



Wpływ struktury pochodnych
kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego udekorowanych
aminokwasami na tworzenie agregatów supramolekularnych

Influence of the structural factors of amino acid-decorated benzene-1,3,5-
tricarboxylic acid derivatives on supramolecular aggregate formation

Filip Perlitius

ROZPRAWA DOKTORSKA

wykonana pod kierunkiem prof. dra hab. Artura R. Stefankiewicza
w Laboratorium Nanostruktur Funkcjonalnych

Wydział Chemii
Centrum Zaawansowanych Technologii
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Poznań 2025

„Byłem Faustem i byłem Prometeuszem, porównywałem pyłek wiedzy z wszechświatową górą tajemnicy; i wydzieralem ogień niebu, aby go nieść swoim braciom — i ten ogień okazał się robaczkiem świętojańskim, który świeci, nie oświecając — i pali się — nie rozpalając —”

Tadeusz Miciński

Podziękowania

Serdecznie dziękuję Panu **Prof. dr hab. Arturowi R. Stefankiewiczowi** za życzliwość, okazaną pomoc, cenne wskazówki oraz nieograniczoną wyrozumiałość i cierpliwość.

Dziękuję **koleżankom i kolegom** z Laboratorium Nanostruktur Funkcjonalnych jak również jego byłym członkom za dobre rady, wspaniałą atmosferę pracy oraz cenne wskazówki. Oraz wszystkim, których spotkałem na swojej naukowej drodze.

Chciałbym wyrazić szczerą wdzięczność moim najbliższym, rodzinie i przyjaciołom a w szczególności, **Rodzicom, Rodzeństwu** oraz **Adriannie** za wsparcie w realizacji celów i niesłabnącą motywację oraz za to, że byli ze mną przez cały ten czas.

Spis treści

Podziękowania.....	5
Życiorys i dorobek naukowy	9
Wykaz skrótów	13
Abstrakt	15
Abstract	17
WSTĘP TEORETYCZNY	19
Rozdział I Wprowadzenie literaturowe.....	19
I.1. Znaczenie aminokwasów, jako elementów strukturalnych w chemii supramolekularnej.....	20
I.2. Charakterystyka pochodnych 1,3,5-benzenotrikarboksamidu (BTA)	22
I.3. 1,3,5-benzenotrikarboksamidy udekorowane aminokwasami	25
I.4. Kapsuły wiązań wodorowych i rola pochodnych BTA w tego typu strukturach	29
Luka badawcza, uzasadnienie i cel pracy	33
CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA	37
Wprowadzenie	37
Rozdział II Wpływ grupy estrowej oraz łańcucha bocznego aminokwasu na tworzone agregaty supramolekularne	39
II.1. Projektowanie i synteza	40
II.2. Struktura w cieple stałym.....	41
II.3. Samoasocjacja i analiza spektroskopowa w roztworze	49
II.4. Podsumowanie.....	54
Rozdział III Wpływ łańcucha bocznego aminokwasu na tworzenie oktamerycznych kapsuł, ich właściwości oraz na równowagę gospodarz-gość	55
III.1. Projektowanie i synteza	55

III.2. Samoasocjacja	57
III.3. Enkapsulacja gości - fulerenów C ₇₀ oraz C ₆₀	59
III.4. Zastosowanie oktamerycznych kapsuł w katalizie	61
III.5. Podsumowanie	62
Rozdział IV Czynniki strukturalne w pozycji α aminokwasu determinujące produkt agregacji oraz właściwości e pochodnych BTA udekorowanych aminokwasami	63
IV.1. Projektowanie	63
IV.2. Synteza	66
IV.3. Charakterystyka w roztworze	68
IV.4. Charakterystyka w ciele stałym	70
IV.5. Samoasocjacja w roztworze	73
IV.6. Wpływ grupy metylowej w pozycji α aminokwasu na samorozpoznanie kapsuł oraz na właściwości enkapsulacyjne	78
IV.7. Podsumowanie	81
Podsumowanie i wnioski	83
Materiały uzupełniające	85
Szczegóły eksperymentalne /obliczeniowe	85
Uzupełnienie do rozdziału II	88
Uzupełnienie do rozdziału III	119
Uzupełnienie do rozdziału IV	166
Literatura	240
Oświadczenia współautorów	248

Życiorys i dorobek naukowy

Dane osobowe

Imiona i nazwisko: Filip Hieronim Perlitius

Data urodzenia: 22.09.1995 r.

Miejsce urodzenia: Wrocław

Wykształcenie

2019–Obecnie Doktorat w Szkole Doktorskiej UAM

Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Dyscyplina: Nauki Chemiczne

2019 Tytuł magistra chemii

Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Tytuł pracy magisterskiej: „Synteza pochodnych kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego z achiralnymi aminokwasami jako bloki budulcowe do badań nad amplifikacją chiralności w kapsułach wiązań wodorowych”

Promotor: prof. UAM dr hab. Grzegorz Hreczycho

2017–2019 Studia magisterskie na kierunku Chemia

Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Specjalność: analityka chemiczna

2017 Tytuł licencjata chemii

Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Tytuł pracy licencjackiej: „Synteza monordzeniowych układów metalosupramolekularnych z grupami fotoaktywnymi”

Promotor: Prof. dr hab. Artur R. Stefankiewicz

2014–2017 Studia licencjackie na kierunku Chemia

Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Specjalność: analityka chemiczna

Publikacje

G. Markiewicz, A. Walczak, F. Perlitius, M. Piasecka, J. Harrowfield, A. R. Stefankiewicz „Photoswitchable transition metal complexes with azobenzene functionalized imine-based ligands: structural and kinetic analysis” opublikowana w czasopiśmie Dalton Transactions, **2018**, 47, 14254-14262 (IF 4.1; 88 percentyl)

F. Perlitius, A. Walczak, M. Čonková, G. Markiewicz, J. Harrowfield, A. R. Stefankiewicz, “Dimeric capsule vs columnar polymer: Structural factors determining the aggregation behavior of amino acid functionalized benzene-1,3,5-tricarboxamides in solution and in the solid-state” opublikowana w czasopiśmie Journal of Molecular Liquids, **2022**, 367, 120511 (IF 5,2; 92 percentyl)

Staże i warsztaty

2022 Trzy-miesięczny staż naukowo-badawczy na Wydziale Chemii Uniwersytetu w Bazylei (Szwajcaria) w grupie prof. Konrada Tiefenbachera.

2019 Udział w jednodniowej Szkole 2D NMR organizowanej przez Zakład Bimolekularnego NMR oraz Pracownię NMR Instytutu Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk

2014 Udział w tygodniowych warsztatach naukowych „Niskie łąki” organizowanych przez Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych Polskiej Akademii Nauk

Konferencje

XIII International Symposium on Nano & Supramolecular Chemistry 2024 Santa Margherita di Pula, Sardinia
(6-9 Październik 2024) - prezentacja posterowa

17th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry 2023 Reykjavik, Islandia
(25-29 Czerwiec 2023) - prezentacja posterowa

22th Tetrahedron Symposium 2022 Lisbon, Portugal
(28 Czerwiec - 1 Lipiec 2022) - prezentacja posterowa

Solutions in Chemistry 2022 Sveti Martin na Muri, Chorwacja
(08-11 Listopad 2022) - prezentacja posterowa

Granty

2021-2022 Minigrant doktorancki (konkurs nr 017 ID-UB) Samoasocjujące chiralne agregaty supramolekularne: synteza, właściwości fizykochemiczne i zastosowanie w sorpcji gazów i chemii typu gość-gospodarz - (kwota finansowania: 15 000 zł) – beneficjent grantu.

2020-2023 Grant SONATA BIS 2018/30/E/ST5/00032 – wykonawca.

Stypendia

2014/2015 Stypendysta Programu Stypendiów Pomostowych

2015/2016, 2016/2017, 2018/2019 Stypendium Rektora UAM Dla Najlepszych Studentów

2019/2020 Stypendium Doktoranckie Polsko-Amerykańskiej Fundacji Wolności

Osiągnięcia pozanaukowe

2014-2019 Członkostwo w Naukowym Kole Chemików Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

2017-Obecnie Członkostwo w Polskim Towarzystwie Chemicznym

Wykaz skrótów

PXRD - Proszkowa dyfrakcja rentgenowska (*ang. Powder X-ray diffraction*)

FT-IR - Spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera (*ang. Fourier Transform Infrared Spectroscopy*)

NMR – Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (*ang. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*)

XRD - Dyfrakcja promieniowaniem rentgenowskim (*ang. X-ray diffraction*)

MS - Spektrometria mas (*ang. Mass Spectrometry*)

HRMS - Spektrometria mas o wysokiej rozdzielczości (*ang. High Resolution Mass Spectrometry*)

UV-Vis – Spektroskopia absorpcyjna promieniowania ultrafioletowego i widzialnego (*ang. Ultraviolet–visible spectrophotometry*)

DOSY NMR – Spektroskopia NMR uporządkowana dyfuzyjnie (*ang. Diffusion Ordered NMR Spectroscopy*)

ESP - mapy potencjału elektrostatycznego

NHS - N-hydroksybursztynoimid

EDC - Chlorowodorek 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropylo) karbodiimidu

BTC - Kwas 1,3,5-benzenotrikarboksylowy

BTA - 1,3,5-benzenotrikarboksamid

DCM - Dichlorometan

MeOH - Metanol

i-PrOH - Izopropanol

THF - Tetrahydrofuran

EtOH - Etanol

TFA - Kwas trifluorooctowy

DMF - Dimetyloformamid

DMSO -Dimetylosulfotlenek

EtOAc - Octan etylu

AIB - Kwas 2-aminoizomasłowy

NDI – Naftalenodiimid

***t*Bu** – Grupa *tert*-butylowa

Me – Grupa metylowa

iPr – Grupa izopropylowa

Tr – Grupa trytylowa

CHCl₃ - Chloroform

TCE - 1,1,2,2-tetrachloroetan

DCE -1,2-dichloroetan

Gly - Glicyna

Pro - Prolina

Glu - Kwas glutaminowy

DIPEA - N,N-diizopropylloetyloamina

TMSCl - Chlorek trimetylosililu

Et₃N – Trietyloamina

CCl₄ - Tetrachlorometan

BTFFH - Heksafluorofosforan fluoro-N,N,N',N'-bis(tetrametyleno)formamidyny

Abstrakt

Niniejsza rozprawa zatytułowana „*Wpływ struktury pochodnych kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego udekorowanych aminokwasami na tworzenie agregatów supramolekularnych*” opisuje syntezę i charakterystykę serii nowych pochodnych kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego sfunkcjonalizowanych aminokwasami. W przedstawionej pracy przeanalizowano jak zmiany strukturalne w obrębie różnych pozycji tych cząstek takich jak grupa estrowa, łańcuch boczny aminokwasu, chiralność czy podstawienie w pozycji α wpływa na typ i właściwości otrzymanych struktur supramolekularnych. Rozprawa została podzielona na cztery rozdziały, opisujące podstawy teoretyczne badań oraz uzyskane wyniki.

Rozdział I, będący wprowadzeniem, zawiera przegląd najważniejszych aspektów dotyczących realizowanej tematyki badań. Rozpoczynając od struktury i roli aminokwasów, jako elementów budulcowych w chemii supramolekularnej przez charakterystykę pochodnych 1,3,5-benzenotrikarboksamidu (BTA) ze szczególnym uwzględnieniem pochodnych udekorowanych aminokwasami. W tej części przeanalizowana zostanie odpowiednia literatura w zakresie wpływu struktury na samoasocjacje układów tripodalnych bazujących na BTA. Pozostała część rozdziału zawiera krótkie wprowadzenie do tematyki kapsuł tworzonych za pomocą wiązań wodorowych i roli pochodnych BTA w tego typu strukturach kończąc na przedstawieniu luki badawczej i uzasadnieniu celu pracy.

Rozdział II opisuje projektowanie i syntezę czterech tripodalnych (o symetrii C_3) pochodnych bazujących na rdzeniu 1,3,5-benzenotrikarboksamidu udekorowanych estrami aminokwasów w celu wykazania wpływu zawady sterycznej łańcuchów bocznych aminokwasów oraz grup estrowych na agregacje pochodnych BTA w cieple stałym oraz w roztworze. Docelowe związki sfunkcjonalizowano estrami glicyny lub L-waliny ($-\text{OMe}$, $-\text{OiPr}$). Scharakteryzowano dwa typy struktur: dimeryczną kapsułę stabilizowaną poprzez wiązania wodorowe $-\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}(\text{ester})$ oraz kolumnowy układ supramolekularny bazujący na wiązaniach $-\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}(\text{amid})$. Badania w cieple stałym wykazały, że zawada steryczna grupy estrowej na C-końcu znacząco wpływa na sposób agregacji. Wprowadzenie bardziej sterycznie rozbudowanych podstawników uniemożliwia tworzenie struktur kolumnowych, co sprzyja tworzeniu prostych układów dimerycznych. W roztworze chloroformowym efekt ten nie jest obserwowany; dominującym czynnikiem decydującym o charakterze agregatów jest natomiast rodzaj

ugrupowania w pozycji α aminokwasu. Uzyskane wyniki podkreślają kluczową rolę efektów sterycznych w obu pozycjach: przy atomie węgla α oraz w obrębie grupy estrowej.

Rozdział III koncentruje się na formowaniu oktamerycznych kapsuł stabilizowanych wiązaniami wodorowymi bazujących na rdzeniu 1,3,5-benzenotrikarboksamidu (BTA), sfunkcjonalizowanym aminokwasami posiadającymi odblokowane C-końce. Badania ukierunkowano na ocenę wpływu czynników strukturalnych (łańcuchy boczne aminokwasów) na przebieg procesu samoasocjacji oraz wpływu ich struktury na zdolność do enkapsulacji cząsteczek fulerenów C_{70} i C_{60} . Zastosowanie komplementarnych metod analitycznych, takich jak NMR, FT-IR oraz UV-Vis, umożliwiło systematyczne porównanie zachowania serii strukturalnie pokrewnych pochodnych BTA. Dodatkowo przedstawiona została próba wykorzystania otrzymanej struktury, jako supramolekularnego katalizatora do modelowych reakcji. Uzyskane wyniki wskazują, że typ podstawników aminokwasowych wpływa na zdolności enkapsulacyjne, ale nie ma wpływu na typ tworzonej struktury.

W rozdziale IV zbadano wpływ czynników strukturalnych na tworzone struktury supramolekularne oraz ich właściwości fizykochemiczne. Zsyntezowano 11 związków, należących do różnych klas (uwzględniając budowę wykorzystanego aminokwasu), co umożliwiło przeprowadzenie kompleksowych analiz fizykochemicznych otrzymanych struktur. Trzy czynniki wskazane podczas projektowania pochodnych tj. chiralność, łańcuch boczny aminokwasu i atom wodoru w pozycji α , mają wpływ na formowanie agregatów zarówno w cieple stałym, jak i w roztworze. Okazało się, że achiralne związki są całkowicie nierozpuszczalne w niepolarnych rozpuszczalnikach, co uniemożliwiło ich charakterystykę w roztworze. Pochodne chiralne zawierające atom wodoru w pozycji α cechują się dobrą rozpuszczalnością i generują oktameryczne kapsuły na drodze tworzenia wiązań wodorowych. Ostatnią opisaną klasą związków są pochodne chiralne, w których atom wodoru w pozycji α został zastąpiony grupą metylową. W tym przypadku również zaobserwowano spadek rozpuszczalności, podobnie jak w przypadku pochodnych achiralnych, jednak problem ten udało się rozwiązać przez wprowadzenie długich łańcuchów alifatycznych do struktury docelowego komponentu. Okazało się, że pochodna ta również tworzy oktameryczną kapsułę wiązań wodorowych, jednak zdecydowanie mniej stabilną w porównaniu do pozostałych chiralnych komponentów. Dodatkowo wykazano wpływ chiralności oraz modyfikacji w pozycji α na zdolność do samorozpoznania struktur oraz zmianę ich właściwości, jako cząsteczek gospodarza.

Praca oprócz odnośników literaturowych zawiera obszerną część zawierającą szczegóły eksperymentalne, procedury syntez oraz dane uzupełniające i widma.

Abstract

This doctoral dissertation, entitled *“Influence of the structural factors of amino acid-decorated benzene-1,3,5-tricarboxylic acid derivatives on supramolecular aggregate formation”*, describes the synthesis and characterization of a series of new benzene-1,3,5-tricarboxylic acid derivatives functionalized with amino acids. The work analyzes how structural variations within different molecular positions, such as the ester group, amino acid side chain, chirality, and α -position substitution, affect the type and properties of the resulting supramolecular structures. The dissertation is divided into four chapters, covering both theoretical foundations and experimental results.

Chapter I, serving as an introduction, presents a review of the key aspects relevant to the research topic. It begins with the structure and role of amino acids as building blocks in supramolecular chemistry and continues with the characteristics of benzene-1,3,5-tricarboxamide (BTA) derivatives, with particular emphasis on amino acid-decorated systems. This chapter includes an overview of the literature concerning the relationship between structure and self-assembly behavior in tripodal BTA-based systems. The section concludes with a discussion of hydrogen-bonded capsule formation, the role of BTA derivatives in such architectures, identification of the research gap, and the rationale for the undertaken studies.

Chapter II describes the design and synthesis of four tripodal (C_3 -symmetric) derivatives based on the benzene-1,3,5-tricarboxamide core decorated with amino acid esters, aimed at examining the influence of steric hindrance of amino acid side chains and ester groups on aggregation behavior in both the solid state and in solution. The target compounds were functionalized with glycine or L-valine esters ($-\text{OMe}$, $-\text{OiPr}$). Two types of structures were identified: a dimeric capsule stabilized by $-\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}(\text{ester})$ hydrogen bonds and a columnar supramolecular arrangement based on $-\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}(\text{amide})$ interactions. Solid-state analyses revealed that steric hindrance of the ester group at the C-terminus strongly influences aggregation type, bulkier substituents suppress columnar organization in favor of simpler dimeric motifs. In chloroform solution, this effect was not observed; instead, the character of aggregation was primarily determined by the nature of the α -substituent. The results emphasize the key role of steric factors at both the α -carbon and ester positions.

Chapter III focuses on the formation of hydrogen-bonded octameric capsules based on the benzene-1,3,5-tricarboxamide (BTA) core functionalized with amino acids bearing unblocked carboxylic termini. The study investigated the influence of structural factors (amino acid side chains) on self-assembly and their impact on the ability to encapsulate fullerene guest molecules (C_{60} and C_{70}). Complementary analytical techniques, including NMR, FT-IR, and UV-Vis spectroscopy, were employed to systematically compare the behavior of structurally related BTA derivatives. Additionally, a preliminary attempt to utilize the resulting supramolecular structure as a hydrogen-bonded catalytic capsule was presented. The results demonstrated that while the type of amino acid substituent affects encapsulation efficiency, it does not alter the overall capsule architecture.

Chapter IV examines the impact of structural factors on the formation and physicochemical properties of the supramolecular assemblies. Eleven compounds representing different structural classes were synthesized, enabling a comprehensive analysis of their aggregation behavior. Three key factors: chirality, amino acid side chain, and α -hydrogen atom, were identified as determinants of aggregate formation in both solid state and solution. Achiral derivatives were found to be completely insoluble in nonpolar media, preventing their characterization in solution. Chiral derivatives containing an α -hydrogen atom exhibited good solubility and formed hydrogen-bonded octameric capsules. In contrast, chiral α -methyl-substituted analogues showed decreased solubility, similar to achiral compounds; however, the issue was resolved by introducing long aliphatic chains, which improved solubility. These α -methyl derivatives also formed hydrogen-bonded octameric capsules, though less stable than their α -H-containing analogues. Furthermore, the studies revealed that both chirality and α -substitution significantly influence self-recognition phenomena and modify host-guest properties.

In addition to extensive literature references, the dissertation includes detailed experimental procedures, synthetic protocols, and supplementary spectroscopic data supporting all presented finding

WSTĘP TEORETYCZNY

Rozdział I

Wprowadzenie literaturowe

Pomimo faktu, iż pojedyncze wiązanie wodorowe należy do relatywnie słabych oddziaływań ($\approx 2-7 \text{ kcal mol}^{-1}$),¹ wielokrotne wiązania wodorowe mogą prowadzić do powstania termodynamicznie stabilnych agregatów, takich jak kapsuły² lub polimery.³ Zjawisko to znajduje liczne analogie powszechnie obserwowane w układach biologicznych, w których wiązania wodorowe determinują powstawanie drugorzędowej struktury peptydów,^{4, 5} białek czy stabilizację podwójnej helisy DNA.^{6, 7} Przykłady te ukazują niezwykłą zdolność natury do konstruowania wysoce złożonych i wielowymiarowych struktur molekularnych z relatywnie prostych elementów budulcowych.⁸

Wiązania wodorowe są fundamentalnym przykładem tzw. słabych oddziaływań, wśród których można również wyróżnić siły van der Waalsa, oddziaływania dipol-dipol, czy oddziaływania $\pi-\pi$.⁹ Warty zaznaczenia jest fakt, że występowanie tych oddziaływań umożliwia uzyskanie materiałów o właściwościach niemożliwych do zaobserwowania w klasycznych układach kowalencyjnych.¹⁰ Dzięki swojej dynamicznej naturze i wrażliwości na środowisko zewnętrzne, badacze uzyskują komponenty zdolne do samoregeneracji, czy takie wykazujące zdolność do reorganizacji pod wpływem zmiany środowiska zewnętrznego.^{11, 12} Aby jednak móc projektować a następnie tworzyć tego typu układy supramolekularne, konieczne jest dokładne zrozumienie mechanizmów stojących za spontanicznym powstawaniem złożonych agregatów.¹³

Szczegółowe poznanie ich natury oraz metod kontroli procesu samoasocjacji ma istotne znaczenie również dla analizy naturalnych systemów biologicznych, oraz w kontekście zastosowań medycznych, przemysłowych i środowiskowych.^{14, 15} Dzięki dynamicznemu charakterowi wiązań niekowalencyjnych, morfologia i właściwości powstających układów mogą być modulowane za pomocą bodźców zewnętrznych,¹⁶⁻¹⁸ co pokazano na przykładzie supramolekularnych polimerów pochodzenia biologicznego.¹⁸ Pogłębione zrozumienie czynników kontrolujących samoporzędkowanie supramolekularne otwiera perspektywę projektowania nowych materiałów o ściśle określonych właściwościach.¹⁹

Wstęp do niniejszej rozprawy ma być zwięzłym przewodnikiem po strukturach supramolekularnych powstałych na bazie pochodnych BTA. Ze względu na swoje właściwości strukturalne i funkcje, układy bazujące na tym rdzeniu są doskonałymi kandydatami do zastosowań obejmujących różnorodne dziedziny nauki, co zostanie przedstawione w ostatniej części niniejszego wstępu. Dyskusja skupi się na wpływie zmian strukturalnych na proces samoasocjacji, a w konsekwencji na otrzymany rodzaj produktu supramolekularnego. Pozwoliło to na zrozumienie mechanizmów stojących u podstaw procesów samoasocjacji umożliwiając chociaż w niewielkim stopniu na przewidywanie właściwości otrzymanych agregatów na podstawie analizy strukturalnej wyjściowego monomeru.

I.1. Znaczenie aminokwasów, jako elementów strukturalnych w chemii supramolekularnej

Wśród fundamentalnych elementów budulcowych, z których możemy korzystać czerpiąc inspiracje z układów biologicznych szczególne znaczenie przypisuje się aminokwasom. Stanowią one podstawowe elementy budulcowe materii, niezbędne dla powstawania i funkcjonowania organizmów żywych.²⁰ Te niewielkie cząsteczki łączą się w niezwykle zróżnicowane pod względem rozmiaru i stopnia złożoności polimery, od krótkich oligopeptydów po rozbudowane, trójwymiarowe białka,^{21, 22} które należą do najbardziej złożonych struktur spotykanych w naturze. Co istotne, niemal wszystkie z nich powstają wyłącznie z dwudziestu różnych homochiralnych aminokwasów,²³ zawierających atom wodoru w pozycji α , który jest nieodłącznym elementem naturalnych układów. Zdolność aminokwasów do niekowalencyjnej organizacji w różnorodne i funkcjonalnie cząsteczki biologiczne podkreśla uniwersalność i efektywność procesów biochemicznych²⁴⁻²⁶ oraz kluczowe znaczenie aminokwasów w organizacji życia.²² Ze względu na swoją budowę i zdolność do tworzenia rozbudowanych sieci wiązań wodorowych, będąc jednocześnie donorami jak i akceptorami wiązań wodorowych aminokwasy są powszechnie stosowane, jako uniwersalne motywy strukturalne w chemii supramolekularnej.²⁷⁻³² Elementem strukturalnym w budowie aminokwasu, który odgrywa szczególnie istotną rolę w układach biologicznych jest atom wodoru w pozycji α aminokwasu (α -H). Jego kwasowość w aminokwasach i peptydach determinuje przebieg wielu procesów biochemicznych, takich jak dekarboksylacja czy transaminacja.²⁴ Jedną z najważniejszych reakcji, w której uczestniczy wodór- α jest transaminacja, katalizowana przez enzymy takie jak aminotransferazy. Jest to fundamentalna reakcja dla metabolizmu aminokwasów, będąc jedną z głównych ścieżek

degradacji aminokwasów, która przekształca aminokwasy egzogenne w aminokwasy endogenne oraz w inne związki, takie jak w α -ketokwasy. Ponadto atom wodoru w pozycji α odpowiada za utrzymanie integralności stereochemicznej aminokwasów, co bezpośrednio warunkuje ich funkcję biologiczną.³³ W przypadku wszystkich aminokwasów białkowych za wyjątkiem achiralnej glicyny (posiadającej dwa identyczne podstawniki w pozycji α w postaci atomów wodoru) obecność atomu wodoru w tej pozycji wymusza obecność centrum stereogenicznego.³⁴

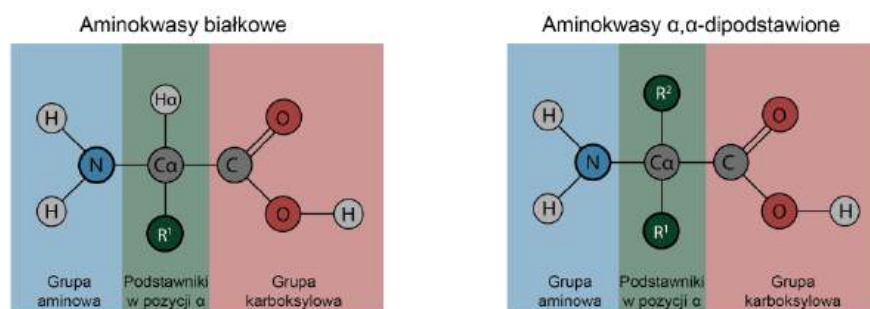
Na tle wykorzystania aminokwasów jako elementów strukturalnych w chemii supramolekularnej szczególne znaczenie zyskują aminokwasy α,α -dipodstawione, stanowiące unikalną klasę aminokwasów niebiałkowych.³⁵ Mimo swojej całkowicie odmiennej budowy (Rys. 1) mogą one występować w naturze będąc elementami biologicznie czynnych związków,^{34, 36-38} gdzie pełnią istotne funkcje inhibitorów enzymów, modulatorów kanałów jonowych, agonistów i antagonistów receptorów nerwowych, a nawet antybiotyków.

Swoją wyjątkowość i unikatowe właściwości zawdzięczają odporności na racemizację i ograniczoną elastyczność konformacyjną.³⁹⁻⁴¹ Dzięki tym właściwościom wprowadzane są do cząsteczek aktywnych biologicznie takich jak peptydy w celu zwiększenia ich stabilności metabolicznej w warunkach fizjologicznych oraz do stabilizacji drugorzędowych motywów strukturalnych.^{40, 41} W konsekwencji odgrywają istotną rolę w badaniach farmaceutycznych.

Dobrym przykładem tego zjawiska jest alametycyna, peptyd wytwarzany przez grzyb *Trichoderma viride*.⁴² Alametycyna jest szczególnie intrygującym związkiem ze względu na obecność achiralnego aminokwasu: kwasu 2-aminoizomasłowego (AIB). Ten unikalny aminokwas odgrywa kluczową rolę w promowaniu tworzenia specyficznych struktur drugorzędowych, takich jak α -helisy, które są niezbędne dla biologicznej aktywności tego peptydu. Innym godnym uwagi zastosowaniem tego typu związków jest trofinetyd, który jest krótkim peptydem neuroprotekcyjnym, zatwierdzonym do leczenia zespołu Retta. Związek ten stanowi pochodną tripeptydu Gly-Pro-Glu, otrzymaną poprzez prostą α -metylację reszty proliny. Kolejnym przykładem zastosowania aminokwasów achiralnych w farmakologii jest semaglutyd stanowiący substancję czynną leku przeciwcukrzycowego ozempik stosowanego w leczeniu cukrzycy typu 2. Jest on peptydem podobny do hormonu glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Jedną z różnic w ich strukturze jest zastąpienie fragmentu alaniny achiralnym α,α -dipodstawionym kwasem 2-aminoizomasłowym (AIB).⁴³ Podstawienie alaniny kwasem 2-aminoizomasłowym zapobiega rozkładowi chemicznemu przez dipeptydylopeptydazę-4 zwiększając jego stabilność.⁴⁴

Ponadto aminokwasy α,α -dipodstawione znalazły zastosowanie w chemii supramolekularnej, m.in. do badania amplifikacji chiralności w kolumnowych agregatach BTA, gdzie cząsteczki nimi zmodyfikowane pełnią rolę dodatków korygujących defekty strukturalne podczas formowania kolumn.⁴⁵ W przeszłości pochodne z achiralnymi α,α -dipodstawionymi aminokwasami były używane do badań nad amplifikacją chiralności w nanorurkach naftalenodiimidowych (NDI).²⁷ Mając na uwadze te wszystkie interesujące właściwości i potencjalne zastosowania na przestrzeni lat opracowano liczne metody syntezy pozwalające na efektywne wprowadzanie różnorodnych podstawników do tych cząsteczek.^{39, 41, 45, 46}

Podsumowując powyższe rozważania, aminokwasy α,α -dipodstawione w znaczący sposób różnią się właściwościami od swoich białkowych odpowiedników. Dotychczas przeprowadzone badania dowodzą, że ich zastosowanie, jako elementy strukturalne w chemii supramolekularnej niesie za sobą znaczne korzyści w kontekście właściwości otrzymanych struktur, a co za tym idzie, nadal opracowywane są nowe metody syntez z wykorzystaniem niebiałkowych aminokwasów oraz rozwijana jest biblioteka nowych agregatów o coraz lepszych właściwościach. W części eksperymentalnej, jako jedna z klas otrzymanych pochodnych przedstawione zostaną struktury bazujące na rdzeniu BTA zmodyfikowane α,α -dipodstawionymi aminokwasami, których właściwości zostaną porównane do klasycznych, białkowych analogów.



Rys. 1. Porównanie struktury aminokwasów białkowych oraz aminokwasów α,α -dipodstawionych na przykładzie modeli cząsteczek.

I.2. Charakterystyka pochodnych 1,3,5-benzenotrikarboksamid (BTA)

Kwas 1,3,5-benzenotrikarboksylowy, zwany potocznie kwasem trimesowym, od dawna przyciąga uwagę badaczy ze względu na swoją wysoką symetrię oraz obecność wolnych grup karboksylowych -COOH zdolnych do udziału w licznych oddziaływaniach niekowalencyjnych. Powszechne są liczne doniesienia o wykorzystaniu go m.in. w chemii

materiałowej, zwłaszcza przy tworzeniu porowatych sieci metaliczno-organicznych typu MOF, w których kwas trimesowy pełni rolę liganda polidentnego.^{47, 48} Jednak jeszcze większe znaczenie w kontekście chemii supramolekularnej miała modyfikacja jego struktury prowadząca do powstania 1,3,5-benzenotrikarboksamidów (BTA).⁴⁹

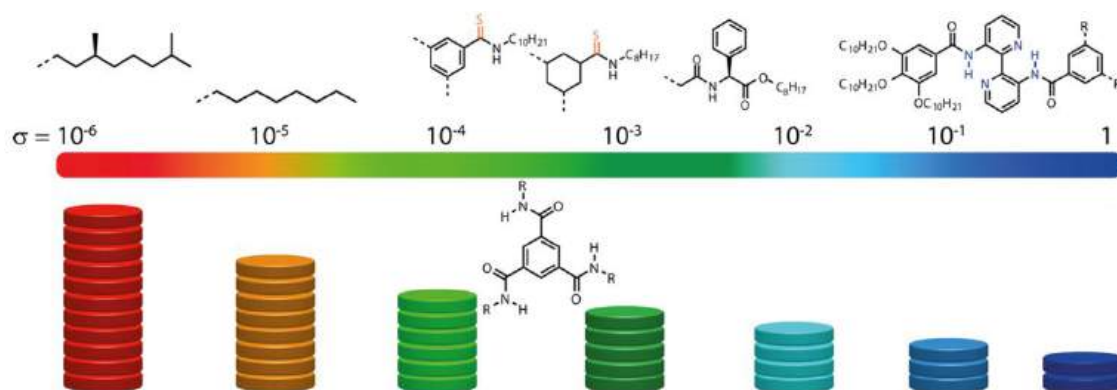
Pochodne BTA od lat stanowią przedmiot intensywnych badań, ponieważ łączą w sobie prostotę syntezy, wysoką stabilność chemiczną oraz niemal nieograniczone możliwości funkcjonalizacji. Dzięki temu rdzeń BTA uznawany jest za jeden z najlepiej poznanych bloków budulcowych w chemii supramolekularnej wykorzystywanych do projektowania i generowania nowych materiałów funkcjonalnych.⁴⁹⁻⁵¹

Ich szczególne znaczenie wynika z wyraźnej tendencji do tworzenia kolumn stabilizowanych wiązaniami wodorowymi pomiędzy grupami amidowymi.⁵² Struktury te mogą przyjmować różnorodne formy - od regularnych kolumn helikalnych po bardziej złożone układy polimerowe.^{49, 53} Badania Gunnlaugssona i współpracowników wykazały, że długość łącznika pomiędzy rdzeniem BTA a grupami funkcyjnymi drugorzędowymi może decydować o charakterze powstających agregatów, determinując czy układ przyjmie formę helikalną, czy polimerową.⁵³ Z kolei innym przykładem jest wykorzystanie pochodnych BTA zawierających grupy N,N-dialkiloetyloaminowe co umożliwia otrzymanie mikrotubularnych agregatów powstających w procesie separacji fazowej w roztworach wodnych pod wpływem ogrzewania.⁵⁰

Szczególnie istotne dla zrozumienia właściwości supramolekularnych tych układów są badania nad wzrostem kolumn N,N',N''-triheksylobenzeno-1,3,5-tri karboksamidów, które analizowano zarówno w ciele stałym, jak i w roztworach przy użyciu technik spektroskopowych, takich jak NMR.⁵¹ Wyniki te potwierdziły, że obecność silnych, wielokrotnych wiązań wodorowych oraz odpowiednio zaprojektowanych grup bocznych stanowi kluczowy czynnik determinujący powstawanie stabilnych i uporządkowanych kolumn supramolekularnych, które są najbardziej charakterystycznym typem struktur tworzonych przez pochodne BTA.⁴⁹

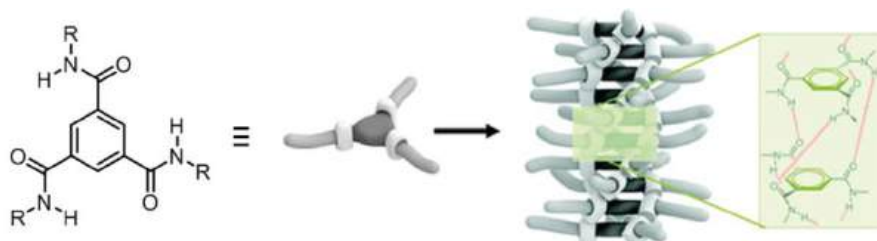
Dotychczasowe badania wykazały, że właściwości samoasocjacji komponentów BTA są silnie uzależnione od rodzaju i charakteru podstawników przyłączonych do rdzenia. Wprowadzenie odpowiednich grup bocznych pozwala kontrolować rozpuszczalność, polarność czy powinowactwo do dodatkowych oddziaływań niekwalencyjnych, takich jak oddziaływania π - π czy efekty van der Waalsa.⁵⁴ Przykładowo, modyfikacje hydrofobowe prowadzą do stabilnych kolumn o zwiększonej zdolności do segregacji fazowej, podczas gdy obecność bardziej polarnego otoczenia sprzyja powstawaniu struktur mieszanych lub polimerowych.

Dzięki temu BTA stały się uniwersalnymi blokami budulcowymi wykorzystywanymi zarówno w projektowaniu nanomateriałów o kontrolowanych właściwościach, jak i w badaniach nad fundamentalnymi mechanizmami samoasocjacji.⁵⁴⁻⁵⁶



Rys. 2. Przedstawienie wpływu struktury monomeru BTA na współczynnik kooperatywności (σ) od 1 (izodesmiczny) do $<10^{-6}$ (wysoko kooperatywny). Grafikę sporządzono na podstawie publikacji.⁵⁷

W efekcie BTA wykazują wyraźną tendencję do tworzenia kolumn supramolekularnych, które mogą osiągać wysoki stopień porządku zarówno w roztworach, jak i w ciele stałym. Ta cecha sprawia, że BTA traktowane są jako wzorcowy układ modelowy do badań nad procesami samoorganizacji i dynamiką wiązań wodorowych, ponieważ nawet niewielkie modyfikacje strukturalne mogą prowadzić do istotnych zmian w architekturze powstających agregatów.^{54, 55, 57-59}



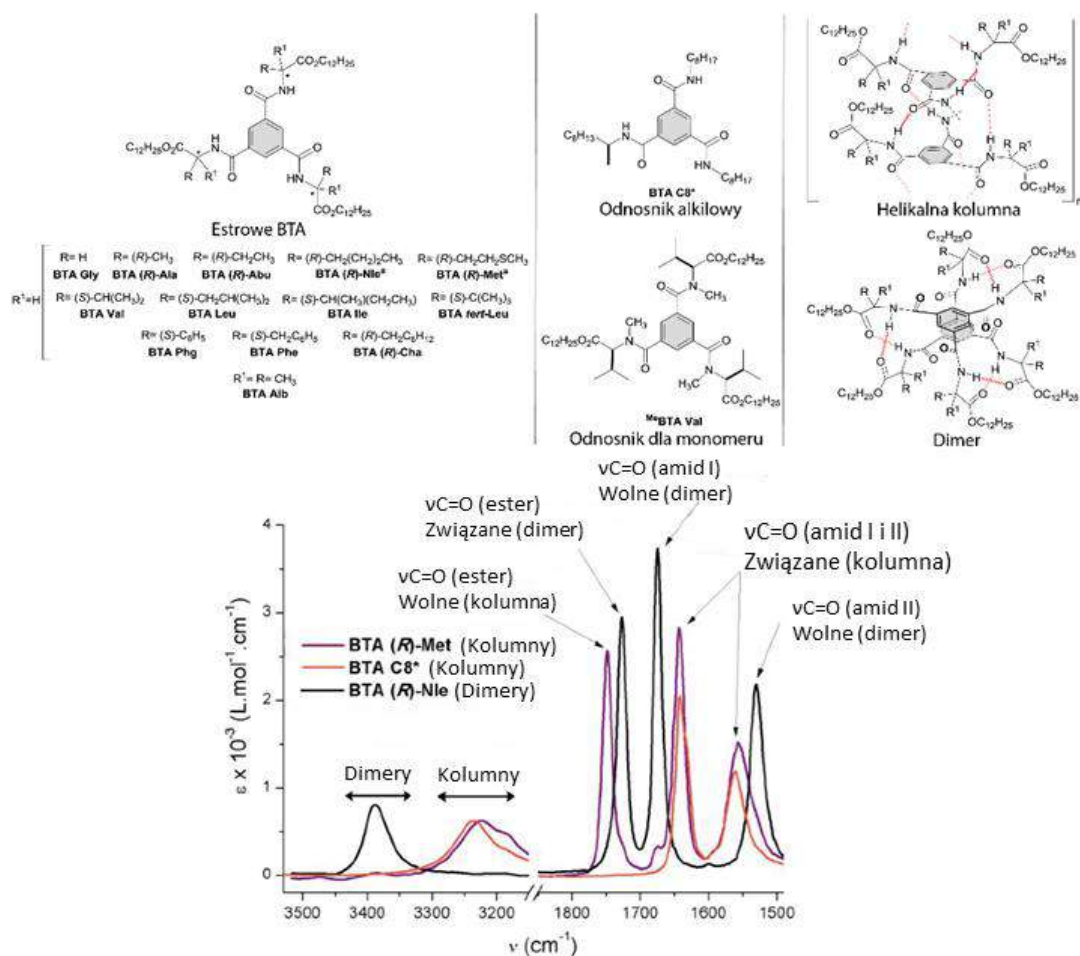
Rys. 3. Przykładowa struktura tworzona przez 1,3,5-benzenotrikarboksyamidy wraz z zaznaczonymi typami oddziaływań międzycząsteczkowych. Grafikę sporządzono na podstawie publikacji.⁵⁷

Podsumowując, pochodne BTA są jedną z najważniejszych klas związków supramolekularnych, charakteryzujących się przewidywalną, a zarazem podatną na modyfikacje samoasocjacją. Choć najczęściej wykazują one skłonność do tworzenia struktur kolumnowych, coraz więcej doniesień wskazuje, że odpowiednia funkcjonalizacja rdzenia oraz bocznych łańcuchów otwiera drogę do budowy bardziej złożonych układów, takich jak kapsuły, polimery supramolekularne czy struktury hybrydowe, co czyni je niezwykle atrakcyjnymi obiektami badań podstawowych i aplikacyjnych.^{53, 60}

I.3. 1,3,5-benzenotrikarboksyamidy udekorowane aminokwasami

Niezwykle ważną i interesującą grupą pochodnych BTA stanowią cząsteczki udekorowane aminokwasami przy czym znaczną większość z nich stanowią przykłady w których wykorzystano aminokwasy posiadające C-koniec zablokowany grupą estrową.^{52, 53, 61} Wprowadzenie fragmentów aminokwasowych do rdzenia BTA umożliwia łączenie klasycznych oddziaływań amidowych z bogatą chemią grup funkcyjnych naturalnych aminokwasów, co otwiera nowe możliwości kształtowania zarówno struktury, jak i funkcji powstających układów. Reszty aminokwasowe wprowadzają do układu nie tylko liczne donory i akceptory wiązań wodorowych, lecz także element chiralności, będącym jednym z głównych atutów tego typu pochodnych. Dzięki temu możemy uzyskać informacje na temat wpływu chiralności na procesy samoasocjacji. Dodatkowo chiralność w istotny sposób wpływa na zachowanie agregacyjne badanych pochodnych.^{52, 62} Dzięki obecności bocznych łańcuchów aminokwasowych w pozycji α , możliwe staje się modulowanie polarności, sterycznego upakowania, a także wprowadzanie dodatkowych centrów oddziaływań niekowalencyjnych, takich jak wiązania wodorowe, oddziaływania elektrostatyczne czy π - π . W efekcie, niewielkie modyfikacje prowadzą często do radykalnie odmiennych mechanizmów samoasocjacji.⁵⁴ Dodatkowo wprowadzenie aminokwasów do struktury daje także możliwość modyfikacji grup karboksylowych, np. poprzez wprowadzenie grup estrowych.^{63, 64} W połączeniu z rdzeniem benzenowym stwarza to szerokie spektrum potencjalnych mechanizmów samoasocjacji, przy czym liczne badania^{13, 52, 54-56, 61, 65-72} zgodnie wskazują, że kluczową rolę odgrywają wiązania wodorowe, których obecność zawdzięcza się wprowadzonym do struktury cząsteczkom aminokwasów.

Potwierdzono to zarówno w badaniach strukturalnych monokryształów,^{55, 71} w roztworach,⁵⁵ jak i w fazach ciekłokrystalicznych,⁷² gdzie opisywane agregaty obejmują zakres od prostych struktur dimerycznych po wydłużone kolumny. Typowe dla struktur dimerycznych są wiązania wodorowe pomiędzy grupami NH (amidowymi) i atomami tlenu karbonylowego w estrach, podczas gdy w strukturach kolumnowych rolę akceptorów pełnią atomy tlenu karbonylowego amidów.⁵² Należy zaznaczyć, że dimeryczne układy mogą przyjmować różne konformery, wynikające z odmiennej orientacji grup estrowych, w których część (lub wszystkie) wiązania wodorowe akceptowane są przez karbonyłowe atomy tlenu amidów.⁶⁸ Niemniej jednak dominującym typem oddziaływań w tych strukturach pozostaje wiązanie wodorowe pomiędzy NH (amidowymi) a karbonyłowym C=O (estrów).⁶⁸



Rys. 4. Grafika przedstawiająca strukturę chemiczną BTA analizowanych za pomocą spektroskopii FT-IR oraz struktury kolumn (helikalnych) i form dimerycznych z zaznaczonymi wiązaniami wodorowymi tworzonych przez BTA z estrami. Charakterystyka kolumn i dimerów metodą FT-IR. Widma zarejestrowano przy stężeniu 10^{-2} M w cykloheksanie (20°C). Powiększenie na obszary N-H i C=O. Grafikę sporządzono na podstawie publikacji.⁵²

Z uwagi na różny charakter wiązań prowadzących do powstawania obu typów architektur, szczególnie użyteczną metodą różnicowania ich struktury okazała się spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera (FT-IR). Technika ta została zastosowana przez Raynała i współpracowników⁵² (Rys. 4) do badania wpływu reszt aminokwasowych na proces samoporzadkowania pochodnych BTA w roztworach cykloheksanowych oraz w fazie ciekłej. Spośród 13 związków, wszystkie zdobione resztami aminokwasowymi oraz długimi łańcuchami estrowymi (C_{12}), osiem z nich tworzyło struktury dimeryczne, a pięć mieszaniny kolumn i dimerów w roztworach cykloheksanu, natomiast w stanie ciekłokrystalicznym aż jedenaście związków przyjmowało formę kolumn. Badanie to wyraźnie pokazało, że istnieją istotne różnice w układzie wiązań wodorowych pomiędzy fazą stałą a roztworem oraz pomiędzy poszczególnymi resztami aminokwasowymi, przy czym wpływ podstawników estrowych pozostawał dotychczas nadal niewyjaśniony.

Obok wiązań wodorowych istotną rolę w procesach agregacji pochodnych BTA odgrywają również inne słabe oddziaływania, w tym przede wszystkim oddziaływania π - π pomiędzy pierścieniami aromatycznymi.⁷² W literaturze wielokrotnie podkreślano ich znaczenie w stabilizacji struktur kolumnowych oraz w determinowaniu sposobu upakowania cząsteczek w ciele stałym.^{70, 72} Badania te miały na celu pogłębione wyjaśnienie mechanizmów współdziałania tych oddziaływań z siecią wiązań wodorowych. Szczególną uwagę poświęcono różnicom obserwowanym pomiędzy prostymi pochodnymi BTA zawierającymi podstawniki alkilowe, ze szczególnym uwzględnieniem długości oraz charakteru łańcuchów alkilowych w ramionach estrowych pochodnych aminokwasowych.⁷⁰ Analizy strukturalne w fazie stałej, przeprowadzone metodą rentgenografii monokrystalicznej, pozwoliły jednoznacznie zidentyfikować rodzaje oddziaływań stabilizujących badane układy w „zamrożonych” konformacjach. Z kolei badania przeprowadzone w roztworze ujawniły obecność dynamicznych równowag, w których różne konfiguracje wiązań wodorowych i oddziaływań π - π konkurują ze sobą lub współdziałają, prowadząc do powstawania alternatywnych form asocjatów. Takie połączenie badań krystalograficznych i spektroskopowych umożliwiło nie tylko uchwycenie różnic pomiędzy ciałem stałym a roztworem, lecz także lepsze zrozumienie czynników molekularnych odpowiedzialnych za kierowanie procesami samoorganizacji pochodnych BTA.⁷⁰

Choć korelacja pomiędzy strukturą pochodnych BTA, w tym również sfunkcjonalizowanych aminokwasami, a ich zachowaniem agregacyjnym była już wielokrotnie badana,^{52, 73} większość tych badań dotyczyła układów w rozpuszczalnikach węglowodorowych, takich jak metylocyklopentan. W warunkach tych kluczową rolę w stabilizacji supramolekularnych kolumn odgrywają nie tylko oddziaływania wodorowe pomiędzy jednostkami amidowymi, lecz także istotny udział mają oddziaływania van der Waalsa pomiędzy hydrofobowymi fragmentami bocznymi.¹⁶ W konsekwencji otrzymywane dane dotyczą przede wszystkim mechanizmów porządkowania w środowisku silnie apolarnym, podczas gdy znacznie mniej zrozumiany jest temat wpływu zwiększonej polarności medium czy obecności dodatkowych donorów i akceptorów wiązań wodorowych. Doniesienia dotyczące agregacji oligomerów BTA sfunkcjonalizowanych aminokwasami w umiarkowanie polarnych rozpuszczalnikach, takich jak chloroform, sprzyjających szczególnie oddziaływaniom wodorowym, wciąż należą do rzadkości.¹⁶ Tego rodzaju warunki mogą w istotny sposób zmieniać równowagę pomiędzy konkurującymi oddziaływaniami, prowadząc do powstawania alternatywnych form asocjatów lub do istotnych różnic w stabilności otrzymanych agregatów. Z tego względu konieczne wydaje się prowadzenie badań w bardziej zróżnicowanych

środowiskach, co pozwoli pełniej zrozumieć mechanizmy samoorganizacji pochodnych BTA, a w szczególności ich modyfikacji aminokwasowych.

Analogicznie, w przypadku struktur powstałych w wyniku samoasocjacji kilku różnych cząsteczek bazujących na BTA, tworzących mieszane kolumny, wprowadzanie dodatkowych pochodnych miało na celu kontrolę procesu samoporządkowania oraz morfologii i właściwości uzyskanych agregatów.^{62, 66, 73-75}

Nawiązując do tego rozdział II przedstawia kompleksowe badania dotyczące czynników strukturalnych determinujących selektywne tworzenie dwóch typów układów: polimerów kolumnowych oraz kapsuł dimerycznych, zarówno w roztworze jak i ciele stałym. Celem badań było dokładniejsze określenie sposobu, w jaki tego rodzaju bloki budulcowe mogą zostać wykorzystane w projektowaniu nowych materiałów.⁷⁶

Istnieje również niewielka grupa pochodnych BTA sfunkcjonalizowanych aminokwasami posiadających odblokowane C-końce aminokwasów. Odblokowanie grup kwasowych nie tylko wpływa na zwiększenie polarności otrzymanych pochodnych, ale dodatkowo otwiera nowe ścieżki samoasocjacji lub funkcjonalność przez wprowadzenie kwasowych grup –O–H. Wolne C-końce mogą uczestniczyć zarówno w klasycznych interakcjach donor–akceptor, w tworzeniu sieci wiązań wodorowych, jak i będąc centrum do koordynacji jonów metali co znacząco poszerza spektrum możliwych zastosowań.

Dotychczasowe doniesienia literaturowe wskazują, że cząsteczki te zostały wykorzystane w wielu różnych obszarach chemii supramolekularnej. Przykładowo, wykazano ich zdolność do tworzenia kapsuł stabilizowanych wiązaniami wodorowymi,⁷⁷ w dynamicznej chemii kombinatorycznej wykorzystano je do tworzenia dimerycznych kapsuł za pomocą wiązań disulfidowych poprzez mostki disiarczkowe⁷⁸ natomiast w chemii metalosupramolekularnej⁶⁰ stanowiły one podstawę do konstrukcji bardziej złożonych układów, takich jak klatki koordynacyjne⁷⁹ czy metaliczno-organicznych sieci porowatych (MOF).⁸⁰ Pomimo wskazanych przykładów i bez wątpienia interesujących zastosowań, liczba systematycznych badań nad pochodnymi BTA z odblokowanymi C-końcami pozostaje ograniczona. Grupa ta jest wciąż słabo reprezentowana w literaturze, a mechanizmy samoasocjacji, stabilność powstających agregatów oraz ich potencjał enkapsulacyjny i aplikacyjny nie zostały w pełni poznane. Zważywszy na te braki, niniejsza rozprawa w dużej mierze koncentruje się na badaniu pochodnych BTA z odblokowanymi C-końcami aminokwasów, ze szczególnym uwzględnieniem ich zdolności do tworzenia kapsuł oraz innych agregatów supramolekularnych. Tematyka ta została rozwinięta przede wszystkim w rozdziałach III i IV, gdzie opisano zarówno wpływ łańcuchów bocznych aminokwasów na stabilność kapsuł oktamerycznych,

jak i rolę podstawników w pozycji α w procesach samoorganizacji i w kształtowaniu właściwości fizykochemicznych powstających układów.

I.4. Kapsuły wiązań wodorowych i rola pochodnych BTA w tego typu strukturach

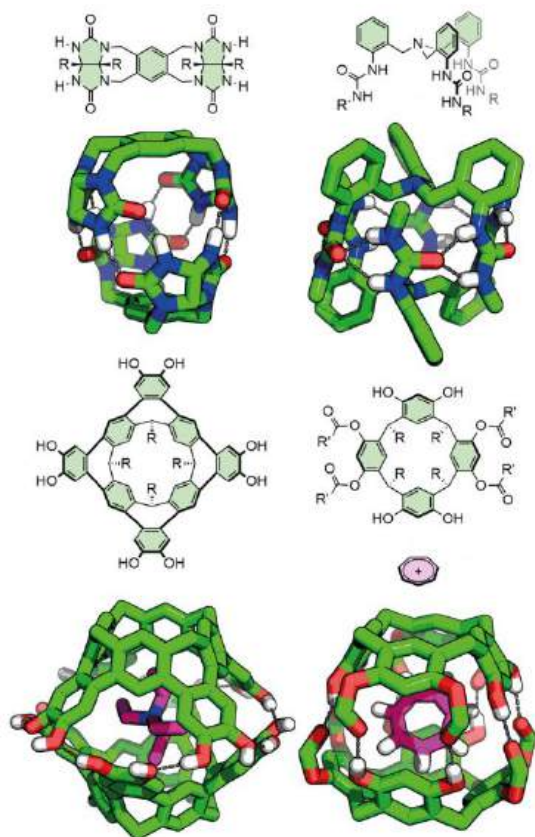
Kapsuły supramolekularne bazujące na wiązaniach wodorowych stanowią unikalną klasę struktur supramolekularnych wykazującą oddziaływania typu gospodarz–gość.⁸¹

Ich szczególna użyteczność wynika z dynamicznego i odwracalnego charakteru wiązań wodorowych oraz obecności wewnętrznej wnęki, która może pełnić rolę „molekularnego pojemnika”. Dzięki temu kapsuły te umożliwiają selektywne rozpoznawanie i wiązanie cząsteczek gościa, co czyni je niezwykle atrakcyjnymi obiektami badań w chemii supramolekularnej.^{77, 82, 83}

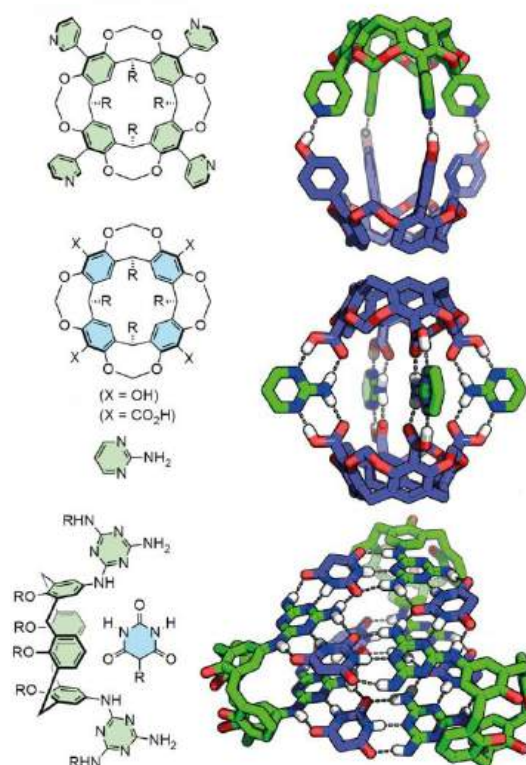
Pomimo licznych doniesień literaturowych dotyczących enkapsulacji cząsteczek gościa przez kapsuły wiązań wodorowych⁸² nadal brak jest jednoznacznych i uniwersalnych zależności pomiędzy cechami strukturalnymi gospodarza a jego właściwościami enkapsulacyjnymi. Na przestrzeni lat podejmowano próby korelacji struktury cząsteczki gościa z jej aktywnością w układach gospodarz–gość. Klasycznym przykładem jest hipoteza Rebek’a i współpracowników z 1998 roku, zgodnie z którą najbardziej efektywne procesy rozpoznania zachodzą wówczas, gdy objętość cząsteczki gościa odpowiada około 55% objętości wnęki gospodarza.⁸⁴

Równolegle prowadzone były badania nad dynamiką enkapsulacji, mechanizmem „bramkowania” oraz kinetyką powstawania dimerycznych kapsuł¹¹. Bohne i współpracownicy wykazali, że rozpuszczalne w wodzie kawidanty będące oktakwasami (OA) tworzą dimeryczne kapsuły zdolne do enkapsulacji cząsteczek pirenu. Proces ten przebiega dwuetapowo: początkowo szybko tworzy się kompleks Py·OA, a następnie wolniej dołącza druga cząsteczka OA. Co istotne, nie zaobserwowano bezpośredniej korelacji pomiędzy kinetyką powstawania pustej kapsuły a kinetyką procesu enkapsulacji. Wynika to z faktu, że przy niskim stężeniu kapsuły OA nie tworzą się w znaczącym stopniu bez udziału cząsteczki gościa, którego obecność indukuje tworzenie kapsuł.⁸⁵

Kapsuły homodimeryczne



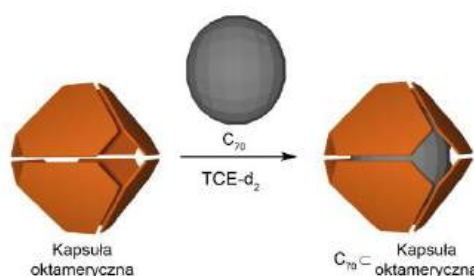
Kapsuły heteromeryczne



Rys. 5. Grafika przedstawiająca struktury najczęściej opisywanych homodimerycznych i heteromerycznych kapsuł utworzonych poprzez wiązania między komplementarnymi jednostkami. Grupy R pominięto w strukturach krystalicznych dla jasności. Grafikę sporządził na podstawie publikacji.⁸¹

Większość kapsuł wodorowych opisywanych w literaturze ma charakter dimeryczny i bazuje na klasycznych motywach strukturalnych, takich jak kaliksareny czy resorcynareny.⁸⁶ Istnieją jednak przykłady bardziej złożonych architektur wielocłonowych, stabilizowanych wyłącznie przez sieci wiązań wodorowych mimo niekorzystnego efektu entropowego związanego z tworzeniem wysoce uporządkowanych struktur. Wśród nich opisano m.in. kapsuły pentameryczne, heksameryczne,⁸⁷ oktameryczne^{77, 88} oraz dekameryczne.^{89, 90} Szczególnie interesującym jest przykład heksamerycznej kapsuły resorcynarenowej opisana przez Tiefenbachera i współpracowników, która pełni rolę supramolekularnego nanoreaktora zdolnego do katalizowania reakcji cyklizacji seskwiterpenów.⁹¹ W tym przypadku etapem ograniczającym szybkość reakcji okazała się enkapsulacja substratu.⁹¹ Badania te nie tylko ukazują kapsuły jako cząsteczki zdolne do enkapsulacji gości, lecz także jako użyteczne narzędzie w katalizie organicznej, odgrywającymi rolę sztucznych enzymów, np. cyklaz terpenowych. Liczne doniesienia tego typu potwierdzają zasadność dalszych badań nad zjawiskiem enkapsulacji oraz poszukiwania nowych struktur zdolnych do tworzenia kapsuł bazujących na wiązaniach wodorowych.

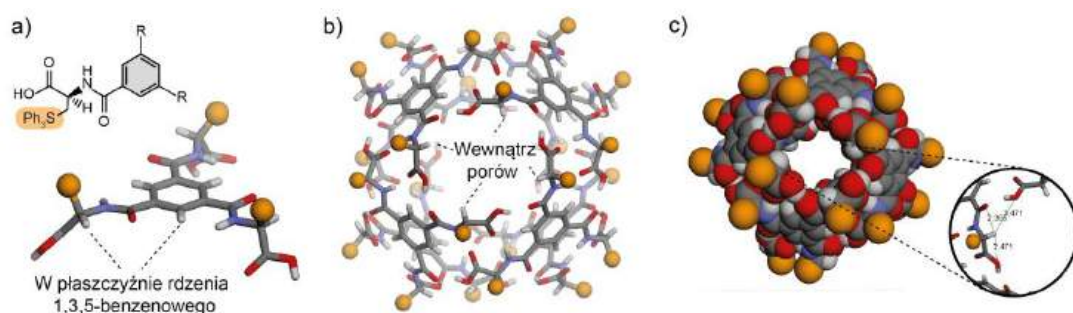
Na tle tych badań szczególnie interesująco jawią się wcześniejsze badania realizowane w grupie Stefankiewicza, w których wykazano, że pochodne BTA funkcjonalizowane trzema homochiralnymi fragmentami *S*-trytylo-L-cysteiny i zawierające wolne grupy karboksylowe, mogą tworzyć oktameryczną nanokapsułę utrzymywaną przez 48 kooperatywnych wiązań wodorowych typu $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ oraz $\text{OH}\cdots\text{O}=\text{C}$. W ciele stałym oraz w rozpuszczalnikach chlorowanych struktura ta wykazuje selektywną zdolność do enkapsulacji fulerenu C_{70} (Rys. 6)⁷⁷ co czyni ją jednym z nielicznych przykładów kapsuł oktamerycznych bazujących wyłącznie na wiązaniach wodorowych wykazujących takie właściwości i funkcje.



Rys. 6. Schematyczne przedstawienie enkapsulacji cząsteczki fulerenu C_{70} przez oktameryczną kapsułę złożoną z cząsteczek BTA udekorowanych cysteiną zabezpieczoną grupą trytylową.

Dodatkowo opisywana kapsuła oktameryczna charakteryzuje się wysoką stabilnością w szerokim zakresie temperatur, co stanowi zjawisko niezwykle rzadko spotykane dla oligomerów supramolekularnych całkowicie bazujących na wiązaniach wodorowych. Ponadto struktura ta wykazuje odporność na działanie zasad, konieczne było zastosowanie ponad 40 ekwiwalentów trietyloaminy, co odpowiada 1,66 ekwiwalentu na każdą grupę karboksylową, w temperaturze 318 K, aby efektywnie zaburzyć sieć wiązań wodorowych, które ją tworzą. Doskonałą stabilność kapsuły przypisano wysoce kooperatywnemu układowi wiązań wodorowych, tworzącemu się pomiędzy grupami donorowymi i akceptorowymi sąsiadujących monomerów.

Analiza struktury krystalicznej tej kapsuły wskazała, że atom wodoru w pozycji α nie uczestniczy bezpośrednio w tworzeniu wiązań wodorowych ani innych oddziaływań supramolekularnych. Jest on zlokalizowany w płaszczyźnie rdzenia benzenowego, który buduje ściany kapsuły i skierowany jest w stronę wnętrza jej porów (Rys. 7). Sugeruje to, że podstawienie w pozycji α może znacząco wpływać na proces samoasocjacji kapsuły szczególnie w przypadku wprowadzenia w tą pozycję podstawników o większej zawadzie sterycznej. Wynikiem tego może być zmiana właściwości uzyskanych struktur z tak zmodyfikowanych pochodnych, takich jak stabilność czy zdolność do enkapsulacji cząsteczek gościa.



Rys. 7. Przedstawienie ułożenia α -atomów wodoru w płaszczyźnie rdzenia benzenowego w strukturze krystalicznej kapsuły utworzonej przez BTA udekorowane cysteiną zabezpieczoną grupą trytylową. b) Przedstawianie ułożenia wodorów w pozycji α do wnętrza porów w oktamerycznej kapsule. Żółte kulki przedstawiają łańcuch boczny aminokwasu *S*-Trytyl-*L*-cysteiny. c) Widok na por kapsuły w strukturze krystalicznej z zaznaczeniem odległości wodoru α od sąsiednich atomów.

Uwzględniając znaczenie poszczególnych elementów strukturalnych tego układu i ich wpływ na proces samoasocjacji, podjęto w niniejszej pracy systematyczne badania mające na celu powiązanie charakterystyki monomeru ze szczególnym uwzględnieniem otoczenia rdzenia BTA, z właściwościami otrzymywanych struktur supramolekularnych, zarówno w roztworze jak i w ciele stałym.

Luka badawcza, uzasadnienie i cel pracy

Pochodne kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego (BTA) od wielu lat stanowią jedną z najważniejszych klas związków stosowanych w chemii supramolekularnej, ze względu na ich zdolność do tworzenia uporządkowanych struktur na drodze wielokrotnych wiązań wodorowych. Szczególną uwagę poświęcono ich tendencji do formowania kolumn supramolekularnych w roztworach niepolarnych oraz w stanie stałym. W ostatnich latach pojawiły się także doniesienia o możliwości konstruowania kapsuł wiązań wodorowych na bazie pochodnych BTA sfunkcjonalizowanych aminokwasami. Niemniej jednak, wiedza dotycząca wpływu subtelnych modyfikacji strukturalnych tych pochodnych na mechanizmy samoasocjacji oraz ich zdolności enkapsulacyjne pozostaje ograniczona.

Dotychczasowe badania koncentrowały się głównie na prostych pochodnych BTA z grupami alkilowymi, w których oprócz wiązań wodorowych istotną rolę odgrywają oddziaływania van der Waalsa. Znacznie mniej wiadomo natomiast o tym, jak modyfikacje strukturalne związane z obecnością aminokwasów takie jak blokada lub odblokowanie grup karboksylowych, objętość grup estrowych, rodzaj i długość łańcuchów bocznych, chiralność centrum stereogenicznego czy podstawienie w pozycji α wpływają na typ i właściwości powstających struktur supramolekularnych. Pomimo licznych przykładów struktur supramolekularnych stworzonych na rdzeniu BTA istnieje niewiele przykładów z odblokowanymi C-końcami i są one szczególnie słabo poznane, jako bloki budulcowe do tworzenia kapsuł lub innych struktur bazujących na wiązaniach wodorowych.

