formavimąsi, kai tuo tarpu linijiniai polimeriniai dariniai yra destabilizuojami nepalankios erdvinės sąveikos tarp pakaitų (4 pav.).



4 paveikslas. Ciklinio heksamero ir linijinio agregato formavimasis kontroliuojamas pakaito R (kairėje). Dendrimeriniai pakaitai, eksponentiškai didėjantys su kiekviena karta (dešinėje) [23].

1.3.1.3 Sistemos kaliks[4]arenų pagrindu

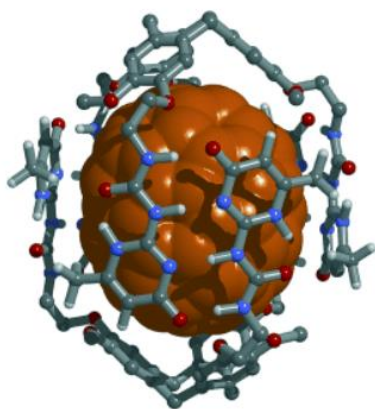
Kaliksarenai, dubens formos [1n] metaciklofanai, gaunami fenolio ir formaldehido kondensacijos būdu, plačiai naudojami studijuojant molekulinį atpažinimą. Kaliksarenų konformacinis lankstumas siūlo universalią sąveikos kišenę daugeliui svečio molekulių nuo metalo jonų iki aromatinių junginių [24-26]. Kaliksarenų fragmentai buvo panaudoti daugelio mokslinių grupių konstruojant įvairias dimerines kapsules. Reinhoudt grupė formavo heterodimerines kapsules pasitelkdama vandenilinius ryšius, tam panaudodama piridinu ir benzoine rūgštimi modifikuotus tetrapakeistus kaliksarenus (5 pav.) [27]. Rebek grupė aprašė kaliksarenus galinčius dimerizuotis ir inkapsuluoti mažas molekules, tokias kaip benzenas, piridinas, fluorbenzenas, pirazinas, p-difluorbenzenas [28,29]. Kapsulės struktūra primena du pusrutulius, per pusiaują „susiūtus“ 16 vandenilinių ryšių formuojančiais karbamido fragmentais (5 pav.).



5 paveikslas. Vandenilinių ryšių susidarymas tarp piridinu ir benzoine rūgštimi modifikuotų kaliksarenų heterodimerinėje kapsulėje (kairėje) [27] ir tarp tetraarilurėja modifikuotų kaliksarenų homodimerinėje kapsulėje (dešinėje) [29].

1.3.1.4 Sistemos ciklotriveratrilenų pagrindu

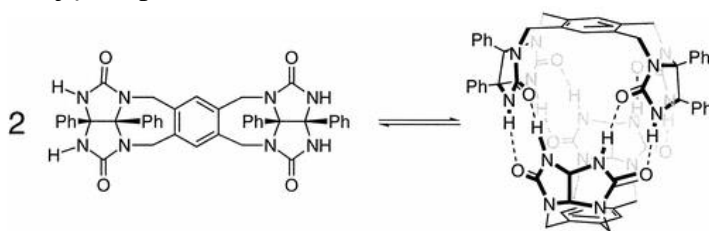
1994 m. Antwood grupė aprašė taip vadinamų „kamuolio ir lizdo“ tipo kompleksų formavimąsi tarp ciklotriveratrilenų (CTV) ir C_{60} [30]. Šie $C_{60}@CTV$ kompleksai pasižymėjo 1:1 stochiometrijos kompleksacija tirpale, 1:1 ir 1:1,5 kristalinėje fazėje, tuo tarpu 2:1 kompleksai pastebimi itin retai. De Mendoza grupė nusprendė sudaryti supramolekulines kapsules CTV, pasižyminčio dubens forma, ir trijų UPy fragmentų, pasižyminčių aukšta dimerizacijos konstanta nepoliniuose tirpikliuose (6 pav.) [31]. Šios molekulinės kapsulės buvo panaudojamos C_{70} ir didesnių fulerenų ekstrakcijai iš fulereno suodžių. Supramolekulinės kapsulės pranašumas, kad kapsulė gali būti išardoma polinant ar rūgštinant tirpalą, taip išskiriant gryną fulereną C_{70} ir regeneruojant receptorių pakartotiniui naudojimui.



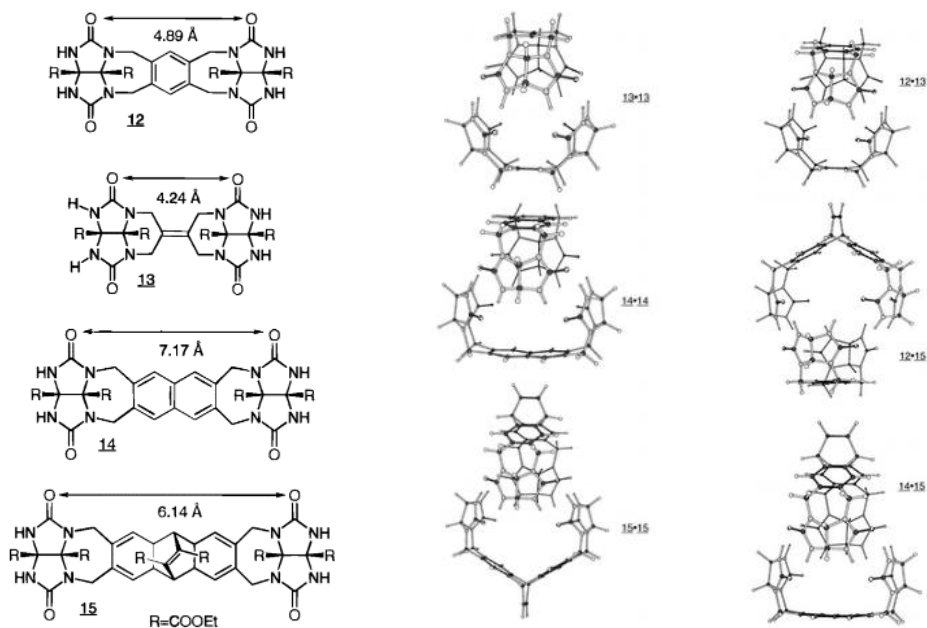
6 paveikslas. Dimerinė supramolekulinė kapsulė iš dviejų trimis UPy modifikuotų CTV su inkapsuliuotu C₇₀ fulerenu [31].

1.3.1.5 Sistemos susiūtos sferos pagrindu

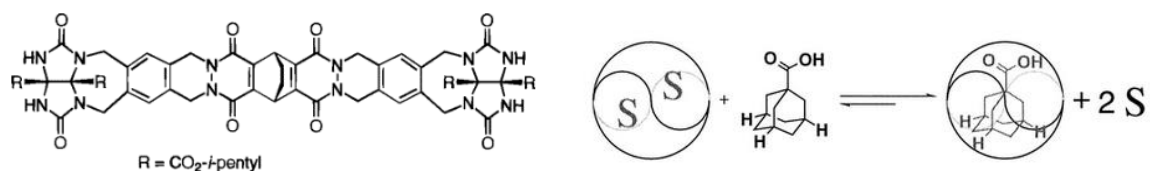
Glikourilo grupė pasižymi dviem savybėmis, kurios ją daro idealiu struktūriniu vienetu formuoti kapsulinius darinius. Jai būdingas išlenktumas ir kelios vandenilinius ryšius formuojančios grupės. Rebek grupė studijavo savitvarkes kapsules, gautas dimerizuojantis junginiam glikourilo pagrindu. Pirmas junginys serijoje buvo sudarytas iš dviejų difenilglikourilo grupių, sujungtų dureno jungtuku (7 pav.) [32]. Šis junginys galėjo dimerizuotis ir inkapsuliuoti mažus svečius, tokius kaip metanas, CF₄, chloroformas, dichlormetanas ir dichlorešanas [33,34]. Priklausomi nuo temperatūros ¹H BMR tyrimai parodė, kad inkapsuliacijos procesas yra entropiškai nepalankus, bet kompensuojamas entalpiškai. Rebek grupė taip pat sudarė agregatų biblioteką varijuodami įterpto jungtuko dydį, dėl ko kito kapsulės ertmės dydis ir galimybė priimti įvairius svečius (8 pav.) [35]. Šių molekulių maišymas leido susidaryti heterodimerams su naujomis kapsulės formomis (8 pav) [35]. Siekdami sukurti savitvarkius dimerus, galinčius atpažinti ir inkapsuliuoti didesnes molekules, Rebek grupė toliau išplėtė jungtuką tarp glikourilo fragmentų, išlaikydama dimerizacijai reikalingą formą (9 pav.) [36]. Šiai kapsulei geriausi svečiai nustatyti 1-adamantankarboksi rūgštis ir 1-ferocenkarboksi rūgštis. Inkapsuliacijos termodinamikos tyrimas su 1-adamantanu parodė, kad šis procesas yra nulemtas entropinių faktorių [37]. Tai paaiškinama dviejų tirpiklio molekulių atpalaidavimu prisijungiant vienai svečio molekulei (9 pav.). Tolesnis kapsulės patobulinimas vaizduojamas 10 pav., dėl kurio galimi papildomi aštuoni vandeniliniai ryšiai dimere [38]. Toks dimeras susidaro dar palankiau nei kiti agregatai ir yra tvirtesnis, dėl ko padidėja jo afiniškumas svečio molekulems. Termodinaminiai tyrimai parodė, kad šio dimero inkapsuliacijos procese taip pat dominuoja entropijos dedamoji. Dėl savo galimybės inkapsuliuoti kelias mažas svečio molekules, Kang ir Rebek parodė, kad ši kapsulė gali būti panaudota kaip reakcijos indas pagreitinanti Diels-Alder reakciją (10 pav.) [39].



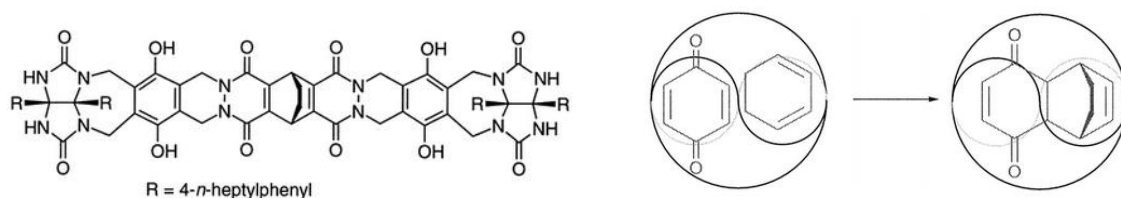
7 paveikslas. Vandenilniais ryšiais pagrįsta bis(glikouril)makrociklo dimerizacija [32].



8 paveikslas. Atstumas tarp karbonilo grupių keičiant jungtuko dydį (kairėje). Homodimerinių (viduryje) ir heterodimerinių (dešinėje) kapsulių modeliai [35].



9 paveikslas. Didesnę susiūtą kapsulę sudarantis monomeras (kairėje) [36]. Inkapsuliavimas yra entropijos valdomas reiškinys dėl daugiau nei vienos į tirpalą išleidžiamos tirpiklio molekulės (dešinėje) [37].

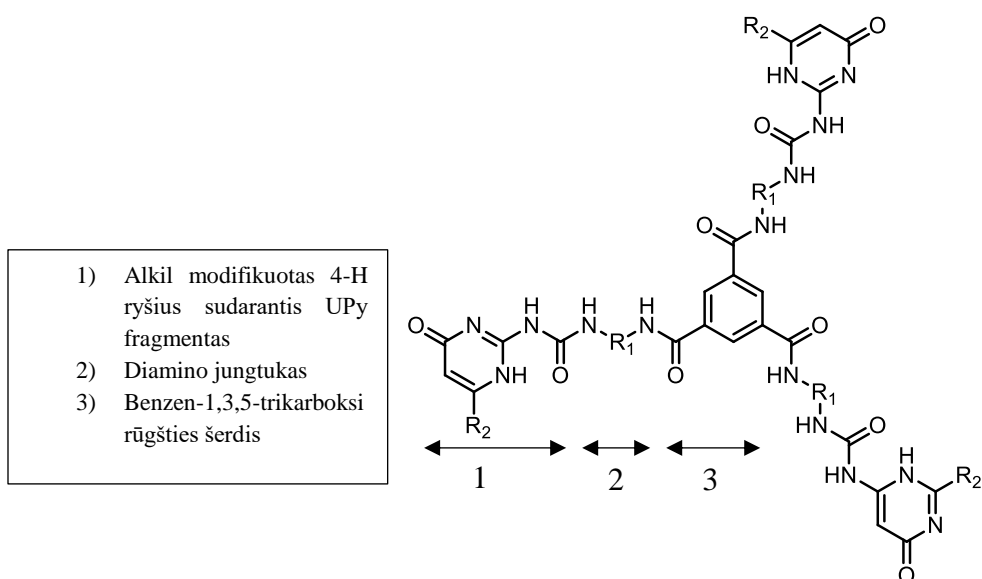


10 paveikslas. Didesnę ertmę turinčią ir papildomais vandenilniais ryšiais stabilizuotą kapsulę formuojantis monomeras (kairėje) [38]. Diels-Alder reakcija vykstanti agregato ertmėje (dešinėje) [39].

2. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

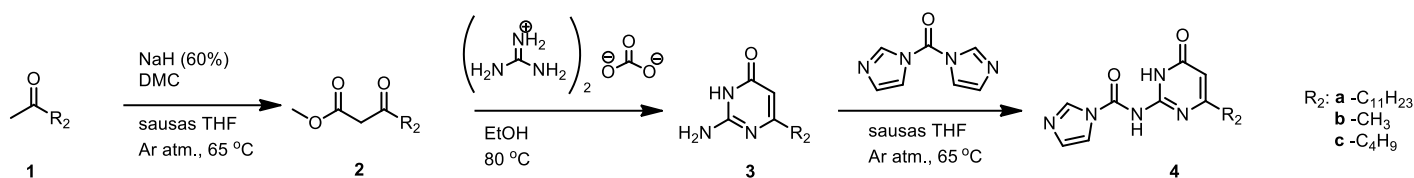
2.1 Supramolekulinių monomerų sintezė

Šiame darbe siekiama gauti supramolekulines savitvarkes (angl. *self-assembling*) kapsules, kurios susidaro iš dviejų konformaciškai labilių monomerų naudojant grįžtamas vandenilinių ryšių sąveikas. Dimerinei kapsulei sudaryti pasirinkti C_3 -simetrijos ašį turintys monomerai, kurių šakos gali įgyti įvairias konformacijas. Mūsų trišakiai monomerai sudaryti iš benzen-1,3,5-trikarboksirūgšties šerdies, jungiančios tris laisvai judančias šakas amidiniu ryšiu, alifatinių alkil jungtukų, suteikiančių šakoms konformacinio laisvumo, ir trijų ureidopirimidinono (UPy) fragmentų, galinčių sudaryti 4 vandenilinius ryšius, kurie reikalingi kapsulės susidarymui. Taip pat, tirpumui užtikrinti, į izocitozino žiedą įvesti alkil pakaitai. (11 pav.).



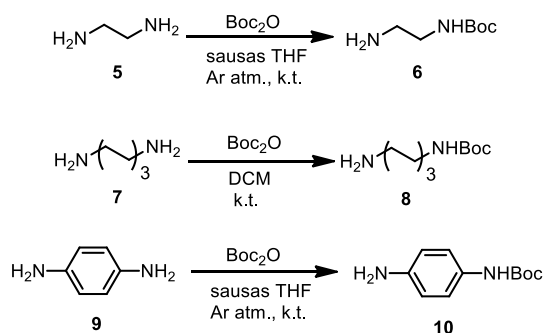
11 paveikslas. Trišakio monomero apibendrinta struktūra.

Monomerų sintezė pradedama nuo aktyvuotų izocitozinų (ICy) gavimo, iš kurių bus gaunami UPy fragmentai, sintezės (**1 schema**). Kapsules sudarantiems monomerams pasirinkti UPy dariniai su trijų ilgių alkil grandinėmis: ilga – undecil, trumpa – metil ir vidutinio ilgio – butil. Laboratorijoje buvo turima jau pagaminto ICy su vidutine grandine **3c**, tuo tarpu ICy **3a** ir **3b** buvo sintetinami pagal pateiktą schemą, naudojant metodą publikuotą E.W.Meijer, J.de Mendoza ir kt. Junginys **3a** (išeiga 77 %) gaunamas dviem žingsniais: iš ketono **1a** formuojant ketoesterį **2a** (išeiga 86 %) ir vykdant tolimesnę kondensaciją su guanidinio karbonatu. Junginys **3b** (išeiga 79 %) gaunamas iš komerciškai prieinamo ketoesterio **2b**. UPy fragmento sudarymui, ICy gali būti aktyvuojami dvejais būdais – formuojant atitinkamus izocianatus arba karbonilimidazolus. Šiame darbe pasirinkti stabilesni karbonilimidazolo dariniai. Aktyvuoti ICy junginiai **4a** (išeiga 78 %), **4b** (išeiga 78 %) ir **4c** (išeiga 53 %) gaunami atitinkamus ICy virinant sausame THF su karbonilimidazolo (CDI) pertekliumi. Junginiai 4 ant chromatograminių plokštelių ir tirpale dalinai skyla į atitinkamus izocianatus ir imidazolą; dėl šios priežasties ^1H BMR spektre (d_6 -DMSO) stebimas daugiau nei vieno



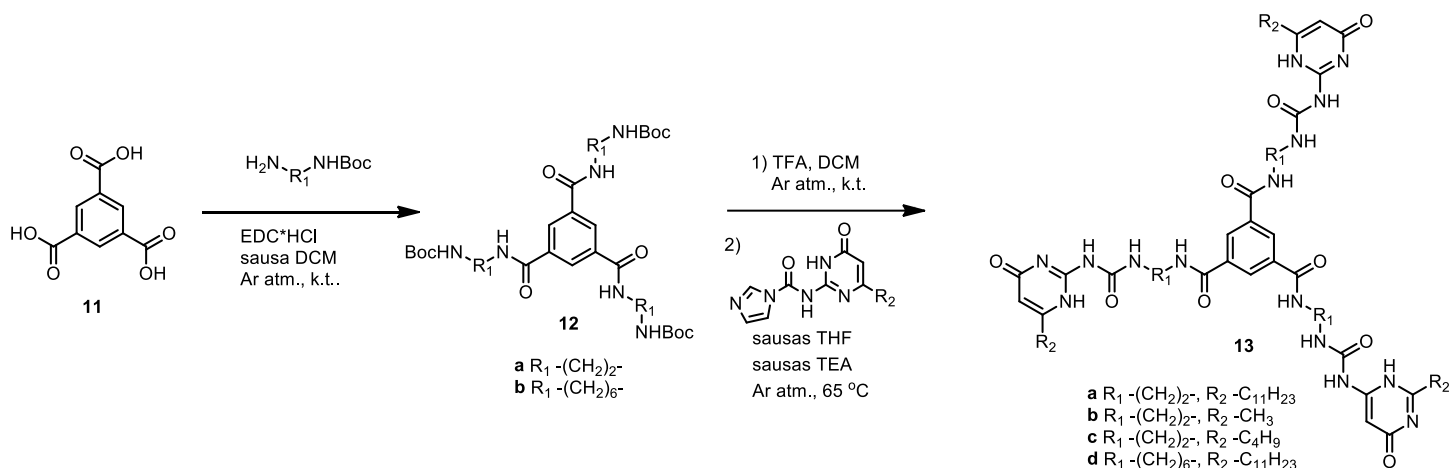
1 schema. Aktyvuotų izocitozinų (ICy) sintezė

Monomerų sintezėje naudojami diamino jungtukai, kurie reaguojant su karboksiimidazolu aktyvuotu ICy viename gale sudaro amidą su trikarboksirūgšties šerdimi, kitame – karbamidą UPy fragmente. Šiame darbe parinkti trys jungtukai: konformaciškai nesuvaržyti trumpas etilo ir ilgas heksilo jungtukas, bei konformaciškai labiau suvaržytas p-fenilo jungtukas. Kadangi jungtukai simetriški ir abi amino grupės vienodai aktyvios, siekiant išvengti pašalinių produktų pirma vykdomas vienos jungtuko amino grupės blokavimas apsaugine Boc grupe (**2 schema**). Reakcijose naudojamas diaminų perteklius, į kurį lėtai sulašinamas Boc anhidrido tirpalas gaunant monoblokuotus diamino jungtukus **6** (išeiga 82 %), **8** (išeiga kiekybinė) ir **10** (išeiga 93 %).



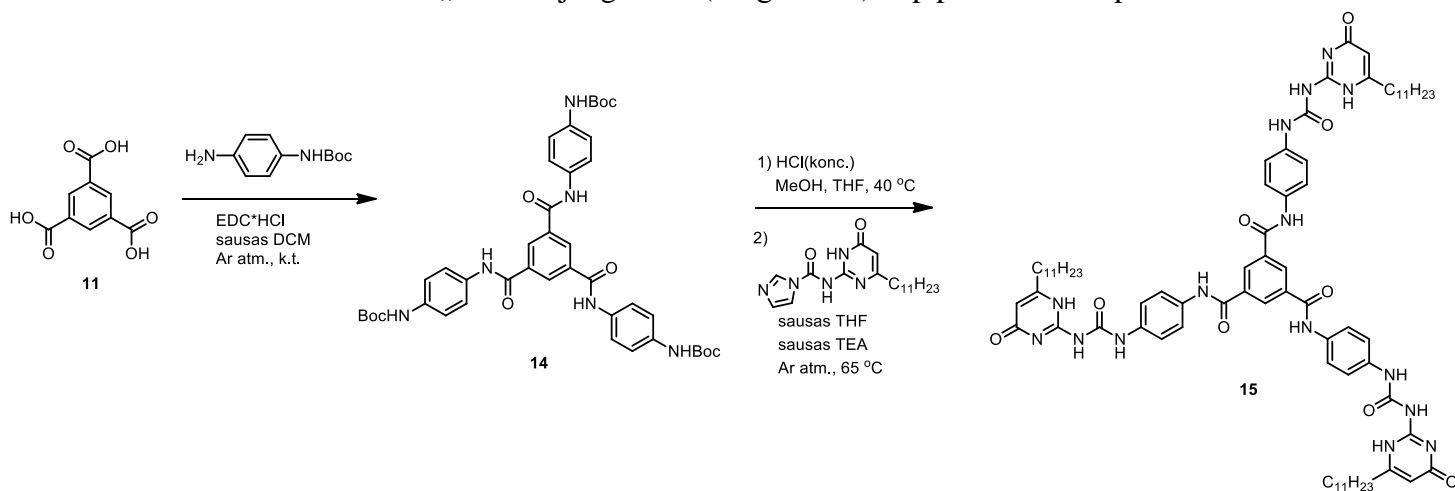
2 schema. Monoblokuotų jungtukų sintezė

Pačių monomerų sintezė yra pakankamai paprasta, susidedanti iš trijų žingsnių: monoblokuoto jungtuko prijungimas prie trikarboksi rūgšties šerdies, Boc apsauginės grupės pašalinimo ir trijų UPy fragmentu sudarymo (**3 schema**). Pirmiausia susintetinti monomerai **13a**, **13b** ir **13c** turintys etilo jungtuką. Šiuo tikslu trikarboksirūgštis **11** aktyvuojama EDC ir prijungiamas monoblokuotas diamino jungtukas **6** gaunant junginį **12a** (išeiga 67 %). Toliau šis junginys deblokuojamas įprastomis Boc apsauginės grupės pašalinimo sąlygomis (TFA, DCM, k.t.) ir negryninant toliau naudojamas pakeitimo reakcijoje su karbonilimidazolu aktyvuotu ICy. Norint gauti tikslinį produktą su visomis trimis UPy grupėmis, reakcija vykdoma ilgą laiką (11-14 d.). Po chromatografinio gryninimo gauti tiksliniai produktai **13a** (išeiga 46 %), **13b** (išeiga 51 %) ir **13c** (išeiga 81 %). Junginio **13a** ¹H BMR spektras CDCl₃ rodė pilną dimerinės kapsulės susidarymą, lyginant su spektru DMSO bei patvirtintą 2D BMR spektrų ir kompiuterinio modelio, tuo tarpu junginiai **13b** ir **13c** CDCl₃ pasirodė esą netirpūs. Pastarųjų struktūra buvo įrodyta naudojant ¹H BMR spektroskopiją DMSO tirpale. Deja, dėl didelio šio tirpiklio polingumo, vandeniliniai ryšiai yra pilnai suardomi ir jis nėra tinkamas formuoti supramolekulines kapsules. Todėl analogiškai susintetinus junginį **12b** (išeiga 26 %) su heksilo jungtuku, monomeras formuotas tik su undecilo alkilines grandines turinčiu aktyvuotu ICy. Gautas monomeras **13d** (išeiga 51 %), kuris taip pat sudaro dimerines kapsules CDCl₃.



