

Foldameerien isäntä-vieraskemia

Pro gradu –tutkielma

Jyväskylän yliopisto

Kemian laitos

07.12.2017

Lauri Happonen

TIIVISTELMÄ

Tutkielman kirjallisessa osassa tarkastellaan foldameerejä isäntä-vieraskemian näkökulmasta. Foldameerit voivat sitoa rakenteeseensa erilaisia vierasmolekyylejä, jolloin muodostuu isäntä-vieraskomplekseja. Kirjallisuudesta valittiin tarkasteluun mielenkiintoisimpia anioneja, kationeja ja neutraaleja vierasmolekyylejä sitovia foldameereja ja perehdyttiin niiden vuorovaikutuksiin. Lisäksi tarkasteltiin vierasmolekyylin sitoutumisen aikaansaamia muutoksia foldameerien konformaatioissa.

Kokeellisen osan tarkoituksena oli syntetisoida pitkä, 11 aromaattista rengasta sisältävä aryylamidifoldameeri käyttäen hyväksi pääasiassa peptidikytkentäreaktioita. Koska synteesi osoittautui erittäin haasteelliseksi, pyrittiin selvittämään erilaisilla testireaktiolla ne tekijät, jotka estävät synteessin etenemisen. Koska foldameerin synteesi valitulla synteesisireitillä ei onnistunut, niin synteessissä käytetty dihapo muutettiin orto-isomeerista meta-isomeeriksi, jolloin pystyttiin valmistamaan välituote, josta on mahdollista valmistaa pidempiketjuisia foldameereja.

Kirjallisen osuuden aineisto haettiin käyttämällä pääasiassa Google Scholar- ja Scifinder - hakukoneita. Hakusanoina käytettiin muun muassa foldamers, anion binding foldamers, cation binding foldamers, host-guest chemistry ja host-guest chemistry of foldamers. Molekyylit on numeroitu esiintymisjärjestyksessä **1-55** ja numerointi alkaa teknisistä syistä alusta kokeelliseen osaan siirryttäessä.

ESIPUHE

Tämän pro gradu -tutkielman kokeellinen osuus tehtiin syksyn 2016 aikana Jyväskylän yliopiston Nanoscience Centerissä, orgaanisen kemian pääaineessa, Professori Maija Nissisen tutkimusryhmässä ja sen ohjaamisesta vastasivat professori Maija Nissinen ja FT Kaisa Helttunen. Kirjallinen osuus kirjoitettiin vuoden 2017 aikana. Kirjallisen osuuden ohjasi professori Maija Nissinen.

Lopuksi haluan kiittää koko Jyväskylän yliopiston Kemian laitosta laadukkaasta ja asiantuntevasta opetuksesta, jota olen opintojeni aikana saanut. Suuren kiitoksen ansaitsee myös Professori Maija Nissinen todella hyvästä ja innostavasta ohjauksesta, kärsivällisyydestä sekä hänen tarjoamastaan mahdollisuudesta työskennellä hänen tutkimusryhmässään graduni kokeellisen osuuden aikana. Kiitos kuuluu myös FT Kaisa Helttuselle hyvästä ohjauksesta ja arvokkaista neuvoista kokeellisen osuuden suorittamisen aikana. Kiitos myös muille Nissinen groupin jäsenille. Viimeisenä muttei vähäisempänä kiitos myös kotiväelle, erityisesti avopuolisolleni Johannalle, jonka tuki auttoi minua jaksamaan myös vaikeampina aikoina.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ.....	i
ESIPUHE	ii
SISÄLLYSLUETTELO.....	iii
KÄYTETYT LYHENTEET JA VIERASPERÄISET SANAT	v
1 JOHDANTO.....	1
1.1 Foldameerit.....	1
1.2 Isäntä-vieraskemia	2
2 ANIONEJA SITOVAT FOLDAMEERIT	5
2.1 Oligopyrrolifoldameerit.....	6
2.2 Oligoindolifoldameerit	9
2.3 Oligotriatsolifoldameerit	12
2.4 Oligoamidifoldameerit.....	16
2.5 Indolokarbatsolifoldameerit.....	19
2.5 2,6-Bis(anilinoetyynyli)pyridiniiniamiinifoldameerit	22
3 KATIONEJA SITOVAT FOLDAMEERIT	26
3.1 Metallio-ioneja sitovat foldameerit	26
3.2 Ammonium-ioneja sitovat foldameerit.....	31
4 NEUTRAALEJA VIERAITA SITOVAT FOLDAMEERIT	34
4.1 Polaarisia molekyyliä sitovat foldameerit.....	34
4.2 Sakkarideja sitovat foldameerit	37
4.3 Poolittomia molekyyliä sitovat foldameerit.....	40
KOKEELLINEN OSUUS: PITKÄKETJUISEN ARYYLIAMIDIFOLDAMEERIN SYNTEESI.....	45
5 TYÖN TARKOITUS	46
6 REAKTIOMEKANISMIT	50
6.1 Amidin valmistus kytkentäreaktiolla.....	50
6.2 Happokloridin muodostuminen	51
6.3 Amidin valmistaminen happokloridista.....	52
7 KÄYTETYT LAITTEET JA MENETELMÄT	53
8 KÄYTETYT REAGENSIT	53
9 SYNTEESIT.....	54
9.1 <i>tert</i> -Butyyli-2-aminofenylikarbamaatti 3	54
9.2 2,2-((pyridiini-2,6-dikarbonyyli)bis(atsaanidiyyli))dibentsoehappo 6	56

9.3 Boc-suojattu aryylamidifoldameeri 7	58
9.4 Testireaktiot amidikytkennälle	60
9.4.1 Boc-suojatun <i>o</i> -fenyleenidiamiinin liittäminen bentsoehappoon	60
9.4.2 <i>o</i> -Fenyleenidiamiinin liittäminen bentsoehappoon	62
9.5 Foldameerin 8 synteesi	64
9.6 2,2-((Pyridiini-2,6-dikarbonyyli)bis(atsaanidiyyli))dibentsoyyli-kloridi 13	65
9.7 3,3-((Pyridiini-2,6-dikarbonyyli)bis(atsaanidiyyli))dibentsoehappo 15	67
9.8 Foldameerin 7 valmistaminen happokloridista.....	70
9.9 Foldameerin 16 synteesi	71
9.10 Foldameerin 17 synteesi	72
10 YHTEENVETO	74
Kirjallisuusviitteet	75
Liitteet.....	79

KÄYTETYT LYHENTEET JA VIERASPERÄISET SANAT

TBA	Tetrabuttyliammonium
<i>m</i> PE	<i>m</i> -fenyleeni-etynyleeni
NMR	Ydinmagneettinen resonanssispektroskopia (<i>nuclear magnetic resonance spectroscopy</i>)
NOESY	Ytimen Overhauser-ilmiöön perustuva spektroskopia (<i>nuclear Overhauser effect spectroscopy</i>)
ROESY	Pyörivän koordinaatiston ytimen Overhauser-ilmiöön perustuva spektroskopia (<i>rotating frame Overhauser effect spectroscopy</i>)
THF	Tetrahydrofuraani
DCM	Dikloorimetaani
D	Vetysidoksen luovuttaja (<i>donor</i>)
A	Vetysidoksen vastaanottaja (<i>acceptor</i>)
CD	Ympyrädikroismi (<i>circular dichroism</i>)
TEM	Transmissioelektronimikroskooppi
BOC	<i>tert</i> -Butoksikarbonyyli
CDCl ₃	Kloroformi
DMSO	Dimetyylisulfoksidi
DMF	Dimetyyliformamidi
EDC	1-Etyyli-3-(dimetyyliaminopropyli)karbodiimidi
ESI/TOF	Sähkösumutus-ionisaatio/lentoaika
Et ₃ N	Trietyyliamiini
EtOAc	Etyyliasettaatti
HOBt	Hydroksibentsotriatsoli
TLC	Ohutlevykromatografia

→×→ Synteesi ei toiminut
→○→ Synteesiä ei ehditty suorittaa

1 JOHDANTO

Elämän kannalta kolme tärkeintä biomolekyyliiryhmää ovat hiilihydraatit, nukleiinihapot ja proteiinit. Varsinkin proteiinit näyttelevät merkittävää roolia solun toiminnassa ja niiden tehtävät vaihtelevat laajalti. Proteiinit voivat toimia solussa reseptorimolekyyleinä tai entsyymeinä ja niitä käytetään yleisesti solujen rakennusaineena. Luonnossa peptidiketjut, joista laskostumisen seurauksena syntyy proteiineja, muodostuvat poikkeuksetta α -aminohapoista, joissa aminoryhmä on kiinnittynyt α -hiileen. Näiden käyttöön liittyy kuitenkin synteettisessä mielessä useita ongelmia.¹ Näistä ongelmista merkittävimpiä ovat α -aminohapoista muodostuneiden peptidien epästabiilisuus ja huono liukoisuus sekä entsyymaattinen hajoaminen. Näiden ongelmien ratkaisemiseksi alettiin tutkia mahdollisuuksia valmistaa peptidiketjuja, joita ei esiinny luonnossa. Vaikka β -aminohappoja esiintyy luonnossa, niistä muodostuneita peptidiketjuja ei tunneta. β -aminohapoista koostuvien peptidiketjujen tutkimus johti foldameerien ja foldameeritutkimuksen syntymiseen.²

1.1 Foldameerit

Foldameerit ovat biologisia makromolekyyliä jäljitteleviä synteettisiä oligomeerejä, joita on tutkittu laajassa mittakaavassa 1990-luvulta lähtien.³ Nykyään foldameerit tarjoavat monipuolisen ja mielenkiintoisen tutkimusalueen modernille kemialle ja biokemialle. Foldameereille tyypillistä on laskostuminen sekundäärirakenteiksi heikkojen, eikovalenttisten intramolekulaaristen eli molekyylien sisäisten vuorovaikutusten avulla biomolekyylien tapaan. Tällaisia kemiallisia vuorovaikutuksia ovat esimerkiksi vetysidokset ja elektrostaattiset vuorovaikutukset. Erilaisia foldameerejä on pystytty valmistamaan näihin laskostumistapoihin perustuen.⁴

Laskostuminen on luonnon keino kontrolloida biomolekyylien toimintaa. Laskostuminen on keskeisessä osassa esimerkiksi entsyymien toiminnassa, sillä ilman oikeanlaista laskostumista entsyymit eivät voi katalysoida reaktioita. Yksi foldameeritutkimuksen pääasiallisista tavoitteista on ymmärtää ja mallintaa foldameerien avulla erilaisia biologisia järjestelmiä. Foldameerien avulla voidaan jäljitellä proteiinien rakenteen ja toiminnan sekä peptidirakenteen välistä yhteyttä. Foldameerit tarjoavat myös mahdollisuuden muodostaa

kokonaan synteettisiä proteiinianalogeja. Foldameereistä on onnistuttu parhaimmillaan luomaan biologisia sekundäärirakenteita, kuten α -kierteitä, β -levyjä ja β -käännöksiä.

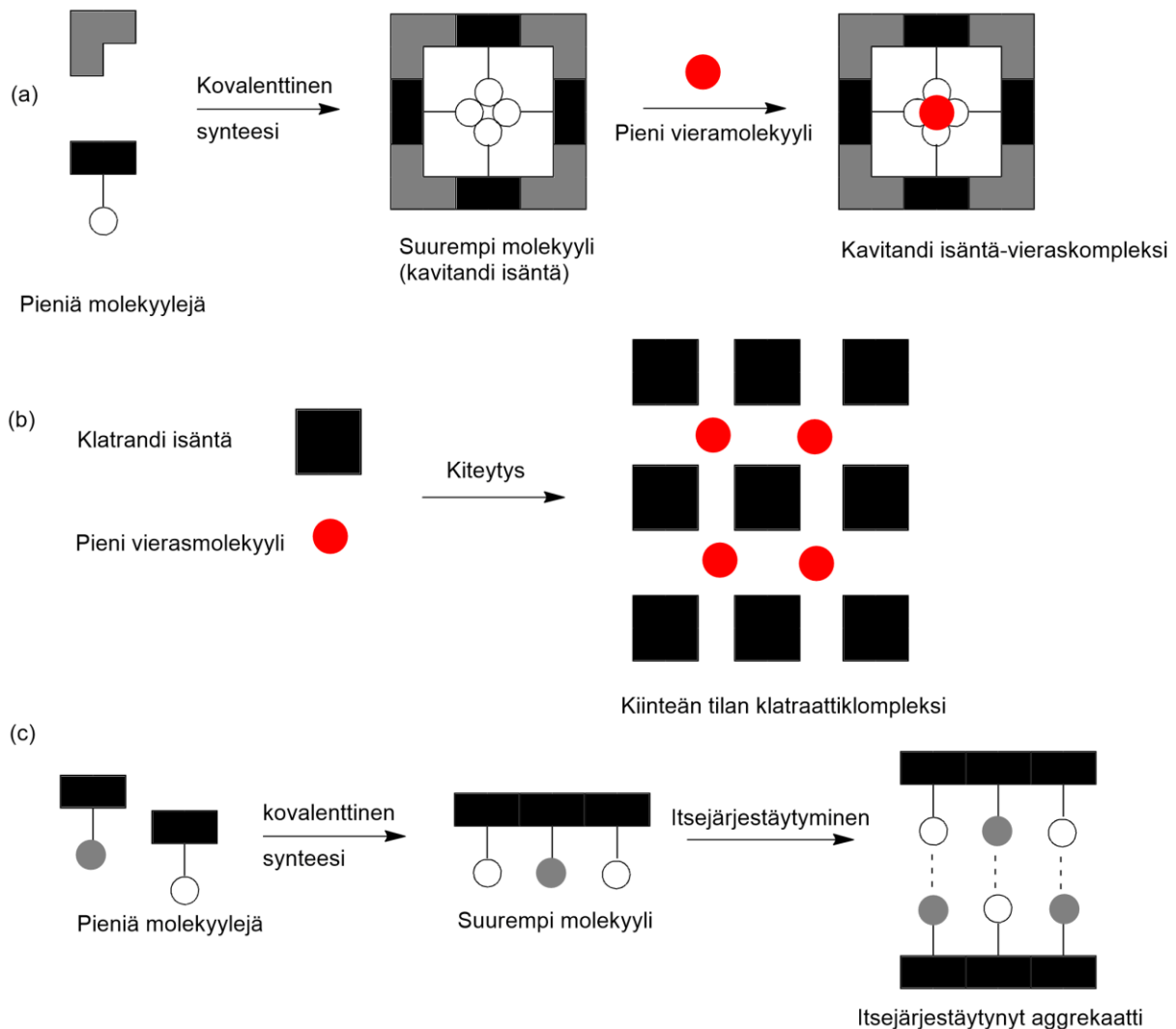
Foldameerit voidaan jaotella karkeasti kolmeen ryhmään: peptidomimeettisiin, nukleotidomimeettisiin ja abioottisiin foldameereihin.¹ Peptidomimeettiset foldameerit jäljittelevät proteiinien rakennetta ja koostuvat α -, β -, γ - ja δ -aminohapoista. Nykyään pystytään valmistamaan monia erilaisia foldameerejä käyttäen homogeenisiä, vain samantyyppisiä peptidejä sisältäviä ketjuja tai heterogeenisiä ketjuja, joiden rakenne sisältää useamman tyyppisiä peptidejä. Nukleotidomimeettiset foldameerit jäljittelevät nukleiinihapoista muodostuneita molekyyliä, DNA:ta ja RNA:ta. Abioottiset foldameerit puolestaan koostuvat esimerkiksi aromaattisista amideista, ureajohdannaisista ja muista ei-luonnossa esiintyvistä rakenneosista ja ne laskostuvat esimerkiksi vetysidosten, aromaattisten vuorovaikutusten ja varauksensiirtovuorovaikutusten avulla. Tämänkaltaiset vuorovaikutukset stabiloivat esimerkiksi DNA:n rakennetta ja niitä havaitaan myös proteiineissa.

1.2 Isäntä-vieraskemia

Isäntä-vieraskemialla tarkoitetaan supramolekulaarisia komplekseja, jotka muodostuvat yhdestä tai useammasta molekyylistä tai ionista. Isäntä-vieraskemiassa on tyypillisesti isäntänä jokin, usein suurempi molekyyli, jonka sitoutumispaikkaan jokin toinen, usein pienempi, molekyyli tai ioni voi selektiivisesti sitoutua, jolloin muodostuu isäntä-vieras kompleksi.⁵ Vieras voi olla esimerkiksi monoatominen kationi, anioni, jokin yksinkertainen epäorgaaninen yhdiste, ioni pari tai mahdollisesti myös monimutkaisempi yhdiste, kuten esimerkiksi jokin hormoni tai feromoni.^{4,5} Vieras sitoutuu isäntään ei-kovalenttisilla vuorovaikutuksilla, joita ovat esimerkiksi vetysidokset, ioni-dipolisidokset, aromaattiset vuorovaikutukset ja van der Waals voimat.⁶

Tarkemman kemiallisen määritelmän mukaan isäntämolekyyli on molekyyli, jolla on konvergoituva eli sisäänpäin suuntautuva sitoutumiskohta, jossa on esimerkiksi Lewisin emäs- tai vetysidoksen luovuttajaryhmiä.⁵ Vierasmolekyyliille taas on ominaista, että siinä on divergoituvia eli ulospäin suuntautuvia sitoutumiskohtia eli se voi esimerkiksi toimia Lewisin haponä tai se voi olla vetysidoksen vastaanottaja, kuten esimerkiksi halidianioni.

Karkeasti jaoteltuna isäntä-vierasjärjestelmät voidaan jakaa kahteen pääryhmään, klatrandeihin ja kavitandeihin (Kuva 1a ja b).^{1,5} Näistä kavitandityypin molekyyleillä on pysyvä intramolekulaarinen onkalo, johon vierasmolekyyli voi liittyä sekä kiinteässä että liuostilassa. Klatrandit taas ovat isäntämolekyylejä, joilla on molekyylin ulkopuolinen onkalo eli niiden sitoutumispaikka muodostuu useamman molekyylin väliseen tilaan. Näin ollen klatrandi-isännät voivat toimia isäntämolekyylinä vain kiinteässä tilassa. On myös mahdollista jaotella kolmas isäntä-vieras tyyppi, jossa kaksi tai useampia molekyylejä on liittynyt toisiinsa heikoilla vuorovaikutuksilla suuremmaksi itsejärjestäytyneeksi kokonaisuudeksi. Tämä järjestelmä ei kuitenkaan varsinaisesti täytä isäntä-vierasjärjestelmän määritelmää (Kuva 1c).



Kuva 1. Havainnekuva kavitandista (a), klatrandista (b) ja itsejärjestäytyneestä isäntä-vieraskompleksia muistuttavasta systeemistä (c).

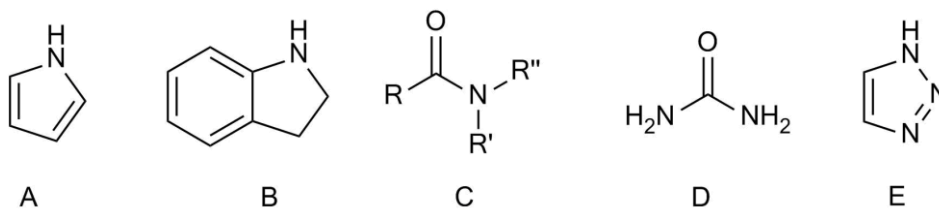
Luokittelua voidaan vielä tarkentaa jaottelamalla isäntä-vierasjärjestelmät isännän ja vierasmolekyylin välisten vuorovaikutusten mukaan.⁵ Mikäli isäntä- ja vierasmolekyylit ovat sitoutuneet toisiinsa elektrostaattisilla vuorovaikutuksilla, käytetään termiä isäntä-vieraskompleksi. Mikäli isäntä ja vieras taas sitoutuvat toisiinsa heikommilla vuorovaikutuksilla, kuten esimerkiksi van der Waals -voimilla tai hydrofobisen efektin vaikutuksesta, käytetään usein termiä kavitaatti tai klatraatti. Nykyisin termi ”kompleksi” on kuitenkin vakiintunut yleiseksi termiksi isäntä-vierasjärjestelmille vuorovaikutustyyppistä riippumatta.

Myös foldameerit voivat toimia isäntämolekyyleinä monille erilaisille vierasmolekyyleille. Tämän pro gradu -tutkielman kirjallisen osan tarkoituksena onkin tutustua foldameerien isäntä-vieraskemiaan. Jaotteluperusteeksi tutkielmaan valittiin jako sen mukaan sitovatko foldameerit rakenteeseensa anioneja, kationeja vai neutraaleja vierasmolekyylejä. Joissakin tapauksissa sykliset molekyylit, joiden rengasrakenne laskostuu heikkojen vuorovaikutusten seurauksena, luokitellaan myös foldameereiksi. Tässä tutkielmassa keskitytään kuitenkin tarkastelemaan pelkästään asyklisiä yhdisteitä.

2 ANIONEJA SITOVAT FOLDAMEERIT

Anionien sitoutumiseen perustuva isäntä-vieraskemia on noussut yhdeksi hyvin mielenkiintoiseksi supramolekyylikemian osa-alueeksi viimeisten vuosien aikana.⁷ Useimmat anionit ovat hyviä vetysidoksen vastaanottajia ja reseptorit, joihin ne sitoutuvat, sisältävät usein hyviä vetysidoksen luovuttavia ryhmiä. Foldameereilla on monia etuja verrattuna esimerkiksi perinteisiin makrosykli-isäntiin. Foldameerit voivat sitoutua vierasmolekyyliin kapseloitumalla vieraan ympärille ja näin ollen vältetään synteettisesti hankala renkaanmuodostusreaktio. Foldameerien etuna on myös niiden muokattavuus. Vierasmolekyylin sitoutumispaikan ominaisuuksia, muotoa ja kokoa voidaan muokata suhteellisen helposti muuttamalla esimerkiksi toistuvien monomeeriyksiköiden määrää foldameerien rakenteessa.⁸

Asykliset oligomeerit ovat muutamista monomeereista koostuvia molekyyliä, joiden laskostumiseen voidaan vaikuttaa spesifisti valitsemalla sopivia monomeeriyksiköitä oligomeerin ketjuun.⁸ Valmistettaessa anioneja sitovia foldameeripohjaisia reseptorimolekyyliä on tärkeää valita monomeerejä, jotka voivat toimia vetysidoksen luovuttajina ja näin ollen toimia sitoutumispaikkana anionille. Esimerkkejä tällaisista vetysidoksen luovuttajana toimivista ryhmistä ovat esimerkiksi amidien NH-protonit, urearyhmä, pyrrolit ja indolit sekä esimerkiksi neutraalien tai positiivisesti varautuneiden aromaattisten heterosyklien polarisoituneet CH-protonit (Kuva 2). Hyvänä esimerkkinä tällaisesta heterosyklistä on 1,2,3-triatsoli, jonka rengasrakenteessa on kolme typpi- ja kaksi hiiliatomia.



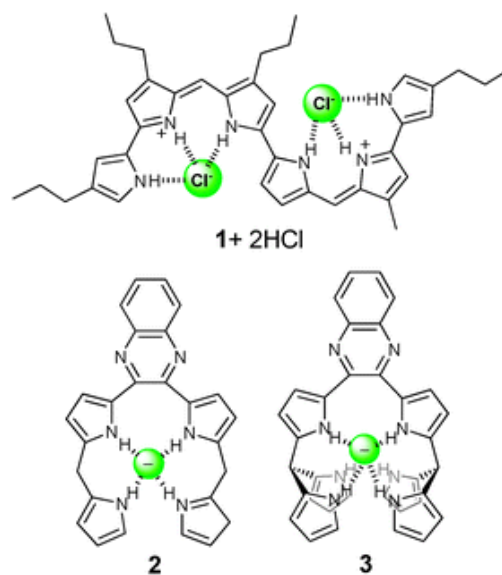
Kuva 2. Tyypillisiä foldameerien rakenneosina käytettäviä vetysidoksen luovuttajaryhmiä:

a) pyrroli, b) indoli, c) amidi, d) urea, e) 1,2,3-triatsoli.

Pyrrolin, indolin ja triatsolin yhteinen ominaisuus on se, että ne sisältävät ainoastaan vetysidoksen luovuttajia.⁸ Tämä on tärkeä ominaisuus suunniteltaessa anionireseptoreja, sillä vetysidoksia vastaanottavat ryhmät voivat haitata anionisitoutumista huomattavasti. Vetysidoksia vastaanottavat ryhmät voivat muodostaa luovuttavien ryhmien kanssa molekyylin sisäisiä vetysidoksia ja näin ollen muuttaa sitoutumispaikan muotoa siten, että anionin sitoutuminen foldameeriin ei ole mahdollista.

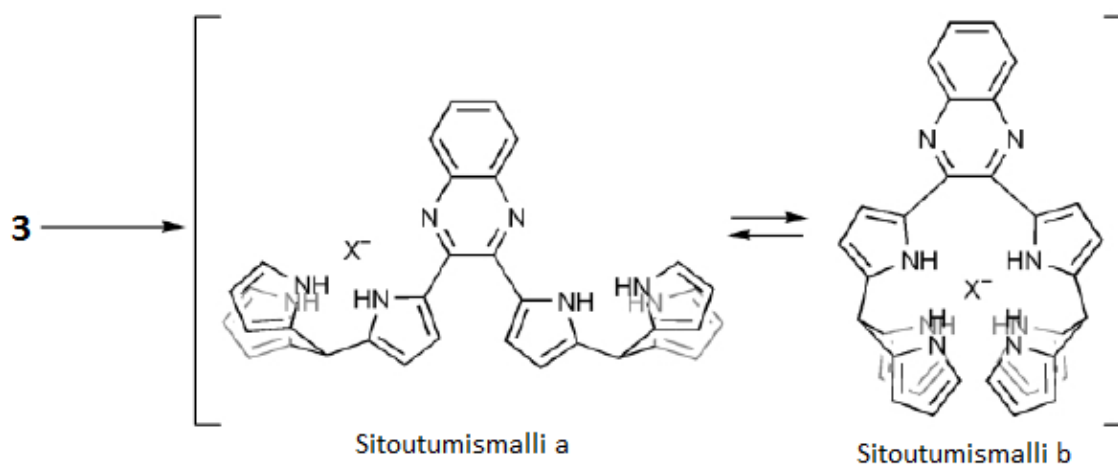
2.1 Oligopyrrolifoldameerit

Pyrrolit ovat erinomaisia anionireseptorien rakenneosia, sillä niiden NH-ryhmä muodostaa vahvoja vetysidoksia anionien kanssa.⁹ Jonathan Sesslerin ryhmä on tutkinut oligopyrrolipohjaisia, foldameerin kaltaisia kloridireseptoreita (Kuva 3).⁹⁻¹² Heksapyrroli **1** on täysin konjugoitunut ja se sitoo kaksi kloridi anionia S-kirjaimen muotoiseen konformaatioon, siten, että kolmen pyrroliyksikön NH-protoni muodostaa vetysidoksen yhden kloridi anionin kanssa.¹⁰ Oligopyrrolit **2** ja **3** muodostuvat kinoksaliiniosasta, johon on liittynyt kaksi di- tai tripyrroliyksikköä. Sitoessaan klooria ne muodostavat C-kirjaimen muotoisen konformaation. Liuoksessa, joka ei sisällä anioneja, nämä oligopyrrolikäsitteet liikkuvat vapaasti, mutta anionien läsnä ollessa ne muodostavat taskun, johon anioni sitoutuu.



Kuva 3. Oligopyrrolien **1-3** kloridikompleksien oletettu rakenne. Adapted from Ref.⁸ with permission from

Sesslerin ryhmä tutki molekyylien **2** ja **3** kykyä sitoa anioneja rakenteeseensa tarkkailemalla muutoksia dikloorimetaaniin liuotettujen yhdisteiden UV-vis spektrissä, kun liuokseen lisättiin TBAF, TBACl ja TBAH₂PO₄ suoloja.^{11,12} Saatujen titrauskäyrien perusteella pystyttiin määrittämään assosiaatiovakiot muodostuneille komplekseille. Kloridikompleksin assosiaatiovakio K_a oli oligopyrrolin **2** kanssa 550 M^{-1} ja oligopyrrolin **3** kanssa 5800 M^{-1} . H₂PO₄-kompleksin assosiaatiovakio oli oligopyrrolille **2** 4300 M^{-1} ja oligopyrrolille **3** 300000 M^{-1} . Koska oligopyrroli **3** sitoi sekä kloridia että H₂PO₄-anionia huomattavasti paremmin kuin oligopyrroli **2** voitiin päätellä, että oligopyrroli **3**:n suurempi NH-ryhmien määrä edesauttaa anionien sitoutumista. Verrattaessa kloridi- ja H₂PO₄-anionien assosiaatiovakioiden arvoja havaittiin, että H₂PO₄ sitoutuu vahvemmin molempiin molekyyliin. Tästä voitiin päätellä, että suurempi H₂PO₄-anioni on sopivamman kokoinen pyrrolikäsvarsien sisään. Pienikokoiselle fluoridianionille havaittiin kuitenkin huomattavasti suuremmat assosiaatiovakiot kuin kloridille tai divetyfosfaatille ($K_a(\mathbf{2}) = 32000 \text{ M}^{-1}$ ja $K_a(\mathbf{3}) = >10^6 \text{ M}^{-1}$). Tämän seurauksena pääteltiin fluoridin sitoutuvan oligopyrroleihin eri tavalla kuin suuremmat anionit (Kuva 4).



Kuva 4. Anionien ehdotetut sitoutumismallit oligopyrroliin **3**. Tapa a kuvaa pienikokoisen fluoridianionin sitoutumistyyppiä ja tapa b suurikokoisten kloridin ja divetyfosfaatin

sitoutumista. Adapted from Ref. ¹¹ with permission from The Royal Society of Chemistry.

¹H NMR-mittaukset deuteroidussa kloroformissa vahvistivat osittain oletettua sitoutumistapaa.¹¹ Kun oligopyrroli **3** sitoo anionin, kahdesta erilaisesta pyrrolin NH-

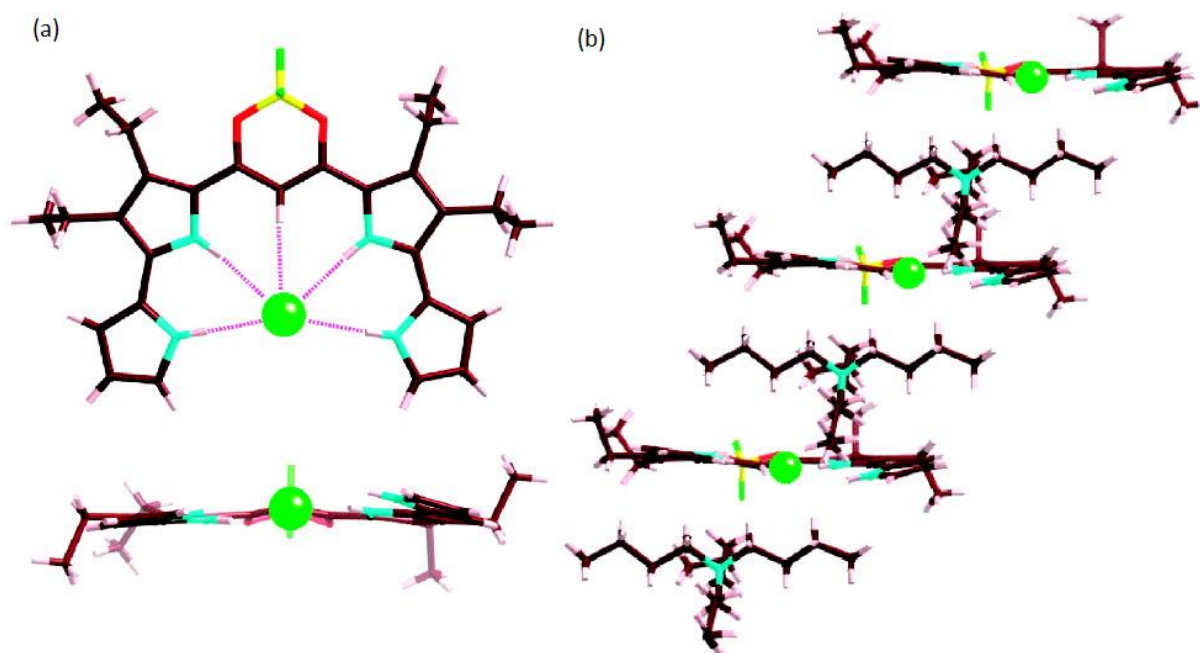
protonista muodostuvan resonanssisignaali siirtyy alakentälle päin eikä signaali pilkkoudu. Mikäli anioni sitoutuisi sitoutumismalli a:n mukaisesti, pyrrolien NH-ryhmän resonanssisignaali oletettavasti pilkkoutuisi. Hieman yllättäen myös pienemmän fluoridianionin havaittiin käyttäytyvän suurempien anionien kaltaisesti. Lisättäessä yksi ekvivalentti fluoridianionia oligopyrrolin **3** liuokseen havaittiin oligopyrrolikäsvarsien uloimmilla NH-ryhmien signaaleilla suurempi siirtymä alakentälle kuin kinoksaliiniosaa lähempänä olevilla NH-ryhmillä. Tämän perusteella, toisin kuin aiemmin oletettiin, myös fluoridi sitoutuu sitoutumismalli b:n mukaisesti, siten että uloimmat pyrroliyksiköt osallistuvat pienen anionin sitomiseen enemmän kuin kinoksaliiniosaa lähempänä olevat ryhmät. Tämänkaltaisen sitoutuminen ei ole ihanteellista, sillä lisättäessä fluoridikonentraatiota liuoksessa havaittiin resonanssisignaalien leveneminen ja jopa katoaminen, kun taas isompien anionien tapauksessa signaalit pysyivät terävinä, vaikka anionia oli liuoksessa ylimäärä. Korkean fluoridikonentraation sisältävässä liuoksessa havaittu resonanssisignaalien katoaminen spektristä voi selittyä myös NH-ryhmän deprotonoitumisella, jolloin fluori muodostaa HF₂-kompleksin.¹³

Maedan ryhmä on valmistanut diketosubstituoidun oligopyrrolin boorikompleksin **4**, joka sitoo kloridianionin (Kuva 5).¹⁴ Anioneja sisältävässä liuoksessa myös tämän molekyylin pyrroli-käsvivarret taipuvat tarkasti määrättyyn, C-kirjaimen muotoiseen konformaatioon muodostaen taskun, johon anioni sitoutuu viidellä vetysidoksella. Pentakoordinoitunut kompleksi muodostuu siten, että neljä viidestä vetysidoksesta muodostuu anionin ja pyrroli ryhmien NH-protonien välille ja yksi vetysidos enoliväliosan CH-protonin välille. Molekyylin diketoboori-väliosa vaikuttaa oligomeerin elektronisiin ominaisuuksiin ja sitä kautta myös sitoutumisominaisuuksiin.