W literaturze dominują przykłady kapsuł wiązań wodorowych powstających poprzez asocjację dwóch identycznych i komplementarnych do siebie podjednostek, co prowadzi do względnie prostych układów.¹ Zdecydowanie rzadziej opisywane są układy wielocząsteczkowe, w których kapsuły tworzą się z większej liczby komponentów, a proces samoorganizacji ma bardziej złożony charakter.⁹²⁻⁹⁴ Pomimo tego znane są kapsuły stabilizowane cząsteczkami rozpuszczalnika⁹⁵⁻⁹⁷ czy układy wieloskładnikowe i koordynacyjne,⁹⁸⁻¹⁰¹ Dlatego tworzenie wielokomponentowych kapsuł poprzez wiązania wodorowe nadal jest jednym z bardziej interesujących tematów chemii supramolekularnej.^{88, 102}

Kapsuły supramolekularne otrzymane za pomocą wiązań wodorowych mają znaczenie fundamentalne i aplikacyjne. Ich dynamiczna natura pozwala kontrolować stabilność i proces enkapsulacji poprzez czynniki zewnętrzne, takie jak temperatura, pH czy polarność rozpuszczalnika.¹⁰² Otwiera to możliwości projektowania systemów zdolnych do kontrolowanego transportu i uwalniania cząsteczek gościa, w tym leków,¹⁰³ czy też do wykorzystania w katalizie.⁹¹ W tym kontekście poszukiwanie nowych bloków budulcowych i zrozumienie czynników warunkujących ich zachowanie jest istotnym kierunkiem badań.

Luka badawcza obejmuje również ograniczone informacje na temat zależności pomiędzy stabilnością kapsuł a ich funkcjonalnością. Dotychczas niewystarczająco analizowano rolę α -protonu aminokwasu, jego obecność lub brak okazuje się kluczowa nie tylko dla stabilności kapsuł, ale także dla ich zdolności do enkapsulacji gości. Podobnie, wpływ chiralności na proces samosortowania nie był szerzej badany w przypadku kapsuł BTA, mimo że chiralne samoorganizujące się systemy mogą prowadzić do unikalnych efektów selektywności i funkcjonalności.

Mając na uwadze powyższe, celem niniejszej pracy było otrzymanie i scharakteryzowanie serii nowych pochodnych BTA sfunkcjonalizowanych aminokwasami, różniących się typem grupy estrowej, rodzajem łańcucha bocznego, chiralnością oraz podstawieniem w pozycji α . Podjęte badania miały na celu:

- określenie, jak modyfikacje strukturalne wpływają na rodzaj i stabilność tworzonych agregatów supramolekularnych w roztworze i w ciele stałym,
- wyjaśnienie roli chiralności i efektów sterycznych w procesach samosortowania,
- poszerzenie wiedzy o mechanizmach powstawania kapsuł wiązań wodorowych, co może przyczynić się do rozwoju nowych narzędzi w projektowaniu kapsuł o kontrolowanych właściwościach.

Zebrane wyniki w sposób jednoznaczny pokazują, że projektowanie układów bazujących na pochodnych BTA wymaga uwzględnienia całego zestawu czynników, od subtelnych modyfikacji w pozycji α , przez obecność i charakter centrum chiralnego, po charakter C-końca aminokwasu. W kontekście realizowanych badań pochodne BTA udekorowane aminokwasami oferują wyjątkową platformę do systematycznej analizy wpływu chiralności, rodzaju podstawników w pozycji α oraz obecności lub braku zabezpieczeń grup funkcyjnych na proces samoasocjacji. Modularny charakter tej grupy związków umożliwia porównywanie serii analogów różniących się wyłącznie jednym parametrem, co pozwala na precyzyjne śledzenie korelacji pomiędzy strukturą molekularną a architekturą powstających agregatów. Uzyskane wyniki pozwalają nie tylko lepiej

zrozumieć mechanizmy samoasocjacji, ale również wypracować zestaw reguł umożliwiających świadome projektowanie struktur np. kapsuł o regulowanych właściwościach enkapsulacyjnych.

W ten sposób praca wypełnia istotną lukę badawczą w zakresie systematycznych badań nad wpływem struktury pochodnych BTA na mechanizmy samoorganizacji, stabilność oraz funkcjonalność tworzonych kapsuł i polimerów supramolekularnych.

CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

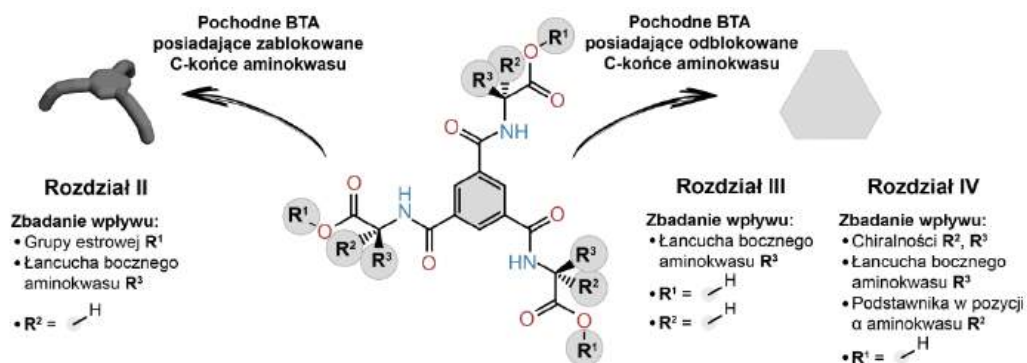
Wprowadzenie

Głównym celem badań realizowanych w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej było otrzymanie i zbadanie nowych supramolekularnych struktur bazujących na wiązaniach wodorowych, tworzonych przez pochodne kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego (BTA) sfunkcjonalizowanych aminokwasami. Celem pracy było otrzymanie nowych komponentów o symetrii C_3 tworzących struktury supramolekularne takie jak polimery i kapsuły wiązań wodorowych poszerzając przez to wiedzę na temat procesu ich tworzenia, wpływu struktury na produkt agregacji, właściwości fizykochemicznych czy strukturalnych. Oczekiwano, że wprowadzenie do cząsteczki różnych aminokwasów będzie skutkować powstaniem struktur bazujących na wiązaniach wodorowych, takich jak kapsuły lub polimery. Ponadto, spodziewano się, że wprowadzenie takich modyfikacji spowoduje zmianę właściwości tychże struktur np. zdolności do enkapsulowania różnych cząsteczek gościa w przypadku kapsuł. Szczególną uwagę poświęcono zbadaniu wpływu struktury monomeru oraz mechanizmów kierujących procesami tworzenia supramolekularnych struktur powstających w wyniku spontanicznej asocjacji komponentów za pomocą międzycząsteczkowych wiązań wodorowych, zarówno w roztworach jak i ciele stałym.

W ramach rozprawy opracowano i zsyntezowano finalnych 21 komponentów będących pochodnymi kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego (BTA) sfunkcjonalizowanych różnorodnymi aminokwasami, z czego 15 nie zostało wcześniej opisanych w literaturze. Dodatkowo, opracowano i zoptymalizowano procedury syntez, izolacji oraz oczyszczania tychże komponentów.

Uzyskanie szeregu różnych pochodnych umożliwiło nie tylko sprawdzenie, jak modyfikacje łańcuchów bocznych wpływają na produkt samoasocjacji oraz stabilność otrzymanych architektur ale również jak przekładają się na ich funkcjonalność na przykładzie zdolności do enkapsulacji cząsteczek gości czy molekularnego rozpoznania. W konsekwencji uzyskane wyniki przyczyniły się do rozwoju metodologii badań supramolekularnych struktur wodorowych zarówno w roztworze, jak i w ciele stałym.

Praca ma charakter badań podstawowych, ukierunkowanych na głębsze zrozumienie natury oddziaływań supramolekularnych kierujących procesem samoasocjacji poprzez tworzenie wiązań wodorowych.



Rys. 8. Schematyczne przedstawienie koncepcji pracy z wyszczególnieniem modyfikacji strukturalnych pochodnych BTA których wpływ był badany w konkretnych rozdziałach.

Dla przejrzystości dalsza część pracy została podzielona na trzy rozdziały (II–IV), obejmujące poszczególne aspekty badań:

- **Rozdział II:** opisuje wpływ zawady sterycznej grupy estrowej oraz łańcucha bocznego na produkty samoasocjacji pochodnych zablokowanych estrami.
- **Rozdział III:** ukazuje wpływ łańcucha bocznego aminokwasu w procesie agregacji kapsuł oktamerycznych oraz jego znaczenie dla właściwości kapsuł, jako cząsteczek gospodarza.
- **Rozdział IV:** zawiera najszersze studium poświęcone wpływowi podstawników w pozycji α aminokwasu (determinujących takie czynniki jak chiralność, łańcuch boczny oraz obecność wodoru w pozycji α) na powstające supramolekularne agregaty oraz ich właściwości fizykochemiczne i enkapsulacyjne

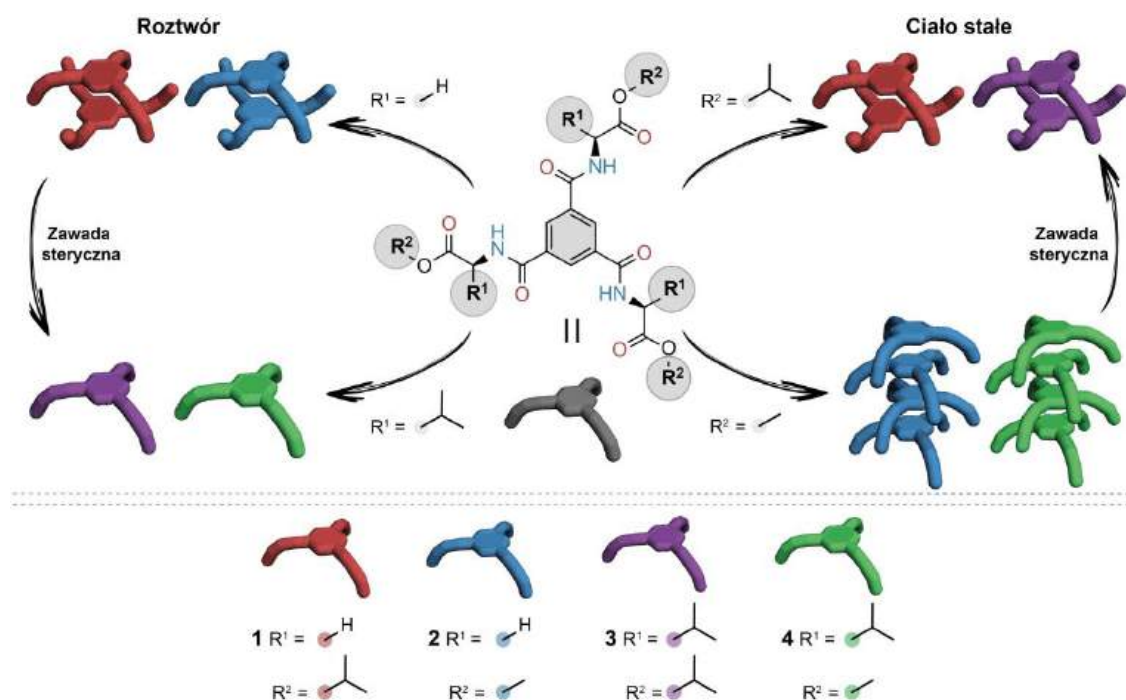
Finalna część rozprawy zawiera pełny zestaw danych eksperymentalnych zebranych w formie materiałów uzupełniających stanowiące podstawę dla przedstawionych analiz i wniosków.

Rozdział II

Wpływ grupy estrowej oraz łańcucha bocznego aminokwasu na tworzone agregaty supramolekularne

W tej części pracy zbadano wpływ rozmiaru grupy estrowej (metylowej oraz izopropylowej) oraz łańcucha bocznego aminokwasu (glicyna, L-walina) komponentów BTA na rodzaj tworzonych agregatów supramolekularnych. Agregację badano z wykorzystaniem szeregu technik analitycznych, takich jak NMR, FT-IR oraz rentgenografia strukturalna. Zidentyfikowano dwa typy asocjatów: kapsuły dimeryczne powstające w wyniku oddziaływań $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ (ester) oraz kolumnowe układy stabilizowane przez wiązania $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ (amid); dodatkowo w roztworze część z pochodnych nie ulega agregacji i była scharakteryzowana jako formy monomeryczne. Szczegółowe badania w ciele stałym wykazały istotny wpływ zawady sterycznej grupy estrowej aminokwasu na sposób agregacji. Zwiększenie rozmiaru podstawników estrowych uniemożliwia tworzenie struktur kolumnowych, prowadząc zamiast tego do powstawania dimerów. W roztworze chloroformu efekt ten nie jest obserwowany, w tym przypadku decydującą rolę w procesie samoasocjacji odgrywa łańcuch boczny aminokwasu. Systematyczna analiza tych strukturalnie pokrewnych cząsteczek pozwoliła na wskazanie, który z podstawników istotniej wpływa na strukturę i stabilność agregatów BTA zarówno w ciele stałym, jak i w roztworze.

II.1. Projektowanie i synteza



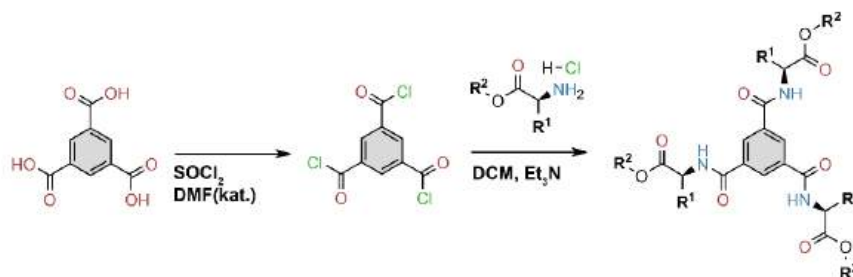
Rys. 9. Struktura chemiczna cząsteczek docelowych (1-4) wraz z schematyczną reprezentacją struktur przez nie tworzonech.

Seria cząsteczek **1-4** (Rys. 9) została zaprojektowana w celu określenia, w jaki sposób nawet niewielkie zmiany strukturalne w obrębie pozycji α aminokwasu (C α) R^1 oraz zastosowanej grupy estrowej blokującej C-koniec R^2 wpływają na ostateczny typ agregatu supramolekularnego powstającego w wyniku procesu samoasocjacji. W tym celu wprowadzono i zbadano dwa typy modyfikacji strukturalnych: (I) wprowadzenie grupy izopropylowej w pozycję α aminokwasu, przekształcając achiralną glicynę w chiralną walinę, co umożliwiło określenie roli chiralności i/lub zawady sterycznej łańcucha bocznego aminokwasu, oraz (II) zablokowanie grupy karboksylowej za pomocą estrów metylowych lub izopropylowych, w celu oceny wpływu rozmiaru podstawnika znajdującego się na końcu ramion BTA na rodzaj tworzonech oddziaływań supramolekularnych.

Aby ocenić różnice w zawadzie sterycznej pomiędzy grupami metylowymi i izopropylowymi zlokalizowanymi na końcu ramion pochodnych BTA zostały wygenerowane dla nich topograficzne mapy steryczne. Ocena została dokonana przy użyciu oprogramowania SambVca.¹⁰⁴ Analiza ta jednoznacznie wykazała większą objętość steryczną grupy izopropylowej w porównaniu do grupy metylowej (mapy steryczne przedstawiono na Rys. 47 i Rys. 48 w materiałach uzupełniających strona: 95).

Przeprowadzenie tego porównania miało na celu określenie, w jakim stopniu różnice te wpływają na charakter oddziaływań, w szczególności wiązań wodorowych, odpowiedzialnych za powstawanie dwóch najczęściej obserwowanych i pożądaných typów agregatów supramolekularnych dla tego rodzaju struktur: kapsuł dimerycznych oraz polimerów.^{66, 77}

Syntezę związków **1-4** przeprowadzono zgodnie ze znanym i opisanym wcześniej protokołem syntetycznym pochodnych BTA zawierających estry aminokwasów,⁶¹ bazującym na reakcji chlorku kwasowego BTA z odpowiednio sfunkcjonalizowanym aminokwasem (Rys. 10). Dla zachowania przejrzystości rozdziału szczegółowe procedury syntetyczne zostały opisane w ostatniej części pracy zatytułowanej materiały uzupełniające (strona: 88).



Rys. 10. Schemat przedstawiający syntezę finalnych bloków budulcowych (**1-4**).
 R^1 -podstawniki na atomie α aminokwasu, R^2 -podstawnik estrowy.

Strukturę i czystość otrzymanych produktów potwierdzono w roztworze za pomocą spektroskopii ^1H NMR, FT-IR oraz spektrometrii mas (ESI-MS), a w cieple stałym na podstawie danych FT-IR oraz analizy strukturalnej metodą dyfrakcji rentgenowskiej.

II.2. Struktura w cieple stałym

Pierwsza część rozdziału poświęcona jest badaniom w cieple stałym. Przeprowadzono w tym celu pełną analizę strukturalną. Uzyskano i rozwiązano struktury krystaliczne dla wybranych związków, co pozwoliło na szczegółowe porównanie sposobu ich organizacji supramolekularnej.

Struktura krystaliczna

Badania krystalograficzne metodą dyfrakcji rentgenowskiej pozwoliły szczegółowo scharakteryzować supramolekularną organizację pochodnych BTA (**1-4**) w cieple stałym. Uzyskane wyniki jednoznacznie potwierdzają, że nawet subtelne różnice strukturalne

zarówno w obrębie podstawników estrowych, jak i łańcuchów bocznych aminokwasów istotnie determinują typ powstających agregatów.

Struktura 1

Związek **1** został wykryształizowany w postaci dwóch form polimorficznych w zależności od zastosowanej metody i warunków procesu. Forma polimorficzna **A** została otrzymana poprzez powolną dyfuzję par *n*-heksanu do roztworu **1** w dichlorometanie, natomiast forma **B** została uzyskana w wyniku powolnego schładzania gorącego, wodnego roztworu pochodnej **1**. Obie formy różnią się parametrami komórki elementarnej, charakterem oddziaływań międzycząsteczkowych oraz sposobem uporządkowania cząsteczek w strukturze krystalicznej.

1 forma A

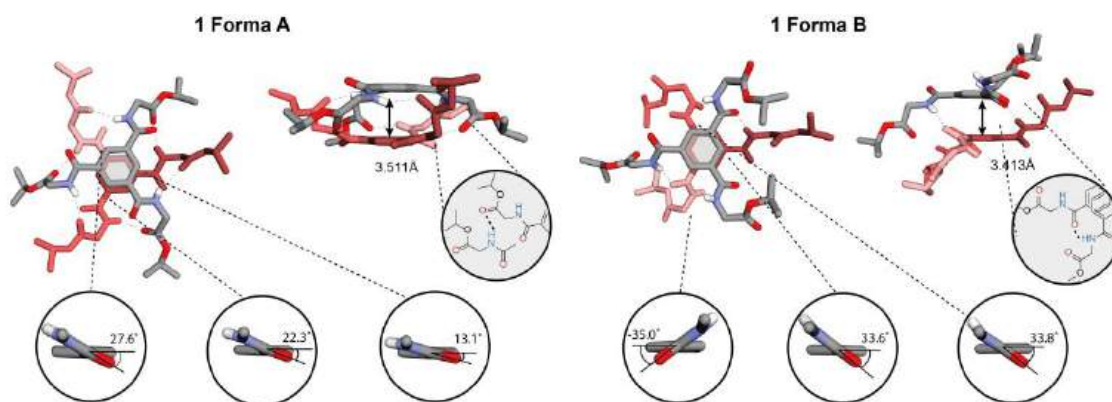
W formie **A** związek **1** krystalizuje, jako niesolwatowana, asymetryczna cząsteczka, w której trzy ramiona amidowe są zorientowane po tej samej stronie pierścienia benzenowego, lecz pozostają nierównoważne. Odpowiadają temu kąty torsyjne wynoszące odpowiednio 27,6°, 22,3° oraz 13,1° (Rys. 11). Cząsteczki tworzą kapsuły dimeryczne w których ramiona aminokwasowe ułożone są naprzemiennie, skierowane w dół względem płaszczyzny monomeru. Pierścienie benzenowe nakładają się całkowicie, tworząc skręt o wartości 60,01° i symetrii zbliżonej do C₃. Odległość między centroidami wynosi 3,511(9) Å. Układ dimeryczny stabilizowany jest przez międzycząsteczkowe wiązania wodorowe oraz oddziaływania π-π pomiędzy centralnymi pierścieniami aromatycznymi. Analiza kryształu ujawnia, że strukturę dimeru definiuje sześć wiązań wodorowych typu NH...O=C(estru) wspólnie z oddziaływaniami π-π. Każde ramie cząsteczki jest zorientowane w ten sam sposób i połączone z kolejnym jednym wiązaniem wodorowym, tworząc spiralny dimer typu [6-6/0]. Każda cząsteczka wchodzi także w kontakt z sąsiadującymi jednostkami. W Formie **A** zaobserwowano dodatkowe oddziaływania typu CH...O oraz CH...C, obejmujące zarówno fragmenty glicyny, jak i izopropylowe grupy estrowe, które mogą przyczyniać się do asymetrycznego charakteru cząsteczki. Zatem, chociaż klasyczne wiązania NH...O pozostają dominującą siłą porządkującą, ich wpływ jest modyfikowany przez obecność licznych, słabszych oddziaływań bocznych.

1 forma B:

Struktura Formy **1B** charakteryzuje się nieuporządkowaniem grup izopropylowych, co uniemożliwia pełną analizę słabych oddziaływań międzycząsteczkowych z ich udziałem. Sam fakt nieuporządkowania sugeruje, że oddziaływania te są szczególnie słabe i mają najprawdopodobniej charakter dyspersyjny (CH...HC).

Forma **1B** również nie posiada symetrii C_3 , jednak w tym przypadku jeden z łańcuchów amidowych skierowany jest po przeciwnej stronie pierścienia benzenowego względem dwóch pozostałych. Towarzyszą temu wyraźnie większe kąty torsyjne $33,8^\circ$, $33,6^\circ$ i $35,0^\circ$; (Rys. 11), niż w cząsteczce Formy **1A**. Cząsteczka ta jest ponownie niesolwatowana, a zatem Forma **1B** stanowi rzeczywisty polimorf Formy **1A**.

W strukturze możliwe jest wyodrębnienie par cząsteczek, których pierścienie benzenowe są względem siebie równoległe i silnie zachodzące (odległość centroid-centroid: $3,413(8)$ Å). Jednak w tym przypadku ułożenie to nie jest stabilizowane przez klasyczne wiązania wodorowe typu $NH\cdots O$ w obrębie danej pary. Co istotne, obserwowane wiązania wodorowe mają charakter $NH\cdots O=C(\text{amidu})$, a nie $NH\cdots O=C(\text{estru})$ (Rys. 11). Forma **1B** przyjmuje niesymetryczną strukturę dimeryczną o konformacji $[2,1,2,1 - 0/2]$. W tej odmianie dominującym oddziaływaniem niekowalencyjnym jest π - π stacking. Układ oddziaływań wpływa na morfologię dimeru, w której nie występuje przeplatanie ramion aminokwasowych. Prawdopodobnie wynika to z efektu hydrofobowego - obecność cząsteczek wody wymusza bliskie ułożenie ramion, przy czym jedno z nich skierowane jest w dół, a pozostałe dwa w górę względem płaszczyzny pierścienia aromatycznego.



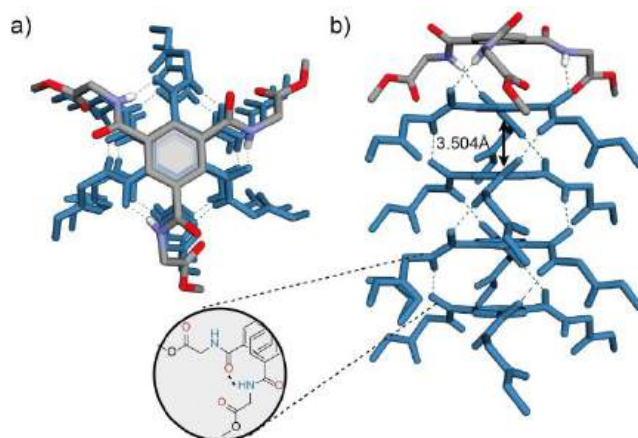
Rys. 11. Struktury dimeryczne w obrębie Formy **1A**, z zaznaczeniem sześciu międzycząsteczkowych wiązań wodorowych. Widok z góry przedstawiający kąty torsyjne $C(\text{Ar})-C(\text{Ar})-C-O$ oraz widok z boku przedstawiający odległości pomiędzy centroidami pierścieni benzenowych i międzycząsteczkowe wiązania wodorowe zidentyfikowane jako $NH\cdots O=C(\text{ester})$. Struktury dimeryczne Formy **1B** z zaznaczonymi dwoma międzycząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi. Widok z góry na strukturę dimerową z przedstawieniem kątów torsyjnych $C(\text{Ar})-C(\text{Ar})-C-O$; oraz widok z boku na strukturę dimerową z zaznaczoną odległością pomiędzy centroidami pierścieni benzenowych i międzycząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi zidentyfikowanymi jako $NH\cdots O=C(\text{amid})$. Atomy wodoru, niebiorące udziału w tworzeniu dimerów, zostały pominięte dla przejrzystości.

Struktury Formy **1A** i Formy **1B** ilustrują przypadek, w którym podobny zestaw typów oddziaływań supramolekularnych może rozkładać się odmiennie, w zależności od szczegółowego układu atomów i warunków krystalizacji.

Struktura 2

Zmiana objętości grupy funkcyjnej w pozycji estru oraz zastosowanie wody, jako rozpuszczalnika krystalizacyjnego prowadzi do istotnej modyfikacji sposobu samoasocjacji otrzymanych architektur. W literaturze opisano przykład pochodnej metylowej **2**, krystalizowanej z wody, która tworzy spiralny polimer kolumnowy,⁶⁵ stabilizowany przez oddziaływania π - π oraz motyw wiązania wodorowego typowy dla pochodnych BTA. W strukturze **2** grupy amidowe są skrócone względem średniej płaszczyzny pierścienia fenyłowego o kąt, około 44° , co stanowi wartość znacznie większą niż w przypadku obu form **1**.

Dla związku **2** krystalizowanego przez dyfuzję par n-heksanu do DCM uzyskano strukturę kolumnową typową dla klasycznych agregatów BTA. Wszystkie ramiona amidowe skierowane są w tę samą stronę, a stabilizacja wynika z sieci wiązań $N-H\cdots O=C(\text{amid})$. Odległości centroid-centroid pomiędzy pierścieniami benzenowymi wynoszą ok. $3,5 \text{ \AA}$, co wskazuje na ich ścisłe nakładanie się wzdłuż osi kolumny. Taki typ asocjacji wynika z krótszych oddziaływań π - π pomiędzy centralnymi ugrupowaniami aromatycznymi oraz z wpływu objętości grupy estrowej.



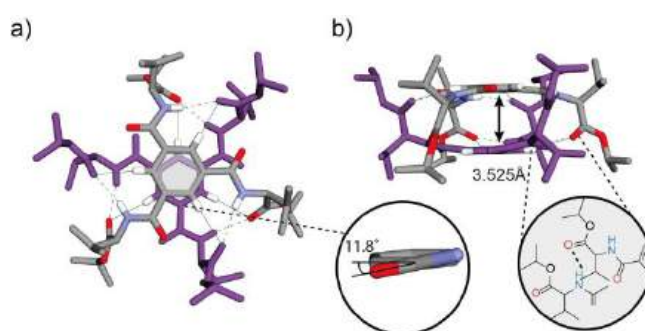
Rys. 12. Struktura kolumnowa **2** z potrójnymi międzycząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi. Widok z góry a) i widok z boku b) przedstawiający odległość pomiędzy centroidami pierścienia benzenowego i międzycząsteczkowe wiązania wodorowe zidentyfikowane, jako $NH\cdots O-C(\text{amid})$. Atomy wodoru niebiorące udziału w tworzeniu kolumny, częściowy nieporządek grup estrowych i cząsteczka wody zostały pominięte dla przejrzystości. Strukturę krystaliczną zaczerpnięto z literatury.¹⁰⁵

Ta struktura stanowi modelowy przykład kolumnowych układów supramolekularnych i została wykorzystana, jako punkt odniesienia dla porównań z pozostałymi pochodnymi.

Podobnie jak w przypadku **1** i **2**, możliwe jest porównanie struktury związku **3** ze strukturą związku **4**, zawierającego ester metylowy. Krystalizacja związku **3** z dichlorometanu przez dyfuzję par n-heksanu prowadzi do powstania półtorasolwatu $\mathbf{3} \cdot 1,5\text{CH}_2\text{Cl}_2$, podczas gdy związek **4** został scharakteryzowany, jako materiał niesolwatowany. Natomiast wpływ dichlorometanu na wzajemne oddziaływania cząsteczek związku **3** jest minimalny (Rys. 13).

Struktura 3

Wprowadzenie dodatkowej zawady sterycznej w przypadku związku **3**, poprzez zamianę glicyny na walinę, prowadzi do istotnych zmian w sposobie organizacji. Krystalizacja metodą dyfuzji par n-heksanu do roztworu dichlorometanowego skutkowała uzyskaniem seskwisolwatu $\mathbf{3} \cdot 1,5\text{CH}_2\text{Cl}_2$. W cząsteczce triestru kąty torsyjne $\text{C}(\text{Ar})-\text{C}(\text{Ar})-\text{C}=\text{O}$ wynoszą średnio $11,8^\circ$, co wskazuje na wyraźne odchylenie ramion od planu pierścienia aromatycznego. Związek ten nie tworzy struktur kolumnowych, lecz jednostki dimerowe, w których pierścienie benzenowe nakładają się częściowo, przesunięte o około 30° względem siebie (odległość centroid-centroid = $3,525(1) \text{ \AA}$). Stabilizacja dimeru odbywa się dzięki obecności 12 wiązań wodorowych, obejmujących zarówno interakcje $\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}=\text{C}(\text{ester})$, jak i $\text{C}-\text{H} \cdots \text{O}$. **3** przyjmuje strukturę dimeryczną typu skrzyżowanego, przy czym wszystkie kolejne grupy karbonyłowe przyjmują naprzemienną orientację [1,1,1,1,1,1– 6/0], a wszystkie estrowe grupy karbonyłowe zaangażowane są w tworzenie wiązań wodorowych.

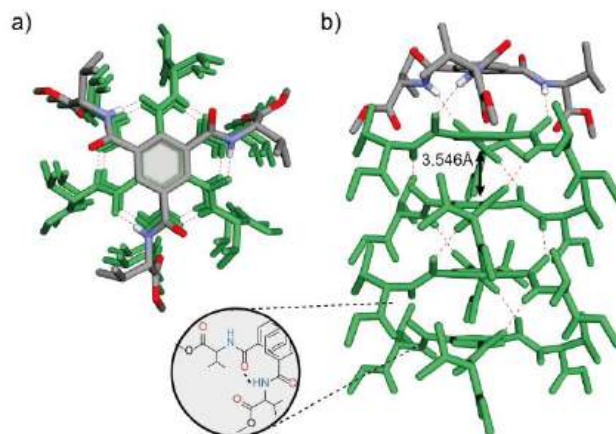


Rys. 13. Struktura dimeryczna **3**, przedstawiająca dwanaście międzycząsteczkowych wiązań wodorowych $\text{NH} \cdots \text{O}=\text{C}$ (linia przerywana) i $(\text{Ar})\text{CH} \cdots \text{O}=\text{C}$ (linia ciągła). Widok z góry przedstawiający kąt torsyjny $\text{C}(\text{Ar})-\text{C}(\text{Ar})-\text{C}=\text{O}$ a) oraz widok z boku b) przedstawiający odległość centroidów pierścieni benzenowych i główne międzycząsteczkowe wiązania wodorowe zidentyfikowane jako $\text{NH} \cdots \text{O}=\text{C}(\text{ester})$. Atomy wodoru niebiorące udziału w tworzeniu dimeru i cząsteczkę rozpuszczalnika pominięto dla przejrzystości.

Struktura dimeryczna jest utrzymywana w całości przez sześć wiązań wodorowych między grupami -NH i O=C- (amidowymi) o długości 2,272 Å. W strukturze **3** występują słabe oddziaływania π - π między centralnymi pierścieniami aromatycznymi, wynikające z większej odległości międzyplanarnej między sąsiednimi pierścieniami fenyłowymi (3,552 Å). Zmiana cząsteczki aminokwasu, z glicyny na L-walinę, zmniejsza kąt nachylenia grupy amidowej względem pierścienia fenyłowego o około 13,8° i skręcenie między sąsiednimi pierścieniami fenyłowymi o około 26°.

Struktura 4

Zmianę sposobu samoasocjacji zaobserwowano również dla znanej⁵⁶ pochodnej **4**, charakteryzującej się mniejszym zatłoczeniem sterycznym. Struktura **4**, krystalizuje tworząc supramolekularne kolumny o strukturze helisy, wykazującej ogólny układ prawoskrętny analogicznie do struktury otrzymanej w literaturze.¹⁰⁵ Stabilizacja kolumn odbywa się za pośrednictwem trzech wiązań wodorowych pomiędzy grupami amidowymi -NH i O=C- o długościach 2,063 Å, analogicznie jak w przypadku pochodnej metylowej **2**. Podobnie jak w przypadku pochodnych glicyny, stwierdzono istotny wpływ objętości grupy estrowej na sposób samoasocjacji pochodnych L-waliny. Zastosowanie mniej sterycznie zatłoczonego estru metylowego powoduje powstanie odmiennego motywu wiązań wodorowych.



Rys. 14. Struktura kolumnowa **4**⁵⁶ przedstawiająca trzy międzycząsteczkowe wiązania wodorowe. Widok z góry a) i widok z boku b) przedstawiający odległości centroidów pierścieni benzenowych i międzycząsteczkowe wiązania wodorowe zidentyfikowane, jako NH...O=C(amid). Atomy wodoru niebiorące udziału w tworzeniu kolumny pominięto dla przejrzystości.

Jak opisano estry karboksylowe mogą przyjmować różne orientacje w zależności od układu wiązań wodorowych.⁶⁸ Jak pokazano na strukturach krystalicznych, każde ramię BTA w Formie **1A** jest zorientowane w ten sam sposób i jest połączone z sąsiednią cząsteczką pojedynczym wiązaniem wodorowym, co ostatecznie daje strukturę spiralną. Forma **1A** tworzy dimery [6–6/0], z drugiej strony, Forma **1B** reprezentuje dimer typu asymetrycznego o konformacji [2,1,2,1 – 0/2]. **3** tworzy strukturę dimeryczną typu skrzyżowanego, ze wszystkimi grupami karbonyłowymi w naprzemiennej orientacji [1,1,1,1,1,1– 6/0], a wszystkie grupy karbonyłowe estrów biorą udział w wiązaniach wodorowych. Agregaty kolumnowe **2** i **4** to izostrukuralne polimery typu spiralnego [6–0/3] ze wszystkimi ramionami BTA zorientowanymi w tym samym kierunku. Konformacje dimerów otrzymanych z chlorowanych rozpuszczalników (Forma **1A** i **3**) dobrze odpowiadają opisanym strukturom obliczeniowym i eksperymentalnym.⁶⁸

Podsumowując, badania krystalograficzne dla związków **1–4** jednoznacznie wykazały, że zarówno natura podstawnika estrowego, jak i charakter łańcucha bocznego aminokwasu pełnią kluczową rolę w determinowaniu architektury supramolekularnej w cieple stałym. Niewielkie modyfikacje strukturalne prowadzą do powstawania wyraźnie odmiennych układów od klasycznych kolumn, po kapsuły dimeryczne, natomiast główny wpływ na tworzone struktury ma zawada steryczna grupy estrowej.

W celu dokładniejszej charakterystyki oddziaływań w cieple stałym przeprowadzono dodatkowe analizy z wykorzystaniem technik FT-IR oraz PXRD.

PXRD

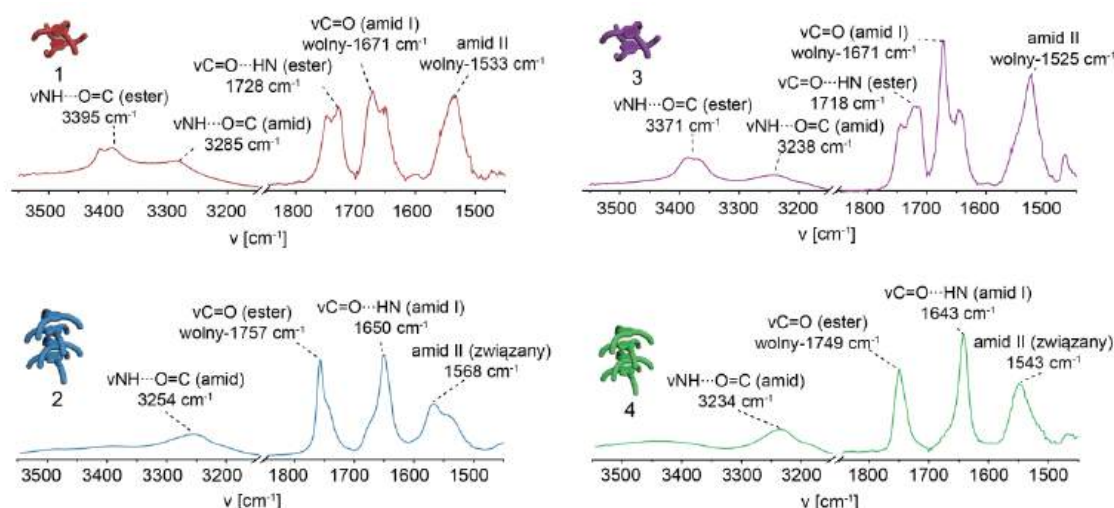
Niestety, po wysuszeniu zaobserwowano częściowy rozpad i pękanie kryształów związków **1** i **3**, co skutkowało utratą pierwotnego wzoru dyfrakcyjnego PXRD. Widma PXRD dla związków **2** i **4**, tworzących kolumnowe struktury supramolekularne, wykazały dobrą zgodność z widmami symulowanymi na podstawie danych z pomiarów monokrystalicznych. Natomiast dla związków **1** (obie formy) oraz **3** zaobserwowano istotne rozbieżności względem danych teoretycznych wygenerowanych z pomiarów XRD monokryształów (Rys. 42-Rys. 46 przedstawione w materiałach uzupełniających strona:92).

FT- IR w cieple stałym

Analogicznie do opisanych literaturowo układów⁵² analizując otrzymane struktury w cieple stałym wykorzystano spektroskopię FT-IR. Analiza ta skupiła się na pasmach absorpcyjnych w zakresie promieniowania podczerwonego, wrażliwych na obecność wiązań wodorowych. Pasma te obserwowano w obszarach odpowiadających drganiom rozciągającym grup amidowych $\nu_{(N-H)}$ oraz karbonyłowych $\nu_{(C=O)}$.⁵²

Widma FT-IR uzyskane dla materiałów proszkowych wszystkich czterech związków cechowały się szerokimi i niesymetrycznymi pasmami absorpcyjnymi. W przypadku związków **2** i **4**, charakterystyka pasm była zgodna z obecnością struktur kolumnowych. Pasma $\nu_{(N-H)}$ zarejestrowano odpowiednio przy 3254 cm^{-1} i 3234 cm^{-1} , co wskazuje na obecność wiązań wodorowych typu $N-H\cdots O=C(\text{amid})$, charakterystycznych dla układów kolumnowych.⁵² Obserwowane pasma $\nu_{(C=O)}$ dla grup estrowych, odpowiednio przy 1757 cm^{-1} (**2**) oraz 1749 cm^{-1} (**4**), potwierdzają obecność niezwiązanych karbonylowych grup estrowych. Co więcej, pasma $\nu_{(C=O)}$ dla grup amidowych wykazywały obecność pasm amidu I i II, odpowiednio przy 1650 i 1543 cm^{-1} (**2**) oraz 1643 i 1568 cm^{-1} (**4**).

Dla związków o strukturze dimerycznej, tj. **1** (forma **A**) oraz **3**, widma FT-IR ujawniły obecność złożonych pasm $\nu_{(N-H)}$ przy 3395 cm^{-1} i 3285 cm^{-1} (**1A**) oraz 3371 cm^{-1} i 3238 cm^{-1} (**3**), przypisanych wiązaniom wodorowym w układach dimerycznych (Rys. 15). Dodatkowe pasma przy 3285 cm^{-1} (**1A**) i 3238 cm^{-1} (**3**) są zgodne z obecnością wiązań $N-H\cdots O=C(\text{amid})$, co zostało potwierdzone również na podstawie danych FT-IR w roztworze. Pasma $\nu_{(C=O)}$ grup estrowych zarejestrowane przy 1728 cm^{-1} (**1A**) oraz 1734 cm^{-1} (**3**) są zgodne z wiązaniem wodorowym obejmującym grupy estrowe, natomiast pasma amidowe I i II zlokalizowane odpowiednio przy 1671 i 1533 cm^{-1} (**1A**) oraz 1671 i 1525 cm^{-1} (**3**) odpowiadają grupom karbonylowym amidowym niezaangażowanym w sieć wiązań wodorowych.



Rys. 15. Widma FT-IR w cieple stałym (pastylka KBr) dla formy **1A** (dimery w nienaruszonym kryształ); Widma FT-IR w stanie stałym (pastylka KBr) dla **2** (kolumna w nienaruszonym kryształ); Widma FT-IR w stanie stałym (pastylka KBr) dla **3** (dimery w nienaruszonym kryształ). Widma FT-IR w stanie stałym (pastylka KBr) dla **4** (kolumna w nienaruszonym kryształ).

Zebrane dane IR w cieple stałym wskazują, że kluczowe wiązania wodorowe, odpowiedzialne za powstawanie dimerycznych lub kolumnowych agregatów supramolekularnych, pozostają zachowane w cieple stałym, pomimo obserwowanych zmian morfologicznych po wysuszeniu próbek.

II.3. Samoasocjacja i analiza spektroskopowa w roztworze

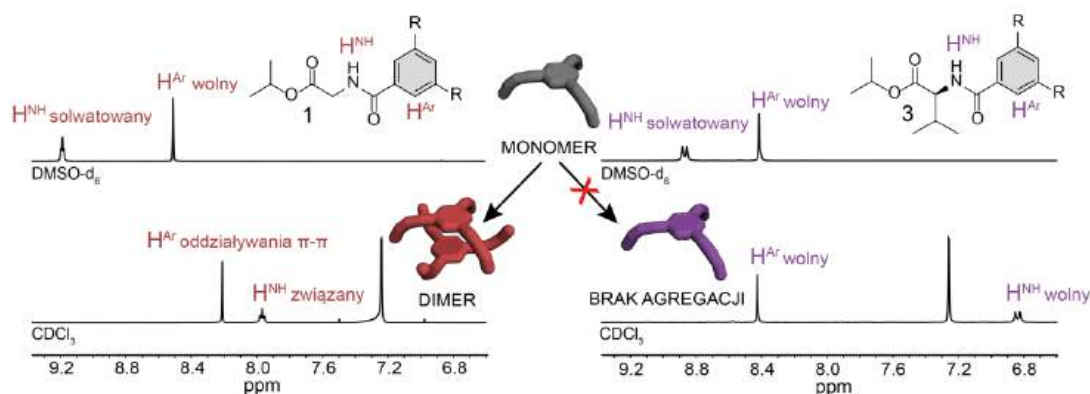
Po pełnym scharakteryzowaniu dwóch typów struktur otrzymanych w cieple stałym: kapsuł dimerycznych lub kolumnowych agregatów, które ukazało wpływ grupy estrowej na finalny produkt agregacji badania zostały przeniesione do roztworu.

Spektroskopia NMR

Agregację związków **1-4** w roztworze zbadano za pomocą spektroskopii ^1H NMR oraz FT-IR. Przyjęto, że w silnie polarnym rozpuszczalniku będącym jednocześnie akceptorem wiązań wodorowych, jakim jest deuterowany dimetylosulfotlenek ($\text{DMSO-}d_6$), samoasocjacja **1-4** zostanie skutecznie zahamowana na skutek solwatacji. Widma ^1H i ^{13}C NMR zarejestrowane w $\text{DMSO-}d_6$ posłużyły, zatem jako widma odniesienia do porównań z widmami w rozpuszczalniku mniej oddziałującym, jakim jest CDCl_3 .

W $\text{DMSO-}d_6$ wszystkie cztery związki wykazywały ostre i dobrze rozdzielone sygnały, zgodne z obecnością pojedynczej struktury w roztworze. Dla przykładu, związek **1** charakteryzował się tripletowym sygnałem NH przesuniętym daleko w stronę niższego pola (ok. δ 9,2 ppm), co przypisano silnej solwatacji (Rys. 16). W CDCl_3 widma pochodnych glicyny (**1** i **2**) pozostawały dobrze rozdzielone, przy czym obserwowano wyraźne przesunięcia w górę pola zarówno sygnałów NH, jak i aromatycznych CH. Przesunięcia te wskazują na oddziaływania π - π rdzeni benzenowych (zachowując jednak symetrię C_3) oraz obecność słabszych wiązań wodorowych typu $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ wynikających z samoasocjacji. Niewielkie przesunięcia w dół pola protonów grup estrowych (np. 0,17 ppm dla iPr-CH w związku **1**) sugerują, że atom tlenu karbonylowego może pełnić funkcję akceptora wiązania wodorowego.

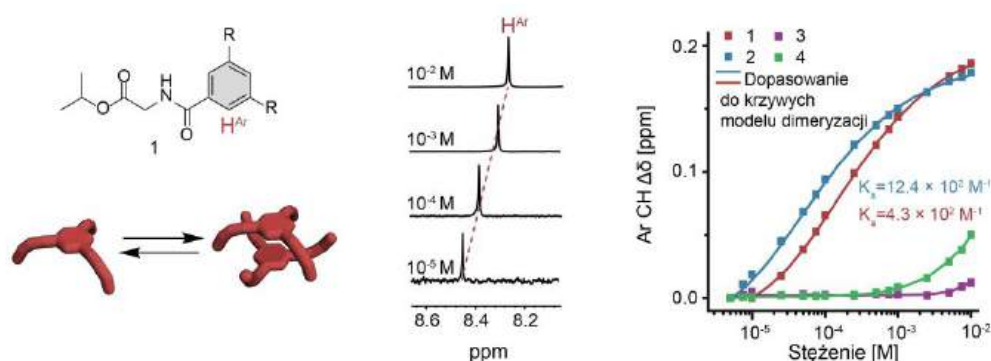
Analogiczne widma zarejestrowane dla pochodnych waliny (**3** i **4**) dały znacząco różne wyniki. W przypadku pochodnych waliny (**3** i **4**) widma ^1H NMR w $\text{DMSO-}d_6$ również wykazywały ostre sygnały świadczące o obecności solwatowanego monomeru (Rys. 16). W CDCl_3 sygnały pozostały dobrze rozdzielone, jednak istotne przesunięcia obserwowano jedynie dla sygnałów amidowych NH. Przesunięcie tych sygnałów w górę pola (do ok. δ 6,8 ppm) wskazuje na brak udziału donorów N-H w silnych wiązaniach wodorowych, a jedynie na ich słabą solwatację przez rozpuszczalnik. Brak przesunięcia aromatycznego CH sugeruje nieobecność oddziaływań π - π .



Rys. 16. ^1H NMR związku **1** w $\text{DMSO}-d_6$ i CDCl_3 ; b) ^1H NMR związku **3** w $\text{DMSO}-d_6$ i CDCl_3

Aby potwierdzić i opisać charakter agregacji związków **1-4** w roztworze, przeprowadzono badania zależności widm ^1H NMR od stężenia w CDCl_3 w zakresie stężeń $1,0 \times 10^{-2}$ - $5,0 \times 10^{-6}$ M. Zgodnie z doniesieniami literaturowymi, wraz z rozcieńczaniem roztworu obniża się stabilność struktur supramolekularnych, a co za tym idzie, stała równowagi procesu samoasocjacji zostaje przesunięta w kierunku form monomerycznych. Wynika stąd, że dzięki stopniowemu obniżeniu stężenia roztworu powinniśmy być w stanie zaobserwować pełny proces samoasocjacji - od monomeru, po czysty produkt agregacji. Dla związków **1** i **2** obniżając stężenie obserwowano przesunięcia w dół pola sygnałów aromatycznych CH, co przypisano zanikowi oddziaływań π - π , oraz przesunięcia sygnałów NH w górę pola, zgodnie z osłabieniem wiązań wodorowych. Wykreślenie zmian przesunięć chemicznych sygnału aromatycznego CH w funkcji stężenia ujawniło charakterystyczne przejścia sigmoidalne (Rys. 17), wskazujące na dimeryzację lub supramolekularną polimeryzację izodesmiczną. Ponieważ w modelu izodesmicznym pierwszy etap agregacji (dimeryzacja) i kolejne etapy mają tę samą wartość stałej równowagi (K_a), oba procesy są termodynamicznie nierozróżnialne na podstawie samego eksperymentu.¹⁰⁶

Dopasowanie danych do modelu dimeryzacji pozwoliło wyznaczyć wartości stałych asocjacji: $K_a = (4,3 \pm 0,2) \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ dla **1** oraz $K_a = (1,2 \pm 0,6) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ dla **2** ($T = 298 \text{ K}$). Wyższa wartość stałej dla związku **2** wskazuje, że obecność podstawnika metylowego, w porównaniu z izopropylowym, sprzyja agregacji, co podkreśla istotną rolę efektów sterycznych w samoasocjacji badanych układów.



Rys. 17. Schematyczne przedstawienie samoasocjacji **1**. Zestawienie widm NMR zależnych od stężenia **1** w CDCl₃ w zakresie stężeń od $C = 1,0 \times 10^{-2}$ do $C = 1,0 \times 10^{-5}$ M. Zakres pików Ar CH. Wykresy przesunięć chemicznych ¹H NMR zależnych od stężenia dla sygnału Ar CH zarejestrowanego w CDCl₃ w zakresie stężeń od $1,0 \times 10^{-2}$ do $1,0 \times 10^{-5}$ M dla związków **1-4**. Czerwona i niebieska krzywa: dopasowanie do modelu dimeryzacji. Równanie użyte do dopasowania zaczerpnięto z publikacji.¹⁰⁶

Wyjaśnienie obserwowanego wpływu podstawników na zdolność do samoasocjacji można znaleźć w strukturach krystalicznych związków **1** i **2**. Obecność bardziej sterycznie objętościowych grup izopropylowych na końcu C cząsteczki prawdopodobnie prowadzi do zwiększenia oddziaływań odpychających wewnątrz produktu agregacji, co skutkuje wyższym kosztem entropii procesu agregacji. W ciele stałym efekt ten jest wyraźnie widoczny - organizacja cząsteczek ulega zmianie z kolumnowej (**2**) na dimeryczną (**1**). Natomiast w roztworze, gdzie układ jest bardziej dynamiczny, sytuacja okazuje się bardziej złożona, prawdopodobnie ze względu na dodatkowe czynniki, takie jak efekty solwatacyjne, które mogą zmniejszać wartość energii swobodnej Gibbsa agregacji, a tym samym obniżać wartość stałej asocjacji K_a.

W przeciwieństwie do związków **1** i **2**, widma ¹H NMR zarejestrowane w CDCl₃ dla pochodnych waliny **3** i **4** nie wykazały znaczących zmian w położeniu sygnałów protonów aromatycznych ani amidowych w badanym zakresie stężeń (Rys. 71 oraz Rys. 72 strona: 108). Niewielkie przesunięcia (<0,04 ppm) obserwowano jedynie w roztworach o niemal nasyconym stężeniu, co wskazuje, że wprowadzenie sterycznie rozbudowanych grup izopropylowych w pozycjach α-aminokwasów skutecznie hamuje proces samoasocjacji w roztworze. Choć można rozważać, czy zarejestrowane zmiany mogą sygnalizować początek procesu agregacji, wyraźne jest, iż pełna krzywa organizacji takich układów leżałaby poza granicą rozpuszczalności, a zatem odnosiłaby się do organizacji obserwowanej wyłącznie w ciele stałym.

Ze względu na kształt cząsteczek BTA przypominających płaskie dyski **1-4**, trudno jest jednoznacznie przewidzieć, w jaki sposób ewentualna samoasocjacja wpłynie

na zmianę ich pozornej średnicy solwodynamicznej, z wyjątkiem przypadku tworzenia kapsuł dimerycznych. Ponieważ zmiana wymiaru powinna zachodzić tylko w jednym kierunku, nie należy oczekiwać podwojenia efektywnego rozmiaru sferycznego w wyniku dimeryzacji. Znaczących zmian w średnicy solwodynamicznej można natomiast spodziewać się w przypadku tworzenia polimerów kolumnowych, w których jednowymiarowy wzrost długości łańcucha przewyższa objętość monomeru. Widma DOSY NMR zarejestrowane w CDCl_3 dla związków **1-4** przy stężeniu $C = 1,0 \times 10^{-2} \text{ M}$ pozwoliły oszacować ich średnice solwodynamiczne na podstawie równania Stokesa-Einsteina, odpowiednio: 8,98 Å dla **1**, 9,64 Å dla **2**, 12,68 Å dla **3** oraz 11,48 Å dla **4** (Rys. 18). Uzyskane wartości są zgodne z obecnością agregatów niewiele większych niż same monomery. Biorąc pod uwagę, że pomiary wykonano przy stężeniu, przy którym związki **1** i **2** osiągają niemal nasycony stopień agregacji (Rys. 17), wyniki jednoznacznie wskazują, że ich organizacja supramolekularna nie prowadzi do formowania długich polimerów, lecz ogranicza się do struktur dimerycznych.

Pochodna	CDCl_3 D [m^2/s]	CDCl_3 d _{sol} [Å]	V _{sol} [nm^3]
1	$9,20 \times 10^{-10}$	8,98	0,38
2	$8,57 \times 10^{-10}$	9,64	0,47
3	$6,52 \times 10^{-10}$	12,68	1,07
4	$7,20 \times 10^{-10}$	11,48	0,79

Rys. 18. Średnice solwodynamiczne i objętości sferyczne pochodnych **1**, **2**, **3** i **4** w CDCl_3 , obliczone przy użyciu równania Stokesa-Einsteina dla danych DOSY NMR zarejestrowanych w temperaturze 298 K i $C = 1,0 \times 10^{-2} \text{ M}$

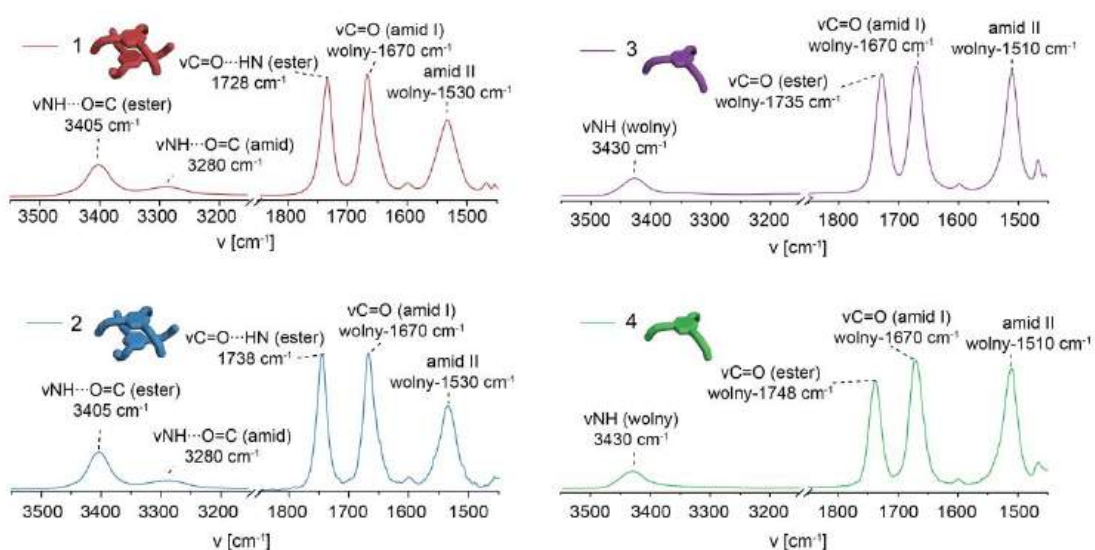
FT- IR w roztworze

Widma FT-IR zarejestrowane dla związków **1-4** w roztworach CHCl_3 ($C = 1,0 \times 10^{-2} \text{ M}$) dostarczyły informacji na temat charakteru oddziaływań wodorowych odpowiedzialnych za samoasocjacje cząsteczek. Podobnie jak w cieple stałym, kluczowe pasma wskazujące na obecność wiązań wodorowych obejmują drgania rozciągające grup amidowych $\nu_{(\text{N-H})}$ oraz karbonylowych $\nu_{(\text{C=O})}$ (Rys. 19).

Widma FT-IR związków **1** i **2** ujawniły obecność dwóch odrębnych pasm $\nu_{(\text{N-H})}$, co sugeruje istnienie dwóch różnych typów zespołów supramolekularnych. Pasma przy 3405 cm^{-1} przypisano oddziaływaniom typu $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ (estru), typowym dla motywu dimerycznego,⁵² natomiast drugie pasmo przy 3280 cm^{-1} było wcześniej interpretowane jako charakterystyczne dla krótkich kolumn lub analogicznych form agregacji.

W świetle najnowszych doniesień Raynala, Brocorensa i współpracowników⁶⁸ uznaje się jednak, że oba pasma odpowiadają różnym konformacjom dimerów. Choć w strukturach krystalicznych związków **1** i **3** wykryto jedynie jeden konformer, obecność innych konformacji w roztworze CHCl_3 lub po rozpadzie jednorodnych kryształów wydaje się prawdopodobna. W tym kontekście pasmo $\nu_{(\text{N-H})}$ przy 3405 cm^{-1} przypisuje się konformerowi z wiązaniem $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ (estru), natomiast pasmo przy 3280 cm^{-1} konformerowi z wiązaniem $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ (amidu).

Wyniki te można zestawić z danymi FT-IR dla pochodnych metylowych w stanie stałym, gdzie struktury krystaliczne jednoznacznie wskazują na tworzenie zespołów kolumnowych. Dla tego typu agregatów pasmo $\nu_{(\text{N-H})}$ ulega istotnemu przesunięciu batochromowemu - o 30 do 55 cm^{-1} - względem pasm obserwowanych w roztworze dla związków **1** i **2**. W przypadku grup karbonylowych estrowych, pasmo $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ dla związku **1** zlokalizowano przy 1728 cm^{-1} (Rys. 19), co odpowiada ugrupowaniu karbonylowemu uczestniczącemu w wiązaniu wodorowym. Analogiczne pasmo dla związku **2** występowało przy 1738 cm^{-1} (Rys. 19). Pasma amidowe I i II zarejestrowano odpowiednio przy 1670 cm^{-1} i 1530 cm^{-1} dla obu związków, co można przypisać wolnym grupom karbonylowym amidowym - zgodnie z oczekiwaniami dla układu dimerycznego, w którym grupy $\text{C}=\text{O}$ (amidu) nie uczestniczą w wiązaniach wodorowych. Widma FT-IR zarejestrowane dla związków **3** i **4** potwierdziły wnioski uzyskane na podstawie analizy NMR. Dla obu pochodnych zarejestrowano pasma $\nu_{(\text{N-H})}$ przy 3430 cm^{-1} (Rys. 19), co jest charakterystyczne dla niezwiązanych grup NH ,⁵² a tym samym zgodne z brakiem oddziaływań wodorowych między cząsteczkami w roztworze.



Rys. 19. Widma FT-IR **1**, **2**, **3** i **4** w chloroformie ($C = 1,0 \times 10^{-2}\text{ M}$) z przypisanymi pasmami.

Chociaż w literaturze opisano pochodne BTA udekorowane cząsteczkami L-waliny jako zdolne do tworzenia struktur dimerycznych,^{52, 107} badania te prowadzono w rozpuszczalnikach o znacznie niższej polarności niż chloroform ($\epsilon = 0,259$),¹⁰⁸ takich jak cykloheksan ($\epsilon = 0,009$), którego niska polarność sprzyja stabilizacji wiązań wodorowych. W związku z tym polarność rozpuszczalnika należy uznać za kolejny istotny czynnik wpływający na zdolność do dimeryzacji pochodnych BTA zawierających L-walinę.

Zintegrowane wyniki badań spektroskopowych, obejmujące widma ^1H NMR, widma zależne od stężenia, pomiary DOSY NMR oraz widma FT-IR w CHCl_3 , jednoznacznie wykazały, że związki **1** i **2** ulegają dimeryzacji w roztworze, podczas gdy związki **3** i **4** pozostają wyłącznie w postaci solwatowanych monomerów w całym badanym zakresie stężeń.

II.4. Podsumowanie

W niniejszym rozdziale zbadano wpływ wykorzystanego aminokwasu oraz grupy estrowej na samoasocjacje czterech pochodnych BTA z zablokowanymi C-końcami w ciele stałym oraz w roztworze chloroformowym. Modyfikacje strukturalne polegały na wprowadzeniu ugrupowania izopropylowego w pozycji C- α aminokwasu oraz przekształceniu grup karboksylowych do odpowiednich estrów metylowych lub izopropylowych, w celu oceny ich wpływu na rodzaj i stabilność powstających oddziaływań supramolekularnych.

Uzyskane wyniki wykazały, że podstawnik obecny na C-końcu łańcucha wpływa na sposób samoasocjacji jedynie w ciele stałym. Pochodne zawierające grupę izopropylową tworzą agregaty dimeryczne, natomiast grupa metylowa będącą mniejszą zawadą steryczną umożliwia powstawanie jednowymiarowych agregatów kolumnowych. Z kolei podstawnik przy C- α aminokwasu wpływa wyłącznie na zachowanie cząsteczek w roztworze. Chiralne pochodne L-waliny nie wykazują tendencji do agregacji po rozpuszczeniu w chloroformie, podczas gdy achiralna glicyna sprzyja powstawaniu struktur dimerycznych. Przeprowadzone badania wyraźnie wskazują, że niewielkie, celowe zmiany w strukturze cząsteczek BTA umożliwiają precyzyjne kontrolowanie ich zdolności do organizacji supramolekularnej. Wyniki te przyczyniają się do pogłębienia wiedzy na temat zależności pomiędzy strukturą monomerów BTA a równowagami agregacyjnymi, zarówno w fazie stałej, jak i w roztworach chlorowanych. Wyniki przedstawione w ramach tego rozdziału były podstawą pracy opublikowanej w czasopiśmie *Journal of Molecular Liquids*.¹⁰⁹

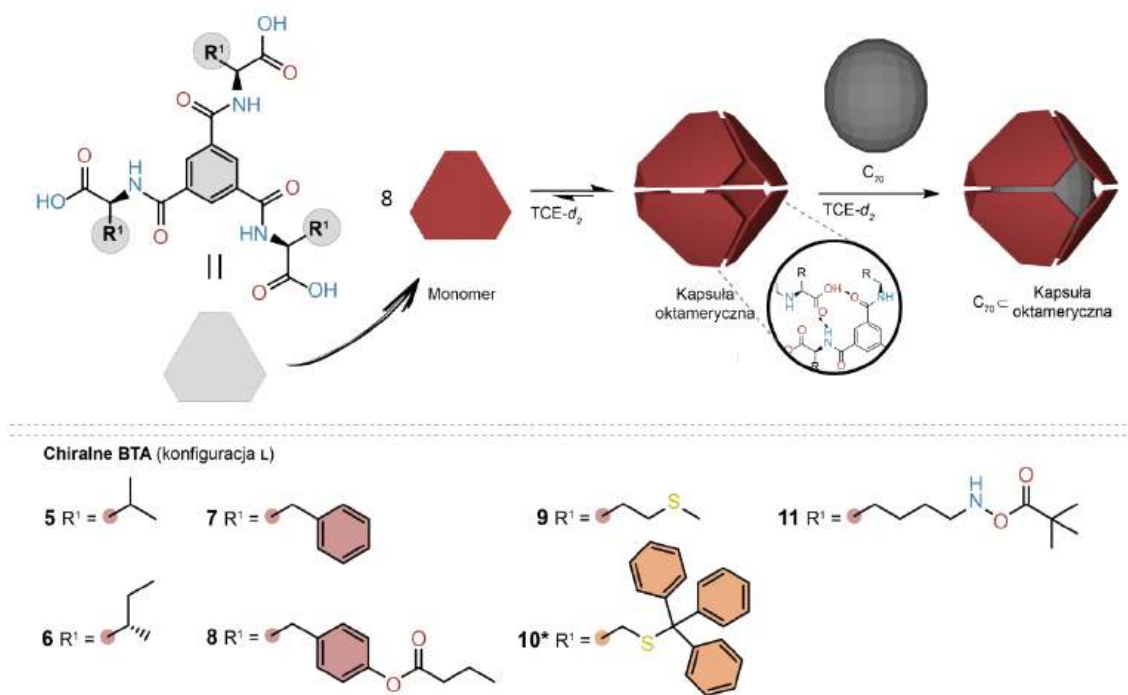
Rozdział III

Wpływ łańcucha bocznego aminokwasu na tworzenie oktamerycznych kapsuł, ich właściwości oraz na równowagę gospodarz-gość

W niniejszym rozdziale przedstawiona została synteza i charakterystyka wraz ze zbadaniem produktów samoasocjacji (za pomocą technik: NMR oraz FT-IR), dla biblioteki sześciu nowych kapsuł o strukturze oktamerycznej, otrzymanych z pochodnych BTA sfunkcjonalizowanych aminokwasami białkowymi. Dodatkowo biblioteka związków została poszerzona o pochodną sfunkcjonalizowaną *S*-trytylo-L-cysteiną (**10***) szerzej opisaną we wstępie teoretycznym, jako pochodna będąca wzorcem zdolnym do tworzenia kapsuł oktamerycznych.⁷⁷ Ponadto rozdział ten przedstawia badania zdolności do enkapsulacji cząsteczek gościa przez te układy na przykładzie cząsteczek fulerenów C₇₀ i C₆₀ wykorzystując dwie uzupełniające się techniki spektroskopię ¹³C NMR oraz miareczkowania UV-Vis. Wykazano również, że zależnie od struktury użytego komponentu, możliwe jest modulowanie w niewielkim stopniu procesu wiązania cząsteczek gościa.

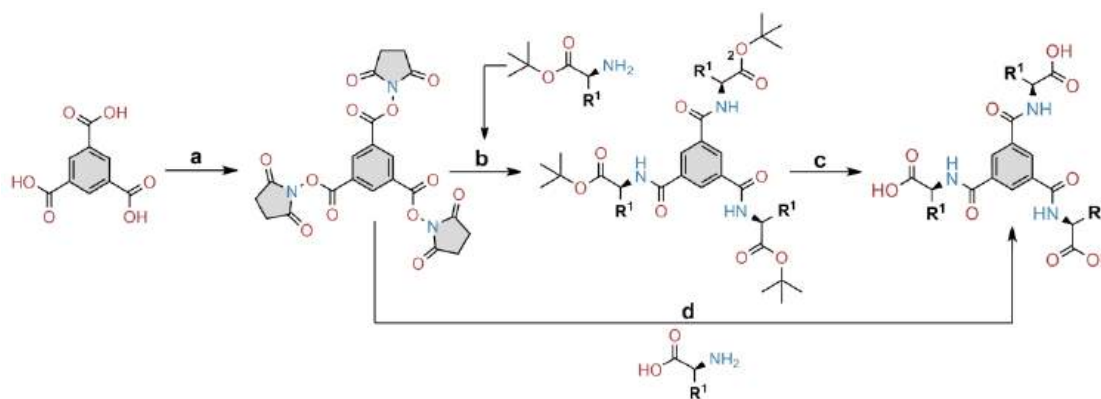
III.1. Projektowanie i synteza

W celu zbadania wpływu struktury i charakteru łańcucha bocznego aminokwasu na właściwości otrzymanych pochodnych BTA cząsteczki zostały zaprojektowane tak, aby obejmowały przykłady o zróżnicowanych łańcuchach bocznych aminokwasów: walinę (**5**) i izoleucynę (**6**) wybrano, jako aminokwasy alifatyczne; fenyloalaninę (**7**) i tyrozinę (**8**) wybrano jako przedstawicieli aminokwasów z aromatycznym łańcuchem bocznym; metioninę (**9**) i cysteinę (**10***) jako zawierające atom siarki w łańcuchu bocznym; oraz lizynę (**11**) jako aminokwas z atomem azotu w łańcuchu bocznym. Dodatkowo, grupy hydroksylowe tyrozyny zabezpieczono poprzez estryfikację kwasem masłowym, grupy tiolowe (-SH) cysteiny - grupą trytylową, a grupy aminowe lizyny - grupą *tert*-butoksykarbonylową (Rys. 20).