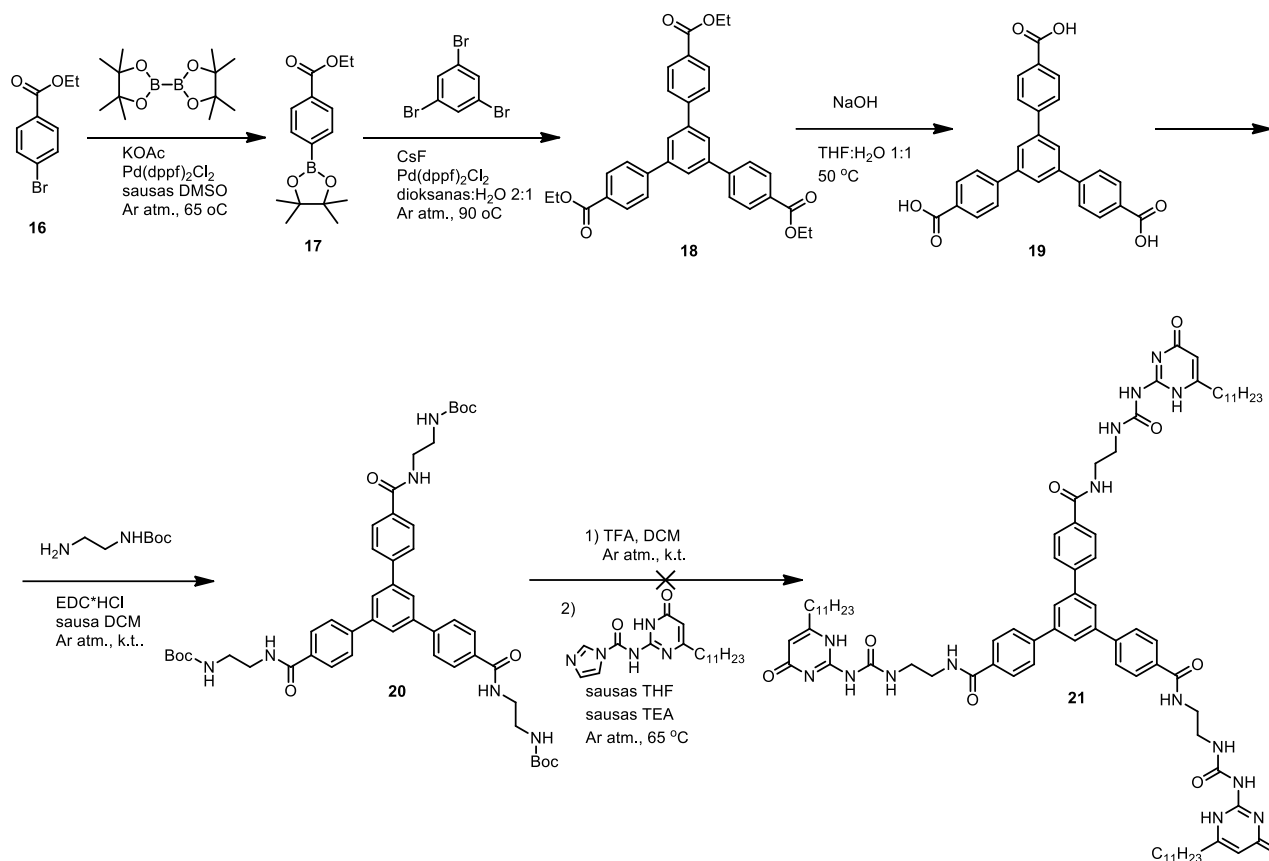
3 schema. Supramolekulinių monomerų sintezė

Taip pat analogiškai buvo sintetinamas ir konformaciškai suvaržytus jungtukus turintis monomeras **15** (**4 schema**). Junginys **14** (išeiga 30 %) gaunamas iš monoblokuito diamino jungtuko **10** vykdant trikarboksirūgšties **11** aktyvavimą EDC. Pastebėta, kad šis junginys netirpus DCM, todėl pasirinktos kitos deblokavimo sąlygos (HCl, MeOH, THF, 40°C). Deblokotas junginys toliau naudojamas reakcijoje tik su ilgą alkil grandinę turinčiu aktyvuotu ICy **4a**, tačiau gautas monomeras **15** su konformaciškai „kietais“ jungtukais (išeiga 66 %) taip pat buvo netirpus CDCl_3 .



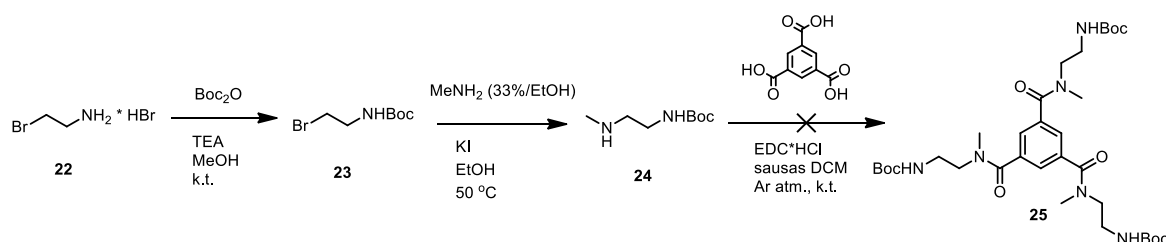
4 schema. Monomero su p-fenilen jungtuku sintezė

Atsižvelgiant į tai, kad optimaliausiai kapsules sudaro monomerai su etilo jungtuku, nuspręsta išbandyti monomero su didesne šerdimi sintezę. Tam pasirinkta tri(p-fenil)benzeno šerdį turintis monomeras **21** (**5 schema**). Šio monomero sintezė pradedama nuo šerdies. Pirma, iš p-brombenzenkarboksirūgšties esterio **16** reakcija su bis(pinakolato)diboranu gaunamas boroesteris **17** (išeiga 70 %), kuris Suzuki reakcijos metu jungiamas su 1,3,5-tribrombenzenu gaunant junginį **18** (išeiga 32 %). Toliau vykdoma bazinė esterinių grupių hidrolizė ir gaunamas junginys **19** (išeiga 62 %), analogiškas prieš tai naudotai benzotrikarboksirūgščiai **11**. Tokiomis pat sąlygomis kaip anksčiau prie gautos trikarboksirūgšties **19** prijungiamas trumpas monoblokuitas etilendiamino jungtukas **6**, susidaro junginys **20** (išeiga 31 %). Toliau bandytos deblokavimo sąlygos naudojant TFA, tačiau junginys prastai tirpo, kas lėmė ilgą reakcijos trukmę (5 d.). Junginys papildomai negryninant toliau naudotas reakcijoje su aktyvuotu ICy **4a**, deja, po 14 d., atliekant mišinio gryninimą, švaraus tikslinio produkto negauta.



5 schema. Monomero su 1,3,5-tris(4-karboksifenil)benzeno šerdimi sintezė

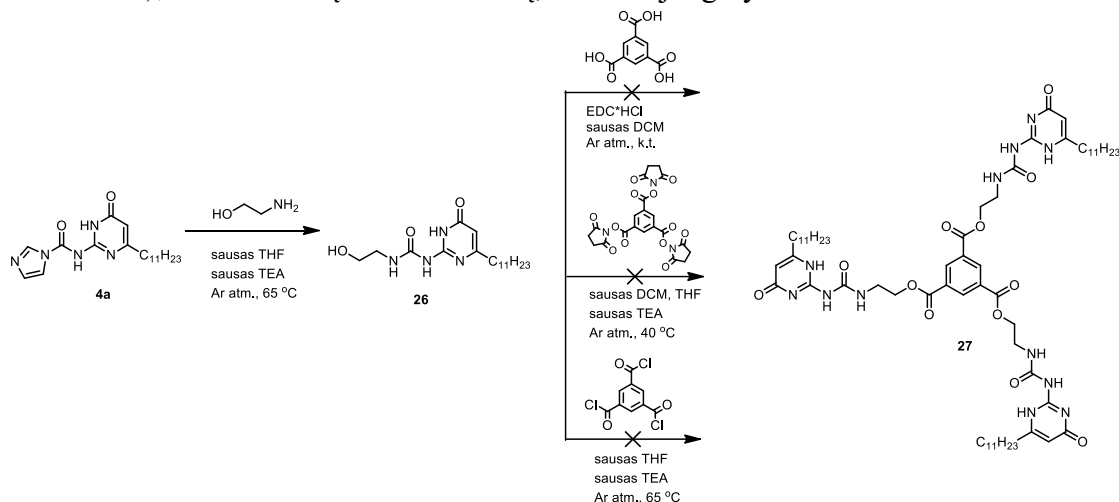
Siekiant patikrinti vandenilinio ryšio sudaromo tarp gretimo UPy deguonies ir prie šerdies esančio amidinio protono svarbą kapsulės stabilumui buvo bandoma sintetinti monomerą, kurio amidiniai vandeniliai būtų pakeisti metilo grupėmis (**6 schema**). Šiuo tikslu pagal literatūroje pateiktą metodiką buvo sintetinamas junginys **24**. Pirma, 2-brometanaminas blokuojamas Boc apsaugine grupe naudojant nedidelį Boc anhidrido perteklių gaunant junginį **23** (išeiga 42 %). Toliau, atliekant nukleofilinį bromo pakeitimą su metilaminu, gautas junginys **24** (išeiga 27 %). Anksčiau minėtomis sąlygomis buvo bandomas šio Boc-grupe apsaugoto amino prijungimas prie trikarboksirūgšties **11**, tačiau po 5 d. iš reakcijos mišinio neiškirtas tikslinis junginys **25**, tik pradinis jungtukas **24**.



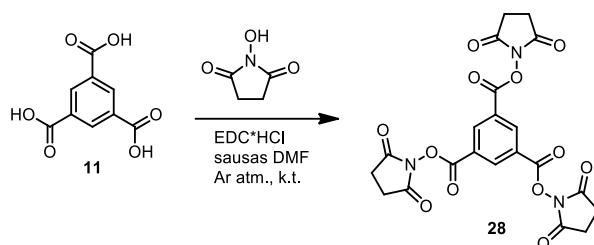
6 schema. N-Me modifikuoto supramolekulinio monomero sintezė.

Nepavykus sintezei su metil pakeistu amidiniu azotu, nuspręsta atlikti monomero **27** sintezę, kuriame amidinės grupės būtų pakeistos esterinėmis grupėmis (**7 schema**). Šiuose monomeruose nėra amidinės grupės, galinčios sudaryti antrinius vandenilinius ryšius su UPy fragmentu. Dėl didesnio esterinės, lyginant su amidine, grupės labilumo, buvo nuspręsta pirmiau suformuoti amidinį ryšį su ICy fragmentu. Veikiant aktyvuotą ICy **4a** etanolaminu gautas junginys **26** (išeiga 98 %). Deja, šiam junginiui bandant tiek įprastas jungimo prie trikarboksirūgšties sąlygas, tiek naudojant atskirai

sukcinimidu aktyvuotą benzotrikarboksirūgšties darinį **28** (gauto atitinkamai 73 % išeiga) (**8 schema**), ar atitinkamą chloranhidridą, tikslinis junginys – monomeras **27** – nebuvo išskirtas.

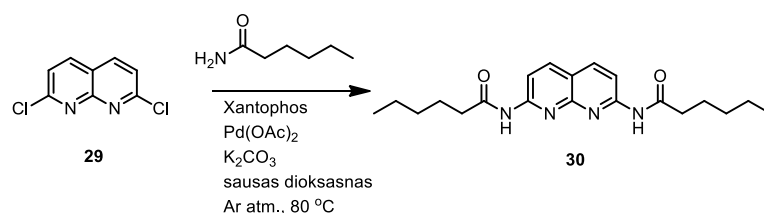


7 schema. Supramolekulinio monomero esterio pagrindu sintezė



8 schema. Benzen-1,3,5-trikarboksirūgšties aktyvavimas N-hidroksi sukcinimidu.

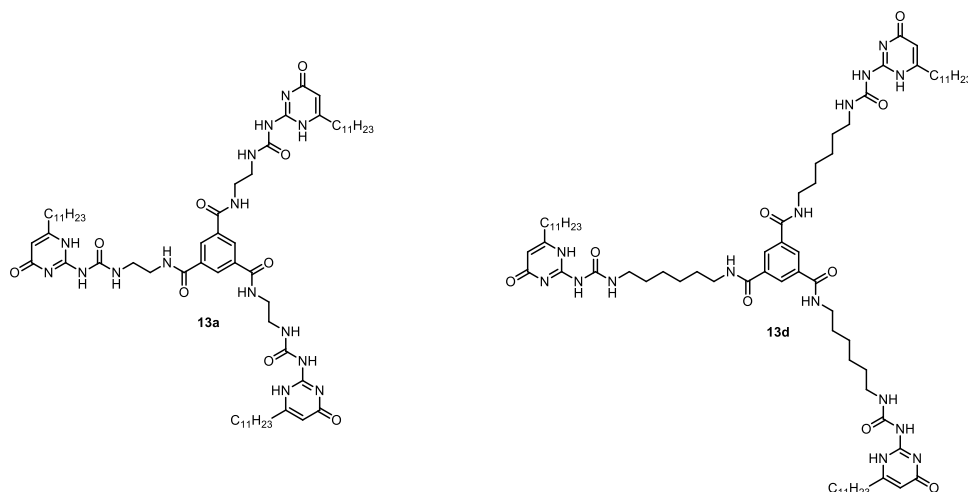
Tiriant kapsulės stabilumą naudojamas su UPy komplementarus naftiridin-2,7-diamido DAN fragmentas, kuriam prisijungus, UPy nebegali sąveikauti su kitu UPy fragmentu ir UPy:UPy dimeras išardomas. Tam pagal literatūroje pateikiamą metodiką pagamintas tirpus pentilo grupėmis pakeistas DAN darinys **30** (išeiga 76 %) (**9 schema**).