Kuva 5. Diketoboori-substituoitu oligopyrroli **4** ja sen anionisitoutumismalli.

Oligopyrrolin **4** kloridikompleksin rakenne määritettiin yksikideröntgenkristallografian avulla (Kuva 6a).¹⁴ 1:1 seoksesta TBACl:a ja oligopyrrolia **4** muodostui [1+1] pentakoordinoitunut kompleksi, jossa sisempien pyrrolirenkaiden N-H...Cl sidosten pituus oli 3,255 ja 3,354 Å. Ulompien pyrrolirenkaiden N-H...Cl sidosten pituus taas oli 3,169 ja 3,254 Å ja välisosan C-H...Cl sidoksen pituus 3,573Å. Sisempien aromaattisten renkaiden ja molekyylin koko tason väliset diedrikulmat olivat 7,2° ja 15,9°, jotka ovat huomattavasti pienemmät kuin ilman anionia (35,4°). Oligopyrrolin kloridikompleksin ja TBA:n havaittiin pinoutuvan pylväsmäisesti hieman kallelleen, siten että kloridianionien välinen etäisyys on 8,761 Å (Kuva 6b).

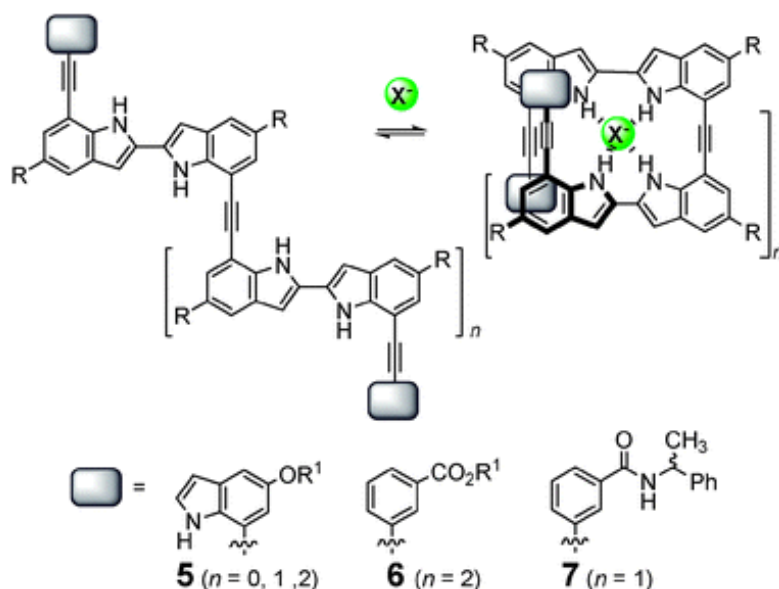


Kuva 6. (a) Oligopyrrolin **4** kloridikompleksin kiderakenne ja (b) oligopyrrolin **4** kloridikompleksin ja TBA-kationin pakkautuminen pinomaisesti. Adapted with permission from H. Maeda, Y. Mihashi and Y. Haketa, Heteroaryl-substituted C3-bridged oligopyrroles: potential building subunits of anion-responsive π -conjugated oligomers, *Org. Lett.* **2008**, *10*(15), 3179-3182. Copyright 2017 American Chemical Society.

2.2 Oligoindolifoldameerit

Vuonna 2005 Kuy-Sung Jeongin ryhmä raportoi ensimmäiset suoraketjuiset 4, 6 ja 8 indoliyksikköä sisältävät oligoindolit **5-7**, jotka laskostuvat helikaalisesti anionien ympärille

(Kuva 7).¹⁵ ^1H NMR-mittausten avulla oligoindolin **5** havaittiin olevan anioneja sisältämättömässä liuoksessa laskostumattomassa muodossa. Kloridianionin läsnäolo taas sai sen laskostumaan helikaaliseen konformaatioon siten, että anioni kapseloitui helikaalirakenteen sisään. Tämä havaittiin indolin NH-protonien signaalin merkittävänä siirtymänä alakentälle. Oligoindolin **5** pidemmät versiot ($n = 1,2$) osoittivat myös taipumusta π - π vuorovaikutuksen avulla tapahtuvaan laskostumiseen. Anionin sitoutumisen vaikutus laskostumiseen pystyttiin todistamaan 2D ^1H - ^1H ROESY-mittauksilla, jossa päällekkäin pinoutuneiden aromaattisten protonien NOE-piikit havaittiin ainoastaan TBACl:n läsnä ollessa. Assosiaatiovakioksi (K_a) saatiin asetonitrilissä $10^5 - 10^7 \text{ M}^{-1}$ riippuen siitä, miten pitkä oligomeeriketju oli kyseessä. Lyhyemmällä ketjulla havaittiin pienemmät assosiaatiovakion arvot kuin pidemmillä ketjuilla. Liuoksessa, jossa esiintyi enemmän kilpailua vetysidoksen muodostumisen suhteen (10 % v/v H_2O -MeCN), assosiaatiovakion huomattiin olevan huomattavasti pienempi ($210\text{--}23000 \text{ M}^{-1}$). Tästä voitiin päätellä, että kompleksin muodostuminen on pääosin vetysitoutumisesta johtuva ilmiö.



Kuva 7. Oligoindolipohjaiset foldameerit **5-7**. Adapted from Ref.⁸ with permission from The Royal Society of Chemistry.

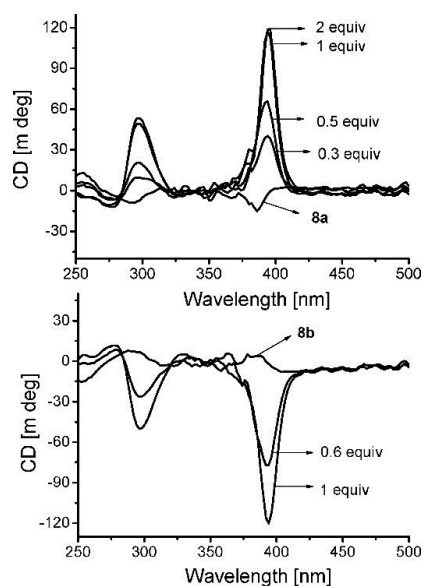
Oligoindoli **6** on vahvasti fluoresoiva ja se valmistettiin muokkaamalla oligomeeriketjun päätä sen mukaan, mikä anioni rakenteeseen haluttiin sitoa.¹⁶ Anionin sitoutuminen ja siitä seurannut oligomeerin laskostuminen saivat aikaan batokromisen eli punasiirtymän ja hypokromisen ilmiön eli absorptiointensiteetin pienenemisen emissiospektreissä. Siirtymät spektreissä johtuvat π - π -pinoutumisen aiheuttamasta molekyylin sisäisestä eksimeerin

muodostumisesta. Tämä saa aikaan liuoksen värin muutoksen kirkkaan sinisestä sinertävän vihreäksi. Ryhmä pystyi osoittamaan oligomeerin **6** sitovan useampia eri anioneja rakenteensa sisään. Parhaiten oligoindoli **6** sitoi pieniä halideja sekä sauvamaisia anioneja taulukon 1 mukaisessa järjestyksessä.

Taulukko 1. Assosiaatiovakiot ($K_a \pm 20\%$, M^{-1}) oligoindolille **6** ja anioneille 20 % (v/v) MeOH/CH₂Cl₂-liuoksessa¹⁶

Anioni	F ⁻	Cl ⁻	N ₃ ⁻	CN ⁻	AcO ⁻	NO ₃ ⁻	Br ⁻	I ⁻
$K_a[M^{-1}]$	$1,2 \times 10^6$	$2,9 \times 10^5$	$1,2 \times 10^5$	$1,1 \times 10^5$	$9,4 \times 10^4$	$8,0 \times 10^4$	$5,0 \times 10^4$	$2,1 \times 10^4$

Kiraalisen oligomeerin **7** avulla oli tarkoitus tutkia, onko kierteen laskostumisen kätisyyteen mahdollista vaikuttaa anionivuorovaikutuksilla.¹⁷ Oligomeerin S,S- tai R,R-enantiomeerit sellaisenaan eivät osoittaneet ympyrädikroisimia, mutta TBACl:n läsnä ollessa CD-spektrissä havaittiin kuitenkin voimakas Cotton-efekti eli absorptio muuttuu nolla-absorptiosta nopeasti absorptiomaksimiin, jonka jälkeen absorptio palaa nopeasti takaisin nolnaan. (Kuva 8). Spektristä nähdään, että S,S-enantiomeerin Cotton-efekti on positiivinen, kun taas R,R-enantiomeerin Cotton-efekti on negatiivinen. CD-mittausten tulokset osoittivat, että kiraalisten päiden vaikutus säilyy laskostumisen aikana. Toisin sanoen foldameeriketjun pään kiraalisuudella voidaan vaikuttaa laskostumisessa muodostuvan heliksin kätisyyteen.

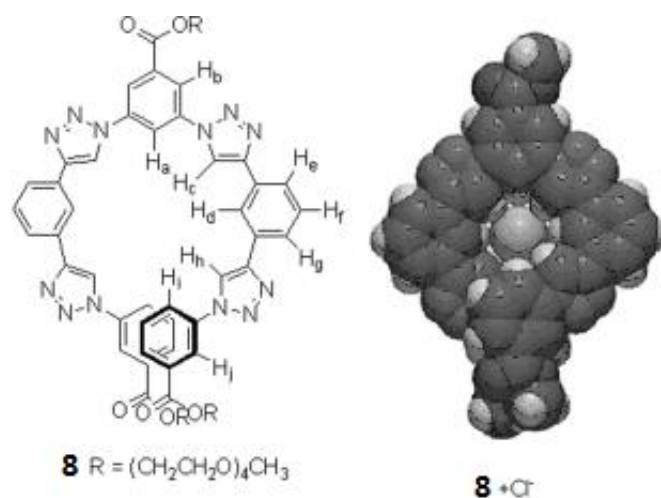


Kuva 8. Foldameerin **7** S,S- (yllä) ja R,R-enantiomeerin (alla) CD-spektreissä havaittu Cotton-efekti eri TBACl pitoisuuksilla.¹⁷ Adapted with permission from V.R. Naidu, M.C. Kim, J. Suk, H. Kim, M.

Lee, E. Sim and K. Jeong, Biased Helical Folding of Chiral Oligoindole Foldamers, *Org. Lett.* **2008**, 10(23), 5373-5376. Copyright 2017 American Chemical Society.

2.3 Oligotriatsolifoldameerit

1,2,3-Triatsolit ovat viime aikoina olleet esillä niiden erittäin tehokkaiden click-kemiallisten synteesimenetelmien ansiosta.¹⁸ Viimeaikaisen tutkimustiedon valossa on havaittu, että 1,2,3-triatsoleista valmistetut heterosyklit voisivat toimia anionien isäntämolekyyleinä sopivan kokonsa ja dipolimomenttinsa ansiosta.¹⁹ Lisäksi triatsolit ovat erinomainen rakenneosia foldameerien synteesiin, sillä verrattuna muihin usein käytettyihin rengasyksiköihin triatsolien etu on niiden steerisen jäykkyyden puuttuminen. Steerisen jäykkyyden puuttuminen on seurausta triatsolirenkaan sp²-typpiatomista. Triatsolirenkaan dipolimomentti saa aikaan elektropositiivinen CH-ryhmän, joka mahdollistaa vetysitoutumisen anioniin. Juuri dipolimomentti ja mahdollisuus vetysitoutumiseen tekevät 1,2,3-triatsoleista mielenkiintoisen foldameerien rakenneosan anionisitoutumisen näkökulmasta.

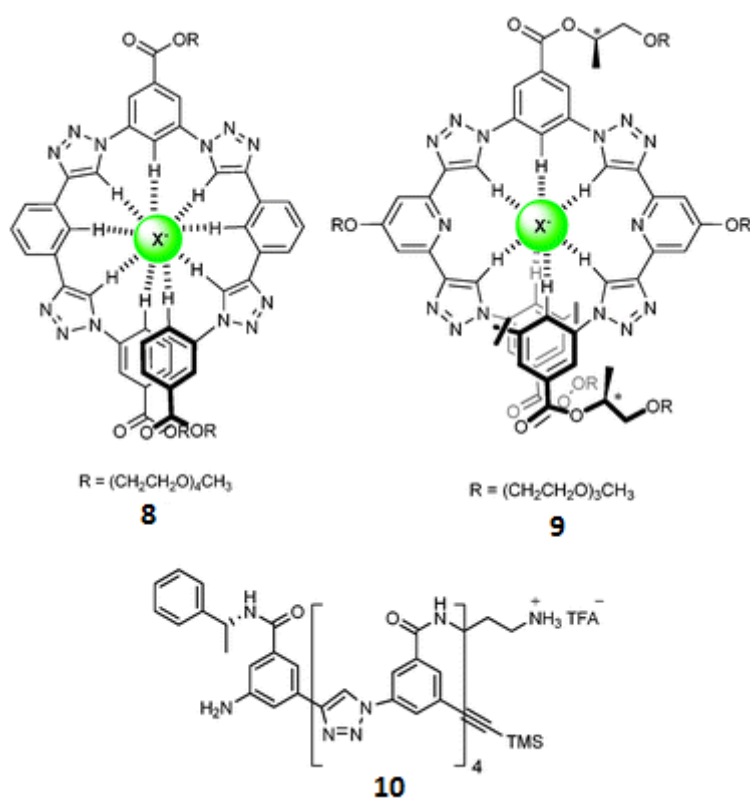


Kuva 9. Vasemmalla 1,4-diaryyri-1,2,3-triatsolioligomeerin **8** rakenne ja oikealla alimmalle energialle laskennallisesti optimoidun molekyylin **8** kloridikompleksin rakenne (Macromodel 7.0, Amber* force field, CHCl₃), jossa sivuketjut on korvattu OCH₃-ryhmillä. Adapted from Ref.²⁰

with permission from WILEY-VCH Verlag GmbH.

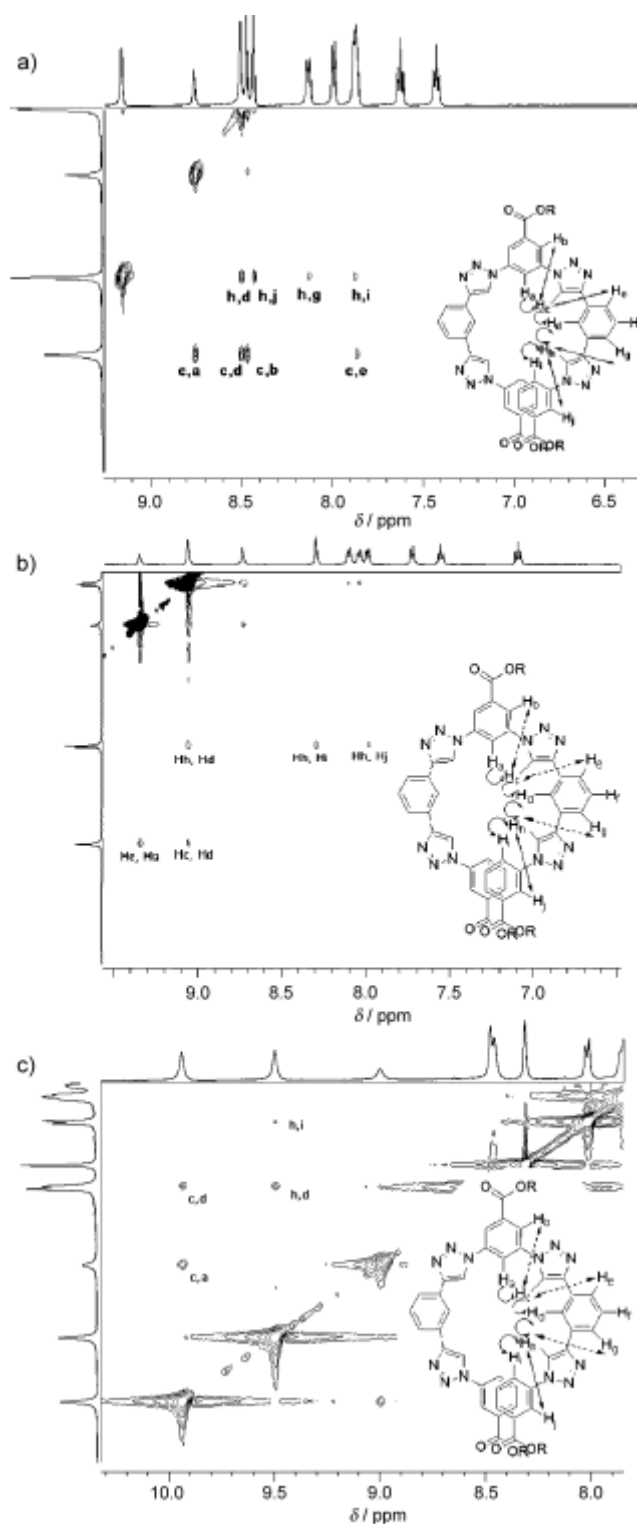
Craig ryhmineen valmistivat 1,2,3-triatsolipohjaisen oligomeerin **8** (Kuva 9 ja Kuva 10),²⁰ joka koostuu neljästä triatsolirenkaasta ja niitä yhdistävistä fenyylivälisistä. Oligomeeri **8** sitoutuu helikaalisesti anionin ympärille ja esimerkiksi muodostaessaan kompleksin kloridianionin kanssa se muodostaa yksinomaan C-H...Cl vetysidoksia. ¹H-¹H NOESY-

kokeella pystyttiin osoittamaan, että ilman anonia oligomeeri **8** on satunnaisessa suorassa konformaatioissa, mutta anionin läsnäolo saa sen kiertymään helikaalisesti anionin ympärille. C-H...Cl vetysidokset ennustettiin laskennallisesti tietokonemallinuksella ja molekyylin käyttäytyminen laskennallisen mallin mukaan pystyttiin todistamaan NOESY-mittauksilla (Kuva 11). ^1H NMR-titrauksella kloridi- ja bromidianionin kanssa saatiin assosiaatiokvanti $K_a(\text{Cl}^-) = 1.7 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ ja $K_a(\text{Br}^-) = 1.2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$. Oligomeerin onkalon havaittiin olevan sopivimman kokoinen juuri kloridianionille, sillä suuremmilla anioneilla, kuten jodidilla assosiaatiokvanti arvoksi saatiin huomattavasti pienempi arvo ($K_a(\text{I}^-) = 1.2 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$).



Kuva 10. Oligomeerit **8**, **9** ja **10** sekä oligomeerien **8** ja **9** oletettu anionin sitomistapa. Adapted

from Ref.⁸ with permission from The Royal Society of Chemistry.



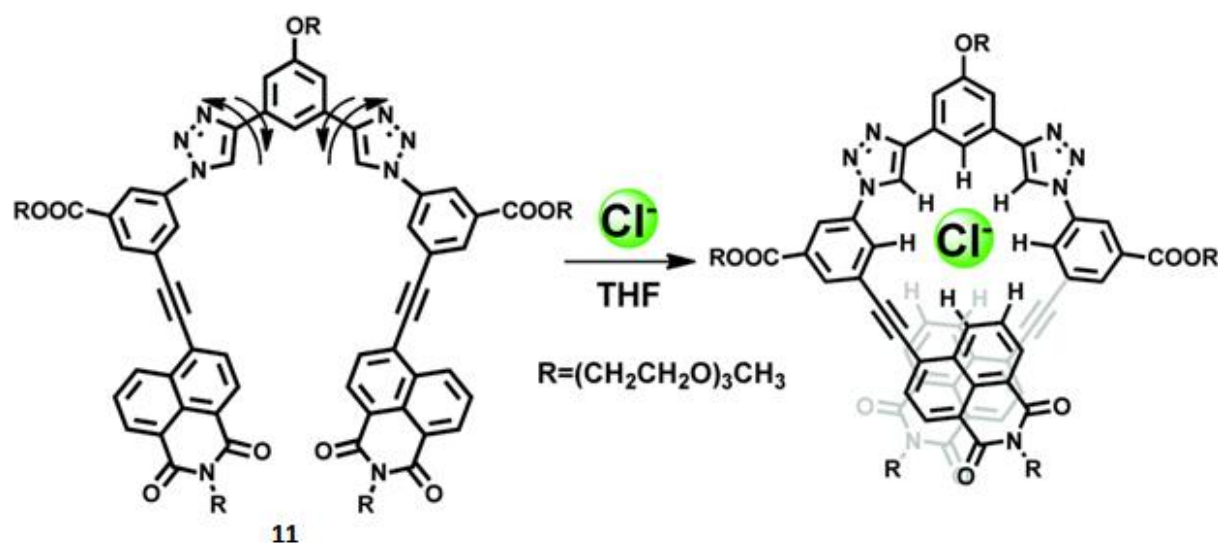
Kuva 11. Osittainen kuva molekyylin **8** ^1H - ^1H NOESY spektreistä (500MHz, d_6 -asetonissa, 298K, 0,45 ms sekoittumisajalla. a) **8** (7.0×10^{-3} M), b) **8** (7.0×10^{-3} M) ja TBACl (7.3×10^{-3} M), c) **8** (7.0×10^{-3} M) ja TBAF (7.3×10^{-3} M). Vahvat vuorovaikutukset on kuvattu kiinteillä nuolilla ja heikot tai kokonaan puuttuvat vuorovaikutukset on kuvattu katkoviivanuolilla. Adapted from Ref. ²⁰ with permission from WILEY-VCH Verlag GmbH.

Meudtner ja Hecht raportoivat oligotriatsolin **9** rakenteen (Kuva 10).²¹ Oligomeeri **9** koostuu vuorottelevista aryyli-, pyridyyli- ja 1,2,3-triatsoliosista. Oligomeerin **9** laskostumiseen ja anioninsitomiskykyyn vaikuttavat vahvasti dipolivuorovaikutukset, aivan kuten oligomeerin **8** tapauksessa. Liuostilassa vesi-asetonitriili seoksessa oligomeerin **9** havaittiin laskostuvan helikaaliseen rakenteeseen dipoli-dipolirepulsioiden seurauksena. Oligomeeriketjun päiden aromaattisten renkaiden havaittiin myös stabiloivan laskostumista π - π -vuorovaikutusten avulla. CD-mittauksissa havaittiin, että vetykloridihapon lisääminen ei vaikuta laskostumisen kätisytyteen. Fluoridin havaittiin saavan aikaan suuremman CD-signaalin, kun taas kloridi- ja bromidianionien havaittiin muuttavan laskostumisen kätisyyttä. Näiden havaintojen perusteella esitettiin hypoteesi, että kiraalisen etyleeniglykolisivuketjun ja halidin välinen vuorovaikutus vaikuttaa koko ketjun rakenteeseen ja näin ollen aiheuttaa heliksin kätisyyden muutoksen.

Jiangin ryhmä tutki kationisen oligotriatsoli **10** (Kuva 10) laskostumista ja korkeamman tason aggregoitumista.²² Oligomeeri **10** koostuu *meta*-1,2,3-triatsoliosista, joihin on liitetty ammoniumsivuketjuja vesiliukoisuuden aikaansaamiseksi. Van der Waals -voimat ja solvofobiset vuorovaikutukset saavat oligotriatsolin laskostumaan polaarisisäisessä liuotuksessa kompaktiin helikaalirakenteeseen, joka tarjoaa helikaalisen sitoutumispaikan anioneille. Kuten muidenkin oligotriatsolien tapauksessa, myös foldameerin **10** kyky sitoa anioneja on pääosin seurausta $C-H \cdots X^-$ vuorovaikutuksista. Ryhmä havaitsi myös, että anionin sitoutuminen helikaalirakenteeseen estää oligotriatsolin korkeamman tason ryhmittymisen destabiloimalla oligomeeriketjujen välisiä vuorovaikutuksia. Tästä johtuen 1,2,3-triatsoleja voidaan pitää hyvinä anionireseptorien rakenneosina. Triatsolien etuna on myös niiden elektrostaattiset ja rakenteelliset ominaisuudet, kuten vahvasti dipolisoitunut CH-ryhmä ja tasomainen π -rikas rakenne.

Jiangin ryhmä suunnitteli ja valmisti myös aryyli-triatsolifoldameerin **11**, jonka tarkoituksena oli tutkia π - π -vuorovaikutusten laskostumista stabloivia ominaisuuksia (Kuva 12).²³ Foldameeri **11** koostuu aryyli-triatsoliamidi-keskiosasta ja 1,8-naftalimidipäistä. 1,8-Naftalimidipäät valittiin oligomeeriketjuun, sillä niiden tasomainen aromaattinen rakenne voi toimia erinomaisena paikkana π - π -vuorovaikutusten syntymiselle ja näin ollen stabiloida laskostuneen foldameerin rakennetta yhdessä vetysidosten kanssa. Hyvän liukoisuuden varmistamiseksi poolisiin liuottimiin oligomeerin kaikkiin fenyyli-ryhmiin lisättiin 2-(2-metoksietoksi)etoksi sivuketjut. 1H - 1H NOESY- ja fluoresenssimittauksilla havaittiin, että

ilman anionien läsnäoloa foldameeri **11** on satunnaisesti järjestynyt, mutta halidianionin läsnäolo saa sen laskostumaan kompaktiksi helikaaliseksi rakenteeksi.



Kuva 12. Aryylitriatsolifoldameerin **11** rakenne ja kloridi-ionin ehdotettu sitoutumismalli.

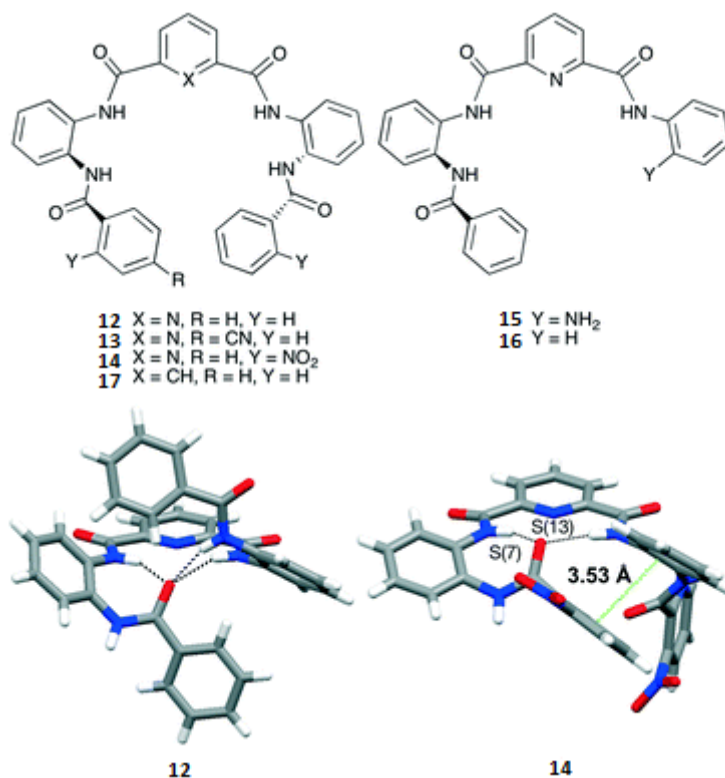
Adapted from Ref.²³ with permission from The Royal Society of Chemistry.

Foldameerin **11** laskostumisen ja kompleksoitumisen tutkimiseen valittiin kloridi-, bromidi- ja jodidianionit.²³ Sitoutumisvakiot määritettiin UV/Vis-, NMR-, ja fluoresenssititrauksilla. NMR-mittauksilla havaittiin, että foldameeri **11** muodostaa pääasiassa 1:1 komplekseja anionien kanssa, mutta käytettäessä laimeampia konsentraatioita tutkimuksissa havaittiin myös vähemmän stabiileja 2:1 komplekseja. Assosiaatiovakioiden K_a arvoiksi määritettiin UV/Vis- ja fluoresenssititrausten keskiarvojen perusteella kloridille $740\,000 \pm 19\,000\text{ M}^{-1}$, bromidille $790\,000 \pm 18\,000\text{ M}^{-1}$ ja jodidille $540\,000 \pm 19\,000\text{ M}^{-1}$. Saatujen tulosten perusteella pääteltiin, että foldameeri **11** sitoo pyöreitä halidianeja hyvin tehokkaasti. Reseptorin selektiivisyys anionin suhteen ei ole kuitenkaan kovin suuri.

2.4 Oligoamidifoldameerit

Oligoamidifoldameerit **12-17** pystyvät sitomaan anioneja, kuten fluoridia (Kuva 13).²⁴ Akiraalinen, C_{2v} symmetrinen foldameeri **12** sisältää 2,6-dikarbonyyli keskiosan johon on liitetty neljä amidiryhmää. Kiinteässä tilassa foldameeri **12** on protohelikaalisessa @-konformaatioissa, jossa rakennetta stabiloi kolme molekyylin sisäistä vetysidosta ja yksi

karbonyyliryhmä on kääntynyt osoittamaan kohti pyridiinikeskusta.^{25, 26} Elektroneja puoleensa vetävän *p*-syanoryhmän ketjun päässä sisältävä asymmetrinen foldameeri **13** on laskostumisominaisuuksiltaan hyvin samankaltainen kuin foldameedi **12**. Foldameerin **13** on kuitenkin havaittu esiintyvän myös avoimemmassa s-kirjaimen muotoisessa konformaatiossa, jossa kolmas molekyyllinsisäinen vetysidos muodostuu sisemmän karbonyyliryhmän ja ulomman amidiprotonin välille.^{26, 27}



Kuva 13. Oligoamidifoldameerien **12–17** rakenne ja kiderakenne foldameerin **12** protohelikaalisesta @-konformaatiosta ja foldameerin **14** rakenteesta. Vetysidokset on esitetty mustilla katkoviivoilla ja π - π -vuorovaikutukset on kuvattu vihreillä katkoviivoilla. Adapted from Ref.²⁴ with permission from The Royal Society of Chemistry.