Rys. 20. Projekt komponentów **5-11** wraz ze schematyczną reprezentacją ich samoasocjacji oraz enkapsulacji cząsteczki fulereny.

Cząsteczki docelowe sfunkcjonalizowane aminokwasami białkowymi (Rys. 21) otrzymano na podstawie procedur obejmujących reakcję estru n-bursztynylimidowego kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego z odpowiednim aminokwasem lub estrem aminokwasu, a następnie odblokowanie C-końca (w przypadku użycia estrów aminokwasów), w celu uzyskania finalnej pochodnej BTA.



Rys. 21. Schemat przedstawiający syntezę finalnych bloków budulcowych (**5-11**).

R¹-podstawniki na atomie α aminokwasu. a) NHS, EDC, DMF. b) DCM, DMF, Et₃N.

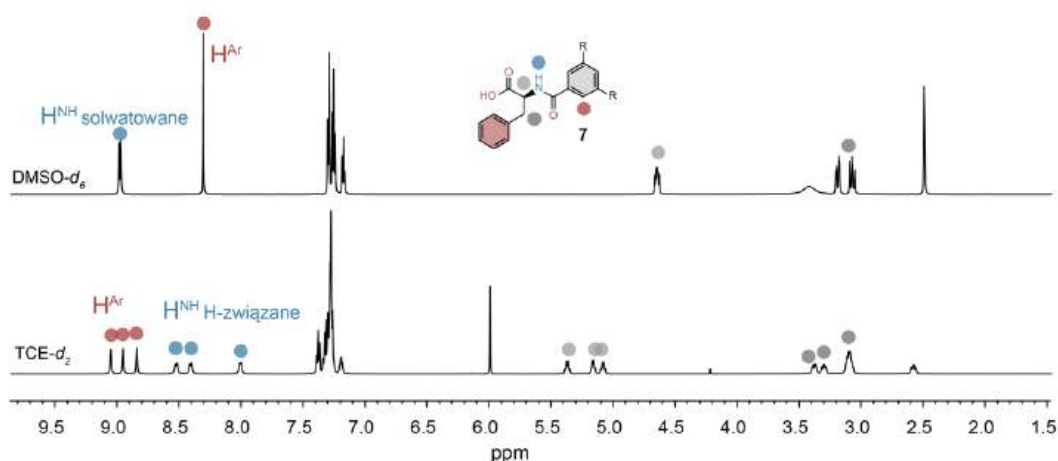
c) TFA, TES, DCM. d) DMF, Et₃N.

Czystość otrzymanych związków potwierdzono za pomocą technik ¹H NMR, FT-IR oraz ESI-MS. Szczegółowe procedury syntezy oraz charakterystyka spektroskopowa zostały opisane w materiałach uzupełniających do rozdziału III (strona: 119).

III.2. Samoasocjacja

Proces samoasocjacji wszystkich badanych związków w roztworze do postaci kapsuł oktamerycznych potwierdzono za pomocą zestawu metod wzajemnie komplementarnych (^1H NMR, DOSY NMR, FT-IR). W pierwszej kolejności przeanalizowano widma ^1H NMR wszystkich związków w różnych rozpuszczalnikach. Widma ^1H NMR w $\text{DMSO}-d_6$, będącym wyjątkowo silnym akceptorem wiązań wodorowych, wykazały oczekiwaną symetrię C_3 (Rys. 22), zachowując równocześnie ramion cząsteczki. W tym rozpuszczalniku, całkowicie zaburzającym zarówno między-, jak i wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe, cząsteczki występują w formie monomerów otoczonych cząsteczkami rozpuszczalnika; obserwuje się zachowany układ stałych sprzężenia $^3J_{\text{H-H}}$ oraz ostre sygnały.

Całkowicie odmienny obraz uzyskano w widmach NMR w 1,1,2,2-tetrachloroetanie ($\text{TCE}-d_2$), rozpuszczalniku sprzyjającym tworzeniu wiązań wodorowych pomiędzy cząsteczkami. W tym przypadku widma dla wszystkich związków są zgodne z efektywną symetrią C_2 , charakterystyczną dla kapsuły oktamerycznej,⁷⁷ co przejawia się podziałem sygnałów NMR na trzy odrębne sygnały pochodzące od nierównocennych ramion cząsteczki (Rys. 22). Wyniki te wskazują, że wszystkie badane bloki BTA są zdolne do tworzenia kapsuł oktamerycznych co zostało pokazane na widmach w $\text{TCE}-d_2$ Rys. 116 - Rys. 120 na stronie:135.



Rys. 22. Nałożone widma ^1H NMR 7 w $\text{DMSO}-d_6$ oraz $\text{TCE}-d_2$.

Wyniki uzyskane na podstawie pomiarów ^1H NMR w różnych rozpuszczalnikach potwierdzono metodą spektroskopii DOSY NMR. Widma zarejestrowane w $\text{TCE}-d_2$ przy stężeniu $1,0 \times 10^{-2}$ M wykazały solwodynamiczną średnicę w zakresie 24,9-36,0 Å, obliczoną na podstawie równania Stokesa-Einsteina dla obiektów o kształcie sferycznym

(Rys. 23). Otrzymane wartości są zgodne z rozmiarem kapsuły oktamerycznej w ciele stałym, przy zachowaniu tendencji, iż zwiększenie objętości łańcucha bocznego aminokwasu skutkuje wzrostem promienia solwodynamicznego całej kapsuły. Dla porównania z monomerem w stanie molekularnie rozpuszczonym wykonano pomiary DOSY NMR związku **10*** w DMSO- d_6 . Uzyskany solwodynamiczny promień wynosił 9,15 Å (13,48 Å w TCE), co potwierdza brak agregacji w tym rozpuszczalniku.

Pochodna	TCE- d_2 D [$\text{m}^2 \text{s}^{-1}$]	TCE- d_2 d _{sol} [Å]	Vsol [nm ³]
5	$1,20 \times 10^{-10}$	24,93	8,11
6	$1,18 \times 10^{-10}$	25,35	8,53
7	$1,12 \times 10^{-10}$	26,71	9,97
8	$9,50 \times 10^{-11}$	31,49	16,36
9	$1,11 \times 10^{-10}$	26,95	10,24
10*	$8,31 \times 10^{-11}$	36,00	24,42
11	$9,80 \times 10^{-11}$	30,53	14,89
	DMSO- d_6 D [$\text{m}^2 \text{s}^{-1}$]	DMSO- d_6 d _{sol} [Å]	Vsol [nm ³]
10*	$1,09 \times 10^{-10}$	18,30	3,21

Rys. 23. Średnice solwodynamiczne i objętości sferyczne asocjatów uzyskanych z pochodnych **5-11** w TCE- d_2 oraz **10*** w DMSO- d_6 obliczone przy użyciu równania Stokesa-Einsteina dla danych DOSY NMR zarejestrowanych w temperaturze 298 K i stężeniu $1,0 \times 10^{-2} \text{ M}$

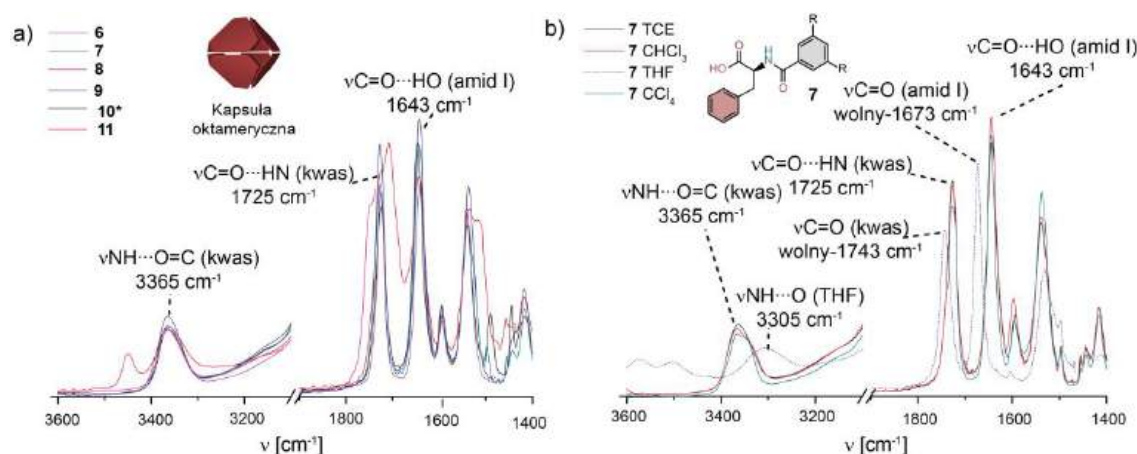
Wyniki te znalazły potwierdzenie w widmach FT-IR rejestrowanych w TCE ($1,0 \times 10^{-2} \text{ M}$), w których analizie poddano charakterystyczne pasma rozciągających drgań $\nu_{(\text{N-H})}$ amidowych oraz $\nu_{(\text{C=O})}$ grup karbonylowych (Rys. 24).

We wszystkich przypadkach stwierdzono obecność identycznego układu pasm, świadczącego o formowaniu się tego samego układu wiązań wodorowych. Pasma przy $\nu_{(\text{N-H})} = 3365 \text{ cm}^{-1}$ przypisano wiązaniu wodorowemu pomiędzy grupą amidową NH a układem karbonylowym grupy C=O (kwas), pasmo przy $\nu_{(\text{C=O})} = 1725 \text{ cm}^{-1}$ odpowiada kwasowej grupie karbonylowej, natomiast pasmo przy $\nu_{(\text{C=O})} = 1643 \text{ cm}^{-1}$ przypisano amidowej grupie karbonylowej tworzącej wiązanie wodorowe z grupą OH kwasu, co jest wyraźnie widoczne w strukturze krystalicznej w stanie stałym.

Widma FT-IR w silnie polarnym THF ($1,0 \times 10^{-2} \text{ M}$) odpowiadały solwatowanemu monomerowi. Pasma $\nu_{(\text{N-H})} = 3305 \text{ cm}^{-1}$ przypisano silnemu wiązaniu wodorowemu pomiędzy grupą amidową -NH a cząsteczkami rozpuszczalnika. Pasma przy $\nu_{(\text{C=O})} = 1743 \text{ cm}^{-1}$ i $\nu_{(\text{C=O})} = 1673 \text{ cm}^{-1}$ odpowiadają odpowiednio wolnym grupom

karbonylowym kwasowym oraz amidowym. Widma FT-IR w innych rozpuszczalnikach chlorowanych były identyczne, co potwierdza, że proces agregacji kapsuł zachodzi nie tylko w TCE, lecz także w szerokim zakresie polarności rozpuszczalników chlorowanych (TCE, DCE, CHCl_3 , DCM oraz CCl_4 dla pochodnej **7** Rys. 169).

Zestawione wyniki jednoznacznie potwierdzają, że wszystkie przedstawione bloki budulcowe tworzą w roztworze kapsuły oktameryczne o identycznym rdzeniu strukturalnym, różniące się jedynie rodzajem łańcucha bocznego aminokwasu tworzącego powłokę kapsuły.



Rys. 24. a) widma FT-IR wybranych związków w TCE ($1,0 \times 10^{-2}$ M) z przypisanymi pasmami;
b) widma FT-IR **7** w CHCl_3 , TCE, THF i CCl_4 (1×10^{-2} M) z przypisanymi pasmami.

III.3. Enkapsulacja gości - fulerenów C_{70} oraz C_{60}

W celu określenia właściwości otrzymanych kapsuł, jako cząsteczek gospodarza przeprowadzono badania enkapsulacji fulerenów C_{70} i C_{60} . Wykazały one, że wykorzystanie aminokwasów o różnym charakterze łańcuchów bocznych bezpośrednio wpływa na ich zdolność do wiązania cząsteczek gości. Z tego względu określono właściwości gospodarz-gość nowo otrzymanych struktur, wybierając fulereny, jako modelowe cząsteczki gości.

Stałe równowagi wiązania cząsteczek fulerenów zostały wyznaczone na podstawie widm ^{13}C NMR gdzie sygnały [G] i [HG] są widoczne oddzielnie, co pozwoliło na określenie przybliżonej wartości K bezpośrednio z równania przedstawionego poniżej. Dodatkowo potwierdzone zostały za pomocą miareczkowań UV-Vis wolnych fulerenów (gość) roztworem kapsuły (gospodarz), z wykorzystaniem metody Benesi Hildebranda. Roztwory macierzyste kapsuły oraz fulerenów C_{60} i C_{70} przygotowano w TCE

w stężeniu $C = 1 \times 10^{-3}$ M. Roztwory robocze fulerenów (gości) uzyskano przez rozcieńczenie roztworów macierzystych do stężenia $C = 5 \times 10^{-5}$ M za pomocą TCE. Aby utrzymać stałe stężenie gościa podczas miareczkowania, roztwory robocze fulerenów miareczkowano roztworami zawierającymi: kapsułę w stężeniu $C = 5 \times 10^{-4}$ M z dodatkiem odpowiedniego fulerenu w stężeniu $C = 5 \times 10^{-5}$ M, który również otrzymano przez rozcieńczenie roztworów macierzystych za pomocą TCE.

Równowagę enkapsulacji w układach gospodarz-gość można wyrazić w następujący sposób: $[H] + [G] \rightleftharpoons [HG]$. W tym przypadku stała wiązania K jest wyrażona jako: $K = ([HG]) / ([H] \times [G])$. Wyniki ujawniły istotne różnice w zdolności enkapsulacyjnej poszczególnych kapsuł zależne bezpośrednio od struktury chemicznej monomeru, przy wyraźnym preferowaniu wiązania wobec fulerenu C_{70} względem C_{60} . Jedynym wyjątkiem była kapsuła **9** zdolna do wiązania jedynie niewielkich ilości fulerenu C_{60} (ok. 10%) a w obecności fulerenu C_{70} dochodziło do strącania osadu uniemożliwiającego dalsze analizy. Słaba enkapsulacja w tym przypadku tłumaczona jest możliwością tworzenia silniejszych oddziaływań pomiędzy resztą metioninową a powierzchnią fulerenu. Wyniki uzyskane na podstawie widm ^{13}C NMR, zestawione w Tabeli (Rys. 25), natomiast wyniki otrzymane za pomocą miareczkowań UV-Vis zestawiono w Tabeli: (Rys. 147). Pełne wyniki miareczkowań można znaleźć na stronie 147.

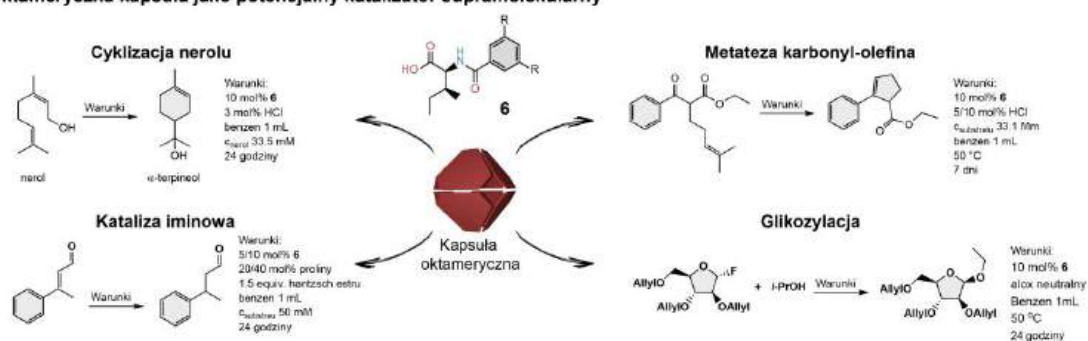
Pochodna	C_{60} Konwersja %	C_{60} K	C_{70} Konwersja %	C_{70} K
5	0%	-	94%	Ilościowo
6	0%	-	78%	$9 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$
7	39%	$6 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$	100%	Ilościowo
8	30%	$3 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$	100%	Ilościowo
9	10%	$7 \times 10^1 \text{ M}^{-1}$	0%	-
10*	10%	$7 \times 10^1 \text{ M}^{-1}$	50%	$1 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$
11	8%	$5 \times 10^1 \text{ M}^{-1}$	83%	$1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$

Rys. 25. Wyznaczanie stałej wiązania fulerenów na podstawie widm ^{13}C NMR.

III.4. Zastosowanie oktamerycznych kapsuł w katalizie

Dodatkowo otrzymane kapsuły zostały zbadane pod kątem ich zastosowania, jako organokatalizatory w syntezie organicznej. Znane są przykłady wykorzystania kapsuł, jako supramolekularne nanoreaktory do prowadzenia i katalizowania reakcji chemicznych. Jeden z nich szczegółowo został opisany we wstępie literaturowym, z tego względu wytypowano związek, **6** jako potencjalny nanoreaktor. Biorąc pod uwagę fakt, iż kapsuła posiada dużą objętość wewnętrzną zdolną do enkapsulacji cząsteczek gościa, takich jak fulereny, podjęto próby wykorzystania jej, jako potencjalnego nanoreaktora. Badania te były prowadzone podczas trzy-miesięcznego stażu naukowo-badawczego na Wydziale Chemii Uniwersytetu w Bazylei (Szwajcaria) w grupie prof. Konrada Tiefenbachera. Podczas tego pobytu kapsuła zawierająca izoleucynę, jako aminokwas **6** została sprawdzona w reakcjach katalitycznych takich jak cyklizacja terpenów, metateza, glikozylacja czy kataliza iminowa (przykłady na stronie 164). Pochodna z izoleucyną została wybrana, jako kandydat ze względu na jej rozpuszczalność w rozpuszczalnikach aromatycznych takich jak benzen. Przeniesienie układu do rozpuszczalników aromatycznych miało poprawiać zdolności enkapsulacji kapsuły (mniejsza konkurencyjność, jako cząsteczki gościa względem rozpuszczalników chlorowanych). Dodatkowo na przykładzie enkapsulacji nerolu wykazano ze pochodna **6** jest zdolna w niewielkim stopniu enkapsulować cząsteczki terpenów (Rys. 176). Wstępne wyniki nie wykazały jednak właściwości katalitycznych kapsuły dla przetestowanych reakcji. Pomimo przetestowania różnego rodzaju reakcji katalitycznych oraz szerokiej modyfikacji warunków takich jak temperatura, czy stężenie katalizatora, nie udało się wykazać zdolności katalitycznych badanej pochodnej.

Oktameryczna kapsuła jako potencjalny katalizator supramolekularny



Rys. 26. Reakcje, w jakich przetestowano pochodną, **6** jako potencjalny katalizator supramolekularny.

III.5. Podsumowanie

Pełne zrozumienie czynników wpływających na proces enkapsulacji jest kluczowe dla efektywnego sterowania supramolekularnymi właściwościami kapsuł. W niniejszym rozdziale przedstawiono enkapsulację fulerenów C_{60} i C_{70} przez oktameryczne kapsuły bazujące na motywie 1,3,5-benzenotrikarboksyamid (BTA), stabilizowanych wiązaniami wodorowymi. Prowadzone badania miały na celu określenie wpływu budowy łańcucha bocznego aminokwasu na proces samoasocjacji w roztworze siedmiu pochodnych BTA udekorowanych aminokwasami. Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują, że obecność łańcucha bocznego nie wpływa na produkt samoasocjacji i wszystkie analizowane związki tworzą kapsuły o strukturze oktamerycznej, stabilizowane przez 48 kooperatywnych wiązań wodorowych. Wyniki te różnią się od otrzymanych w rozdziale drugim gdzie w przypadku struktur otrzymywanych z pochodnych posiadających zestryfikowane grupy karboksylowe łańcuch boczny aminokwasu miał znaczący wpływ na produkt samoasocjacji. Zmienność strukturalna łańcucha bocznego ma natomiast wpływ na enkapsulację cząsteczek gości.

Wpływ struktury chemicznej (rodzaj łańcucha bocznego aminokwasu) na proces enkapsulacji zbadano przy użyciu spektroskopii NMR, FT-IR oraz UV-Vis. Uzyskane wyniki jednoznacznie potwierdzają, że zdolności enkapsulacyjne biomimetycznych układów gospodarza można regulować poprzez proste modyfikacje strukturalne, co stanowi skuteczne narzędzie do precyzyjnej kontroli procesów enkapsulacji z wykorzystaniem układów supramolekularnych. Dodatkowo podjęto próby wykorzystania otrzymanej kapsuły, jako supramolekularnego nanoreaktora, co niestety nie przyniosło oczekiwanych rezultatów.

Rozdział IV

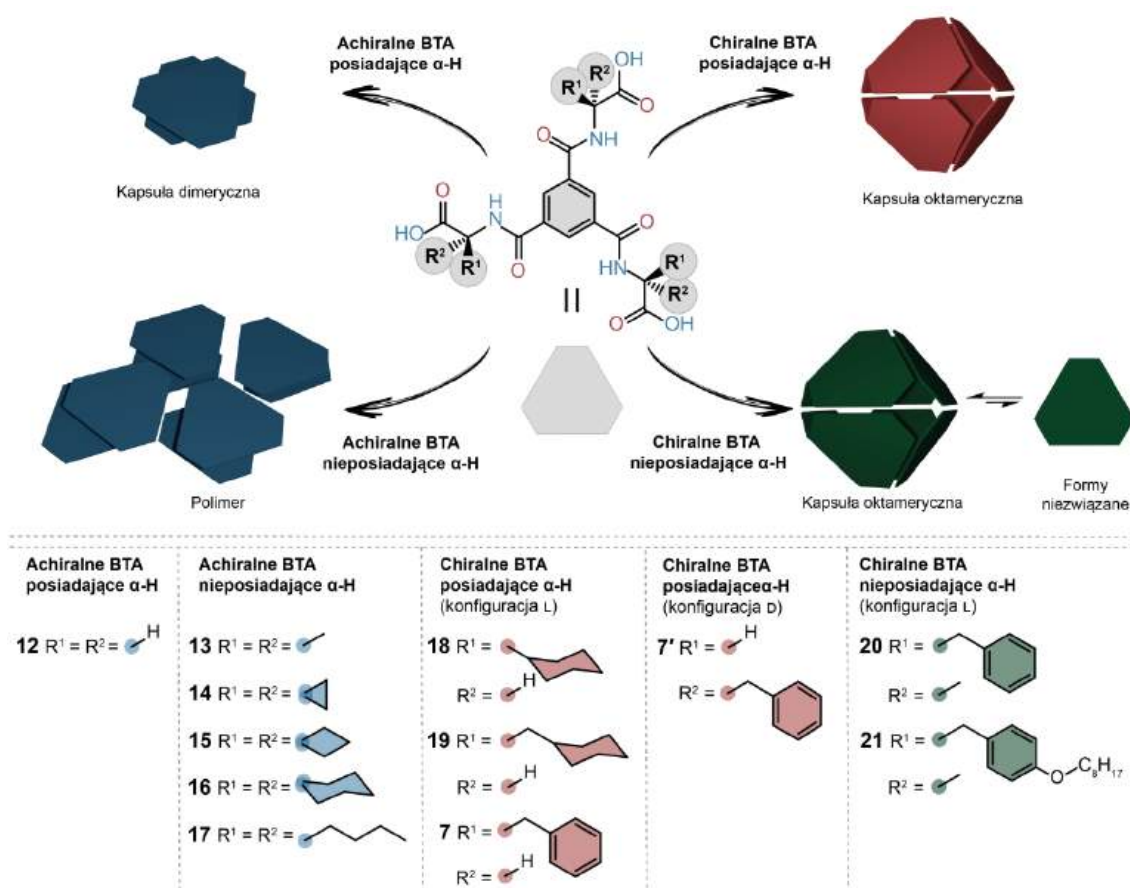
Czynniki strukturalne w pozycji α aminokwasu determinujące produkt agregacji oraz właściwości e pochodnych BTA udekorowanych aminokwasami

W tym rozdziale przedstawiono syntezę oraz samoasocjację trzech odmiennych klas pochodnych 1,3,5-benzenotrikarboksamidów sfunkcjonalizowanych aminokwasami, badanych zarówno w ciele stałym, jak i w roztworze. W celu pogłębienia wiedzy na temat czynników strukturalnych odpowiedzialnych za tworzenie asocjatów otrzymanych za pomocą wiązań wodorowych zaprojektowano komponenty w taki sposób, aby: I) wyeliminować chiralność w obrębie łańcuchów bocznych aminokwasów; II) wprowadzić różne aminokwasy zawierające podjednostki alifatyczne oraz aromatyczne; III) zastąpić atomy α -CH w aminokwasach odpowiadającymi grupami metylowymi ($-\text{Me}$). Analogicznie do wcześniej przedstawionych wyników wykazano, że chiralne łańcuchy boczne aminokwasów nie hamują tworzenia kapsuł, natomiast zawada steryczna w otoczeniu atomu α -CH w znaczący sposób zakłócała sieć wiązań wodorowych, prowadząc do destabilizacji asocjatów w roztworze. Ponadto, rozdział ten podkreśla kluczową rolę rozpuszczalności oraz lokalnej polarności w procesie formowania uporządkowanych struktur supramolekularnych.

IV.1. Projektowanie

Komponenty **7**, **7'**, **12-21** bazują na wcześniej opisanej i opublikowanej pochodnej *S*-trytylo-L-cysteiny (**10***), która w rozpuszczalnikach niekonkurencyjnych ulega samoasocjacji, prowadząc do powstania wodorowej kapsuły oktamerycznej.²⁹

Rdzeń 1,3,5-benzenotrikarboksamidu (BTA) został w tym celu ponownie sfunkcjonalizowany trzema aminokwasowymi łańcuchami bocznymi, dostarczając grup amidowych oraz karboksylowych, które umożliwiają samorzutną asocjację bazującą na tworzeniu sieci wiązań wodorowych.



Rys. 27. Struktura chemiczna cząsteczek docelowych 7, 7', 12-21 z zaznaczoną konfiguracją na atomie węgla α.

W celu zbadania znaczenia czynników strukturalnych determinujących powstawanie kapsuł oktamerycznych, komponenty 7, 12-21 zaprojektowano z uwzględnieniem trzech odmiennych strategii modyfikacji:

Chiralność: Zastosowanie aminokwasów białkowych w naturalny sposób wprowadza do łańcuchów bocznych BTA centra chiralne. Szczegółowa analiza struktury krystalicznej kapsuły oktamerycznej wskazuje jednak, że chiralność nie jest niezbędnym warunkiem jej formowania. Łańcuchy boczne ułożone są konsekwentnie na zewnątrz względem wodorowego rdzenia kapsuły, co sugeruje, że ich stereochemia nie odgrywa bezpośredniej roli w procesie kierowania ani stabilizacji asocjatu. Jedyną strategią pozwalającą uzyskać produkty achiralne, bez naruszania centrów wiązań NH/COOH, okazało się wykorzystanie motywu glicyny - najprostszego aminokwasu, pozbawionego chiralności w pozycji α ze względu na obecność dwóch identycznych atomów wodoru. Na tej podstawie zaprojektowano komponent 12, zawierający trzy ramiona glicynowe przyłączone do rdzenia BTA (Ryc. 1a, górny lewy panel), stanowiący achiralną pochodną BTA z jednostkami α-H. Mając na uwadze, że wysoka polarność związku 12 mogłaby ograniczać jego rozpuszczalność w rozpuszczalnikach niepolarnych (*vide infra*), motyw

glicyny został systematycznie zmodyfikowany poprzez wprowadzenie ugrupowań hydrofobowych w pozycji α . Otrzymano serię analogów zawierających ugrupowania dimetylowe (wykorzystując kwas 2-aminoizomasłowy **13**), cyklopropylowe (kwas 1-aminocyklopropano-1-karboksylowy **14**), cyklobutyłowe (kwas 1-aminocyklobutanokarboksylowy **15**), cykloheksylowe (kwas 1-aminocykloheksanokarboksylowy **16**) oraz bis-n-butyłowe (kwas 2-amino-2-butyloheksanowy **17**). Każdy z tych związków został zaprojektowany tak, aby utrzymać dwa identyczne podstawienia w pozycji α , eliminując tym samym chiralność punktową, a równocześnie wprowadzając coraz bardziej rozbudowane podstawniki alifatyczne obniżające polarność. Modyfikacje te usuwały jednostki α -H i zwiększały steryczne zatłoczenie wokół pozycji α , co pozwoliło zbadać zarówno rolę chiralności, jak i wpływ zawał sterycznych oraz polarności na zdolność do samoporzędkowania otrzymanych pochodnych (Rys. 27).

Łańcuch boczny: Drugą strategią modyfikacji było zróżnicowanie łańcuchów bocznych aminokwasów. Analogicznie do poprzedniego rozdziału, nie uczestniczą one bezpośrednio w tworzeniu kapsuły oktamerycznej, co sugeruje, że pierwotnie zastosowane ugrupowania $-\text{CH}_2\text{S-Tr}$ można swobodnie zastępować neutralnymi grupami bez istotnego wpływu na wynik asocjacji. Warianty te reprezentują komponenty **18**, **19**, **7**, zawierające odpowiednio ugrupowania cykloheksylowe (2-cykloheksylo-L-glicyna **18**), cykloheksylometylowe (L-3-cykloheksyloalanina **19**) oraz fenyloalaninowe (L-fenyloalanina **7**). Związek **18** stanowi analog achiralnej pochodnej **16**, w której pierścień cykloheksylowy został odsunięty od atomu α -C, przywracając obecność atomu wodoru α -H. W związku **19** wprowadzono dodatkowy mostek metylowy ($-\text{CH}_2-$), oddalając zawał steryczną jeszcze bardziej od rdzenia BTA. Modyfikacje te umożliwiły ocenę, czy zachowanie kapsuły wynika z samej obecności ugrupowania cykloheksylowego, czy z efektów sterycznych związanych z jego położeniem. Z kolei pochodna **7** (otrzymana i opisana w rozdziale III), będąca strukturalnie najbliższa wcześniej opisanemu syntonowi *S*-trytylo-L-cysteiny⁷⁷ (**10***), przywraca aromatyczny charakter łańcuchów bocznych, co potencjalnie umożliwia oddziaływania π - π , a jednocześnie zmniejsza zatłoczenie steryczne. Istotne jest, że monosubstytucja w pozycji α ponownie wprowadza centra chiralne, w wyniku czego związki **18**, **19** i **7** posiadają trzy homochiralne ramiona (LLL) wokół rdzenia BTA. Dodatkowo otrzymano pochodną **7'** sfunkcjonalizowaną D-fenyloalaniną posiadającą konfigurację (DDD) w celu badań nad wpływem chiralności na samo sortowanie otrzymanych struktur.

Pozycja α -H: Trzecią i ostatnią modyfikacją motywu BTA bazującego na wcześniej zbadanej pochodnej było ukierunkowanie zmian na pozycję α , poprzez zastąpienie wodoru α -H grupą metylową ($-\text{Me}$), przy jednoczesnym zachowaniu centrów stereogenicznych (LLL). Jak wspomniano we wstępie literaturowym analiza struktury krystalicznej BTA sfunkcjonalizowanego *S*-trytylo-L-cysteiną²⁹ wskazuje, że atom wodoru α -H nie uczestniczy bezpośrednio w tworzeniu kapsuły. Pomimo tego zważając na fakt, iż znajduje się on wewnątrz porów, założono, że wprowadzenie dodatkowej zawady sterycznej w tej pozycji może zaburzyć proces formowania kapsuły i/lub zmienić jej właściwości fizykochemiczne. Serię tę reprezentują komponenty **20** i **21**, zawierające ugrupowania α -Me oraz odpowiednio łańcuchy boczne fenyloalaninowe (wykorzystując kwas (S)-2-amino-2-metylo-3-fenylpropionowy **20**) i tyrozynowe z podstawnikiem oktanowym (kwas (S)-2-amino-3-(4-hydroksyfenilo)-2-metylopropanowy z zablokowaną fenyłową grupą OH eterem n-oktylowym **21**).

IV.2. Synteza

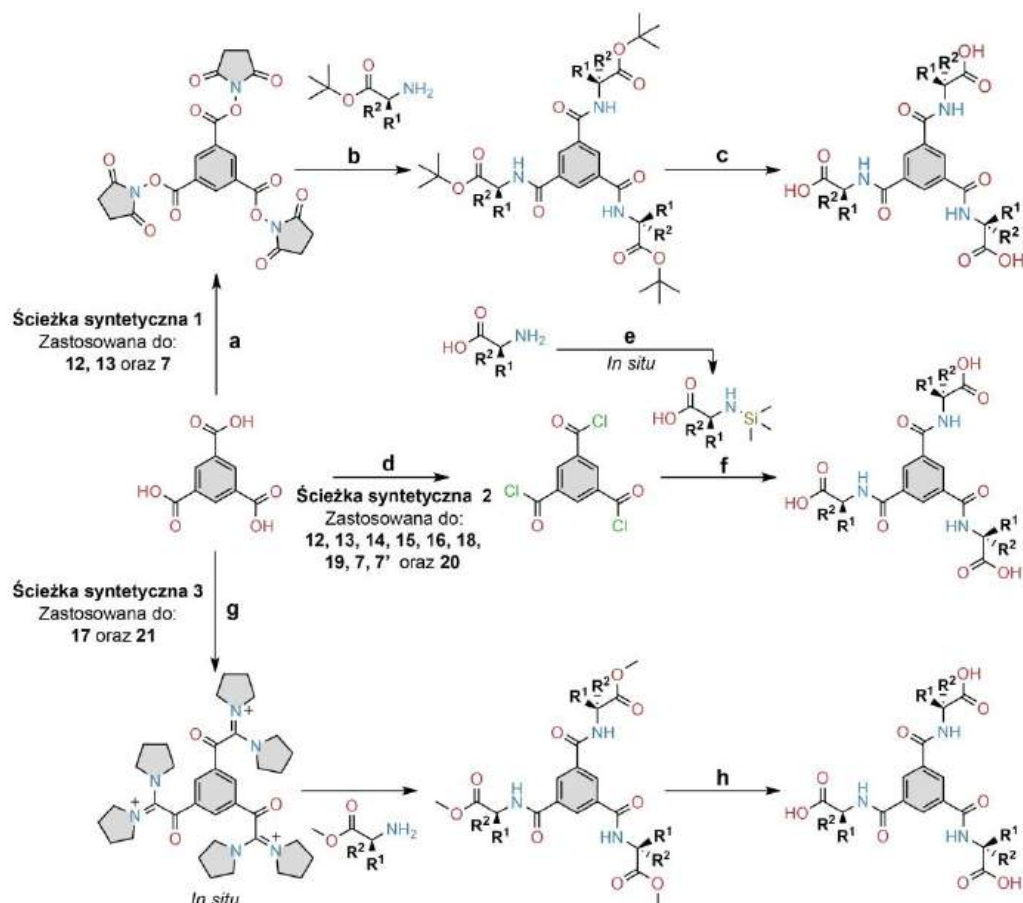
Pomimo podobieństw w budowie cząsteczek, metody syntezy prowadzące do otrzymania większości komponentów wymagały istotnych modyfikacji, aby przezwyciężyć ograniczoną nukleofilowość oraz zawady steryczne związane z podstawnikami w pozycjach α wykorzystanych aminokwasów. W tym celu zastosowano trzy niezależne strategie syntezy (Rys. 28).

Ścieżka syntetyczna 1 (zastosowana dla **12**, **13** i **7**): Jest to metoda syntezy wykorzystana również do syntezy pochodnych na potrzeby rozdziału drugiego. W ścieżce tej kwas 1,3,5-benzenotrikarboksylowy przekształcono w ester N-bursztynyloimidowy, a następnie poddano reakcji z nadmiarem (1,66 ekwiwalentu na każdą grupę estrową) odpowiedniego aminokwasu z zablokowanym C-końcem, jako ester *tert*-butylowy. Wprowadzenie aminokwasów w tej formie znacznie ułatwiało izolację i oczyszczanie otrzymanych produktów, pozwalając na wykorzystanie chromatografii na standardowej krzemionce. Kolejne odblokowanie grup karboksylowych metodą redukcyjnej deprotekcji w warunkach kwaśnych (TFA, Et_3SiH) prowadziło do finalnych produktów **12**, **13** oraz **7** z wydajnością całkowitą powyżej 60%. Mimo licznych prób, ta metoda okazała się nieskuteczna w syntezie związków, **14**, **15**, **16** i **21** dla których otrzymywano jedynie mieszaniny częściowo podstawionych pochodnych BTA. Z tego względu opracowano alternatywne warunki reakcji. Dodatkowo ścieżka ta była wykorzystana do otrzymania również pochodnych **5**, **6** oraz **8** opisanych w rozdziale III.

Ścieżka syntetyczna 2: W tym podejściu kwas 1,3,5-benzenotrikarboksylowy przekształcono najpierw w odpowiadający mu trichlorek kwasowy przy użyciu nadmiaru SOCl_2 . Tak otrzymany bardziej reaktywny i mniej sterycznie zatłoczony pośredni produkt wprowadzono do zasadowej mieszaniny (dodatek N,N-diizopropylomoczu, DIEA), zawierającej nadmiar aminokwasu (1,33 ekwiwalentu na jednostkę chlorku kwasowego), który uprzednio aktywowano za pomocą chlorku trimetylosilanowego (TMSCl). Dzięki temu podwójnemu mechanizmowi aktywacji uzyskano pełną tri-substytucję rdzenia BTA, otrzymując nie tylko wcześniej dostępne pochodne **12**, **13** i **7** (w wyższych wydajnościach), lecz także sterycznie bardziej wymagające związki **14**, **15**, **16**, **18**, **19** i **20**. Dodatkowo zastosowano ją do otrzymania **7'**. Metoda ta wyeliminowała konieczność stosowania etapów ochrony i deprotekcji C-końców aminokwasów, ponieważ oczekiwane produkty otrzymywano w wysokiej czystości po prostych ekstrakcjach wodą i eterem dietylowym. Dzięki szerokiemu zakresowi zastosowania i prostocie ścieżka 2 okazała się najbardziej uniwersalną strategią syntezy tej klasy związków.

Ścieżka syntetyczna 3: Pomimo wysokiej efektywności ścieżek 1 i 2, żadna z nich nie doprowadzała do otrzymania związków **17** i **21**. Uzyskano je dopiero poprzez aktywację *in situ* kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego przy użyciu heksafluorofosforanu fluoro-N,N,N',N'-bis(tetrametyleno)formamidyniowego (BTFFH) w warunkach zasadowych (DIEA). Aktywowane *in situ* grupy kwasowe reagowały z nadmiarem aminokwasów zabezpieczonymi grupami kwasowymi estrem metylowym (-OMe), prowadząc do odpowiednich estrów metylowych **17-OMe** i **21-OMe**. Po ich oczyszczeniu końce C poddano łagodnej saponifikacji przy użyciu LiOH, co pozwoliło na uzyskanie czystych komponentów **17** oraz **21**.

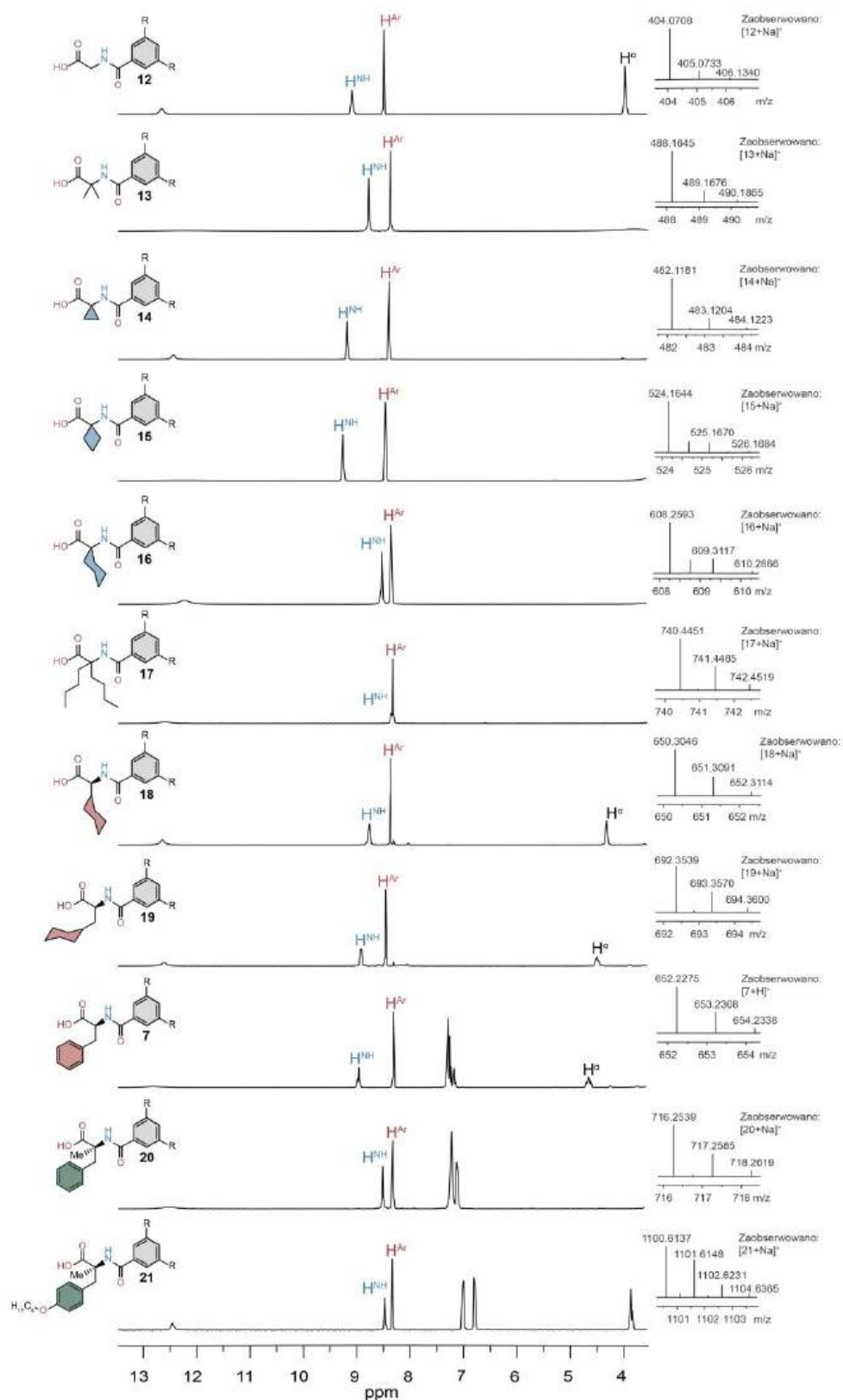
Zastosowanie opisanych trzech ścieżek umożliwiło otrzymanie wszystkich jedenastu docelowych związków z zadowalającymi wydajnościami (44-80%), tworząc kompletną bibliotekę dla dalszych badań realizowanych w tym rozdziale nad wpływem struktury na procesy samoasocjacji.



Rys. 28. Schemat przedstawiający syntezę finalnych bloków budulcowych (7, 7', 12–21).
 a) NHS , EDC , DMF . b) DCM , DMF , Et_3N . c) TFA , TES , DCM . d) SOCl_2 , DMF(kat) .
 e) TMS-Cl , DCM . f) DIPEA . g) BTFFH , DIPEA , DCM . h) LiOH , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ 4:1.

IV.3. Charakterystyka w roztworze

W celu potwierdzenia otrzymanych struktur oraz czystości chemicznej komponenty **7**, **12–21** scharakteryzowano w formie monomerów metodami spektroskopii ^1H i ^{13}C NMR. Jako rozpuszczalnik wybrano $\text{DMSO-}d_6$, który skutecznie rozpuszczał wszystkie związki, a dzięki swojej wysokiej polarności oraz dużej zdolności solwatacyjnej, efektywnie zaburzał wszelkie oddziaływania wewnątrzcząsteczkowe. Jak pokazano na Rys. 29, wszystkie komponenty wykazują oczekiwaną symetrię C_3 wokół rdzenia BTA, a charakterystyczne sygnały grup NH i COOH w roztworze DMSO pojawiają się odpowiednio w okolicach 9,0 p.p.m. i 12,5 p.p.m. Dla pochodnych zawierających atomy $\alpha\text{-H}$ zaobserwowano charakterystyczne rozszczepienia sygnałów – dublety w przypadku komponentów **12** i **18** oraz dublety dubletów dla **19** i **7** – wynikające ze sprzężeń z diastereotopowymi protonami $\beta\text{-CH}_2$.



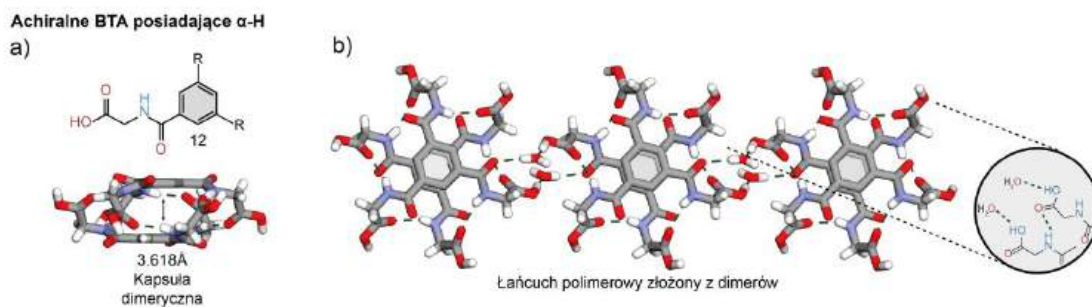
Rys. 29. Widma ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) **7**, **12-21**. Wstawki: widma HR-ESI-MS **7**, **12-21** z roztworu MeOH.

Dodatkowe potwierdzenie poprawnej budowy komponentów **7**, **12–21** uzyskano metodą HR-ESI-MS. Po rozpuszczeniu w metanolu wszystkie związki dawały oczekiwane piki jonów molekularnych odpowiadające jednokrotnie naładowanym adduktom $[M+Na]^+$ lub $[M+H]^+$ (Rys. 29).

IV.4. Charakterystyka w ciele stałym

Analiza rentgenostrukturalna monokryształów (XRD) związków **12** i **16**

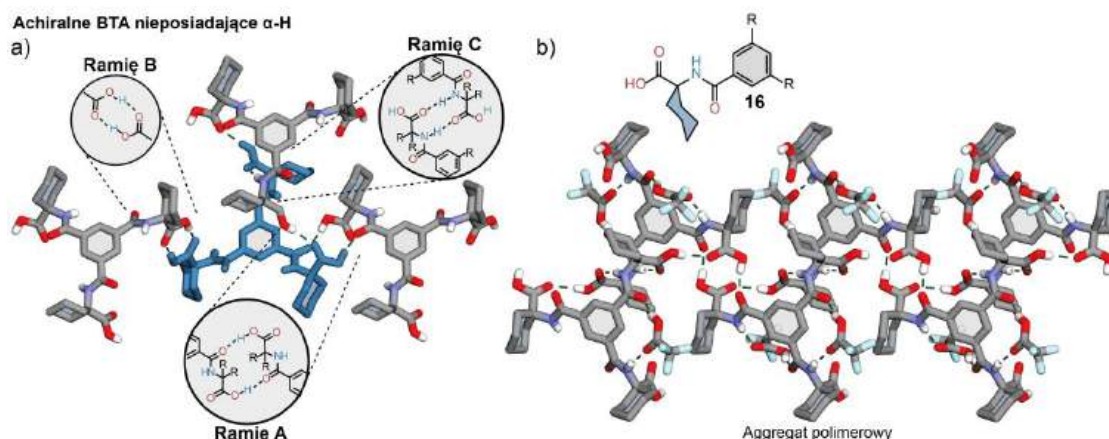
Pojedyncze kryształy związku **12**·3H₂O (Rys. 30), opisanego wcześniej przez Y. Yan i współpracowników,¹¹⁰ uzyskano w tym przypadku poprzez rozpuszczenie związku **12** w gorącej wodzie, a następnie powolne schładzanie roztworu. Analiza strukturalna metodą dyfrakcji rentgenowskiej wykazała, że związek krystalizuje, jako hydrat w trygonalnej grupie przestrzennej $R\bar{3}$, przy czym w komórce elementarnej znajduje się sześć cząsteczek związku **12**. Cząsteczka **12** zachowuje symetrię C_3 z trzykrotną osią przechodzącą przez środek pierścienia aromatycznego. Wszystkie trzy ramiona amidowe są równocenne chemicznie i skierowane po tej samej stronie płaszczyzny pierścienia benzenowego, kąt torsyjny wynosi 21,0(2)°. Konformacja łańcuchów bocznych oraz orientacja grup amidowych sprzyjają tworzeniu centrosymetrycznych, spiralnych dimerów typu [6 – 6/0] o symetrii S_6 , stabilizowanych charakterystycznymi wiązaniami wodorowymi -NH...O=C- (kwas), (2,888(2) Å) analogicznie do dimerów otrzymywanych z cząsteczek z zablokowanym C-końcem aminokwasu z rozdziału II. Dodatkowo każdy atom tlenu karbonylowego grupy kwasowej uczestniczy w oddziaływaniach C–H...O, które wpływają na orientację grup karboksylowych. Rdzenie aromatyczne cząsteczek tworzących dimery ułożone są równolegle i stabilizowane oddziaływaniami π - π typu face-to-face (odległość centroid-centroid 3,618(2) Å). Istotną rolę w stabilizacji struktury pełnią również cząsteczki wody, które za pośrednictwem sieci wiązań wodorowych łączą dimery w polimeryczne łańcuchy supramolekularne rozciągające się wzdłuż kierunku [100]. Brak podstawników alkilowych w pozycji α fragmentu glicynowego sprzyja jednorodnej orientacji ramion i powstawaniu w pełni symetrycznych konfiguracji. Atom wodoru w pozycji α skierowany jest na zewnątrz dimeru, co umożliwia dodatkowe, słabsze oddziaływania niekowalencyjne z sąsiednimi cząsteczkami. Wodorowe atomy grup metylowych uczestniczą m.in. w wiązaniach C–H...O oraz C–H... π , stabilizując sieć krystaliczną.



Rys. 30. Struktura dimeryczna utworzona z pochodnej **12** posiadająca sześć międzycząsteczkowych wiązań wodorowych. Widok z góry (a) liniami przerywanymi zostały zaznaczone międzycząsteczkowe wiązania wodorowe zidentyfikowane, jako $NH \cdots O=C$ (kwas) i $OH \cdots O$ (woda) oraz widok z boku (b) przedstawiający odległość pomiędzy pierścieniami benzeny.

W przypadku związku **16**, będącego zmodyfikowaną wersją **12** wprowadzenie cykloheksyloвого podstawnika w pozycji α , prowadzi do wyeliminowania atomu α -H przy zachowaniu achiralności cząsteczki, dodatkowo zwiększając oddziaływania steryczne. Powolne odparowanie roztworu **16** w tetrachloroetanie (TCE) z dodatkiem kwasu trifluorooctowego (TFA) umożliwiło uzyskanie pojedynczych kryształów. Struktura krystaliczna wykazała obecność cząsteczek TFA i TCE w sieci krystalicznej, potwierdzając powstanie solwatu **16**·2TFA·TCE.

Cząsteczka **16** nie wykazuje symetrii wewnętrznej - jedno z ramion amidowych przyjmuje orientację przeciwną względem dwóch pozostałych, co znajduje odzwierciedlenie w kątach torsyjnych $C(Ar)-C(Ar)-C-O$ ($36,5(3)^\circ$, $-19,7(2)^\circ$ i $-30,3(2)^\circ$). Orientacja grup amidowych jest silnie determinowana obecnością cząsteczek TFA, które wbudowują się pomiędzy ramiona, stabilizując je siecią wiązań $N-H(amid) \cdots O=C(TFA)$ oraz $O-H(TFA) \cdots O=C(amid)$. Obecność podstawnika cykloheksylowego wpływa na układ przestrzenny całej cząsteczki, powodując skierowanie grup karboksylowych w przeciwną stronę względem łańcuchów alifatycznych. Takie ułożenie sprzyja tworzeniu supramolekularnych polimerów rozciągających się wzdłuż kierunku [100], stabilizowanych siecią wiązań $N-H \cdots O$ oraz $O-H \cdots O$. Są one dodatkowo usztywnione przez dimery kwasowe typu $R_2^2(8)$, prowadząc do powstania dwuwymiarowych polimerów supramolekularnych. Oprócz silnych wiązań wodorowych, istotną rolę odgrywają także słabsze oddziaływania $C-H \cdots O$ oraz $C-H \cdots \pi$, obejmujące zarówno aromatyczne atomy wodoru, grupy metylowe fragmentu cykloheksyloвого, jak i cząsteczki rozpuszczalnika.

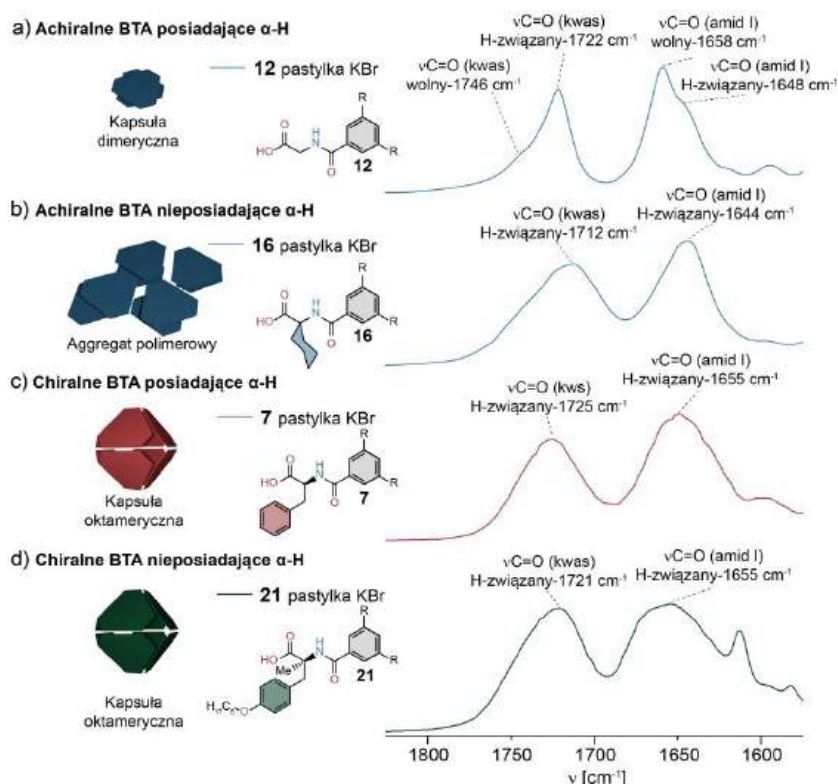


Rys. 31. Przedstawienie oddziaływań niekwalencyjnych pomiędzy równoważnymi ramionami **16** w strukturze krystalicznej. b) Struktura polimerowa **16** wzdłuż kierunku [100], stabilizowana przez międzycząsteczkowe wiązania wodorowe z udziałem grup funkcyjnych kwasu karboksylowego i amidu. Cząsteczki tetracholoetanu, nieuporządkowane w cząsteczkach TFA, a także oddziaływania aromatyczne i alifatyczne C-H pominięto dla przejrzystości.

Analiza metodą FT-IR

W celu głębszej analizy otrzymanych struktur związku **7**, **12-21** scharakteryzowano w cieple stałym metodą spektroskopii FT-IR. Próbkę w postaci stałej analizowano w formie pastylek KBr. Najbardziej diagnostyczne pasma odpowiadają drganiom rozciągającym wiązań karbonylowych, tj. $\nu_{(C=O)}$ kwas oraz $\nu_{(C=O)}$ amid, które uczestniczą w oddziaływaniach wodorowych.

Dla achiralnych pochodnych (**12-17**) charakterystyczne pasma obserwowano w zakresie $1720-1710\text{ cm}^{-1}$ (karboksyl) oraz $1660-1640\text{ cm}^{-1}$ (amid). Rozmycie i rozszczepienie tych sygnałów wskazuje na obecność nieuporządkowanych agregatów w cieple stałym. W przeciwieństwie do nich, chiralne pochodne (**18**, **19** i **7**) wykazywały wyraźniejsze i lepiej zdefiniowane pasma przy ok. 1725 i 1655 cm^{-1} , odpowiadające odpowiednio grupom karbonylowym pochodzącym z kwasowych i amidowych centrów zaangażowanych w tworzenie sieci wiązań wodorowych. Minimalne rozszczepienie tych pasm sugeruje wyższy stopień uporządkowania i większą kierunkowość oddziaływań wodorowych w porównaniu do związków achiralnych. (Rys. 32). Porównywalne wyniki uzyskano dla pochodnych α-metylowanych (**20**, **21**), które wykazują pasma przy 1721 i 1655 cm^{-1} (Rys. 277 w materiałach uzupełniających). Jednak w tych przypadkach kształty pasm są mniej jednorodne, co sugeruje pewien stopień heterogeniczności strukturalnej (patrz poniżej).



Rys. 32. Widma FT-IR w ciele stałym (pastylki KBr) wybranych związków: a) **12**; b) **16**; c) **7**; i d) **21**. Wskazano charakterystyczne pasma absorpcyjne odpowiadające grupom karboksylowym i karbonylowym wiązaniom wodorowymi.

IV.5. Samoasocjacja w roztworze

W celu zbadania, czy obecność centrum stereogenicznego oraz podstawienie w pozycji α ramienia aminokwasowego mają wpływ na proces formowania kapsuł supramolekularnych, przeanalizowano zachowanie zsyntezowanych pochodnych BTA w roztworze. W szczególności zwrócono uwagę na to, czy (I) usunięcie chiralności punktowej w łańcuchach bocznych (związki **12-17**) oraz/lub (II) zastąpienie atomu wodoru w pozycji α bardziej rozbudowaną grupą podstawnikową (związki **20** i **21**) modyfikuje proces agregacji do kapsuł ośmiocząsteczkowych stabilizowanych wiązaniami wodorowymi w rozpuszczalnikach niekonkurencyjnych.

Achiralne pochodne BTA (**12-17**).

W pierwszym etapie przebadano sześć achiralnych bloków budulcowych (**12-17**) różniących się podstawnikami w pozycji α , począwszy od niepodstawionego syntonu glicynowego (**12**), poprzez coraz bardziej rozbudowane grupy, takie jak metylowa (**13**), cyklopropylowa (**14**), cyklobutyłowa (**15**), cykloheksylowa (**16**) i bis-n-butyłowa (**17**).

Założeniem projektowym było systematyczne określenie wpływu objętości i charakteru podstawnika w pozycji α przy braku centrum stereogenicznego na rozpuszczalność i zdolność do agregacji. Choć oczekiwano, że wprowadzenie dużych, hydrofobowych grup (np. w **16** i **17**) zwiększy zgodność z rozpuszczalnikami chlorowanymi, żaden ze związków **12-17** nie wykazał wystarczającej rozpuszczalności w typowych rozpuszczalnikach niekonkurencyjnych pod względem wiązań wodorowych (chloroform, czterochloroetan, alkany). Nawet związek **16**, zawierający trzy hydrofobowe ugrupowania cykloheksylowe, pozostawał nierozpuszczalny w warunkach sprzyjających agregacji pochodnych BTA. Zaobserwowane zjawisko przypisano dwóm nakładającym się efektom: (I) niedostatecznej polarności cząsteczek achiralnych, co utrudnia solwatację w rozpuszczalnikach chlorowanych, oraz (II) brakowi centrum stereogenicznego, który prowadzi do zmiany orientacji ramion amidowych, utrudniając preorganizację niezbędną do powstawania kapsuł i sprzyjając tworzeniu trwałych agregatów polimerycznych.

Hipotezę tę potwierdzają zarówno mapy potencjału elektrostatycznego (ESP) wykonane we współpracy ze specjalistami w obszarze chemii teoretycznej, jak i badania w celu stałym: związki **12-17** wykazują wyraźne różnice w rozkładzie potencjału elektrostatycznego pomiędzy powierzchniami wewnętrzną i zewnętrzną, co obniża ich rozpuszczalność w rozpuszczalnikach chlorowanych. Analizy rentgenograficzne oraz widma FT-IR (dla **12** i **16**) ujawniły obecność rozszerzonych sieci wiązań wodorowych, dimerów centrosymetrycznych i łańcuchów polimerycznych - architektur odmiennych od dobrze zdefiniowanych kapsuł o symetrii D₂, charakterystycznych dla analogów chiralnych.

Chiralne pochodne BTA (**7**, **18** i **19**).

Z powodu ograniczeń rozpuszczalności, badania samoporządkowania w roztworze przeprowadzono jedynie dla wybranych pochodnych chiralnych oraz α -podstawionych. Punktem odniesienia był już dobrze przebadany związek **7**, zawierający resztę fenyloalaniny, znany z rozdziału III. Został on wytypowany ze względu na podobieństwo strukturalne do opublikowanego w naszej grupie związku sfunkcjonalizowanego cysteiną, w którym to przypadku otrzymana została dobrze zdefiniowana oktameryczna kapsuła wiązań wodorowych. Związek **7** charakteryzował się doskonałą rozpuszczalnością w TCE-*d*₂ oraz wykazywał zdolność do spontanicznej agregacji do wysoko uporządkowanej kapsuły, co potwierdzono widmami ¹H NMR (utrata symetrii C₃, pojawienie się trzech zestawów sygnałów zgodnych z symetrią D₂) oraz eksperymentami DOSY (średnica solwodynamiczna 26,7 Å). Dodatkowe potwierdzenie obecności wiązań wodorowych w agregacie uzyskano na podstawie analizy widm FT-IR

(przesunięcie pasm $\nu_{\text{C=O}}$ kwas i $\nu_{\text{C=O}}$ amid względem widm w rozpuszczalnikach konkurencyjnych).

Następnie zbadano związki **18** i **19**, w których przy asymetrycznym centrum wprowadzono rozbudowane ugrupowania cykloheksylowe, różniące się dystansem od atomu α (bezpośrednie podstawienie w **18** i separacja grupą $-\text{CH}_2-$ w **19**). Oba związki dobrze rozpuszczały się w TCE i ulegały samoasocjacji do kapsuł oktamerycznych, co wykazały pomiary NMR i FT-IR. Wyniki wskazują, że objętość ugrupowania przy pozycji α nie zakłóca formowania kapsuł, o ile obecny jest atom wodoru w tej pozycji, co potwierdza dominującą rolę rozpuszczalności i obecności wodoru, α jako kluczowych czynników.

W celu zbadania roli atomu wodoru w pozycji α , zsyntezowano związek **20** - analog **7**, w którym wodór α zastąpiono grupą metylową. Wprowadzenie tej drobnej modyfikacji radykalnie zmieniło właściwości cząsteczki: związek **20** okazał się praktycznie nierozpuszczalny w rozpuszczalnikach niekonkurencyjnych, pomimo podobnej polarności i składu łańcucha bocznego do **7**. Obliczenia ESP ujawniły istotne różnice w rozkładzie ładunku elektrostatycznego, sugerujące zmienione warunki solwatacji i/lub upakowania w stanie stałym.

Aby przywrócić rozpuszczalność, zaprojektowano związek **21**, zawierający ugrupowanie C8 przyłączone do pierścienia aromatycznego w szkielecie tyrozyny, przy zachowaniu podstawienia α -metylowego. Szczegółowy opis funkcjonalizacji aminokwasu został przedstawiony w materiałach uzupełniających (strona: 185). Modyfikacja ta poprawiła rozpuszczalność w TCE, umożliwiając badania w roztworze. Obliczenia ESP wskazują, że związki **7** i **21** charakteryzują się podobnym środowiskiem elektrostatycznym sprzyjającym formowaniu kapsuł, w przeciwieństwie do achiralnego analogu **12**. Otrzymane wyniki sugerują, że obecność atomu wodoru α nie jest bezwzględnym warunkiem powstawania stabilnych kapsuł, choć zastąpienie go grupą metylową istotnie zmienia właściwości solwatacyjne.

W przeciwieństwie do dobrze rozdzielonych, asymetrycznych widm ^1H NMR obserwowanych dla związków **7**, **18** i **19**, widmo związku **21** w $\text{TCE-}d_2$ ujawniło obecność czterech zestawów silnie poszerzonych sygnałów (Rys. 34). Protony amidowe H^{NH} pojawiały się w postaci singletów, pozbawionych sprzężenia 3^J z protonem H^α , obserwowanego np. dla związku **7**, co stanowi spodziewaną konsekwencję podstawienia α -metylowego. Zarejestrowano cztery sygnały singletowe dla protonów amidowych H^{NH} oraz cztery sygnały aromatyczne, z których dwa nakładały się, tworząc poszerzony rezonans przy ok. 8,5 ppm. Całość widma wskazuje, że związek **21** w roztworze

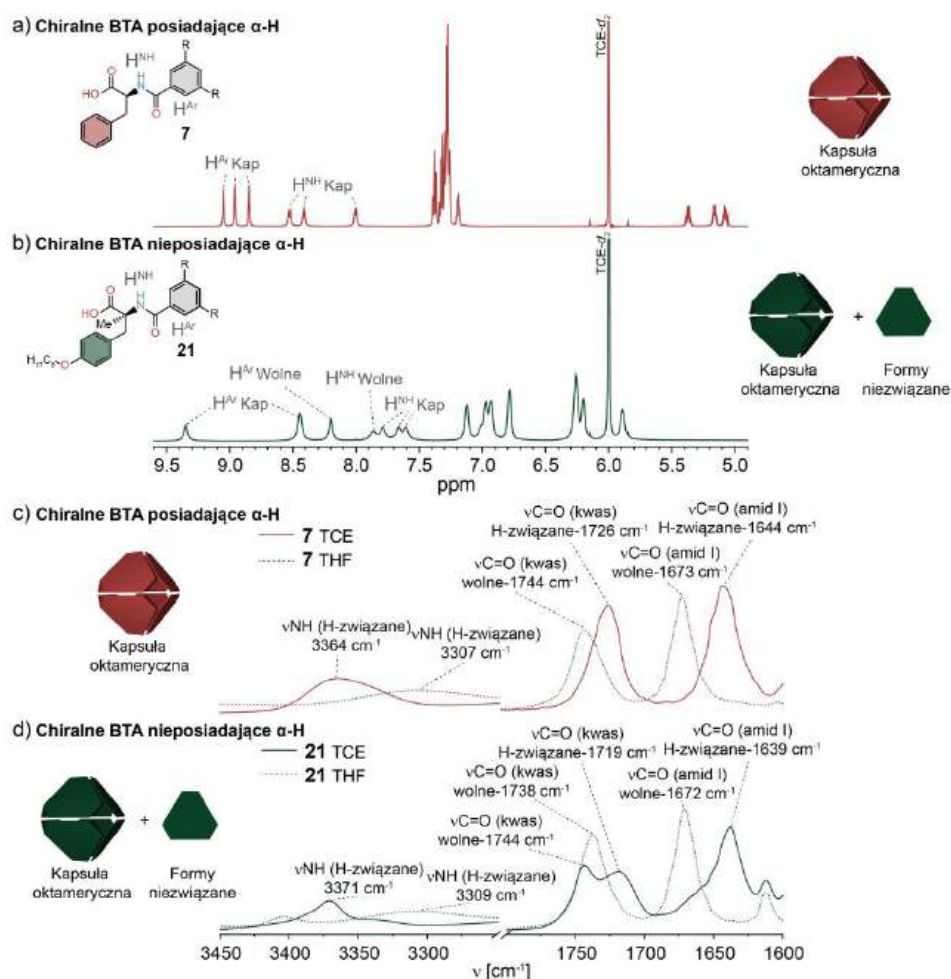
uczestniczy w dynamicznej równowadze pomiędzy strukturą oktameryczną utrzymywaną wiązaniami wodorowymi a formami niezwiązanymi. Komponenty tej mieszaniny nie rozdzielają się jednak w widmach DOSY NMR, dając pojedynczy współczynnik dyfuzji $D = 9,85 \times 10^{-11} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$, odpowiadający średnicy solwodynamicznej ok. 30,4 Å, zgodnej z wymiarami przewidywanymi dla struktury o charakterze oktamery.