9 schema. DAN fragmento sintezė

2.2 Supramolekulinės kapsulės ir jų charakterizavimas

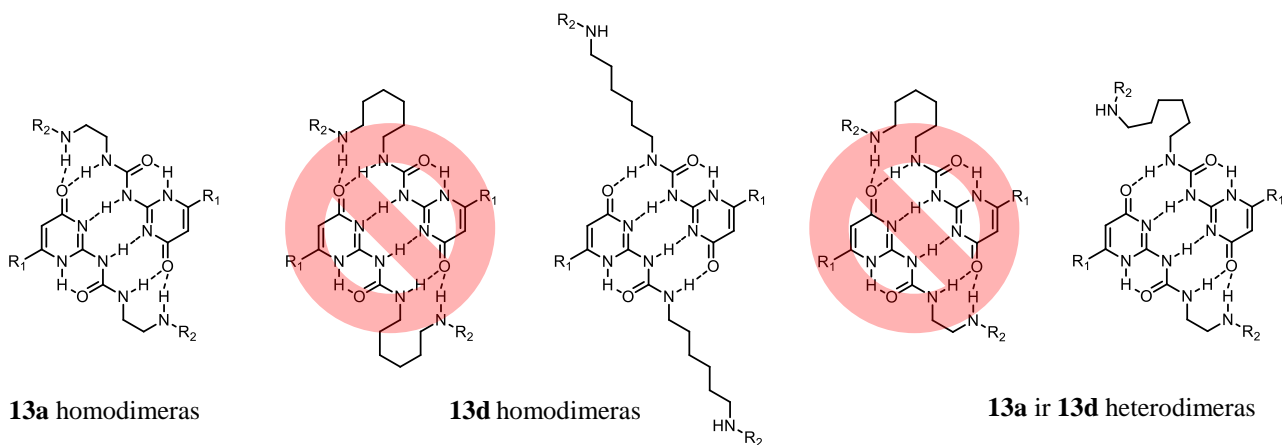
Iš visų bandytų susintetinti monomerų buvo išskirti bei formuoti kapsules CDCl_3 galėjo tik du monomerai turintys undecil alkilo grandines UPy fragmente ir atitinkamai etildiamino **13a** ir heksildiamino **13d** jungtukus (12 pav.). Ilgos alkil grandinės užtikrina tirpumą chloroforme, o konformaciškai labilūs jungtukai leidžia suartėti kelių skirtingų monomerų UPy fragmentams. Taip pat šie jungtukai yra pakankamai lankstūs, kad galėtų užimti tokias konformacijas, kurios leistų dimere suartėti vieno monomero UPy fragmento deguonies atomui ir kito monomero amidiniam protonui ir sudaryti papildomą kapsulę stabilizuojantį vandenilinį ryšį (13 pav.).



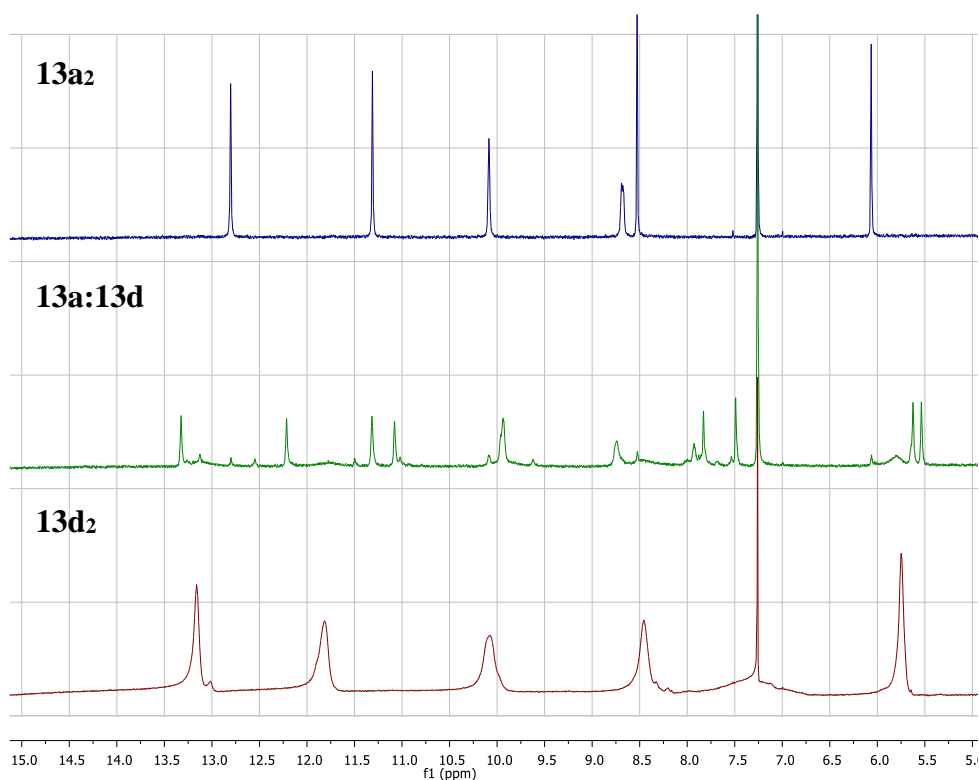
12 paveikslas. Monomerai sudarantys supramolekulinę kapsulę

Papildomo H-ryšio susidarymą homodimerinėje kapsulėje **13a2** galima stebėti pagal amidinio protono poslinkį ^1H BMR spektre (15 pav.) į silnesnius laukus (8,69 ppm), ryšio susidarymo galimybę patvirtina ir kompiuterinis modelis (14 pav.), kuris numato pakankamą vandenilio ir deguonies atomų priartėjimą. Be to ROESY spektre stebima sąveika tarp amidinio ir terminalinio UPy karbamidinės grupės N-H protonų. Teoriškai tokie pat papildomi vandeniliniai ryšiai galėtų susidaryti ir homodimerinėje kapsulėje **13d2**, jungtukui sudarant kilpą, tačiau amidinis protonas ^1H BMR spektre (15 pav.) stebimas stipresniuose laukuose (7,35 ppm), yra išplitęs, kaip ir UPy N-H protonai. Šie spektriniai duomenys rodo, kad antrinis vandenilinis ryšys nesusidaro, o UPy signalų išplitimas matomai yra nulemtas pusiausvyros tarp įvairių konformerų. Nežiūrint to, netgi su ilgais jungtukais susidaro dimerinė kapsulė ką patvirtina DOSY spektras, kur stebimas nuo koncentracijos nepriklausantis agregato susidarymas, savo matmenimis atitinkantis dimerinę kapsulę. Trečias tirtas atvejis yra heterodimerinė kapsulė **13a:13d** (16 pav.). ^1H BMR spektre (15 pav.) stebimi aštrūs signalai bei amidinių protonų poslinkiai į žemesnius laukus leidžia daryti prielaidą apie kietesnę kapsulę su dviem papildomais vandenilniais ryšiais (13 pav.) **13a** pusrutulyje. Molekulinis modelis rodo, kad amidinis protonas prie heksil jungtuko negali pakankamai priartėti prie UPy deguonies, ką patvirtina ir ROESY spektras.

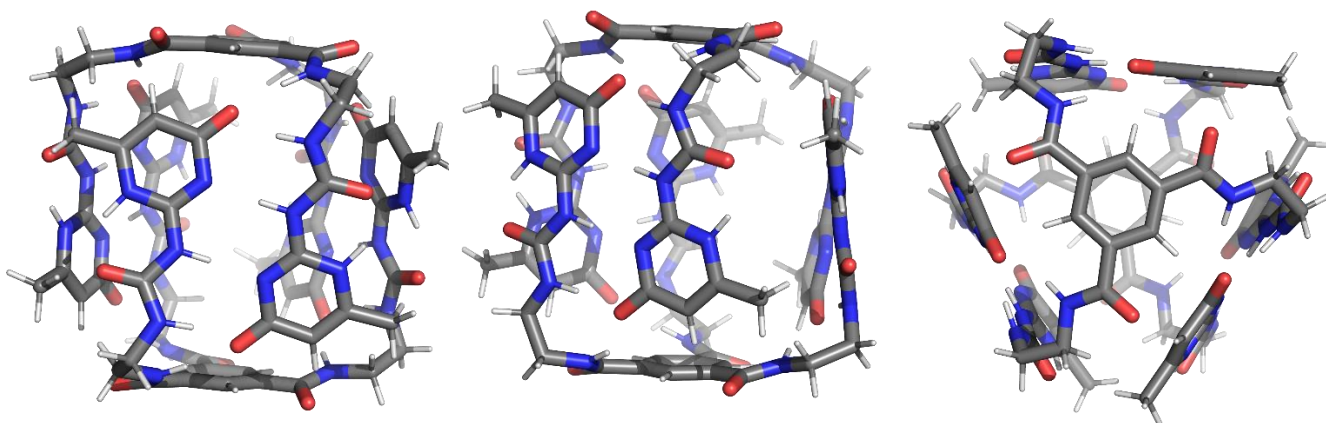
Itin selektyvus, konformaciškai labiau suvaržytos heterodimerinės kapsulės formavimasis yra netikėtas. Susidarant **13a:13d**, vienas antriniais vandenilniais ryšiais stabilizuotas $\alpha\alpha:\alpha\alpha$ pusrutulis yra suardomas susidarant heterodimerams. Be to, **13d** pusrutulyje jungtuko konformacinis labilumas taip pat sumažėja. Kita vertus, entropijos sumažėjimas dalinai kompensuojamas maišymosi entropija susidarant heterokompleksui. Taip pat, atsiradęs didesnis konformacinis labilumas mišrioje kapsulėje, lyginant su **13a:13a** kapsule įgalina UPy:UPy dimero geometrijos optimizavimą.



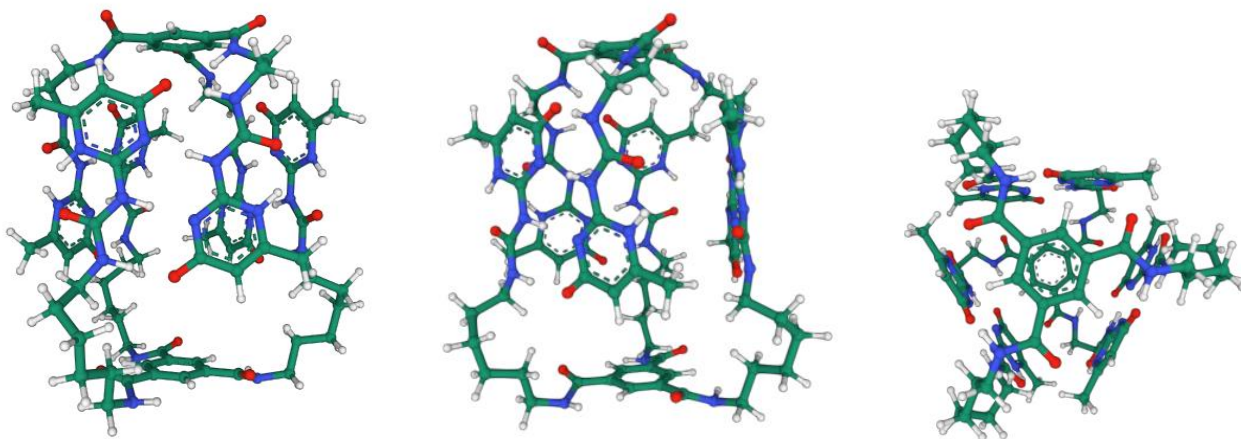
13 paveikslas. Vandeniliniai ryšiai susidarantys UPy porose **13a** ir **13d** homo ir heterodimeruose



14 paveikslas. **13a₂**, **13a₂** ir **13a:13d** supramolekulinių kapsulių susidarymas

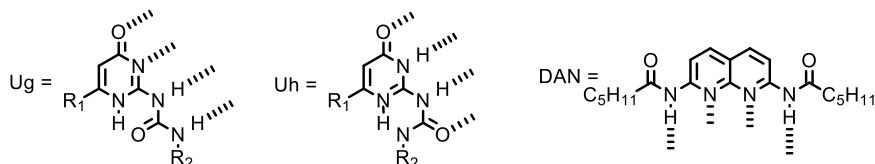
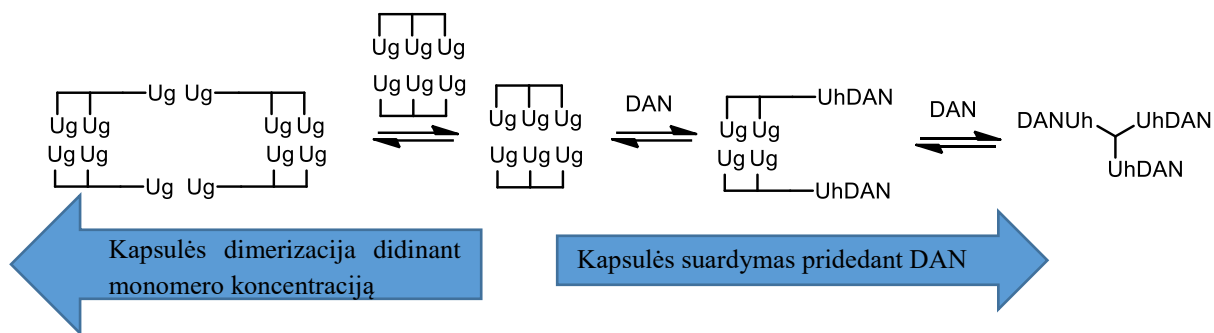


15 paveikslas. **13a₂** homodimerinės kapsulės 3D modelis. Šoninės sienelės vaizdas iš priekio ir iš šono bei vaizdas iš viršaus