Symmetrisen, *o*-nitrofenyyli-ryhmät ketjunsä päissä sisältävän foldameerin **14** avulla oli tarkoitus tutkia elektroneja puoleensavetävien ryhmien vaikutusta molekyylien laskostumiseen ja anionien sitomiseen.²⁴ Foldameerin **14** havaittiin kiteytyvän suhteellisen avoimessa konformaatiossa siten, että keskimmäiseen pyridiinirenkaaseen muodostuu vain kaksi molekyyllin sisäistä vetysidosta. Rakenteesta puuttuu kolmas vetysidos, joka havaittiin foldameerin **13** tapauksessa. Nämä havainnot viittaavat siihen, että rakenteeseen lisätyt nitro-ryhmät edesauttavat π - π -vuorovaikutusten muodostumista. Nitrofenyyli- ja 1,2-

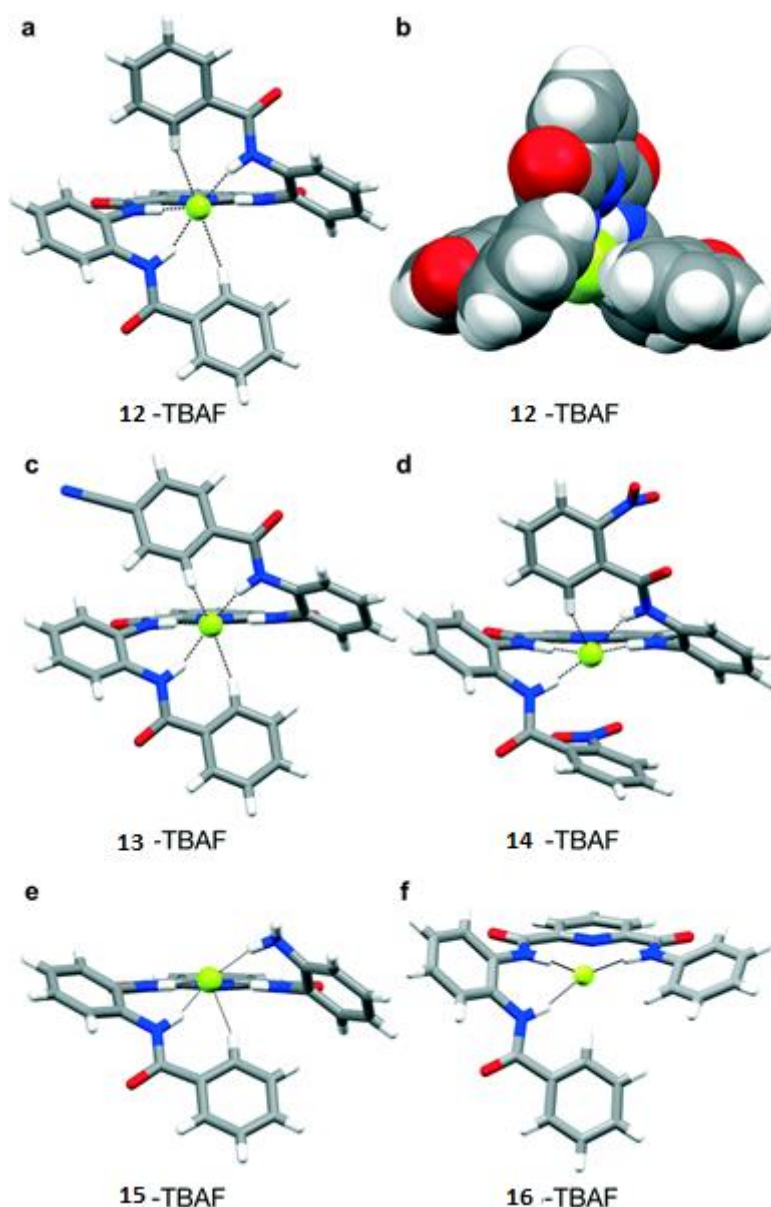
diaminorenkkaat ovat vuorovaikutuksessa keskenään päällekkäisellä π - π -pinoutumisella. Lisäksi useiden π - π -vuorovaikutusten havaittiin stabiloivan kiteiden pakkautumista toisin kuin millään muilla aiemmin tutkituilla foldameereilla.

Foldameerien **12-14** ja fluoridin välisissä kompleksoitumista tutkittiin kiteyttämällä foldameereja TBA-fluoridin kanssa, jolloin muodostui 1:1 isäntä-vieraskomplekseja.²⁴ NMR-mitauksissa havaittiin vahvaa aggregoitumista, joka ilmeni NMR signaalien levenemisenä. Vertailukohdaksi foldameerien **12-14** kompleksoitumiselle syntetisoitiin kaksi lyhyempää foldameeria **15** ja **16**. Fluoridin havaittiin sitoutuvan odotetusti kaikkien foldameerien **12-16** sisään, siten että amidiprotonien ja fluoridin välinen etäisyys oli 2,59-2,82 Å. Fluoridin siotutumisen seurauksena foldameerit laskostouvat helikaaliseen konformaatioon (Kuva 14).

Foldameerin **12** fluoridikompleksien havaittiin muodostavan kiraalisen kiderakenteen, jossa kaikki molekyylit olivat laskostuneet vasenkätiseksi M-heliksiksi, jossa foldameerin uloimmat fenyylirenkaat osallistuvat fluoridin sitomiseen *orto*-protonien C-H \cdots F vuorovaikutuksilla.²⁴ Tämänkaltainen kiraalisuuden muodostuminen kiteisiin akiraalisista lähtöaineista on hyvin mielenkiintoinen ilmiö, ja sillä on paljon mahdollisia sovelluksia esimerkiksi nestekiteissä. Foldameereilla **13** ja **14** havaittiin molemman kätisiä *M*- ja *P*-heliksejä. Myös foldameerin **12** tapauksessa pitäisi oletettavasti syntyä 1:1 seos *M*- ja *P*-heliksejä johtuen foldameerin, fluoridin ja TBA:n akiraalisuudesta. Foldameerin **12** kiderakenteen kiraalisuus johtuu todennäköisesti heikoista vuorovaikutuksista vierekkäisten kompleksian ja TBA kationien välillä tai pakkautuneen kompleksiketjun yleisen muodon vuoksi.

Foldameerin **12** TBAF kompleksin kiraalisia kiteitä tutkittiin CD-spektroskopiolla ja kaikilla näytteillä havaittiin kiraalisuudesta johtuva Cotton efekti 245-280 nm kohdalla. THF:n liuotetut kiteet eivät puolestaan osoittaneet merkkejä Cotton efektistä, joten voitiin päätellä, että raseeminen sekä *P*- että *M*-heliksejä sisältävä seos muodostuu heti liukenemisen jälkeen.

Lyhyemmät foldameerit **15** ja **16** eivät kokonsa puolesta pystyneet kiertymään kokonaan fluoridin ympärille, jonka seurauksena kompleksi pystyy muodostamaan ioniparivuorovaikutuksia vastakationin kanssa.

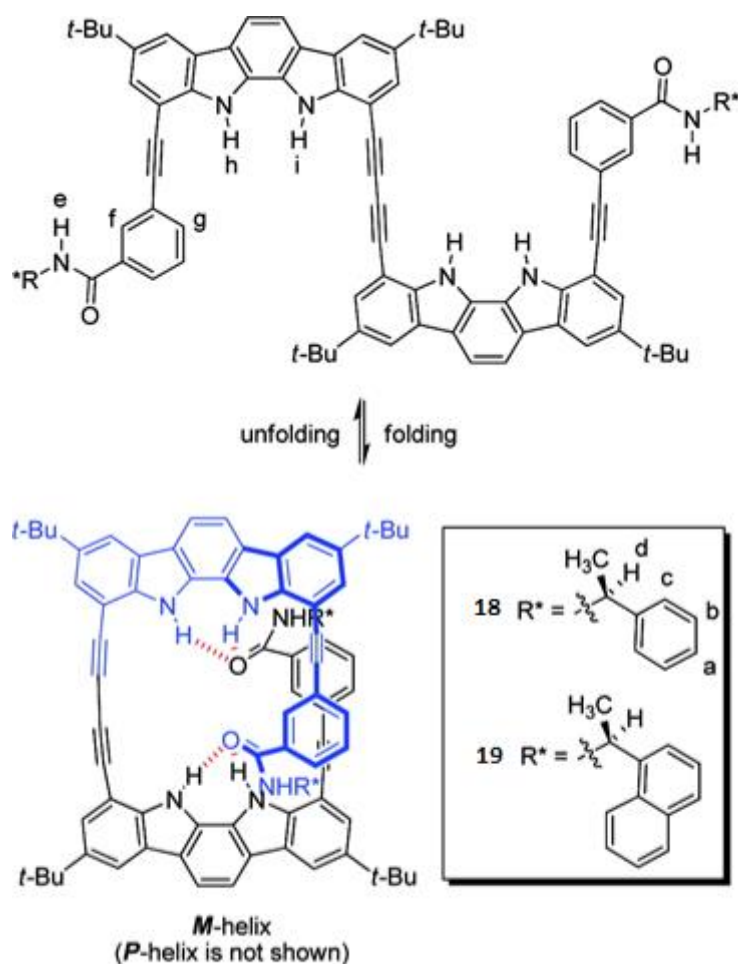


Kuva 14. Foldameerien **12-16** kompleksit TBAF:n kanssa. a) ja b) **12-TBAF**, c) **13-TBAF**, d) **14-TBAF**, e) **15-TBAF** ja f) **16-TBAF**. Fluoridin ja foldameerien väliset vetysidokset on esitetty katkoviivoilla. Adapted from Ref.²⁴ with permission from The Royal Society of Chemistry.

2.5 Indolokarbatsolifoldameerit

Kiraaliset indolokarbatsolidimeerit **18** ja **19** laskostuvat molekyylien sisäisten vetysidosten avulla helikaaliseen konformaatioon (Kuva 15).²⁸ Niiden laskostumiseen voidaan myös vaikuttaa sitomalla sulfaattianioni reversiibelisti vierasmolekyyliseksi yhdisteen

helikaalirakenteeseen, jolloin heliksin käisyys muuttuu kokonaan. Näin ollen yhdisteitä voidaan pitää eräänlaisina molekyylikytkiminä.

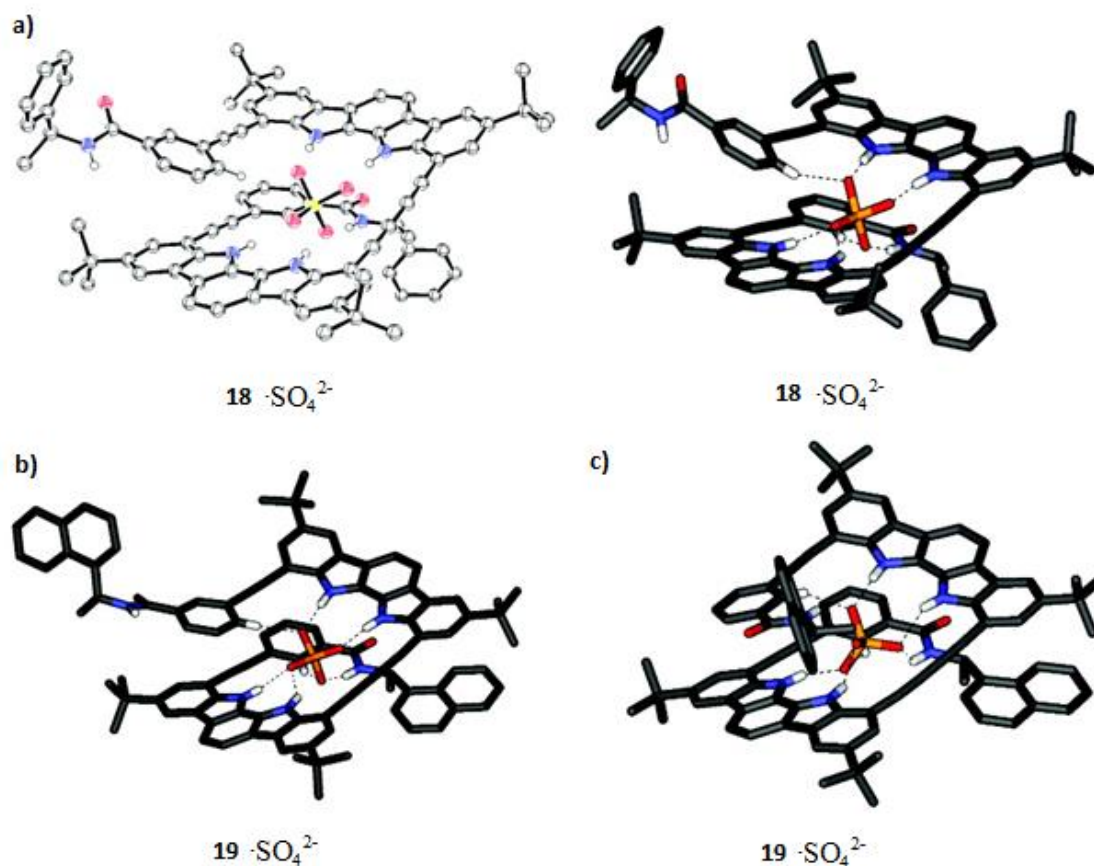


Kuva 15. Kiroptiset molekyylikytkimet **18** ja **19**. Adapted with permission from J. Suk, V.R. Naidu, X. Liu, M.S.

Lah and K. Jeong, A foldamer-based chiroptical molecular switch that displays complete inversion of the helical sense upon anion binding, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*(35), 13938-13941. Copyright 2017 American Chemical Society.

Rakenteeltaan foldameerit **18** ja **19** koostuvat kahdesta indolokarbatsoliosasta, jotka liittyvät toisiinsa butadiynyylivälillä.²⁸ Molekyylin sisälle muodostuu kaksi vetysidosta indolokarbatsolin N-H protonin ja amidiryhmän happiatomin välille. Yhdisteen suhteellisen jäykän aromaattisen rungon takia vetysidokset eivät saavuta optimaalista sidogeometriaa, minkä seurauksena on mahdollista vaikuttaa yhdisteiden helikaaliseen laskostumiseen anionin sitoutumisen avulla. Foldameerit **18** ja **19** sisältävät molemmat useampia vetysidoksen luovuttajia, mikä tekee niistä sopivia isäntämolekyylejä anioneille. Kun foldameerit sitovat

sulfaattia, yhdisteiden helikaalinen laskostuminen muuttuu vasenkätisestä M-heliksistä oikeakätiseksi P-heliksiksi. Laskostuminen ja helikaalisuuden muuttuminen pystyttiin todistamaan CD-mittauksilla, joissa havaittiin kätisyyden muutoksen saavan aikaan täydellisen inversion yhdisteiden optisissa spektreissä. Lisäksi yhdisteiden kompleksien täydellinen P-heliksiluonne pystyttiin varmistamaan yksikideröntgenkristallografialla (Kuva 16).

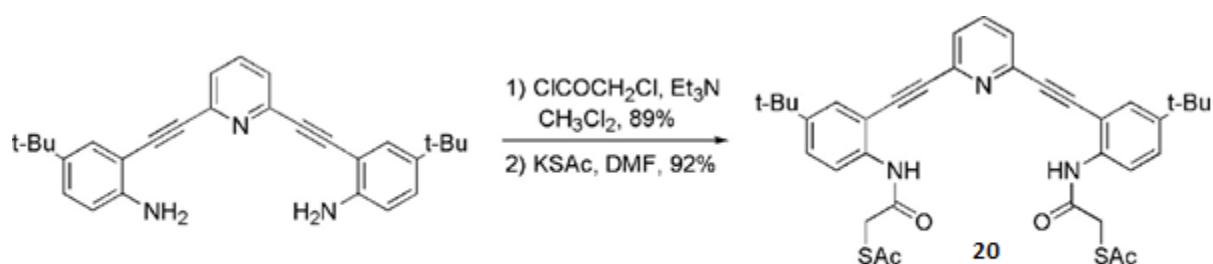


Kuva 16. (a) ORTEP- (vasen) ja tikku- mallit (oikea) molekyylin **18** TBASO₄ kompleksin kiderakenteesta. (b, c) Kaksi eri kiderakennetta molekyylin **19** TBASO₄ kompleksista. Vastakationit ja sitoutumiseen osallistumattomat vetyatomit on jätetty pois kuvasta selvyyden

VUOKSI. Adapted with permission from J. Suk, V.R. Naidu, X. Liu, M.S. Lah and K. Jeong, A foldamer-based chiroptical molecular switch that displays complete inversion of the helical sense upon anion binding, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*(35), 13938-13941. Copyright 2017 American Chemical Society.

2.5 2,6-Bis(anilinoetyynyli)pyridiniiniamiinifoldameerit

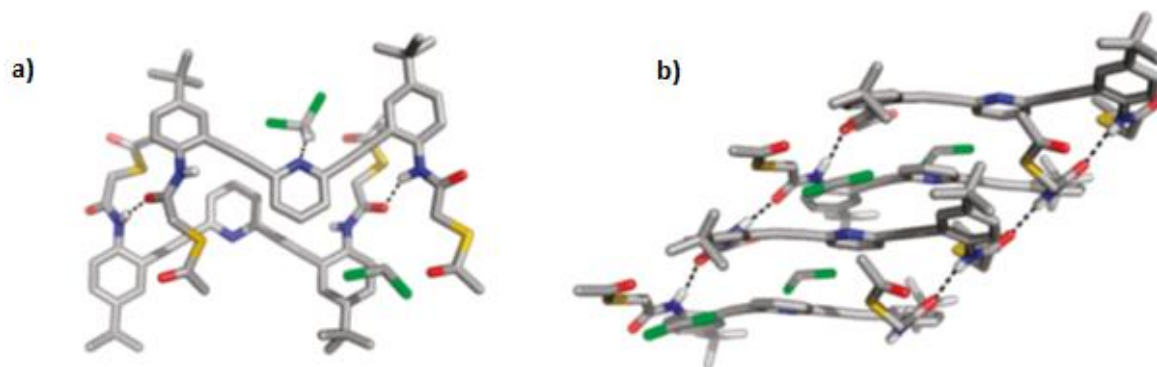
2,6-Bis(anilinoetyynyli)pyridiniiniamiinin **20** rakennetta tutkittiin yksikideröntgenkristallografialla ja ^1H NMR-spektroskopiolla.²⁹ Yhdiste **20** on helppo valmistaa yksivaiheisella reaktiolla, missä tuotteena saadaan valkoinen kiinteä yhdiste (Kuva 17). Ilman vierasmolekyylien läsnäoloa neutraalissa muodossa reseptori **20** muodostaa kiinteässä tilassa polymeeriketjun vetysidosten ja π -pinoutumisen seurauksena. Protonoitaessa yhdisteen **20** konformaatio muuttuu siten, että vetysidos uudelleen järjestyy sitomaan kloridianionia, jolloin muodostuu heliksirakenne. Usein synteettiset heliksirakenteet muodostuvat siten, että laskostuminen tapahtuu metallin, useamman metallin, polymeerien, vetysidosten tai ionipariutumisen seurauksena. Anionin vaikutuksesta tapahtuva heliksin muodostuminen on huomattavasti harvinaisempi ilmiö.



Kuva 17. Molekyylin **20** synteesi. Adapted with permission from C.A. Johnson, O.B. Berryman, A.C. Sather, L.N.

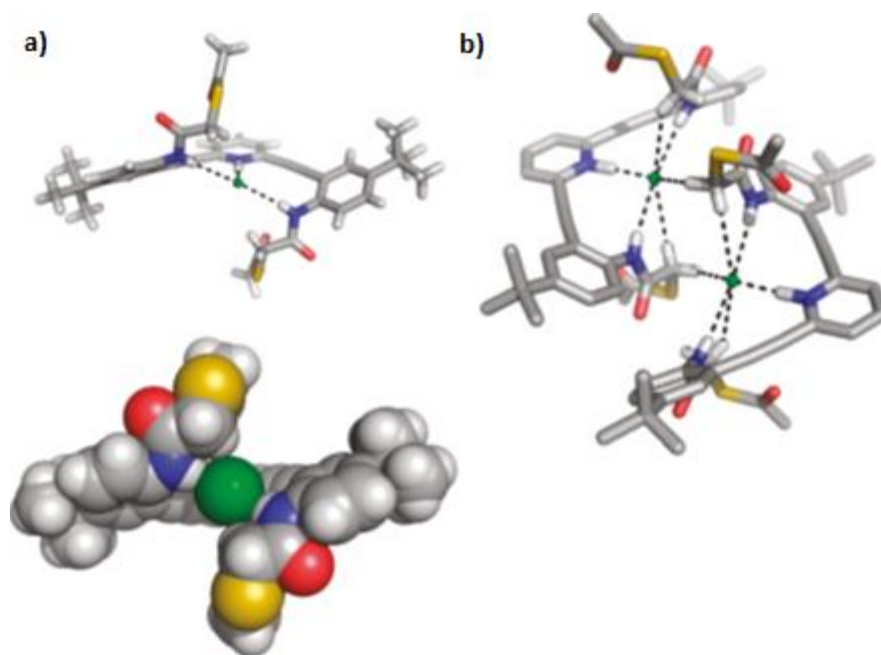
Zakharov, M.M. Haley and D.W. Johnson, Anion Binding Induces Helicity in a Hydrogen-Bonding Receptor: Crystal Structure of a 2, 6-Bis (anilinoethynyl) pyridinium Chloride, *Crystal Growth & Design*. **2009**, 9(10), 4247-4249. Copyright 2017 American Chemical Society.

Neutraalin foldameerin **20** rakennetta tutkittiin yksikideröntgenkristallografialla.²⁹ Värittömät kiteet kasvatettiin hitaasti haihtumalla dikloorimetaanista. Foldameeri kiteytyi P_c -avaruusryhmässä siten, että alkeiskoppi sisälsi kaksi symmetrisesti itsenäistä molekyyliä (Kuva 18). Molemmat molekyylit olivat konformaatioissa, jossa funktionaaliset amidiryhmät olivat molekyylin eri puolilla. Reseptorin amiditypen ja toisen reseptorin karbonyylihapen välisten $\text{N}\cdots\text{O}$ sidosten pituudet vaihtelivat 2,862 Å:n ja 3,039 Å:n välillä, mikä on tyypillistä amidien $\text{N-H}\cdots\text{O}$ vetysidoksille. Nämä sidokset yhdessä pyridiiniarenojen välisen π -pinoutumisen kanssa stabiloivat molekyylin konformaatiota. Molekyylien välisen tilan havaittiin täyttyneen liuotinmolekyyleillä (DCM).



Kuva 18. a) Foldameerin **20** kiderakenne. Molekyylin sisäiset vetysidokset ja molekyylin ja liuottimen väliset vetysidokset on esitetty katkoviivoilla. b) Laajennettu pakkautumismalli, jossa on esitetty vain vetysitoutumiseen osallistuvat vedyt. Adapted with permission from C.A. Johnson, O.B. Berryman, A.C. Sather, L.N. Zakharov, M.M. Haley and D.W. Johnson, Anion Binding Induces Helicity in a Hydrogen-Bonding Receptor: Crystal Structure of a 2, 6-Bis (anilinoethyl) pyridinium Chloride, *Crystal Growth & Design*. **2009**, 9(10), 4247-4249. Copyright 2017 American Chemical Society.

Alkuperäisenä tarkoituksena oli tutkia foldameerin **20** kykyä sitoa raskasmetalleja, sillä suojaamattoman tioliryhmän pitäisi yhdessä amidi- ja pyridiinityppien kanssa tarjota hyviä sitoutumispaikkoja suurille kationeille. Kiteytyksissä molekyyli osoitti kuitenkin taipumusta anionien sitomiselle. Kun yhdisteen **20** rikin asetyylisuojausta yritettiin poistaa kiteytyksen aikana THF-AsCl₃-liuoksessa, jotta muodostuisi metallikompleksi, havaittiin muodostuneiden kiteiden rakennemäärityksessä kuitenkin yllättäen, että foldameeri oli laskostunut helikaalisesti kloridianionin ympärille (Kuva 19) eikä suojauksen poisto ollut onnistunut.



Kuva 19. a) Kloridianionin ja foldameerin **20** helikaalinen kompleksi ja b) kompleksien pakkautuminen raseemiseksi dimeeriksi kristallografisen inversiokeskuksen ympärille. Adapted with permission from (C.A. Johnson, O.B. Berryman, A.C. Sather, L.N. Zakharov, M.M. Haley and D.W. Johnson, Anion Binding Induces Helicity in a Hydrogen-Bonding Receptor: Crystal Structure of a 2, 6-Bis (anilinoethynyl) pyridinium Chloride, *Crystal Growth & Design*. **2009**, 9(10), 4247-4249. Copyright 2017 American Chemical Society.

Helikaalirakennetta stabiloivat kolme vahvaa N-H \cdots Cl vetysidosta, joiden pituudet vaihtelevat 3,004 Å:n (pyridinium N-H) ja 3,271 Å:n (amidi N-H) välillä. Lisäksi havaittiin kaksi heikompaa alkyyli C-H \cdots Cl vuorovaikutusta (3,639 Å), jotka muodostavat koordinaatiokehän Cl⁻-anionin ympärille ja kytkevät kaksi kompleksia dimeeriksi. AsCl₃ ei ollut kompleksin ja helikaalisen rakenteen muodostumisen kannalta välttämätön, vaan helikaalisen rakenteen muodostuminen havaittiin myös, kun HCl-kaasua johdettiin foldameeria sisältävän liuoksen läpi tai liuokseen lisättiin muutama pisara väkevää suolahappoa.

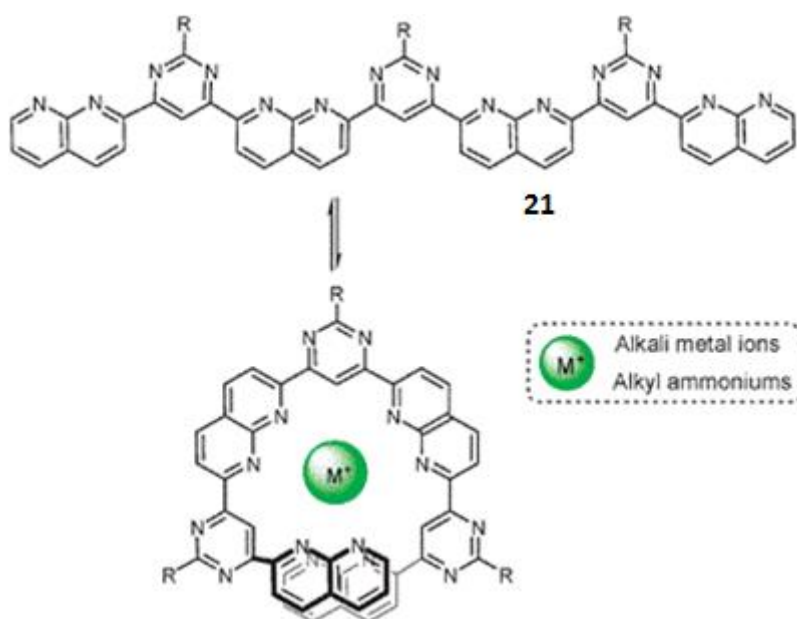
Suolahapon lisääminen sai neutraalin foldameerin **20** värittömän liuoksen muuttamaan väriään kirkkaan keltaiseksi, mikä on osoitus protonoitumisesta. ¹H NMR-spektrissä havaittiin myös protonoitumisen aiheuttamia muutoksia neutraaliin foldameeriin verrattuna, esimerkiksi amidiprotonien signaalit siirtyivät alakentälle päin. Ryhmä oli myös kiinnostunut tutkimaan, säilyykö kompleksin helikaalinen rakenne kiinteän tilan lisäksi myös liuostilassa. ¹H NMR-spektreissä havaittiin huoneenlämmössä metyleeniprotonien singletti riippumatta siitä, käytettiinkö liuottimena CDCl₂:a, d₇-DMF:a tai d₈-tolueenia. Tämä voi viitata siihen, että liuoksessa havaittiin kahden mahdollisen heliksin signaalien päällekkäisyys tai kahden heliksin nopea muuttuminen toisikseen. Mahdollista kahden heliksin muuttumista toisikseen

tutkittiin matalan lämpötilan NMR-mittauksilla. Lämpötilan laskeminen sai aikaan metyleeni-signaalien levenemisen, mikä viittaa heliksien muuttumiseen toisikseen. Koska metyleenisignaalit eivät jakautuneet täydellisesti matalassa lämpötilassa, voitiin todeta, että heliksien välinen interkonversioraja on alle 9 kcal/mol.

3 KATIONEJA SITOVAT FOLDAMEERIT

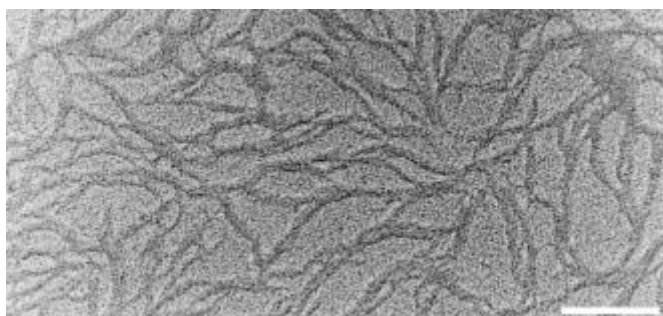
3.1 Metalli-ioneja sitovat foldameerit

Bipyridiinit ja muut niiden kaltaiset heterosyklit ovat stereokemialtaan transoidisia ja niitä voidaan käyttää helikaalisuuden aikaansaamiseksi foldameereissa.³⁰ Esimerkiksi Lehn raportoi foldameeriketjun **21**, joka koostui vuorottelevista naftyridiini- ja pyrimidiiniosista (Kuva 20).³¹ Foldameeri laskostui sekä yksi- että kaksikäännöksiksi helikseiksi kloroformissa ja asetonitriilissä. Naftyridiinillä on vahva dipolinen varaus (~4,1 D), joka on lähes kaksi kertaa suurempi kuin pyridiineillä. Tämän seurauksena molekyylille **21** muodostuu laskostumisen aikana putkimainen onkalo. Molekyylin halkaisijaltaan 3,8 Å kokoinen elektronirikas onkalo sitoo hyvin alkalimetallikationeja, kuten K^+ ja Cs^+ , ionidipolivuorovaikutuksilla. Cs^+ :n lisääminen johtaa moniligandikokoonpanon seurauksena korkeamman asteen molekyylijousen kaltaisen järjestelmän syntymiseen. Useampi molekyyli voi yhdessä muodostaa pidemmän, kapean putkimaisen rakenteen, johon voi sitoutua lisää ioneja.



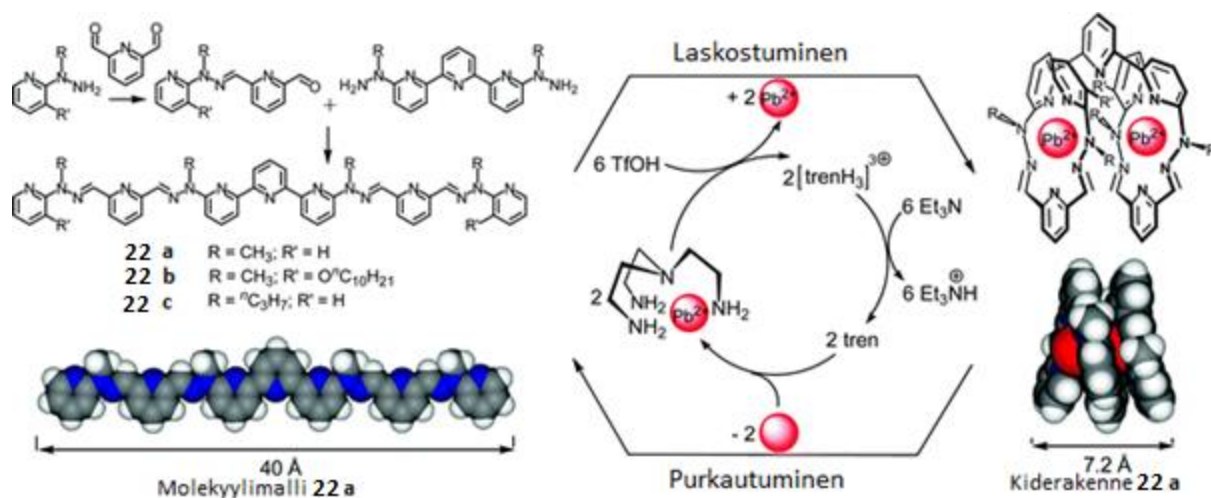
Kuva 20. Kationeja sitova foldameeri **21** ja oletettu kationin sitoutumistapa. Adapted from Ref.³⁰ with permission from The Royal Society of Chemistry.

Molekyylin **21** ja metallisuolojen ^1H NMR-titrausten perusteella CDCl_3 :n ja CD_3CN :n seoksessa havaittiin ketjun päiden ^1H resonanssisignaalien levenemistä ja varjostusta.³¹ Tämä on seurausta päällekkäin asettuneiden aromaattisen renkaiden π -pinoutumisesta. Pinoutuminen pystyttiin varmistamaan ^1H - ^1H ROESY-mittauksen NOE-ristipiikeistä sekä pulveriröntgendiffraktioilla. Röntgendiffraktiosta saatiin kompleksien kooksi 23–26 Å kaikille tutkituille kationeille ja pelkälle ligandille. Tämä etäisyys vastaa heliksin halkaisijaa. Helikaaliset rakenteet voivat aggregoitua kuitumaisiksi rakenteiksi, jotka pystyttiin havaitsemaan transmissioelektronimikroskoopilla (TEM). Kuidun muodostuminen vahvistaa osaltaan väitteen moniligandikokoonpanon seurauksena syntyvän korkeamman asteen järjestelmän syntymisestä (Kuva 21).



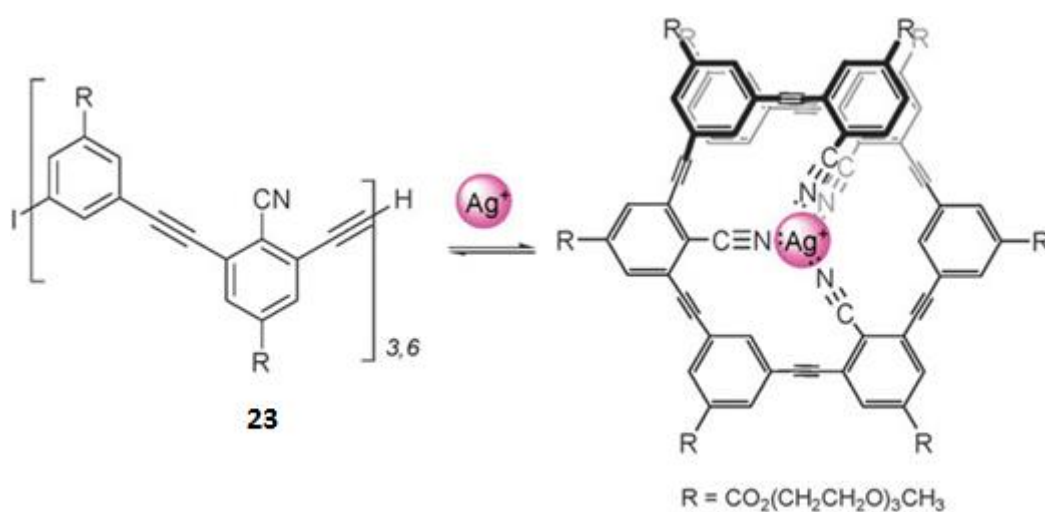
Kuva 21. TEM mikroskooppikuva 1/1 seoksesta molekyylä **21** ja kaliumpikraattia. Oikean alakulman valkoinen palkki kuvaa 200 nM etäisyyttä. Adapted from Ref.³¹ with permission from WILEY-VCH Verlag GmbH.