Pochodna	TCE- d_2 D [m^2/s]	TCE- d_2 d _{sol} [Å]	Vsol [nm ³]
18	$1,34 \times 10^{-10}$	22,32	5,82
19	$1,13 \times 10^{-10}$	26,47	9,71
7	$1,12 \times 10^{-10}$	26,71	9,97
21	$9,85 \times 10^{-11}$	30,37	14,66

Rys. 33. Średnice solwodynamiczne i objętości sferyczne pochodnych **18**, **19**, **7** i **21** w deuterowanym 1,1,2,2-tetrachloroetanie (TCE- d_2), obliczone przy użyciu równania Stokesa-Einsteina dla danych DOSY NMR zarejestrowanych w temperaturze 298 K i $C = 1,0 \times 10^{-2} \text{ M}$

Zgodnie z tym, widmo FT-IR związku **21** w TCE wykazało wyraźne rozszczepienie pasm $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ kwas, $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ amid oraz $\nu_{(\text{N}-\text{H})}$ amid, przypisywane obecności zarówno cząsteczek związanych, jak i wolnych, w porównaniu do widma w THF (Rys. 34).

W celu lepszego zrozumienia obserwowanej równowagi w roztworze, przeprowadzono badania NMR w zmiennej temperaturze dla związku **21**. W zakresie od -30 do 70 °C równowaga pozostawała niezmienną, stwierdzono jedynie wyostrenie sygnałów wraz z podwyższaniem temperatury, wynikające ze wzrostu dynamiki układu (Rys. 248, Rys. 249). Zjawisko to zbadano dodatkowo poprzez miareczkowanie związku **21** trietyloaminą (Rys. 250, Rys. 251). Po dodaniu 0,33-1 ekwiwalentu zasady na grupę kwasową sygnały pochodzące od oktamery zaczęły zanikać. Przy stężeniu 2-3 ekwiwalentów na grupę kwasową obserwowano stan pośredni, w którym równowaga kwas-zasada powodowała znaczące poszerzenie sygnałów amidowych i aromatycznych.



Rys. 34. Widmo ^1H NMR dla **7** w TCE-d_2 . b) Widmo ^1H NMR dla **21** w TCE-d_2 . c) Widma FT-IR w roztworze (TCE i THF) dla **7**. d) Widma FT-IR w roztworze (TCE i THF) dla **21**.

Dopiero przy nadmiarze aminy (5-10 równoważników na grupę kwasową) równowaga została przesunięta w stronę formy soli, co skutkowało zanikiem form związanych (kapsuły) i przewagą cząsteczek niezwiązanych. Ostateczne widmo, a w szczególności jego sygnał aromatyczny ($\delta \approx 8,21$ ppm) odpowiadało formie występującej w stanie równowagi z oktamem, jednoznacznie potwierdzając, że kapsuła współistnieje w roztworze z formami niezwiązanymi.

Podsumowując, uzyskane wyniki podkreślają kluczowe znaczenie podstawienia w pozycji α w kontrolowaniu procesów supramolekularnej samoasocjacji oraz determinowaniu właściwości fizycznych, w szczególności rozpuszczalności. Związek **20**, pomimo bliskiego podobieństwa strukturalnego do związku **7** o bardzo korzystnych właściwościach, okazał się praktycznie nierozpuszczalny i nieprzydatny w badaniach roztworowych. Natomiast chiralne pochodne z podstawieniem w pozycji bocznej (**18** i **19**) dobrze tolerowały obecność przestrzennie wymagających grup. Pełne podstawienie przy atomie węgla α ,

a tym samym usunięcie protonu α (jak w związkach **20** i **21**), prowadzi jednak do istotnych trudności strukturalnych i w rozpuszczalnościach tych komponentów. Związek **21**, mimo poprawionej rozpuszczalności, tworzy kapsuły dynamiczne i strukturalnie nietrwałe, co wynika prawdopodobnie z konieczności akomodacji objętościowych podstawników w ograniczonej przestrzeni wnętrza kapsuły. Otrzymane wyniki wskazują, zatem na proton α jako istotny element strukturalny, którego rola wykracza poza minimalizację zatłoczenia sterycznego i obejmuje również pośrednie wspieranie plastyczności konformacyjnej niezbędnej do powstawania stabilnych kapsuł supramolekularnych.

IV.6. Wpływ grupy metylowej w pozycji α aminokwasu na samorozpoznanie kapsuł oraz na właściwości enkapsulacyjne

Chiralne samosortowanie

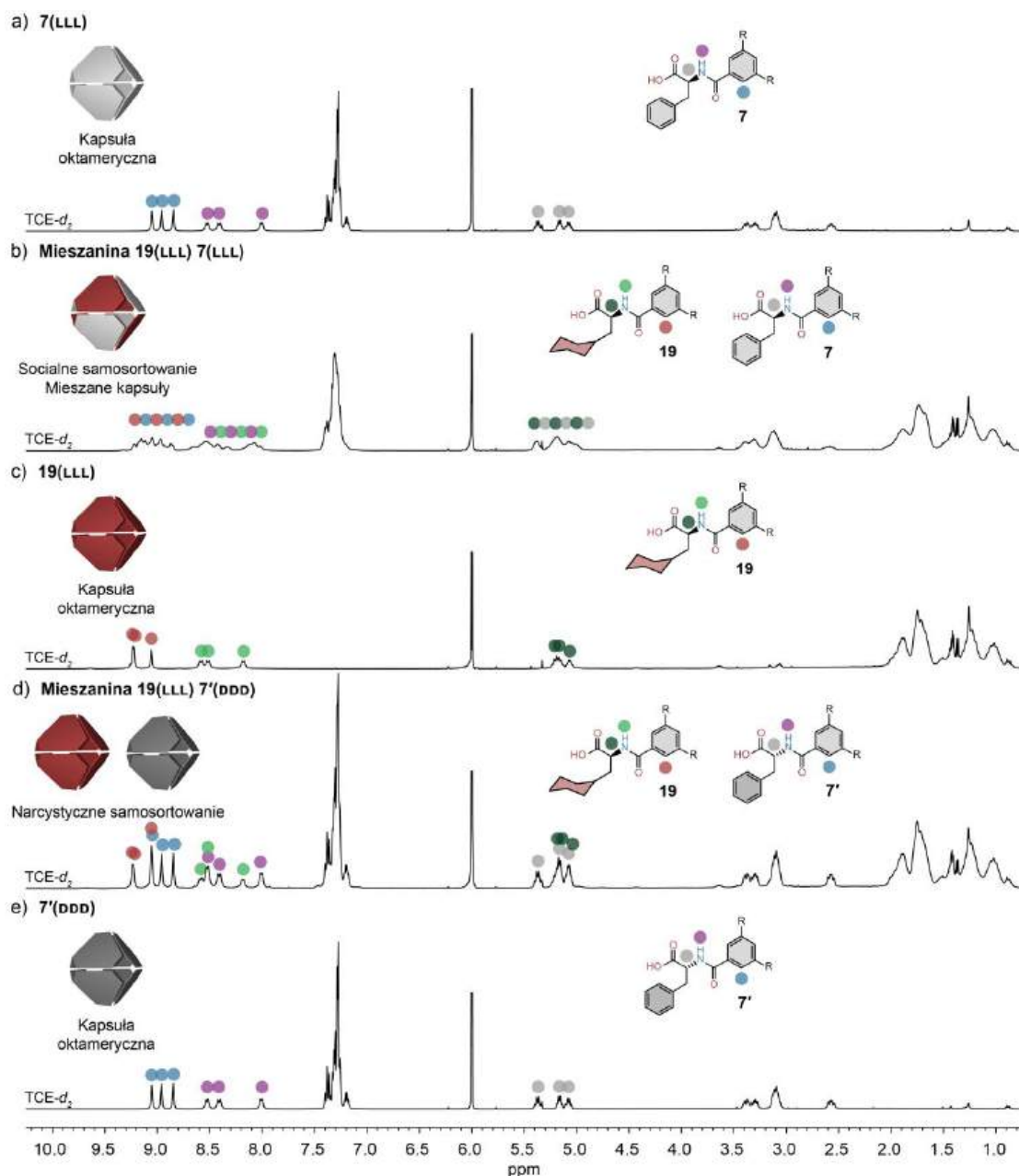
Zaobserwowano, iż, pomimo że brak atomu wodoru w pozycji α w pochodnych α -metylowanych nie wpływa na sam fakt tworzenia oktamerycznych kapsuł bazujących na pochodnych BTA z aminokwasami, element ten odgrywa kluczową rolę w determinowaniu ich właściwości. W związku z tym podjęto badania nad wpływem chiralności oraz rodzaju łańcucha bocznego aminokwasu na tworzone supramolekularne architektury.

Na przykładzie bloków budulcowych sfunkcjonalizowanych aminokwasami o przeciwnej konfiguracji **7**, **7'** oraz **19** (D- i L-feniloalanina, L-3-cykloheksyloalanina) wykazano, że dwa komponenty o tej samej konfiguracji absolutnej (LLL), lecz posiadające odmienne łańcuchy boczne, tworzą kapsuły homogeniczne, przejawiając tzw. socjalne samosortowanie. Przeciwnie, w przypadku mieszaniny komponentów o różnej chiralności (LLL i DDD) obserwowane jest narcystyczne samosortowanie.

Przykładowo, zmieszanie w stosunku molowym 1:1 pochodnej **7** (L-feniloalanina) z pochodną **19** (L-3-cykloheksyloalanina) w 1,1,2,2-tetrachloroetanie (TCE- d_2) prowadzi do powstania kapsuł mieszanych. Odpowiadające im widmo ^1H NMR jest silnie złożone i odpowiada statystycznej mieszaninie kapsuł zawierających oba typy bloków budulcowych. Z kolei połączenie w stosunku 1:1 pochodnej **7'** (D-feniloalanina) z **19** (L-3-cykloheksyloalanina) skutkuje powstaniem wyłącznie kapsuł homogenicznych, tj. złożonych z jednego typu komponentów o określonej chiralności. W tym przypadku narcystyczne samosortowanie zostało jednoznacznie potwierdzone za pomocą

spektroskopii ^1H NMR: widmo mieszaniny odpowiada prostemu nałożeniu dwóch widm poszczególnych kapsuł (Rys. 35).

Otrzymane wyniki wskazują, że choć łańcuch boczny aminokwasu nie odgrywa decydującej roli w procesie tworzenia kapsuł, obecność centrum stereogenicznego ma fundamentalne znaczenie dla sposobu samoorganizacji układu. W konsekwencji to właśnie chiralność, a nie struktura bocznego fragmentu aminokwasu, determinuje mechanizm samosortowania kapsuł tworzonych przez pochodne BTA.

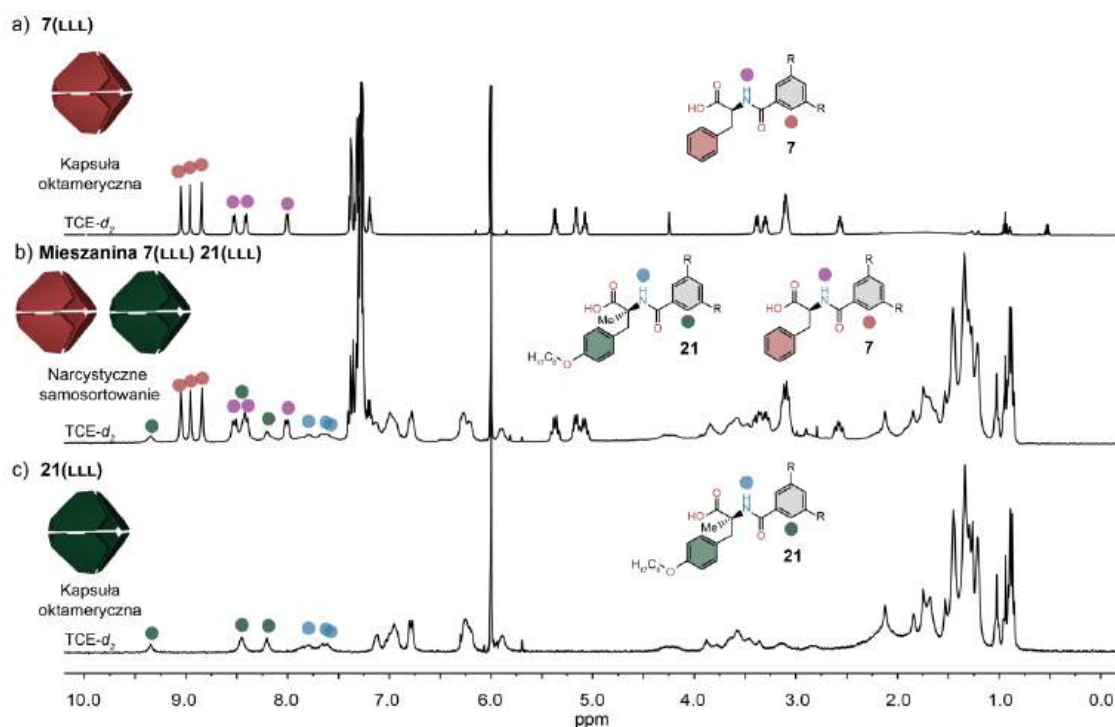


Rys. 35. a) Widmo ^1H NMR związku **7** w TCE- d_2 . b) Widmo ^1H NMR mieszaniny związków **7** i **19** w TCE- d_2 . c) Widmo ^1H NMR związku **19** w TCE- d_2 . d) Widmo ^1H NMR mieszaniny związków **7'** i **19** w TCE- d_2 . e) Widmo ^1H NMR związku **7'** w TCE- d_2 .

Strukturalne samosortowanie

Idąc dalej postanowiono sprawdzić czy kapsuła zawierająca grupę metylową w pozycji α wykaże inne właściwości względem pochodnych posiadających atom wodoru w tej pozycji. W tym celu zmieszano w stosunku molowym 1:1 pochodną **7** zawierającą w strukturze L-feniloalaninę z pochodną z tyrozyną zawierającą grupę metylową w pozycji α **21** (Rys. 36) w deuterowanym 1,1,2,2-tetrachloroetan (TCE- d_2).

Zaskakująco, pomimo tej samej chiralności otrzymane widmo ^1H NMR mieszaniny **7** i **21** (w przeciwieństwie do mieszaniny dwóch pochodnych zawierających proton w pozycji α jest sumarycznym nałożeniem dwóch widm poszczególnych kapsuł (Rys. 36) przedstawionych poniżej i powyżej (Rys. 36). To strukturalne samosortowanie wskazuje że wprowadzenie ugrupowania metylowego w pozycji α ma znaczący wpływ na rozpoznanie molekularne kapsuł z pochodnych BTA sfunkcjonalizowanych aminokwasami.

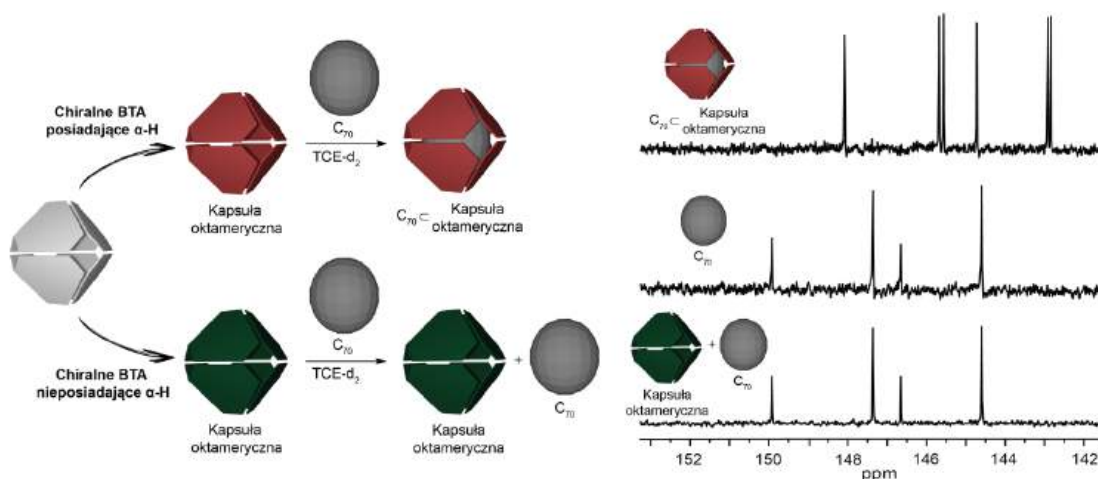


Rys. 36. a) Widmo ^1H NMR związku **7** w TCE- d_2 . b) Widmo ^1H NMR mieszaniny związków **7** i **21** w TCE- d_2 . c) Widmo ^1H NMR związku **21** w TCE- d_2 .

Wpływ grupy metylowej w pozycji α na enkapsulacje fulerenów

Kolejnym aspektem właściwości oktamerycznych kapsuł otrzymanych w tym rozdziale, który postanowiono zbadać pod kątem wpływu podstawienia grupy metylowej w pozycji α , była ich zdolność do enkapsulacji fulerenów. Co zaskakujące, w porównaniu do kapsuł

zawierających proton w pozycji α , pochodna tyrozynowa zmodyfikowana poprzez wprowadzenie grupy metylowej w tej pozycji wykazuje całkowity brak zdolności do enkapsulacji fulerenów. Dla porównania, pochodna **7** (L-fenylalaninowa), omówiona w rozdziale III, charakteryzuje się ilościową enkapsulacją C_{70} oraz wysoką efektywnością w przypadku C_{60} . Natomiast analogiczna pochodna α -metylowana na podstawie analiz ^{13}C NMR nie wykazuje jakiegokolwiek zdolności do enkapsulacji fulerenów ani C_{70} , ani C_{60} (Rys. 37). Cecha ta jednoznacznie odróżnia ją od pozostałych kapsuł posiadających proton α , wskazując, że obecność grupy metylowej w tym miejscu wpływa nie tylko na pokazane powyżej rozpoznanie molekularne, lecz również zasadniczo zmienia właściwości kapsuły jako gospodarza cząsteczek gościa. Wynik ten może stanowić punkt wyjścia do dalszych badań nad kontrolowaniem właściwości enkapsulacyjnych kapsuł poprzez subtelne modyfikacje strukturalne.



Rys. 37. Schematyczne przedstawienie wpływu grupy metylowej w pozycji α na enkapsulację fulerenów. Nałożone widma ^{13}C NMR mieszaniny związku **7** z C_{70} (góra) C_{70} (środek) oraz mieszaniny związku **21** z C_{70} (dół) w TCE-d_2 (zbliżenie na zakres przesunięć sygnałów fulerenu).

IV.7. Podsumowanie

Wyniki otrzymane w rozdziale IV podkreślają kluczowe znaczenie podstawienia w pozycji α w kontrolowaniu procesów supramolekularnej samoasocjacji oraz determinowaniu właściwości fizycznych. Systematyczne badania wykazały, że wszystkie trzy czynniki uwzględnione podczas projektowania pochodnych α mianowicie: chiralność, łańcuch boczny aminokwasu i atom wodoru w pozycji α mają wpływ na właściwości otrzymanych agregatów. Atom wodoru w pozycji α pełni istotną funkcję w zachowaniu konformacyjnej plastyczności niezbędnej do samoasocjacji kapsuł. Wprowadzenie podstawników

w miejsce atomu wodoru α radykalnie zmieniało zarówno właściwości fizykochemiczne (rozpuszczalność), jak i zdolność do enkapsulacji. Pochodna **20** jak i pochodne achiralne **12-17** były praktycznie nierozpuszczalne w rozpuszczalnikach niepolarnych, co uniemożliwiało badania ich samoasocjacji. Z kolei pochodna **21** dzięki zmodyfikowaniu długimi łańcuchami alifatycznymi wykazywała lepszą rozpuszczalność, lecz tworzyła kapsuły bardziej dynamiczne, pozostające w równowadze z formami niezwiązanymi. W odróżnieniu od tych przypadków, obecność protonu α w połączeniu nawet z dużymi podstawnikami **18**, **19** sprzyjały stabilnemu tworzeniu dobrze zdefiniowanych kapsuł, co wskazuje, że kluczową rolę atomu wodoru w pozycji α jest utrzymanie optymalnej równowagi pomiędzy sterycznym upakowaniem a plastycznością struktury. Dodatkowo istotny wpływ chiralności na budowę kapsuł ukazuje fenomen chiralnego samosortowania się komponentów tworzących kapsułę. W przypadku komponentów z różnymi aminokwasami o tej samej konfiguracji preferowane są struktury mieszane. Natomiast wprowadzenie zmiany strukturalnej w postaci wprowadzenia grupy metylowej w pozycji α powoduje zmianę zachowania układu - cząsteczki tworzące kapsułę pomimo tej samej chiralności zaczynają wykazywać zdolność do samosortowania, a dodatkowo ta zmiana strukturalna drastycznie wpływa na zdolność do enkapsulacji fulerenów, uniemożliwiając ją.

Podsumowanie i wnioski

W zaprojektowanych układach bazujących na pochodnych kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego, odpowiedni dobór blokujących grup estrowych lub pozostawienie wolnych ugrupowań karboksylowych, podstawników w pozycji α oraz bocznych łańcuchów aminokwasów pozwala modulować geometrię i układ sieci wiązań wodorowych, a tym samym sterować procesem samoasocjacji. Takie podejście umożliwia otrzymywanie polimerów lub kapsuł o kontrolowanej wielkości i symetrii, w których wykorzystanie konkretnych grup funkcyjnych może wpływać na selektywność wiązania cząsteczek gościa. W efekcie uzyskane architektury mogą stanowić platformę do badań nad procesami rozpoznawania molekularnego oraz projektowania materiałów.

Wykazano, że rozmiar użytej grupy estrowej w celu zablokowania C-końca aminokwasu ma wpływ na strukturę supramolekularną tworzonych przez nie agregatów w cieple stałym. Pochodne z waliną i glicyną zablokowane estrem metylowym w cieple stałym tworzą supramolekularne kolumny natomiast pochodne z waliną i glicyną zablokowane estrem izopropylowymi w cieple stałym tworzą struktury dimeryczne różniące się między sobą układem monomerów wymuszonym zawadą steryczną powodowaną przez rozmiar podstawnika izopropylowego w cząsteczce waliny. Dodatkowo wszystkie cztery bloki budulcowe zostały scharakteryzowane w roztworze za pomocą komplementarnych technik analitycznych potwierdzając, że w rozpuszczalnikach chlorowanych pochodne zawierające cząsteczkę glicyny agregują w struktury dimeryczne, natomiast pochodne walinowe nie agregują wcale. Wyniki te wykazują znaczący wpływ łańcucha bocznego aminokwasu na produkt agregacji w roztworze niezależnie od rozmiaru zastosowanej grupy estrowej.

Praca ta również obejmowała obszerne badania nad wpływem zamian strukturalnych pochodnych kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego (BTA) z wolnymi C-końcami obrębie cząsteczek różnych aminokwasów na produkty ich samoasocjacji w roztworze i cieple stałym. Kluczowym fragmentem ramion BTA, sfunkcjonalizowanych aminokwasami, którego modyfikacja przełożyła się na zmianę właściwości uzyskanych komponentów, okazał się rodzaj podstawnika w pozycji α aminokwasu. Wykorzystując chiralne aminokwasy białkowe (posiadające atom wodoru w pozycji α) otrzymano stabilne kapsuły oktameryczne, zdolne do enkapsulacji cząsteczek gościa. Wymieniając atom wodoru na grupę metylową, przy jednoczesnym zachowaniu chiralności, drastycznie spadła rozpuszczalność układów. Wykorzystując achiralne aminokwasy

α,α -dipodstawione uzyskano pochodne całkowicie nierozpuszczalne w rozpuszczalnikach niepolarnych, więc niemożliwych do analizy w roztworze, tworzące polimery w cieple stałym. Zbadane zostały także procesy samorozpoznania i samosortowania poprzez agregację mieszanin bloków zawierających różne aminokwasy. Sprawdzono czy otrzymane związki mogą tworzyć mieszane kapsuły, czy też tworzą układy homogeniczne na drodze narcystycznego samosortowania. Finalnie wykazano, że otrzymane struktury są znacznie mniej stabilne, niezdolne do enkapsulacji cząsteczek fulerenu, jednocześnie wykazują zdolność do strukturalnego samorozpoznania.

Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie szeregu ogólnych wniosków dotyczących zasad projektowania nanostruktur bazujących na pochodnych BTA. Po pierwsze, potwierdzono, że drobne modyfikacje w obrębie aminokwasu (np. w pozycji α) mogą radykalnie zmienić zarówno rozpuszczalność, jak i sposób agregacji komponentów. Po drugie, wykazano ścisły związek pomiędzy strukturą kapsuł a ich zdolnością do enkapsulacji cząsteczek gości oraz jako czynnik sterujący procesem samoorganizacji, odpowiedzialny za selektywne tworzenie homogenicznych lub heterogenicznych agregatów.

W efekcie rozprawa dostarcza spójnego modelu opisującego relację pomiędzy strukturą molekularną a samoasocjacją pochodnych BTA, co stanowi istotny krok w kierunku racjonalnego projektowania struktur supramolekularnych takich jak polimery czy kapsuły wiązań wodorowych o przewidywalnych właściwościach.

Materiały uzupełniające

Szczegóły eksperymentalne /obliczeniowe

Odczynniki: Wszystkie odczynniki chemiczne i rozpuszczalniki pochodziły ze źródeł komercyjnych (głównie Merck, Fluorochem, Angene i Avantor) i stosowano bez dodatkowego oczyszczania, chyba, że napisano inaczej. Bezwodny *N,N*-dimetyloformamid (DMF) otrzymano po przez osuszenie rozpuszczalnika handlowego sitami molekularnymi 4 Å. Chloroform użyty do analiz oczyszczono i wysuszone przed użyciem w następujący sposób: komercyjnie dostępny stabilizowany etanolem CHCl_3 ekstrahowano 3 razy równymi objętościami wody demineralizowanej, wstępnie wysuszone bezwodnym węglanem potasu, przefiltrowano, a następnie suszone z aktywowanym Al_2O_3 (około 10-15% objętości CHCl_3) przez 24 godziny w butelce z brązowego szkła. Rozpuszczalniki do pomiarów NMR zakupiono w firmie Deutero GmbH i użyto bez dalszych modyfikacji z wyjątkiem CDCl_3 , który wysuszone i odkwaszone aktywowanym Al_2O_3 (około 10-15%objętości CDCl_3).

NMR: Widma NMR rejestrowano na spektrometrach Bruker Fourier 300 MHz, Bruker Avance III HD 400 MHz oraz Bruker Avance III HD 600 MHz. Jako odniesienie stosowano sygnały resztkowe rozpuszczalnika. Widma DOSY uzyskano z wykorzystaniem sekwencji impulsowej Bruker LED, a następnie przetworzono przy użyciu oprogramowania TopSpin z zastosowaniem transformacji DOSY lub w programie Mnova 11.0 z wykorzystaniem transformacji Bayesian DOSY. Promienie solwodynamiczne obliczano na podstawie równania Stokesa-Einsteina, przy założeniu sferycznego kształtu cząstek. W obliczeniach wykorzystano lepkości rozpuszczalników niedeuterowanych w temperaturze 298 K:

- TCE $\eta = 1,46 \text{ mPa}\cdot\text{s}$
- CHCl_3 $\eta = 0,537 \text{ mPa}\cdot\text{s}$
- DMSO $\eta = 2,19 \text{ mPa}\cdot\text{s}$

UV-Vis: Widma UV-Vis rejestrowano na spektrofotometrze Jasco V-750, stosując kuwety kwarcowe o drodze optycznej 2 mm.

ESI-MS: Widma spektrometrii mas ESI-MS rejestrowano na spektrometrze Bruker HD Impact lub spektrometrze Bruker qTOF compact w trybie jonów dodatnich.

FT-IR: Widma FT-IR rejestrowano na spektrometrze Bruker IFS 66v/S lub Thermo Fisher Nicolet iS50 w formie pastylek KBr lub z użyciem szczelnej kuwety z kryształu CaF_2 . Dane przetwarzano w oprogramowaniu Bruker OPUS lub Omnic, a do odejmowania tła stosowano widma czystych rozpuszczalników.

XRD: Strukturę krystaliczną związku **1** (forma **B**) wyznaczono przy użyciu dyfraktometru czterokołowego Xcalibur EosS2 (Agilent Technologies) wyposażonego w detektor CCD. Dane dyfrakcyjne zebrano w temperaturze 100 K z zastosowaniem grafitowego monochromatora i promieniowania $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$), przy użyciu techniki skanów ω . Dane dla formy **A** związku **1**, **3** monokryształów **12**·3H₂O oraz **16**·2TFA·TCE zebrano na dyfraktometrze Oxford Diffraction SuperNova, wyposażonym w źródło promieniowania $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) oraz system chłodzenia Cryojet. Pomiar przeprowadzono odpowiednio w temperaturach 135,8 K i 134,9 K.

Do redukcji danych i wieloskanowej korekcji absorpcji wykorzystano oprogramowanie CrysAlis PRO.¹¹¹ Struktury rozwiązano metodą faz bezpośrednich w programie ShelXT,¹¹² a następnie poddano udoskonaleniu metodą najmniejszych kwadratów względem F^2 w programie ShelXL,¹¹³ korzystając z interfejsu graficznego Olex2.¹¹⁴

Atomy niebędące atomami wodoru udoskonalono anizotropowo. Atomy wodoru wyznaczone z mapy różnicowej gęstości elektronowej poddano izotropowemu udoskonalaniu, natomiast pozostałe atomy wodoru umieszczono w idealizowanych pozycjach geometrycznych i udoskonalano w modelu jeździeckim (riding model) z parametrem $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,2 U_{\text{eq}}(\text{C}, \text{N})$.

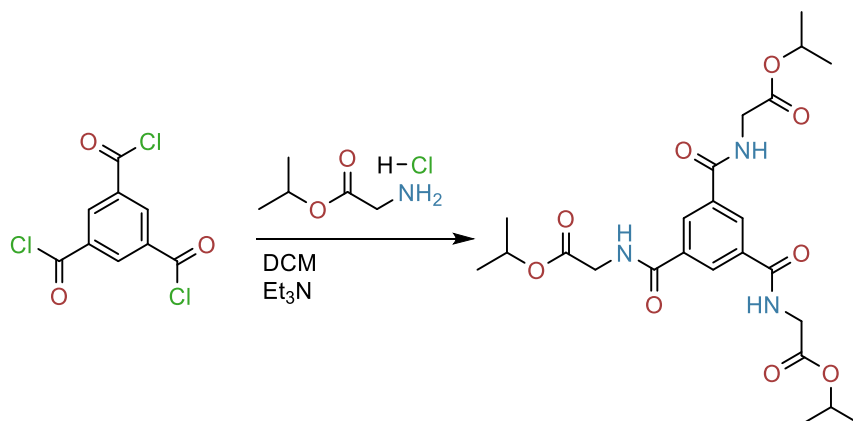
Atomy wodoru w strukturze **12**·3H₂O wyznaczono z mapy różnicowej gęstości elektronowej i udoskonalono swobodnie. Grupy trifluorometylowe w obu cząsteczkach TFA w strukturze **16**·2TFA·TCE wykazują nieporządek w dwóch pozycjach z ustalonymi współczynnikami obsadzeń 0,50. Cząsteczka rozpuszczalnika (TCE) również jest nieuporządkowana w dwóch pozycjach z obsadzeniami 0,85 i 0,15. Atomy wodoru związane z atomami węgla w cząsteczce rozpuszczalnika umieszczono w pozycjach idealizowanych i udoskonalono z użyciem modelu jeździeckiego. Pozostałe atomy wodoru wyznaczono z mapy różnicowych i udoskonalono swobodnie. W trakcie udoskonalania zastosowano wybrane restrykcje geometryczne (SADI, RIGU) oraz ograniczenia (EADP).

Analiza dyfrakcyjna dimerów (forma A związku **1** i związek **3**) wykazała obecność obszarów zajmowanych przez cząsteczki rozpuszczalnika. Ich jednoznaczna identyfikacja i udoskonalenie były niemożliwe ze względu na szybkie odparowanie cząsteczek rozpuszczalnika nawet w niskich temperaturach. Brak uporządkowania cząsteczek gości przypisano brakowi silnych oddziaływań skierowanych w tym kierunku. Wkład od nieuporządkowanych cząsteczek gości uwzględniono za pomocą procedury „solvent mask” w programie Olex2. Dane krystalograficzne zdeponowano w Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC), numery depozytów: 2175596-2175598, 2421892 oraz 2422058.

Uzupełnienie do rozdziału II

Synteza

Synteza związku 1:



Rys. 38. Schemat syntezy związku 1.

Do roztworu chlorowodoru estru izopropylowego glicyny (1,52 g, 9,88 mmol) w suchym DCM (60 ml), schłodzonego do 0°C, dodano trietyloaminę (2,76 ml, 19,76 mmol). Następnie, kroplami dodano roztwór trichloru benzenu-1,3,5-trikarboksylowego (0,58 g, 2,196 mmol) w suchym DCM (20 ml). Mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszczono w octanie etylu (60 ml). Roztwór organiczny przemyto trzykrotnie wodnym roztworem HCl (1 M, 3 × 20 ml), następnie nasyconym roztworem NaHCO₃ (3 × 20 ml) i na końcu solanką (20 ml). Warstwę organiczną osuszono nad Na₂SO₄ i odparowano. Po oczyszczeniu metodą chromatografii kolumnowej (2:1 EtOAc/n-heksan), otrzymano czysty produkt jako biały ciało stałe z wydajnością 50%.

Temperatura topnienia: 103°C.

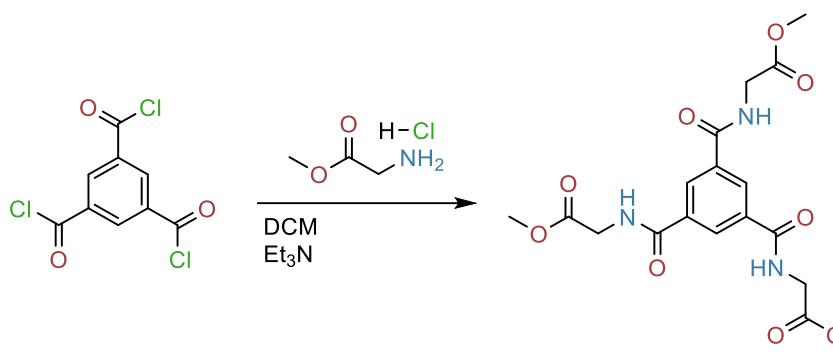
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,20 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 4,96 (hept, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,23 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 169,17, 165,72, 134,42, 128,96, 68,08, 41,60, 21,60.

FT-IR (KBr) $\nu_{\max}$ [cm⁻¹] = 3395, 3066, 3030, 2920, 1728, 1653, 1596, 1515, 1489, 1445, 1217, 1182, 1082, 1035.

HRMS (ESI): obliczono dla C₂₄H₃₃N₃O₉Na [M+Na]⁺: 530,2114 m/z; zaobserwowano: [M+Na]⁺ = 530,2121 m/z, [2M+Na]⁺ = 1037,4309 m/z.

Synteza związku 2:



Rys. 39. Schemat syntezy związku 2.

Do roztworu metylowego estru glicyny w postaci chlorowodoru (1,24 g, 9,88 mmol) w suchym DCM (60 ml), schłodzonego do 0°C, dodano trietyloaminę (2,76 ml, 19,76 mmol). Następnie dodano kroplami roztwór trichloru benzeno-1,3,5-trikarboksylowego (0,58 g, 2,196 mmol) w suchym DCM (20 ml). Mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość rozpuszczono w octanie etylu (60 ml), a następnie przemyto roztworem HCl (1 M, 3 × 20 ml), nasyconym NaHCO₃ (3 × 20 ml) oraz solanką (20 ml). Faza organiczna została osuszona nad Na₂SO₄ i odparowana. Oczyszczony produkt uzyskano jako białe ciało stałe z wydajnością 40%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,25 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 4,06 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H).

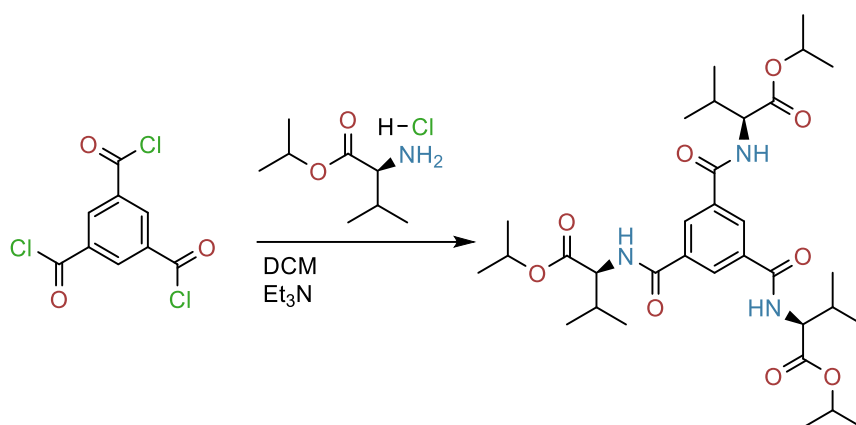
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 170,64, 166,20, 134,80, 129,51, 52,30, 41,80.

FT-IR (KBr) $\nu_{\max}$ [cm⁻¹] = 3255, 3082, 2952, 1757, 1652, 1568, 1439, 1401, 1366, 1311, 1215.

HRMS (ESI): Obliczono dla C₁₈H₂₁N₃O₉Na [M+Na]⁺: 446,1175 m/z; Zaobserwowano: [M+Na]⁺ = 446,1171 m/z.

Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.¹⁰⁵

Synteza związku 3:



Rys. 40. Schemat syntezy związku 3.

Do roztworu izopropylestrowego chlorowodoru waliny (1,93 g, 9,88 mmol) w suchym DCM (60 ml), schłodzonego do 0°C, dodano trietyloaminę (2,76 ml, 19,76 mmol). Następnie dodano kroplami roztwór trichloru benzenu-1,3,5-trikarboksylowego (0,58 g, 2,196 mmol) w suchym DCM (20 ml). Mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Po usunięciu rozpuszczalnika pozostałość rozpuszczono w octanie etylu (60 ml) i przemyto kolejno: wodnym roztworem HCl (1 M, 3 × 20 ml), nasyconym roztworem NaHCO₃ (3 × 20 ml), a na końcu solanką (20 ml). Osuszono nad Na₂SO₄ i odparowano. Oczyszczony produkt otrzymano jako białe ciało stałe z wydajnością 58%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 4,96 (hept, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,20 (h, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,22 (t, *J* = 5,9 Hz, 6H), 0,98 (dd, *J* = 9,3, 6,7 Hz, 6H).

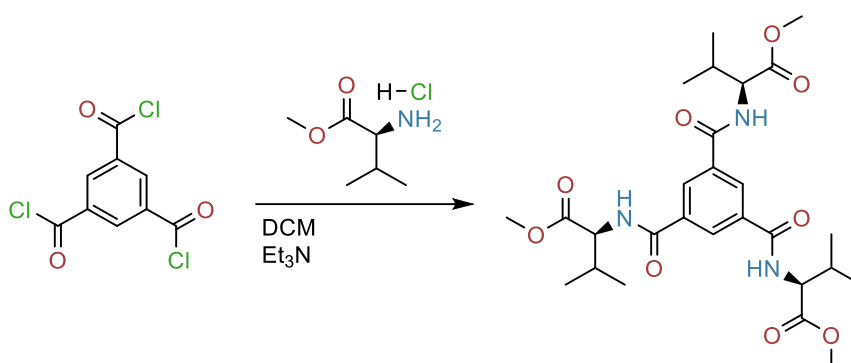
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ

171,47, 166,85, 134,79, 130,16, 68,36, 59,25, 30,08, 22,07, 19,50.

FT-IR (KBr) $\nu_{\max}$ [cm⁻¹] = 3365, 3229, 3075, 2971, 2932, 2867, 1751, 1713, 1671, 1645, 1524, 1468, 1379, 1341, 1301, 1245, 1210, 1148, 1106.

HRMS (ESI): Obliczono dla C₃₃H₅₁N₃O₉Na [M+Na]⁺: 656,3523 m/z; Zaobserwowano: [M+Na]⁺ = 656,3531 m/z.

Synteza związku 4:



Rys. 41. Schemat syntezy związku 4.

Do roztworu metylowego estru waliny w postaci chlorowodorku (1,30 g, 9,88 mmol) w suchym DCM (60 ml), schłodzonego do 0°C, dodano trietyloaminę (2,76 ml, 19,76 mmol). Następnie, dodano kroplami roztwór trichlorku benzenu-1,3,5-trikarboksylowego (0,58 g, 2,196 mmol) w suchym DCM (20 ml). Mieszaninę mieszano przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość rozpuszczono w octanie etylu (60 ml), przemyto trzykrotnie roztworem HCl (1 M, 3 × 20 ml), następnie NaHCO₃ (3 × 20 ml) i solanką (20 ml). Osuszono nad Na₂SO₄ i odparowano. Po oczyszczeniu chromatograficznym (2:1 EtOAc/n-heksan) otrzymano czysty produkt jako białe ciało stałe z wydajnością 60%.

¹H NMR (300 MHz, DMS O-*d*₆): δ 8,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 4,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,19 (hept, *J* = 6,8 Hz, 1H), 0,98 (dd, *J* = 14,4, 6,7 Hz, 6H).

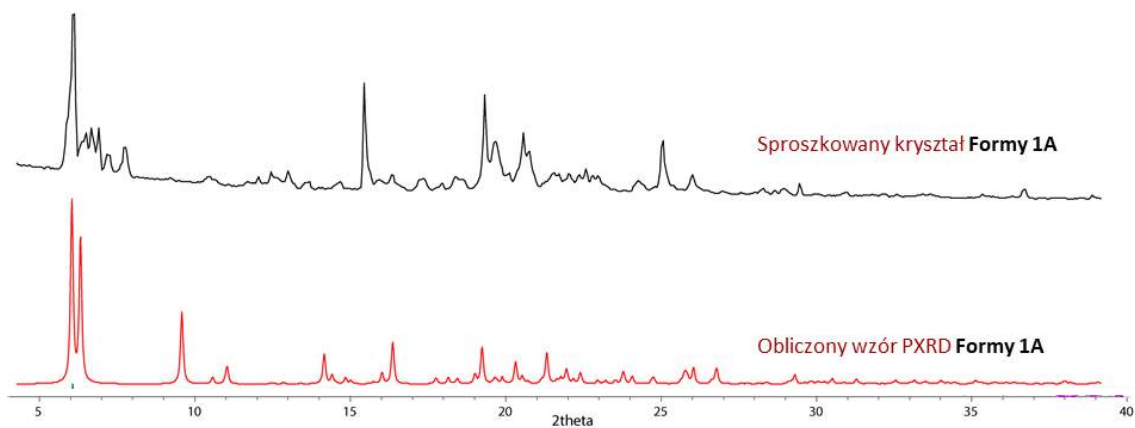
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 209,76, 204,00, 171,87, 167,40, 96,45, 89,40, 67,18, 56,73.

FT-IR (KBr) $\nu_{\max}$ [cm⁻¹] = 3227, 3057, 2957, 2932, 1757, 1643, 1556, 1434, 1350, 1313, 1209, 1156, 1129.

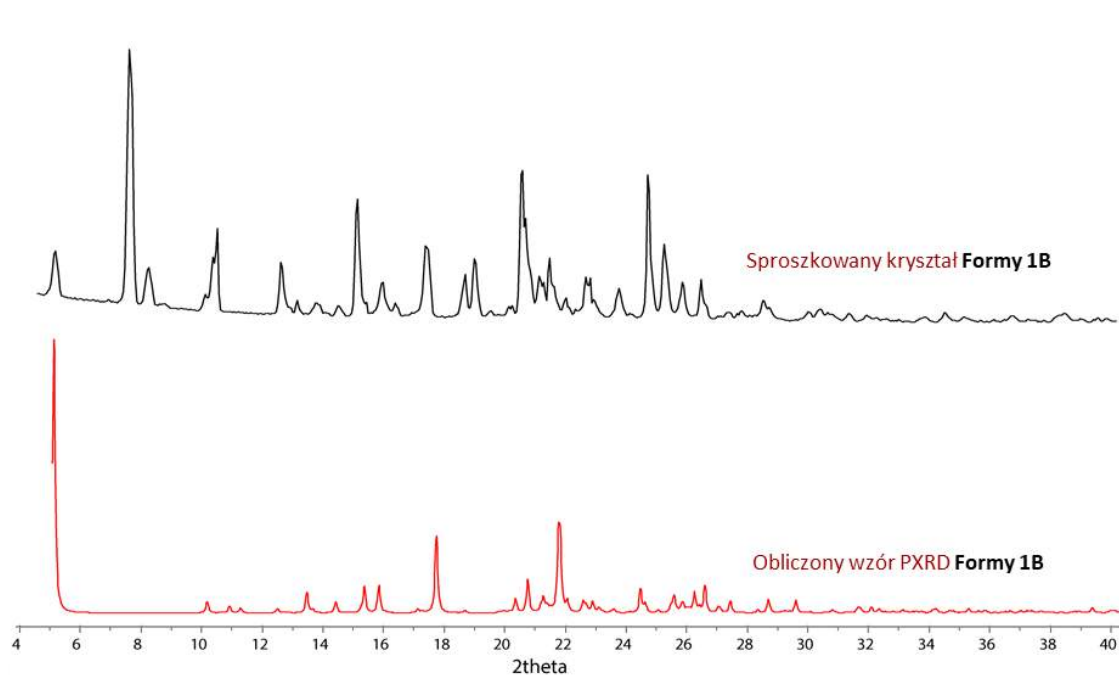
HRMS (ESI): Obliczono dla C₂₇H₃₉N₃O₉Na [M+Na]⁺: 572,6108 m/z; Zaobserwowano: [M+Na]⁺ = 572,2587 m/z.

Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.⁵⁶

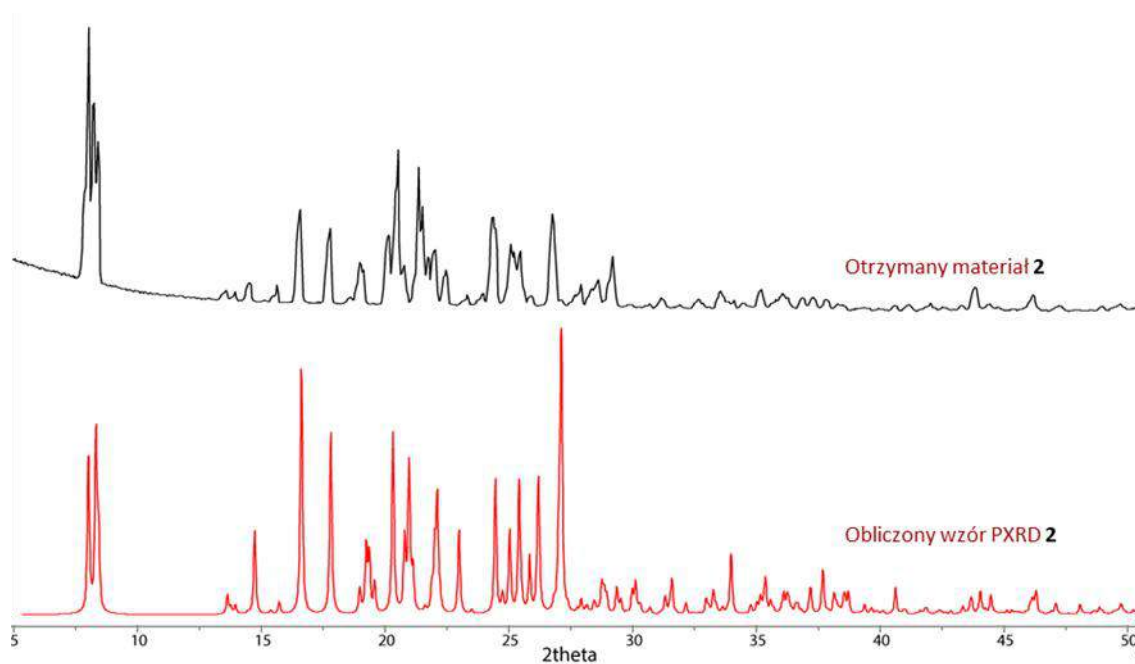
Rentgenowskie dyfraktogramy proszkowe



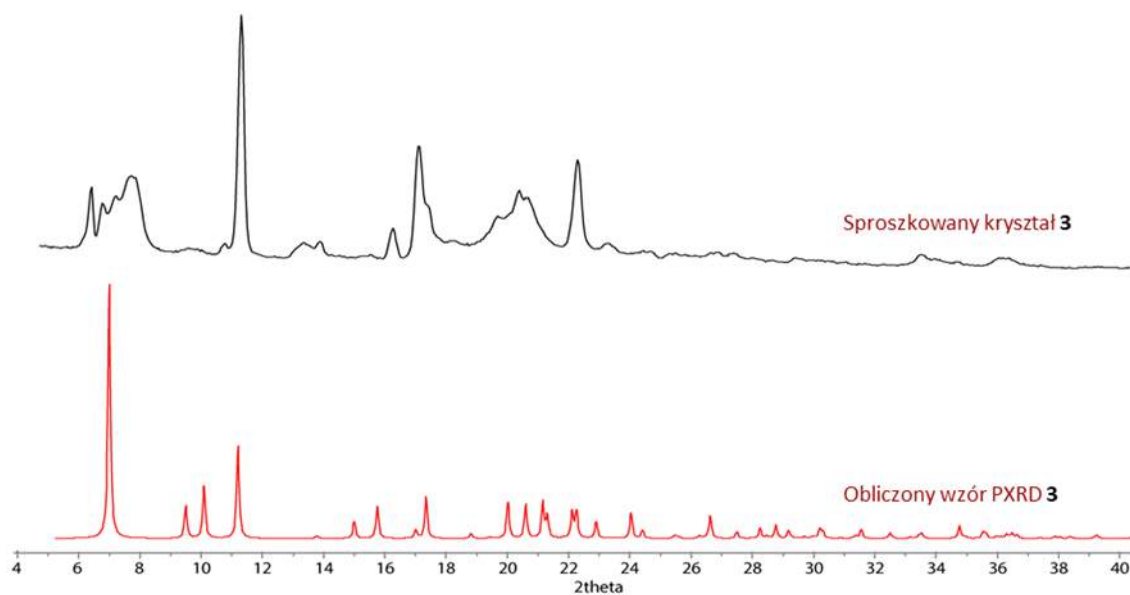
Rys. 42. Porównanie rentgenowskich dyfraktogramów proszkowych formy **1A**, zsyntetyzowanych sproszkowanych kryształów z obliczonym na podstawie danych rentgenowskich monokryształu dla formy **1A**.



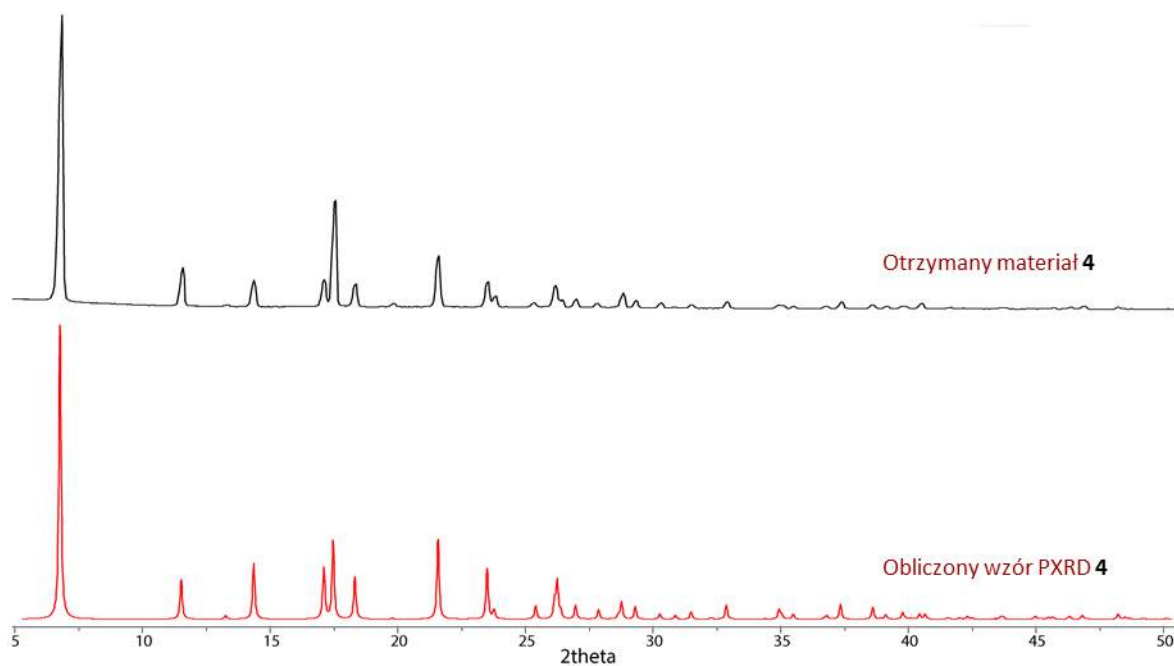
Rys. 43. Porównanie rentgenowskich dyfraktogramów proszkowych formy **1B**, zsyntetyzowanych sproszkowanych kryształów z obliczonym na podstawie danych rentgenowskich monokryształu dla formy **1B**.



Rys. 44. Porównanie rentgenowskich dyfraktogramów proszkowych **2**, zsyntetyzowanych sproszkowanych kryształów z obliczonym na podstawie danych rentgenowskich monokryształu dla **2**.

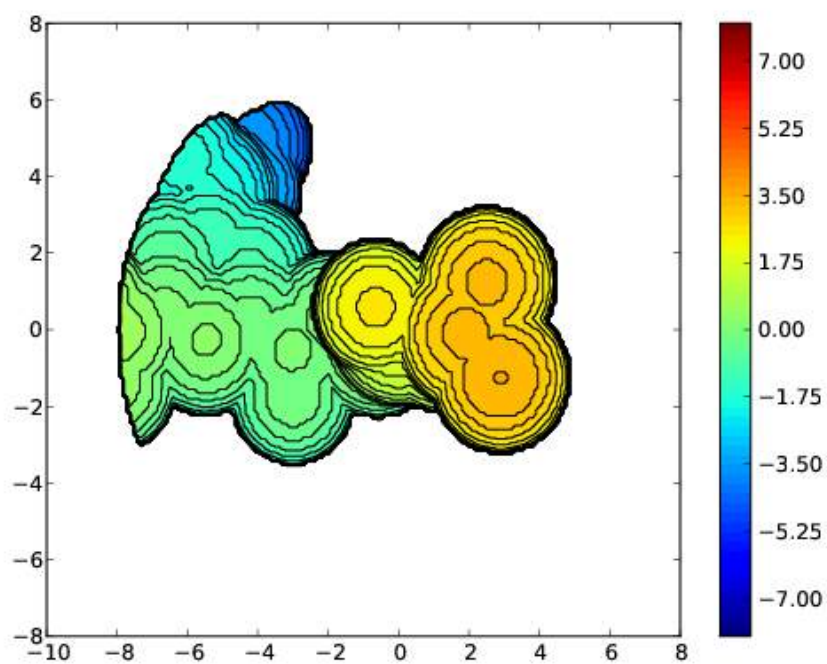


Rys. 45. Porównanie rentgenowskich dyfraktogramów proszkowych **3**, zsyntetyzowanych sproszkowanych kryształów z obliczonym na podstawie danych rentgenowskich monokryształu dla **3**.

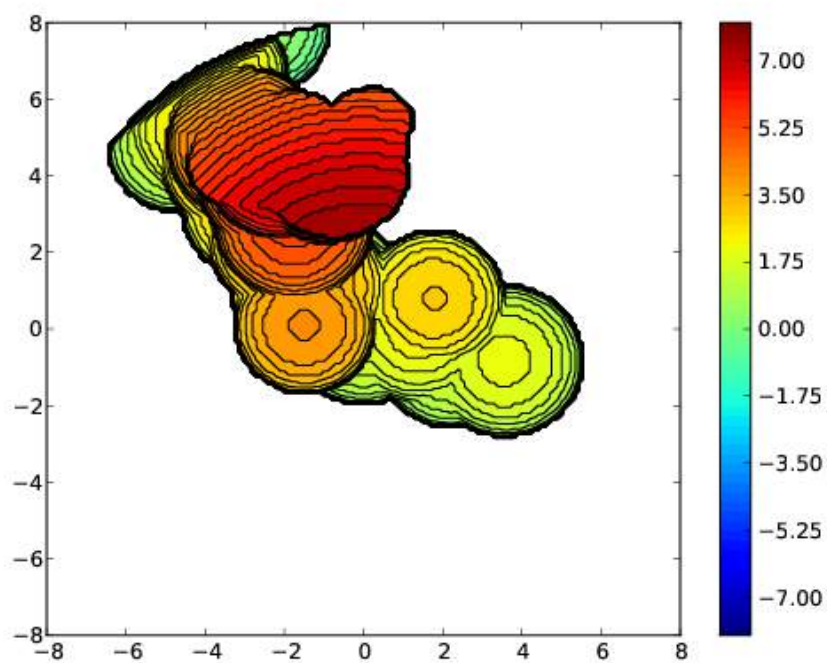


*Rys. 46. Porównanie rentgenowskich dyfraktogramów proszkowych **4**, zsyntetyzowanych sproszkowanych kryształów z obliczonym na podstawie danych rentgenowskich monokryształu dla **4**.*

Obliczanie map sterycznych

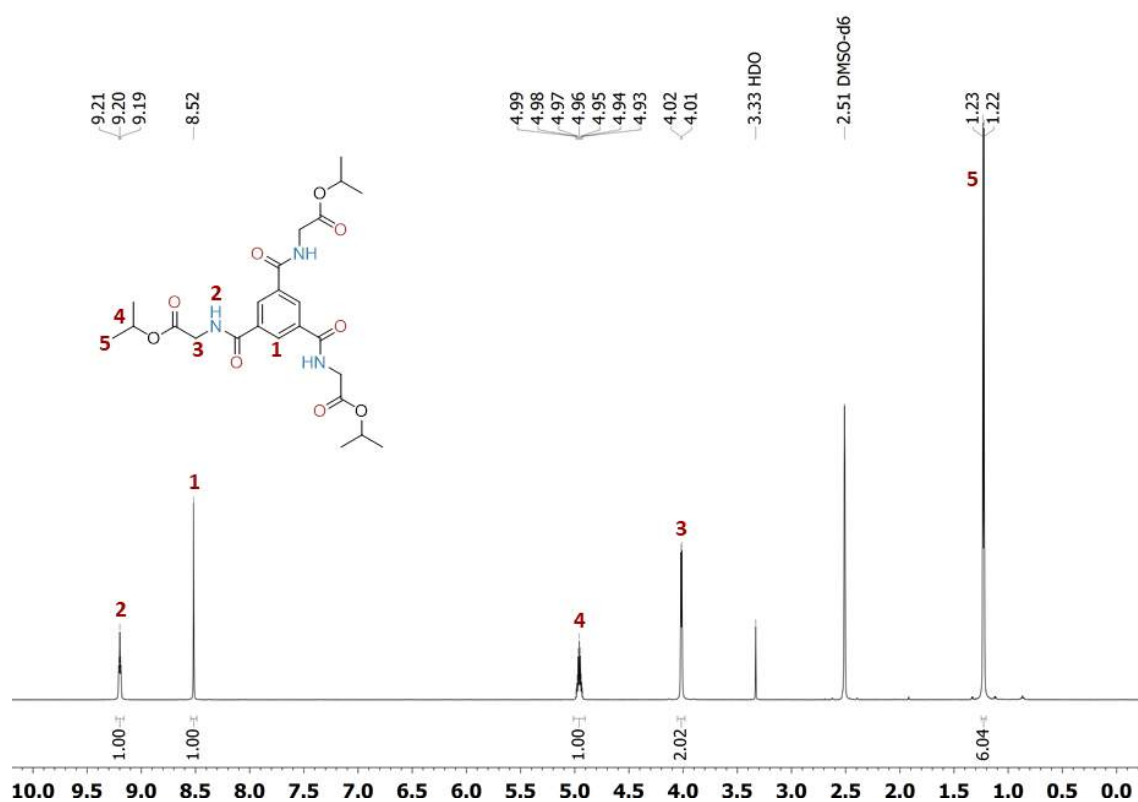
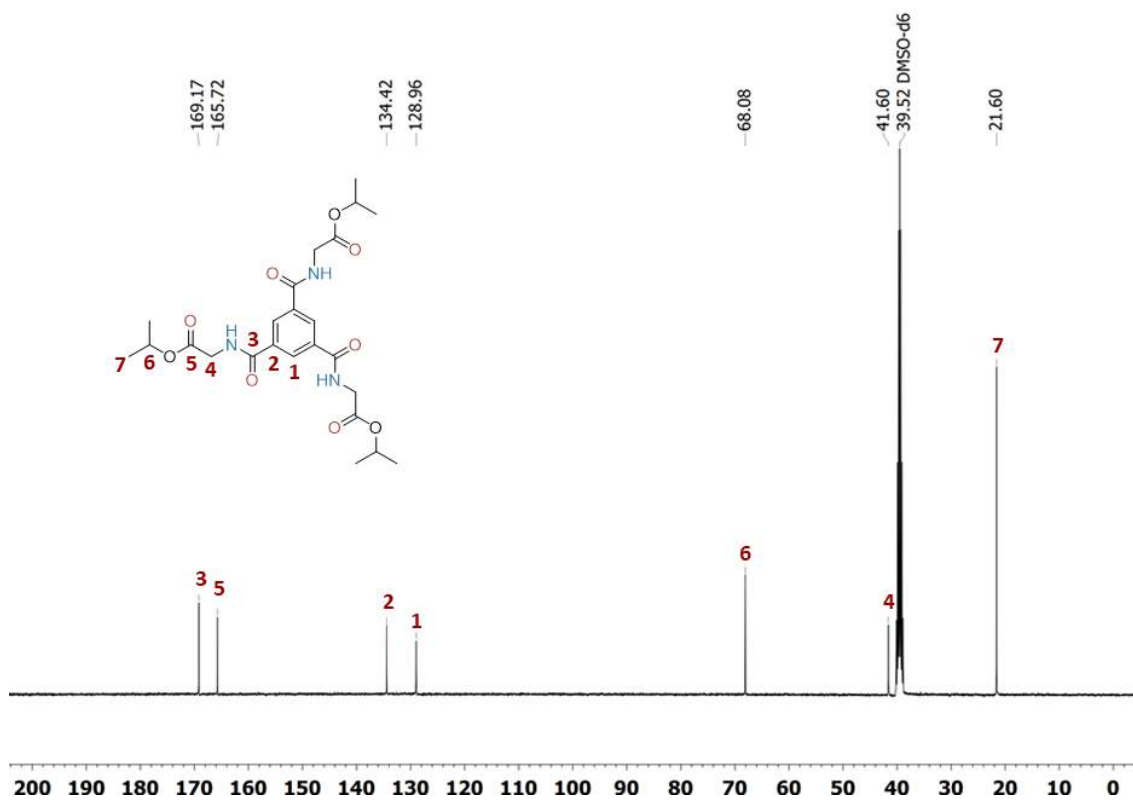


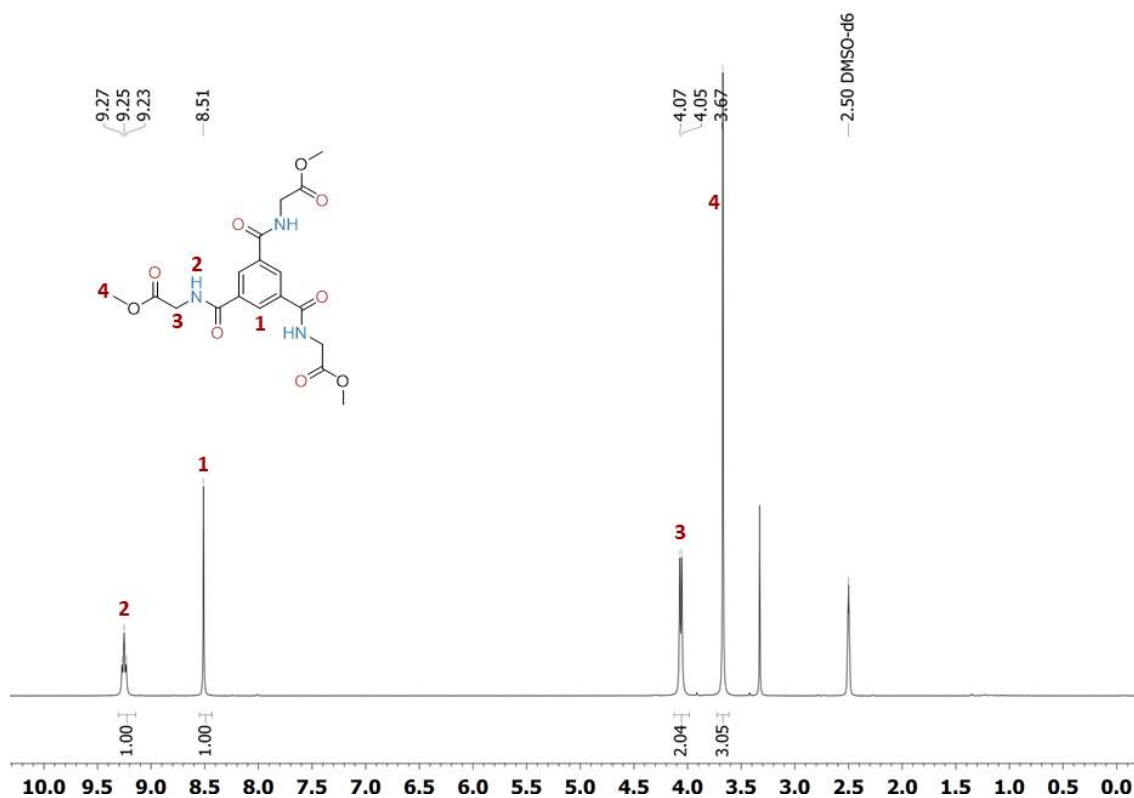
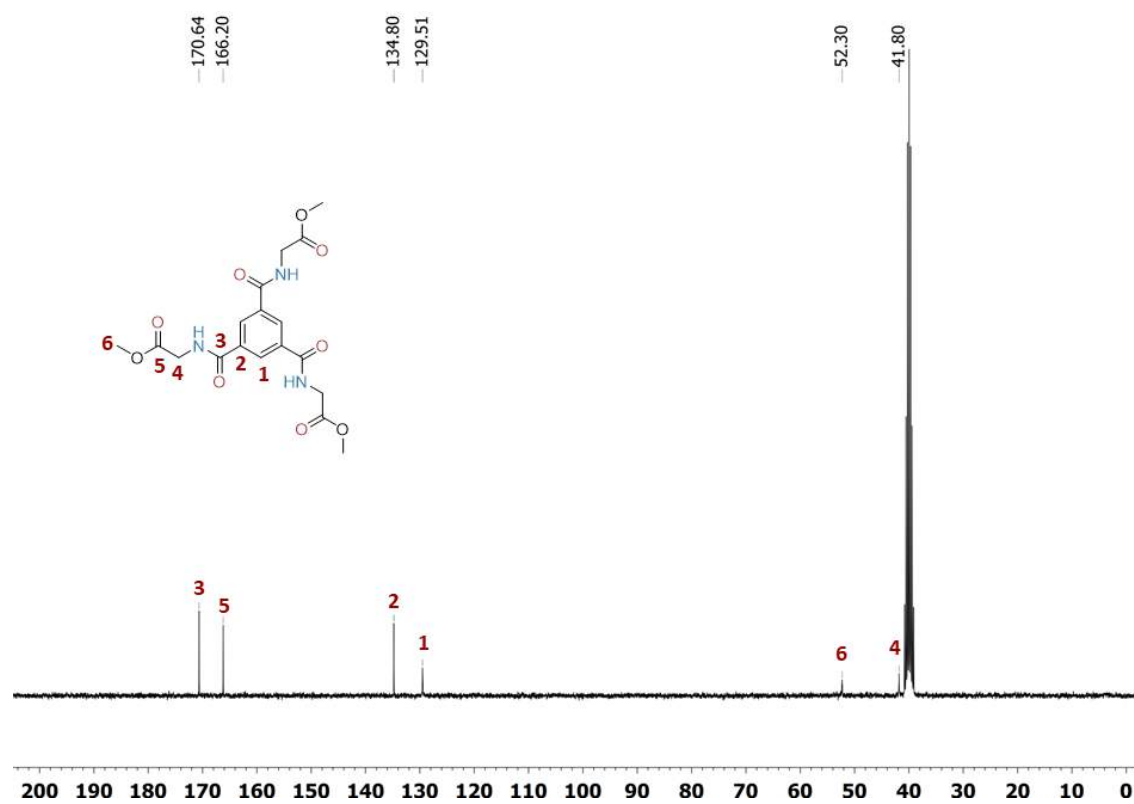
Rys. 47. Obliczona mapa steryczna¹⁰⁴ dla grupy izopropylowej pochodnej 1.