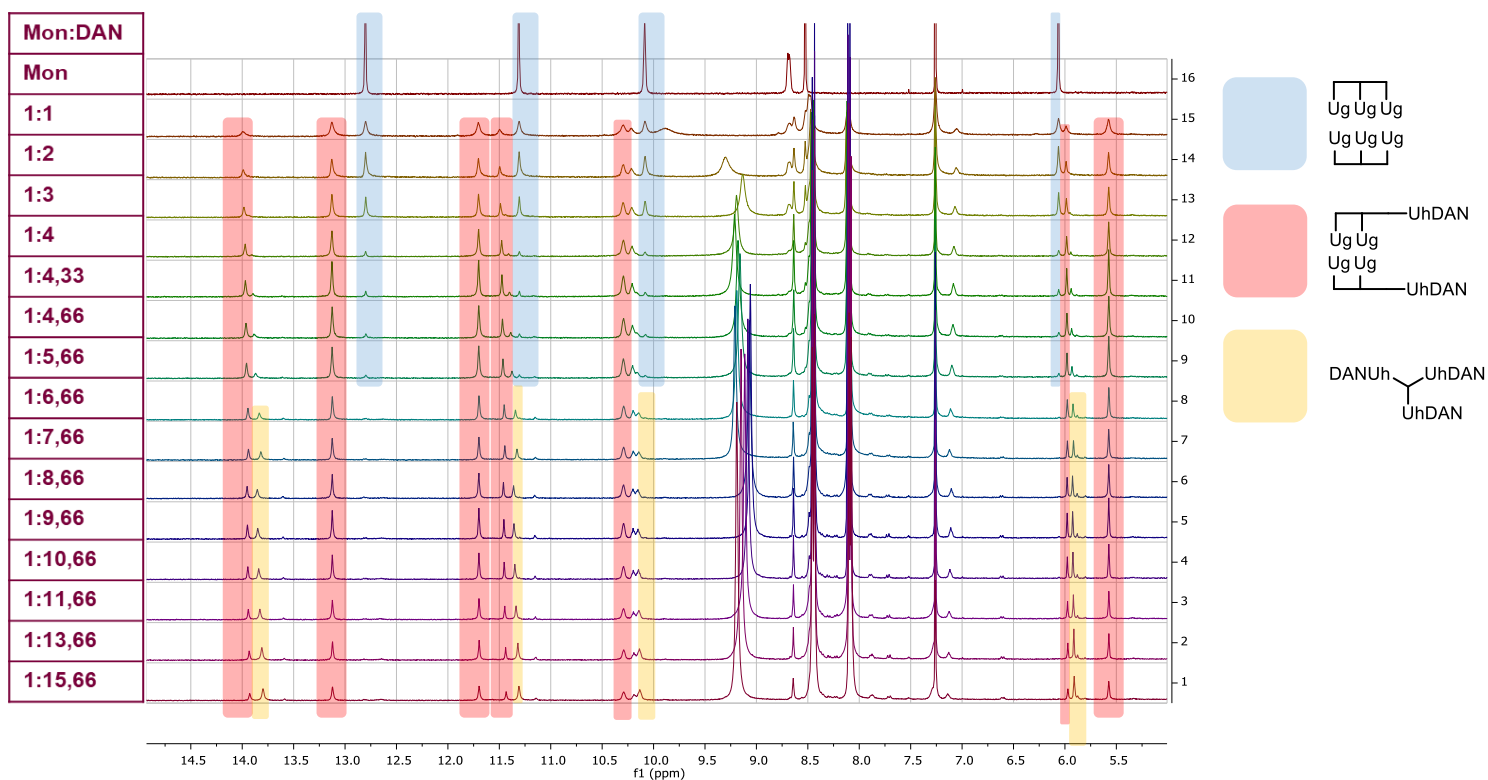


16 paveikslas. **13a:13d** heterodimerinės kapsulės 3D modelis. Šoninės sienelės vaizdas iš priekio ir iš šono bei vaizdas iš viršaus

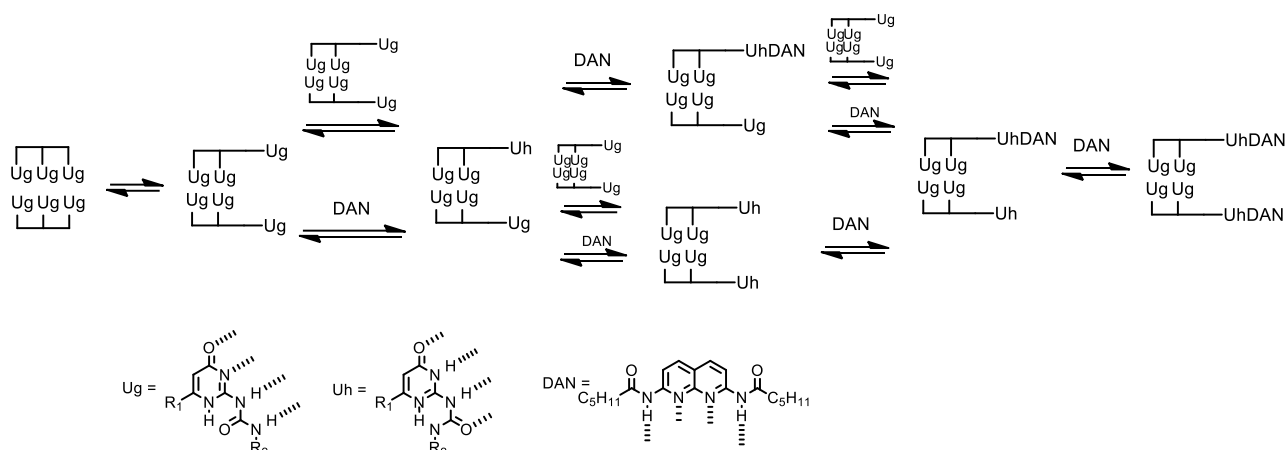
Papildomi H-ryšiai susidarantys homodimere **13a2** suteikia kapsulei papildomo stabilumo, t.y. apsunkina UPy porų atsiskyrimą. Dėl šios priežasties buvo atlikti kapsulės suardymo pridedant DAN ir koncentracinio titravimo eksperimentai. Abejais atvejais buvo pastebėtas įdomus kapsulės elgesys (17 pav.). Į homodimerinės kapsulės **13a2** tirpalą buvo porcijomis pridedama su UPy heterodimerus sudarančio DAN (18 pav.). Pirmas pastebėjimas, kad DAN su kapsule **13a2** sąveikauja nekiekybiškai, t.y. pridėjus 1 ekv. DAN stebimas ne pilnas vienos iš UPy porų išardymas, o susidaro mišinys iš 60% kapsulių su atidaryta viena pora UPy dimero **13a2:2DAN** ir 40% pradinių kapsulių. Toliau pridedant DAN stebima zona kurioje atidarytų kapsulių ir pradinių kapsulių santykis išlieka apytiksliai pastovus. Pradinės kapsulės **13a2** signalas išnyksta tik prie 5,66 ekv. DAN, tuo tarpu nuo 6,66 ekv. DAN pradamas stebėti pilnai išardytos kapsulės signalas **13a:3DAN**, nestebint signalų atitinkančių kapsulę su dviem atidarytom poromis **13a2:4DAN**. Dar reikėtų pastebėti, kad kapsulių su viena atidaryta pora **13a2:2DAN** signalai stebimi net ir pridėjus didžiulį perteklių 15,66 ekv. DAN. Tuo tarpu homodimerinės kapsulės **13d2** pilnai atidaromos pridėjus 3 ekv. DAN. Toks skirtingas kapsulių reagavimas į pridedamą DAN parodo papildomų H-ryšių svarbą kapsulės stabilumui. Taip pat galima išvelgti kooperatyvinę sąveiką tarp UPy porų susidarymo homodimere **13a2**, nes stebimas perėjimas iš **13a2:2DAN** į **13a:3DAN** praleidžiant **13a2:4DAN**, t.y. likusi paskutinė pora nebeturi papildomo stabilizavimo ir yra išardoma iškart su antrąja. 19 pav. pateikta schema kaip vyksta vienos UPy poros suardymas ir DAN prisijungimas. Pagal gautus rezultatus galima teigti, kad eksperimentuose su kapsule **13a2** pusiausvyrą lemiantis yra pirmasis žingsnis, t.y. viskas priklauso nuo UPy poros disocijavimo, o toliau sekantys izomerizacijos ir prisijungimo žingsniai nėra limituojantys.



17 paveikslas. 13a2 homodimerinės kapsulės pusiausvyros didinant monomero koncentraciją (kairėje) ar titruojant su DAN 30. Ug ir Uh atitinkamai yra UPy ir DAN komplementarios formos.

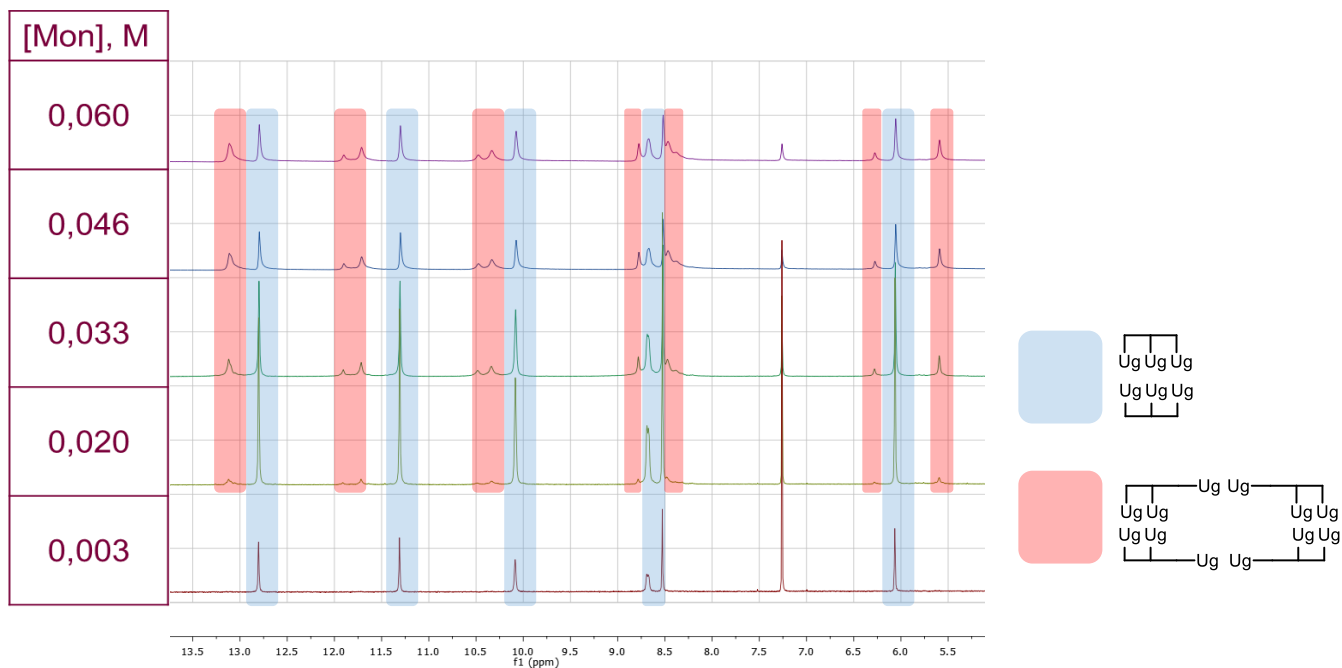


18 paveikslas. 13a2 homodimerinės kapsulės suardymas DAN fragmentu.



19 paveikslas. **13a₂** homodimerinės kapsulės vienos UPy poros suardymas po žingsnį, pridėjus DAN **30**

Taip pat su kapsulėmis atliktas koncentracinio titravimo eksperimentas. Homodimerinė kapsulė **13a₂** buvo koncentruojama nuo 3 mM iki 60 mM monomero kol prasideda tirpalo geliavimas (20 pav.). Didinant monomero koncentraciją stebimas tetramerinės kapsulės **13a₄** susidarymas pagrindžiamas dvigubai didesnių agregatų stebėjimu ¹H DOSY spektre. Tetrameras susidaro atsidarant dimerinių kapsulių vienai UPy porai ir sudarant skersines UPy poras tarp dviejų dimerų. Iš pateikto pav. matoma, kad tetramero susidarymas vyksta sunkiai, net pasiekus geliavimosi koncentraciją dimerinės kapsulės **13a₂** ir tetramerinės kapsulės santykis **13a₄** pasiekia 1:1. Toks elgesys, tikėtina, yra lemiamas dimerinės kapsulės stabilumo, t.y. nenoro UPy porai disocijuoti, ir termodinamiškai nepalankaus didesnio ciklo formavimosi susidarant tetramerui. Koncentruojant homodimerinės kapsulės **13d₂** tirpalą jokių naujų agregatų atsiradimas nestebimas. Tai gali būti paaiškinama entropiniais trukdžiais, susijusiais su itin didelių matmenų ciklo susidarymu.