Lehnin ryhmä esitti myös pyridiini-hydratsonioligomeerin **22a**, joka pystyy sitomaan Pb^{2+} -ioneja asetonitriilissä.³² Molekyylä **22a** on mielenkiintoinen, sillä se pystyy laskostuessaan muodostamaan kaksi kierroksisen helikaalisesti laskostuneen kompleksin (Kuva 22). Helikaalinen rakenne pystyttiin todistamaan ^1H NMR- ja ^1H - ^1H NOESY-mittauksilla. NMR-kokeissa havaittiin metalli-ionin sitomisesta tyypillisesti aiheutuvat siirtymät yläkentälle sekä π -pinoutuminen. Röntgenkristallografisten määritysten perusteella havaittiin, että molekyylä muodostaa laskostuessaan dinukleaarisen helikaalisesti laskostuneen kompleksin, jossa foldameeriketju on kiertynyt kahden Pb^{2+} -ionin välille. Tämän laskostumisen havaittiin olevan reversiibeli ilmiö ja protonoimalla kompleksi pystyttiin laskostuminen purkamaan. Havaittuun ilmiöön perustuen pystyttiin luomaan molekulaarinen liukkuja, joka venyy ja supistuu muuttamalla liuoksen kemiallisia ominaisuuksia (Kuva 22). Samanlaisia venymis- ja supistumisilmiöitä havaitaan myös luonnossa esimerkiksi joillakin proteiineilla.



Kuva 22. Molekyylin **22** rakenne, molekyylin **22a** 2:1 Pb²⁺-kompleksin kiderakenne ja reversiibeli sykli jolla laskostumiseen voidaan vaikuttaa. Adapted from Ref.³² with permission from The Royal Society of Chemistry.

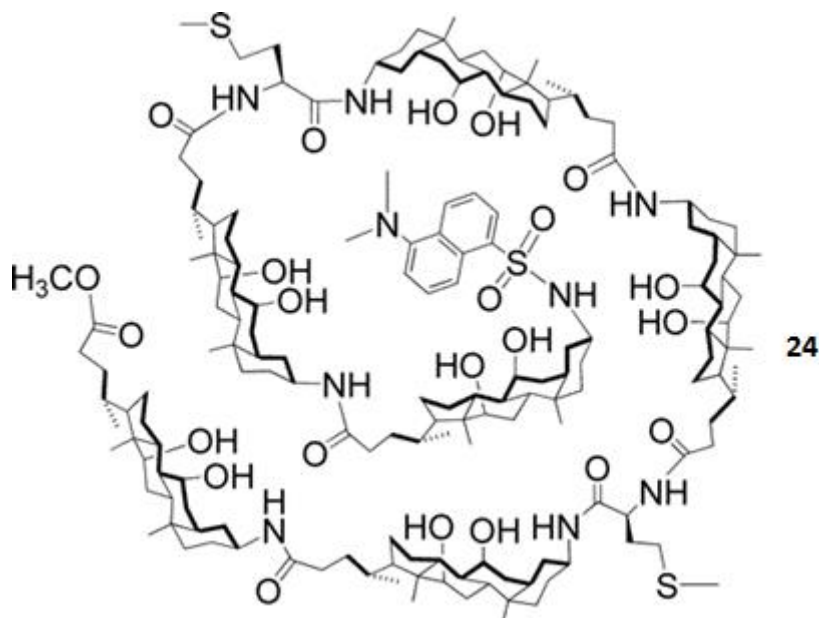
Moore ryhmineen on osoittanut, että muokkaamalla solvofobisen efektin vaikutuksesta tapahtuvan laskostumisen seurauksena syntyneitä, syanoryhmän sisältävän, *m*-fenyleenietyynyleni-oligomeerin (*m*PE) heliksejä voidaan saada aikaan helikaalisia onkaloita, jotka voivat muodostaa spesifejä koordinaatiovuorovaikutuksia. Lisättäessä dodekameeriketjuun kuusi syanoryhmää saadaan helikaalisen laskostumisen seurauksena trigonaalisen, tasomaisen onkalon sisältävä foldameeri **23** (Kuva 23).



Kuva 23. Foldameeri **23** ja oletettu hopean kompleksoituminen foldameerin helikaalisen rakenteen sisälle. Adapted from Ref.³⁰ with permission from The Royal Society of Chemistry.

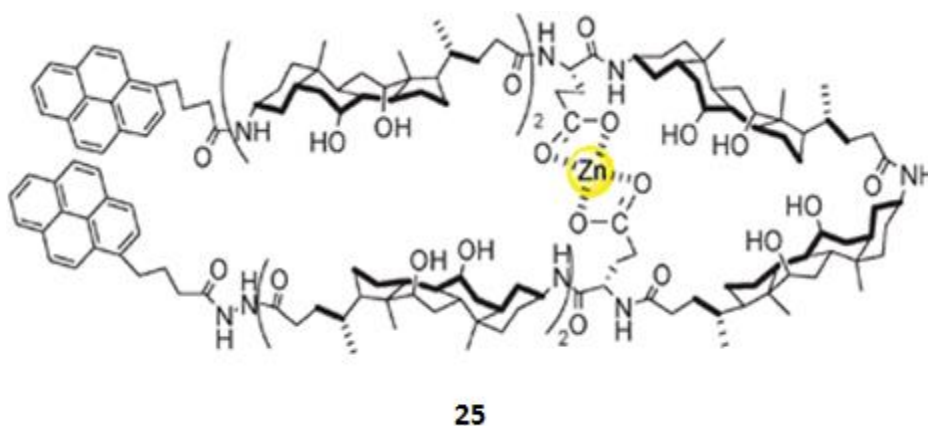
Sitoessaan hopeatriplaattia molekyylin **23** koordinoituminen metalli-ionin ympärille saa aikaan tarkasti määrätyn helikaalisen rakenteen jopa liuottimissa, jotka eivät edesauta laskostumista, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraanissa. Tämä tarkoittaa sitä, että laskostuminen on kokonaan seurausta metallikoordinaatiosta. Laskostumista tutkittiin ^1H NMR-mittauksilla. Lisättäessä hopeatriplaattia molekyyliä **23** sisältävään liuokseen nähtiin aromaattisten resonanssisignaalien suuria siirtymiä yläkentälle, mitkä viittaavat laskostumisen seurauksena syntyvään aromaattisten renkaiden π -pinoutumiseen. UV/Vis-titrausten perusteella määritettiin Ag^+ -ionin sitoutumisvakion K_a arvoksi THF:ssä $2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$.

Zhao ja Zong osoittivat, että koolihaposta on mahdollista valmistaa funktionaalisia foldameereja.³³ Laskostumisen aikana tapahtuva konformaation muutos toimii impulssina oligokolaattien käyttämiseksi metalli-ioni sensoreina. Oligokolaattifoldameeriketjun **24** päät funktionalisoitiin fluoresoivilla dansyyliryhmillä, jotta oli mahdollista tutkia fluoresenssimittauksilla oligomeerin kykyä sitoa Hg^{2+} -ioneja heksaani-etyyliasetatti (2:1) -seoksessa. (Kuva 24) Foldameerin havaittiin olevan hyvin selektiivinen elohopean sitomiselle ja sitoutumisvakioksi K_a elohopeaioneille määritettiin fluoresenssititrauksilla $>10^7 \text{ M}^{-1}$.³⁴



Kuva 24. Koolihappofoldameerin **24** rakenne. Adapted with permission from Y. Zhao and Z. Zhong, Detection of Hg^{2+} in aqueous solutions with a foldamer-based fluorescent sensor modulated by surfactant micelles, *Org. Lett.* **2006**, 8(21), 4715-4717.

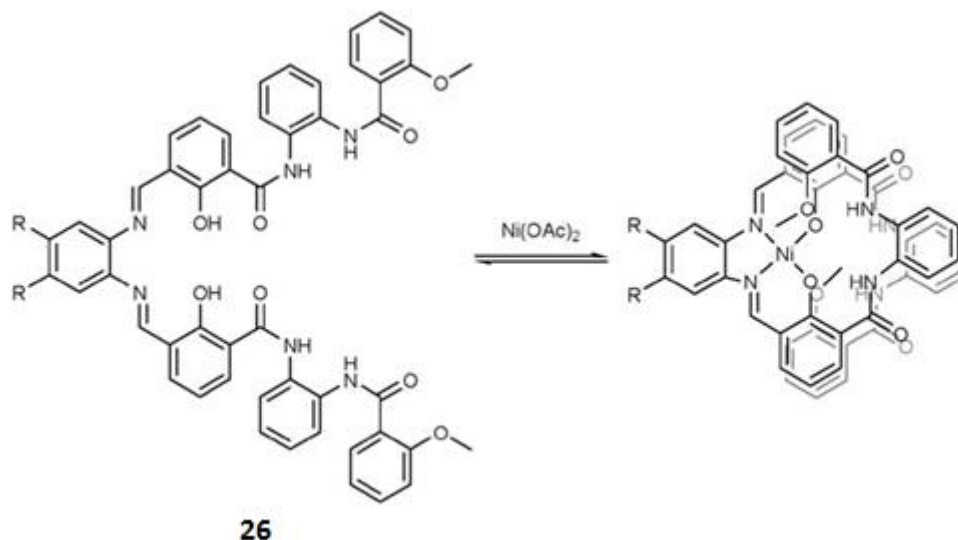
Koolihappoa käytettiin myös hybridifoldameerin **25** rakenneosana (Kuva 25).³⁵ Foldameeri **25** kykenee Zn^{2+} :n fluoresenttiseen havaitsemiseen ja se koostuu kuudesta kolaattiyksiköstä ja kahdesta glutamiinihaposta, jotka ovat funktionalisoitu kahdella pyrenyyliryhmällä ketjujen päissä. Foldameerin suunnittelussa pyrittiin saamaan pyrenyylipäät mahdollisimman lähelle toisiaan ja ne kiinnitettiin koolihappoketjuun kohtalaisen joustavilla välisosilla, jotta eksimeerin muodostuminen olisi mahdollisimman helppoa. Laskostuminen saa glutamiinihapon karboksylaattiosat osoittamaan sisäänpäin, jolloin ne pystyvät kelatoimaan divalentteja metalli-ioneja. Selkeimmin pyreenieksimeerin vahvistunut emissio havaittiin Zn^{2+} -ionin läsnä ollessa. Foldameerin **25** laskostumisen havaittiin olevan äärimmäisen herkkä liuotinvalinnan suhteen. Tutkittaessa yhdisteen **25** laskostumista fluoresenssimittauksilla metanolin ja etyyliasetaatin seoksessa havaittiin eksimeeri/monomeeri-suhteen laskevan huomattavasti, kun metanolin määrää liuoksessa kasvatettiin. (F_{472}/F_{377}) 4-8 % MeOH ~ 0,7 ja >14% MeOH ~ 0,3). Tämä muutos vastaa siirtymää kompaktin laskostuneen muodon ja laskostumattoman foldameerin välillä. Laskostuminen oli parasta poolittomissa liuottimissa, siten, että liuoksessa oli mukana pieni määrä polaarista liuotinta.



Kuva 25. Oligokolaatin **25** kompleksi Zn^{2+} -ionin kanssa. Adapted from Ref.³⁰ with permission from The Royal Society of Chemistry.

Fox ryhmiseen syntetisoivat yksiketjuisen metalleja sitovan foldameerin **26**, joka laskostuu helikaaliseksi rakenteeksi kompleksoitumisen seurauksena (Kuva 26).³⁶ Foldameerin rakenne perustuu saleeni- ja salofeeniligandijohdannaisiin ja se laskostuu tarkasti määrättyyn helikaaliseen konformaatioon sitoessaan Ni^{2+} - tai Cu^{2+} -kationeja. Foldameerin helikaalinen rakenne määritettiin 1H NMR-spektroskopian ja röntgenkristallografian avulla. Tutkimuksissa havaittiin, että metallin sitominen on määräävä tekijä heliksirakenteen

muodostumisessa, sillä esimerkiksi kompleksoitumattoman ligandin havaittiin NMR-mittauksissa sisältävän useita eri konformeereja.



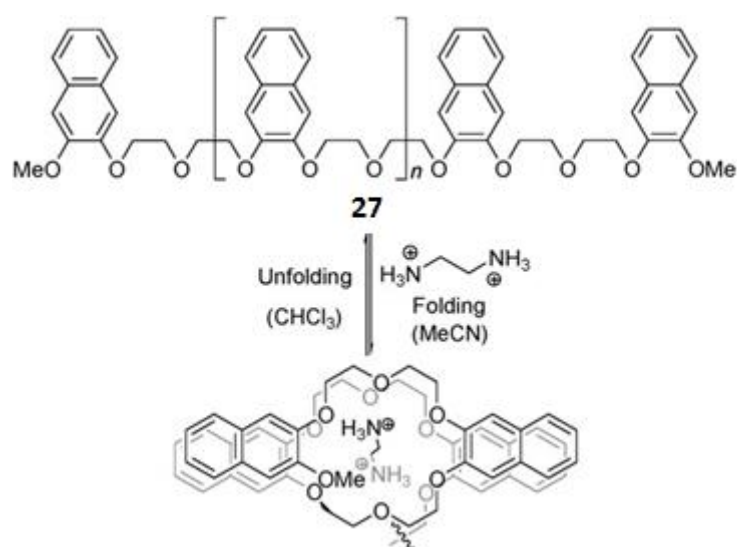
Kuva 26. Foldameeri **26** ja sen laskostunut muoto nikkelin sitoutuessa. Adapted from Ref.³⁰ with permission from The Royal Society of Chemistry.

Foldameerin **26** havaittiin myös pystyvän uudelleenjärjestäytymään. Kiteytymisen aikana havaittiin seos raseemisia oligomeereja ja rasemisaatio havaittiin 5 °C:n lämpötilassa.³⁶ Sähkökemiallisilla tutkimuksilla havaittiin uudelleenjärjestyminen, kun metallofoldameerin **26** Cu²⁺-keskusta pelkistettiin. On todennäköistä, että ligandin sitoutuminen riippuu metallikeskuksen koordinaatiosta. Foldameeri **26** sitoutuu Cu²⁺-metallikeskukseen, jonka koordinaatio on neliöpohjainen pyramidi, mutta mikäli keskus pelkistetään Cu⁺-keskukseksi, helikaalinen rakenne häiriintyy ja tapahtuu rakenteellinen uudelleenjärjestyminen.

3.2 Ammonium-ioneja sitovat foldameerit

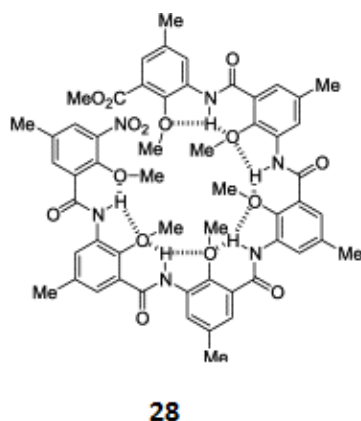
Chen suunnitteli ja syntetisoi naftaleenista ja etyleeniglykoleista koostuvan laskostuvan reseptorin **27** ammoniumionille (Kuva 27).³⁷ Polaarisisä liuottimissa solvofobiset vuorovaikutukset saavat aikaan aromaattisten sivuketjujen π -pinoutumisen. Laskostumisen seurauksena foldameeri **27** muodostaa helikaalisen onkalon, jossa glykoliryhmät suuntautuvat samoin kuin 18-kruunu-6-eetterissä. Näin ollen muodostuva onkalo on hyvin elektronirikas ja soveltuu hyvin sitomaan positiivisesti varattuja molekyylejä, kuten

alkyyl ammoniumkationeja. Foldameerin **27** kykyä sitoa kationeja tutkittiin UV/Vis-spektroskopiolla kloroformin ja asetonitriilin seoksessa. Mittauksissa havaittiin hypokromisia siirtymiä, jotka ovat seurausta laskostumisen aikaansaamista aromaattisista π - π -vuorovaikutuksista. Foldameerin **27** kationisitoutumisen aikaansaamaa konformaatiota tutkittiin myös ^1H NMR-spektroskopiolla. Mittauksissa havaittiin glykolimetyleeniprotonien siirtyminen yläkentälle ammonium- ja etaani-1,2-diaminiumkationien sitoutumisen seurauksena. Ammoniumkationien ja foldameerin **27** välisen sitoutumisvakion määritettiin olevan $K_a = 10^3\text{--}10^4 \text{ M}^{-1}$ kloroformi-asetonitriiliseoksessa.



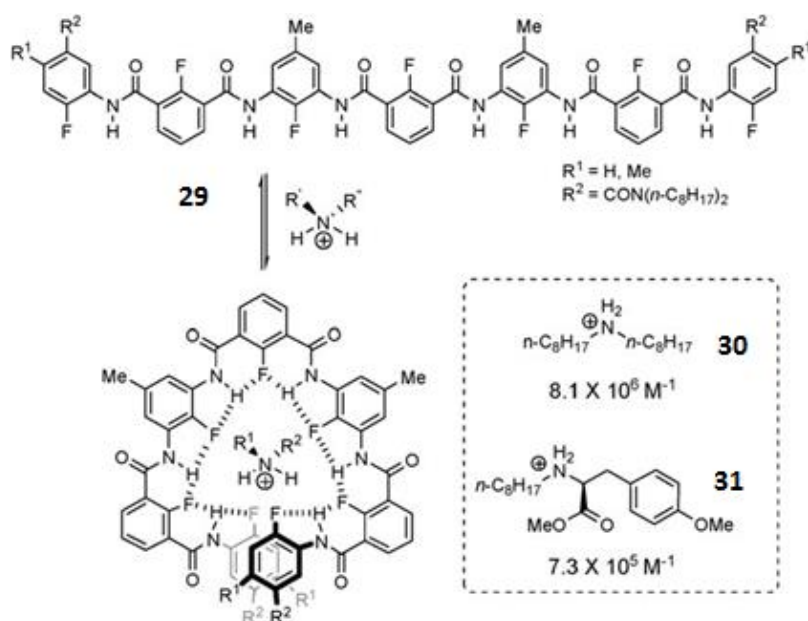
Kuva 27. Ammoniumkationeja sitova foldameeri **27** ja sen laskostunut rakenne ammoniumionin sitoutuessa. Adapted from Ref.³⁰ with permission from The Royal Society of Chemistry.

Antraniiliamidipohjaisten foldameerien laskostuminen heliksiksi perustuu kolmen atomin välille muodostuviin vetysidoksiin.³⁸ Foldameerin **28** tasomainen rakenne ja 0,86 Å halkaisijaltaan oleva onkalo tarjoavat ihanteellisen ympäristön primääristen ja sekundääristen alkyyl ammoniumkationien sitoutumiselle (Kuva 28). Foldameerien synteesi on modulaarinen ja onkalon metoksiryhmiä on mahdollista vaihtaa ja muokata vaikuttamatta foldameerin pääketjun konformaatioon.



Kuva 28. Foldameerin **28** vetysidosten avulla laskostunut muoto. Adapted from Ref. ³⁸ with permission from Elsevier Ltd.

Foldameerin **28** onkalon metoksiryhmien korvaaminen fluorilla tuotti foldameerin **29**, joka laskostuu kolmen atomin välisten F...H-N vetysidosten seurauksena (Kuva 29).³⁹ Foldameerin **29** havaittiin muodostavan 1:1 kompleksin alkyyliammoniumionin **30** kanssa kloroformissa sitoutumisvakiolla $K_a = 8 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$. Yhdisteen **28** kiraalisiin ominaisuuksiin voidaan vaikuttaa valitsemalla vieraaksi kiraalinen ammoniumkationi. Esimerkiksi kiraalinen L-tyrosiinista johdettu ammoniumioni **31** sitoutuu kloroformissa foldameerin **29** kanssa sitoutumisvakion K_a arvolla $7 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$.

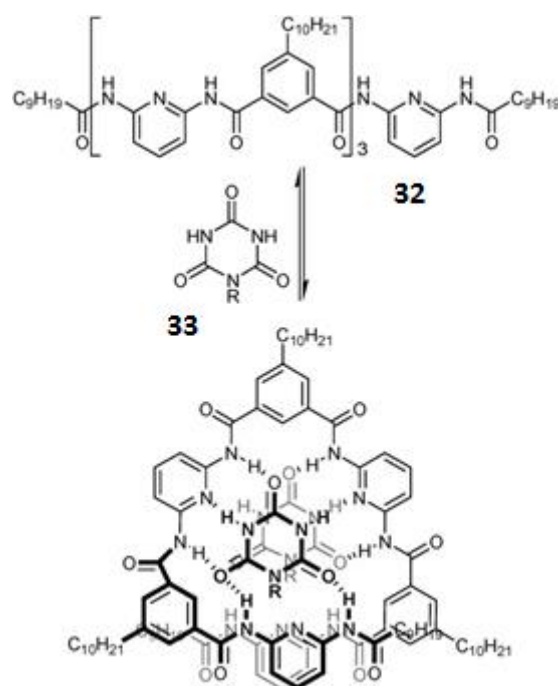


Kuva 29. Foldameeri **29** sekä ammoniumkationit **30** ja **31**, joita se kykenee sitomaan. Adapted from Ref.³⁰ with permission from The Royal Society of Chemistry.

4 NEUTRAALEJA VIERAITA SITOVA FOLDAMEERIT

4.1 Polaarisia molekyyliä sitovat foldameerit

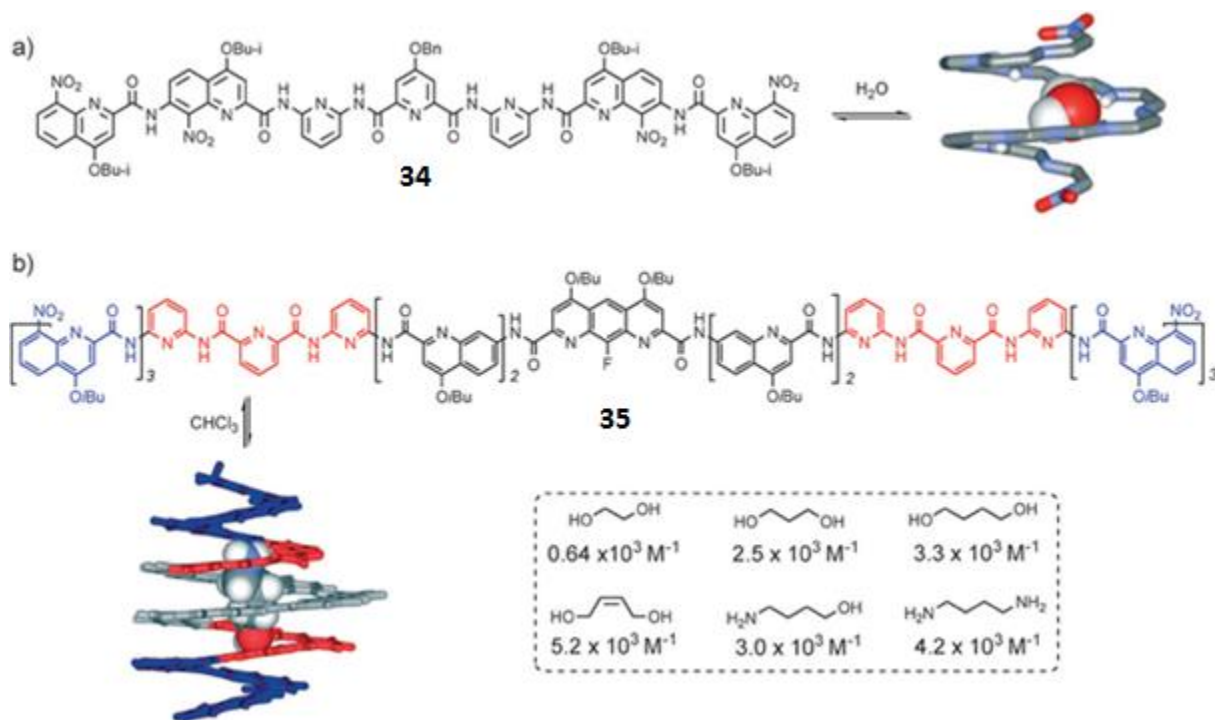
Suunniteltaessa neutraaleja molekyyliä sitovia yhdisteitä on tärkeää suunnitella ne siten, että vierasmolekyyllillä ja sitä sitovalla isäntämolekyyllillä on sopivassa suhteessa vetysidoksen luovuttajia (D) ja vastaanottajia (A). Lehn ryhmiseen esitteli lineaarisen oligoisoftalamidin **32**, joka koostuu neljästä luovuttaja-vastaanottaja-luovuttaja (DAD) osasta (Kuva 30).⁴⁰ Nämä DAD-yksiköt voivat sitoa varaukseltaan neutraalia syanoureahappoa **33**, jonka vetysidoksiin osallistuvat ryhmät ovat järjestyneet $2 \times \text{ADA}$ järjestykseen. Syanoureahapon sitoutumisen seurauksena molekyylin **32** konformaatio muuttuu ja se laskostuu heliksiksi. Lisättäessä syanoureahappoa **33** foldameeria **32** sisältävään kloroformiliuokseen havaitaan ^1H NMR-spektrissä resonanssihiikkien terävöitymistä, joka on seurausta yhdisteen useiden mahdollisten konformaatioisomeerien muuttumisesta spesifiksi laskostuneeksi konformaatioksi. Kompleksin isäntä-vierasluonne pystyttiin todistamaan ^1H - ^1H NOE-mittauksilla. Amidin protonien ja onkalon sisäisten CH-ryhmien väliset NOE-ristipiikit osoittivat selvästi, että laskostumisen aikana foldameeri **32** laskostuu helikaaliseksi rakenteeksi sitoessaan syanoureahappoa. Vierasmolekyylin puuttuessa molekyylin **32** spektrissä havaittiin useita ristipiikkejä amidiprotonien ja foldameerirungon sekä onkalon aryyliiryhmien protonien välillä, mitkä ovat seurausta useammasta samalla energiatasolla olevasta rotameerista. Solvofobiset ja pinoutumisvuorovaikutukset, jotka stabilisoivat foldameerin rakennetta, korostuivat vierasmolekyylin sitoutuessa. Tämä johtuu vetysitoutumisesta foldameerirungon NH-ryhmien ja vierasmolekyylin karbonyyliiryhmien sekä rungon pyridiinityppien ja vierasmolekyylin NH-ryhmien välillä.



Kuva 30. Syanourea-happo **33** ja sen isäntämolekyylinä toimiva oligoisoftalamidifoldameeri

32. Adapted from Ref.³⁰ with permission from The Royal Society of Chemistry.

Huc yhteistyökumppaneineen valmisti 2,6-diaminopyridiini- ja 2,6-pyridiini-karboksyylihappo- ja kinoliiniyksiköistä koostuvan foldameerin **34** (Kuva 31a).⁴¹ Oligoamidiketjun **34** keskiosan diaminopyridiini- ja pyridiini-karbonyyliosat saavat oligomeerin laskostumaan helikaaliseksi rakenteeksi niin liuostilassa kuin kiinteässä tilassa. Oligomeerin laskostumisen seurauksena muodostuva onkalo sisältää kolme pyridiiniyksikköä, jotka pystyvät muodostamaan vetysidoksen kohti onkalon keskustaa. Onkalo on tarpeeksi polaarinen, jotta se voi sitoa pieniä poolisia liuotinmolekyylejä, kuten vettä ja metanolia. Oligomeeriketjun molemmissa päissä olevan kahden kinoliiniosan seurauksena foldameerin onkalo on melko isokokoinen ja foldameerin **34** on mahdollista kapseloida vierasmolekyylit hieman kuorittua omenankuorta muistuttavan rakenteensa sisään.



Kuva 31. a) Foldameerin **34** rakenne ja kiderakenne veden sitoutuessa foldameerin onkaloon. b) Hybridioligoamidi **35** ja sen kiderakenne 4-amino-1-butanolin kanssa sekä foldameerin **35** ja orgaanisten dioli-, aminoalkoholi- ja diaminiwieraiden välisiä assosiaatiovakiota. Adapted from

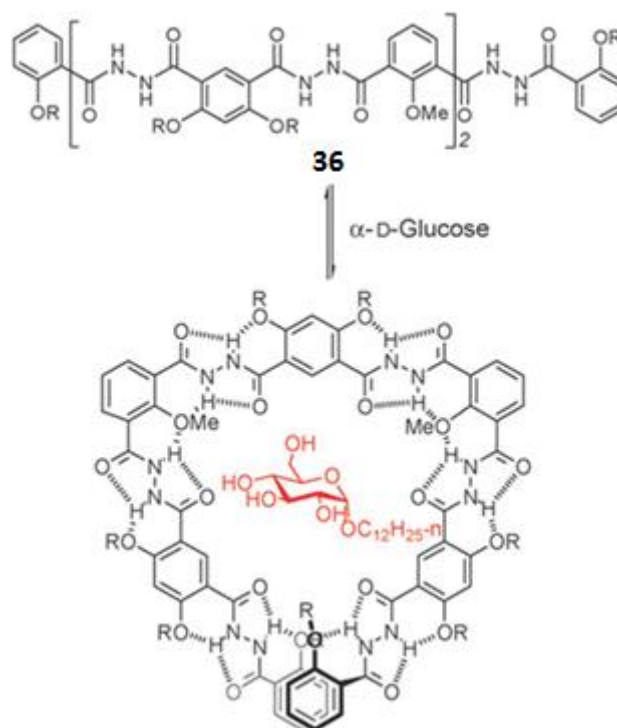
Ref.³⁰ with permission from The Royal Society of Chemistry.

Foldameerin **34** todettiin sitovan vettä niin tehokkaasti, että se pystyttiin havaitsemaan sekä liuostilassa että kiinteässä tilassa kiderakenteesta (Kuva 31a). Kiderakenne osoitti, että foldameeri sitoo vesimolekyylin kokonaan ketjun sisään. Vierasmolekyylin sitoutumisesta aiheutuneen amidiprotonien ¹H NMR-signaalien siirtymien perusteella veden sitoutumisvakion arvioitiin olevan 150 M^{-1} (CDCl₃, huoneenlämpö).

Huc ryhmiseen julkaisi myös hybridisen aryyliligoamidifoldameerin **35** rakenteen (Kuva 31b).⁴² Foldameeri koostuu viidestä monomeerista, jotka kaikki ovat osoittaneet aiemmissä tutkimuksissa taipumusta laskostumiseen. Kaikki monomeerit, jotka koostuvat yhdestä aromaattisesta renkaasta tai kahden tai kolmen renkaan fuusioituneista rakenteista vaikuttavat onkalon muotoon ja kokoon. Hucin tutkimus osoittaa, että foldameerin onkalon kokoa voidaan muokata hyvinkin elegantilla tavalla valitsemalla sopivia monomeereja oligomeeriketjun rakenneosiksi. Foldameerin **35** todettiin sitovan rakenteeseensa useita erilaisia polaarisia vierasmolekyylejä. Näiden molekyylien assosiaatiovakioiden arvot vaihtelivat välillä $0,64\text{--}5,2 \times 10^3$ (Kuva 31 b).