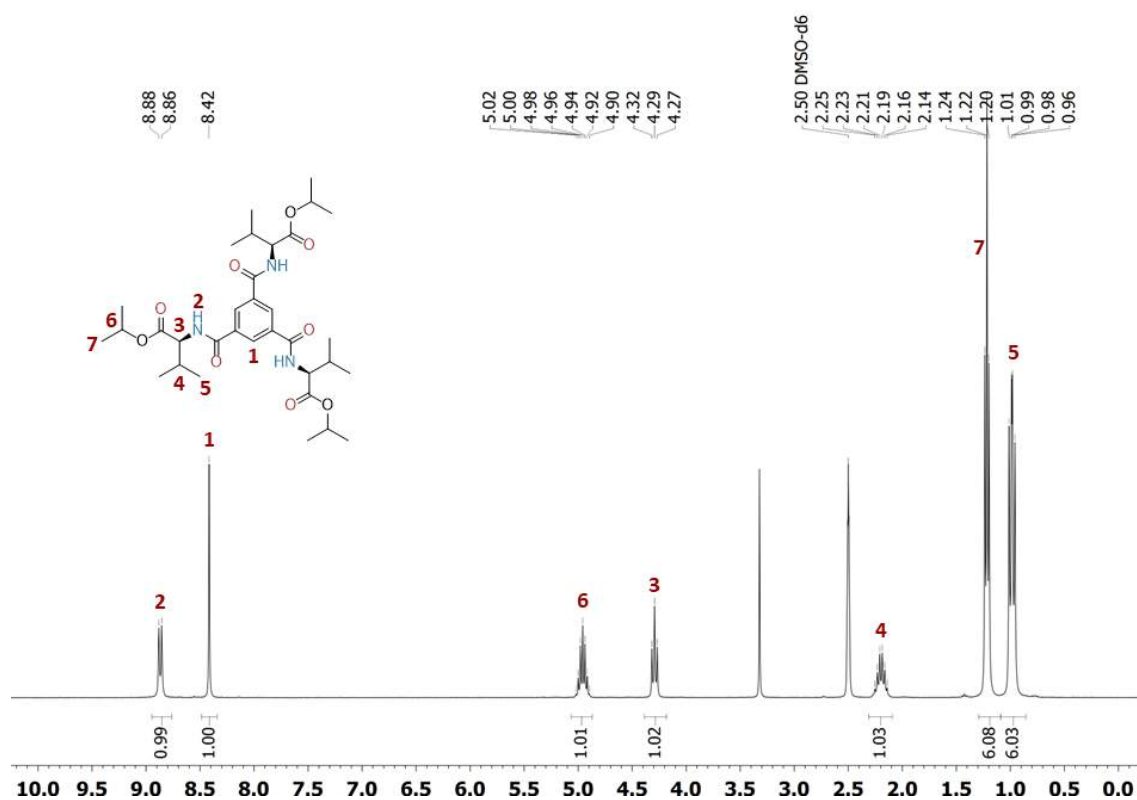


Rys. 48. Obliczona mapa steryczna¹⁰⁴ dla grupy metylowej pochodnej 2.

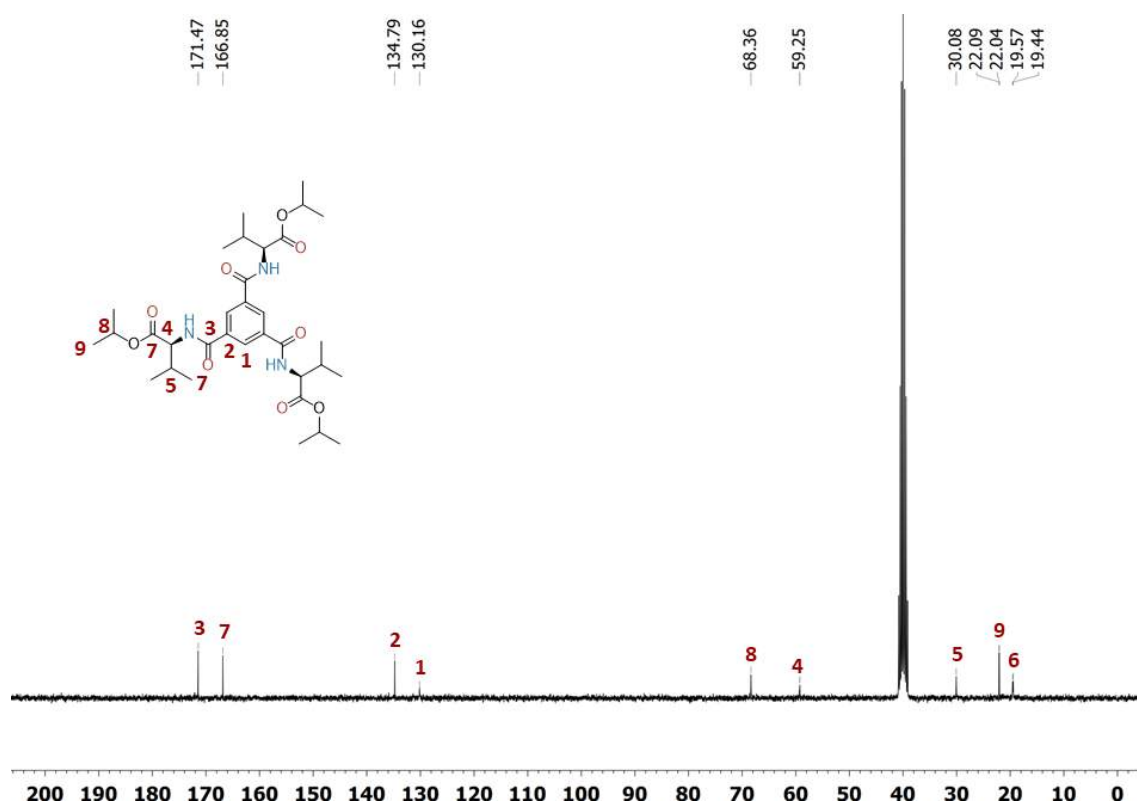
Spektroskopia NMR

Rys. 49. Widmo ¹H NMR (600 MHz DMSO-d₆) związku **1**.Rys. 50. Widmo ¹³C NMR (101 MHz DMSO-d₆) związku **1**.

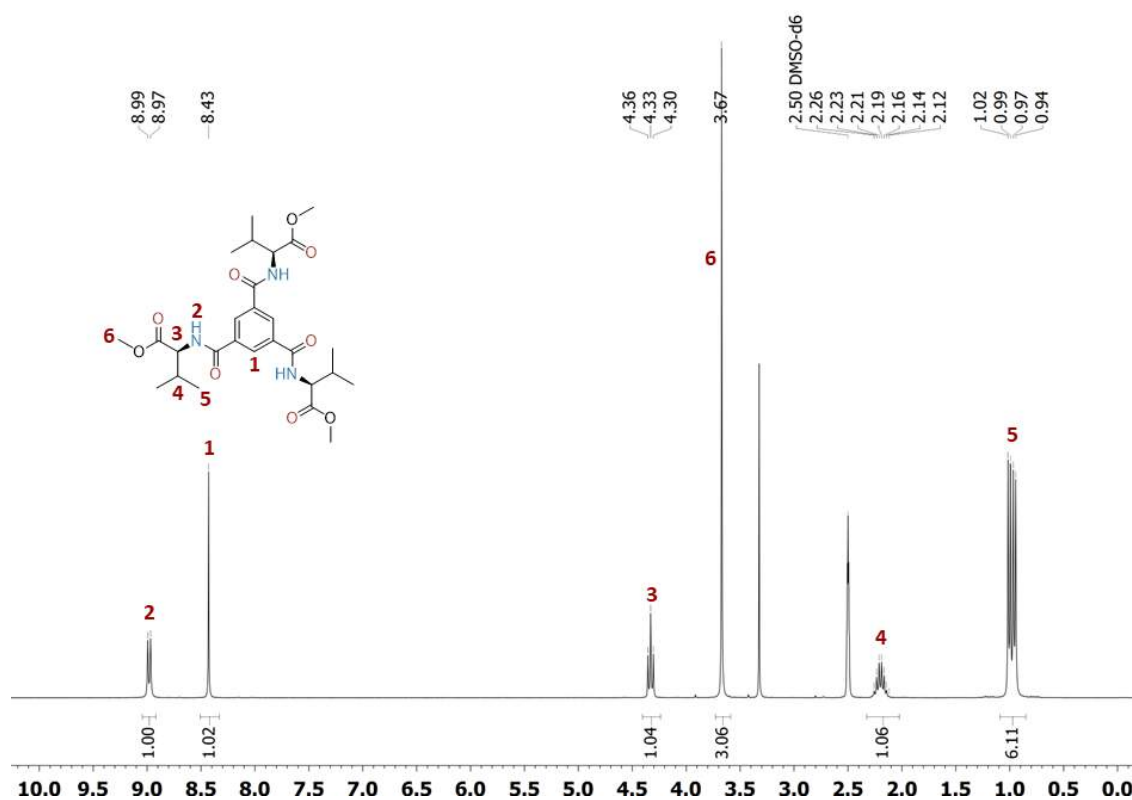
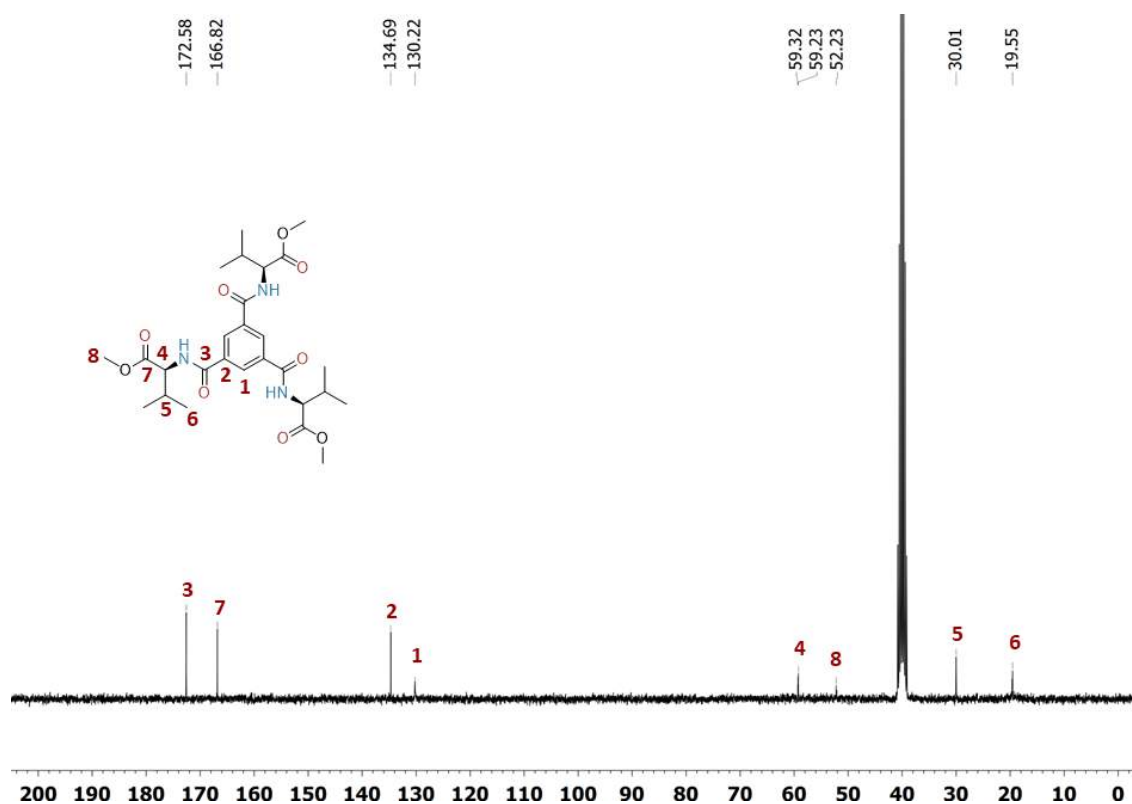
Rys. 51. Widmo ¹H NMR (600 MHz DMSO-d₆) związku **2**.Rys. 52. Widmo ¹³C NMR (75 MHz DMSO-d₆) związku **2**.

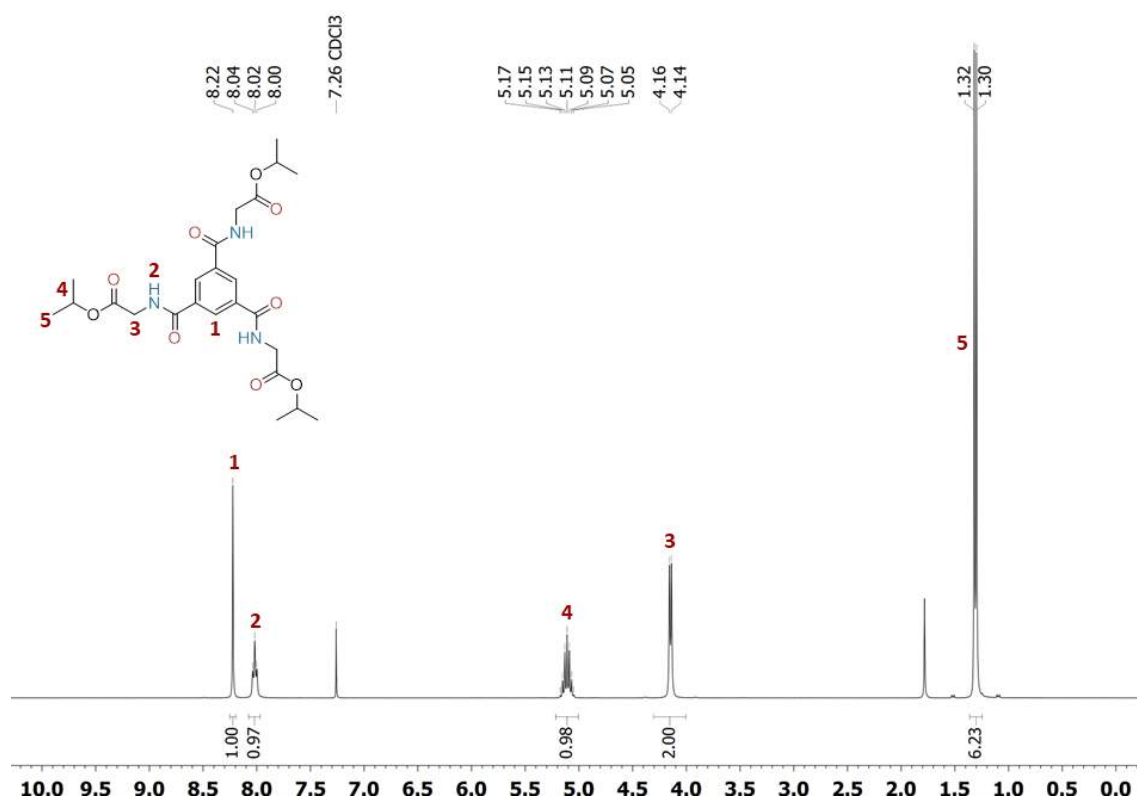


Rys. 53. Widmo ^1H NMR (300 MHz DMSO- d_6) związku **3**.

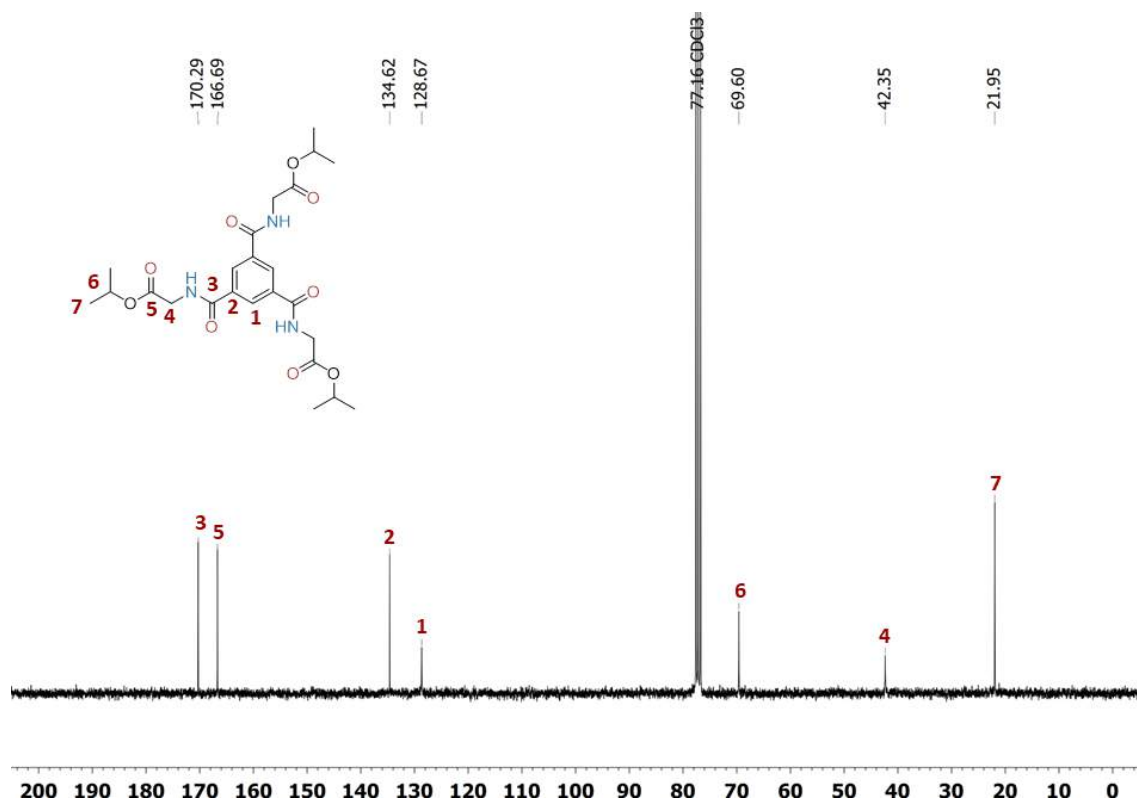


Rys. 54. Widmo ^{13}C NMR (75 MHz DMSO- d_6) związku **3**.

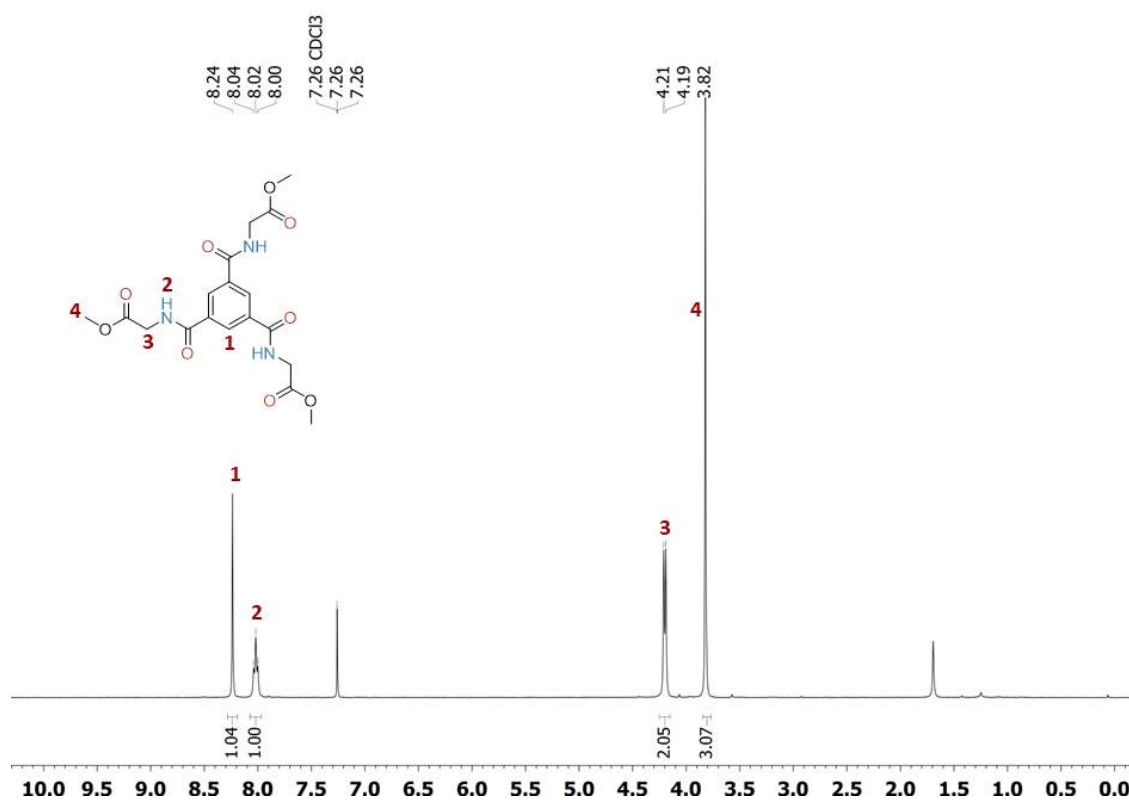
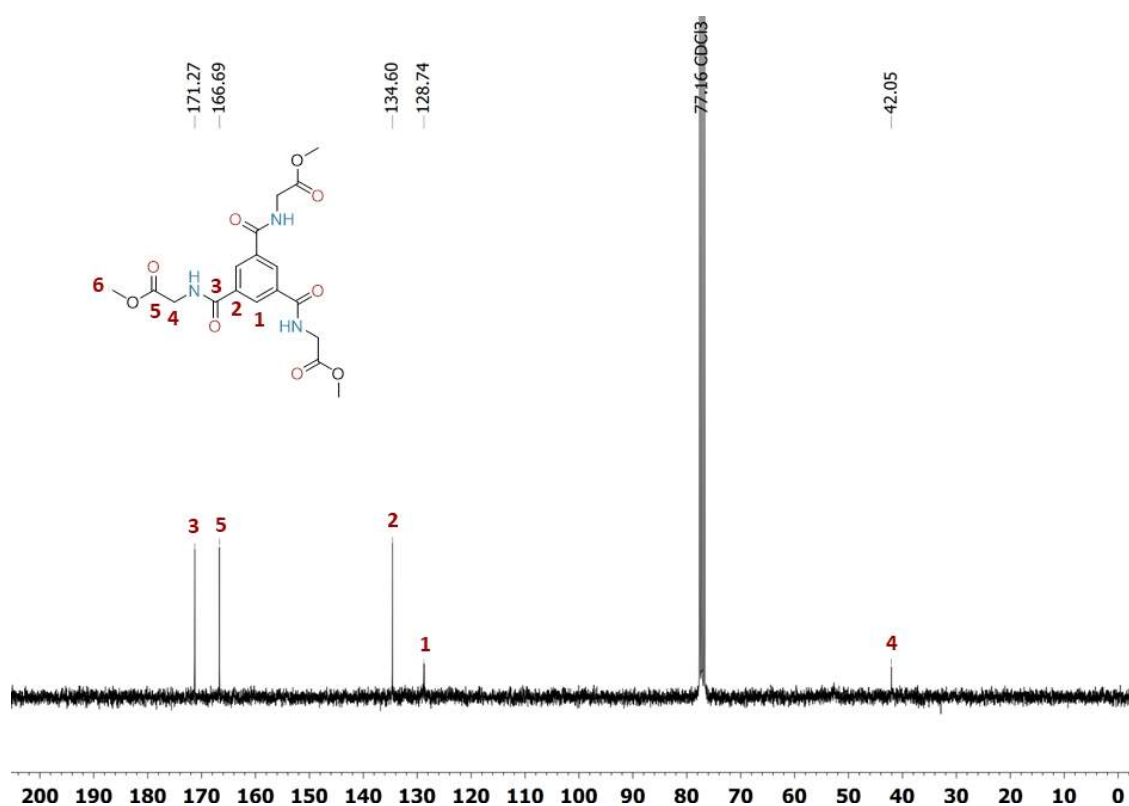
Rys. 55. Widmo ^1H NMR (600 MHz DMSO- d_6) związku 4.Rys. 56. Widmo ^{13}C NMR (75 MHz DMSO- d_6) związku 4.

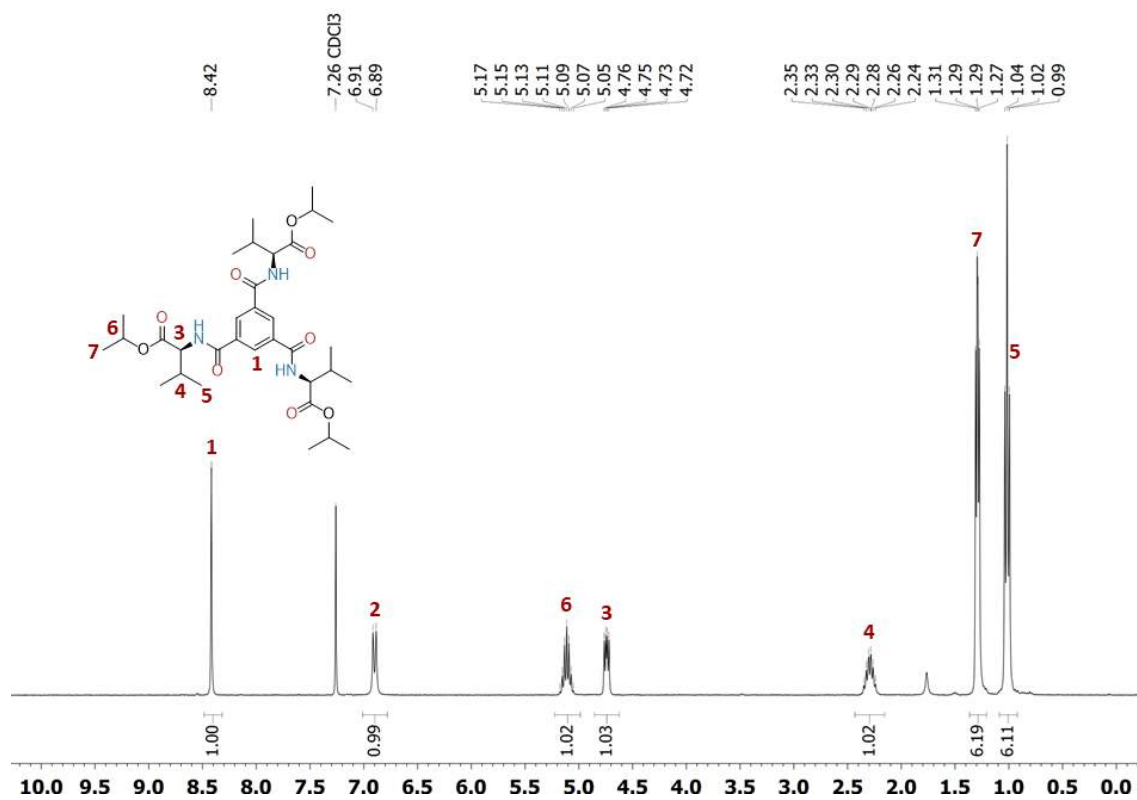


Rys. 57. Widmo ¹H NMR (300 MHz CDCl₃) związku **1**.

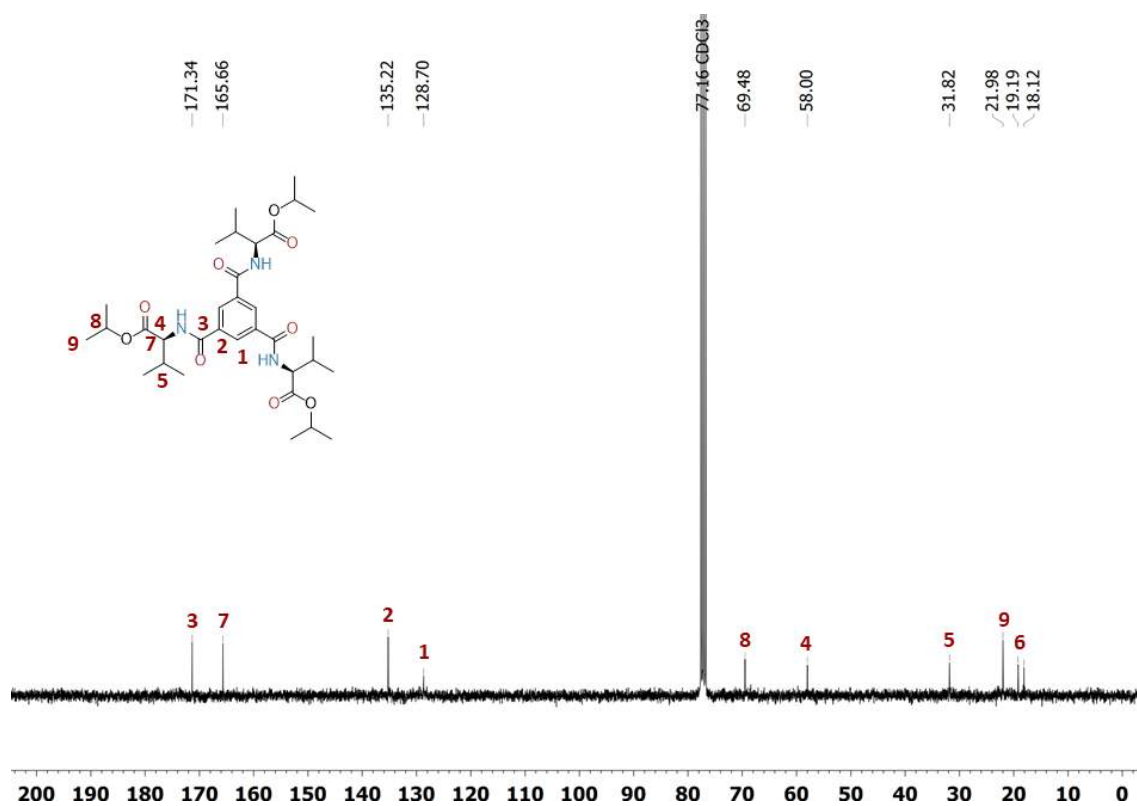


Rys. 58. Widmo ¹³C NMR (75 MHz CDCl₃) związku **1**.

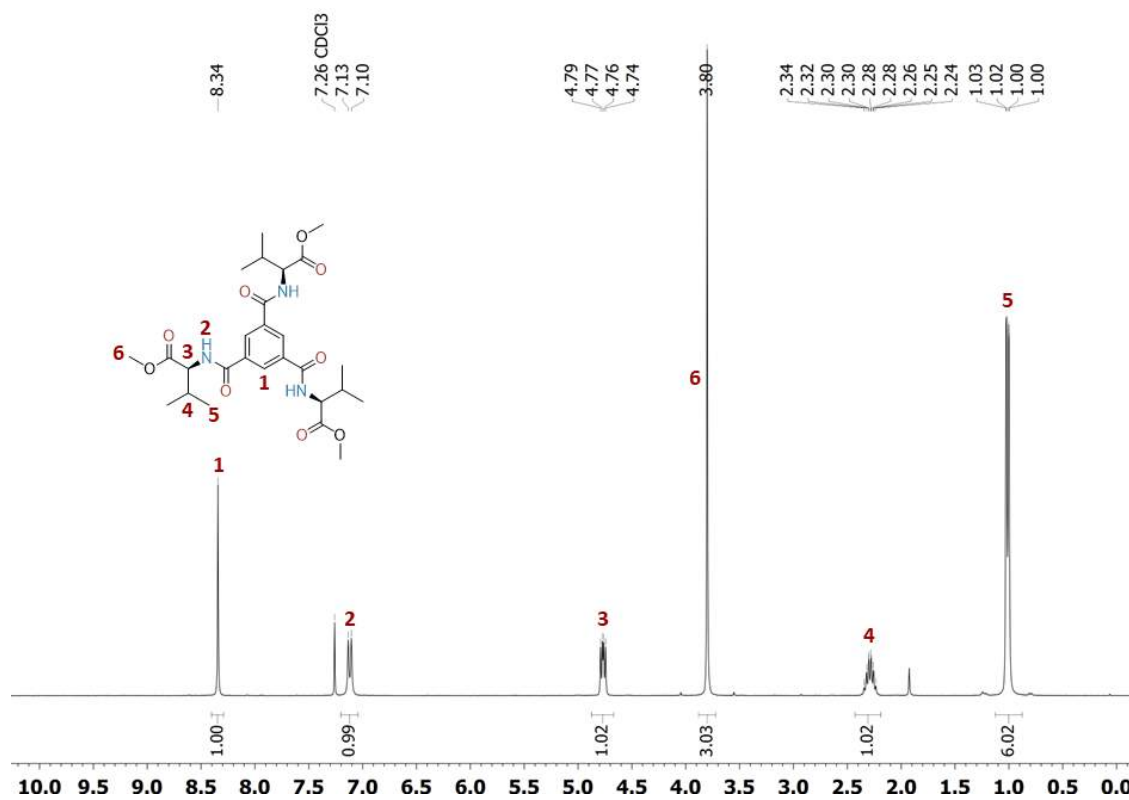
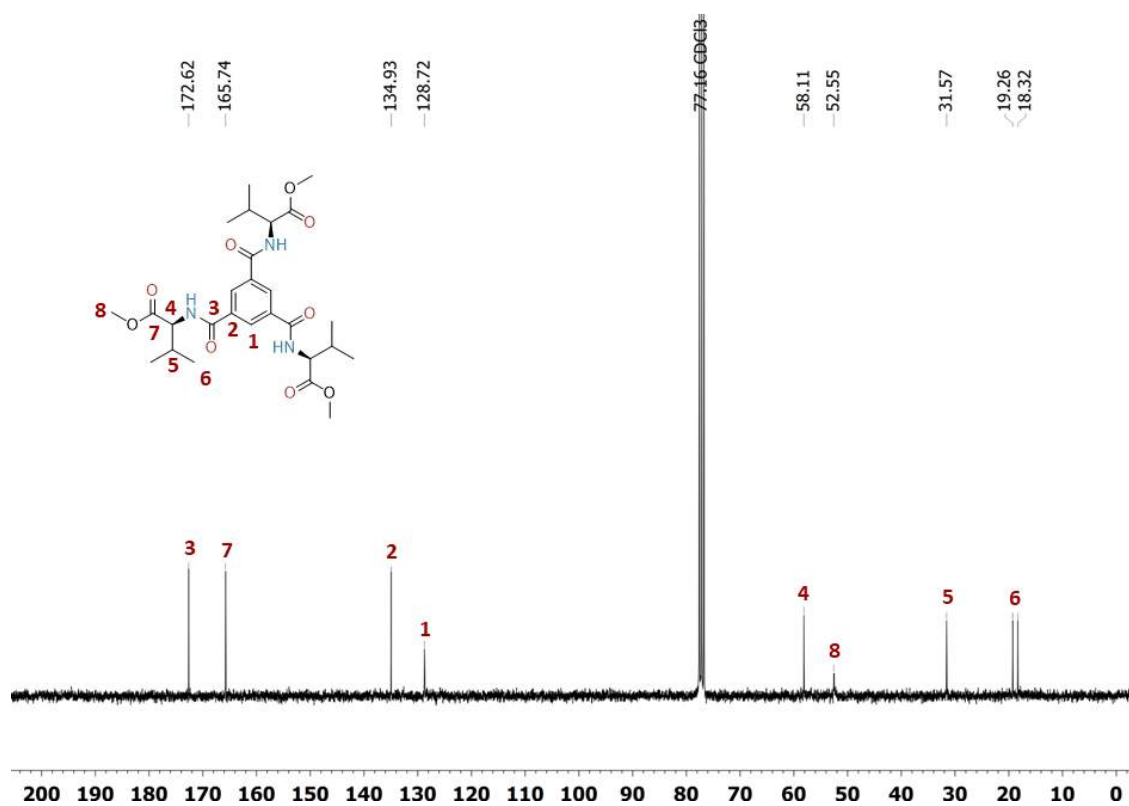
Rys. 59. Widmo ¹H NMR (300 MHz CDCl₃) związku **2**.Rys. 60. Widmo ¹³C NMR (75 MHz CDCl₃) związku **2**.

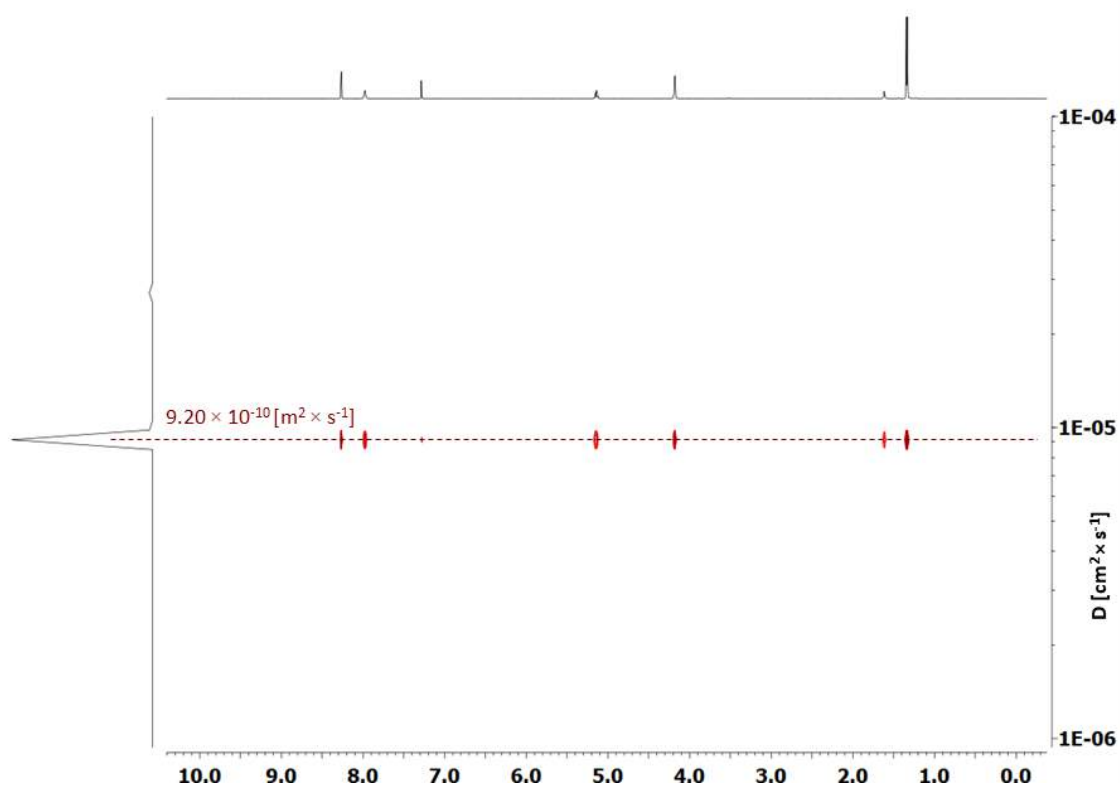


Rys. 61. Widmo ^1H NMR (300 MHz CDCl_3) związku **3**.

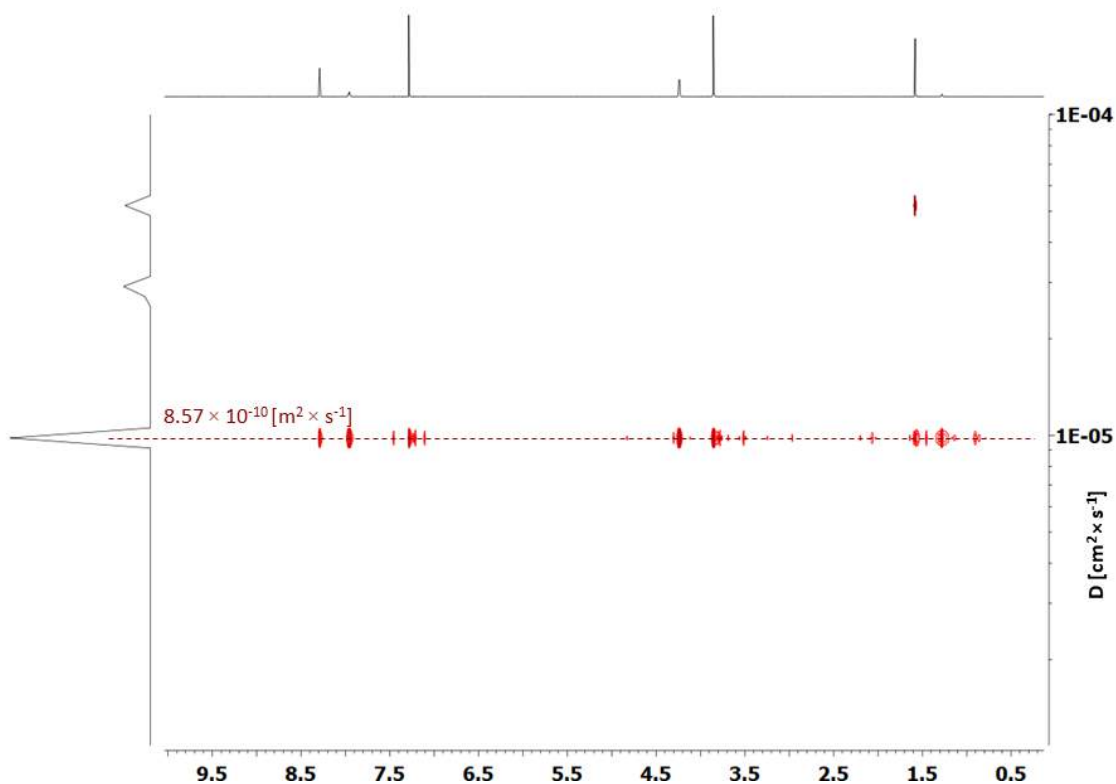


Rys. 62. Widmo ^{13}C NMR (75 MHz CDCl_3) związku **3**.

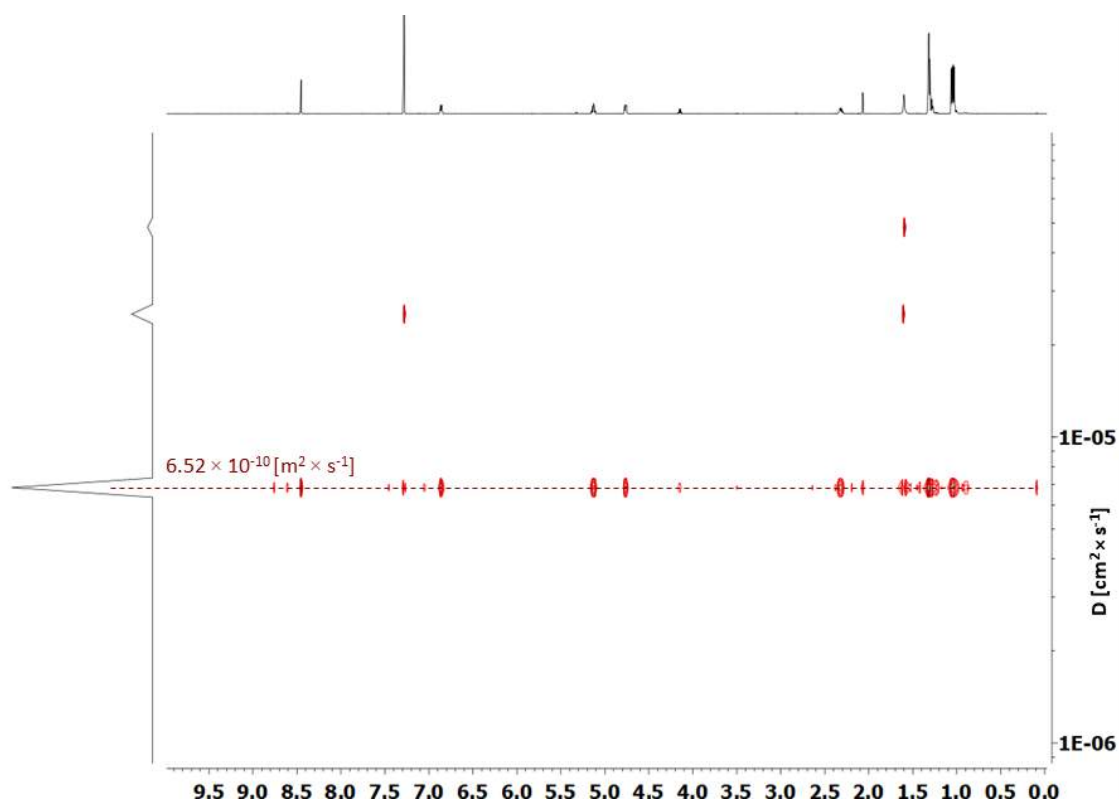
Rys. 63. Widmo ¹H NMR (600 MHz CDCl₃) związku **4**.Rys. 64. Widmo ¹³C NMR (75 MHz CDCl₃) związku **4**.



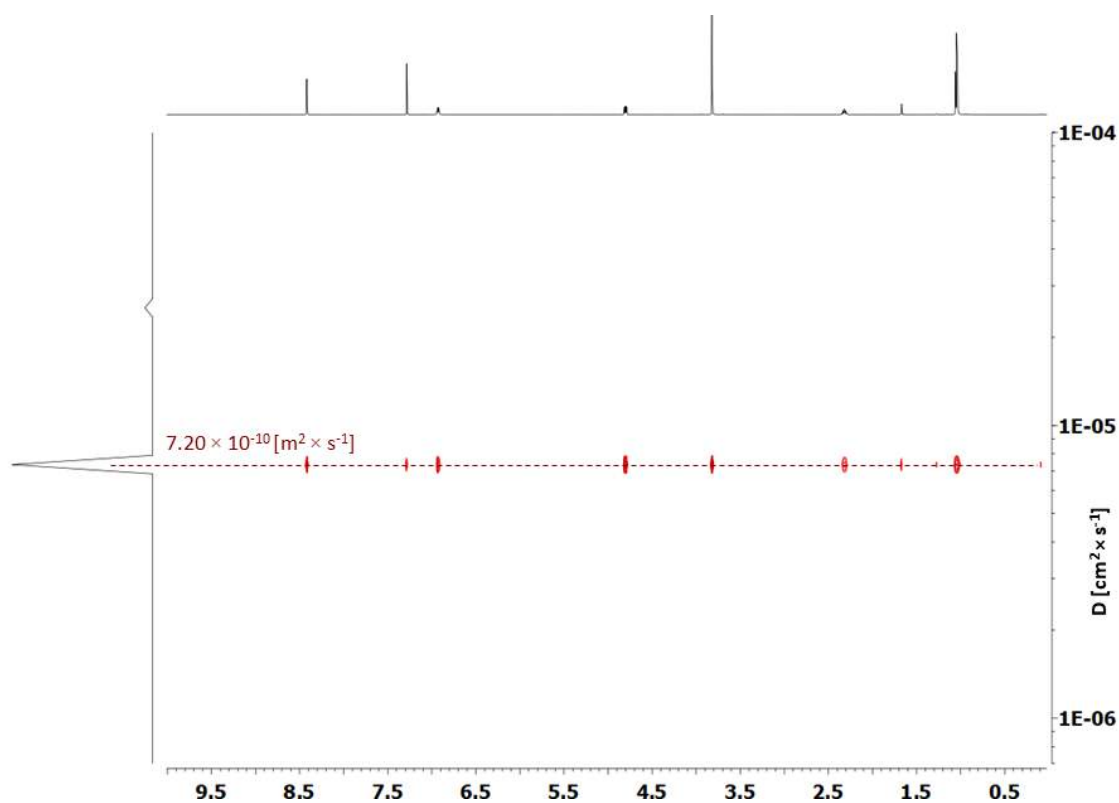
Rys. 65. Widmo DOSY NMR (600 MHz CDCl₃) związku **1**.



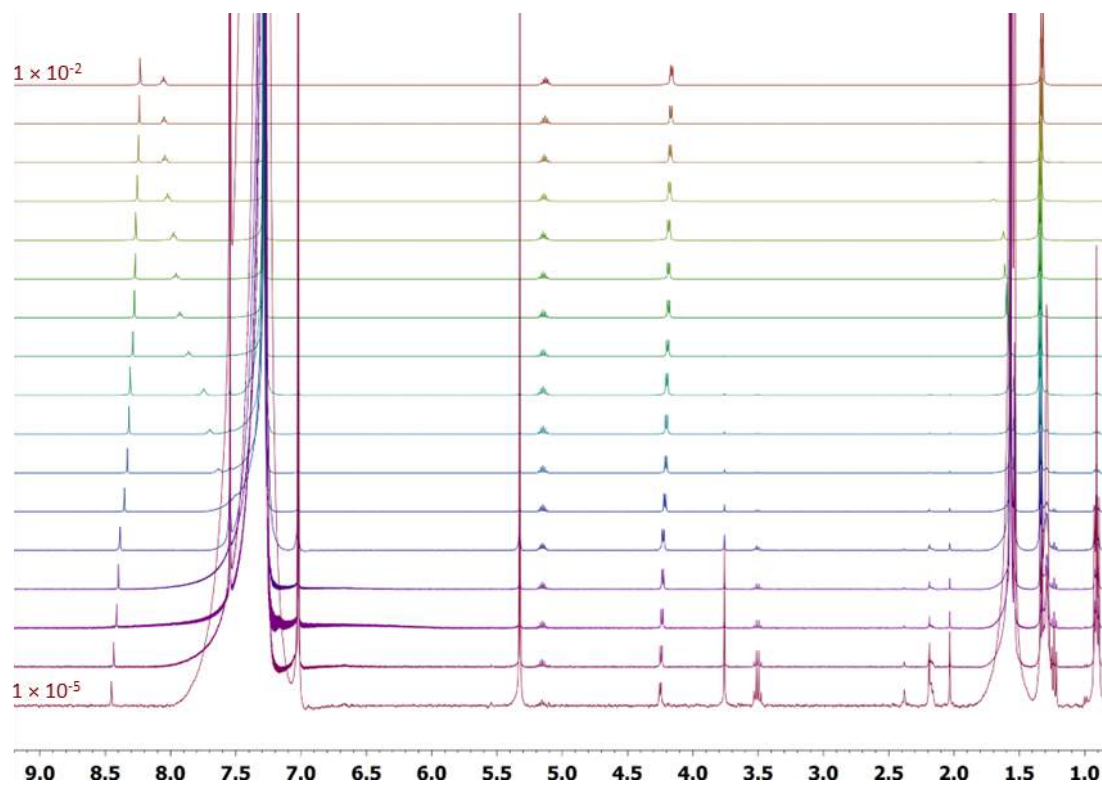
Rys. 66. Widmo DOSY NMR (600 MHz CDCl₃) związku **2**.



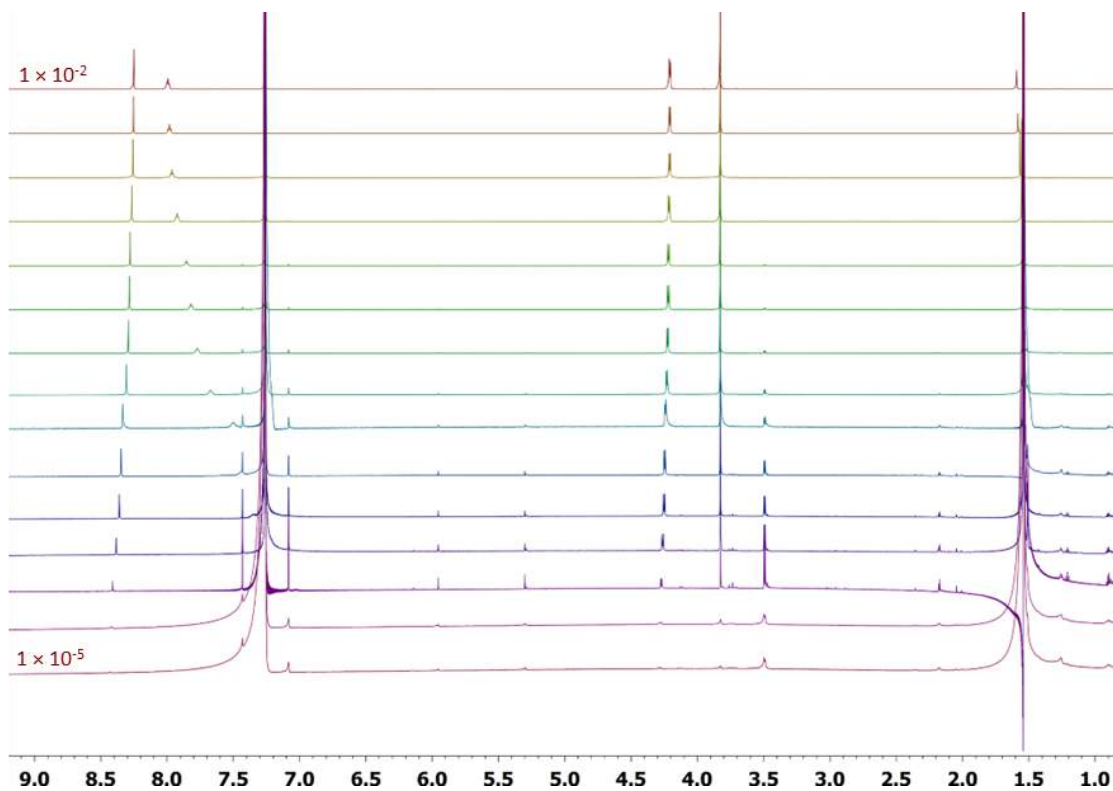
Rys. 67. Widmo DOSY NMR (600 MHz CDCl_3) związku **3**.



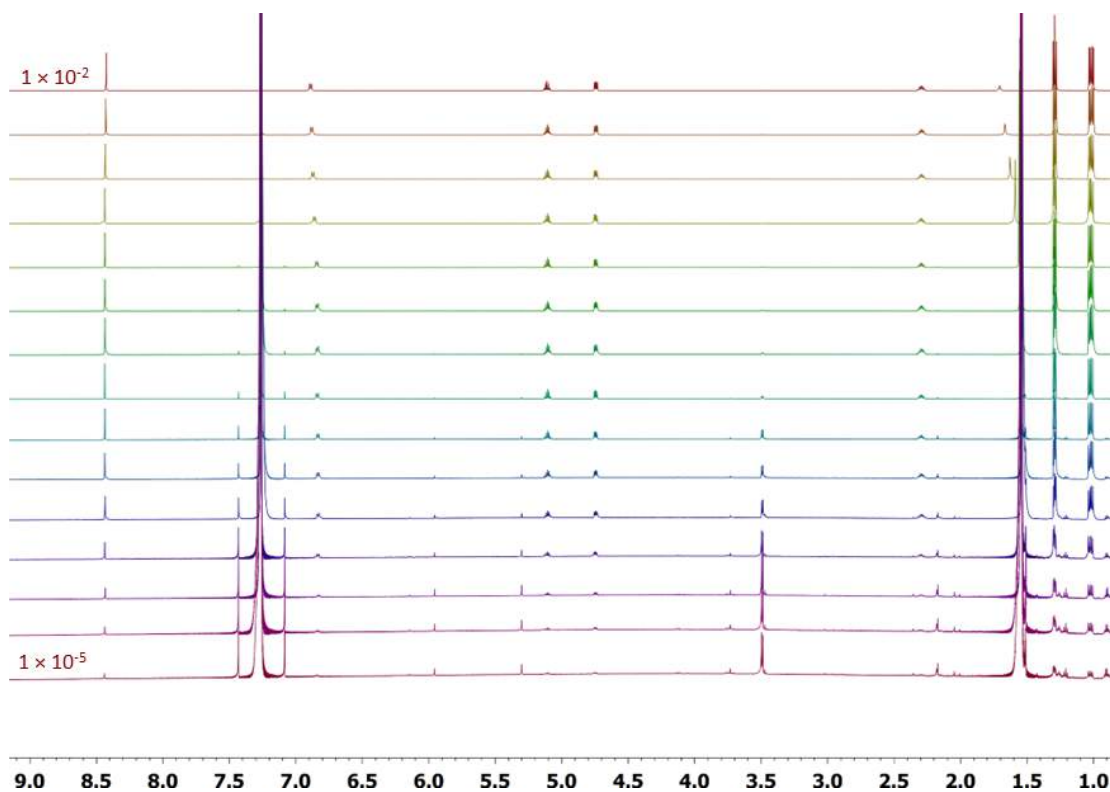
Rys. 68. Widmo DOSY NMR (600 MHz CDCl_3) związku **4**.



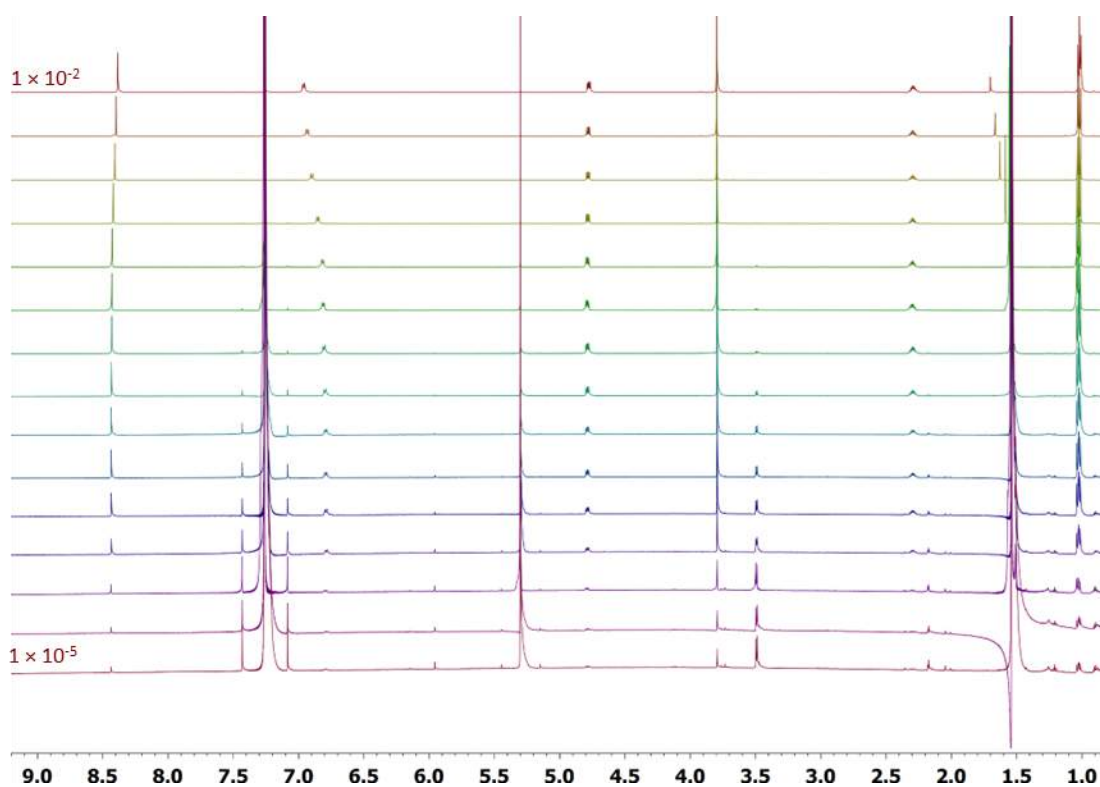
Rys. 69. Nałożone widma stężeniowo zależne ^1H NMR (400 MHz) pochodnej **1** w CDCl_3 , w zakresie stężeń 1.0×10^{-2} (góra) do 1.0×10^{-5} M (dół).



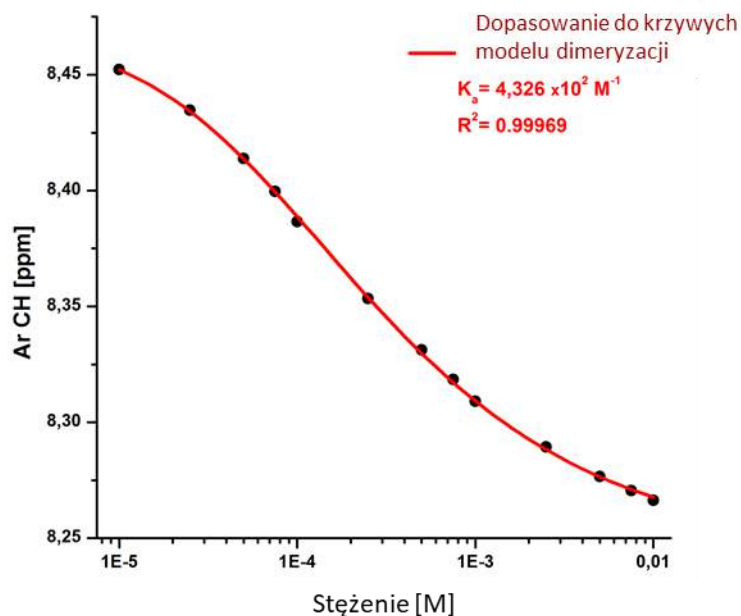
Rys. 70. Nałożone widma stężeniowo zależne ^1H NMR (400 MHz) pochodnej **2** w CDCl_3 , w zakresie stężeń 1.0×10^{-2} (góra) do 1.0×10^{-5} M (dół).



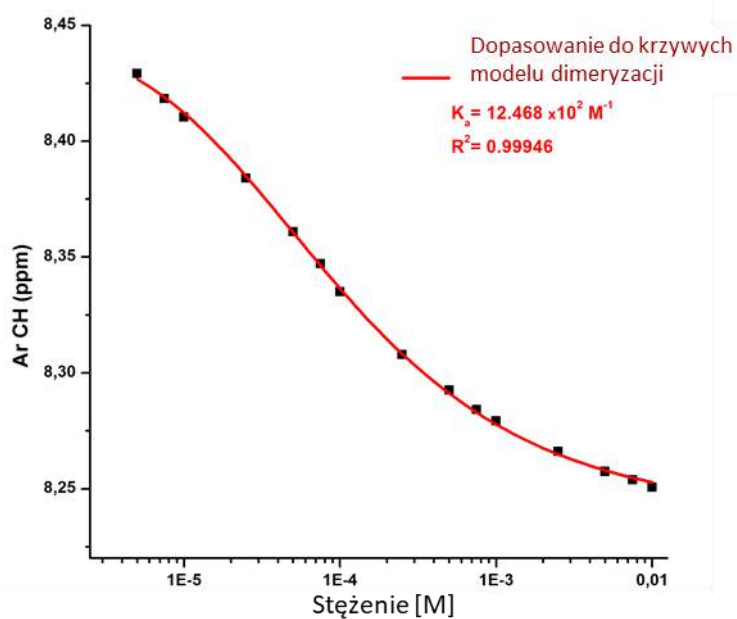
Rys. 71. Nałożone widma stężeniowo zależne ^1H NMR (400 MHz) pochodnej **3** w CDCl_3 , w zakresie stężeń 1.0×10^{-2} (góra) do $1.0 \times 10^{-5} \text{ M}$ (dół).



Rys. 72. Nałożone widma stężeniowo zależne ^1H NMR (400 MHz) pochodnej **4** w CDCl_3 , w zakresie stężeń 1.0×10^{-2} (góra) do $1.0 \times 10^{-5} \text{ M}$ (dół).