20 paveikslas. **13a₂** homodimerinės kapsulės dimerizacija susidarant tetramerinei kapsulei **13a₄**

3. EKSPERIMENTINĖ DALIS

^1H (400 MHz) ir ^{13}C (100 MHz) BMR spektrai rašyti Bruker Avance III 400 MHz (9.0 T) spektrometru deuteruotame chloroforme arba dimetilsulfoksido; spektriniai duomenys pateikti m.d. skalėje, tirpiklio signalą naudojant kaip vidinį standartą (chloroformas – ^1H BMR $\delta = 7,26$ m.d., ^{13}C BMR $\delta = 77,0$ m.d.; DMSO – ^1H BMR $\delta 2,5$ m.d., ^{13}C BMR $\delta = 39,51$ m.d.). Spektrų aprašyme naudoti sutrumpinimai: s – singletas, pl. s – platus singletas, d – dubletas, t – tripletas, k- kvadrupletas, m – multipletas.

Drėgmės ir atmosferos poveikiui jautrios reakcijos atliktos 250 °C temperatūroje iškaitintuose induose argono atmosferoje. Reakcijoje naudoti sausi tirpikliai prieš naudojamą buvo išdžiovinti ir nudistiliuoti inertinėje atmosferoje: dichlormetanas ir trietilaminas nuo kalcio hidrido, tetrahidrofuranas nuo natrio/benzofenono. Plonasluoksnei chromatografijai naudotos Kieselgel 60 F254 (Merck) plokštelės, sparčiai chromotografijai – Silicagel 60A (0,040-0,063 mm).

Metil 3-oksotetradekanoatas 2a

Slėginiam indelyje inertinėje atmosferoje į virinamą NaH (3,55 g; 88,7 mmol) ir DMC (5,55 ml; 65,9 mmol) suspensiją 55 ml sauso THF per 2 h sulašinamas tridekan-2-ono **1** (5,68 g; 28,6 mmol) tirpalas 10 ml sauso THF. Maišoma 65 °C 3 h ir kambario temperatūroje 3 d. Mišinys išpilamas į NH_4Cl (sot.), 5% HCl ir ledo mišinį, ekstrahuojamas Et_2O ir džiovinama bevandeniu Na_2SO_4 . Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Produktas išgrynintas chromatografinė kolona ($\text{SiO}_2/\text{PE}:\text{Et}_2\text{O}$ 10:1). Išeiga 6,276 g (86 %). ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 3,67 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 2,46 (t, $J=7,4$ Hz, 2H) 1,25-1,18 (m, 18H), 0,81 (t, $J=6,7$ Hz, 3H). Lit. [40]

2-amino-6-undecilpirimidin-4(3H)-onas 3a

Slėginiam indelyje metil 3-oksotetradekanoatas **2a** (6,267 g; 25,85 mmol) ir guanidinio karbonatas (2,329 g; 12,92 mmol) suspenduojama 60 ml EtOH. Maišoma 80 °C 4 d. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Pripilama Et_2O , filtruojama, plaunama Et_2O . Išeiga 5,280 (77 %). ^1H BMR (400 MHz, DMSO, δ): 7,44 (pl. s 1H), 6,58 (pl. s 2H), 2,18 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,51 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,32-1,16 (m, 16H), 0,86 (t, $J=6,6$ Hz, 3H). Lit. [40]

N-(6-okso-4-undecil-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1H-imidazol-1-karboksamidas 4a

Slėginiam indelyje inertinėje atmosferoje 2-amino-6-undecilpirimidin-4(3H)-onas **3a** (121 mg; 0,456 mmol) ir CDI (148 mg; 0,912 mmol) suspensija 5 ml sauso THF maišoma 65 °C. Po 22 h pridama CDI (74 mg; 0,456 mmol). Iš viso maišoma 65 °C 4 d. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Pripilama acetono, nuosėdos filtruojamos, plaunama acetonu. Išeiga 118 mg (78 %). ^1H BMR (400 MHz, DMSO, δ): 7,68 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,43 (pl. s, 2H), 5,37 (s, 1H), 2,22 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,52 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,31-1,17 (m, 16H), 0,86 (t, $J=6,6$ Hz, 3H). Lit. [31]

N-(4-metil-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1H-imidazol-1-karboksamidas 4b

Slėginiam indelyje inertinėje atmosferoje 2-amino-6-metilpirimidin-4(3H)-onas **3b** (100 mg; 0,799 mmol) ir CDI (259 mg; 1,598 mmol) suspensija 5 ml sauso THF maišoma 65 °C 20 h. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Pripilama acetono, nuosėdos filtruojamos, plaunamos acetonu. Išeiga 118 mg (78 %). ^1H BMR (400 MHz, DMSO, δ): 7,68 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,46 (pl. s, 2H), 5,39 (s, 1H), 1,98 (s, 3H). Lit. [41]

***N*-(4-butyl-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1*H*-imidazol-1-karboksamidas 4c**

Slėginiame indelyje inertinėje atmosferoje 2-amino-6-butilpirimidin-4(3*H*)-onas **3c** (620 mg; 3,708 mmol) ir CDI (1,80 g; 11,12 mmol) suspensija 40 ml sauso THF maišoma 65 °C. Po 3 d. pridedama CDI (1,20 g; 7,42 mmol). Iš viso maišoma 65 °C 7 d. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Pripilama acetono, nuosėdos filtruojamos, plaunama acetonu. Išeiga 512 mg (53 %). ¹H BMR (400 MHz, DMSO, δ): 7,67 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,44 (pl. s, 2H), 5,38 (s, 1H), 2,23 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,54-1,45 (m, 2H), 1,28 (k, J=7,4 Hz, 2H), 0,88 (t, J=7,3 Hz, 3H). ¹³C BMR spektras DMSO negaunamas

***Tret*-butil (2-aminoetil)carbamatas 6**

Į intensyviai maišomą etilendiamino **5** (1,26 ml; 18,75 mmol) tirpalą 20 ml sauso THF per 1 valandą sulašinama Boc₂O (1,364 g; 6,25 mmol) tirpalas 7 ml sauso THF. Maišoma kambario temperatūroje 20 h. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Ekstrahuojama EtOAc. Organinė fazė plaunama sočiu NaCl tirpalu ir džiovinama bevandeniu Na₂SO₄. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Išeiga 825 mg (82 %). ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,92 (pl. s, 1H), 3,19 (k, J=6,0 Hz, 2H), 2,82 (t, J=5,9 Hz, 2H), 1,48-1,41 (m, 11H). Lit. [42]

***Tret*-butil (6-aminoheksil)carbamatas 8**

Heksan-1,6-diaminas **7** (5,00 g; 43,03 mmol) ištirpinama 150 ml DCM ir atšaldoma ledo vonelėje. Per 2 h maišant sulašinama Boc₂O (0,939 g; 4,303 mmol) tirpalas 10 ml DCM. Mišinys išimamas iš ledo vonios ir maišoma kambario temperatūroje 19 h. Tirpalas nufiltruojamas, filtratas nugarinamas rotuojant. Gauta alyva tirpinama EtOAc, organinė fazė plaunama H₂O ir džiovinama bevandeniu Na₂SO₄. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Išeiga 930 mg (100 %). ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,45 (pl. s, 1H), 1,82 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,61 (t, J=6,9 Hz, 2H), 1,43-1,33 (m, 11H), 1,30-1,21 (m, 8H). Lit. [43]

***Tret*-butil (4-aminofenil)carbamatas 10**

Į benzen-1,4-diamino **9** (1,486 g; 13,75 mmol) ir K₂CO₃ (696 mg; 5,04 mmol) suspensiją 15 ml sauso THF per 30 min. sulašinama Boc₂O (1,000 g; 4,58 mmol) tirpalas 5 ml sauso THF. Maišoma kambario temperatūroje 20 h. Ekstrahuojama DCM. Organinė fazė plaunama H₂O ir džiovinama bevandeniu Na₂SO₄. Tirpiklis nugarinamas rotuojant ir produktas išgrynintas chromatografinė kolona (SiO₂/ PE:EtOAc 2:1). Išeiga 884 mg (93 %). ¹H BMR (400 MHz, DMSO, δ): 8,84 (pl. s, 1H), 7,12 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,52 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 1,50 (s, 9H). Lit. [44]

***Tri-tret*-butil ((benzotrikarboniltris(azandiil))tris(etan-2,1-diil))tricarbamatas 12a**

Benzen-1,3,5-trikarboksi rūgštis **11** (79 mg; 0,378 mmol) suspensija 5 ml sauso DCM atšaldoma ledo vonelėje ir pridedama EDC·HCl (239 mg; 1,248 mmol). Tada sulašinama *tret*-butil (2-aminoetil)carbamatas **6** (200 mg; 1,248 mmol) tirpalas 1 ml sauso DCM. Mišinys išimamas iš ledo vonelės ir toliau maišomas kambario temperatūroje 22 h. Ekstrahuojama DCM. Organinė fazė plaunama H₂O ir džiovinama bevandeniu Na₂SO₄. Tirpiklis nugarinamas rotuojant ir produktas išgrynintas chromatografinė kolona (SiO₂/ CHCl₃:MeOH 50:1→20:1). Išeiga 160 mg (67 %). ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,88 (s, 3H), 7,76 (pl. s, 3H), 5,86 (pl. s, 3H), 3,54 (k, J=5,3 Hz, 6H), 3,45-3,33 (m, 6H), 1,35 (s, 27H). Lit. [45]

Tri-*tret*-butil ((benzentrikarboniltris(azandiil))tris(heksan-6,1-diil))tricarbamatas 12b

Benzen-1,3,5-trikarboksi rūgštis **11** (274 mg; 1,303 mmol) suspensija 16 ml sauso DCM atšaldoma ledo vonelėje ir pridedama EDC*HCl (825 mg; 4,301 mmol). Tada sulašinama *tret*-butil (6-aminoheksil)carbamatas **8** (930 mg; 4,301 mmol) tirpalas 4 ml sauso DCM. Mišinys išimamas iš ledo vonelės ir toliau maišomas kambario temperatūroje 6 d. Ekstrahuojama DCM. Organinė fazė plaunama H₂O ir džiovinama bevandeniu Na₂SO₄. Tirpiklis nugarinamas rotuojant ir produktas išgrynintas chromatografine kolona (SiO₂/ CHCl₃:MeOH 50:1→20:1). Išeiga 274 mg (26 %). ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,37 (s, 3H), 6,85 (pl. s, 3H), 4,63 (pl. s, 3H), 3,38 (k, J=6,6 Hz, 6H), 3,07 (k, J=6,5 Hz, 6H), 1,62-1,48 (m, 12H), 1,43-1,27 (m, 39H). ¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃, δ): 165,95, 156,47, 135,27, 128,31, 79,32, 46,21, 39,66, 29,98, 29,24, 28,44, 26,00, 25,70.

***N*¹,*N*³,*N*⁵-tris(2-(3-(4-okso-6-undecil-1,4-dihidropirimidin-2-il)ureido)etil)benzen-1,3,5-trikarboksamidas 13a**

Slėginiamė indelyje inertinėje atmosferoje *tri-tret*-butil ((benzentrikarboniltris(azandiil))tris(etan-2,1-diil))tricarbamatas **12a** (35 mg; 0,054 mmol) ištirpinama 3 ml sauso DCM ir sulašinama TFA (0,08 ml; 1,09 mmol). Maišoma kambario temperatūroje 20 h. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Slėginiamė indelyje inertinėje atmosferoje prie turimo junginio pridedama *N*-(6-okso-4-undecil-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1*H*-imidazol-1-karboksamidas **4a** (78,4 mg; 0,218 mmol) ir suspenduojama 5 ml sauso THF bei sulašinama 3 lašai sauso TEA. Maišoma 65 °C 14 d. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Ekstrahuojama DCM. Organinė fazė plaunama 1M HCl tirpalu ir džiovinama bevandeniu Na₂SO₄. Tirpiklis nugarinamas rotuojant ir produktas išgrynintas chromatografine kolona (SiO₂/ CHCl₃:MeOH 100:1). Išeiga 31 mg (46 %). ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 12,74 (s, 3H), 11,24 (s, 3H), 10,02 (s, 3H), 8,65-8,57 (m, 3H), 8,46 (s, 3H), 6,00 (s, 3H), 3,13 (pl. s, 6H), 2,70 (k, J=7,7 Hz, 6H), 1,69-1,45 (m, 12H), 1,36-1,28 (m, 12H), 1,24-1,12 (m, 30H), 0,81 (t, J=6,6 Hz, 9H). ¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃, δ): 173,64, 165,42, 156,41, 154,01, 153,70, 135,46, 128,38, 106,12, 40,91, 37,61, 32,71, 31,92, 30,92, 29,64, 29,62, 29,52, 29,36, 29,33, 28,98, 26,80, 22,69, 14,11.