4.2 Sakkarideja sitovat foldameerit

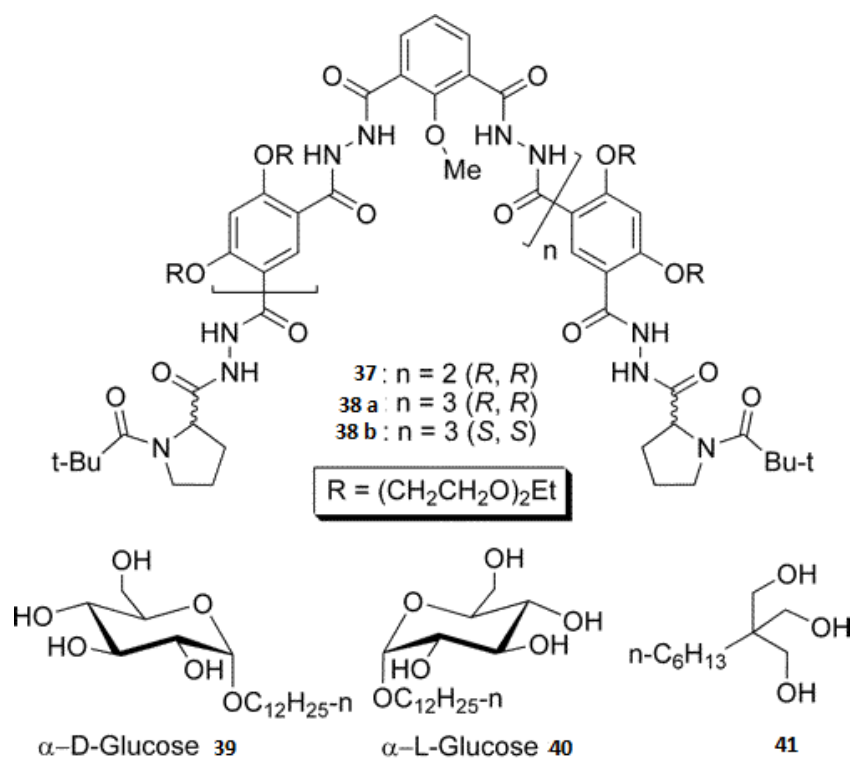
Li ryhmineen julkaisi synteettisesti valmistetun oligohydratsidipohjaisen foldameerin **36**, joka kykenee sitomaan sakkarideja (Kuva 32).⁴³ Foldameerin hydratsidiosien väliset vetysidokset saavat molekyylin laskostumaan helikaaliseen konformaatioon, jolloin muodostuu polaarinen, hydrofiilinen onkalo. Laskennallisten mallien perusteella amidien karbonyylisosat osoittavat kohti onkalon keskustaa. ¹H-¹H NOESY-tutkimuksissa havaittiin, että laskostuminen helikaaliseksi rakenteeksi kloroformissa ja siitä seuraavat CD-signaalit havaitaan vain, kun sakkaridia lisätään foldameeria **36** sisältävään liuokseen. Proottisten liuottimien käytön havaittiin heikentävän signaalien intensiteettejä tai saavan ne jopa katoamaan kokonaan. Tämä vahvistaa sen että sakkaridien sitoutuminen ja siitä seuraava oleva laskostuminen johtuu vetysidoksista. Oligomeeriketjun pituudella on mahdollista vaikuttaa siihen, kuinka voimakkaasti foldameeri sitoo vierasmolekyylin. Esimerkiksi tridekameerin havaittiin sitovan β-maltoosia sitoutumisvakion K_a arvolla $7 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ kloroformissa. Näin korkea sitoutumisvakion arvo selittyy foldameerin **36** onkalon sisäpuolen usealla vetysidoksen vastaanottajalla. Heliksin keskustan suuntaan suuntautuneet karbonyyliryhmät mahdollistavat myös muiden kuin sakkaridien, esimerkiksi alkyylitriolin, sitoutumisen heliksiin.



Kuva 32. Sakkarideja sitova foldameeri **36** ja sen kompleksi glukoosin kanssa. Adapted from Ref.³⁰

with permission from The Royal Society of Chemistry.

Foldameeria **36** muokattiin kiraaliseksi lisäämällä *R/S*-proliiniyksiköitä oligomeeriketjun päihin, jolloin ketjun päihin muodostui ikään kuin kiraaliset kahvat (Kuva 33).⁴⁴ Tämän seurauksena foldameerin vieraan sitomiskykyä oli mahdollista tutkia analysoimalla sen CD-spektriä. Lisäksi proliiniyksiköiden lisääminen lisää foldameeriin yhden vetysidoksen muodostumisen mahdollistavan karbonyyliryhmän. Fluoresenssititrauksilla ryhmä pystyi määrittämään sitoutumisvakiota erimittaisten foldameerien **37**, **38a** ja **38b** ja L- ja D-glukoosijohdannaisten kompleksien välille. Sitoutumisvakiot vaihtelivat välillä $K_a = 10^2$ – 10^5 M⁻¹ riippuen siitä, kuinka pitkää oligomeeriketjua käytettiin (taulukko 2).



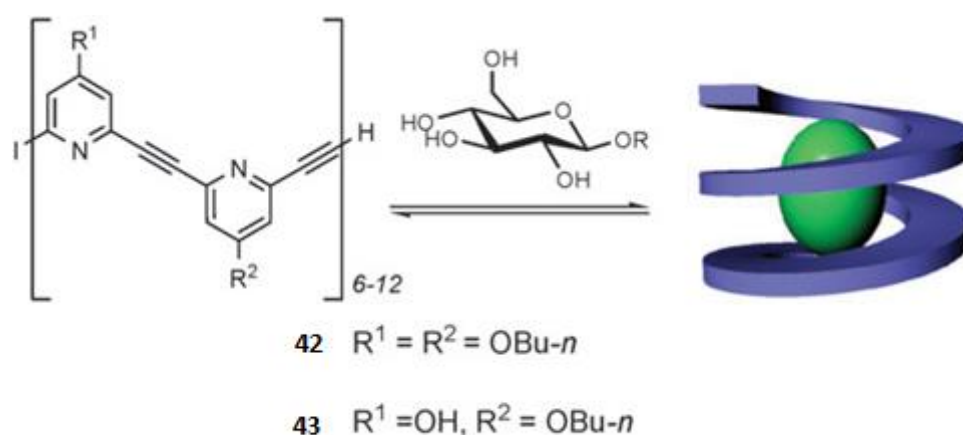
Kuva 33. Fluoresenssimittauksissa käytetyt foldameerit **37**, **38a** ja **38b** ja glukoosit **39** ja **40** ja vertailunäytteenä käytetty akiraalinen trioli **41**. Adapted with permission from C. Li, G. Wang, H. Yi, X. Jiang, Z. Li and R. Wang, Diastereomeric recognition of chiral foldamer receptors for chiral glucoses, *Org. Lett.* **2007**, 9(9), 1797-1800. Copyright 2017 American Chemical Society.

Taulukko 2. Fluoresenssititrauksella määritetyt foldameerien **37**, **38a** ja **38b** ja yhdisteiden **39-41** väliset assosiaatiovakiot.⁴⁴

Kompleksi	K_a (M ⁻¹)	Kompleksi	K_a (M ⁻¹)
37-39	$1,8 \times 10^3$	38a-41	$1,1 \times 10^2$
37-40	$2,6 \times 10^5$	38b-39	$1,3 \times 10^4$
37-41	$5,0 \times 10^2$	38b-40	$3,1 \times 10^2$
38a-39	$3,0 \times 10^2$	38b-41	$1,3 \times 10^2$
38a-40	$1,2 \times 10^4$		

Inouye ryhmineen kehitti pyridiini-etynyleenifoldameerin **42**, joka sitoutuu heksooseihin esimerkiksi β -glukosideihin (Kuva 34).⁴⁵ Sitotuminen saa aikaan oligomeeriketjun konformaation muuttumisen satunnaisesta suorasta ketjusta järjestyneeksi laskostuneeksi rakenteeksi. Poolisessa vesi-etanoliliuoksessa oligomeeri **42** pysyy laskostuneena ja se voi toimia reseptorimolekyylinä heksooseille. Esimerkiksi β -D-glukoosille määritettiin sitoutumisvakioksi CD-mittauksilla dikloorimetaanissa $K_a = 1,2 \pm 0,4 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$. Sama ryhmä tutki myös pH:n vaikutusta laskostumiseen ja havaittiin, että protonoimalla pyridiiniketjua hapoilla saadaan aikaan pH:n muutoksille herkkä laskostuminen.

Pyridiini-etynyleenifoldameerien vesiliukoisuutta parannettiin lisäämällä oligomeeriketjuun hydrofiilisiä etyleeniglykoliketjuja.^{46,47} UV/Vis-, ^1H NMR- ja CD-spektroskopiset mittaukset osoittivat, että vesiliukoiset foldameerit laskostuvat stabiileiksi helikaalisiksi rakenteiksi happamissa liuoksissa. Laskostumisen seurauksena muodostuu onkalo, joka kykenee sitomaan sakkarideja. Mielenkiintoisen näistä foldameereista tekee niiden kyky muuttaa muotoaan oikea- ja vasenkätisen heliksin välillä riippuen sitoutuvan D-glukoosin mutarotaatiosta. Pyridiini-etynyleeniketjun ulottuvuutta laajennettiin edelleen ko-oligomeeriksi 4-pyridoni- ja 4-alkoksi-pyridiinien avulla.⁴⁷ Foldameerin **43** rakenteessa pyridoni- ja pyridiinirenkaat kytkettiin toisiinsa 2- ja 6-asetasta etynyleenisidoksella (Kuva 34). Ilman vierasmolekyylin läsnäoloa foldameeri **43** dimerisoituu kloroformissa itsensä kanssa. Dimeerirakenne kuitenkin dissosioituu yksittäiseksi kiraaliseksi heliksirakenteeksi vierasmolekyylin läsnä ollessa. Oligomeerin sitoessa oktyyli- β -D-glukopyranosidia assosiaatiovakioksi K_a saatiin 10^3 M^{-1} ja CD-spektrissä havaittiin laskostumiselle tyypillisiä muutoksia.

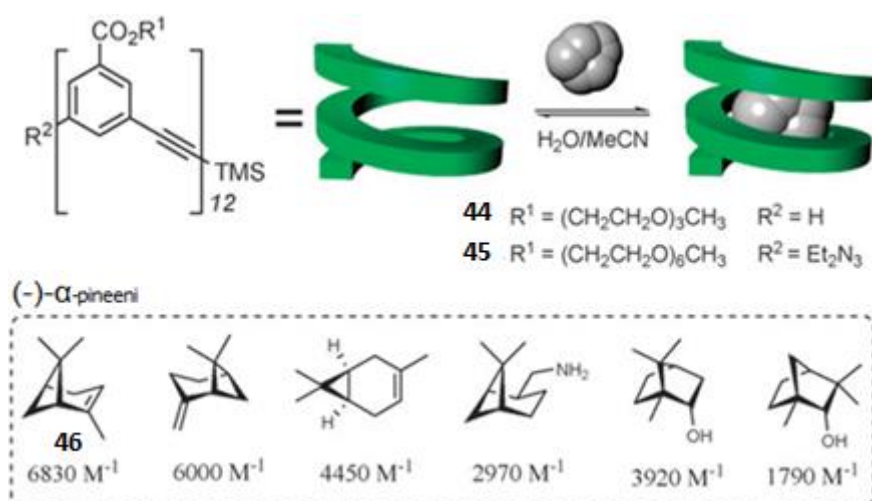


Kuva 34. Sakkarideja sitovien pyridiini-etynyleenifoldameerien **42** ja **43** rakenne. Adapted from Ref.³⁰ with permission from The Royal Society of Chemistry.

4.3 Poolittomia molekyyilejä sitovat foldameerit

Moore ryhmään valmistettiin onnistuneesti solvofobisten vuorovaikutusten seurauksena laskostuvia foldameereja *m*-fenyleeni-etynyleeniyksiköistä (Kuva 35).⁴⁸ Foldameerien satunnainen konformaatio muuttuu asetonitriilissä tehokkaasti kompaktiksi jousimaiseksi ja helikaaliseksi rakenteeksi, jota stabiloi aromaattisten renkaiden välinen π -pinoutuminen. Laskostumisen aikana muodostuu putkimainen onkalo, johon sopivankokoiset, pienet hydrofobiset vieraat voivat sitoutua reversiibelisti 1:1 stoikiometrialla.

*m*PE-foldameerin **44** CD-spektrissä ei havaittu signaaleja sen akiralisuuden takia. Lisättäessä kiraalista monoterpeeniä **46** ((-)- α -pineeni) havaittiin voimakas CD-signaali, joka voimistui ja saavutti maksimitason lisättäessä ylimäärä enantiopuhdasta vierasta. (-)- α -Pineenin ja foldameerin **44** väliseksi assosiaatiovakioksi saatiin 6830 M^{-1} 40 % $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$ seoksessa (22 °C) (Kuva 35) ja arvo kasvoi lisättäessä veden osuutta seoksessa, mikä on tyypillistä solvofobisten vuorovaikutusten seurauksena tapahtuvalle sitoutumiselle. Foldameeri **44** muodostaa 1:1 komplekseja myös muiden monoterpeenien kanssa. Assosiaatiovakioiden arvot erilaisille monoterpeeneille ja foldameerille **44** ovat kertaluokkaa 10^3 M^{-1} (Kuva 35).

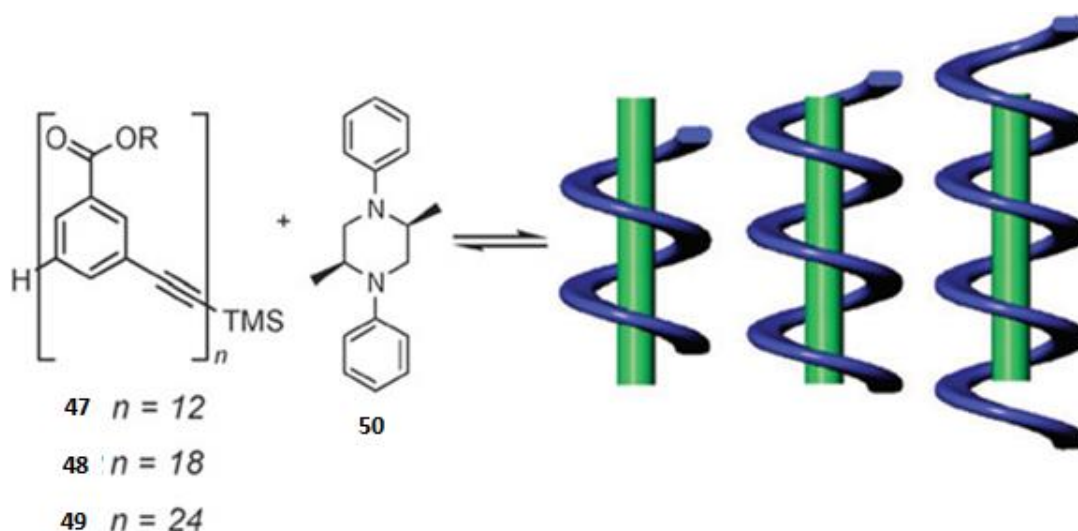


Kuva 35. Solvofobisten vuorovaikutusten seurauksena laskostuvat foldameerit **44** ja **45** ja foldameerin **46** ja terpeenien välisiä assosiaatiovakion (K_a) arvoja 40 % $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$ seoksessa (22 °C). Adapted from Ref.³⁰ with permission from The Royal Society of Chemistry.

Mooren ryhmä valmistetti myös vesiliukoisien foldameerin **45** lisäämällä foldameerin **44** runkoon hydrofiilisiä heksaetyleni-glykolisivuketjuja.⁴⁹ Dodekameerin **45** UV-spektreistä

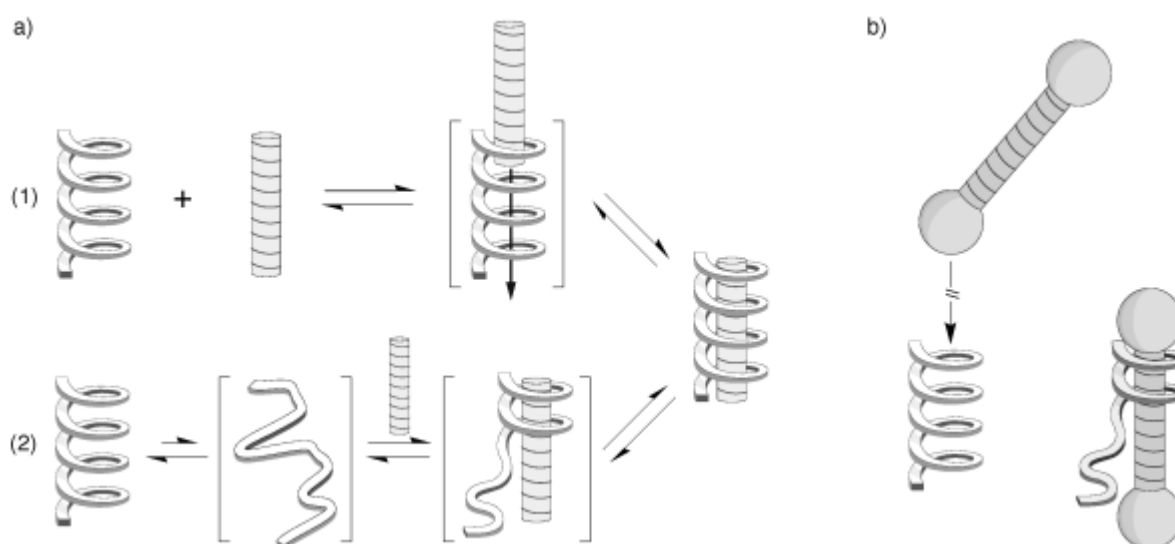
havaittiin vastaavanlaisia tyypillisiä liuottimesta riippuvia piirteitä kuten orgaanisiin liuottimiin liukenevalla foldameerilla **44**. Foldameerin **45** UV-spektrissä havaittiin suuri hypokrominen siirtymä lisääessä liuoksen vesipitoisuutta. Tämä on seurausta kromoforisen foldameerirungon aromaattisten renkaiden π -pinoutumisesta ja viittaa oligomeeriketjun helikaaliseen laskostumiseen. Kiraalisen (-)- α -pineenin ja foldameerin **45** väliseksi assosiaatiovakioksi määritettiin CD-spektroskopiolla 10^4 – 10^6 M⁻¹ riippuen siitä, paljonko vettä liuos sisälsi.

Moore tutki myös vastaavanlaisia pidempiketjuisia *m*PE-oligomeereja **47–49**, jotka pystyvät sitomaan sauvamaisia vierasmolekyylejä (Kuva 36).⁵⁰ Tutkimuksissa käytettiin vierasmolekyylinä piperatsiinipohjaista lineaarista molekyyliä **50** (Kuva 36). Molekyylin sitoutuminen erimittaisiin foldameereihin **47–49** sai aikaan vahvan Cotton-efektin. Sitoutumistutkimukset CD-spektroskopian avulla osoittivat myös, että oligomeeriketjun pituudella oli merkittävä vaikutus siihen, kuinka vahvasti vierasmolekyyli sitoutui foldameereihin. Assosiaatiovakioiden arvot kasvoivat lineaarisesti oligomeerien **47** ja **48** kohdalla, mutta saavuttivat sitten maksimitason. Lyhin foldameeri **47** sitoutui molekyylin **50** kanssa assosiaatiovakion (K_a) arvolla 5600 M⁻¹ (40 % H₂O-CH₃CN, 21 °C). Pisimmän foldameerin **49** assosiaatiovakion arvo oli noin 30 kertaa suurempi. Tulokset viittaavat siihen, että sitoutumisen affiniteetti riippuu molekyylien vuorovaikutukseen osallistuvien pintaalojen suuruudesta.



Kuva 36. Pitkäketjuiset *m*PE-foldameerit **47–49** ja lineaarinen piperatsiinijohdannainen **50**, jota käytettiin vierasmolekyylinä. Adapted from Ref.³⁰ with permission from The Royal Society of Chemistry.

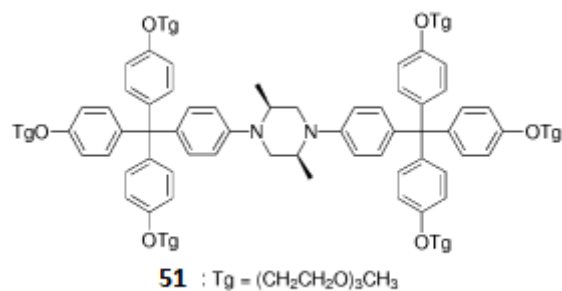
Tutkimuksissa pyrittiin ymmärtämään myös *m*PE-foldameerien mahdollisia laskostumismekanismeja.⁵¹ Pitkäketjuisten *m*PE-foldameerien voidaan hypoteettisesti ajatella sitoutuvan vierasmolekyylisiin kahdella erilaisella mekanismilla. Ensimmäisessä mekanismissa vierasmolekyylit ikään kuin punoutuu tai työntyy valmiiksi laskostuneen foldameerin rakenteeseen (Kuva 37(a1)). Toinen mahdollinen laskostumistapa on kokonaan tai osittain auenneen foldameerin laskostuminen vierasmolekyylin ympärille uudelleen järjestäytymisen seurauksena (Kuva 37(a2)). Laskostumismekanismien ymmärtämistä varten suunniteltiin sauvamaisesta vierasmolekyylisestä **50** johdettu hieman käsipainoja muistuttava vierasmolekyylit **51**, jonka päissä on hyvin suuret triaryylimetyyli-ryhmät (Kuva 38). Ligandin tarkoituksena oli estää foldameerin laskostuminen laskostumistavan 1 mukaisesti.



Kuva 37. *m*-PE-foldameerien kaksi ehdotettua laskostumistapaa. a) (1) Sauvamaisen vieraan työntyminen valmiiksi laskostuneen helikaalisen rakenteen sisään. a) (2) Osittain auenneen joustavan foldameerin kiertyminen sauvamaisen vieraan ympärille. b) Havainnekuva laskostumiseen käytetyn käsipainoja muistuttavan ligandin ja foldameerin kompleksoutumisesta. Adapted from Ref.⁵¹ with permission from WILEY-VCH Verlag GmbH.

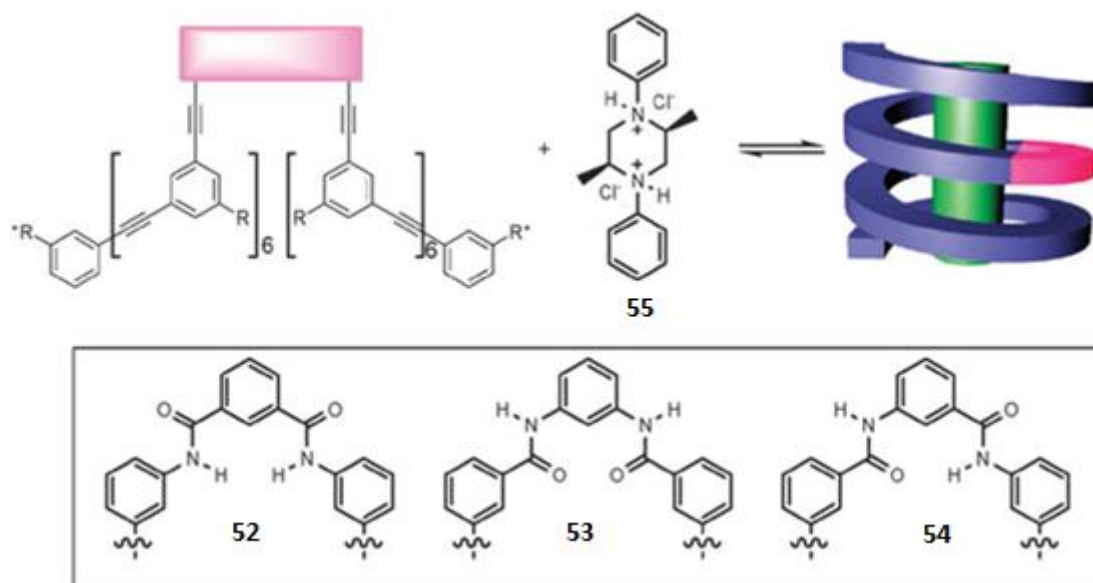
CD-mittauksissa havaittiin voimistuneita CD-signaaleja, kun *m*PE-foldameereja sisältävää liuosta sekoitettiin vierasmolekyylin **51** kanssa, mikä viittaa siihen että vierasmolekyylin suuret päät eivät estä foldameerin ja vieraan välistä vuorovaikutusta. CD-spektrien havaittiin olevan myös hyvin samanlaisia kuin foldameerien **47–49** ja vierasmolekyylin **50** 1:1 kompleksilla. Myös vieraiden **50** ja **51** vuorovaikutuksen kinetiikkaa tutkittiin *m*PE-foldameerien kanssa. Kineettisissä mittauksissa havaittiin, että sauvamainen vierasmolekyylit

50 sitoutuu nopeammin *m*-PE foldameerien kanssa kuin vierasmolekyyli **51**. Tämän voidaan olettaa johtuvan eri laskostumismekanismeista. Todennäköisesti lineaarinen vierasmolekyyli **50** sitoutuu mekanismin (1) mukaisesti, kun taas foldameerin sitoutuminen vieraaseen **51** on hitaampaa, sillä sitoutuminen tapahtuu todennäköisesti mekanismin (2) mukaisesti ja hitaampi sitoutumisaika johtuu foldameeriketjun uudelleenjärjestäytymisestä.



Kuva 38. Käsipainoja muistuttavan vierasmolekyylin **51** rakenne. Adapted from Ref.⁵¹ with permission from WILEY-VCH Verlag GmbH.

Goto ja Moore tutkivat myös, kuinka samanmittaisten ja saman konformaation omaavien *m*PE-oligomeerien sitoutumisominaisuuksiin voidaan vaikuttaa pienillä muutoksilla oligomeeriketjun jaksoissa.⁵² Esimerkiksi amidiryhmien lisääminen oligomeeriketjuun vaikuttaa sen laskostumisominaisuuksiin, koska vetysitoutumisen ominaisuudet muuttuvat. Tutkimuksia varten valmistettiin kolme erilaista oligomeeria **52-54** (Kuva 39). Protonoidun piperatsiumkationin **55** kanssa ainoastaan oligomeerin **52** tapauksessa havaittiin vetysitoutumisen aiheuttamia muutoksia CD-spektrissä. Oligomeerin **52** vetysidoksen luovuttajina toimivat amidi-NH ryhmät suuntautuvat onkalon sisään ja ovat näin ollen suosiollisessa asemassa vetysidoksen muodostumiselle. Sitoutumisvakion arvoksi foldameerin **52** ja vierasmolekyylin **55** välille saatiin $K_a = 10^3 \text{ M}^{-1}$.



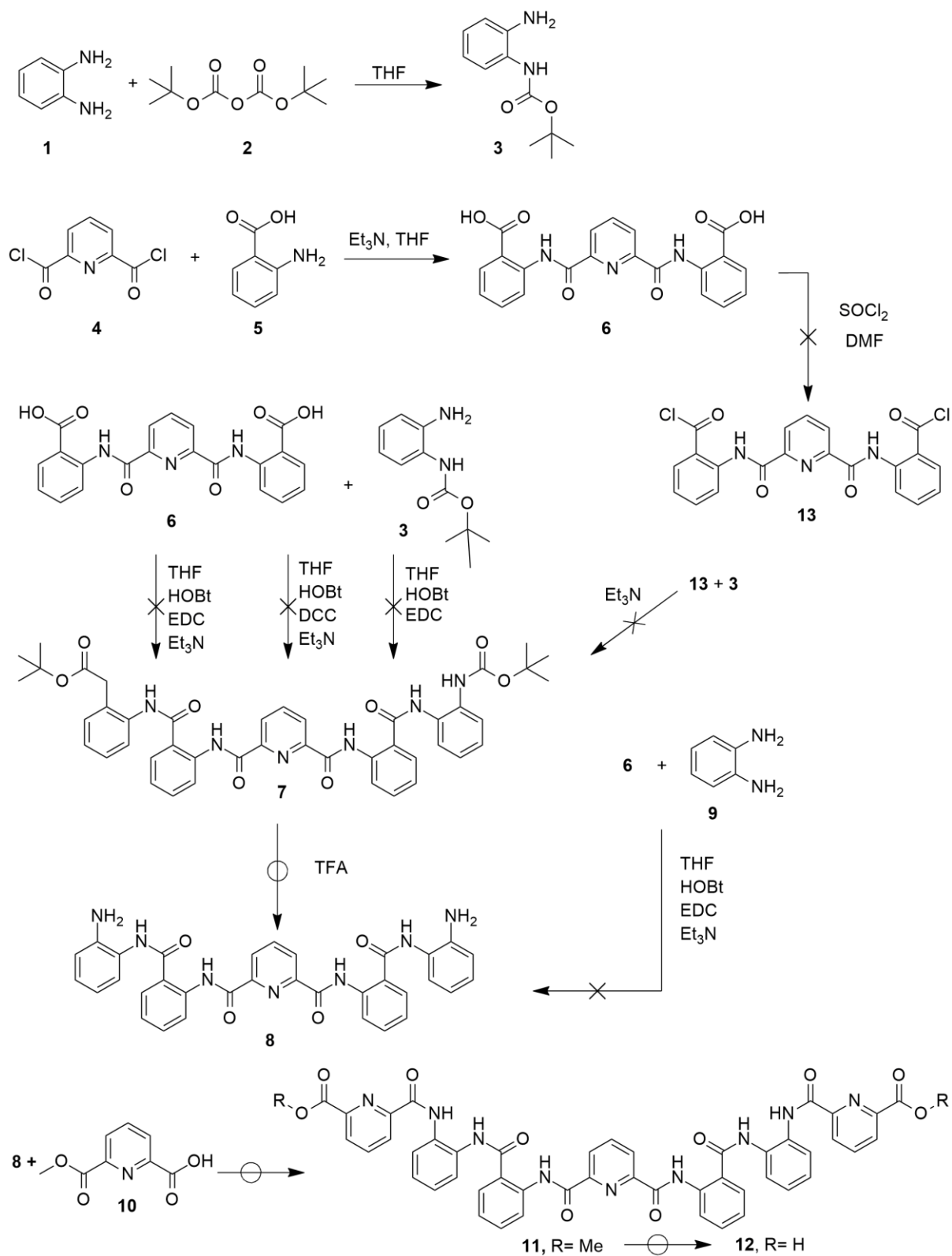
Kuva 39. Modifioidut *m*PE-foldameerit **52-54** ja vierasmolekyylinä toimiva protonoitu piperatsinium **55**. Adapted from Ref.³⁰ with permission from The Royal Society of Chemistry.

KOKEELLINEN OSUUS: PITKÄKETJUISEN ARYYLIAMIDIFOLDAMEERIN SYNTEESI

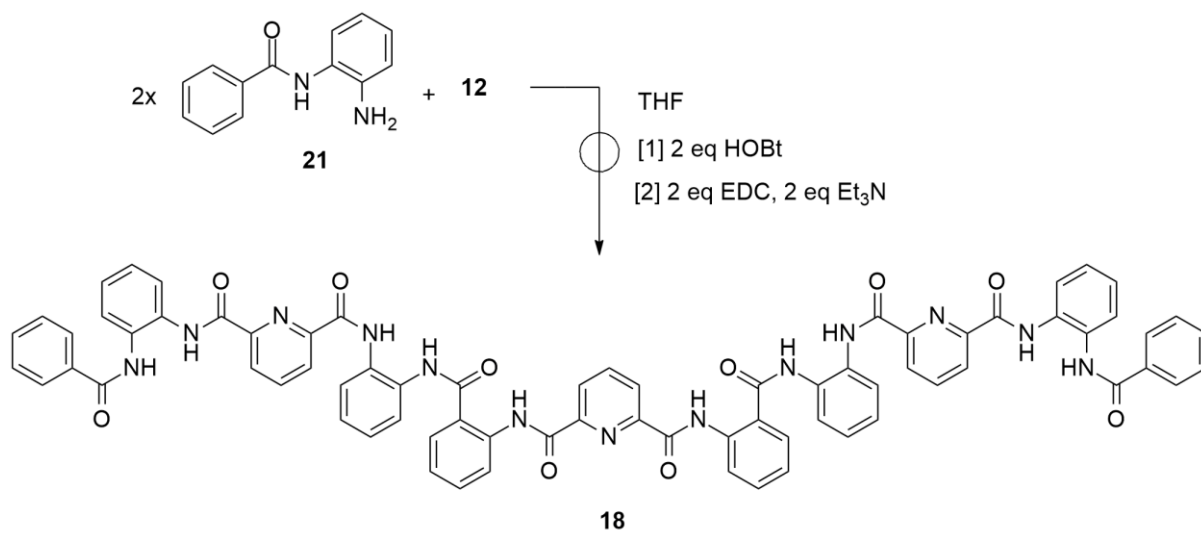
5 TYÖN TARKOITUS

Erikoistyön tarkoituksena oli syntetisoida pitkä, 11 aromaattista rengasta sisältävä aryylimidifoldameeri **18** (Kuva 41). Erikoistyö suoritettiin Professori Maija Nissisen tutkimusryhmässä Jyväskylän yliopiston Nanoscience Centerin synteasilaboratoriossa syksyn 2016 aikana. Erikoistyön ohjaamisesta vastasivat professori Maija Nissinen ja FT Kaisa Helttunen.