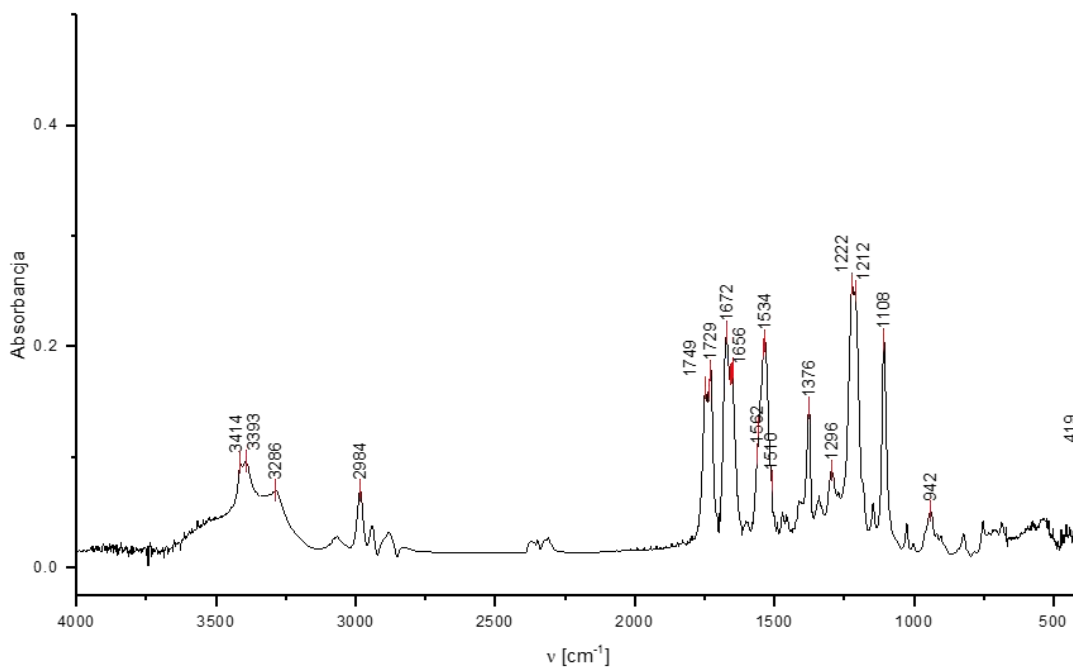


Rys. 73. Wykres przesunięć chemicznych ^1H NMR zależnych od stężenia dla sygnału Ar CH związku **1** zarejestrowanego w CDCl_3 w zakresie stężeń od $1,0 \times 10^{-1}$ do $1,0 \times 10^{-5}$ M. Czerwona krzywa: dopasowanie do funkcji modelu dimeryzacji.

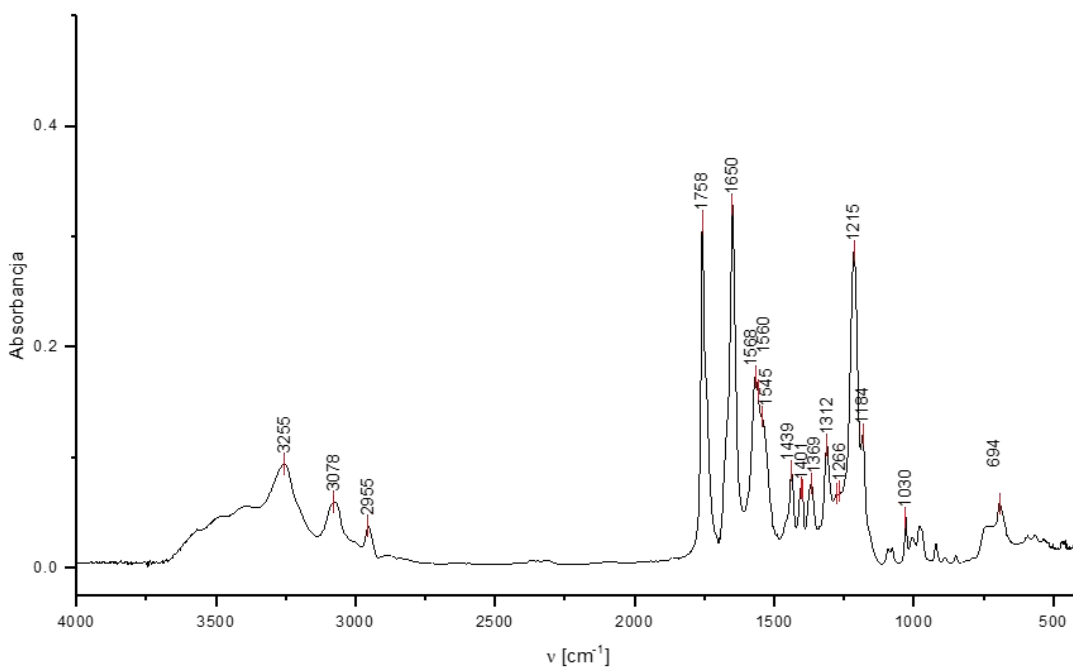


Rys. 74. Wykres przesunięć chemicznych ^1H NMR zależnych od stężenia dla sygnału Ar CH związku **2** zarejestrowanego w CDCl_3 w zakresie stężeń od $1,0 \times 10^{-1}$ do $1,0 \times 10^{-5}$ M. Czerwona krzywa: dopasowanie do funkcji modelu dimeryzacji.

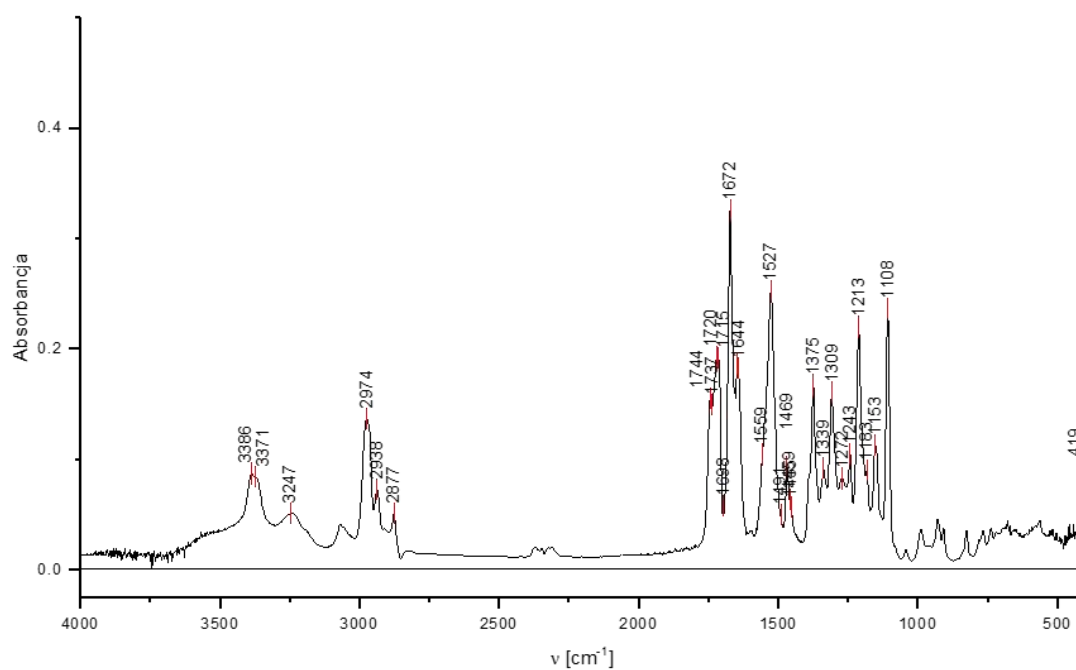
Spektroskopia FT-IR



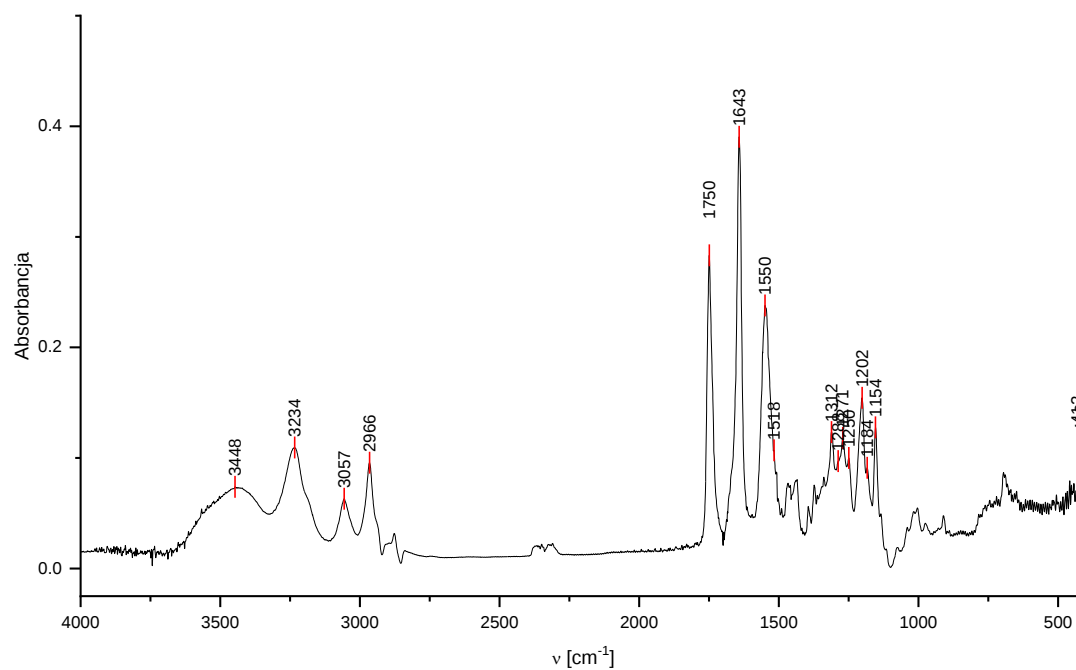
Rys. 75. Widmo FT-IR pochodnej **1** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



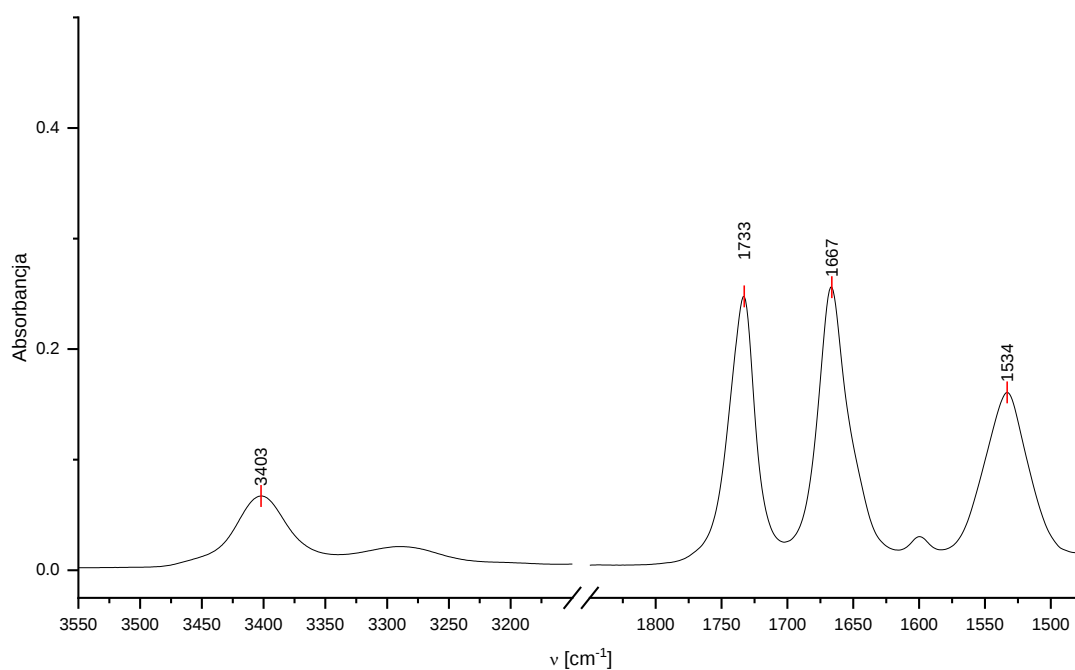
Rys. 76. Widmo FT-IR pochodnej **2** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



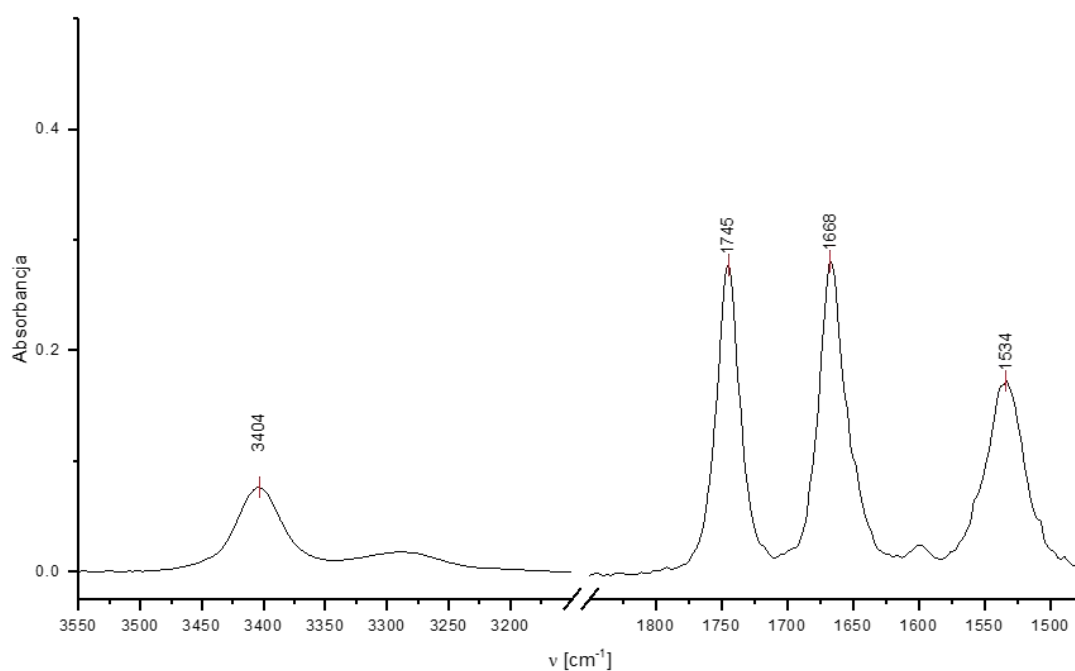
Rys. 77. Widmo FT-IR pochodnej **3** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



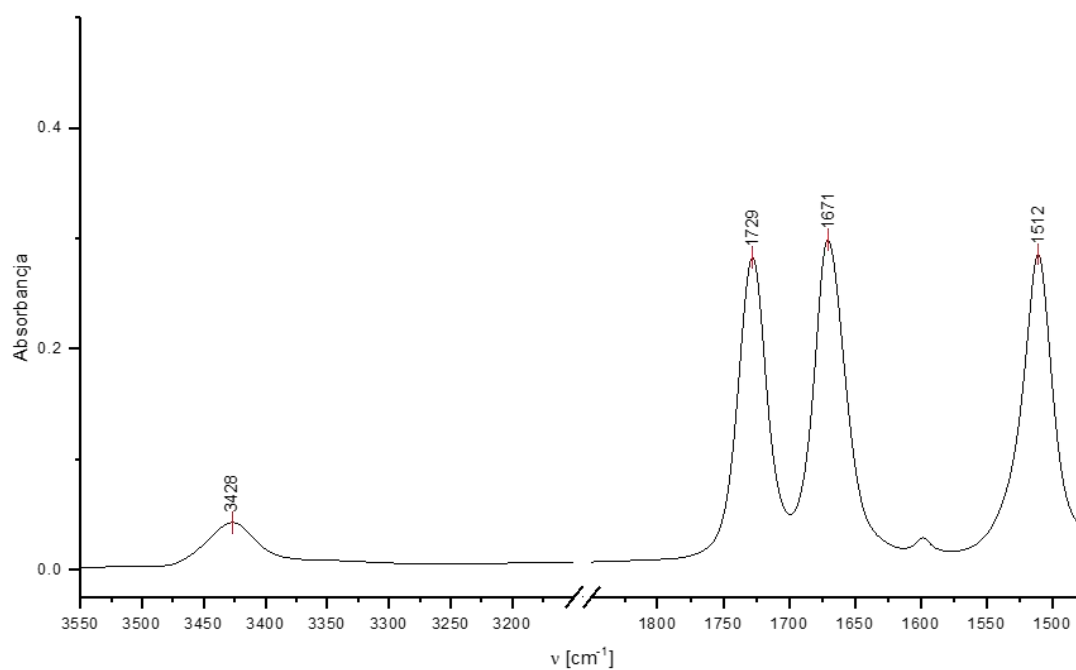
Rys. 78. Widmo FT-IR pochodnej **4** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



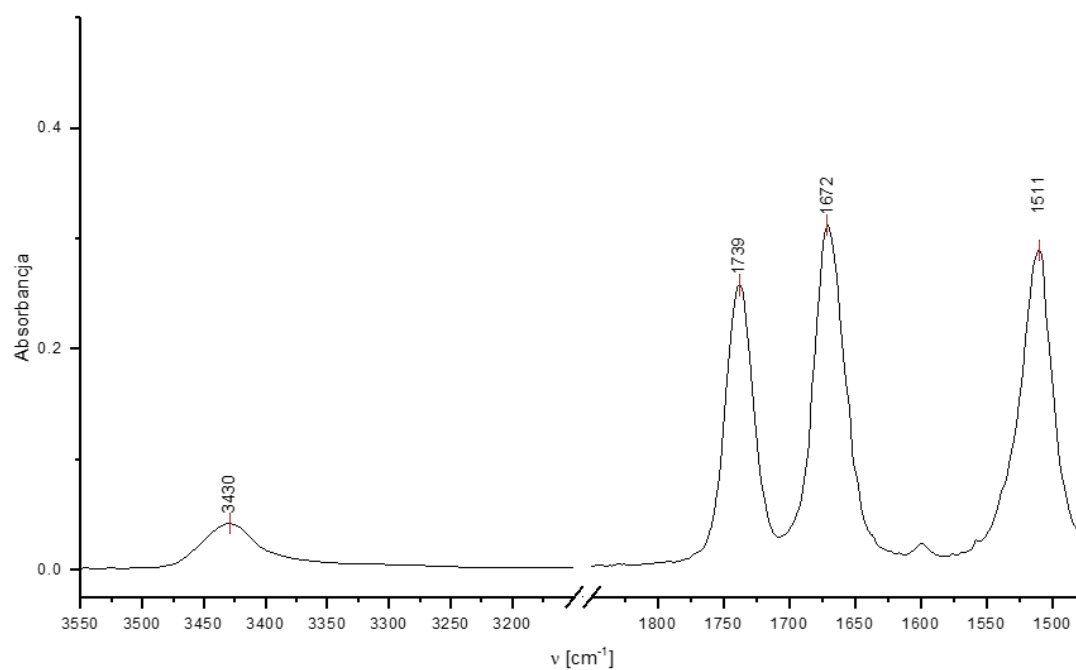
Rys. 79. Widmo FT-IR pochodnej **1** w chloroformie zarejestrowane w stężeniu $1.0 \times 10^{-2} \text{ M}$ oraz temperaturze 298 K.



Rys. 80. Widmo FT-IR pochodnej **2** w chloroformie zarejestrowane w stężeniu $1.0 \times 10^{-2} \text{ M}$ oraz temperaturze 298 K.

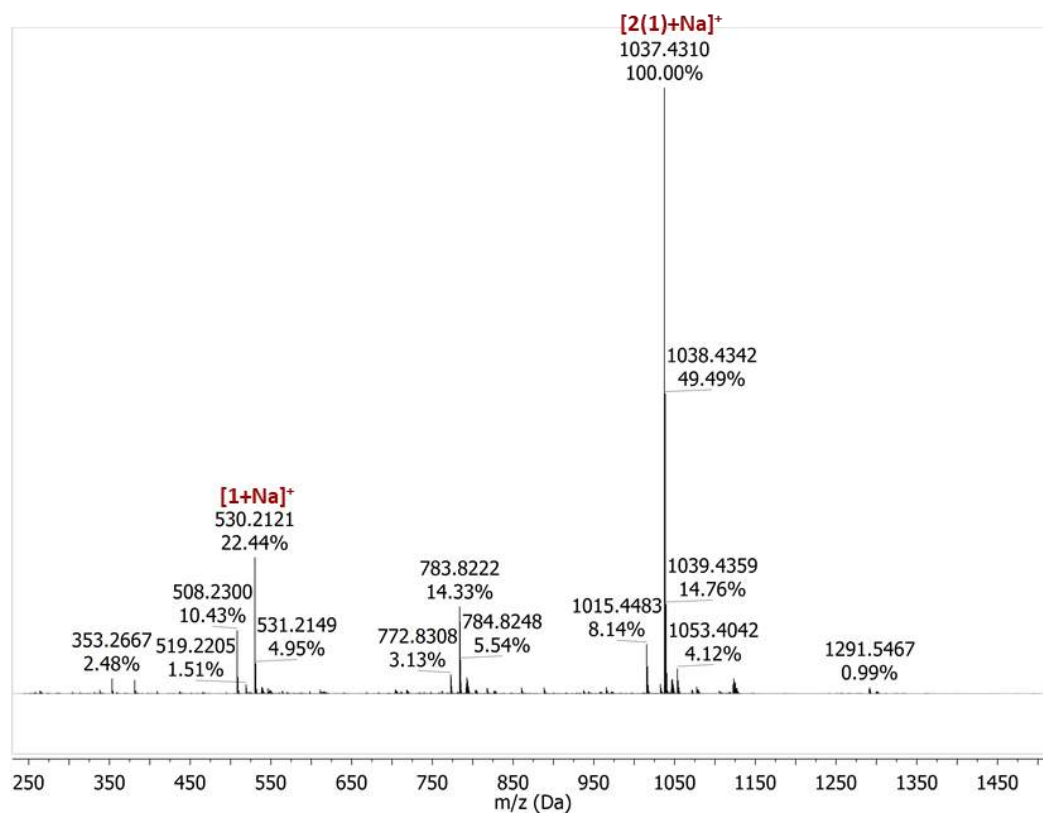
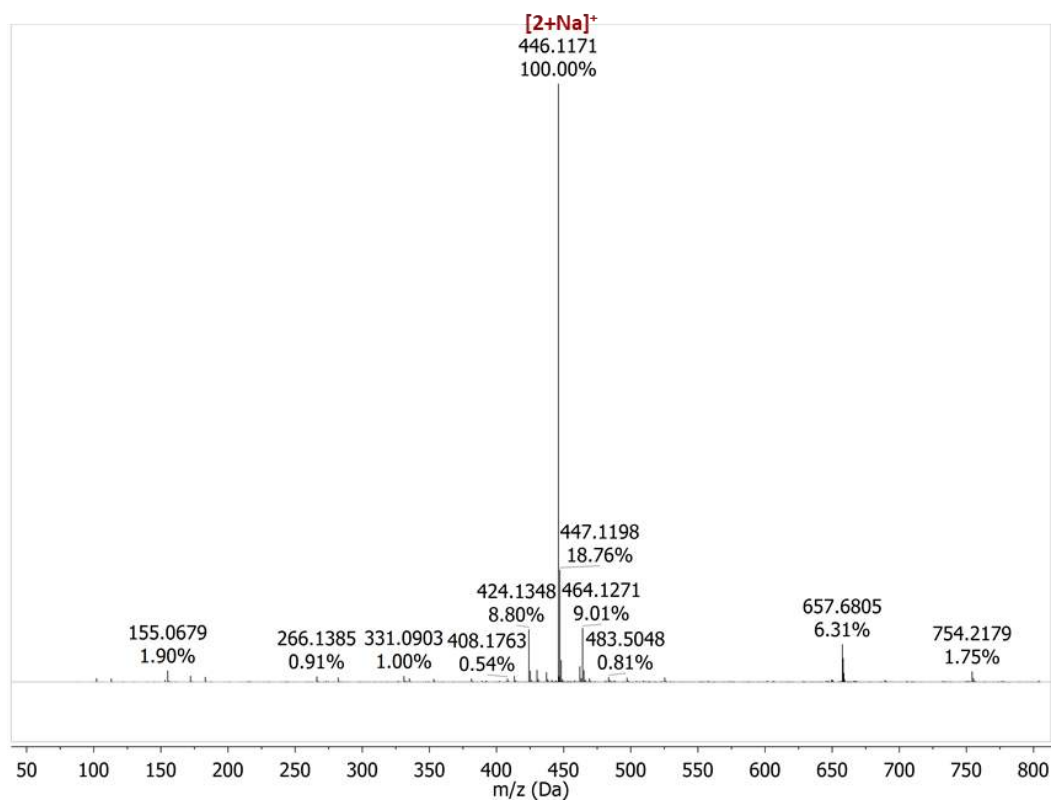


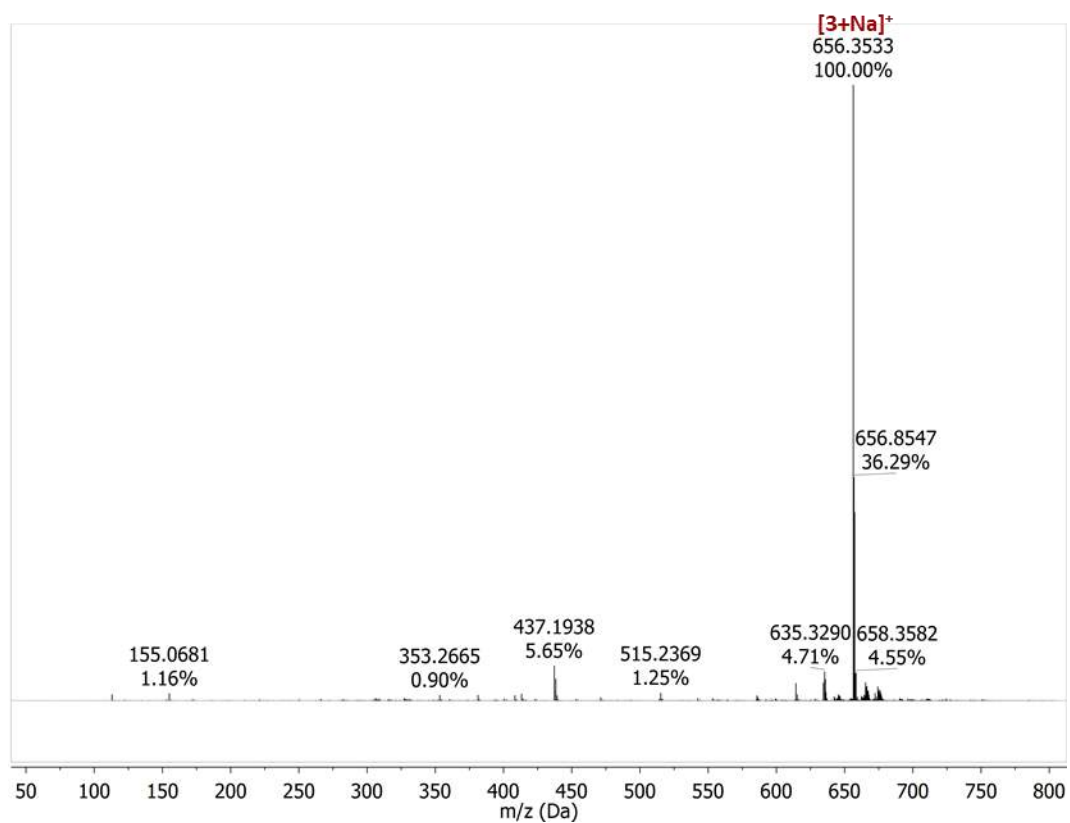
Rys. 81. Widmo FT-IR pochodnej **3** w chloroformie zarejestrowane w stężeniu 1.0×10^{-2} M oraz temperaturze 298 K.



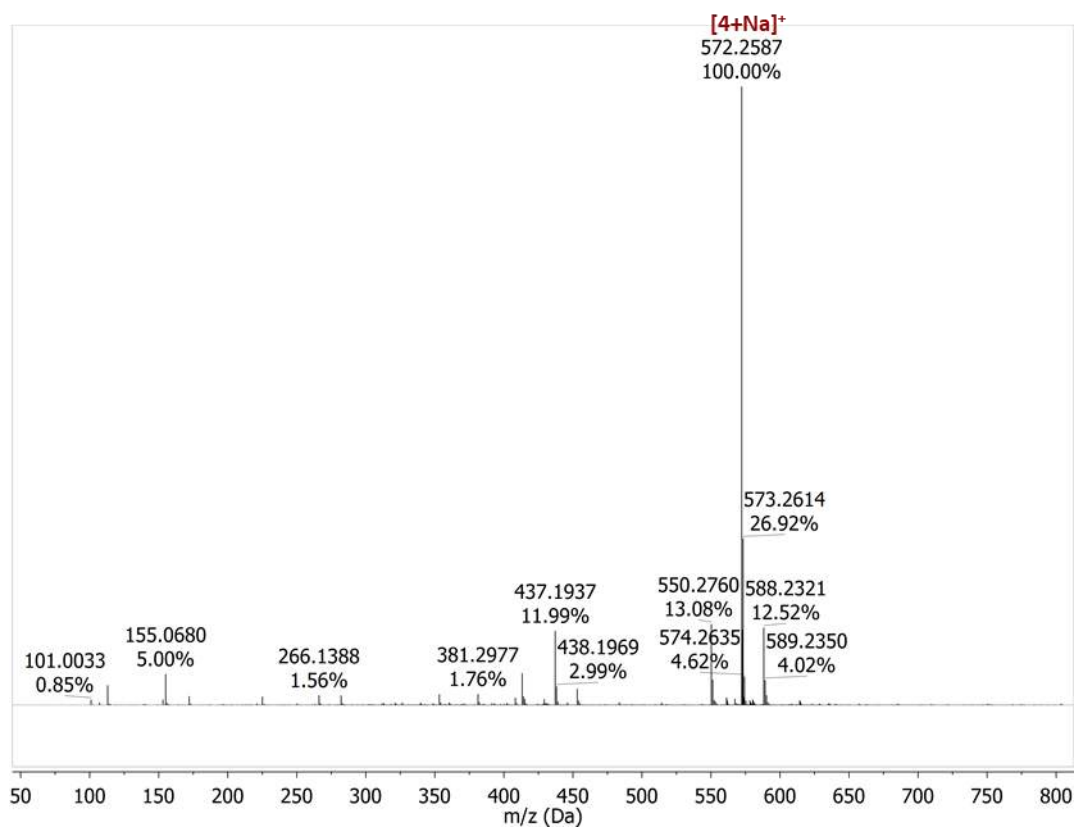
Rys. 82. Widmo FT-IR pochodnej **4** w chloroformie zarejestrowane w stężeniu 1.0×10^{-2} M oraz temperaturze 298 K.

Spektrometria mas

Rys. 83. Widmo ESI-MS związku **1**.Rys. 84. Widmo ESI-MS związku **2**.



Rys. 85. Widmo ESI-MS związku **3**.



Rys. 86. Widmo ESI-MS związku **4**.

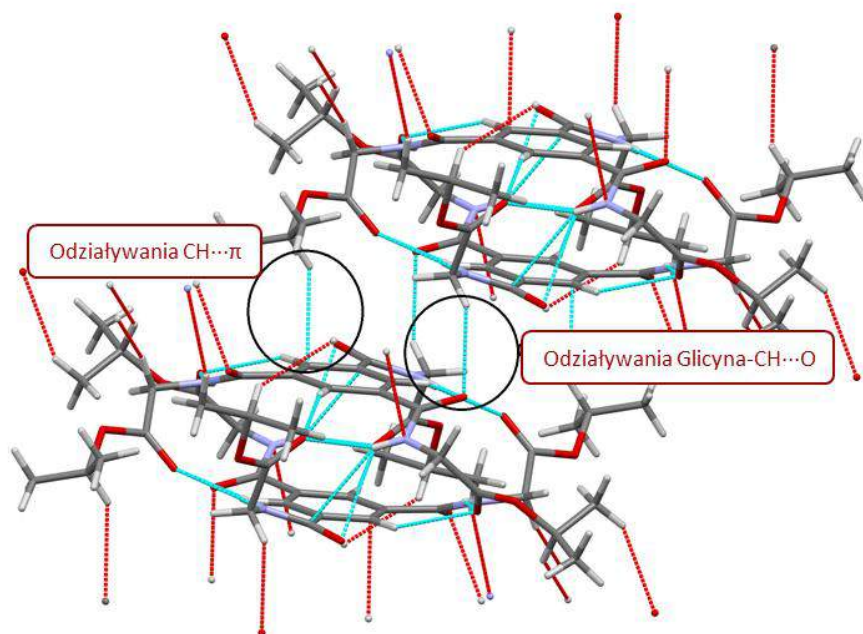
Dane krystalograficzne

	Rozpuszczalnik	Typ struktury	Konformacja ^(a) dla dimeru	Symetria Grupa przestrzenna	Kąt dwuścienny ^(b) C-C-C=O (°)
Forma A 1	DCM/n-hexan	Spiralny dimer	[6 - 6/0]	trójskośny P-1	11.23, 20.39 oraz 26.42
Forma B 1	H ₂ O	Niesymetryczny dimer	[2,1,2,1 - 0/2]	trójskośny P-1	34.93
3	DCM/n-hexan	Skrzyżowany dimer	[1,1,1,1,1,1 - 6/0]	trygonalny R32	5.55
2	H ₂ O	Spiralny polimer	[6 - 0/3]	jednoskośny P2 ₁ /n	44.18
4	MeOH/ H ₂ O	Spiralny polimer	[6 - 0/3]	heksagonalny P63	41.82
	Skręt pierścienia fenyłowego (°)	Odległość pomiędzy pierścieniami BTA ^(c)	Odległość Pomiędzy ramionami [Å]	Wiązania wodorowe	Odległości wiązań wodorowych
Forma A 1	60.01	3.518 Å	14.020, 15.686 oraz 16.702	4 x N-H ... O=C (ester) 2 x N-H ... O=C (ester)	2.078 Å 2.338 Å
Forma B 1	59.28	3.423 Å	9.598, 16.599 oraz 17.216	2 x (amid) C=O ... H-N	2.120 Å
3	34.08	3.552 Å	11.451, 13.489 oraz 14.072	6 x N-H ... O=C (ester)	2.272 Å
2	60.10	3.517 Å	11.306, 12.502 oraz 12.673	3 x (amid) C=O ... H-N	1.961 - 2.097 Å
4	60.00	3.544 Å	12.714	3 x (amid) C=O ... H-N	2.063 Å

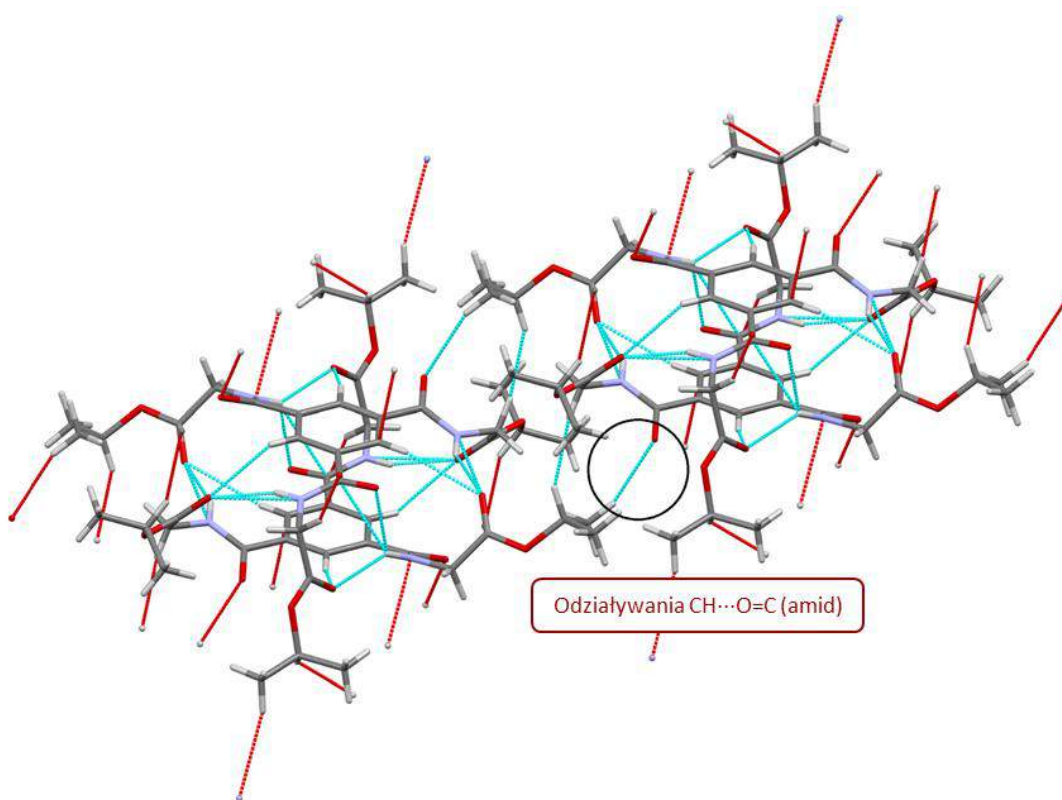
Rys. 87. Tabela przedstawiająca parametry struktur krystalicznych. (a) Konformacja: [x-y] -> x: ciąg wartości oddzielonych przecinkami, z których każda odpowiada liczbie kolejnych grup karbonylowych amidów skierowanych w tym samym kierunku; y: charakter akceptorów, przedstawiony w postaci dwóch liczb a/b, gdzie a i b oznaczają odpowiednio liczbę grup karbonylowych estrów i amidów pełniących role akceptorów wiązań wodorowych. (b) Kąt dwuścienny między rdzeniem aromatycznym a grupami amidowymi. (c) Odległość między centroidami dwóch pierścieni BTA.

Nazwa	1 Forma A	1 Forma B	3
Numer CCDC	2175598	2175597	2175596
Wzór empiryczny	C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₉	C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₉	C ₆₉ H ₁₀₈ Cl ₆ N ₆ O ₁₈
Masa molowa	507.53	507.53	1522.31
Temperatura/K	135.8(9)	100.01(10)	134.9(2)
Układ krystalograficzny	trójskośny	trójskośny	trygonalny
Grupa przestrzenna	P-1	P-1	R32
a/Å	8.5990(4)	8.8411(3)	17.9448(4)
b/Å	8.8315(5)	13.0803(7)	17.9448(4)
c/Å	18.1282(10)	13.7261(7)	24.2029(5)
α/°	77.908(5)	74.647(4)	90
β/°	77.938(4)	77.864(4)	90
γ/°	73.846(5)	80.313(4)	120
Objętość/Å ³	1276.25(12)	1485.78(13)	6749.6(3)
Z	2	2	3
ρ _{calc} /cm ³	1.321	1.134	1.124
μ/mm ⁻¹	0.852	0.087	2.232
F(000)	540.0	540.0	2430.0
Wymiary kryształu/mm ³	0.3 × 0.2 × 0.01	0.2 × 0.2 × 0.1	0.15 × 0.1 × 0.1
Promieniowanie	CuKα (λ = 1.54184)	MoKα (λ = 0.71073)	CuKα (λ = 1.54184)
zakres 2θ dla zbierania danych/°	5.05 to 153.19	6.122 to 56.442	6.76 to 83.896
Zakresy indeksów	-10 ≤ h ≤ 10, -11 ≤ k ≤ 9, -22 ≤ l ≤ 22	-11 ≤ h ≤ 11, -15 ≤ k ≤ 14, -13 ≤ l ≤ 17	-15 ≤ h ≤ 15, -13 ≤ k ≤ 11, -19 ≤ l ≤ 20
Zebrane refleksy	17233	11198	3013
Niezależne refleksy	5241 [R _{int} = 0.0355, R _{sigma} = 0.0274]	6143 [R _{int} = 0.0254, R _{sigma} = 0.0548]	1015 [R _{int} = 0.0188, R _{sigma} = 0.0166]
Dane/ograniczenia/pa rametry	5241/0/440	6143/0/332	1015/0/154
Wskaźnik dopasowania względem F ²	1.042	1.051	1.108
Końcowe wskaźniki R [I > 2σ (I)]	R ₁ = 0.0447, wR ₂ = 0.1147	R ₁ = 0.0469, wR ₂ = 0.1051	R ₁ = 0.0289, wR ₂ = 0.0764
Końcowe wskaźniki R [all data]	R ₁ = 0.0520, wR ₂ = 0.1207	R ₁ = 0.0669, wR ₂ = 0.1153	R ₁ = 0.0293, wR ₂ = 0.0769
Największa różnica gęstości / e Å ⁻³	0.24/-0.24	0.30/-0.27	0.11/-0.11

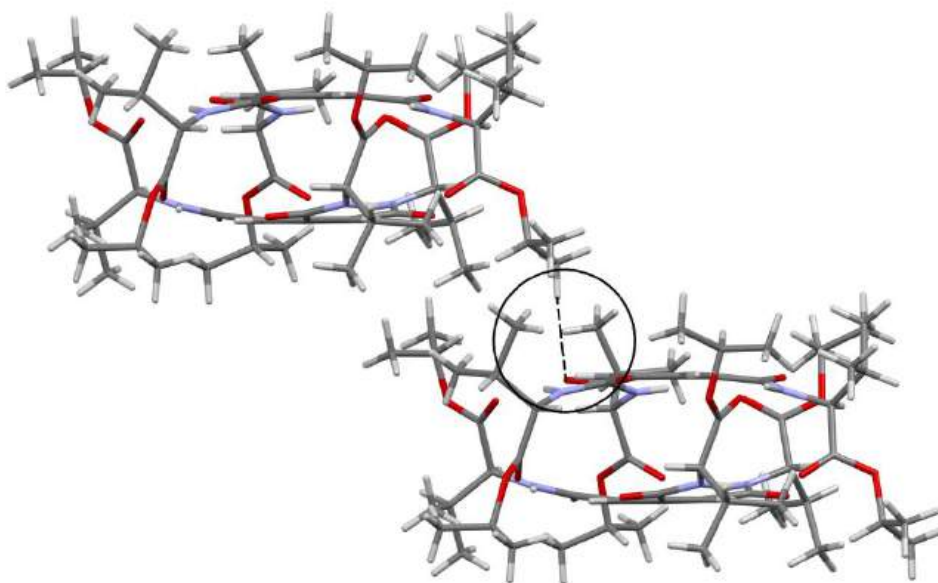
Rys. 88. Dane krystalograficzne i wyniki dopasowania udoskonalenia struktury dla **1 Forma A**, **1 Forma B** oraz **3**



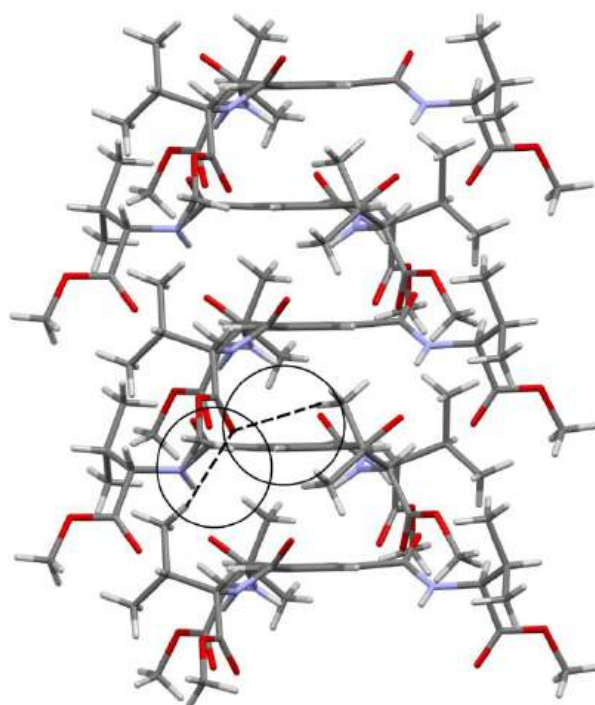
Rys. 89. Struktura krystaliczna formy **1A** z zaznaczonymi oddziaływaniami między dimerami.



Rys. 90. Struktura krystaliczna formy **1A** z zaznaczonymi oddziaływaniami między dimerami.



Rys. 91. Struktura krystaliczna związku **3** z wyraźnymi oddziaływaniami karbonylu amidu-O z alifatycznymi grupami CH izopropylowymi estru.

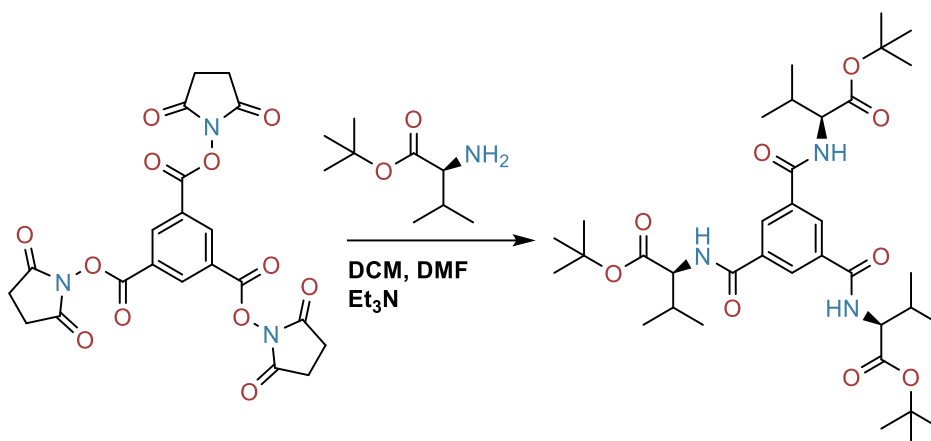


Rys. 92. Struktura krystaliczna **4** z wyraźnym połączeniem między dwoma jednostkami wzdłuż kolumny.

Uzupełnienie do rozdziału III

Synteza

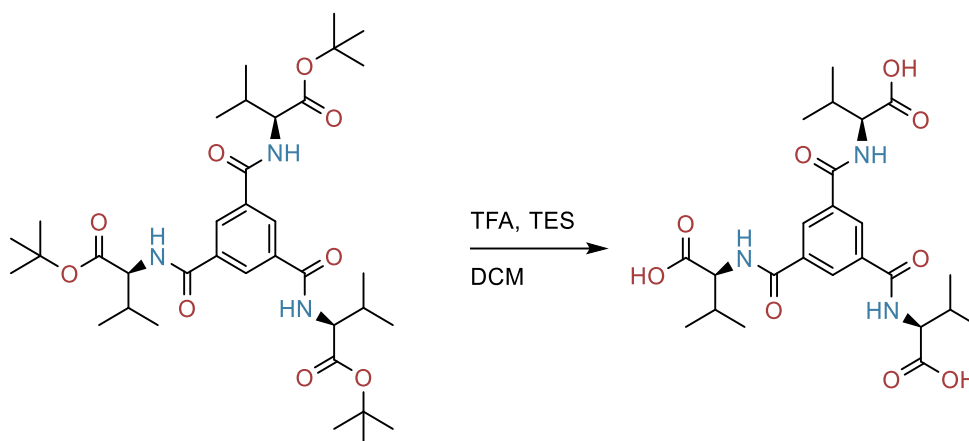
Synteza związku 5:

Przygotowanie 5-*t*Bu:Rys. 93. Schemat syntezy związku 5-*t*Bu.

Do roztworu estru *n*-bursztynylimidowego kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego (501 mg, 1,0 mmol) rozpuszczonego w mieszaninie suchego DCM/DMF (3:1, v/v, 16 ml) dodano trietyloaminę (0,837 ml, 6,0 mmol) oraz ester *tert*-butylowy L-waliny (1,04 g, 6,0 mmol). Otrzymaną mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 h w atmosferze argonu. Następnie do roztworu dodano DCM (25 ml), a mieszaninę przemyto nasyconym roztworem wodnym NaHCO₃ (3 × 20 ml), następnie 5% roztworem wodnym KHSO₄ (3 × 20 ml) oraz solanką (20 ml). Warstwę organiczną osuszono nad Na₂SO₄ i odparowano. Po oczyszczeniu na drodze chromatografii kolumnowej (EtOAc/*n*-heksan), uzyskano czysty produkt w postaci białego ciała stałego z wydajnością 48%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 4.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.19 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.98 (dd, *J* = 6.8, 4.9 Hz, 6H).

Przygotowanie 5:



Rys. 94. Schemat syntezy związku 5.

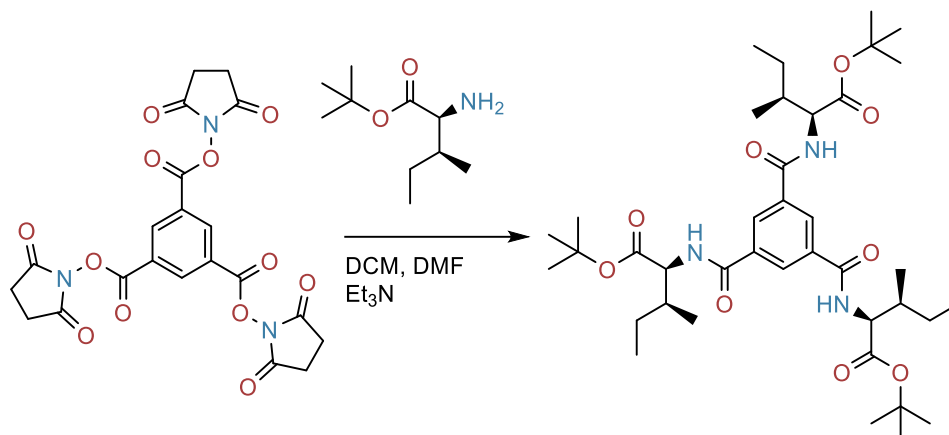
Do roztworu **5-tBu** (121 mg, 0,18 mmol) w dichlorometanie (2 ml), dodano kwas trifluorooctowy (3,78 ml, 50 mmol) oraz trietylosilan (420 μ l, 2,63 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze otoczenia przez 12 godzin. Następnie, rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a do otrzymanego produktu w formie pasty dodano octan etylu. Rozpuszczalnik ponownie odparowano, a uzyskany produkt wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Czysty produkt uzyskano z wydajnością 92%.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.67 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 4.33 (dd, $J = 8.1, 6.9$ Hz, 1H), 2.20 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 0.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 173.00, 166.38, 134.48, 129.58, 58.53, 29.54, 19.35, 18.82.

HRMS (ESI) Obliczono dla $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 508.2295 m/z, Zaobserwowano: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 508.2281$ m/z.

Synteza związku 6:

Przygotowanie 6-*t*Bu:Rys. 95. Schemat syntezy związku 6-*t*Bu.

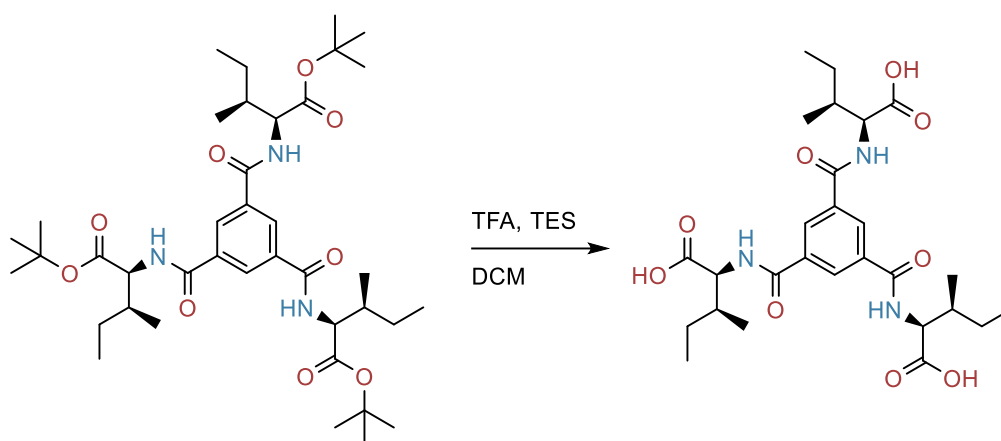
Do roztworu estru *n*-bursztynyloimidowego kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego (501 mg, 1,0 mmol) rozpuszczonego w mieszaninie suchego DCM/DMF (3:1, v/v, 16 ml) dodano trietyloaminę (0,837 ml, 6,0 mmol) oraz ester *tert*-butylowy L-izoleucyny (1,12 g, 6,0 mmol). Otrzymaną mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 h w atmosferze argonu. Następnie do roztworu dodano DCM (25 ml), a mieszaninę przemyto nasyconym roztworem wodnym NaHCO₃ (3 × 20 ml), następnie 5% roztworem wodnym KHSO₄ (3 × 20 ml) oraz solanką (20 ml). Warstwę organiczną osuszono nad Na₂SO₄ i odparowano. Po oczyszczeniu na drodze chromatografii kolumnowej (EtOAc/*n*-heksan), uzyskano czysty produkt w postaci białego ciała stałego z wydajnością 45%

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 - 8.71 (m, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.40 - 4.21 (m, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 9H), 1.28 (dt, *J* = 15.0, 8.0 Hz, 1H), 1.01 - 0.80 (m, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.07, 166.70, 134.88, 130.04, 81.14, 58.36, 36.56, 28.19, 25.79, 16.01, 11.59.

FT-IR (KBr) $\nu_{\max}$ [cm⁻¹] = 3363, 3080, 2966, 2877, 1726, 1646, 1534, 1416, 1308, 1205, 742.

Przygotowanie 6:

Rys. 96. Schemat syntezy związku **6**.

Do roztworu **6-tBu** (129 mg, 0,18 mmol) w dichlorometanie (2 ml), dodano kwas trifluorooctowy (3,78 ml, 50 mmol) oraz trietylosilan (420 μ l, 2,63 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze otoczenia przez 12 godzin. Następnie, rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a do otrzymanego produktu w formie pasty dodano octan etylu. Rozpuszczalnik ponownie odparowano, a uzyskany produkt wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Czysty produkt uzyskano z wydajnością 91%.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.68 (s, 1H), 8.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 4.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 1.96 (qd, J = 9.2, 8.1, 2.8 Hz, 1H), 1.54 (ddd, J = 13.8, 7.5, 4.4 Hz, 1H), 1.38 - 1.13 (m, 1H), 1.05 - 0.72 (m, 8H), 0.47 (dq, J = 15.6, 7.9 Hz, 1H).

^{13}C NMR 75 MHz, DMSO- d_6) δ 173.47, 166.72, 134.91, 130.02, 57.85, 36.26, 25.63, 16.14, 11.55.

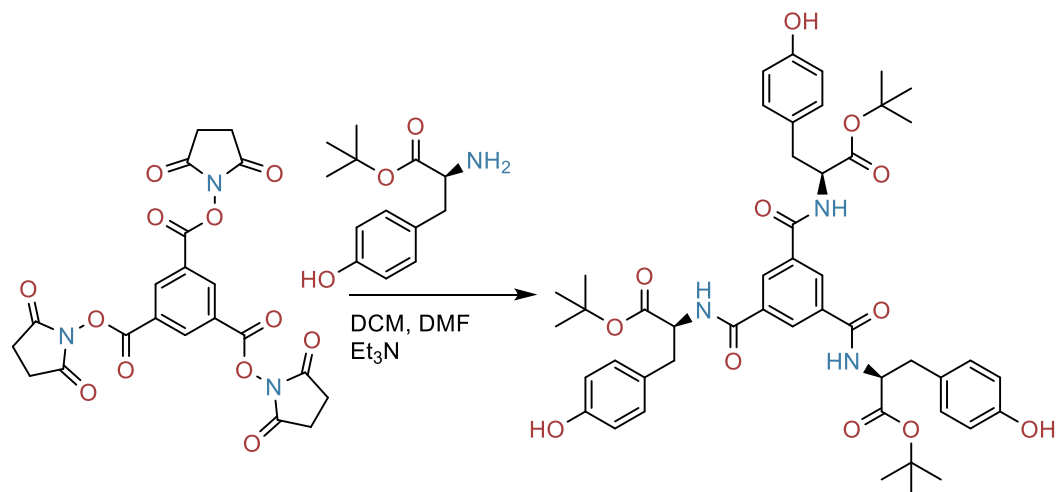
HRMS (ESI) Obliczono dla $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 550.2765 m/z, Zaobserwowano: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 550.2741$ m/z.

FT-IR (KBr) ν_{max} [cm^{-1}] = 3245, 3061, 2968, 2936, 2879, 1717, 1641, 1546, 1407, 1295, 1278, 1247, 1233, 1151, 691.

Przygotowanie 7

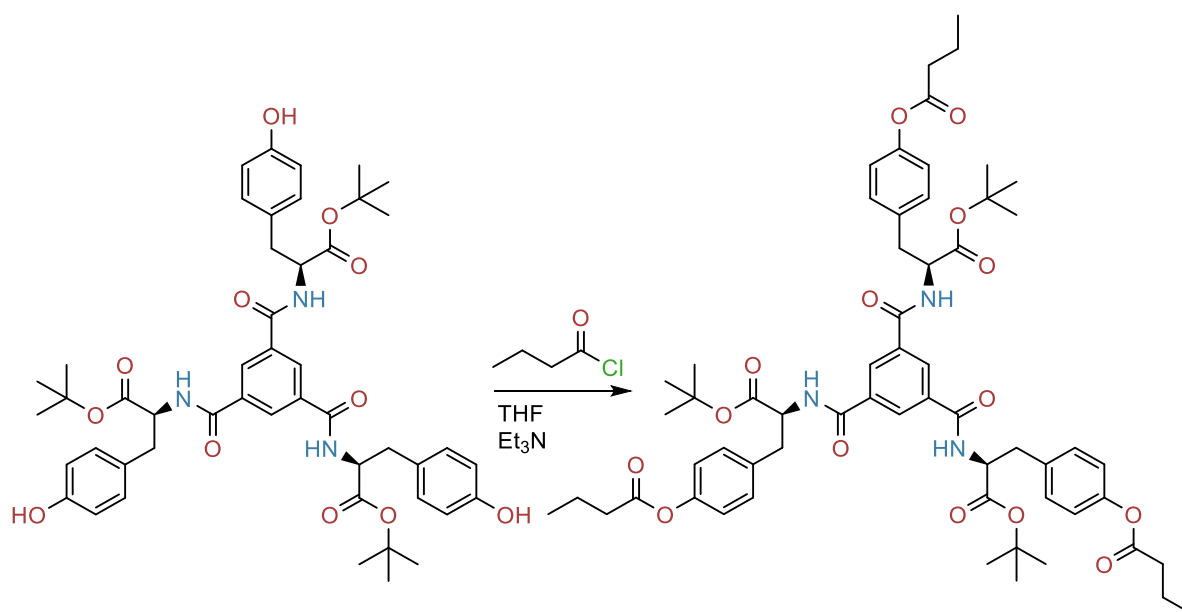
(opisane w materiałach uzupełniających do rozdziału IV)

Synteza związku 8:

Przygotowanie 8-OH-*t*Bu:Rys. 97. Schemat syntezy związku **8-OH-*t*Bu**.

Do roztworu estru *n*-bursztynyloimidowego kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego (501 mg, 1,0 mmol) rozpuszczonego w mieszaninie suchego DCM/DMF (3:1, v/v, 16 ml) dodano trietyloaminę (0,837 ml, 6,0 mmol) oraz ester *tert*-butylowy L-tyrozyny (1,64 g, 6,0 mmol). Otrzymaną mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 h w atmosferze argonu. Następnie do roztworu dodano DCM (25 ml), a mieszaninę przemyto nasyconym roztworem wodnym NaHCO₃ (3 × 20 ml), następnie 5% roztworem wodnym KHSO₄ (3 × 20 ml) oraz solanką (20 ml). Warstwę organiczną osuszono nad Na₂SO₄ i odparowano. Po oczyszczeniu na drodze chromatografii kolumnowej (EtOAc/*n*-heksan 1:1 v/v), uzyskano czysty produkt w postaci białego ciała stałego z wydajnością 46%.

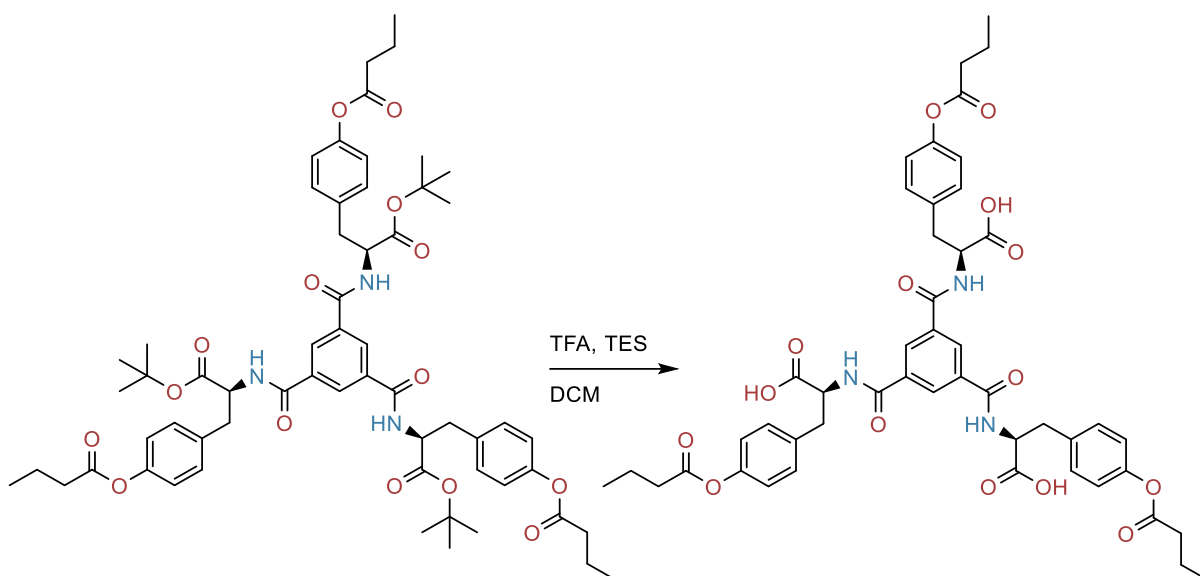
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.51 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H).

Przygotowanie 8-*t*Bu:Rys. 98. Schemat syntezy związku 8-*t*Bu.

Do roztworu **8-OH-*t*Bu** (156 mg, 0.18 mmol) w suchym tetrahydrofuranie (30 ml) dodano trietyloaminę (200 μ L, 1.44 mmol). Mieszaninę ochłodzono do 0 °C na łaźni lodowej, a następnie powoli, kroplami dodano chlorek butylu (85 mg, 0.8 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano w tej temperaturze na mieszadle magnetycznym przez 2 godziny, następnie mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej przez 20 godzin. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszczono w 50 ml dichlorometanu. Uzyskany roztwór przemyto wodnym roztworem HCl (3x 25 ml 1M), wodą demineralizowaną (2 x 25 ml), wysuszono bezwodnym Na₂SO₄, a następnie odparowano rozpuszczalnik. Czysty produkt uzyskano, jako białe ciało stałe z wydajnością 93%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.59 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.63 (h, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

Przygotowanie 8:

Rys. 99. Schemat syntezy związku **8**.

Do roztworu **8-tBu** (194 mg, 0.18 mmol) w dichlorometanie (2 ml), dodano kwas trifluorooctowy (3,78 ml, 50 mmol) oraz trietylosilan (420 μ l, 2,63 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze otoczenia przez 12 godzin. Następnie, rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a do otrzymanego produktu w formie pasty dodano octan etylu. Rozpuszczalnik ponownie odparowano, a uzyskany produkt wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Czysty produkt uzyskano w formie jasnobrazowego ciała stałego z wydajnością 90%.

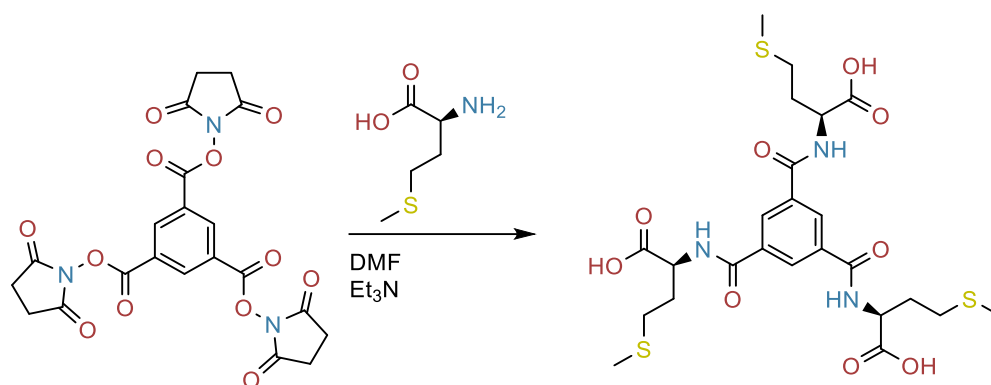
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.84 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.65 (ddd, J = 10.1, 7.9, 4.6 Hz, 1H), 3.25 - 3.05 (m, 2H), 1.64 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 173.33, 172.09, 166.11, 149.47, 136.00, 134.87, 130.46, 129.58, 121.98, 54.86, 35.75, 18.33, 13.82.

HRMS (ESI) Obliczono dla $\text{C}_{48}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_{15}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 932.3218 m/z, Zaobserwowano: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 932.3226$ m/z.

FT-IR (KBr) ν_{max} [cm^{-1}] = 3362, 3071, 2965, 2936, 2877, 1739, 1736, 1652, 1648, 1537, 1534, 1508, 1307, 1243, 1203, 1169, 1106, 743.

Synteza związku 9:



Rys. 100. Schemat syntezy związku 9.

Do roztworu estru *n*-bursztyniloimidowego kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego (501 mg, 1,0 mmol) rozpuszczonego w suchym DMF dodano *L*-metioninę (0,90 g, 6,0 mmol) oraz trietyloaminę (0,837 ml, 6,0 mmol). Otrzymaną mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 h w atmosferze argonu. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano a pozostałość rozpuszczono w acetonie (15 ml) i włąno do 1M HCl (150 ml). Mieszaninę ekstrahowano octanem etylu (3 x 30 ml). Połączone fazy organiczne wysuszono nad Na₂SO₄ i odparowano. Otrzymany olej rozpuszczono w octanie etylu (20 ml) i wkroplono do *n*-heksanu (200 ml), a powstały osad odsączono i wysuszono. Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 21%.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.75 (s, 2H), 9.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 4.57 (td, *J* = 8.0, 5.9 Hz, 2H), 2.67 - 2.53 (m, 3H), 2.23 - 2.01 (m, 9H).