***N*¹,*N*³,*N*⁵-tris(2-(3-(6-metil-4-okso-1,4-dihidropirimidin-2-il)ureido)etil)benzen-1,3,5-trikarboksamidas 13b**

Slėginiamė indelyje inertinėje atmosferoje *tri-tret*-butil ((benzentrikarboniltris(azandiil))tris(etan-2,1-diil))tricarbamatas **12a** (35 mg; 0,054 mmol) ištirpinama 3 ml sauso DCM ir sulašinama TFA (0,08 ml; 1,09 mmol). Maišoma kambario temperatūroje 20 h. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Slėginiamė indelyje inertinėje atmosferoje prie turimo junginio pridedama *N*-(4-metil-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1*H*-imidazol-1-karboksamidas **4b** (47,8 mg; 0,218 mmol) ir suspenduojama 5 ml sauso THF bei sulašinama 3 lašai sauso TEA. Maišoma 65 °C 14 d. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Pripilama DCM ir 1M HCl tirpalo, nuosėdos nufiltruojamos ir produktas išgrynintas chromatografine kolona (SiO₂/ CHCl₃:MeOH 50:1). Išeiga 22 mg (51 %). ¹H BMR (400 MHz, DMSO, δ): 9,00 (pl. s, 3H), 8,59 (s, 3H), 8,13 (pl. s, 3H), 5,76 (s, 3H), 3,41 (k, J=5,1 Hz, 12H), 2,05 (s, 9H). ¹³C BMR spektras DMSO negaunamas

***N*¹,*N*³,*N*⁵-tris(2-(3-(6-butyl-4-okso-1,4-dihidropirimidin-2-il)ureido)etil)benzen-1,3,5-trikarboksamidas 13c**

Slėginiamė indelyje inertinėje atmosferoje *tri-tret*-butil ((benzentrikarboniltris(azandiil))tris(etan-2,1-diil))tricarbamatas **12a** (152 mg; 0,239 mmol) ištirpinama 8 ml sauso DCM ir sulašinama TFA (0,28 ml; 3,585 mmol). Maišoma kambario

temperatūroje 26 h. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Slėginiamo indelyje inertinėje atmosferoje prie turimo junginio pridedama *N*-(4-butyl-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1*H*-imidazol-1-karboksamidas **4c** (250 mg; 0,957 mmol) ir suspenduojama 12 ml sauso THF bei sulašinama 0,1 ml sauso TEA. Maišoma 65 °C 14 d. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Pripilama CHCl₃ ir kristalinama iš MeOH. Išeiga 177 mg (81 %). ¹H BMR (400 MHz, DMSO, δ): 11,53 (pl. s, 3H), 9,86 (pl. s, 3H), 8,79 (t, J=5,4 Hz, 3H), 8,45 (s, 3H), 7,49 (pl. s, 3H), 5,75 (s, 3H), 3,45-3,38 (m, 6H), 2,31 (t, J=7,6 Hz, 6H), 1,48 (k, J=7,5 Hz, 6H), 1,23 (k, J=7,4 Hz, 6H), 0,83 (t, J=7,3 Hz, 9H). ¹³C BMR spektras DMSO negaunamas

***N*¹,*N*³,*N*⁵-tris(2-(3-(4-okso-6-undecil-1,4-dihidropirimidin-2-il)ureido)heksil)benzen-1,3,5-trikarboksamidas 13d**

Slėginiamo indelyje inertinėje atmosferoje tri-*tret*-butil ((benzentrikarboniltris(azandiil))tris(heksan-6,1-diil))tricarbamatas **12b** (270 mg; 0,335 mmol) ištirpinama 10 ml sauso DCM ir sulašinama TFA (0,77 ml; 10,05 mmol). Maišoma kambario temperatūroje 24 h. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Slėginiamo indelyje inertinėje atmosferoje prie turimo junginio pridedama *N*-(6-okso-4-undecil-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1*H*-imidazol-1-karboksamidas **4a** (482 mg; 1,340 mmol) ir suspenduojama 12 ml sauso THF bei sulašinama 0,4 ml sauso TEA. Maišoma 65 °C 11 d. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Ekstrahuojama DCM. Organinė fazė plaunama 1M HCl tirpalu ir džiovinama bevandeniu Na₂SO₄. Tirpiklis nugarinamas rotuojant ir produktas išgrynintas chromatografinė kolona (SiO₂/ CHCl₃:MeOH 50:1). Išeiga 234 mg (51 %). ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 13,09 (pl. s, 3H), 11,73 (pl. s, 3H), 9,98 (pl. s, 3H), 8,38 (s, 3H), 7,20 (pl. s, 3H), 5,69 (s, 3H), 3,33 (s, 6H), 3,15 (s, 6H), 1,61-1,42 (m, 18H), 1,38-1,08 (m, 60H), 0,80 (t, J=6,6 Hz, 9H). ¹³C BMR spektras CDCl₃ negaunamas

Tri-*tret*-butil ((benzentrikarboniltris(azandiil))tris(benzen-4,1-diil))tricarbamatas 14

Benzen-1,3,5-trikarboksi rūgštis **11** (122,3 mg; 0,582 mmol) suspensija 10 ml sauso DCM atšaldoma ledo vonelėje ir pridedama EDC*HCl (368 mg; 1,921 mmol). Tada sulašinama *tret*-butil (4-aminofenil)carbamatą **10** (400 mg; 1,921 mmol) tirpalas 2 ml sauso DCM. Mišinys išimamas iš ledo vonelės ir toliau maišomas kambario temperatūroje 4 d. Tirpiklis nugarinamas rotuojant, pripilama H₂O, nuosėdos filtruojamos ir plaunamos H₂O. Produktas išgrynintas chromatografinė kolona (SiO₂/ CHCl₃:MeOH 50:1→20:1→10:1). Išeiga 137 mg (30 %). ¹H BMR (400 MHz, DMSO, δ): 10,53 (s, 3H), 9,40 (s, 3H), 8,72 (s, 3H), 7,74 (d, J=8,7 Hz, 6H), 7,51 (d, J=8,5 Hz, 6H), 1,55 (s, 27H). ¹³C BMR spektras DMSO negaunamas

***N*¹,*N*³,*N*⁵-tris(2-(3-(4-okso-6-undecil-1,4-dihidropirimidin-2-il)ureido)fenil)benzen-1,3,5-trikarboksamidas 15**

Slėginiamo indelyje tri-*tret*-butil ((benzentrikarboniltris(azandiil))tris(benzen-4,1-diil))tricarbamatas **14** (136,8 mg; 0,175 mmol) suspenduojama 5 ml THF ir 8 ml MeOH mišinyje ir sulašinama 0,5 ml HCl (konc.). Maišoma 40 °C 20 h. Ekstrahuojama EtOAc. Organinė fazė plaunama sočiu NaHCO₃ tirpalu ir džiovinama bevandeniu Na₂SO₄. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Slėginiamo indelyje inertinėje atmosferoje prie turimo junginio pridedama *N*-(6-okso-4-undecil-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1*H*-imidazol-1-karboksamidas **4a** (252 mg; 0,70 mmol) ir suspenduojama 8 ml sauso THF bei sulašinama 5 lašai sauso TEA. Maišoma 65 °C 14 d. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Pripilama DCM, nuosėdos nufiltruojamos plaunama DCM. Išeiga 162 mg (68 %). ¹H BMR (400 MHz, DMSO, δ): 10,59 (pl. s, 6H), 8,70 (s, 3H), 7,80 (d, J=8,5 Hz, 6H), 7,53 (d, J=8,5 Hz, 6H), 5,85

(pl. s, 6H), 5,37 (s, 3H), 1,67-1,55 (m, 12H), 1,33-1,18 (m, 48H), 0,83 (t, J=6,1 Hz, 9H). ¹³C BMR spektras DMSO negaunamas

Etil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzoatas 17

Slėginiamo indelyje inertinėje atmosferoje etil 4-brombenzoatas **16** (380 mg; 1,659 mmol), bis(pinakolato)diboranas (463 mg; 1,825 mmol), KOAc (489 mg; 4,977 mmol) ir Pd(dppf)Cl₂ (60,7 mg; 0,083 mmol) suspenduojama 7 ml sauso DMSO ir maišoma 65 °C 22 h. Mišinys išpilamas į H₂O, ekstrahuojama DCM. Organinė fazė plaunama NaCl (sot.) tirpalu ir džiovinama bevandeniu Na₂SO₄. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Produktas išgrynintas chromatografinė kolona (SiO₂/ PE:EtOAc 30:1→20:1). Išeiga 321 mg (70 %). ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,95 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,79 (d, J=7,8 Hz, 2H), 4,31 (d, J=7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,29 (s, 12H). Lit. [46]

Dietil 5'-(4-(etoksikarbonil)fenil)-[1,1':3',1''-terfenil]-4,4''-dikarboksilatas 18

Slėginiamo indelyje inertinėje atmosferoje 1,3,5-tribrombenzenas (116 mg; 0,368 mmol), **etil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzoatas 17** (320 mg; 1,159 mmol); CsF (503 mg; 3,312 mmol) ir Pd(dppf)Cl₂ (20 mg; 0,0276 mmol) suspenduojama 3 ml dioksanas:H₂O 2:1. Intensyviai maišoma 90 °C 40 h. Mišiniui leidžiama atvėsti iki kambario temperatūros, vandeninis sluoksnis surenkamas pipete, tirpiklis nugarinamas rotuojant. Ekstrahuojama DCM. Organinė fazė plaunama NaCl (sot.) tirpalu ir džiovinama bevandeniu Na₂SO₄. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Produktas išgrynintas chromatografinė kolona (SiO₂/ DCM:PE 4:1→DCM). Išeiga 62 mg (32 %). ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,10 (d, J=8,3 Hz, 6H), 7,79 (s, 3H), 7,70 (d, J=8,2 Hz, 6H), 4,36 (k, J=7,1 Hz, 6H), 1,36 (t, J=7,1 Hz, 9H). Lit. [47]

5'-(4-(karboksifenil)-[1,1':3',1''-terfenil]-4,4''-dikarboksirūgštis 19

Slėginiamo indelyje į dietil 5'-(4-(etoksikarbonil)fenil)-[1,1':3',1''-terfenil]-4,4''-dikarboksilatas **18** (62 mg; 0,119 mmol) tirpalą 3 ml THF: H₂O 2:1 sulilama 1 ml 1M NaOH tirpalo. Intensyviai maišoma 50 °C 26 h. Nuosėdos filtruojamos, plaunamos H₂O. Išeiga 32,2 mg (62 %). ¹H BMR (400 MHz, DMSO, δ): 13,05 (pl. s, 3H), 8,07 (pl. s, 15H). Lit. [48]

Tri-tret-butyl (((5'-(4-formilfenil)-[1,1':3',1''-terfenil]-4,4''-dikarbonil)tris(azandiil)tris(etan-2,1-diil)tricarbamatas 20

5'-(4-(karboksifenil)-[1,1':3',1''-terfenil]-4,4''-dikarboksirūgštis **19** (30 mg; 0,068 mmol) suspensija 3 ml sauso DCM atšaldoma ledo vonelėje ir pridedama EDC*HCl (44 mg; 0,226 mmol). Tada sulašinama 179 (36 mg; 0,226 mmol) tirpalas 1 ml sauso DCM. Mišinys išimamas iš ledo vonelės ir toliau maišomas kambario temperatūroje 8 d. Ekstrahuojama DCM. Organinė fazė plaunama H₂O ir džiovinama bevandeniu Na₂SO₄. Tirpiklis nugarinamas rotuojant ir produktas išgrynintas chromatografinė kolona (SiO₂/ CHCl₃:MeOH 20:1). Išeiga 19 mg (31 %). ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,87 (d, J=7,9 Hz, 6H), 7,73 (s, 3H), 7,66 (d, J=7,9 Hz, 6H), 7,28 (pl. s, 3H), 4,97 (pl. s, 3H), 3,54 (k, J=5,22 Hz, 6H), 3,43-3,35 (m, 6H), 1,38 (s, 27H). ¹³C BMR spektras CDCl₃ negaunamas

Tret-butyl (2-brometil)karbamatas 23

Į 2-brom etanamino hidrobromido **22** (2,00 g; 9,76 mmol) ir TEA (2,2 ml; 15,62 mmol) tirpalą 10 ml MeOH per 30 min. sulašinama Boc₂O (3,41 g; 15,62 mmol) tirpalas 10 ml MeOH. Maišoma kambario temperatūroje 22 h. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Ekstrahuojama DCM. Organinė fazė plaunama H₂O ir džiovinama bevandeniu Na₂SO₄. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Produktas

išgrynintas chromatografine kolona (SiO₂/ PE:EtOAc 10:1). Išeiga 922 mg (42 %). ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,87 (pl. s, 1H), 3,50-3,44 (m, 2H), 3,39 (d, J=5,8 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H). Lit. [49]

***Tret*-butil (2-(metilamino)etil)karbamatas 24**

Slėginiame indelyje į *tret*-butil (2-brometil)karbamatas **23** (92 mg; 4,11 mmol) tirpalą 5 ml EtOH sulašinama MeNH₂ (1,2 ml; 9,44 mmol) ir pridedama KI (13,6 mg; 0,082 mmol). Maišoma 90 °C 20 h. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Ekstrahuojama DCM. Organinė fazė plaunama H₂O ir džiovinama bevandeniu Na₂SO₄. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Išeiga 195 mg (27 %). ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,95 (pl. s, 1H), 3,19 (pl. s, 3H) 2,49 (pl. s, 2H), 2,23 (pl. s, 2H), 1,38 (s, 9H). Lit [49]

1-(2-hidroksietil)-3-(6-okso-4-undecil-1,6-dihidropirimidin-2-il)urėja 26

Slėginiame indelyje inertinėje atmosferoje į *N*-(6-okso-4-undecil-1,6-dihidropirimidin-2-il)-1*H*-imidazol-1-karboksamidas **4a** (100 mg; 0,278 mmol) suspensiją 7,5 ml sauso THF sulašinama 2-aminoetanolis (0,08 ml; 1,39 mmol) ir 3 lašai sauso TEA. Maišoma 65 °C 3 d. Ekstrahuojama DCM. Organinė fazė plaunama 1M HCl tirpalu ir džiovinama bevandeniu Na₂SO₄. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Išeiga 96 mg (98 %). ¹H BMR (400 MHz, DMSO, δ): 11,54 (pl. s, 1H), 9,71 (pl. s, 1H), 7,46 (pl. s, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,46 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,21 (t, 5,6 Hz, 2H), 2,35 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,38 (s, 1H), 1,25 (s, 12H), 0,86 (t, J=6,7 Hz, 3H). ¹³C BMR spektras DMSO negaunamas

Tris(2,5-dioksopirolidin-1-il) benzen-1,3,5-trikarboksilatats 28

Inertinėje atmosferoje benzen-1,3,5-trikarboksi rūgštis **11** (105 mg; 0,5 mmol) ir EDC*HCl (480 mg; 2,5 mmol) tirpinama 15 ml sauso DMF, maišoma 30 min. ir pridedama *N*-hidroksisukcinimido (290 mg; 2,5 mmol). Maišoma kambario temperatūroje 24 h. Ekstrahuojama EtOAc. Organinė fazė plaunama 1M HCl tirpalu ir džiovinama bevandeniu Na₂SO₄. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Išeiga 185 mg (74 %). ¹H BMR (100 MHz, DMSO, δ): 8,94 (s, 3H), 2,93 (s, 12H). ¹³C BMR (400 MHz, DMSO, δ): 170,41, 160,21, 136,81, 127,86, 31,36, 26,08.