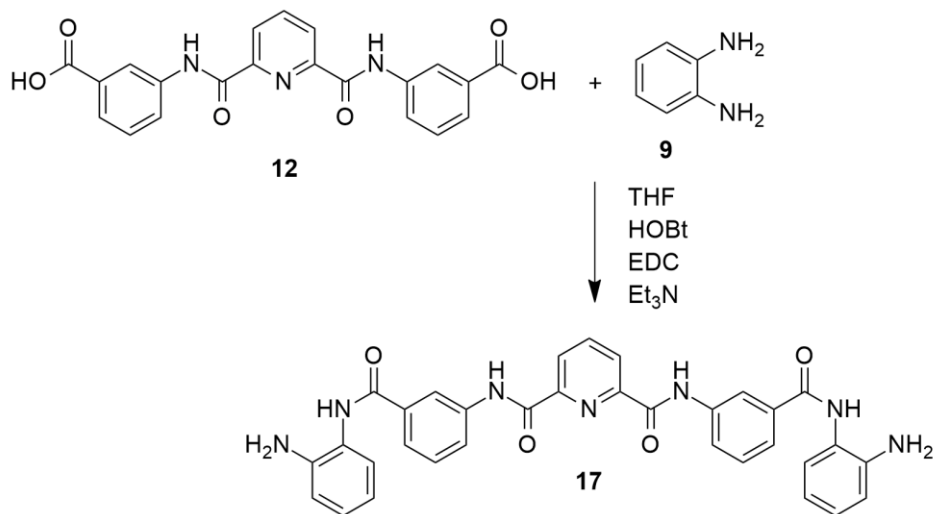
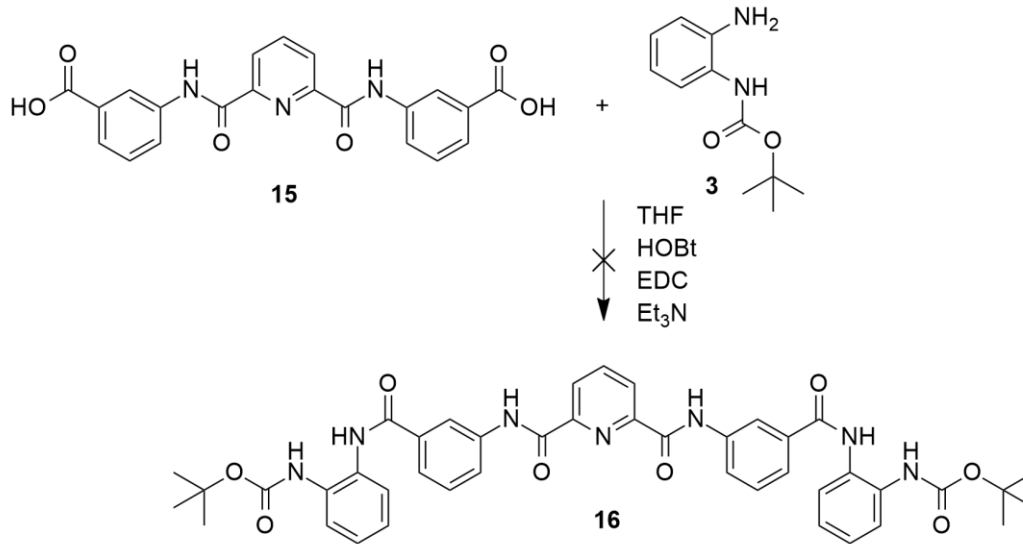
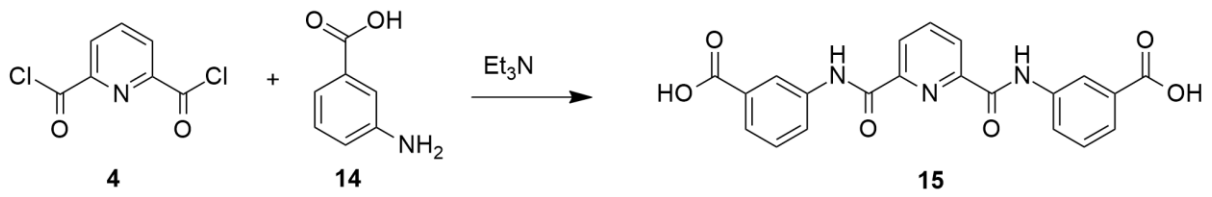
Erikoistyön alkupuolisko käytettiin tutkimalla ja kokeilemalla erilaisia valmistustapoja foldameerille **7** (Kuva 40). Pääpaino oli saada karboksyylihapon amidisynteesi toimimaan EDC/HOBt -kytkennällä valmistetuilla yhdisteillä. Lisäksi tutkittiin myös muita vaihtoehtoisia tapoja valmistaa foldameeri **7**, esimerkiksi happokloridireaktioita hyväksikäyttäen. EDC/HOBt -kytkentää yritettiin saada toimimaan myös vaihtamalla käytetty EDC-kytkentäreagenssi DCC-reagenssiksi. Lisäksi vaihdettiin käytetty EDC tuoreempaan, jotta voitiin varmistua, että reagenssi ei ole vanhentunut. Emäksen vaikutusta reaktion etenemiseen tutkittiin jättämällä se osasta reaktioista kokonaan pois. Näiden lisäksi testattiin reaktion toimivuutta testireaktioilla, joissa käytettiin yksinkertaisempia lähtöaineita. Koska välituotteen **7** valmistaminen osoittautui erittäin haasteelliseksi, päätettiin erikoistyön loppupuoli käyttää kokeilemalla lähtöaineena toimivan dihapon **6** muuttamista ortoisoomeerista metaisoomeeriksi reaktion etenemisen parantamiseksi (Kuva 42). Meta-dihapon avulla onnistuttiin lopulta valmistamaan välituote **17** (Kuva 42), josta olisi voitu jatkaa pidempiketjuisten foldameerien valmistamista, mutta projektiin varatun ajan puitteissa jatkoreaktioita ei ehditty suorittamaan. Projektin kokonaissynteesisuunnitelma on esitetty kuvissa 40 ja 41. Lisäksi kuvassa 42 on esitetty suunnitelma meta-dihappo pohjaisen foldameerin synteesille.



Kuva 40. Synteesisuunnitelma välituotteen **12** valmistamiseksi.



Kuva 41. 11 Aromaattista rengasta sisältävän tavoitemolekyylin **18** syntesi.

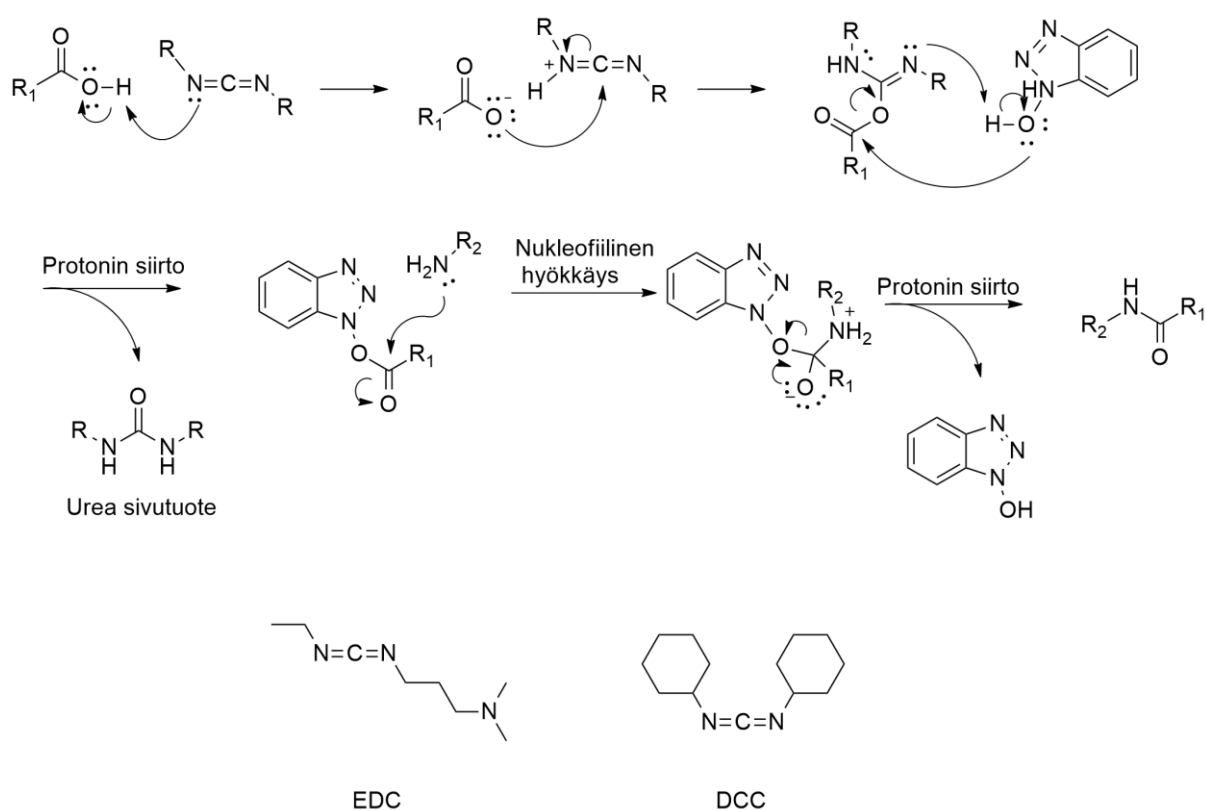


Kuva 42. Meta-dihappopohjaisten foldameerien **16** ja **17** valmistaminen.

6 REAKTIOMEKANISMIT

6.1 Amidin valmistus kytkentäreaktiolla

Karboksyylihaposta ja amiinista on mahdollista valmistaa amidi käyttäen aktivointireagenssina EDC:a ja katalyyttinä HOBt:a (Kuva 43).⁵³



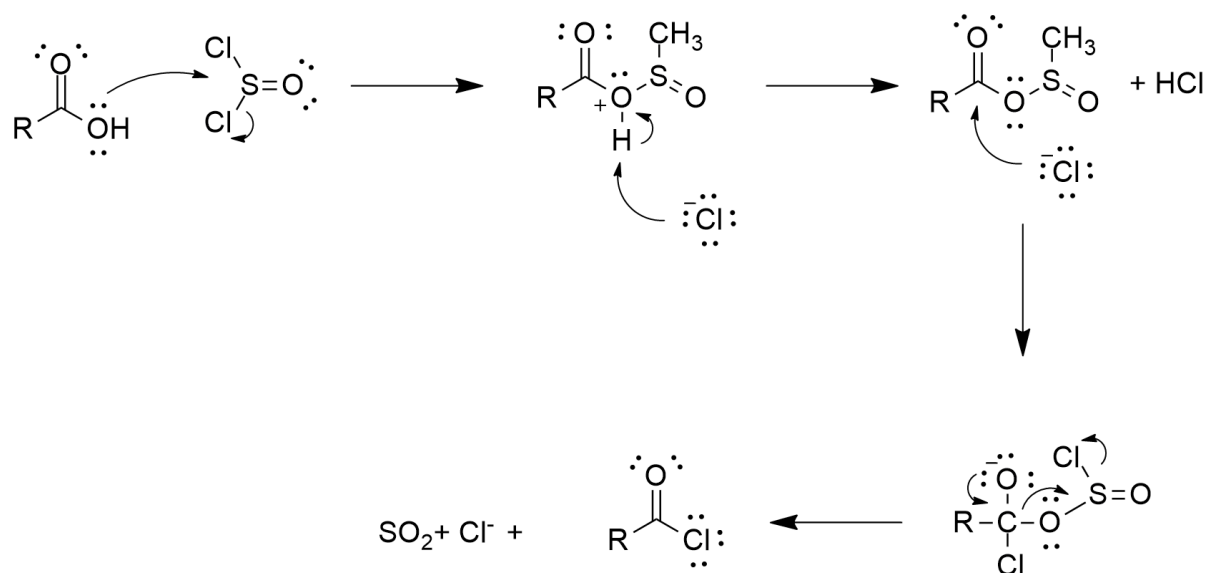
Kuva 43. Amidin muodostus kytkentäreaktiolla.

EDC toimii reaktiossa emäksenä ja sen pääasiallinen tarkoitus on aktivoida karboksyylihappo poistamalla siitä hydroksyyliyhän protoni. EDC:llä on myös tärkeä rooli reaktion seuraavassa vaiheessa, jossa edellisessä vaiheessa muodostunut karboksylaatti-ioni muodostaa esterin EDC:n kanssa nukleofiilisellä additiolla. HOBt sitoutuu muodostuneen esterin karbonyylihiileen nukleofiilisellä substituutioreaktiolla, jolloin sivutuotteena vapautuu urea-sivutuote. Viimeisenä amiiniryhmän sisältävä yhdiste reagoi karboksyylihapon ja HOBt:n esterin kanssa nukleofiilisellä substituutioreaktiolla, jolloin HOBt toimii lähtevänä ryhmänä ja muodostuu amidi.

Myös erikoistyössä tehty DCC/HOBt kytKentä toimii saman reaktiomekanismin mukaisesti. Kyseisessä reaktiossa EDC-emäs on korvattu DCC:llä, jonka toimintaperiaate on sama kuin EDC:llä. EDC on näistä vaihtoehdoista parempi, sillä sen ureasivutuote on vesiliukoinen ja näin ollen huomattavasti DCC:stä muodostuvaa disykloheksyyliureaa helpompi puhdistaa reaktioseoksesta.⁵⁴

6.2 Happokloridin muodostuminen

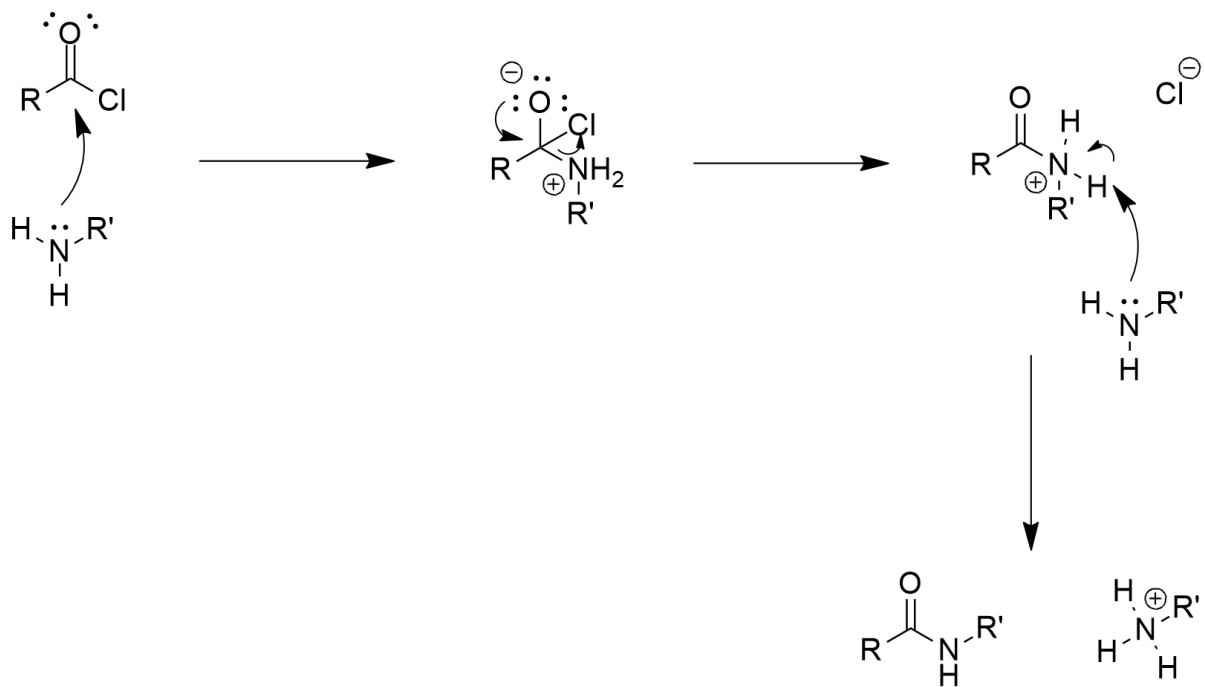
Erikoistyössä valmistettiin yhdisteen **6** happokloridi sen reaktiivisuuden parantamiseksi (Kuva 44). Reaktion ensimmäisessä vaiheessa karboksyylihapon happi liittyy tionyylikloridin rikkiin, jonka seurauksena toinen tionyylikloridin kloorista irtoaa yhdisteestä. Reaktion seuraavassa vaiheessa aiemmin irronnut kloori liittyy karbonyylihiileen, jolloin epästabiilin välituotteen positiivisesti varautunut hydroksyyliiryhmä irtoaa yhdisteestä. Viimeisessä vaiheessa tapahtuu karbonyyliiryhmän deprotonointi, minkä seurauksena tuotteeksi reaktioista saadaan happokloridi sekä reaktiossa kaasuna vapautuvat rikkidioksidi ja vetykloridihappo.^{55a}



Kuva 44. Happokloridin muodostumisen mekanismi.

6.3 Amidin valmistaminen happokloridista

Happokloridista on mahdollista muodostaa amidi kuvan 45 mekanismin mukaisesti.^{55b} Reaktion ensimmäisessä vaiheessa amiini hyökkää nukleofiilisesti happokloridin karbonyylihiileen. Seuraavassa vaiheessa lähtevänä ryhmänä toimiva kloori irtoaa molekyylistä. Viimeisenä tapahtuu derotonaatio ja saadaan reaktion tuotteena haluttu amidi.



Kuva 45. Amidin muodostuminen happokloridista.

7 KÄYTETYT LAITTEET JA MENETELMÄT

Kaikki synteesit suoritettiin inertissä argonilmakehässä ja kuivatuilla lasiastioilla. Tämä on erityisen tärkeää siksi, että varsinkin EDC kytkennöissä EDC:n muodostamat *o*-asyyliisourea-väli tuotteet ovat epästabiileja.⁵⁶ Argon ilmakehä luotiin laitteistoon argonilla täytettyjen ilmapallojen avulla ja lasiastiat kuivattiin yön yli uunissa (120 °C). Liuottimena reaktioissa käytettiin kuivaa THF:a, joka kuivattiin MBraun Solvent Purification System – laitteella.

Syntetisoiduista tuotteista mitattiin ¹H, ¹³C ja COSY NMR-spektrit, joista ¹H NMR-spektrit mitattiin Bruker Avance III-300 MHz spektrometrillä ja ¹³C sekä COSY NMR-spektrit mitattiin Bruker Avance 400 MHz -spektrometrillä. Massaspektrit mitattiin Micromass LCT ESI-TOF-massaspektrometrillä. Synteesituotteista mitattiin sulamispisteet Stuart Advanced Digital SMP30 sulamispistemittarilla.

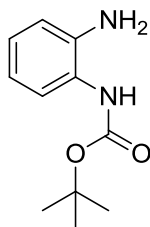
8 KÄYTETYT REAGENSsit

Taulukko 3. Käytetyt reagenssit

Reagenssi	Valmistaja	Puhtaus (%)
Antraniilihappo	Sigma-Aldrich	98
HOBt	Aldrich	97
2,6-Pyridiinikarbonyylidikloridi	Aldrich	97
<i>o</i> -Fenyleenidiamiini	Merck	99
Et ₃ N	Merck	99
EDC	Aldrich	99
NaCl	-	-
Na ₂ SO ₄	Aldrich	99
EtOAc	Riedel-de Haen	99
DCM	-	-
DCC	Fluka	99
SOCl ₂	Merck	99
3-Aminobentsoehappo	Fluka	97
BOC ₂ O	Fluka	99
Bentsoehappo	Merck	99

9 SYNTEESIT

9.1 *tert*-Butyyli-2-aminofenylikarbamaatti **3**



Reaktio suoritettiin inertissä argonilmakehässä ja kaikki lasiastiat kuivattiin uunissa 120 °C:ssa. *o*-Fenylenidiamiini **1** (2,17 g, 20,0 mmol) liuotettiin kuivaan THF:iin. Reaktioseokseen lisättiin THF:iin liuotettu BOC₂O **2** (4,40 g, 20,2 mmol) ja reaktioseosta sekoitettiin yön yli huoneen lämmössä. Liuotin haihdutettiin pyöröhaihduttimella, jonka jälkeen tuote kiteytyi vaaleaksi kiteiseksi yhdisteeksi. Kiteitä pestiin EtOAc:petroolieetteri 1:4 seoksella ja kuivattiin yön yli vakuuimissa. Tuotteena saatiin ruskea kiteinen aine **3a** 2,470 g (57%). Suodos haihdutettiin pyöröhaihduttimella ja saatu tuote uudelleenkiteytettiin 1:4 EtOAc:petroolieetteri seoksesta, jolloin saatiin erotettua lisää tuotetta. Saatu tuote **3b** oli vaalea jauhe 0,7257 g (17 %) TLC:n ja NMR-mittausten perusteella havaittiin, että ensimmäisenä kiteytynyt **3a** oli hieman puhtaampaa, joten tulevissa synteeseissä käytettiin sitä. Kokonaissaanto synteesituotteelle **3** 3,1957 g (74 %).

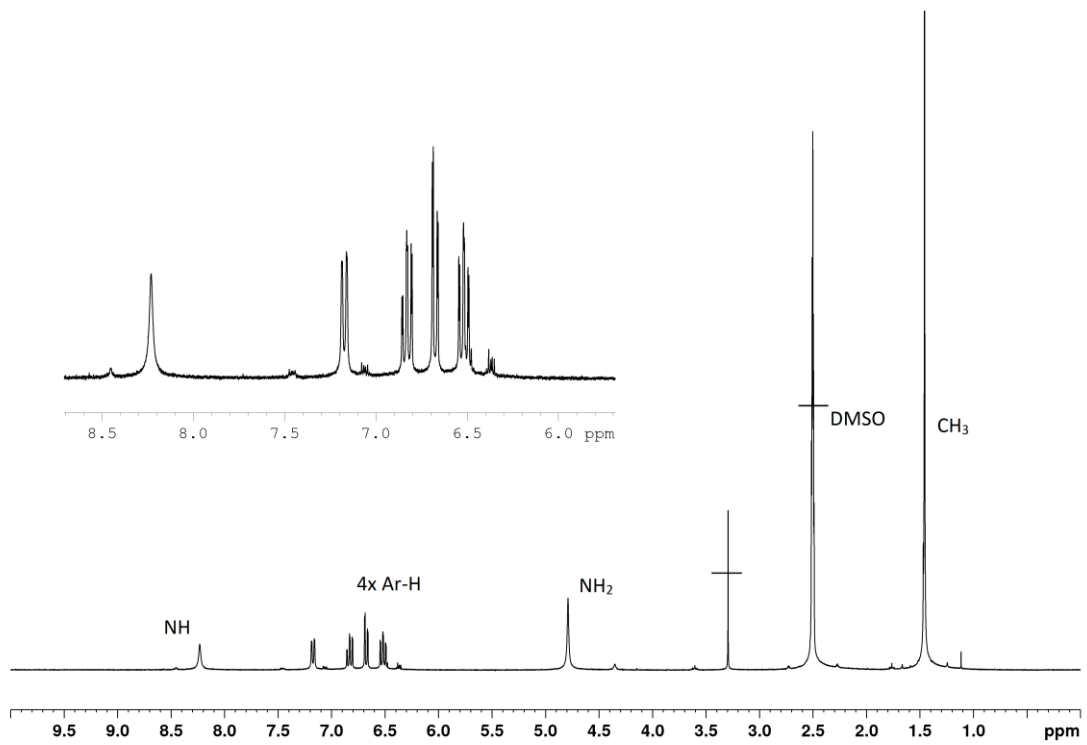
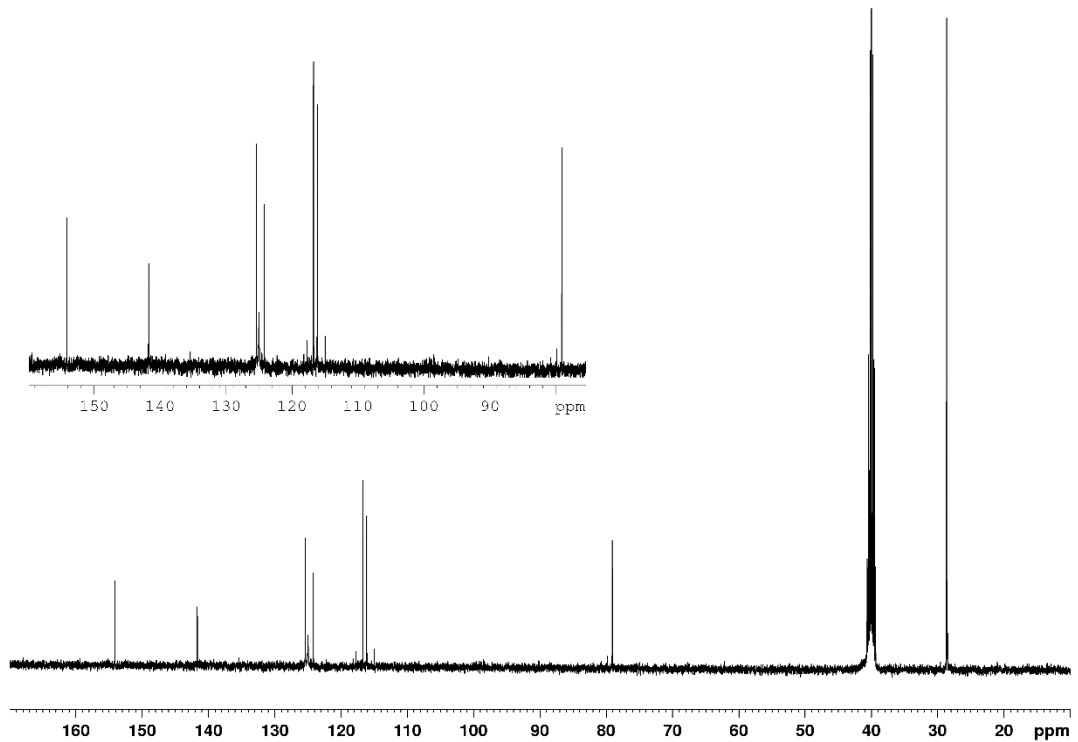
M (C₁₁H₁₆N₂O₂) = 208,26 g/mol.

sp. 110 - 113 °C.

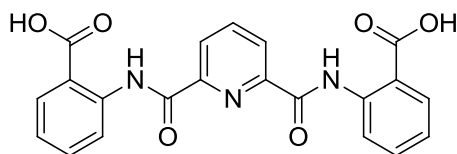
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,45 (s, 9H), 4,79 (s, 2H), 6,52 (td, J₁ = 7,64 Hz, J₂ = 1,58 Hz, 1H), 6,68 (dd, J₁ = 7,92 Hz, J₂ = 1,45 Hz, 1H), 7,68 (td, J₁ = 7,64 Hz, J₂ = 1,51 Hz, 1H), 7,17 (dd, J₁ = 7,88 Hz, J₂ = 1,37 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) 28,69; 80,82; 118,06; 125,05; 215,21; 126,49; 140,26 ppm.

MS(ESI-TOF) *m/z* 209,36 [M+H]⁺, 231,37 [M+Na]⁺.

Kuva 46. Yhdisteen 3 ^1H NMR-spektri.Kuva 47. Yhdisteen 3 ^{13}C NMR-spektri.

9.2 2,2-((Pyridiini-2,6-dikarbonyyli)bis(atsaanidiyyli))dibentsoehappo **6**



Synteesi suoritettiin inertissä argonilmakehässä ja kaikki lasiastiat kuivattiin yön yli uunissa. Antraniilihappo **5** (830,9 mg, 6,04 mmol) ja 2,6-pyridiini-dikarbonyylidikloridi **6** (613,4 mg, 3,02 mmol) punnittiin kolviin ja ne liuotettiin 80 ml:n kuivaa THF:a. Seosta refluksoitettiin öljyhauteella 70 °C:een lämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin 8,9 ml trietyyliamiinia, jolloin muodostui vaalea sakka. Reaktioseosta refluksoitettiin noin 2 tuntia 70 °C:n lämpötilassa. Muodostunut sakka poistettiin suodattamalla ja THF haihdutettiin pyöröhaihduttimella. Jäljelle jäänyt sakka pestiin vedellä ja kuivattiin vakuuminlinjastossa. Saanto vaalean ruskealle kiteiselle jauheelle **6** 1,019 g (83 %).

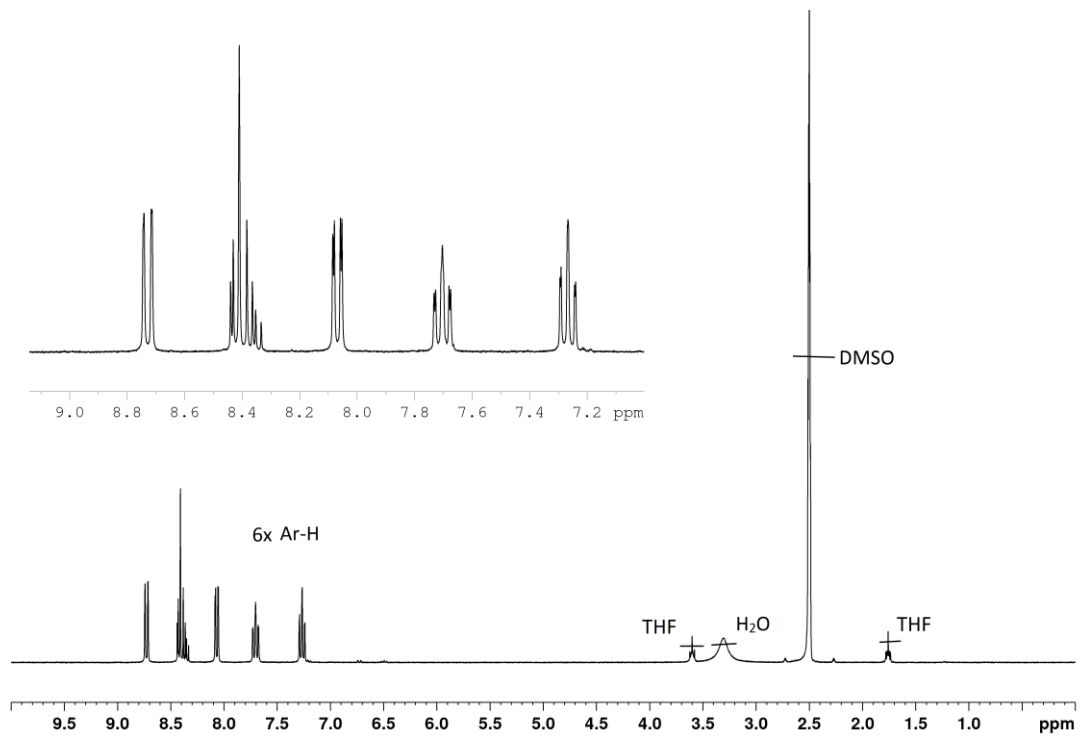
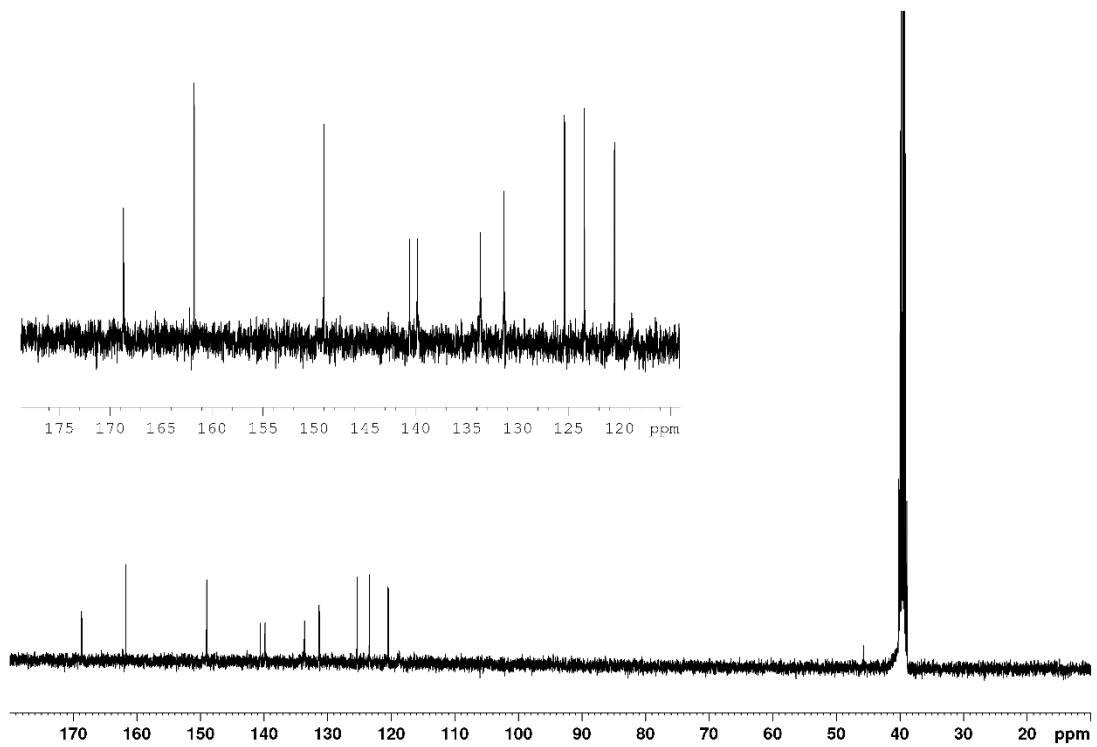
M (C₂₁H₁₅N₃O₆) = 405,36 g/mol.

sp. 302 - 304 °C.

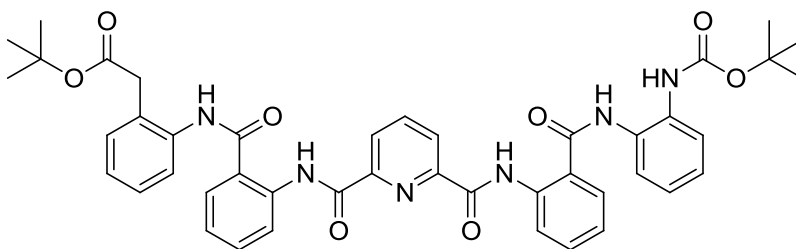
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,27 (td, J₁ = 7,73 Hz, J₂ = 1,1 Hz, 2H), 7,70 (td, J₁ = 7,87 Hz, J₂ = 1,7 Hz, 2H), 8,08 (dd, J₁ = 7,97 Hz, J₂ = 1,71 Hz, 2H), 8,40 (m, 3H), 8,73 (dd, J₁ = 8,42 Hz, J₂ = 0,95 Hz) ppm.

¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) 120,45; 123,41; 125,36; 131,31; 133,62; 139,82; 140,57; 161,73; 168,66 ppm.

MS(ESI-TOF) *m/z* 404,40 [M-H]⁻.

Kuva 48. Yhdisteen **6** ^1H NMR-spektri.Kuva 49. Yhdisteen **6** ^{13}C NMR-spektri.

9.3 Boc-suojattu aryylimidifoldameeri 7



Synteesi suoritettiin inertissä argonilmakehässä ja kaikki lasiastiat kuivattiin yön yli uunissa (120 °C). Kiinteät aineet HOBt (229,5 mg, 1,50 mmol), yhdiste **3** (316,3 mg, 1,51 mmol) ja yhdiste **6** (303,9 mg, 0,75 mmol) punnittiin kolviin ja liuotettiin 40 ml:n kuivaa THF:a. Reaktioseos jäähdytettiin 0 °C lämpötilaan vesi-jäähauteessa ja seoksen annettiin reagoida noin tunti. Seokseen lisättiin EDC (0,18 ml, 1,50 mmol) ja Et₃N (0,20 ml, 1,50 mmol). Seoksen annettiin reagoida tunti vesi-jäähauteessa, minkä jälkeen reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneenlämpöön. Reaktioon annettiin jatkoa noin 20 tuntia huoneenlämmössä. THF haihdutettiin pois pyöröhaihduttimella ja reaktioseoksen komponentit eroteltiin pylväskromatografialla käyttäen eluenttina 1:1 EtOAc:heksaani seosta. Saatuja fraktioita tutkittiin NMR spektroskopiolla, mutta niiden todettiin sisältävän ainoastaan lähtöaineita. Synteesiä yritettiin saada toimimaan usealla eri tavalla, mutta yksikään synteesi ei osoittautunut toimivaksi. Taulukossa 4 on esitetty eri tavat, joilla foldameeri **7** yritettiin valmistaa.

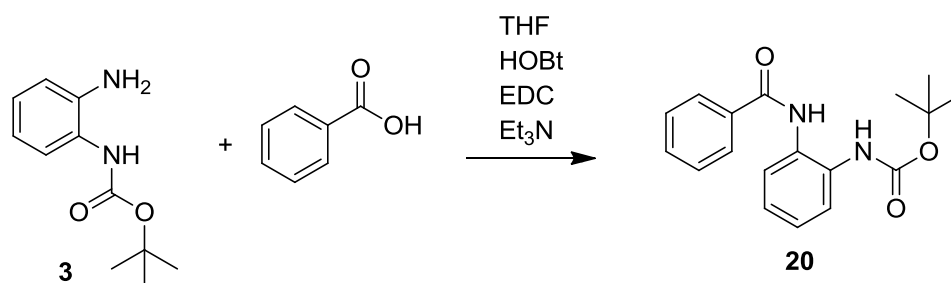
Taulukko 4. Boc-suojatun aryyliamidifoldameerin eri synteesit

Lähtöaineet	Ainemäärä (mmol)	Poikkeamat työohjeesta	Tulos
Välituote 3	0,36		
Välituote 6 (eri erästä)	0,72		
EDC	0,72	Puhdistus uuttamalla vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella.	Ei tuotetta
HOBt	0,72		
Et ₃ N	0,72		
Välituote 3	0,49		
Välituote 6	0,99	Puhdistus uuttamalla vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella.	Ei tuotetta
EDC	1,225		
HOBt	0,99		
Välituote 3	0,98	Reaktiossa muodostunut sakka liuotettiin DCM:iin ja sitä pestiin HCl:lla, NaHCO ³ :lla, sekä kylläisellä NaCl-liuoksella. Kuivattiin Na ₂ SO ₄ :lla.	Ei tuotetta
Välituote 6	0,49		
DCC	1,18		
HOBt	0,98		
Et ₃ N	0,98		
Välituote 3	0,72	Puhdistus uuttamalla vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella.	Ei tuotetta
Välituote 6	0,36		
EDC (Tuorempi)	0,72		
HOBt	0,72		
Et ₃ N	0,72		

9.4 Testireaktiot amidikytkenälle

Koska foldameerin **7** valmistaminen osoittautui todella vaikeaksi, suoritettiin testireaktioita yhdisteiden reaktiivisuuden ja menetelmän toimivuuden varmistamiseksi.

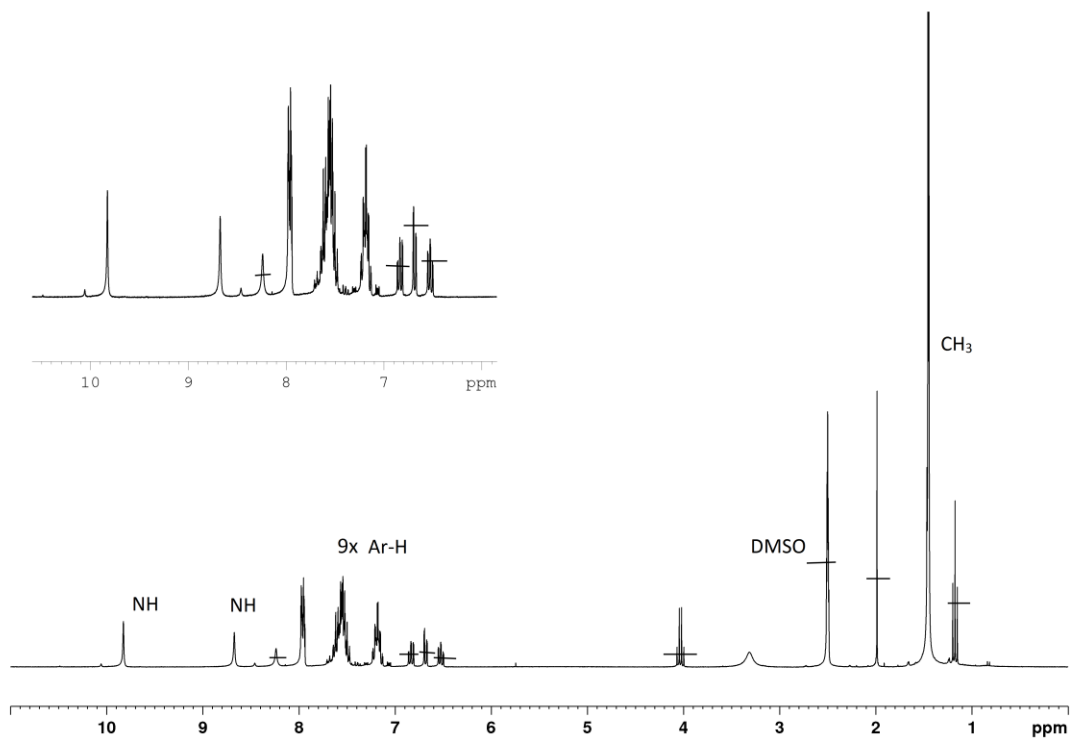
9.4.1 Boc-suojatun *o*-fenyleenidiamiinin liittäminen bentsoehappoon



Synteesi suoritettiin inertissä argonilmakehässä ja kaikki lasiastiat kuivattiin yön yli uunissa (120 °C). HOBt (76,0 mg, 0,48mmol), yhdiste **3** (101,6 mg, 0,48 mmol) ja bentsoehappo (60,5 mg, 0,49 mmol) punnittiin kolviin ja liuotettiin 25 ml:aan kuivaa THF:a. Reaktioseos jäädytettiin 0 °C lämpötilaan vesi-jäähautteessa ja seoksen annettiin sekoittua noin tunti. Lisättiin EDC (0,06 ml, 0,48 mmol) ja trietyyliamiini (0,07 ml, 0,48 mmol). Annettiin reaktion tapahtua tunnin ajan vesi-jäähautteessa, minkä jälkeen reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneenlämpöön. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä noin 20 h, minkä jälkeen liuotin poistettiin pyöröhaihduttimella. Raakatuote puhdistettiin liuottamalla se DCM:iin ja uuttamalla sitä vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella. Tuote kuivattiin Na₂SO₄:lla, jonka jälkeen DCM haihdutettiin pois pyöröhaihduttimella. Raakatuotteen saanto oli 45 mg (31%). Raakatuotteesta mitattiin NMR-spektri ja havaittiin, että valmistettu tuote oli oikeaa, mutta epäpuhdasta, joten tuote puhdistettiin pylväskromatografiolla. Pylväskromatografisen puhdistuksen jälkeen tuote oli vieläkin melko epäpuhdasta ja saanto jäi todella pieneksi (< 3%), joten reaktiota ei voida pitää onnistuneena. Tuotteen pienestä määrästä huolimatta siitä pystyttiin määrittämään ¹H NMR-spektri.

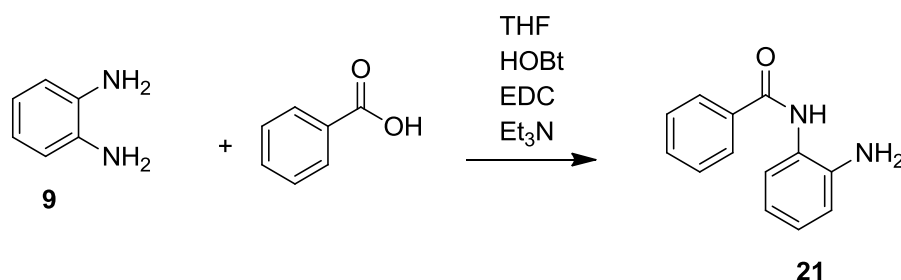
$M(\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3) = 312,36 \text{ g/mol}$.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,45 (d, $J = 2,74 \text{ Hz}$, 9H), 7,17 (m, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,95 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 9,86 (s, 1H) ppm.



Kuva 50. Yhdisteen **20** $^1\text{H NMR}$ -spektri.

9.4.2 *o*-Fenyleenidiamiinin liittäminen bentsoehappoon



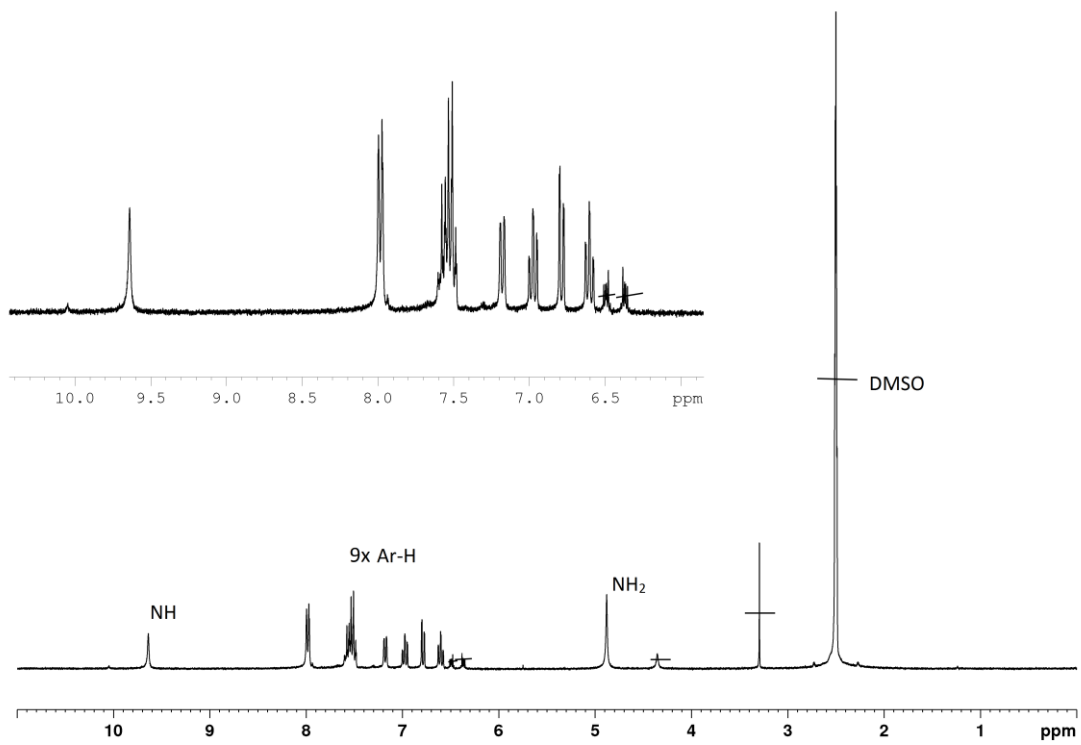
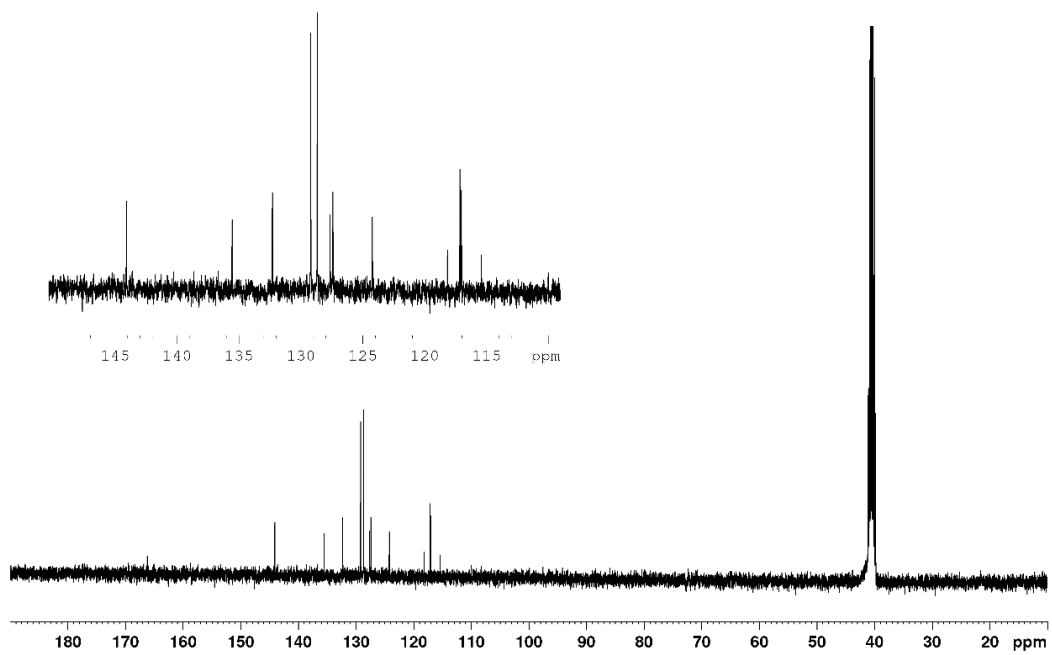
Synteesi suoritettiin inertissä argonilmakehässä ja kaikki lasiastiat kuivattiin yön yli uunissa (120 °C). HOBt (141,6 mg, 0,92 mmol), *o*-fenyleenidiamiini (108,6 g, 0,92 mmol) ja bentsoehappo (117,2 mg, 1,04 mmol) punnittiin kolviin ja liuotettiin 30 ml:aan kuivaa THF:a. Reaktioseos jäädytettiin 0 °C lämpötilaan vesi-jäähautteessa ja seoksen annettiin sekoittua noin tunti. Lisättiin EDC (0,11 ml, 0,92 mmol) ja trietyyliamiini (0,12 ml, 0,92 mmol). Annettiin reaktion tapahtua tunnin ajan vesi-jäähautteessa, minkä jälkeen reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneenlämpöön. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä noin 20 h, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin pois pyöröhaihduttimella. Raakatuote puhdistettiin liuottamalla se etyyliasetaattiin ja uuttamalla sitä vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella. Etyyliasetaattifaasi kuivattiin Na₂SO₄:lla noin 30 minuutin ajan ja liuotin poistettiin pyöröhaihduttimella. Tuotteena saatiin valkoinen kiteinen aine **21** (85 mg, 43 %)

M (C₁₃H₁₂N₂O) = 212,24 g/mol.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 4,88 (s, 2H), 6,60 (td, J₁ = 7,56 Hz, J₂ = 1,46 Hz, 1H), 6,78 (dd, J₁ = 7,91 Hz, J₂ = 1,50 Hz, 1H), 6,98 (td, J₁ = 7,30 Hz, J₂ = 1,69 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,64 Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,98 (d, J = 6,97 Hz 2H), 9,64 (s, 1H) ppm.

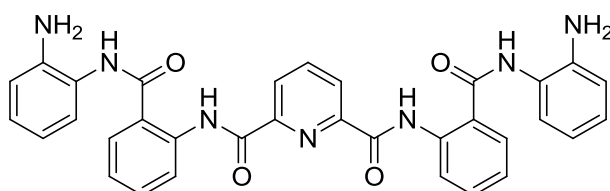
¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) 115,40; 117,02; 117,14; 118,15; 124,21; 127,40; 127,63; 128,67; 129,19; 132,28; 135,55; 144,08 ppm.

MS(ESI-TOF) *m/z* 213,40 [M+H]⁺, 235,41 [M+Na]⁺.

Kuva 51. Yhdisteen **21** ^1H NMR-spektri.Kuva 52. Yhdisteen **21** ^{13}C NMR-spektri

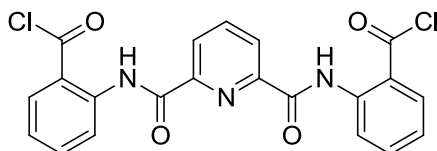
Testireaktiot osoittivat, että boc-suojattu diamiini **3** ei toimi kovinkaan hyvin amidinmuodostusreaktioissa. Suojaamaton diamiini **9** näytti reagoivan kuitenkin testireaktiossa kohtalaisen hyvin, joten päätettiin yrittää valmistaa väliaine **8** suoraan diaminon **6** ja diamiinin **9** välisellä reaktiolla.

9.5 Foldameerin **8** synteesi



Synteesi suoritettiin inertissä argonilmakehässä ja kaikki lasiastiat kuivattiin yön yli uunissa (120 °C). HOBt (151,1 mg, 0,99 mmol), *o*-fenyleenidiamiini (107,0 mg, 0,99 mmol) ja yhdiste **6** (200,0 mg, 0,49 mmol) punnittiin kolviin ja liuotettiin 25 ml:aan kuivaa THF:a. Reaktioseos jäähdytettiin 0 °C lämpötilaan vesi-jäähautteessa ja seoksen annettiin sekoittua noin tunti. Lisättiin EDC (0,12ml, 0,99 mmol) ja trietyyliamiini (0,14ml, 0,99 mmol). Annettiin reaktion tapahtua tunnin ajan vesi-jäähautteessa, jonka jälkeen reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneenlämpöön. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä noin 20 h, jonka jälkeen liuotin haihdutettiin pois pyöröhaihduuttimella. Raakatuote liuotettiin dikloorimetaaniin ja sitä uutettiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella. DCM-faasi kuivattiin Na₂SO₄:lla. DCM haihdutettiin pois, jolloin saatiin tuotteeksi ruskeaa tahnaa. NMR-tutkimukset osoittivat kuitenkin, että tuote ei ollut oikea.

9.6 2,2-((Pyridiini-2,6-dikarbonyyli)bis(atsaanidiyyli))dibentsoyyli-kloridi **13**

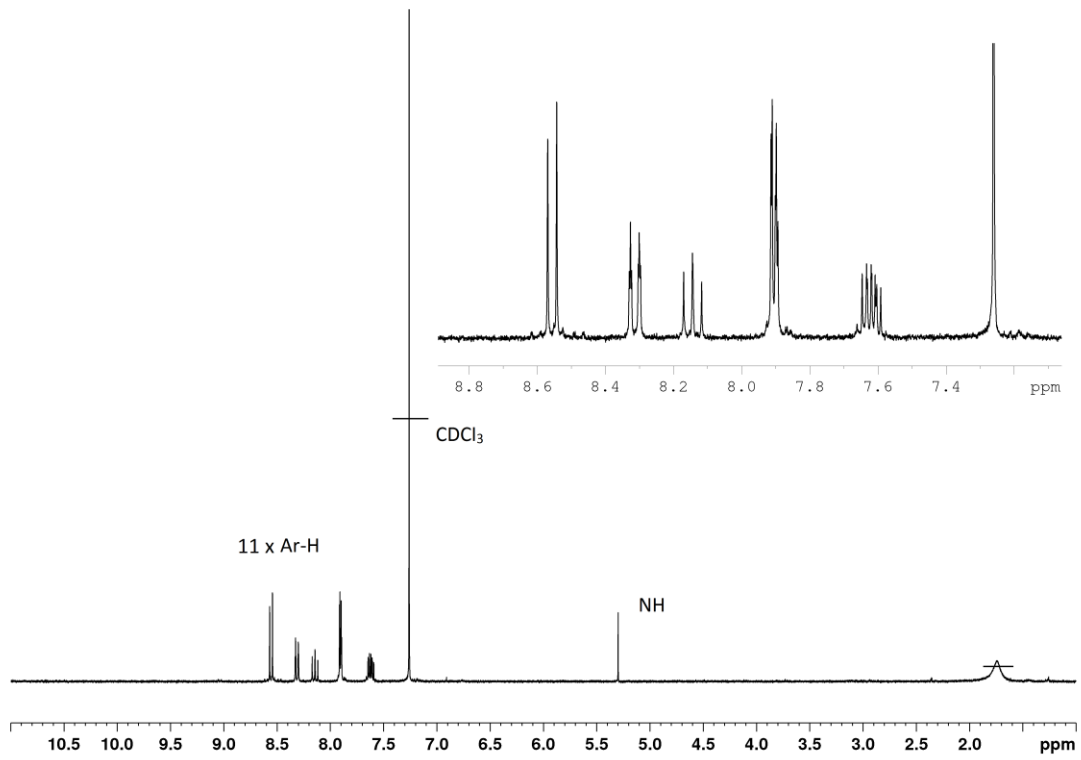


Koska tionyylikloridi muodostaa myrkyllisiä kaasuja, synteesi suoritettiin laitteistolla, jossa muodostuneet kaasut johdettiin pystyjäähdyttäjän päästä letkun kautta vesitrappiin. Punnittiin yhdiste **6** (202,7 mg, 0,50 mmol) kolviin, jonka jälkeen kolviin lisättiin tiputussuppilon kautta 5 ml tionyylikloridia. Lisättiin 2 tippaa DMF:a katalyytiksi ja aloitettiin refluksointi öljyhauteella (80 °C). Liukoisuuden edistämiseksi lisättiin vielä 5 ml tionyylikloridia, jolloin kaikki dihapo liukeni. Annettiin refluksoitua samalla sekoittaen noin 3 tuntia. Refluksoinnin jälkeen tionyylikloridi poistettiin liuoksesta tislaamalla. Kolviin jäi pieni määrä tionyylikloridia, jota ei saatu tislaamalla pois. Raakatuote ja tislausjäännös liuotettiin DCM:iin ja DCM tislattiin pois. Jäljelle jäi kiteinen keltainen tuote ja hieman nestemäistä tionyylikloridin ja DCM:n seosta. Neste, jota ei saatu poistettua tislaamalla, haihdutettiin pyöröhaihduttimella. Tuotteeksi saatiin keltainen kiteinen yhdiste **13** (120,1 mg, 54,5 %). Yhdisteen todella huonon liukoisuuden vuoksi siitä ei pystytty mittaamaan massa-, eikä ¹³C NMR-spektriä.

M (C₂₁H₁₃Cl₂N₃O₄) = 442,25 g/mol.

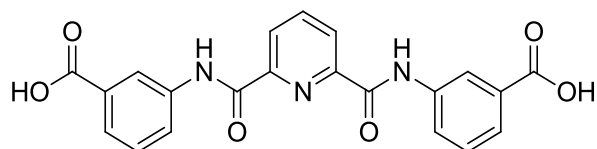
sp. 258–260 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5,29 (s, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,90 (m, 4H), 8,14 (t, J = 7,71 Hz, 1H), 8,31 (td, J₁ = 7,71 Hz, J₂ = 1,14 Hz, 2H), 8,56 (d, J = 7,86 Hz 2H) ppm.



Kuva 53. Yhdisteen **13** ^1H NMR-spektri.

9.7 3,3-((Pyridiini-2,6-dikarbonyyli)bis(atsaanidiyyli))dibentsoehappo 15



Synteesi 1.

Synteesi suoritettiin inertissä argon ilmakehässä ja lasiastiat kuivattiin uunissa (120 °C). 3-Aminobentsoehappo (830 mg, 6,04 mmol) ja 2,6-pyridiinidikarbonyylidikloridi (613 mg, 3,02 mmol) punnittiin kolviin. Lisättiin 90 ml:a kuivaa THF:a ja aloitettiin refluksointi (n. 70 °C). Lisättiin trietyyliamiini (0,9 ml, 0,35 mmol), jolloin muodostui vaaleaa sakkaa. Annettiin reaktioseoksen refluksoitua noin kahden tunnin ajan, jonka jälkeen muodostunut sakka suodatettiin pois ja liuotin haihdutettiin pyöröhaihduttimella. Vaalean ruskea kidemäinen aine pestiin vedellä ja kuivattiin yön yli vakuuminjastossa. NMR-mittausten perusteella todettiin, että tuote ei ollut täysin puhdasta, joten tuote puhdistettiin liuottamalla se THF:in ja liukenematon aine suodatettiin pois. THF haihdutettiin pois ja mitattiin ¹H NMR-spektri sekä liukenemattomasta yhdisteestä että THF:in liuenneesta yhdisteestä. Mittausten perusteella THF:in liukenematon yhdiste oli haluttu tuote ja se oli melko puhdasta. TFH:in liuenneet yhdiste oli myös tuotetta, mutta se oli epäpuhtaampaa. Tuotteena saatiin vaalean ruskea jauhe **15** (96 mg, 7,8 %).

Synteesi 2.

Synteesi suoritettiin inertissä argonilmakehässä ja lasiastiat kuivattiin uunissa (120 °C). 3-Aminobentsoehappo (830 mg, 6,04 mmol) ja 2,6-pyridiinidikarbonyylidikloridi (613 mg, 3,02 mmol) punnittiin kolviin. Lisättiin 80 ml kuivaa THF:a ja aloitettiin refluksointi (n. 70 °C). Lisättiin trietyyliamiini (0,9 ml, 0,35 mmol), jolloin muodostui vaaleaa sakkaa. Annettiin reaktioseoksen refluksoitua noin kahden tunnin ajan, jonka jälkeen muodostunut sakka suodatettiin pois ja haihdutettiin liuotin pyöröhaihduttimella. Sakkaa tutkitessa havaittiin, että sakka oli reaktion tuote. Tuotteen seassa oli melko paljon THF:a, mutta koska seuraavissa reaktioissa käytettiin samaa liuotinta, päätettiin käyttää tuote sellaisenaan jatkoreaktioissa. Suuren liuotinmäärän takia tarkkaa saantoa ei määritetty.

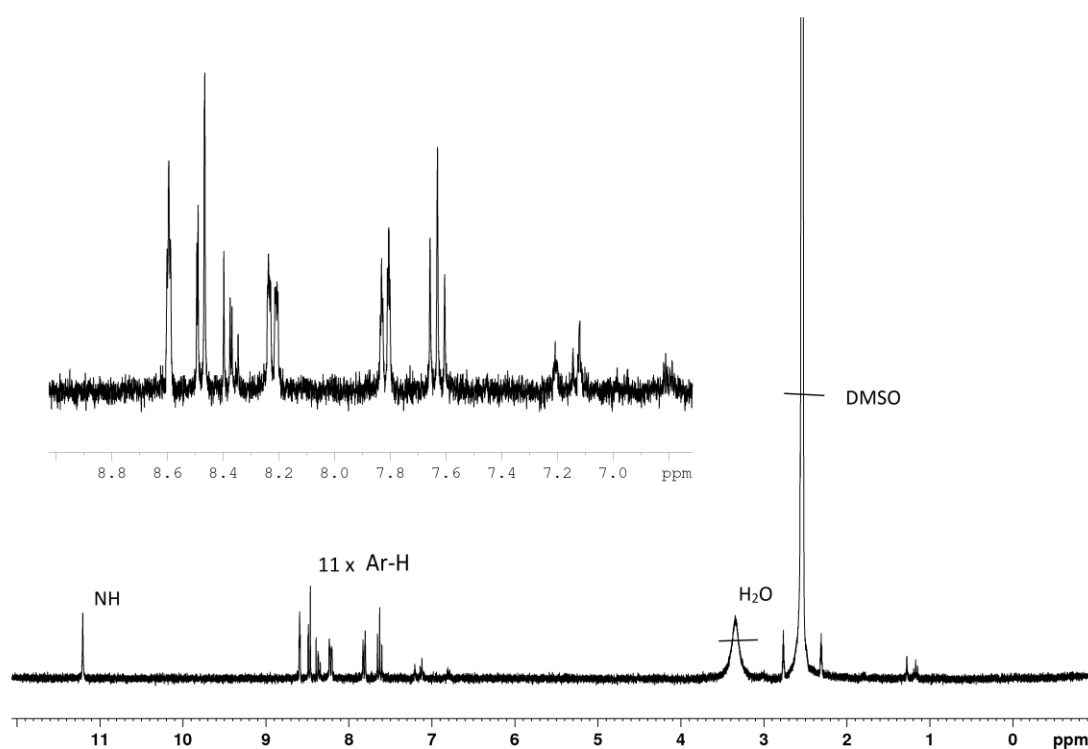
$M(C_{21}H_{15}N_3O_6) = 405,36 \text{ g/mol}$.

sp. 194-196 °C.

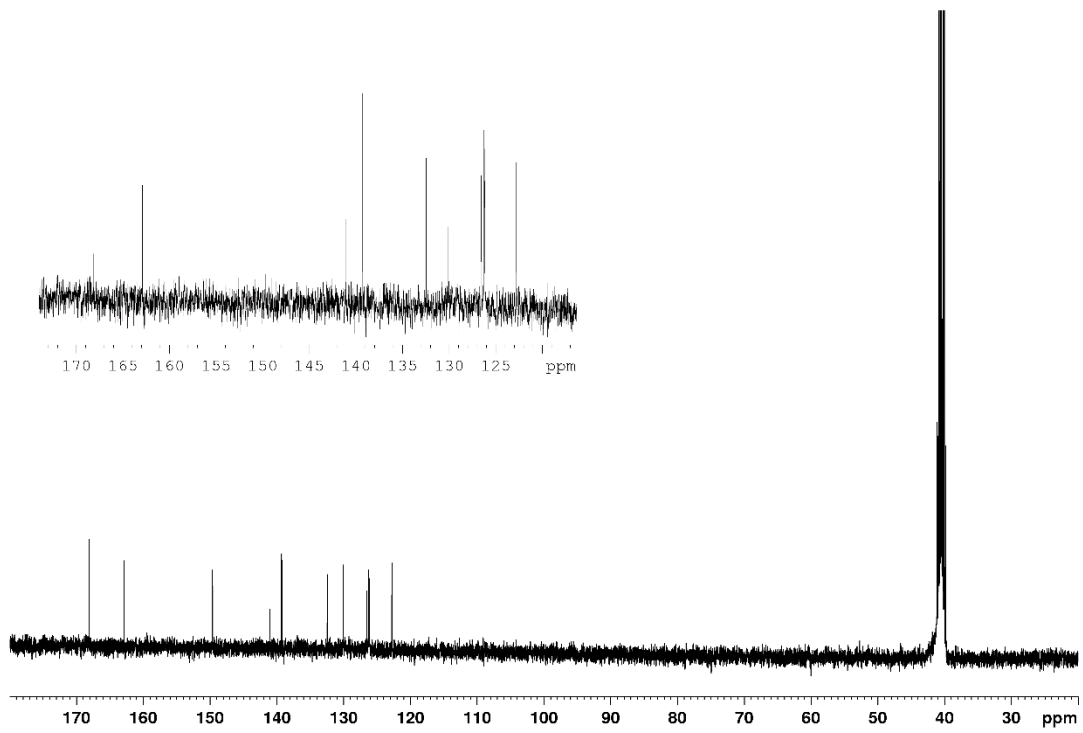
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,58 (t, $J = 7,63 \text{ Hz}$, 2H), 7,81 (m, 2H), 8,20 (m, 2H), 8,37 (m, 1H), 8,48 (m, 2H), 8,59 (t, $J = 1,87 \text{ Hz}$, 2H), 11,20 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) 122,75; 126,14; 126,22; 126,54; 130,04; 032,4110; 139,26; 141,02; 149,63; 162,86; 168,09 ppm.

MS(ESI-TOF) m/z 404,51 $[\text{M-H}]^-$.

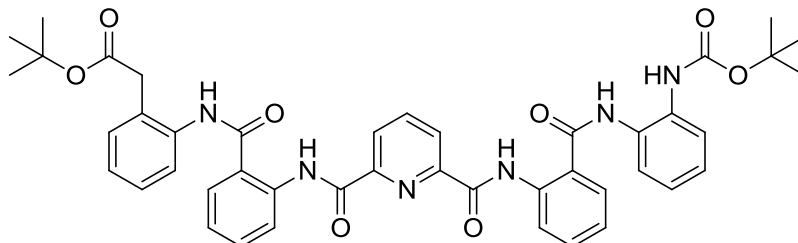


Kuva 54. Yhdisteen **15** $^1\text{H NMR}$ -spektri synteesistä 1.