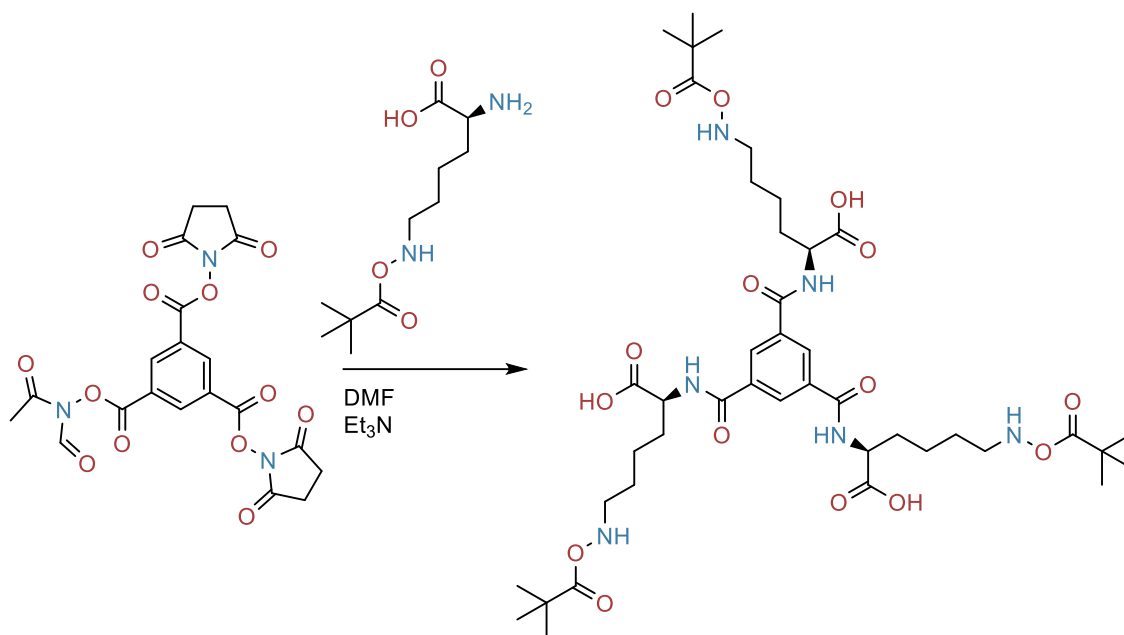
¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.79, 173.22, 166.46, 134.93, 129.80, 52.21, 30.56 (d, *J* = 7.3 Hz), 25.69, 15.00.

FT-IR (KBr) $\nu_{\max}$ [cm⁻¹] = 3428, 3229, 3058, 1751, 1746, 1698, 1644, 1556, 1541, 1315, 1296, 1203, 1174.

Synteza związku 10*

Synteza pochodnej udekorowanej *S*-trytylo-*L*-cysteiną została wykonana wypełni zgodnie z procedurą literaturową.⁷⁷

Synteza związku 11:



Rys. 101. Schemat syntezy związku 11.

Do roztworu estru n-bursztynyloimidowego kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego (501 mg, 1,0 mmol) rozpuszczonego w suchym DMF dodano *N*_ε-Boc-L-lizynę (1,47 g, 6,0 mmol) oraz trietyloaminę (0,837 ml, 6,0 mmol). Otrzymaną mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 h w atmosferze argonu. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano a pozostałość rozpuszczono w acetonie (15 ml) i wleto do 1M HCl (150 ml). Mieszaninę ekstrahowano octanem etylu (3 x 30 ml). Połączone fazy organiczne wysuszono nad Na₂SO₄ i odparowano. Otrzymany olej rozpuszczono w octanie etylu (20 ml) i wkroplono do n-heksanu (200 ml), a powstały osad odsączono i wysuszono. Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 68%.

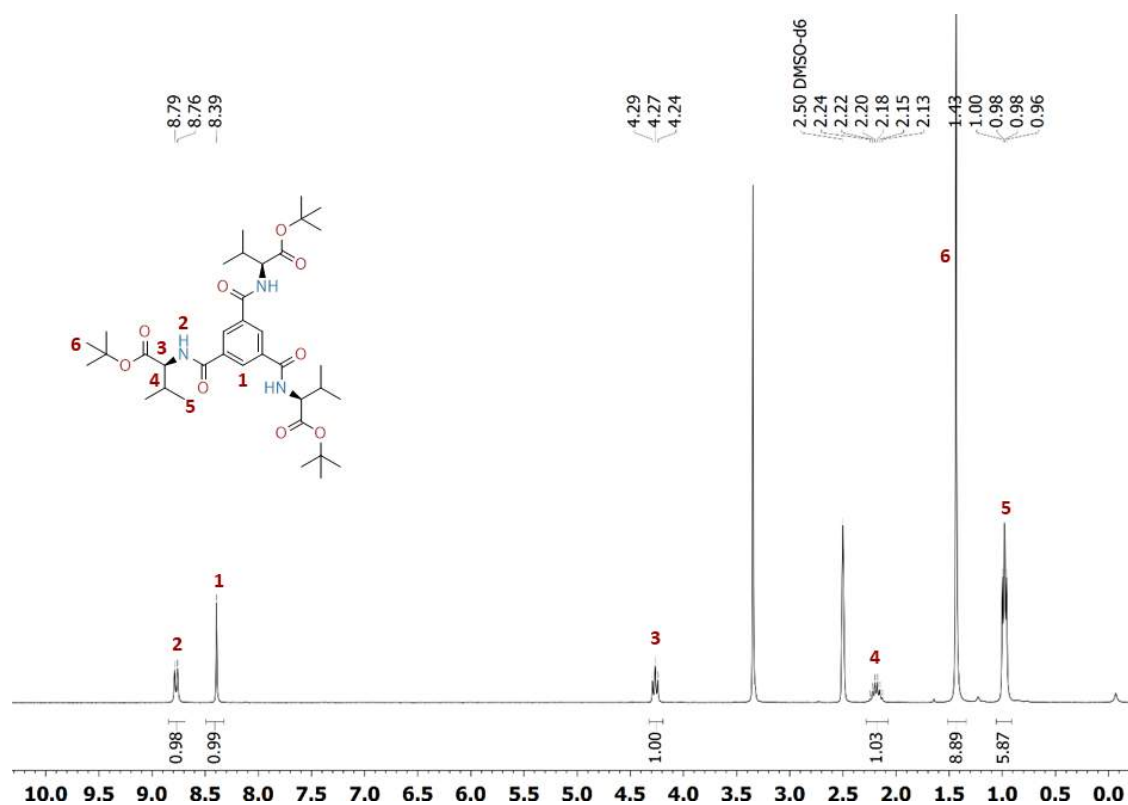
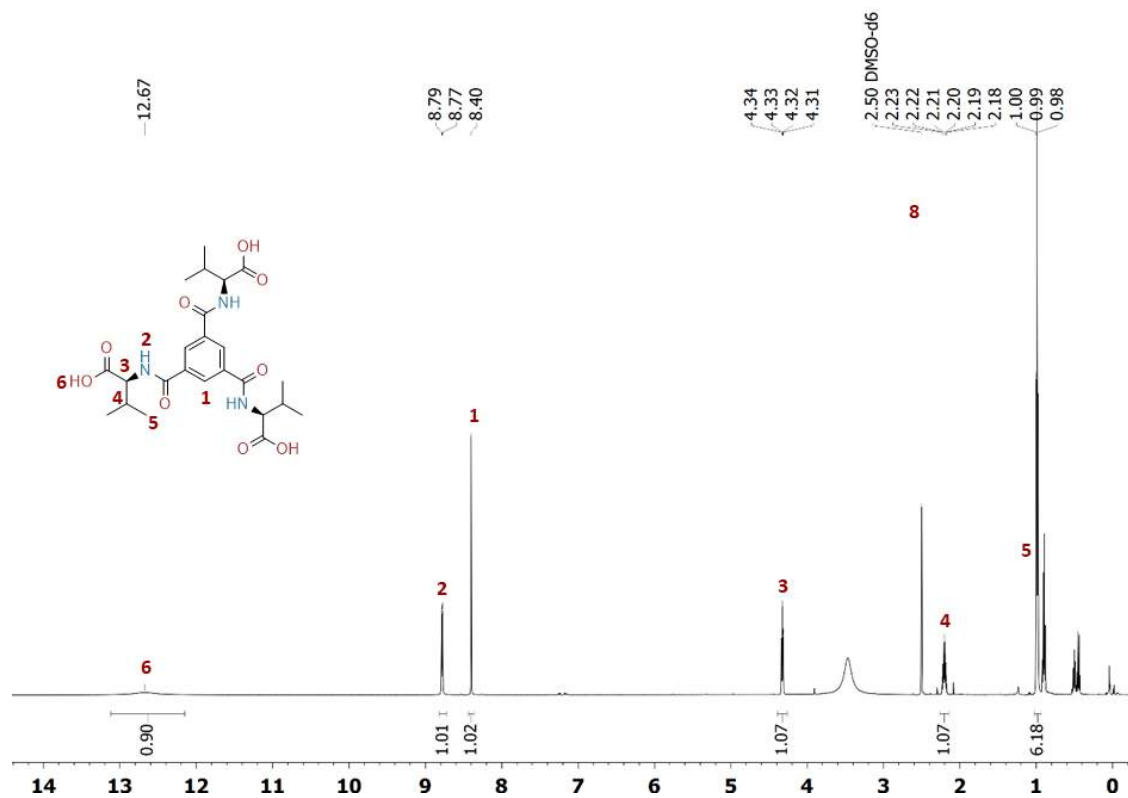
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.62 (s, 0H), 8.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 0H), 8.47 (s, 0H), 6.78 (t, *J* = 5.7 Hz, 0H), 4.52 - 4.20 (m, 0H), 2.91 (q, *J* = 6.3 Hz, 0H), 1.81 (dtd, *J* = 19.0, 11.6, 9.6, 4.6 Hz, 0H), 1.35 (s, 1H).

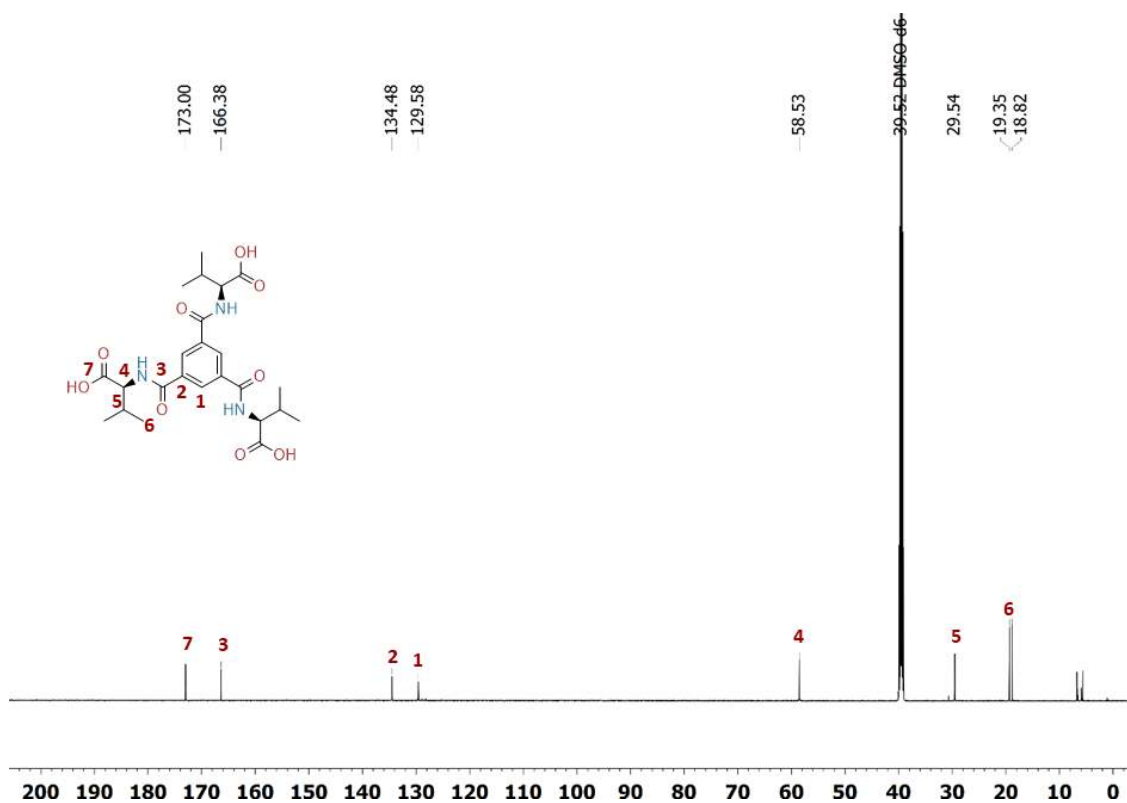
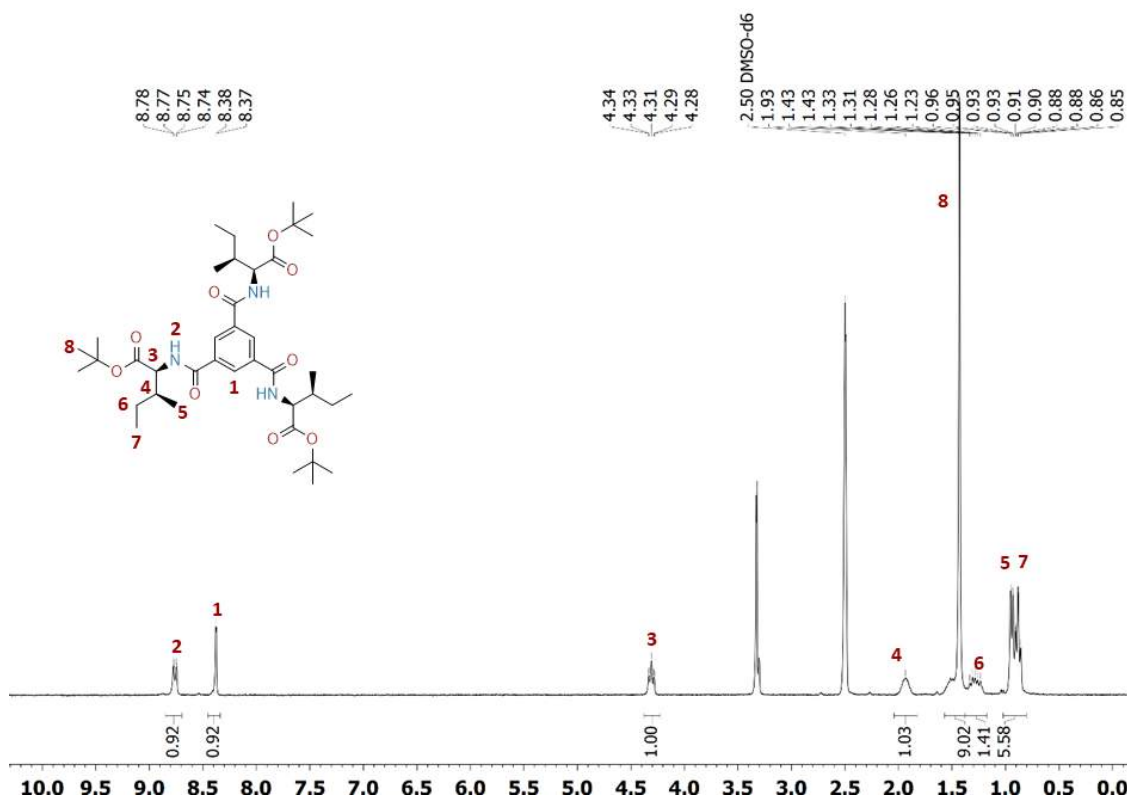
¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.09, 166.36, 156.02, 134.97, 129.69, 77.79, 53.28, 30.75, 29.62, 28.72, 23.73, 21.53.

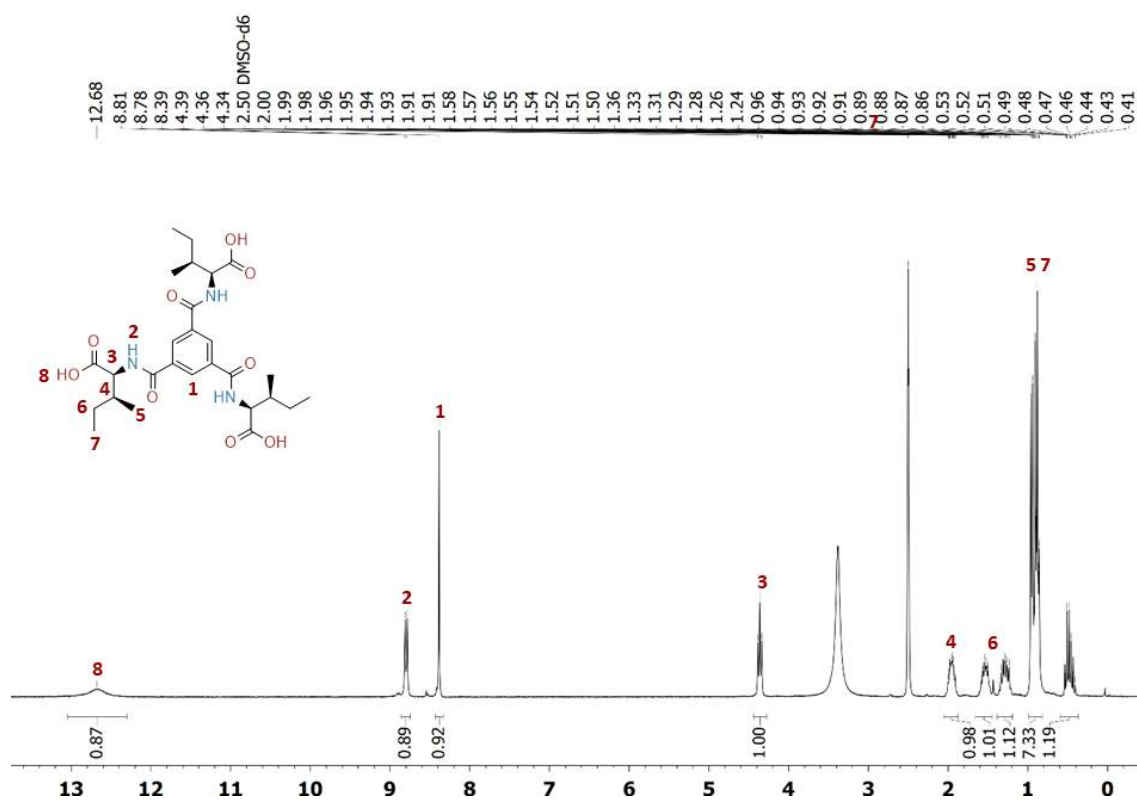
HRMS (ESI) Obliczono dla C₄₂H₆₆N₆O₁₅Na [M+Na]⁺: 917,4484 m/z, Zaobserwowano: [M+Na]⁺ = 917,4478 m/z.

FT-IR (KBr) ν_{max} [cm⁻¹] = 3370, 3072, 2977, 2934, 2868, 1690, 1658, 1537, 1534, 1456, 1393, 1367, 1281, 1253, 1172.

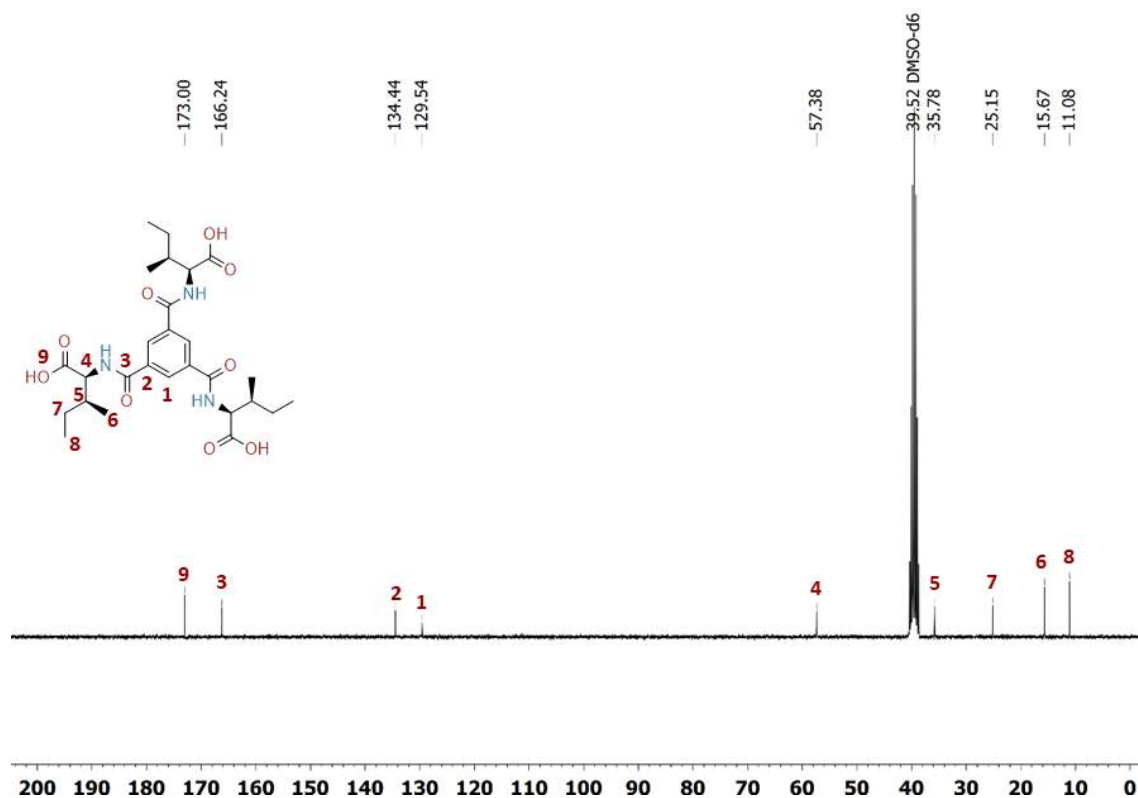
Spektroskopia NMR

Rys. 102. Widmo ^1H NMR (300 MHz DMSO-d_6) związku **5-tBu**.Rys. 103. Widmo ^1H NMR (600 MHz DMSO-d_6) związku **5**.

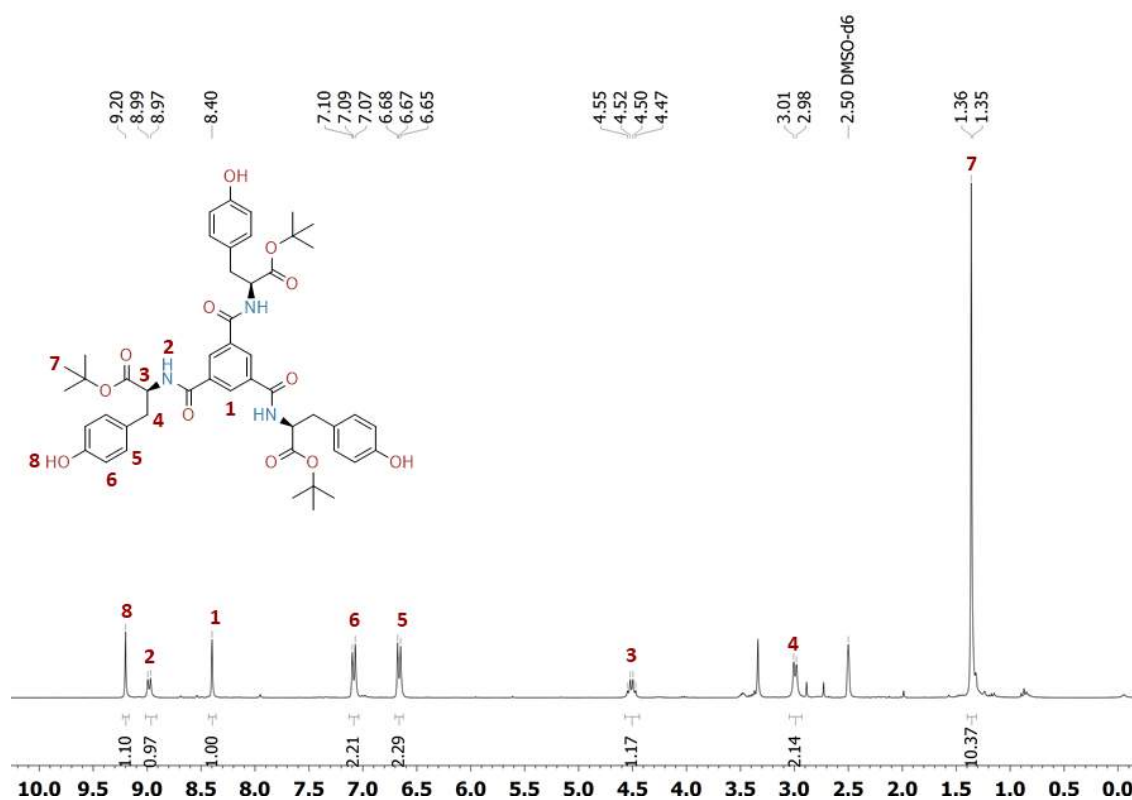
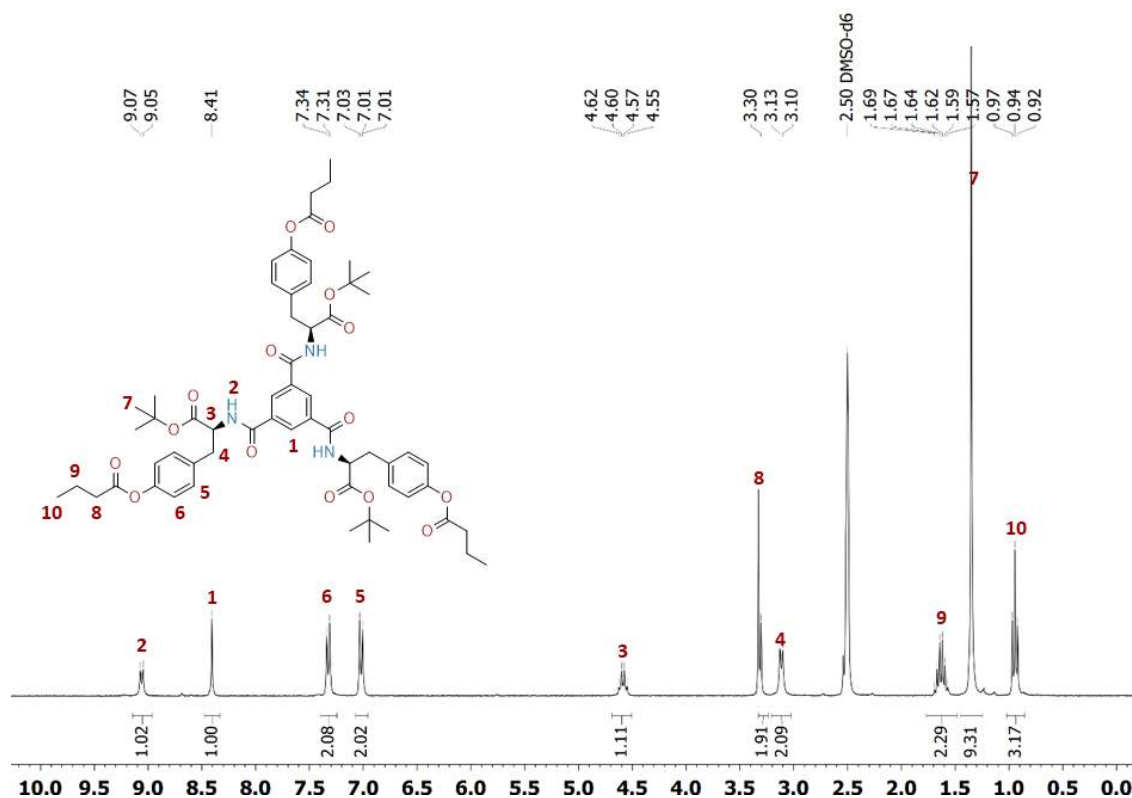
Rys. 104. Widmo ^{13}C NMR (151 MHz DMSO- d_6) związku **5**.Rys. 105. Widmo ^1H NMR (300 MHz DMSO- d_6) związku **6-tBu**.

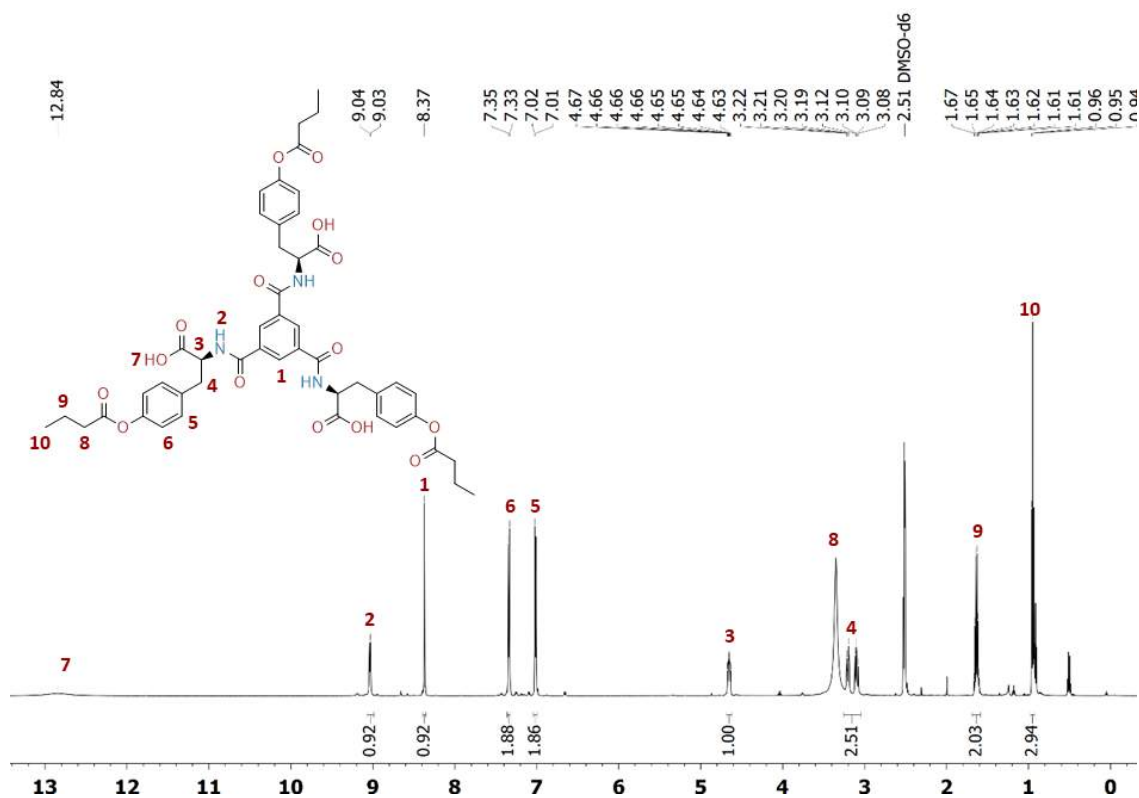


Rys. 106. Widmo ^1H NMR (300 MHz DMSO- d_6) związku 6.

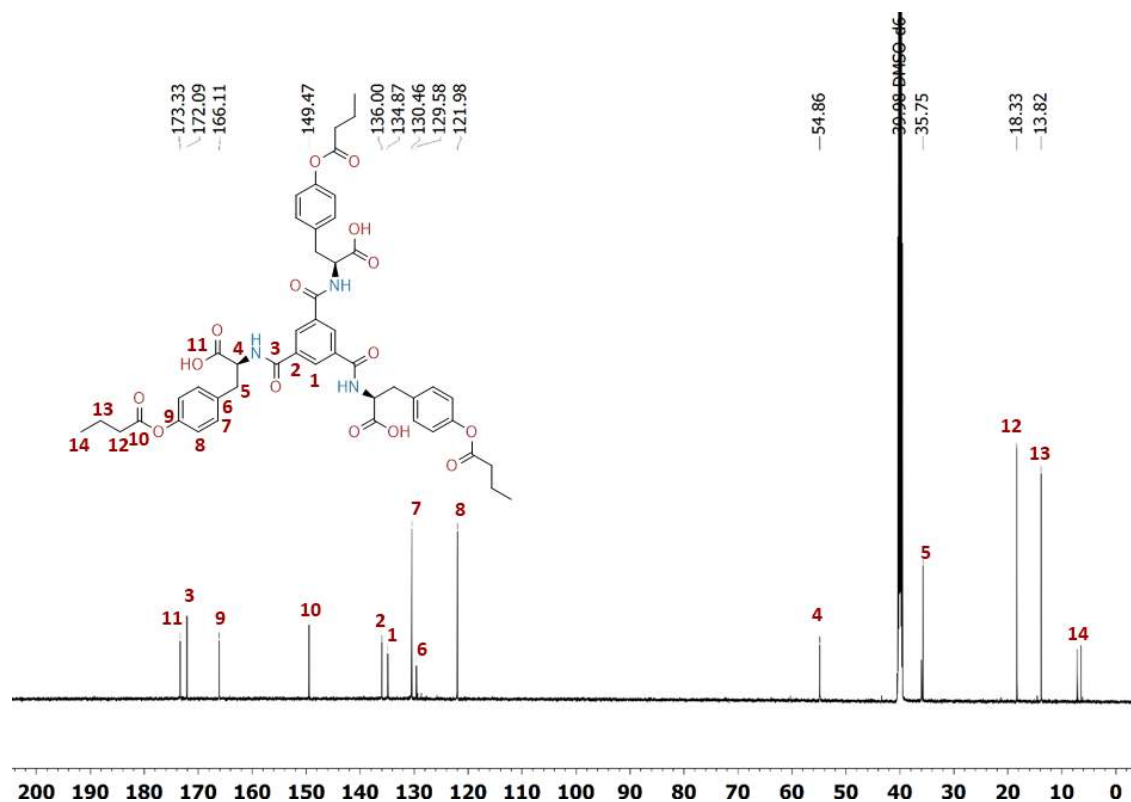


Rys. 107. Widmo ^{13}C NMR (75 MHz DMSO- d_6) związku 6.

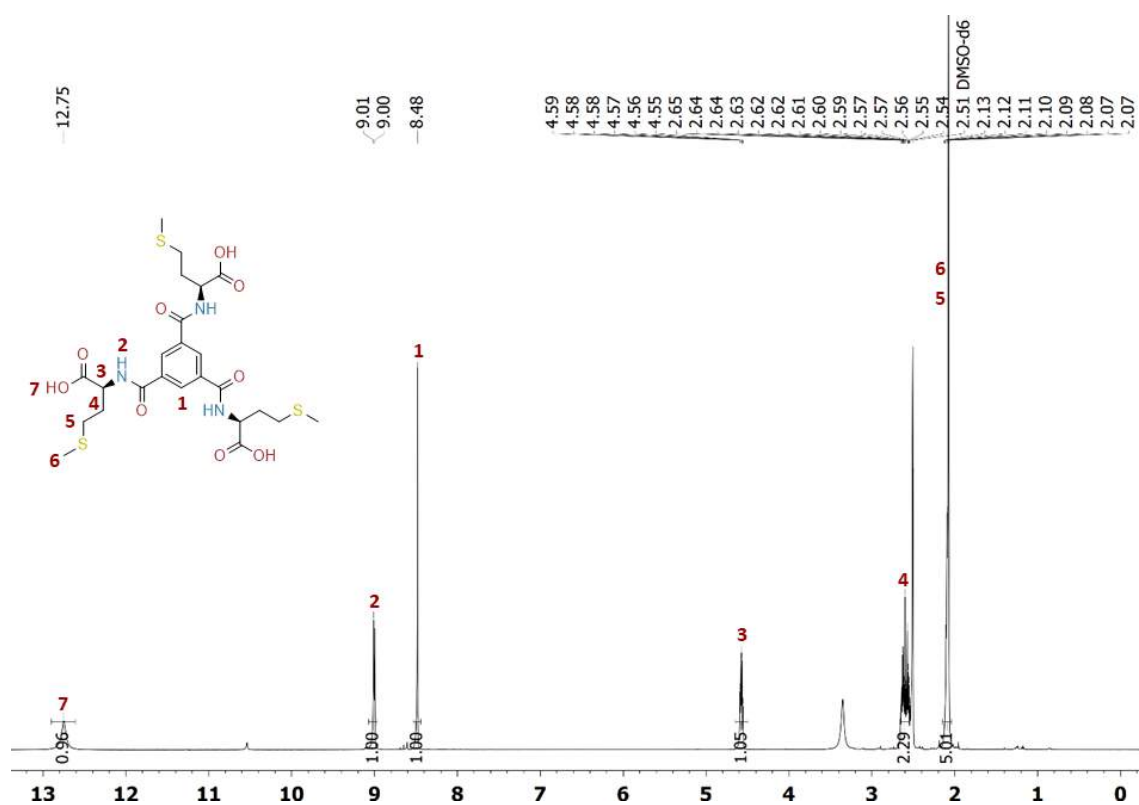
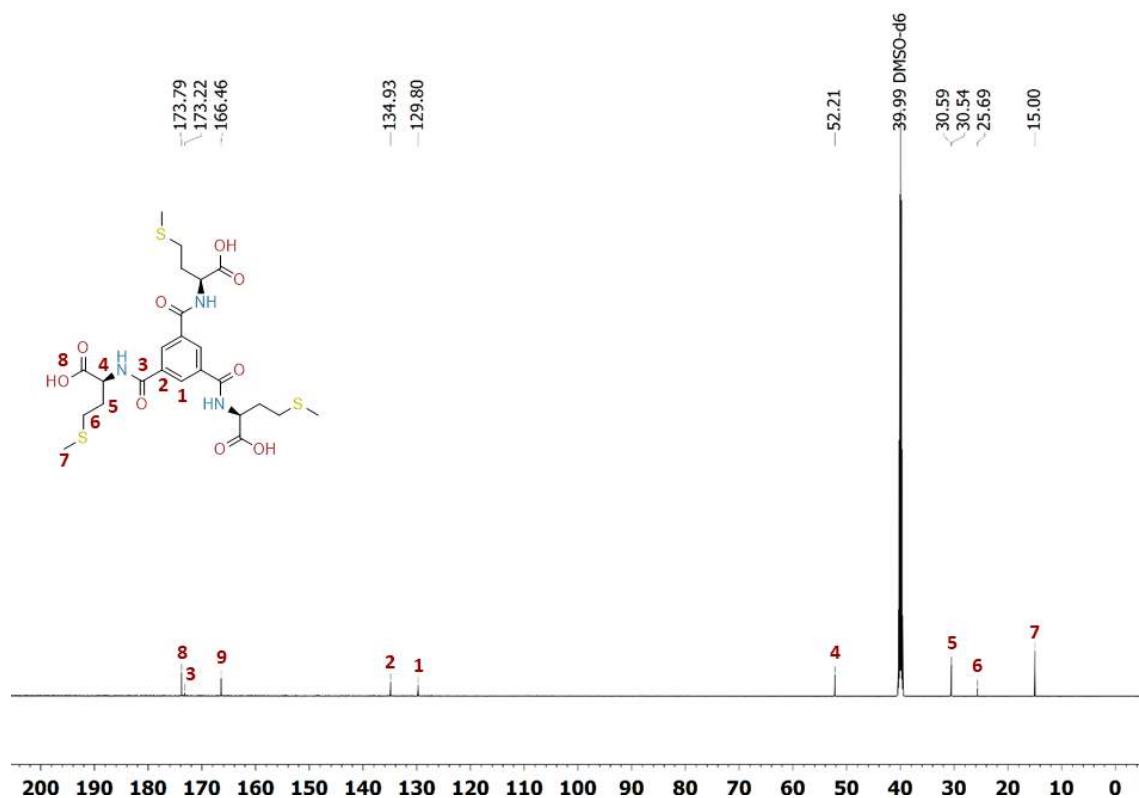
Rys. 108. Widmo ¹H NMR (300 MHz DMSO-d₆) związku **8-OH-tBu**.Rys. 109. Widmo ¹H NMR (600 MHz DMSO-d₆) związku **8-tBu**.

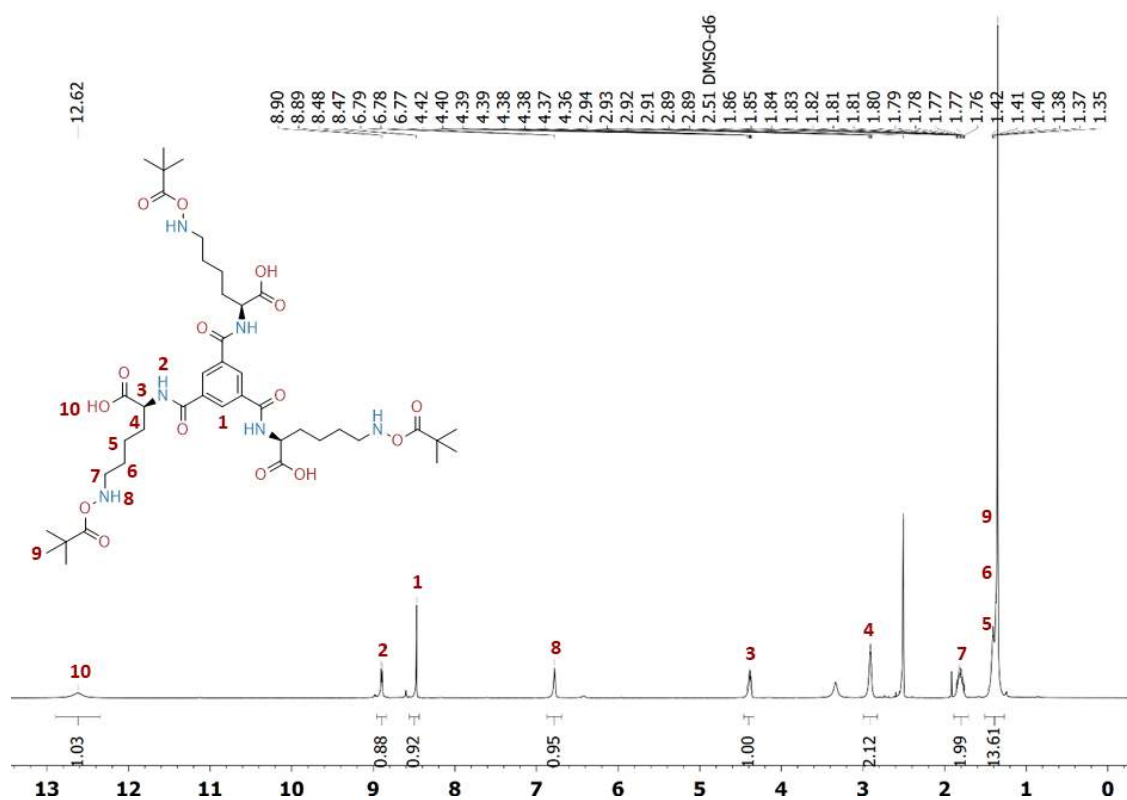


Rys. 110. Widmo ^1H NMR (600 MHz DMSO-d_6) związku **8**.

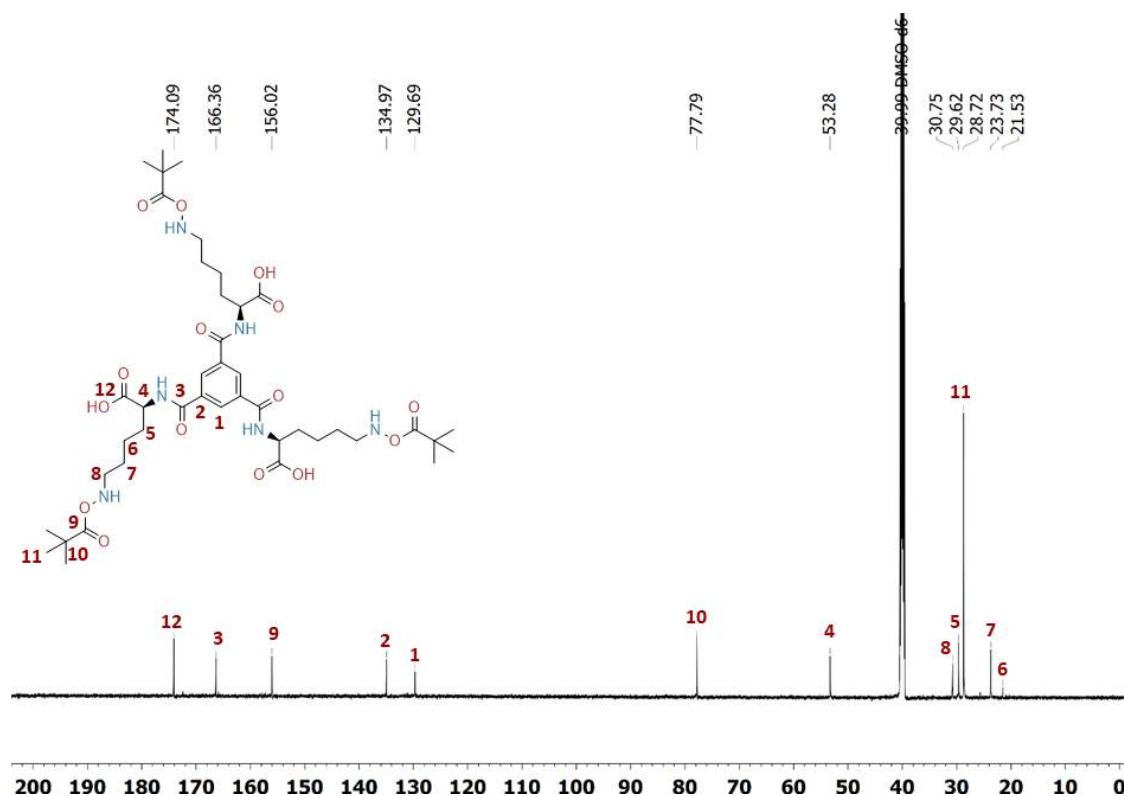


Rys. 111. Widmo ^{13}C NMR (151 MHz DMSO-d_6) związku **8**.

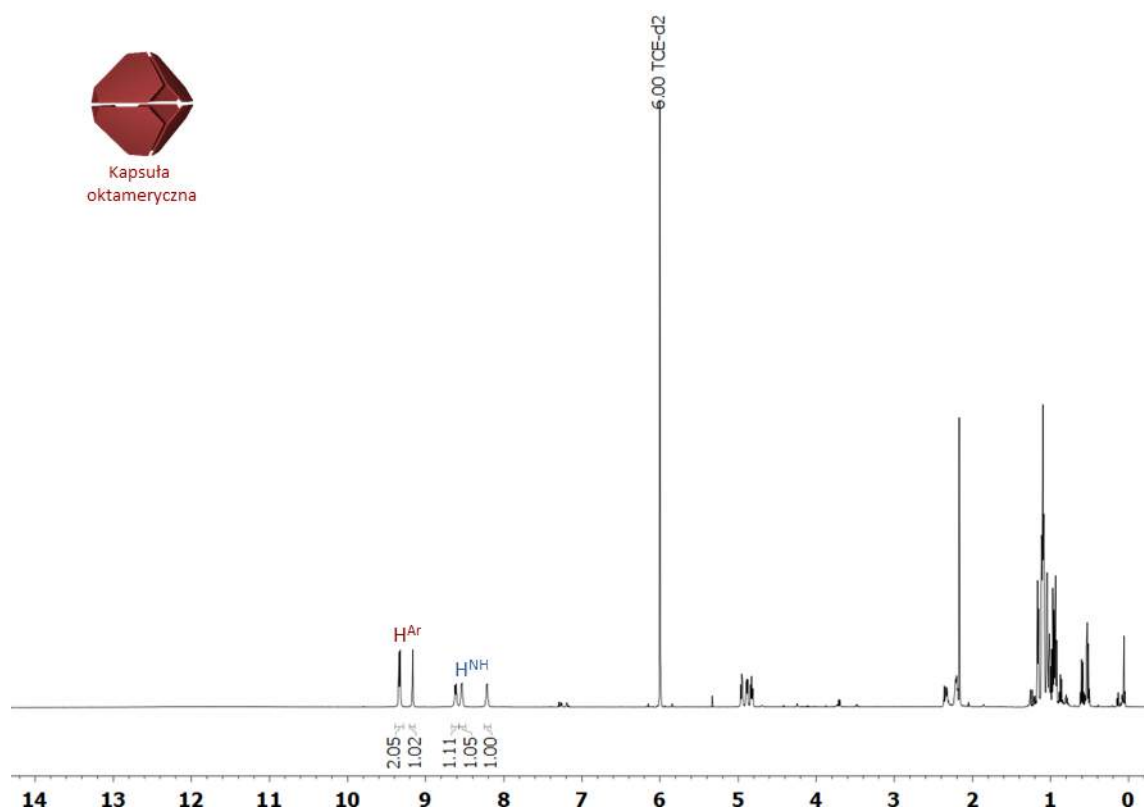
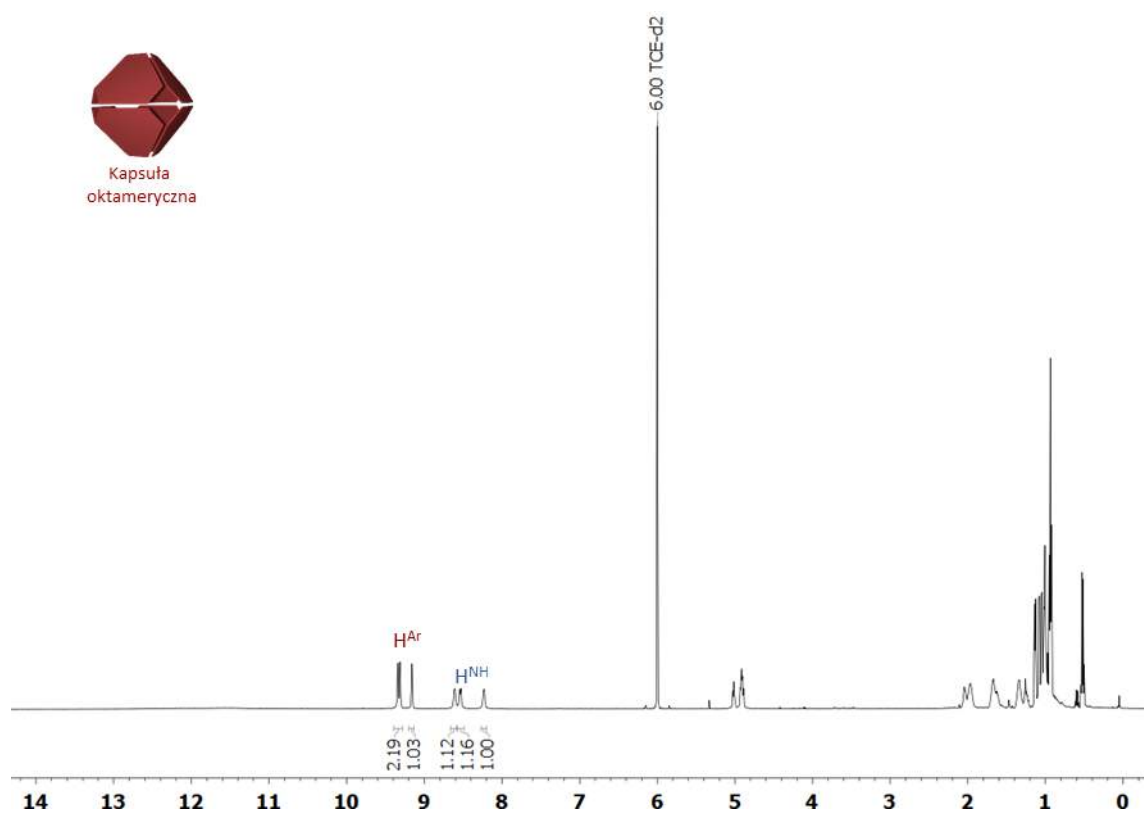
Rys. 112. ¹H NMR (600 MHz DMSO-d₆) związku **9**.Rys. 113. ¹³C NMR (151 MHz DMSO-d₆) związku **9**.

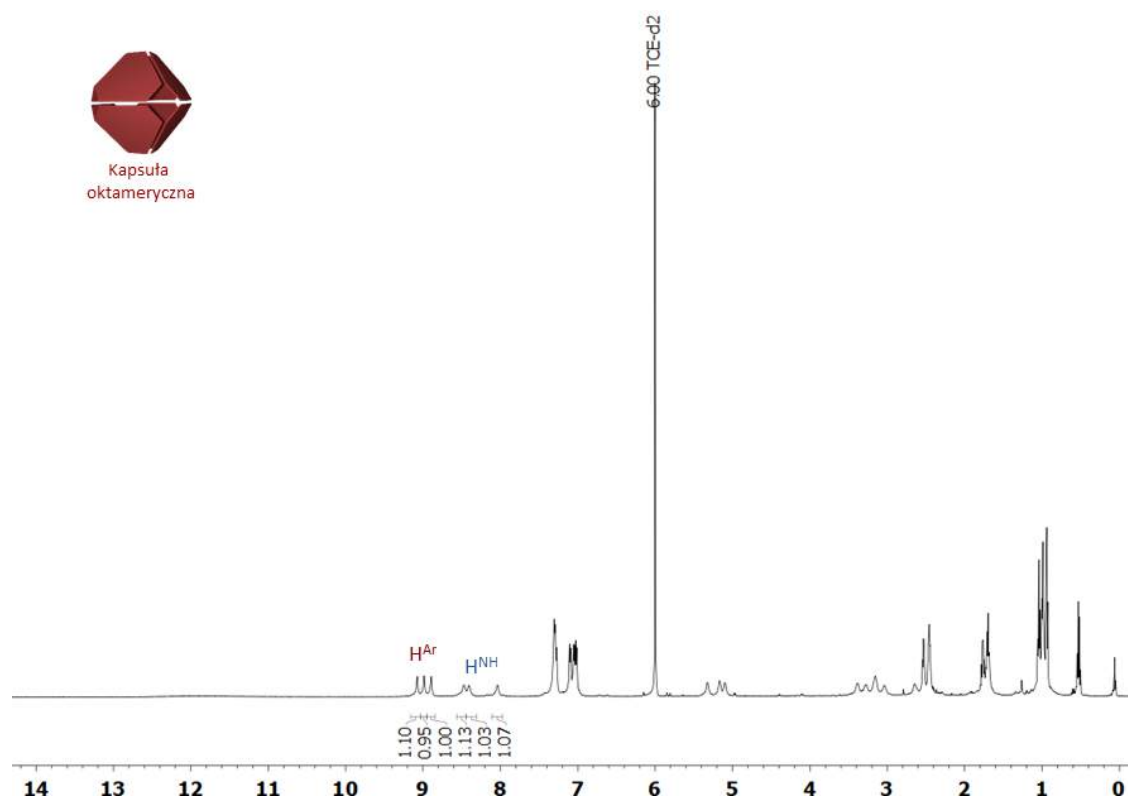


Rys. 114. Widmo ^1H NMR (600 MHz DMSO- d_6) związku **11**.

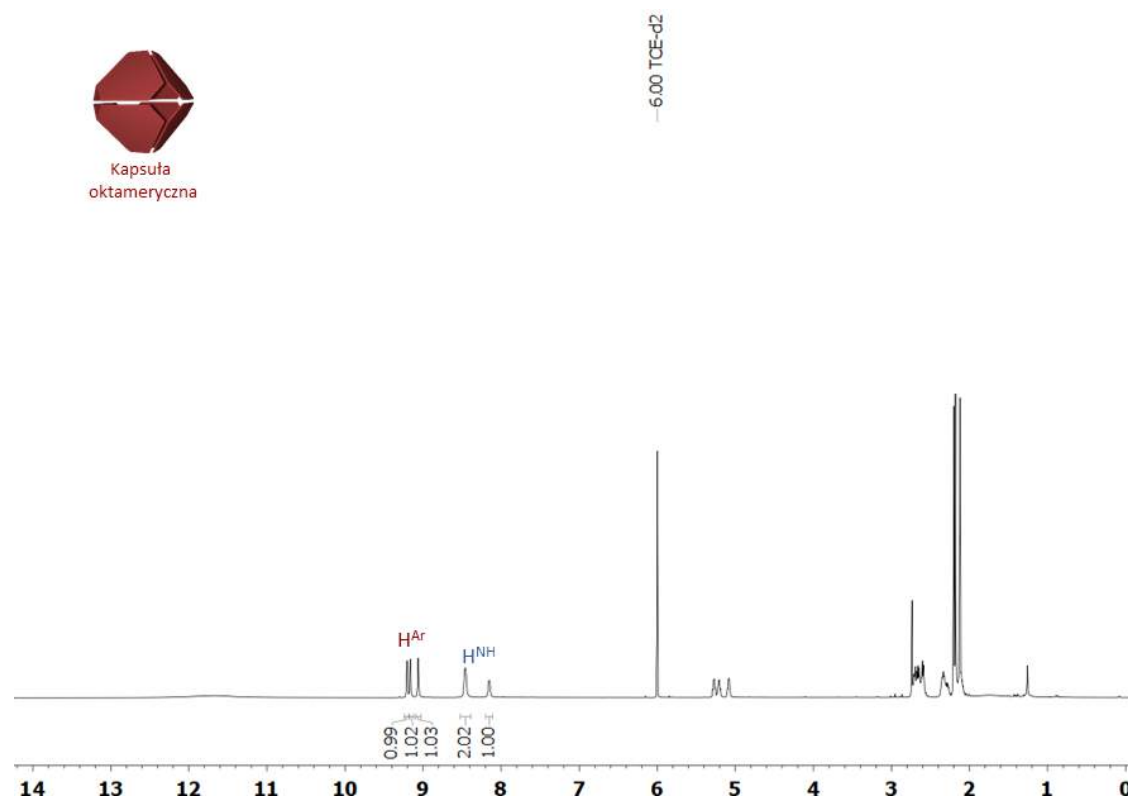


Rys. 115. Widmo ^{13}C NMR (151 MHz DMSO- d_6) związku **11**.

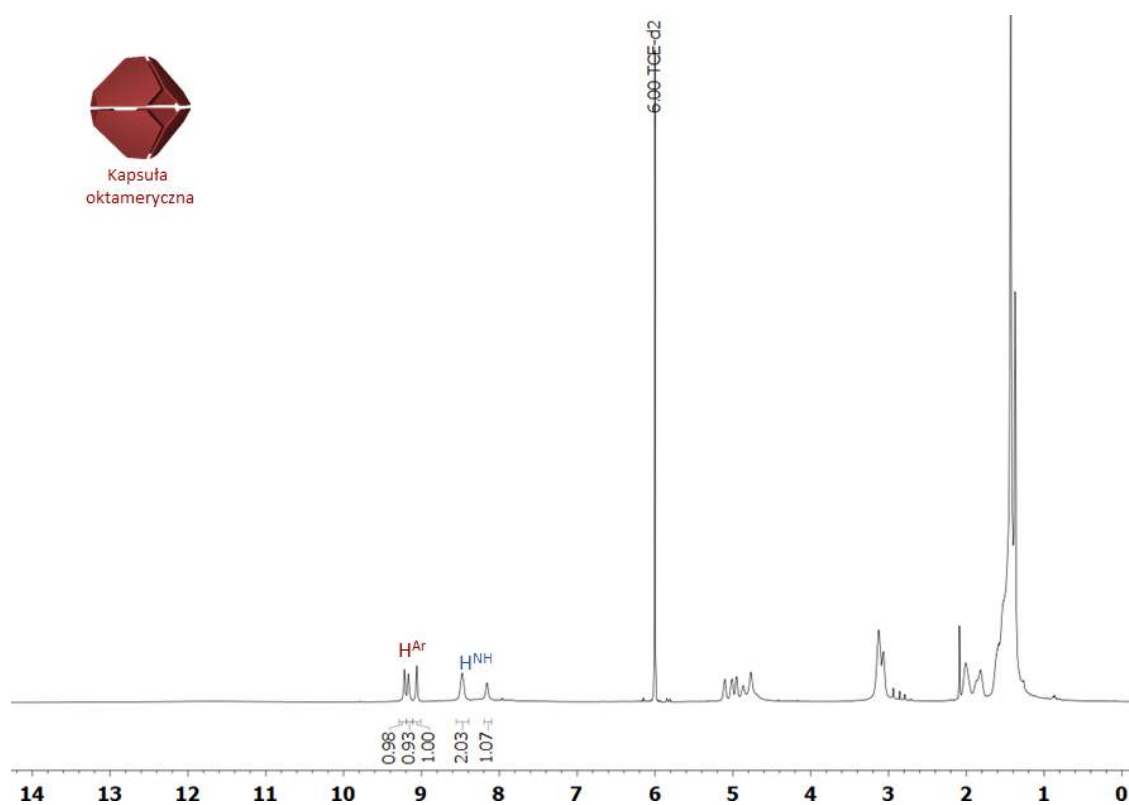
Rys. 116. Widmo ^1H NMR (600 MHz TCE- d_2) związku **5**.Rys. 117. Widmo ^1H NMR (600 MHz TCE- d_2) związku **6**.



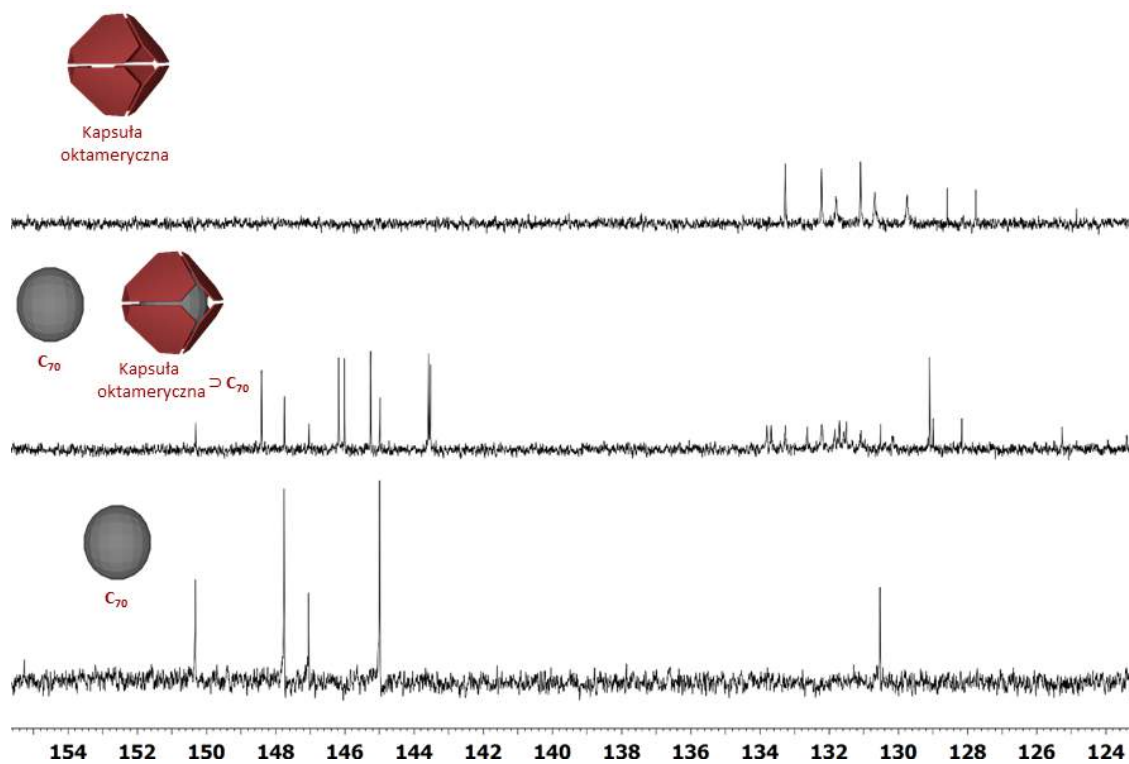
Rys. 118. Widmo ^1H NMR (600 MHz TCE-d₂) związku **8**.



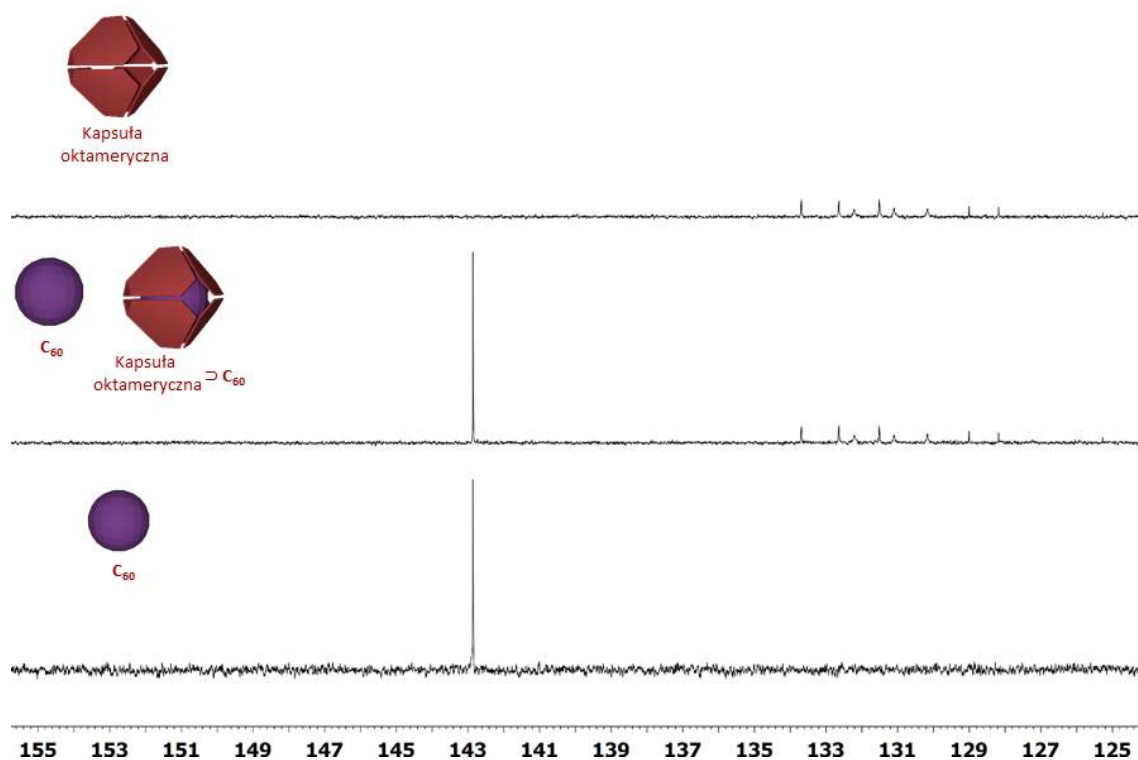
Rys. 119. Widmo ^1H NMR (600 MHz TCE-d₂) związku **9**.