***N,N'*-(1,8-naftiridin-2,7-diil)diheksanamidas 30**

Slėginiame indelyje inertinėje atmosferoje 2,7-dichlor-1,8-neftiridinas **29** (120 mg; 0,603 mmol), heksanamidas (139 mg; 1,206 mmol), Xantphos (209 mg; 0,362 mmol), Pd(OAc)₂ (27 mg; 0,121 mmol) ir K₂CO₃ (167 mg; 1,206 mmol) tirpinama 35 ml sauso dioksano. Maišoma 80 °C 24 h. Nufiltruojama per celitą. Tirpiklis nugarinamas rotuojant. Produktas išgrynintas chromatografine kolona (SiO₂/ PE:EtOAc 2:1). Išeiga 164 mg (76 %). ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,37 (d, J=8,8 Hz, 2H), 8,18 (pl. s, 2H), 8,06 (d, J=8,8 Hz, 2H), 2,39 (t, J=7,6 Hz, 4H), 1,73-1,63 (m, 4H), 1,36-1,24 (m, 8H), 0,87-0,80 (m, 6H). Lit [50]

IŠVADOS

1. Pasiūlyti ir susintetinti nauji konformaciškai labilūs trišakiai monomerai, sudaryti iš tribenzenkarboksirūgšties šerdies, lanksčių alkilo jungtukų ir dekoruoti trimis 4 vandenilinius ryšius sudarančiais ureidopirimidinono fragmentais.
2. BMR spektroskopijos ir kompiuterinio modeliavimo pagalba nustatyta susintetintų monomerų sudaromų dimerinių homo ir hetro supramolekulinių kapsulių struktūra.
3. Įvertintas homo- ir heterodimerinių kapsulių stabilumas reakcijose su konkuruojančiu vandenilinius ryšius sudarančiu komplementariu fragmentu. Parodyta, kad kapsulės stabilizuotos antrinėmis sąveikomis pasižymi didesniu stabilumu ir pasižymi supramolekulinio buferio savybėmis.
4. Pademonstruotas selektyvus heterodimerinių kapsulių susidarymas .

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. H. J. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 3924–3977.
2. F. Biedermann, H.J. Schneider, *Chemical Reviews.*, **2016**, 116, 5216–5300.
3. Conn, M. M. & Rebek, J., *Chem. Rev.* **1997**, 97, 5, 1647–1668
4. J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, **2000**.
5. J. Lehn, *Science.*, **1993**, 260, 1762-1763.
6. A. J. Goshe, J. D. Crowley, B. Bosnich, *Helv. Chim. Acta.*, **2001**, 84, 2971-2985.
7. Edvinas Orentas, *Design of supramolecular tubular structures based on bicyclo[3.3.1]nonane framework*, Vilniaus Universitetas, Vilnius, **2009**, 25-46 p.
8. B. A. Blight, C. A. Hunter, D. A. Leigh, H. McNab, P. I. T. Thomson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 129, 476–477.
9. W. L. Jorgensen, J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 114, 4010–4011.
10. J. Pranata, S. G. Wierscke, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 2810–2819.
11. T. J. Murray, H. J. Schneider, *Chem. Eur. J.*, **1996**, 114, 4010–4011.
12. Zimmerman, S. C.; Corbin, P. S. *Struct. Bonding*, **2000**, 96, 63–94
13. Söntjens, S. H. M., Sijbesma, R. P., van Genderen, M. H. P. & Meijer, E. W., *J Am Chem Soc*, **2000**, 122, 7487–7493.
14. de Greef, T. F. A. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16, 5479–5486
15. Jeffrey, G. A.; Saenger, W., *Hydrogen Bonding in Biological Structures*; Springer-Verlag: Berlin, **1991**.
16. Lehn, J. M., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1990**, 29, 1304–1319
17. Lindsey, J. S., *New J. Chem.*, **1991**, 15, 153–180
18. Whitesides, G. M.; Mathias, J. P.; Seto, C. T., *Science*, **1991**, 254, 1312–1319
19. Hartgerink, J. D.; Granja, J. R.; Milligan, R. A.; Ghadiri, M. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 43–50
20. Ghadiri, M. R.; Granja, J. R.; Buehler, L. K., *Nature*, **1994**, 369, 301–304
21. Granja, J. R.; Ghadiri, M. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 10785–10786
22. Ghadiri, M. R.; Kobayashi, K. G., J. R.; Chadha, R. K.; McRee, D. E., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 93–95
23. Zimmerman, S. C.; Zeng, F.; Reichert, D. E. C.; Kolotuchin, S. V., *Science*, **1996**, 271, 1095–1098
24. Shinkai, S., *Tetrahedron*, **1993**, 49, 8933–8968.
25. Linnane, P.; Shinkai, S., *Chem. Ind.*, **1994**, 811–814
26. Böhmer, V., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 713–745
27. Vreekamp, R. H.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4282–4288
28. Shimizu, K. D.; Rebek, J., Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1995**, 92, 12403–12407
29. Hamann, B. C.; Shimizu, K. D.; Rebek, J., Jr., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 1326–1329
30. J.W. Steed, P.C. Junk, J.L. Atwood, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10346–10347
31. Huerta, E. *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, 46, 202–205
32. Wyler, R.; de Mendoza, J.; Rebek, J. J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 1699–1701
33. Branda, N.; Wyler, R.; Rebek, J. J., *Science*, **1994**, 263, 1267–1268
34. Garcias, X.; Rebek, J. J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 1225–1227

35. Valdés, C.; Spitz, U. P.; Toledo, L.; Kubik, S.; Rebek, J. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 12733–12745
36. Meissner, R.; de Mendoza, J.; Rebek, J. J., *Science*, **1995**, 270, 1485–1488
37. Meissner, R.; Garcias, X.; Mecozzi, S.; Rebek, J. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 77–85
38. Kang, J.; Rebek, J., Jr., *Nature*, **1996**, 382, 239–241
39. Kang, J.; Rebek, J. J., *Nature*, **1997**, 385, 50–52
40. Keizer, H. M. *et al. Chemistry – A European Journal* **2005**, 11, 4602–4608
41. Dankers, P. Y. W., Adams, P. J. H. M., Löwik, D. W. P. M., van Hest, J. C. M. & Meijer, E. W., *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, 2007, 3622–3632
42. Aubineau, T. & Cossy, J., *Chemical Communications* **2013**, 49, 3303–3305
43. Howell, L. A., Gulam, R., Mueller, A., O’Connell, M. A. & Searcey, M., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, 20, 6956–6959
44. Kollarigowda, R. H. & Braun, P. v., *Journal of Organic Chemistry* **2021**, 86, 4391–4397
45. Li, H. *et al.* Synthesis and anti-HIV activity of trivalent CD4-mimetic miniproteins. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **15**, 4220–4228 (2007).
46. Jiang, M., Yang, H. & Fu, H., *Organic Letters* **2016**, 18, 5248–5251
47. Bednaříková, T., Tosňer, Z., Horský, J. & Jindřich, J., *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **2015**, 81, 141–152
48. Carloni, L. E., Mohnani, S. & Bonifazi, D., *European Journal of Organic Chemistry* **2019**, 2019, 7322–7334
49. Li, H., Hao, M. A., Wang, L., Liang, W. & Chen, K. *Organic Preparations and Procedures International*, **2009**, 41, 301–307
50. Pellizzaro, M. L., Barrett, S. A., Fisher, J. & Wilson, A. J., *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2012**, 10, 4899–4906

SANTRAUKA

VILNIAUS UNIVERSITETAS CHEMIJOS IR GEOMOKSLŲ FAKULTETAS

DOMANTAS VALČECKAS

Supramolekulinės kapsulės iš konformaciškai labilių monomerų

Supramolekulinės kapsulės sulaukia vis daugiau dėmesio dėl jų panaudojimo atpažinimo, pernašos ir katalizės procesuose. Supramolekulinių kapsulių susidarymą nulemia nekovalentinės sąveikos, tokios kaip vandeniliniai ir koordinaciniai ryšiai, hidrofobinės ir π - π sąveikos, Van der Valso jėgos. Dėl šių sąveikų supramolekulinės kapsulės pasižymi naujomis savybėmis, nebūdingomis kovalentiniais ryšiais sudarytiems junginiams, bei yra naudingos tiriant kompleksacijos reiškinius. Vandeniliniai ryšiai yra ypač populiarūs supramolekulių chemijos srityje dėl savo kryptingumo ir specifiškumo. Dažniausiai stabilioms sistemoms sudaryti naudojami keli vandeniliniai ryšiai, o norint vienareikšmiškai gauti norimas struktūras vandenilinius ryšius sudarantys motyvai yra preorganizuojami sintetinant konformaciškai suvaržytus monomerus.

Šiame darbe pasirinkta supramolekulines kapsules formuoti iš konformaciškai labilių monomerų. Darbo metu buvo sintetinami monomerai sudaryti iš centrinės benzentrikarboksirūgšties šerdies, lanksčių alkil jungtukų ir trijų 4 H-ryšius sudarančių ureidopirimidinono (UPy) fragmentų. Sintezės metu nustatyta šoninės alkilo grandinės svarba monomerų tirpumui nepoliniame tirpiklyje. Du iš šių monomerų sudarė homodimerines kapsules, kurių struktūra buvo nustatyta BMR spektroskopijos ir kompiuterinių modelių pagalba. Taip pat buvo pademonstruotas selektyvus heterodimerinės kapsulės susidarymas. Buvo įvertintas šių kapsulių stabilumas su konkuruojančiu vandenilinius ryšius sudarančiu diamidonaftiridino (DAN) fragmentu bei kapsulių stabilumas didinant monomero koncentraciją. Parodyta, kad kapsulės gali būti stabilizuojamos papildomais vandenilniais ryšiais tarp vieno monomero UPy deguonies ir kito amido vandenilio atomų, bei dėl šios sąveikos kapsulės pasižymi didesniu stabilumu ir supramolekulinio buferio savybėmis.

SUMMARY

VILNIUS UNIVERSITY
FACULTY OF CHEMISTRY AND GEOSCIENCES

DOMANTAS VALČECKAS

Supramolecular capsules from conformationally flexible monomers

Supramolecular capsules are receiving increasing attention because of their uses in molecular recognition, transportation and catalysis. Formation of supramolecular capsules is driven by non-covalent interactions such as hydrogen and coordination bonding, hydrophobic and π - π interactions, Van der Waals forces. Due to these interactions, supramolecular capsules exhibit new features, non-characteristic to compounds formed covalently, and give insight into complexation phenomena. Directionality and specificity makes hydrogen bonding especially popular in the field of supramolecular chemistry. Most structures utilize multiple hydrogen bonding. In order to unambiguously drive formation of desired structures, preorganization of hydrogen bonding motives is achieved through synthesis of geometrically fixed monomers.

In this work, conformationally labile monomers are chosen to form supramolecular capsules. In effort to achieve this goal, tripodal monomers consisting of benzenetricarboxylic acid core, flexible alkyl linkers and three 4 H-bonding uridopyrimidinone (UPy) units were synthesized. Importance of alkyl side-chains for monomer solubility in nonpolar media was noticed. Two of the synthesized monomers showed formation of supramolecular aggregates which structures were identified by NMR spectroscopy and computer model. Also, we have demonstrated selective formation of heterodimeric capsule. Stability of capsular aggregates was evaluated with competing H-bond forming diamidonaphtyridine (DAN) and also with increase in monomer concentration. Supramolecular capsules can be further stabilized through formation of extra hydrogen bonds between oxygen atom of UPy in one monomer and hydrogen of amide in other and exhibit properties of supramolecular buffer.