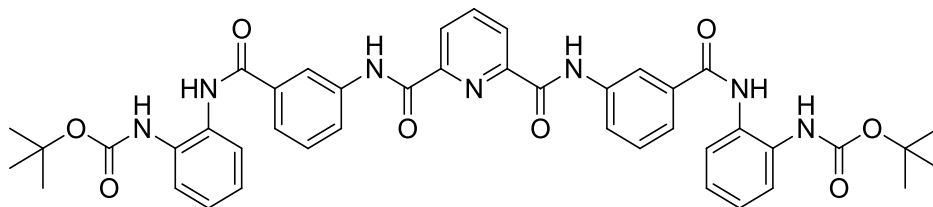
Kuva 55. Yhdisteen **15** ^{13}C NMR-spektri.

9.8 Foldameerin 7 valmistaminen happokloridista.



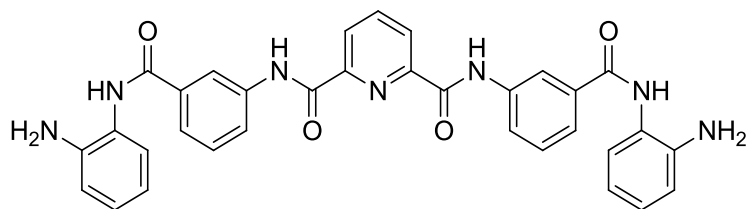
Synteesi suoritettiin inertissä argonilmakehässä ja kaikki lasiastiat kuivattiin uunissa (120 °C). Punnittiin lähtöaineet **13** (75 mg, 0,17 mmol) ja **3** (70 mg, 0,33 mmol) kolviin. Lisättiin 30 ml kuivaa THF:a ja aloitettiin refluksioiminen 70 °C:een lämpötilassa. Lisättiin trietyyliamiini (0,05 ml, 0,35 mmol) ja annettiin reaktioseoksen refluksoitua noin kolmen tunnin ajan. Refuksoinnin aikana muodostui vaaleaa sakkaa, joka suodatettiin pois, minkä jälkeen jäljelle jäänyt liuotin haihdutettiin pois. Tuotteeksi saatiin ruskea öljymäinen aine, joka NMR-mittausten perusteella osoittautui kuitenkin lähtöaineeksi **13**.

9.9 Foldameerin 16 synteesi



Synteesi suoritettiin inertissä argonilmakehässä ja kaikki lasiastiat kuivattiin uunissa (120°). Kiinteät lähtöaineet **3** (65 mg, 0,395 mmol), **15** (64 mg, 0,197 mmol) ja HOBt (48 mg, 0,395 mmol) punnittiin kolviin ja liuotettiin 30 ml:aan kuivaa THF:a. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä 0 °C:n lämpötilaan vesi-jäähautteessa, jonka jälkeen reaktioseokseen lisättiin EDC (0,04ml, 0,395 mmol) ja Et₃N (0,05 ml, 0,395 mmol). Sekoitettiin noin kahden tunnin ajan vesi-jäähautteessa, jonka jälkeen haude poistettiin ja annettiin reaktion jatkua huoneen lämmössä noin 20 h ajan. Tämän jälkeen THF haihdutettiin pois, jäännös liuotettiin DCM:iin ja uutettiin vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella. DCM-faasi kuivattiin kidevedettömällä NaCO₃:lla ja DCM haihdutettiin pois. NMR-tutkimusten perusteella reaktio ei ollut onnistunut.

9.10 Foldameerin 17 synteesi



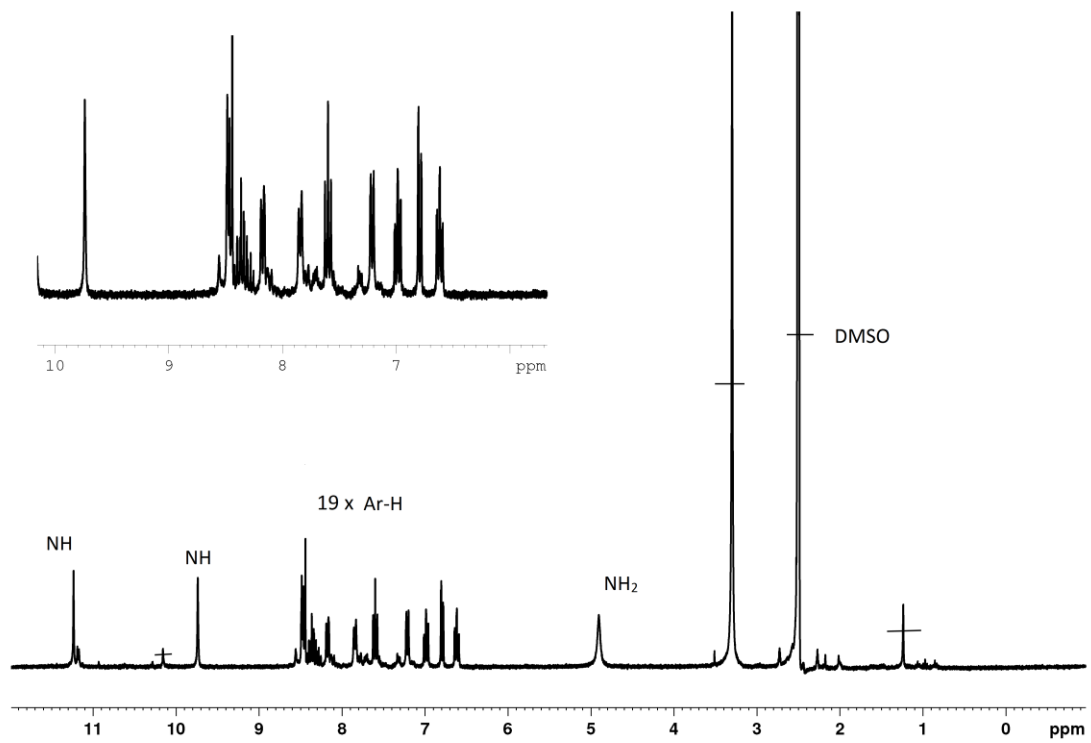
Synteesi suoritettiin inertissä argonilmakehässä ja kaikki lasiastiat kuivattiin yön yli uunissa (120 °C). Kiinteät lähtöaineet HOBt (249,3 mg, 1,63mmol), *o*-fenyleenidiamiini (176,5 mg, 1,63 mmol) ja välituote **15** (300 mg, 0,74 mmol) punnittiin kolviin ja liuotettiin 80 ml:aan kuivaa THF:a. Reaktioseos jäähdytettiin 0 °C lämpötilaan vesi-jäähautteessa, jonka jälkeen reaktioseokseen lisättiin EDC (0,19ml, 1,63 mmol) ja Et₃N (0,22 ml, 1,63 mmol). Annettiin reaktion jatkua sekoittaen noin kahden tunnin ajan, jonka jälkeen haude poistettiin. Reaktioseosta sekoitettiin vielä noin 20 h ajan, jonka jälkeen THF haihdutettiin pois pyöröhaihduttimella. Saatu tuote liuotettiin DCM:iin ja sitä uutettiin vedellä. Lisättäessä vettä muodostui vaalea sakka, joka suodatettiin pois. Uuttamista jatkettiin vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella. ¹H NMR-tutkimusten perusteella uuton aikana sakannut yhdiste oli haluttu reaktiotuote. Saanto vaalea jauhe **17** (157 mg, 36 %).

M (C₃₃H₂₇N₇O₄) = 585,62 g/mol

sp. 245-247 °C

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 4,90 (s, 4H), 6,62 (td, J₁ = 7,78 Hz, J₂ = 1,37 Hz, 2H), 6,79 (dd, J₁ = 8,12 Hz, J₂ = 1,25 Hz, 2H), 6,98 (td, J₁ = 7,09 Hz, J₂ = 1,47 Hz, 2H), 7,21 (dd, J₁ = 7,89 Hz, J₂ = 1,50 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,75 Hz, 3H), 7,84 (d, J = 7,82 Hz, 2H), 8,17 (dd, J₁ = 8,28 Hz, J₂ = 1,43 Hz 2H), 8,33 (m, 2H), 8,47 (m, 4H), 9,74 (s, 2H), 11,23 (s, 2H) ppm.

MS(ESI-TOF) *m/z* 609,02 [M+Na]⁺.



Kuva 56. Yhdisteen 17 ^1H NMR-spektri.

10 YHTEENVETO

Foldameerit ovat hyvin laaja joukko molekyyliä, jotka laskostuvat heikkojen vuorovaikutusten seurauksena. Laskostuminen voi tapahtua intramolekulaaristen vuorovaikutusten, kuten vetysidosten tai π - π -vuorovaikutusten, seurauksena tai vierasmolekyylin vaikutuksesta. Osa foldameereista laskostuu spontaanisti usein heliksimäiseksi rakenteeksi, kun taas monet foldameerit ovat liuostilassa usein satunnaisessa konformaatioissa ja vasta jonkin ulkoisen tekijän, kuten vierasmolekyylin lisääminen liuokseen tai pH:n saa ne laskostumaan. Varsinkin ulkoisten tekijöiden vaikutuksesta laskostuvat foldameerit ovat mielenkiintoinen tutkimuskohde erilaisten sovellusten esimerkiksi nestekiteiden, molekyylikytkinten tai erilaisten molekulaaristen koneiden ja liikkujien kannalta. Kirjallisuustutkielmassa perehdyttiin foldameereihin, niiden rakenteeseen ja laskostumiseen isäntä-vieraskemian kannalta ja aihe jaoteltiin eri vierasmolekyylityyppien mukaisesti. Suunniteltaessa isäntämolekyyleinä toimivia synteettisiä oligomeerejä on huomioitava, minkälaisia ominaisuuksia vierasmolekyylin sitominen vaatii.

Tutkielman kokeellisessa osassa tavoitteena oli syntetisoida pitkäketjuinen aryyliamidifoldameeri **18**, mutta välituotteet **7** ja **8** osoittautuivat erittäin haasteellisiksi syntetisoida. Vaikka erikoistyön aikana yritettiin useita eri tapoja välituotteiden valmistamiselle, reaktioita ei saatu onnistumaan. Todennäköisiä reaktion tapahtumista häiritseviä tekijöitä voivat mahdollisesti olla boc-suojausryhmän suuri koko yhdisteessä **3**, jolloin steerinen este vaikeuttaa reaktion tapahtumista. Toisena syynä reaktion toimimattomuudelle voi olla se, että reaktioissa käytetty dihapo **6** vetysitoutuu molekyylin sisäisesti, jolloin reaktion eteneminen vaikeutuu huomattavasti. Näiden havaintojen pohjalta reaktiosuunnitelmaa muokattiin, siten että dihapo **6** vaihdettiin orto-isomeerista meta-isomeeriksi **15**. Metaisomeeri onnistuttiin liittämään onnistuneesti *o*-fenyleenidiamiiniin ja saatiin valmistettua foldameeri **17**. Projektille varatun ajan puitteissa ei ehditty jatkamaan pidempiketjuisten foldameerien synteesiä yhdisteestä **17** eteenpäin, mutta todennäköisesti tästä yhdisteestä olisi mahdollista rakentaa pidempiketjuisia foldameereja.

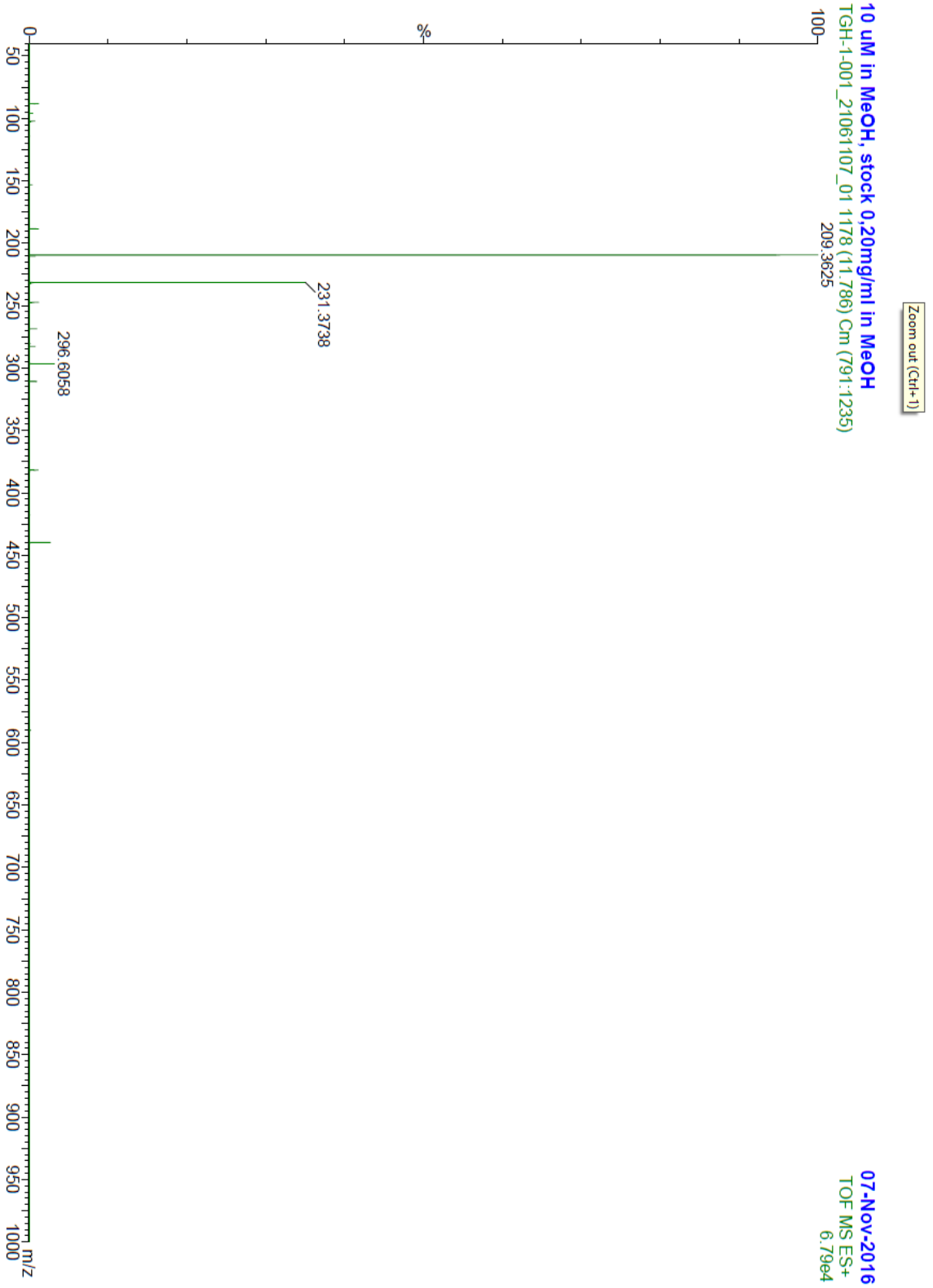
Kirjallisuusviitteet

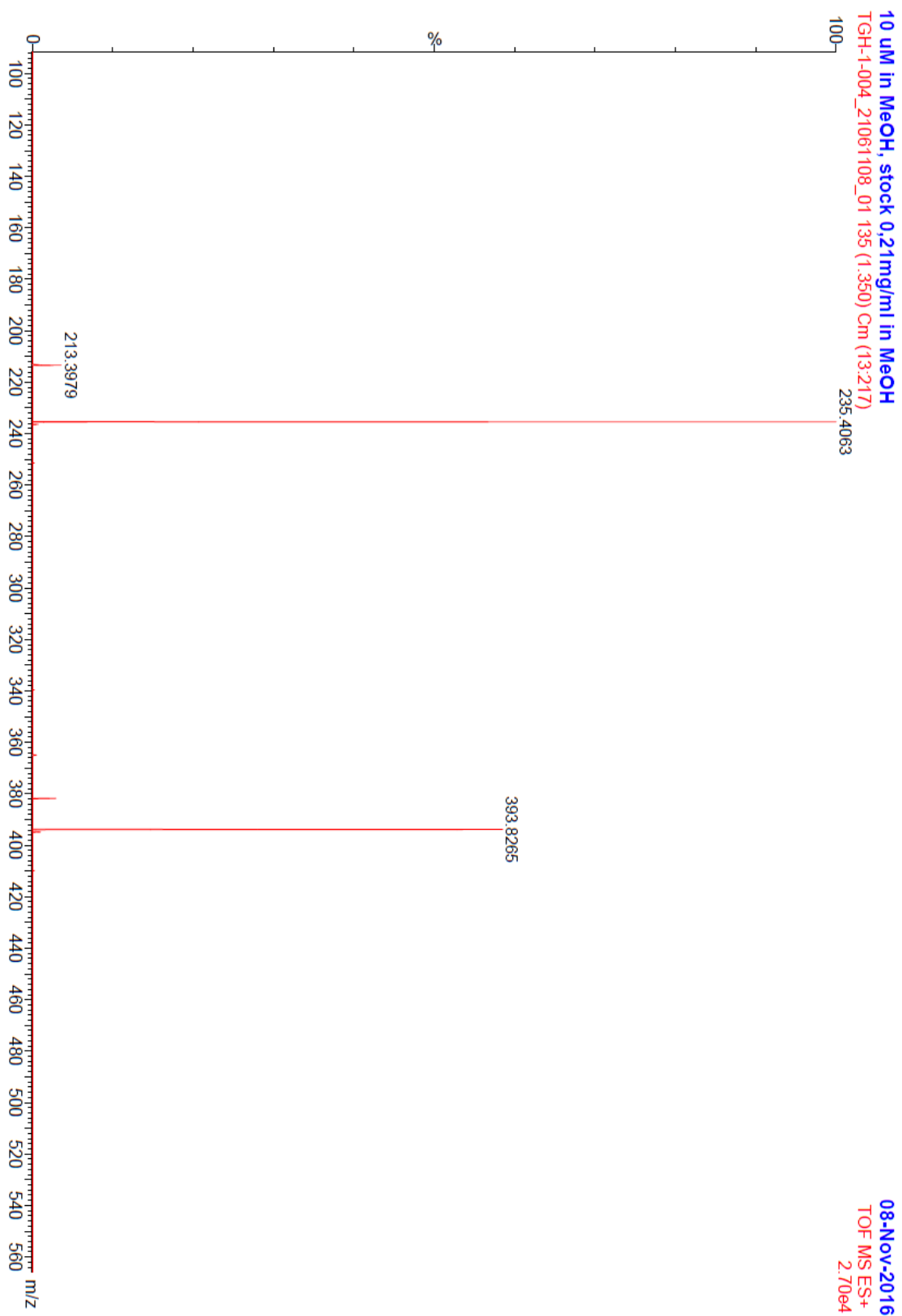
1. D.J. Hill, M.J. Mio, R.B. Prince, T.S. Hughes ja J.S. Moore. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893-4012.
2. G.V.M. Sharma, A.C. Kunwar ja Y.V.D. Nageswar, *Recent Research Developments in Foldamer Chemistry*, Nova Science Publishers, New York, 2012, pp. 16-19.
3. B.A. Le Bailly ja J. Clayden, , *Chem. Comm.* **2016**, *52*, 4852-4863.
4. H. Masu, I. Mizutani, T. Kato, I. Azumaya, K. Yamaguchi, K. Kishikawa ja S. Kohmoto. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8037-8044.
5. J.W. Steed ja J.L. Atwood, *Supramolecular chemistry*, 2.painos, John Wiley & Sons. LTD, 2013, ss 2-8.
6. D. Zhang, X. Zhao ja Z. Li, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*(7), 1961-1970.
7. P.A. Gale, J.L. Sessler, V. Kral ja V. Lynch. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5140-5141.
8. H. Juwarker ja K. Jeong. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3664-3674.
9. J.L. Sessler, M.J. Cyr, V. Lynch, E. McGhee ja J.A. Ibers. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2810-2813.
10. J.L. Sessler, S.J. Weghorn, V. Lynch ja K. Fransson. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1289-1290.
11. J.L. Sessler, H. Maeda, T. Mizuno, V.M. Lynch ja H. Furuta. *Chem. Commun.* **2002**, 862-863.
12. J.L. Sessler, G.D. Pantos, E. Katayev ja V.M. Lynch. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4141-4144.
13. K. Salorinne, D.P. Weimann, C.A. Schalley ja M. Nissinen. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 6151-6159.
14. H. Maeda, Y. Mihashi ja Y. Haketa. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3179-3182.
15. K. Chang, B. Kang, M. Lee ja K. Jeong. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12214-12215.

16. U. Kim, J. Suk, V.R. Naidu ja K. Jeong. *Chem. A Eur. J.* **2008**, *14*, 11406-11414.
17. V.R. Naidu, M.C. Kim, J. Suk, H. Kim, M. Lee, E. Sim ja K. Jeong. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5373-5376.
18. H.C. Kolb, M. Finn ja K.B. Sharpless. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.
19. Y. Li ja A. Flood. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2649-2652.
20. H. Juwarker, J.M. Lenhardt, D.M. Pham ja S.L. Craig. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *120*, 3800-3803.
21. R.M. Meudtner ja S. Hecht. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4926-4930.
22. Y. Wang, F. Li, Y. Han, F. Wang ja H. Jiang. *Chem. –A Eur. J.* **2009**, *15*, 9424-9433.
23. L. Yang, Y. Wang, Y. Che ja H. Jiang. *Org. & Biomol.Chem.* **2017**, *15*, 7747-7752.
24. K. Helttunen, R. Annala, A. Suhonen, E. Nauha, J. Linnanto ja M. Nissinen. *Cryst. Eng. Comm.* **2017**, *19*, 5184-5187.
25. A. Suhonen, E. Nauha, K. Salorinne, K. Helttunen ja M. Nissinen. *Cryst. Eng. Comm.* **2012**, *14*, 7398-7407.
26. M. Kortelainen, A. Suhonen, A. Hamza, I. Pápai, E. Nauha, S. Yliniemelä-Sipari, M. Nissinen ja P.M. Pihko. *Chem. -A Eur. J.* **2015**, *21*, 9493-9504.
27. A. Suhonen, M. Kortelainen, E. Nauha, S. Yliniemelä-Sipari, P.M. Pihko ja M. Nissinen. *Cryst. Eng. Comm.* **2016**, *18*, 2005-2013.
28. J. Suk, V.R. Naidu, X. Liu, M.S. Lah ja K. Jeong. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13938-13941.
29. C.A. Johnson, O.B. Berryman, A.C. Sather, L.N. Zakharov, M.M. Haley ja D.W. Johnson. *Cryst. Growth & Design.* **2009**, *9*, 4247-4249.
30. H. Juwarker, J. Suk ja K. Jeong, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3316-3325.
31. A. Petitjean, L.A. Cuccia, J. Lehn, H. Nierengarten ja M. Schmutz. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1195-1198.

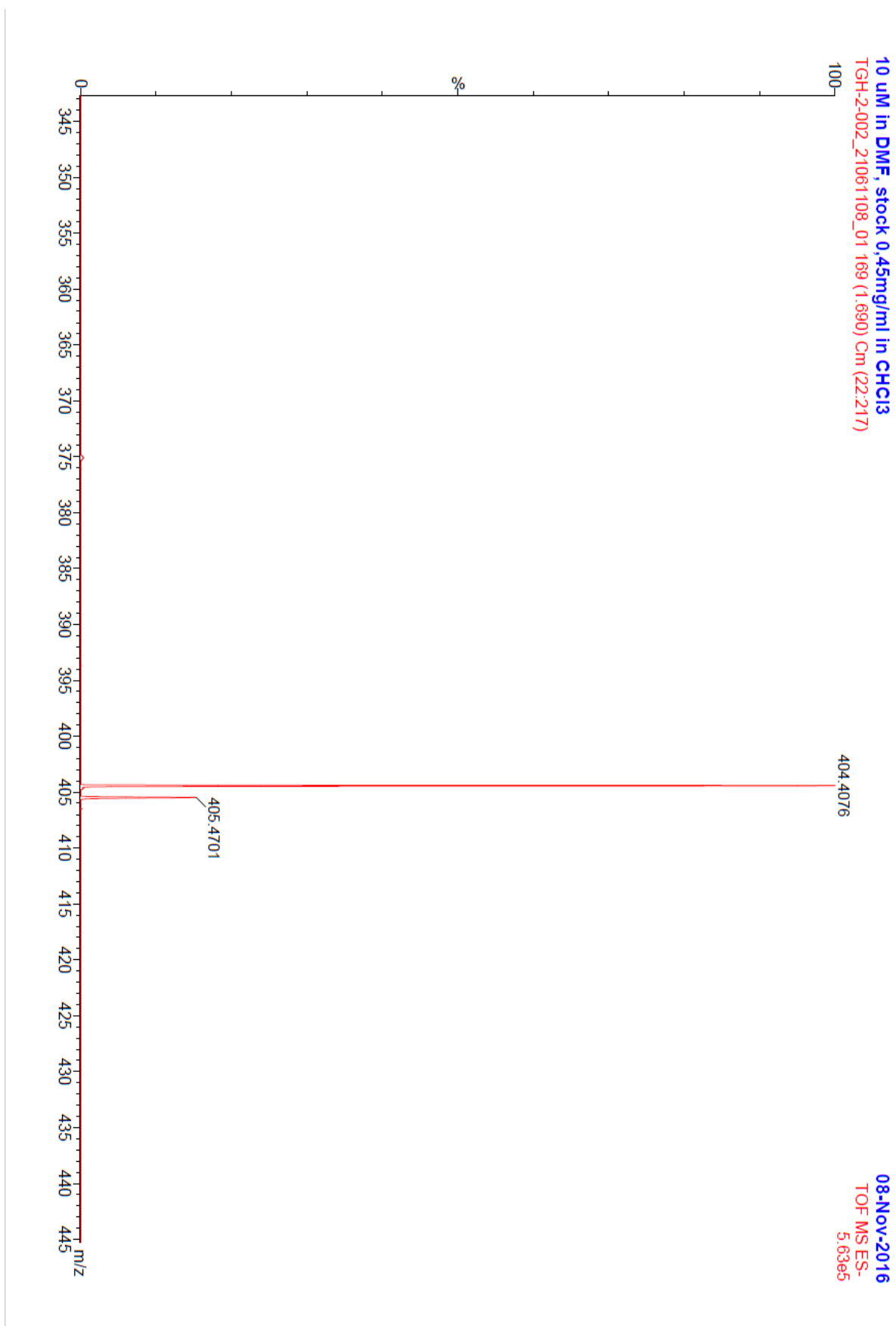
32. A. Stadler, N. Kyritsakas ja J. Lehn. *Chem. Comm.* **2004**, 2024-2025.
33. Y. Zhao ja Z. Zhong. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4715-4717.
34. Y. Zhao ja Z. Zhong. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9988-9989.
35. Z. Zhong ja Y. Zhao. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2891-2894.
36. F. Zhang, S. Bai, G.P. Yap, V. Tarwade ja J.M. Fox. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10590-10599.
37. J. Hou, M. Jia, X. Jiang, Z. Li ja G. Chen. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6228-6237.
38. H. Yi, C. Li, J. Hou, X. Jiang ja Z. Li. *Tetrahedron.* **2005**, 61, 7974-7980.
39. C. Li, S. Ren, J. Hou, H. Yi, S. Zhu, X. Jiang ja Z. Li. *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5871-5875.
40. V. Berl, M.J. Krische, I. Huc, J. Lehn ja M. Schmutz. *Chem. - A Eur. J.* **2000**, 6, 1938-1946.
41. J. Garric, J. Léger ja I. Huc. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1954-1958.
42. C. Bao, B. Kauffmann, Q. Gan, K. Srinivas, H. Jiang ja I. Huc. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 120, 4221-4224.
43. J. Hou, X. Shao, G. Chen, Y. Zhou, X. Jiang ja Z. Li. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12386-12394.
44. C. Li, G. Wang, H. Yi, X. Jiang, Z. Li ja R. Wang. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1797-1800.
45. M. Inouye, M. Waki ja H. Abe. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2022-2027.
46. H. Abe, N. Masuda, M. Waki ja M. Inouye. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16189-16196.
47. H. Abe, H. Machiguchi, S. Matsumoto ja M. Inouye. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4650-4661.
48. J.C. Nelson, J.G. Saven, J.S. Moore ja P.G. Wolynes, *Science.* **1997**, 277, 1793-1796.
49. M.T. Stone ja J.S. Moore. *Org. Lett.* **2004**, 6, 469-472.

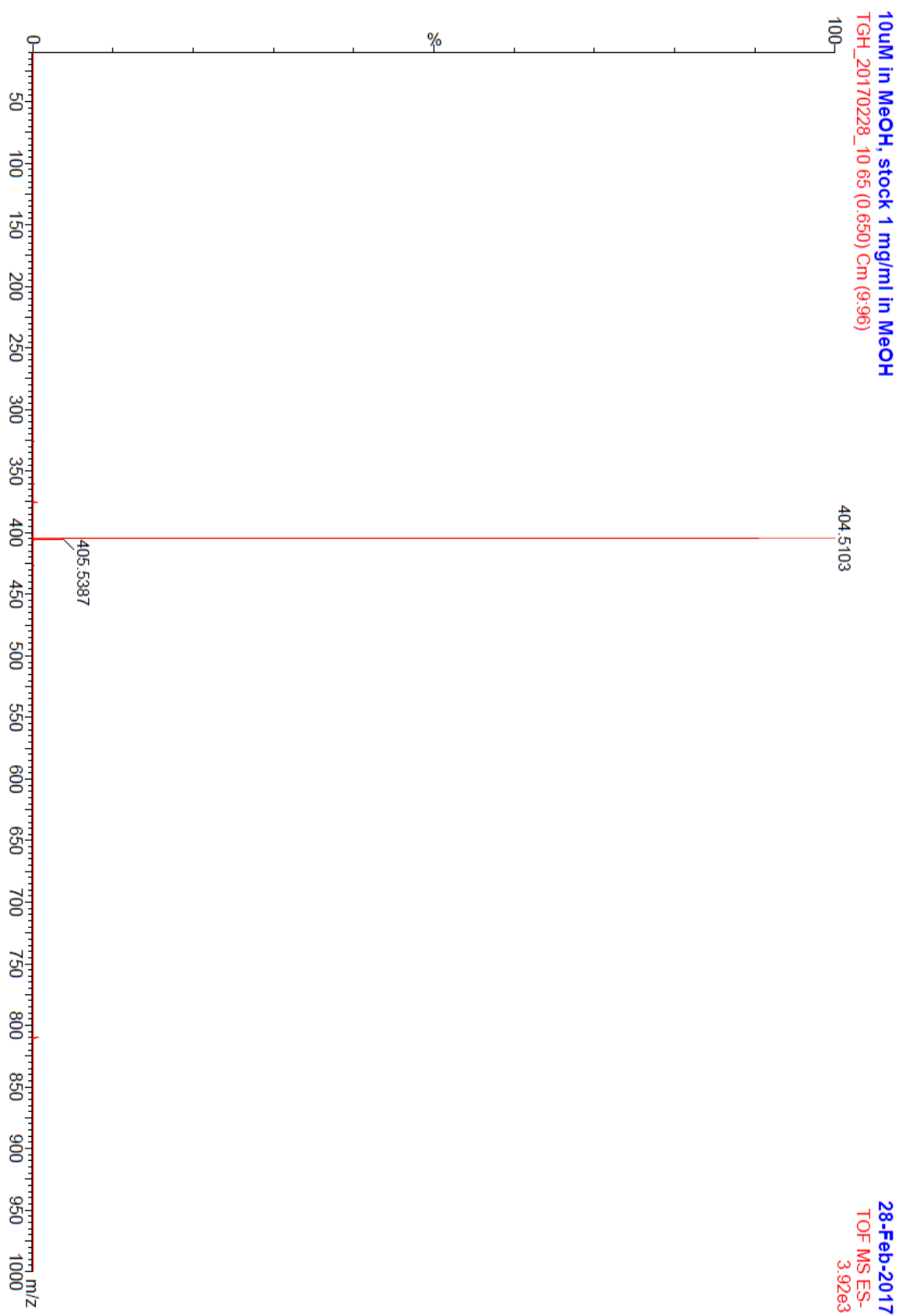
50. A. Tanatani, M.J. Mio ja J.S. Moore. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1792-1793.
51. A. Tanatani, T.S. Hughes ja J.S. Moore. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *114*, 335-338.
52. K. Goto ja J.S. Moore. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1683-1686.
53. J. Clayden, N. Greevs, ja S. Warren, *Organic Chemistry*, 2. painos, OUP Oxford, 2012, ss.747.
54. Coupling reagents and additives offered by Bachem
(http://documents.bachem.com/coupling_reagents.pdf) 07.12.2017
55. J.G. Smith, *Organic Chemistry*, 3. painos, McGraw-Hill, 2011, a) ss. 846. b) ss.725
56. Thermo Scientific, Crosslinking-Reagents-Handbook.
(<https://tools.thermofisher.com/content/sfs/brochures/1602163-Crosslinking-Reagents-Handbook.pdf>) (07.12.2017)

LiitteetLiite 1. yhdisteen **3** massaspektri

Liite 2. Yhdisteen **21** massaspektri

Liite 3. Yhdisteen 6 massaspektri



Liite 4. Yhdisteen **15** massaspektri

Liite 5. Yhdisteen 17 massaspektri