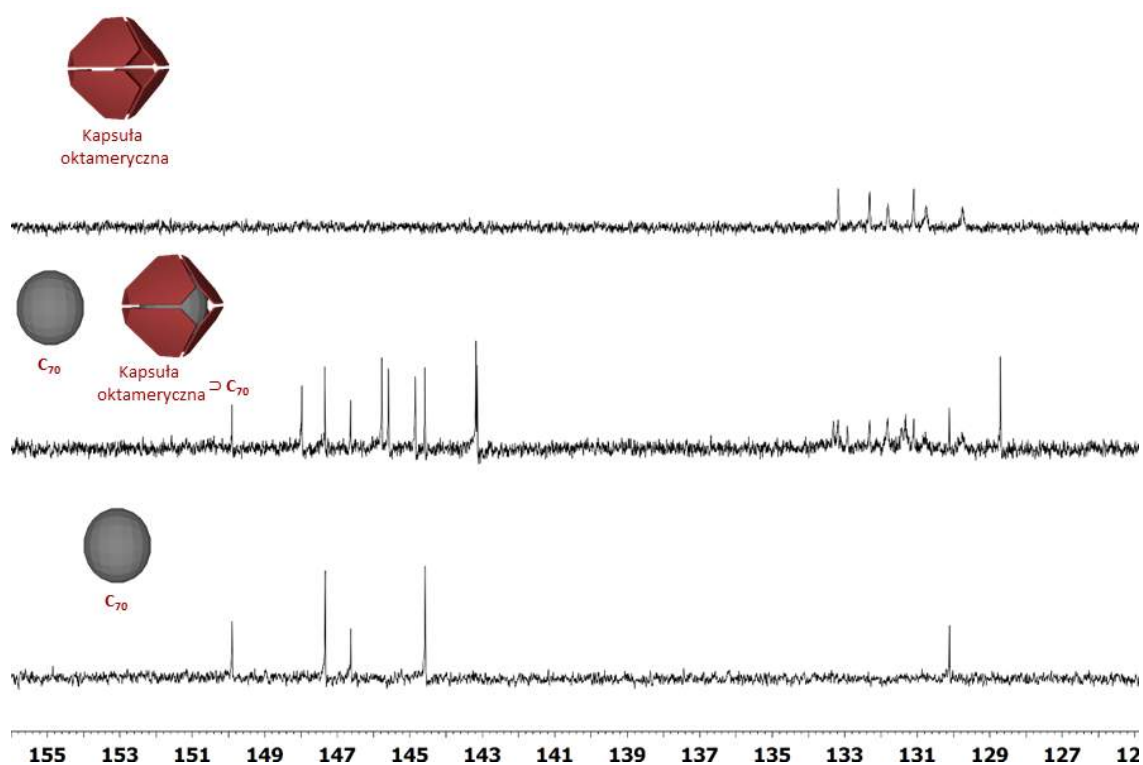
Rys. 120. Widmo ^1H NMR (600 MHz TCE-d₂) związku **11**.



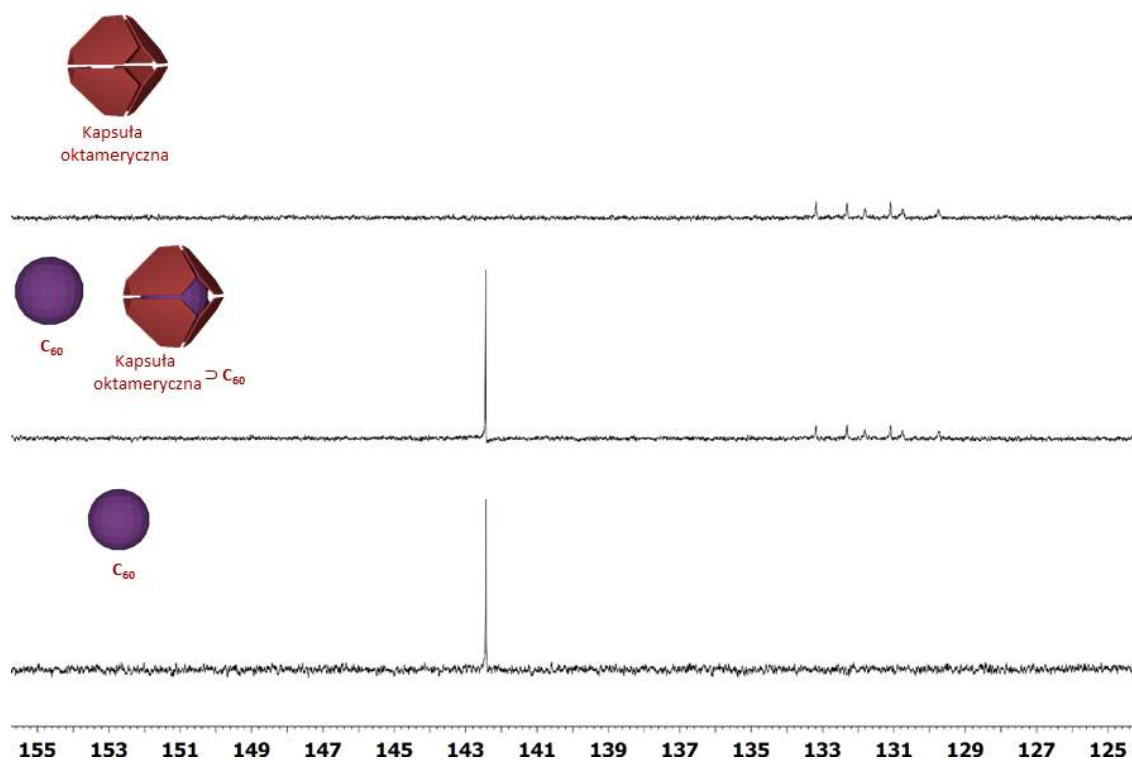
Rys. 121. Nałożone widma ^{13}C NMR (150 MHz TCE-d₂) **5**, **5** z fulerenem C₇₀ oraz fulerenu C₇₀.



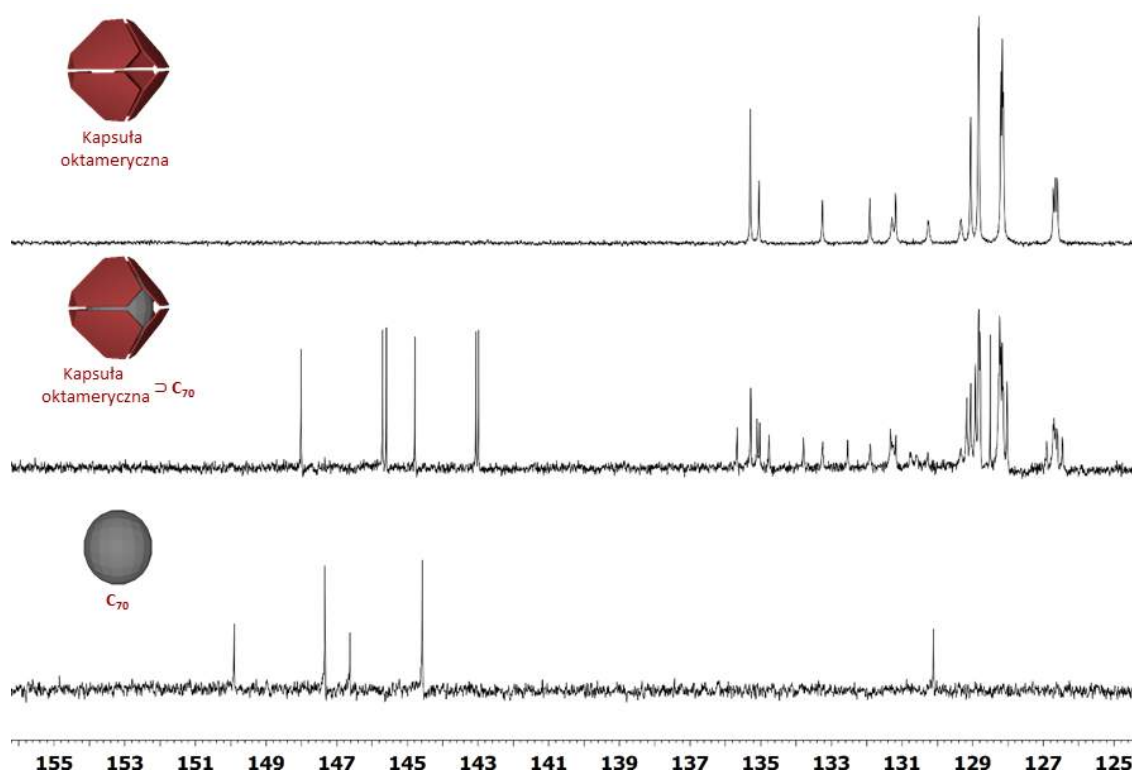
Rys. 122. Nałożone widma ^{13}C NMR (150 MHz TCE- d_2) **5, 5** z fulerenem C_{60} oraz fulerenu C_{60} .



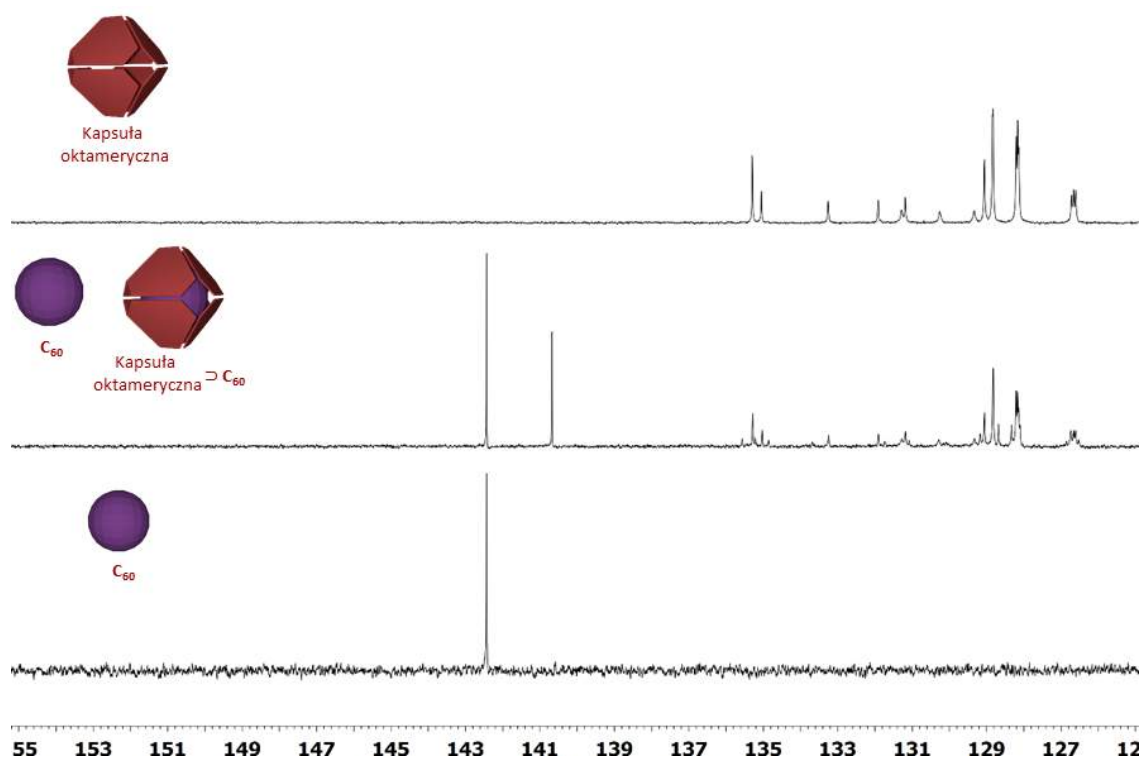
Rys. 123. Nałożone widma ^{13}C NMR (150 MHz TCE- d_2) **6, 6** z fulerenem C_{70} oraz fulerenu C_{70} .



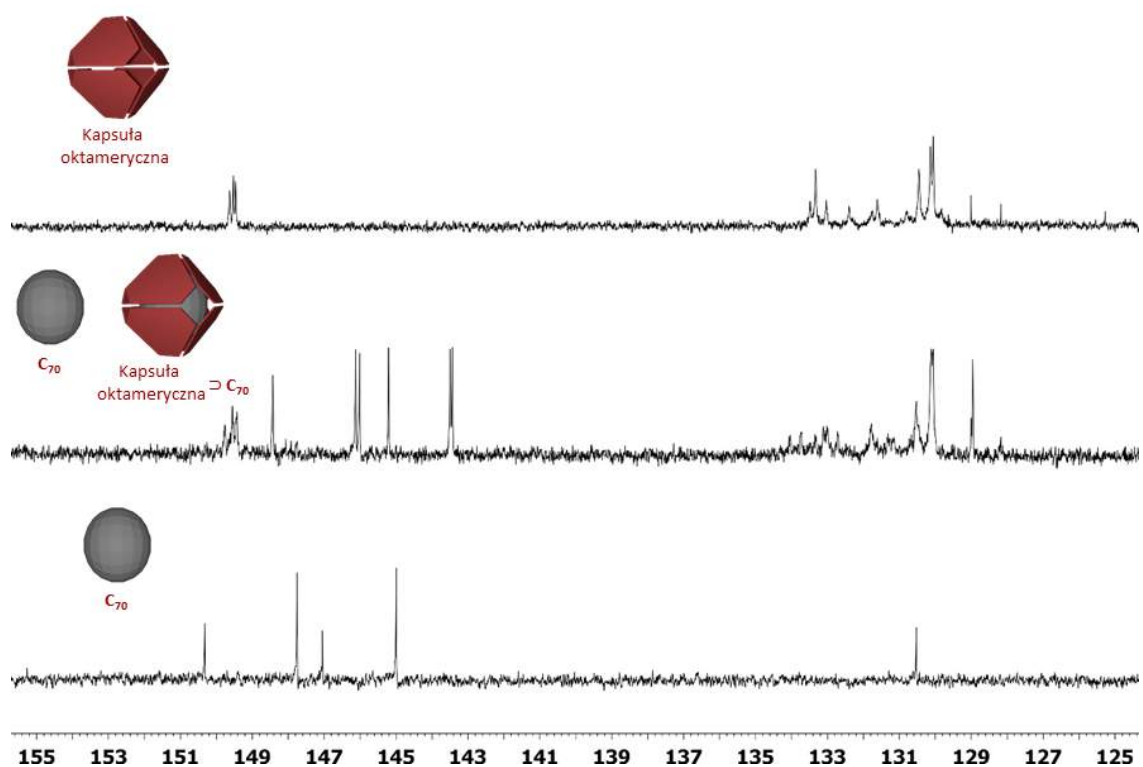
Rys. 124. Nalożone widma ^{13}C NMR (150 MHz TCE- d_2) **6**, **6** z fulerenem C_{60} oraz fulerenu C_{60} .



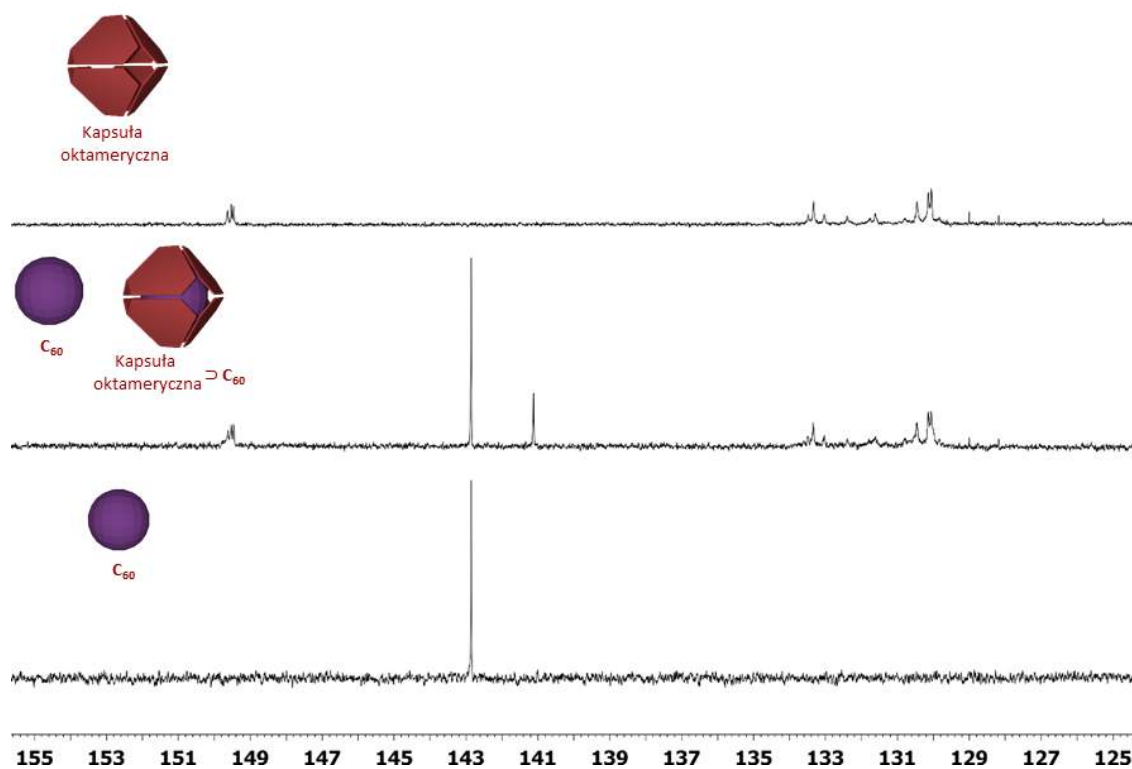
Rys. 125. Nalożone widma ^{13}C NMR (150 MHz TCE- d_2) **7**, **7** z fulerenem C_{70} oraz fulerenu C_{70} .



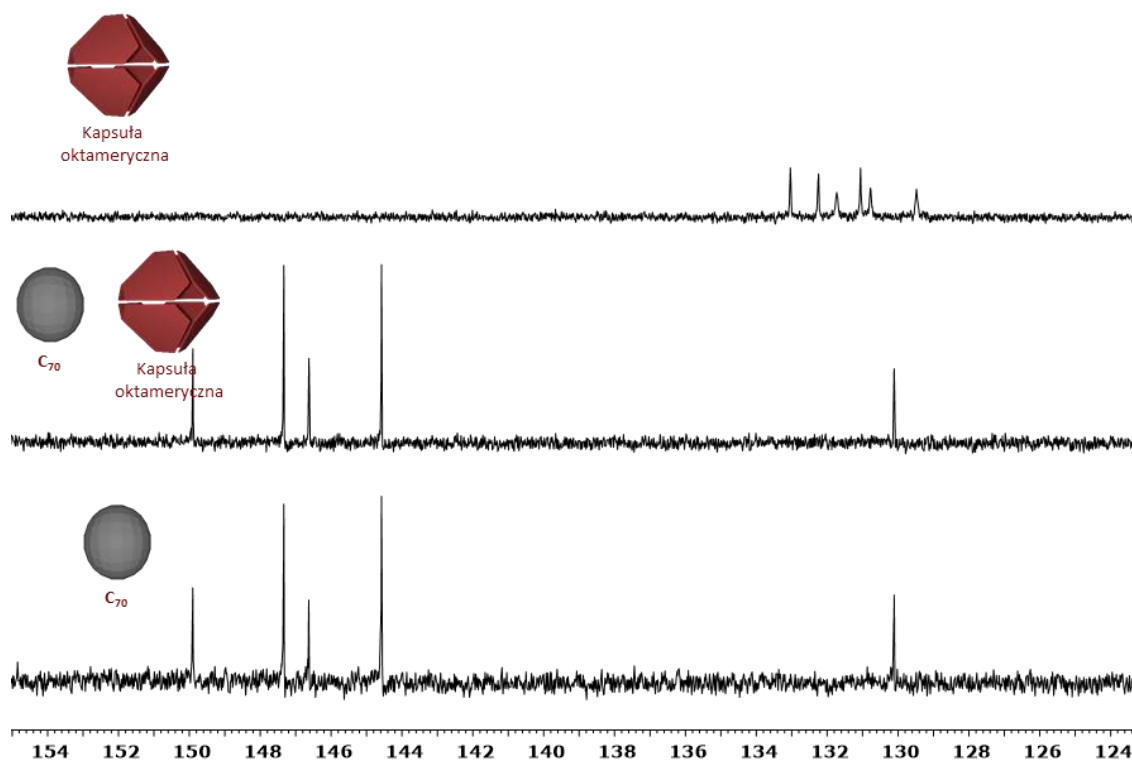
Rys. 126. Nałożone widma ^{13}C NMR (150 MHz TCE- d_2) **7, 7** z fulerenem C_{60} oraz fulerenu C_{60} .



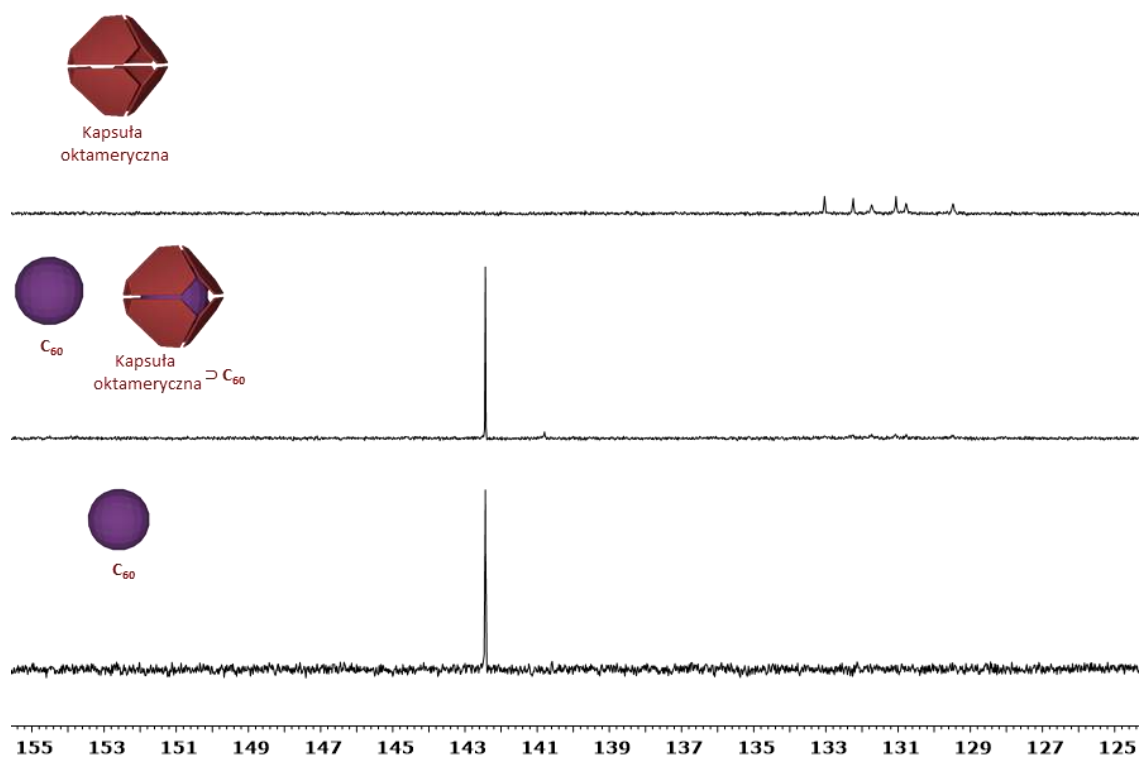
Rys. 127. Nałożone widma ^{13}C NMR (150 MHz TCE- d_2) **8, 8** z fulerenem C_{70} oraz fulerenu C_{70} .



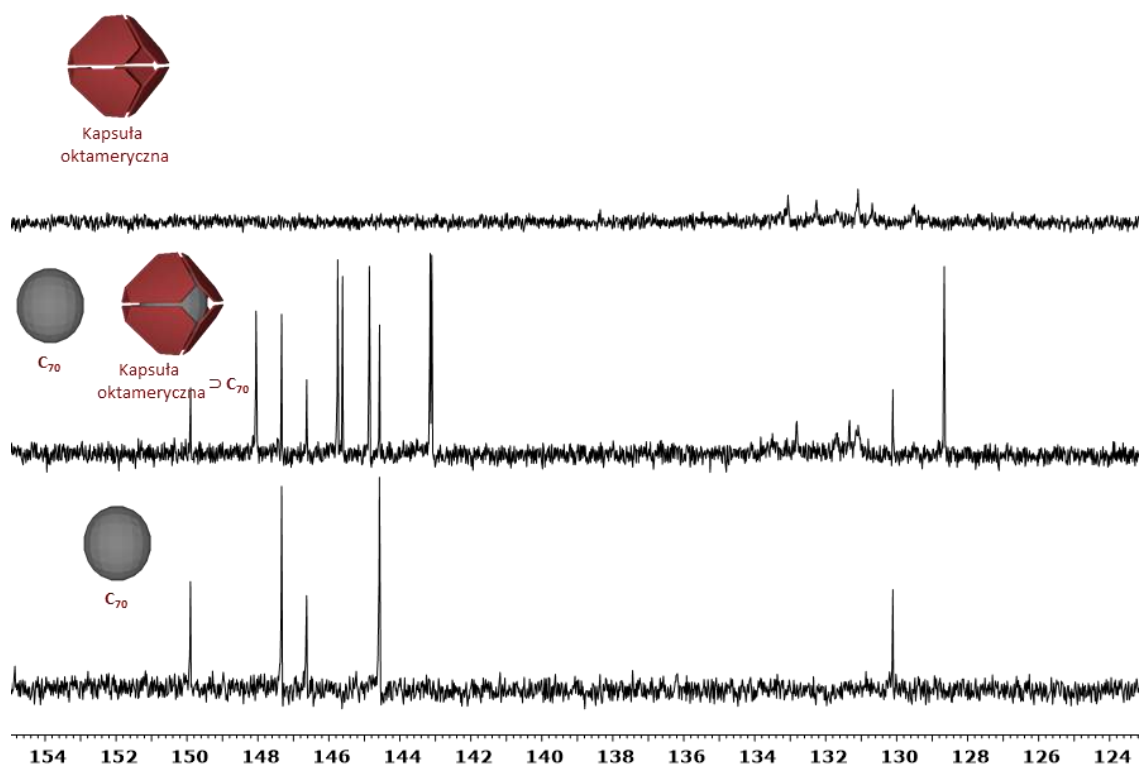
Rys. 128. Nalożone widma ^{13}C NMR (150 MHz TCE- d_2) **8**, **8** z fulerenem C_{60} oraz fulerenu C_{60} .



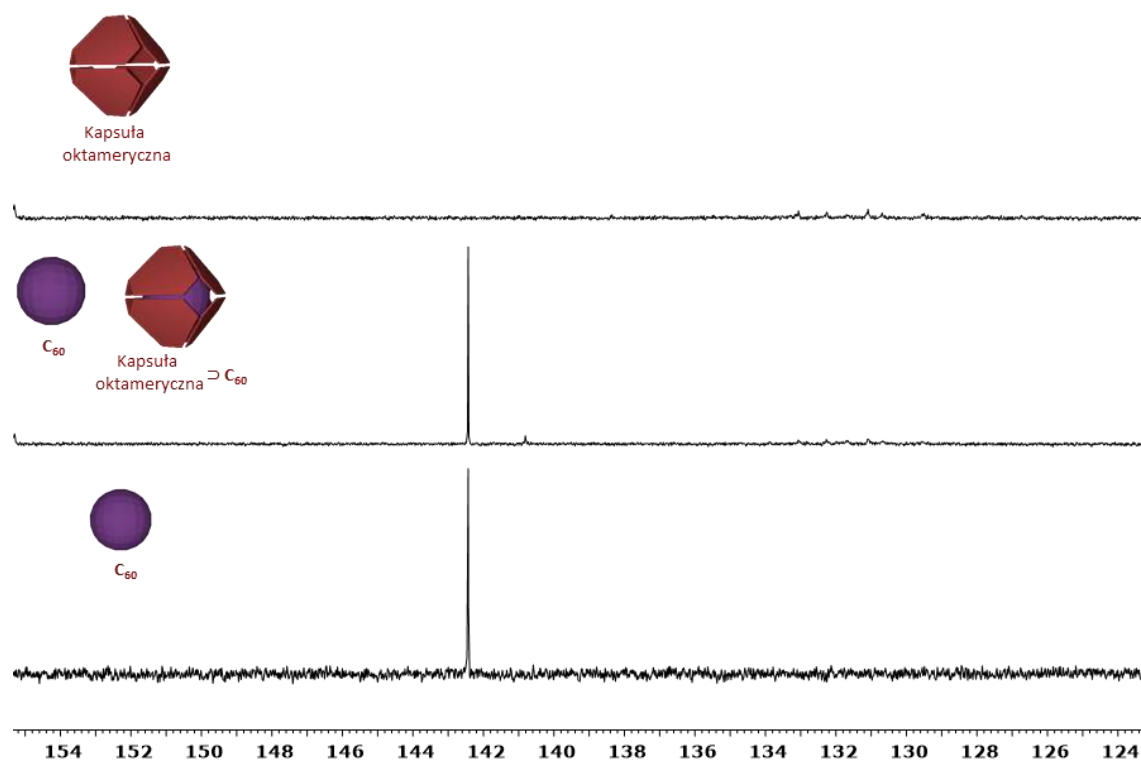
Rys. 129. Nalożone widma ^{13}C NMR (150 MHz TCE- d_2) **9**, **9** z fulerenem C_{70} oraz fulerenu C_{70} .



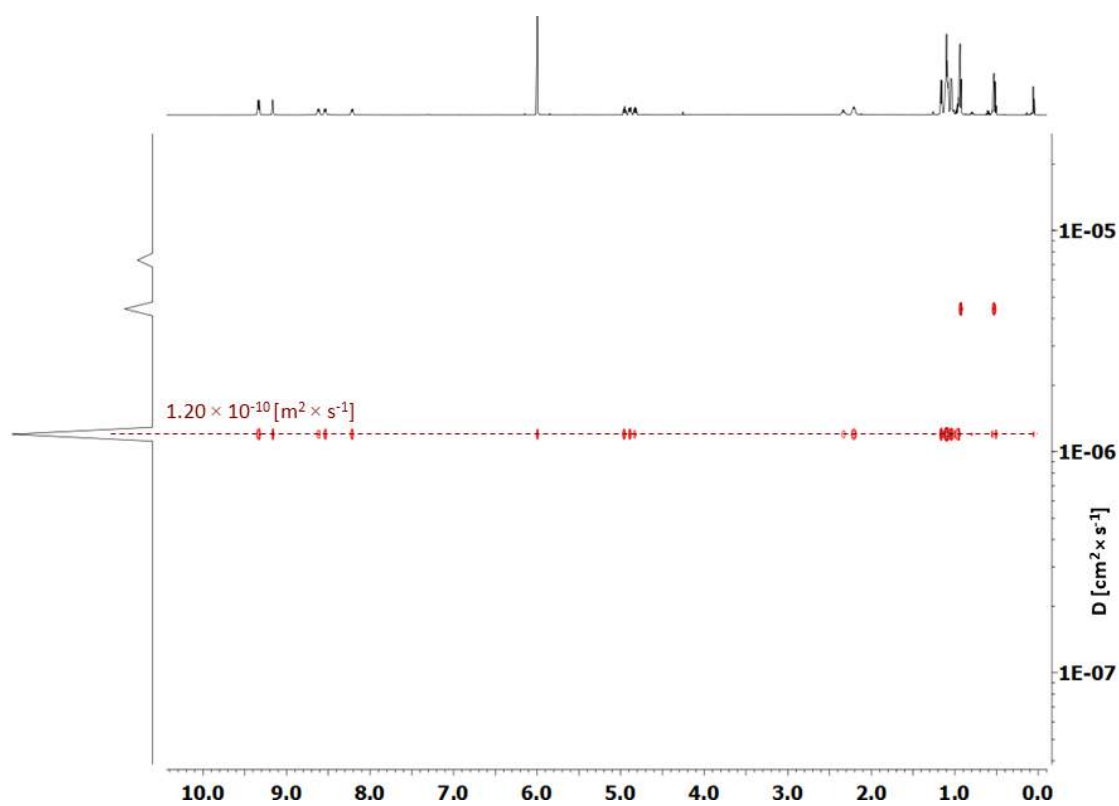
Rys. 130. Nałożone widma ^{13}C NMR (150 MHz TCE- d_2) **9, 9** z fulerenem C_{60} oraz fulerenu C_{60} .



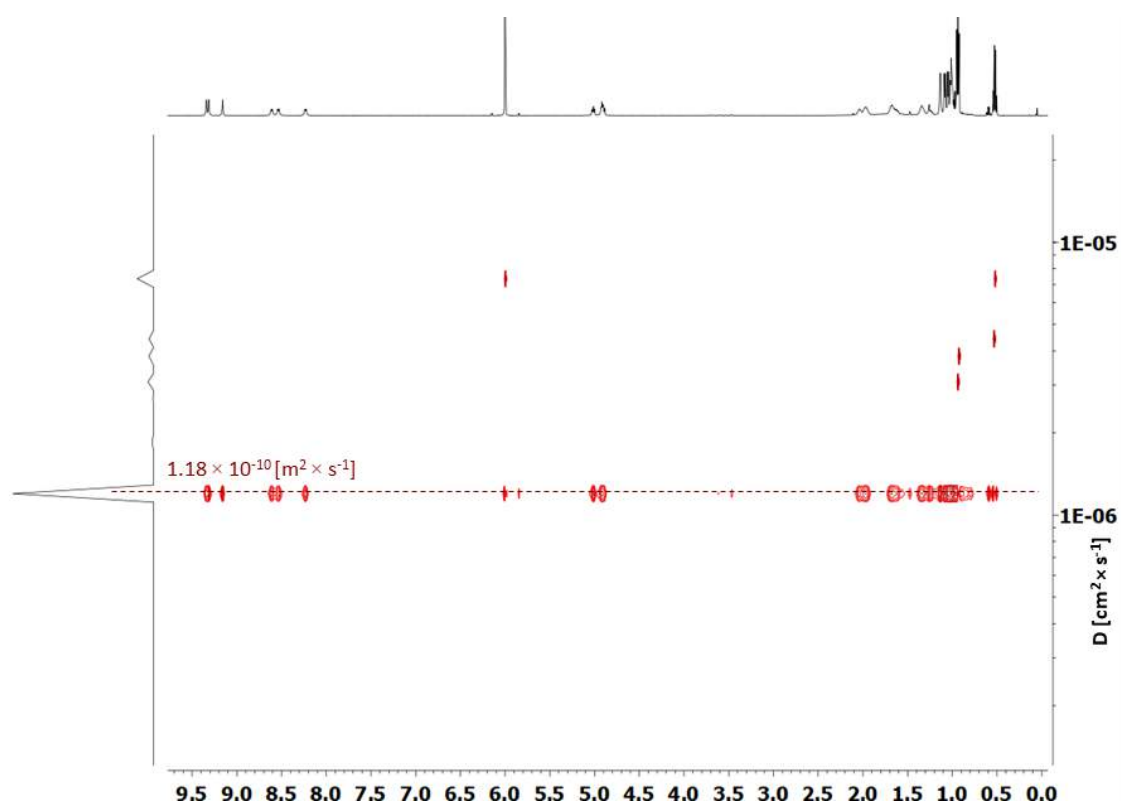
Rys. 131. Nałożone widma ^{13}C NMR (150 MHz TCE- d_2) **11, 11** z fulerenem C_{70} oraz fulerenu C_{70} .



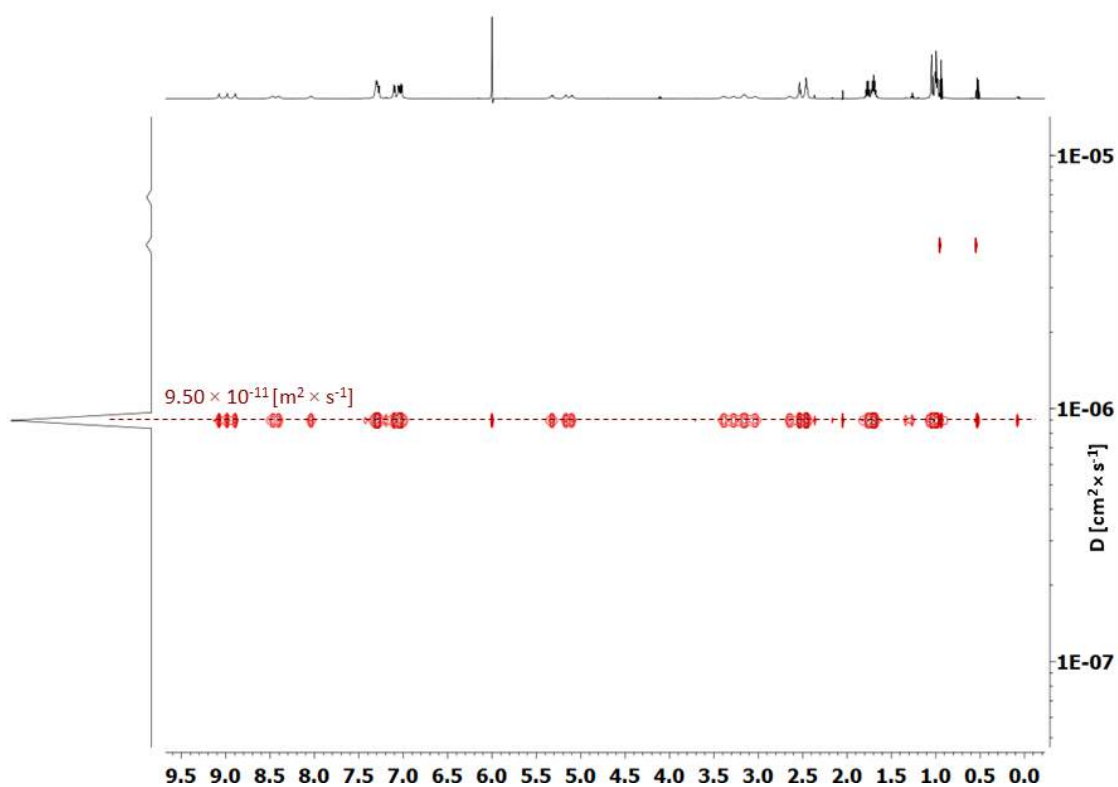
Rys. 132. Nałożone widma ^{13}C NMR (150 MHz TCE-d_2) **11**, **11** z fulerenem C_{60} oraz fulerenu C_{60} .



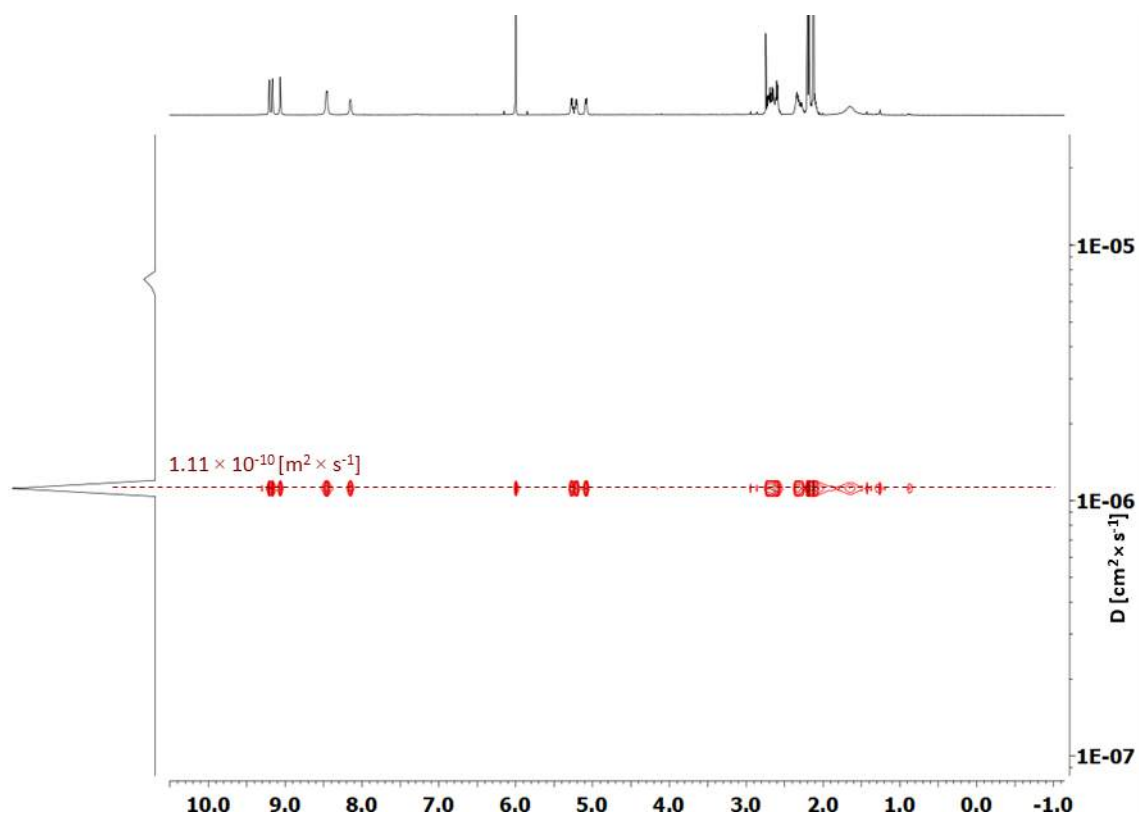
Rys. 133. Widmo DOSY NMR (600 MHz TCE-d_2) związku **5**.



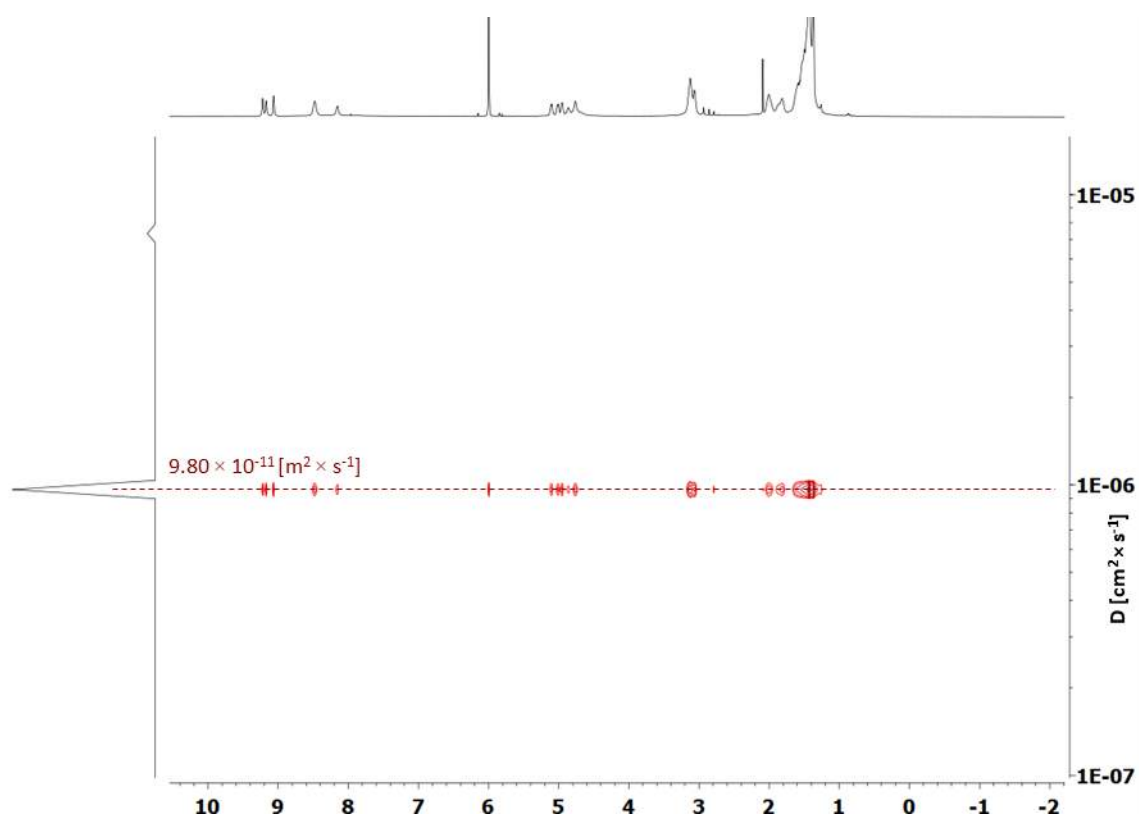
Rys. 134. Widmo DOSY NMR (600 MHz TCE- d_2) związku **6**.



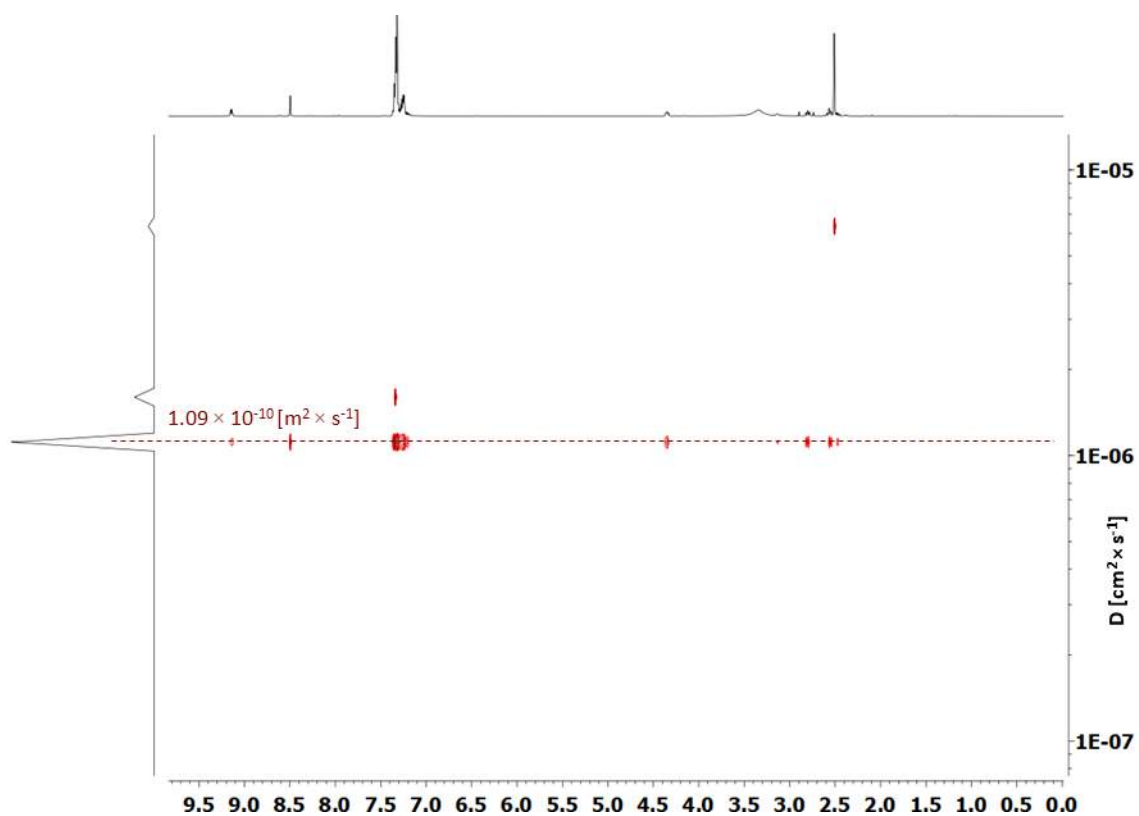
Rys. 135. Widmo DOSY NMR (600 MHz TCE- d_2) związku **8**.



Rys. 136. Widmo DOSY NMR (600 MHz TCE-d₂) związku **9**.

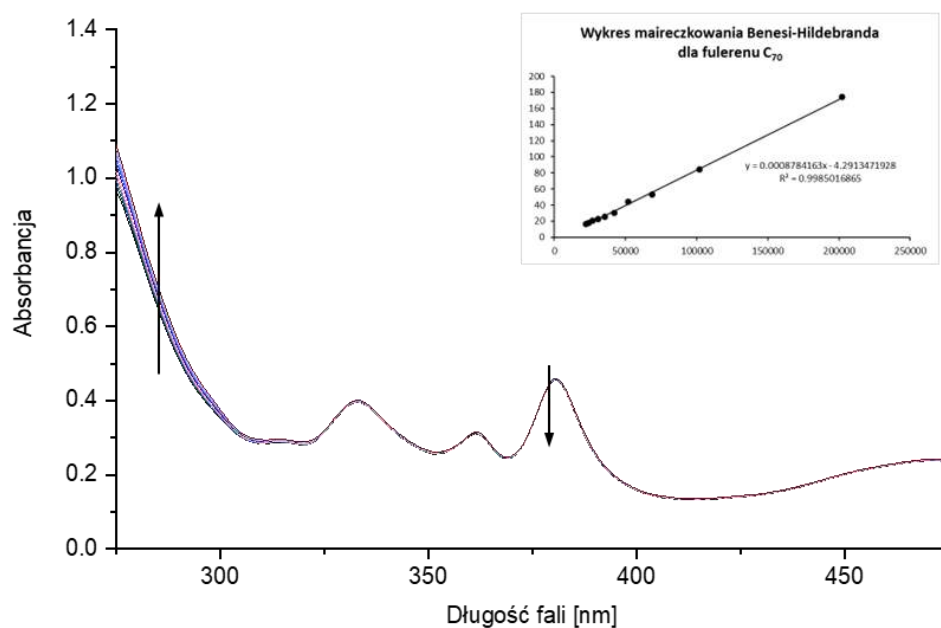


Rys. 137. Widmo DOSY NMR (600 MHz TCE-d₂) związku **11**.

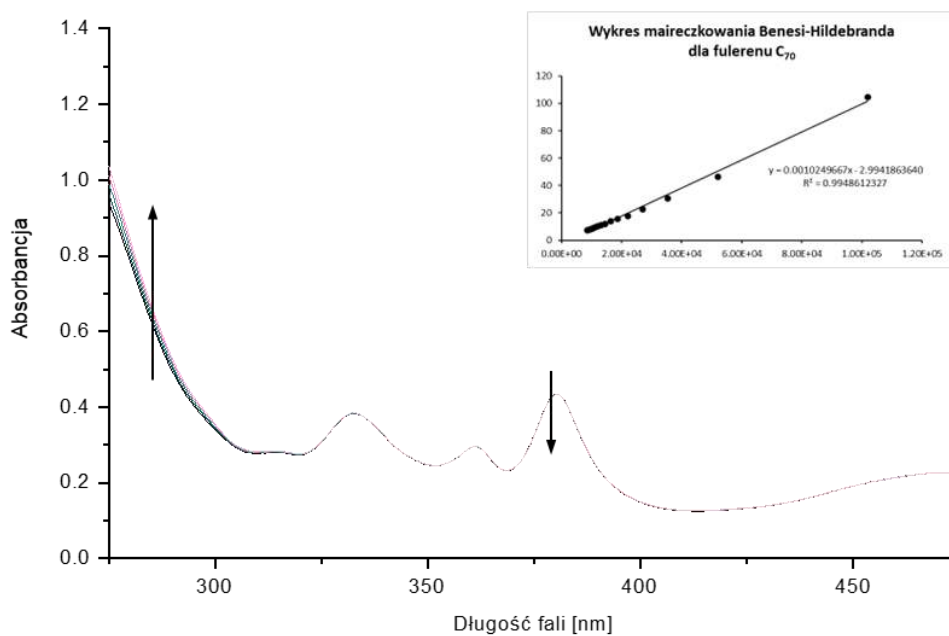


Rys. 138. Widmo DOSY NMR (600 MHz DMSO- d_6) związku **10***.

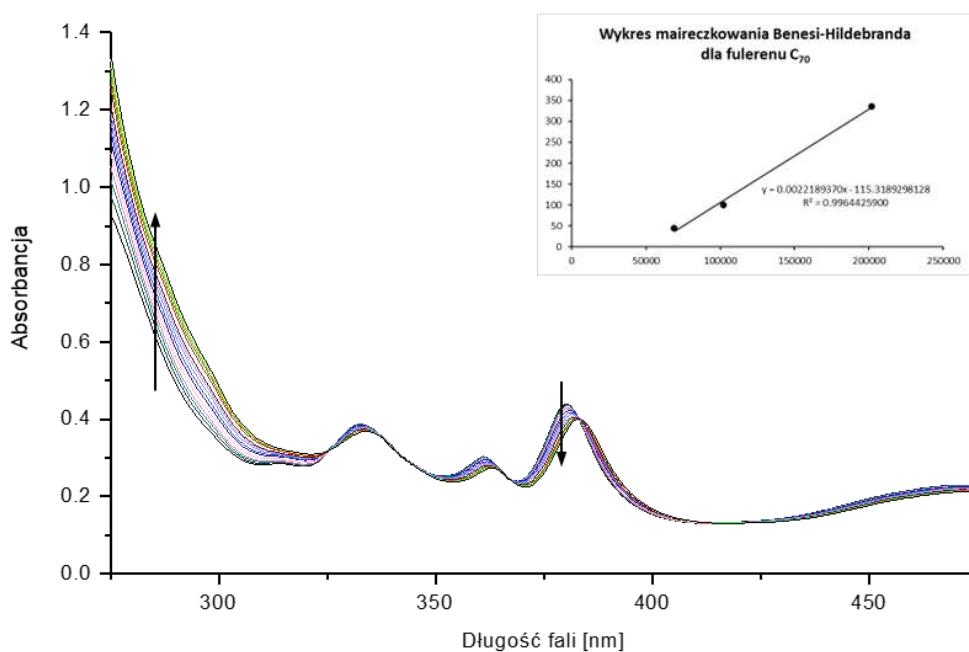
Spektroskopia UV-Vis



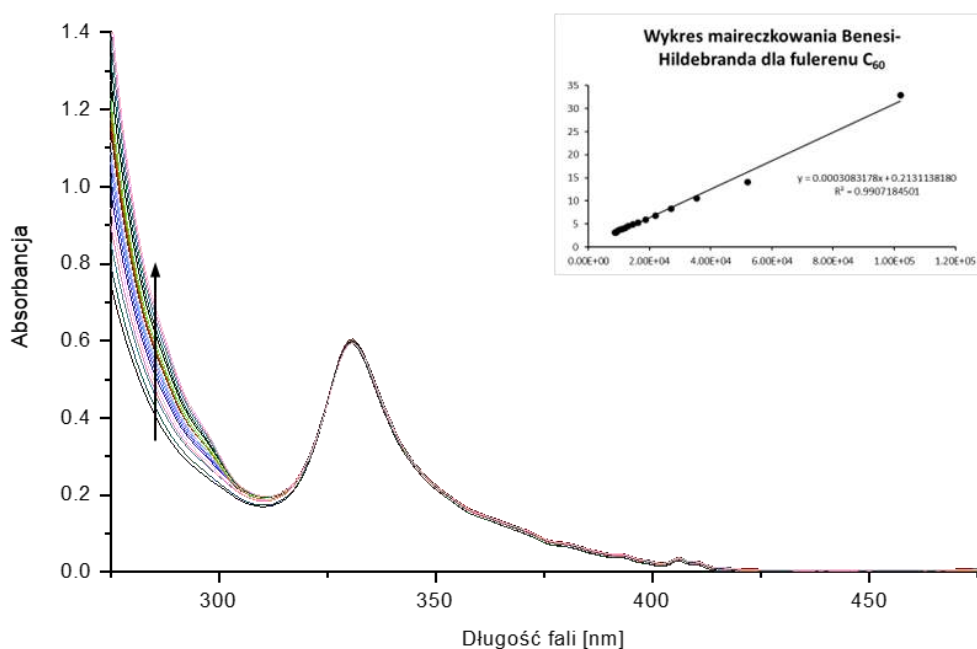
Rys. 139. Widma UV-Vis miareczkowania w TCE fulerenu C₇₀ kapsułką 5 (0-1 ekwiwalenta). Wykres Benesiego-Hildebranda z wykreśloną regresją i jej równaniem.



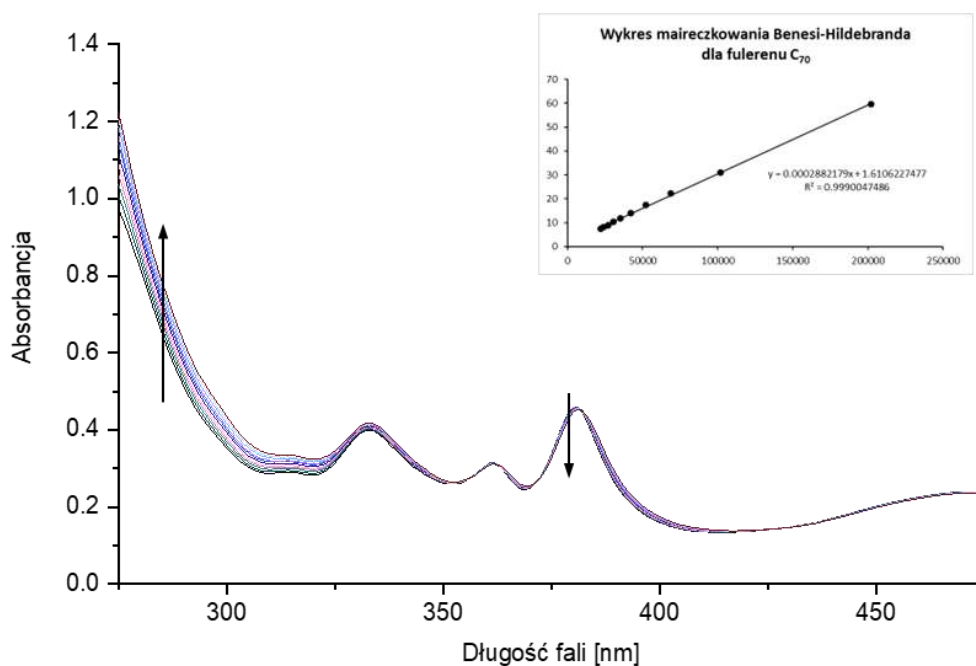
Rys. 140. Widma UV-Vis miareczkowania w TCE fulerenu C₇₀ kapsułką 6 (0-1 ekwiwalenta). Wykres Benesiego-Hildebranda z wykreśloną regresją i jej równaniem.



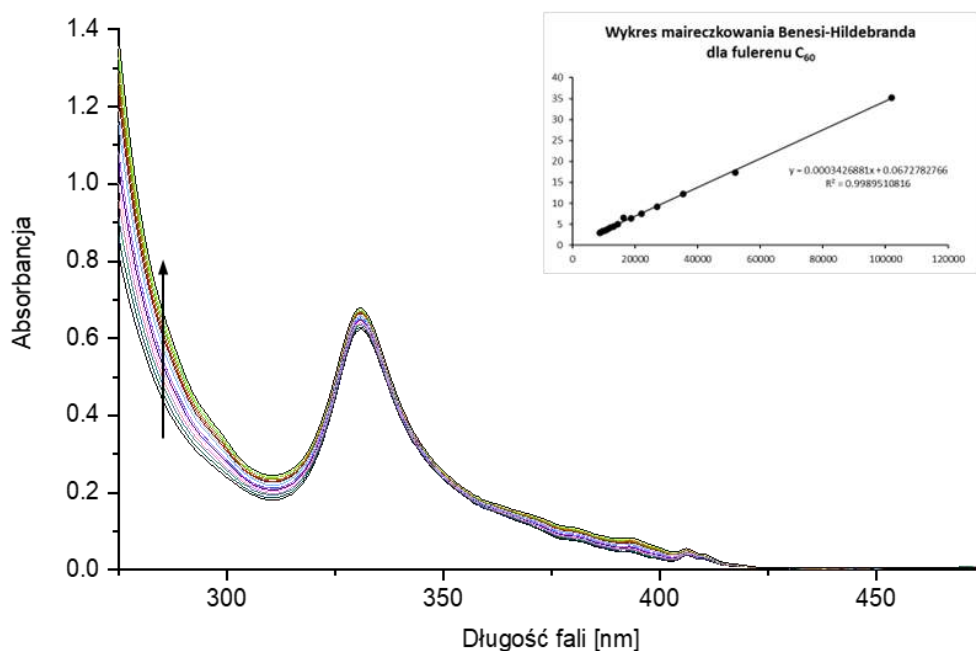
Rys. 141. Widma UV-Vis miareczkowania w TCE fulerenu C₇₀ kapsułką 7 (0-3 ekwiwalentów). Wykres Benesiego-Hildebranda z wykreśloną regresją i jej równaniem.



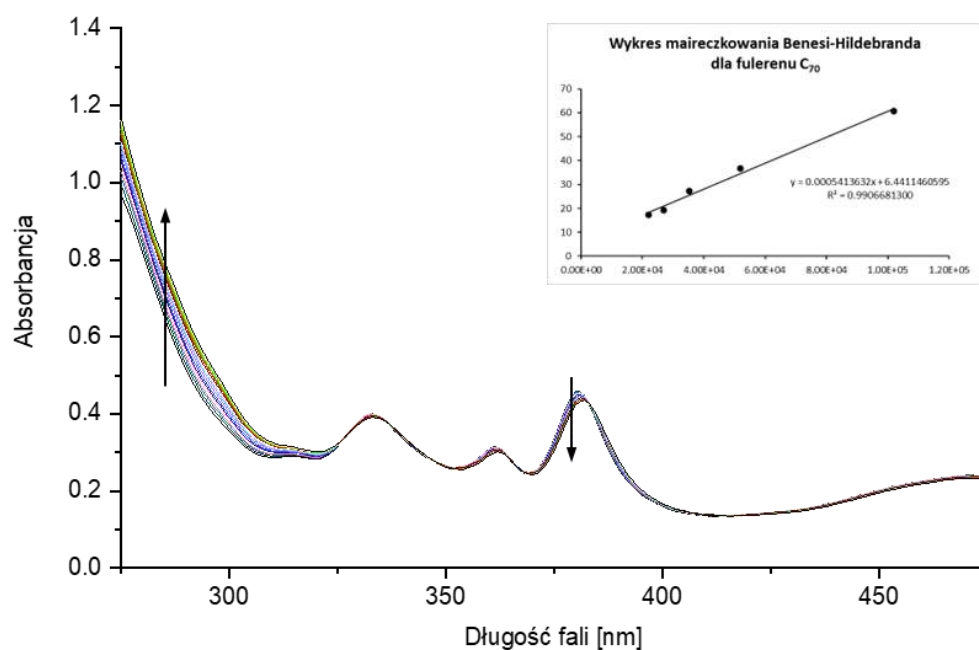
Rys. 142. Widma UV-Vis miareczkowania w TCE fulerenu C₆₀ kapsułką 7 (0-3 ekwiwalentów). Wykres Benesiego-Hildebranda z wykreśloną regresją i jej równaniem.



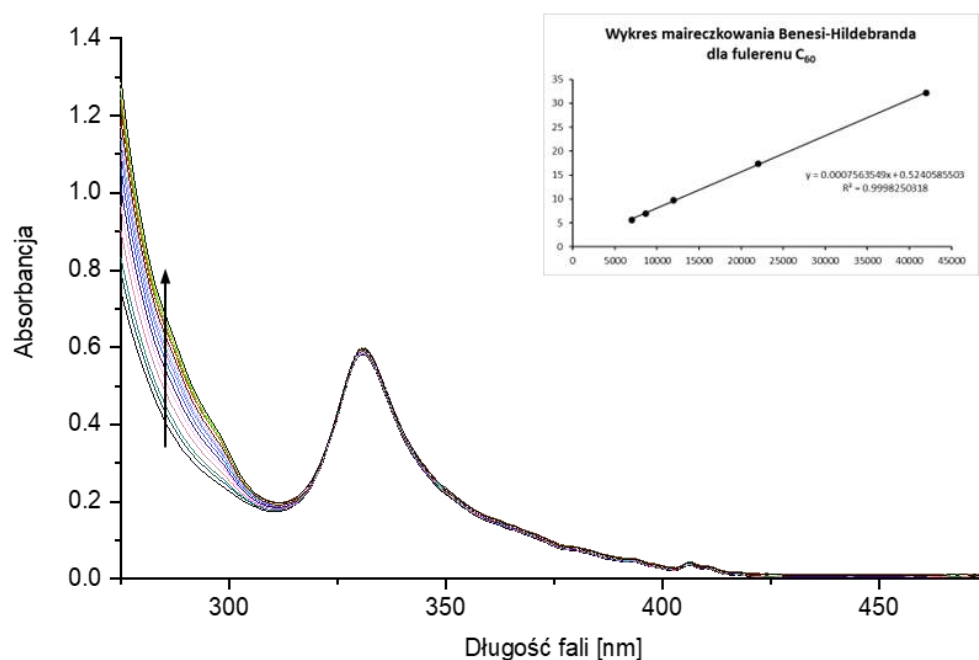
Rys. 143. Widma UV-Vis miareczkowania w TCE fulerenu C₇₀ kapsułką **8** (0-3 ekwiwalentów). Wykres Benesiego-Hildebranda z wykreśloną regresją i jej równaniem.



Rys. 144. Widma UV-Vis miareczkowania w TCE fulerenu C₆₀ kapsułką **8** (0-3 ekwiwalentów). Wykres Benesiego-Hildebranda z wykreśloną regresją i jej równaniem.



Rys. 145. Widma UV-Vis miareczkowania w TCE fulerenu C₇₀ kapsułką 11 (0-3 ekwiwalentów). Wykres Benesiego-Hildebranda z wykreśloną regresją i jej równaniem.

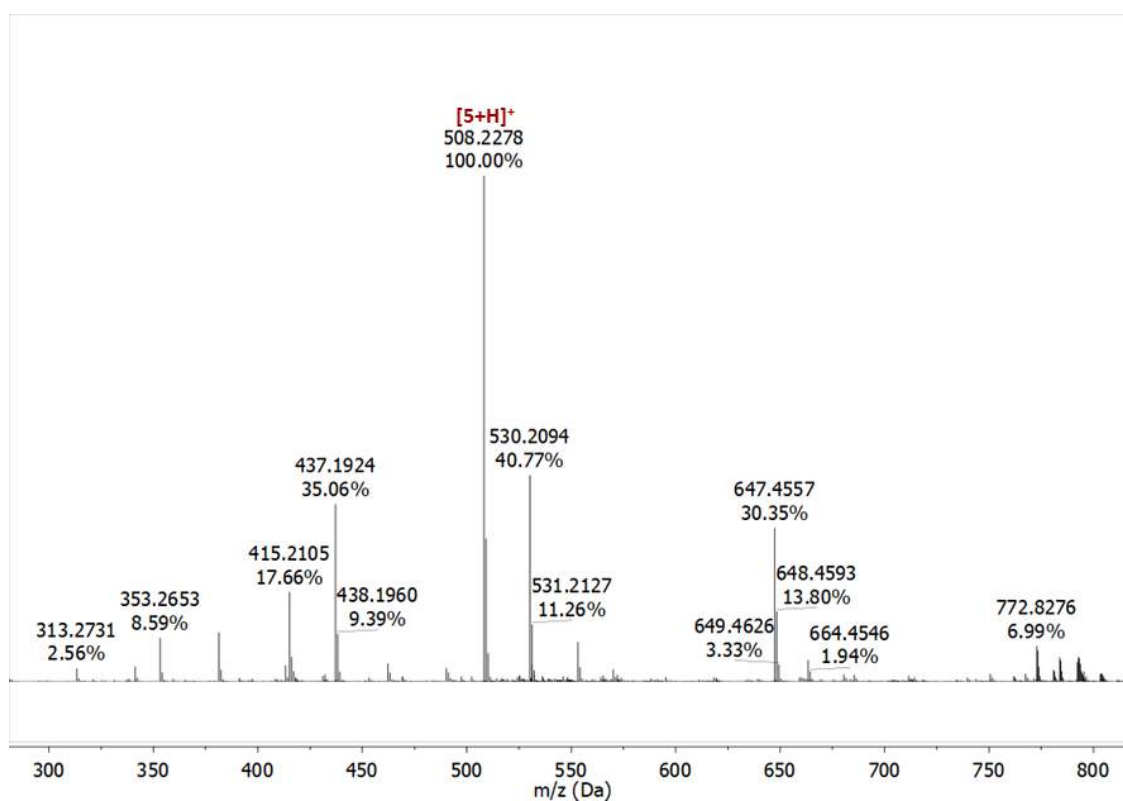


Rys. 146. Widma UV-Vis miareczkowania w TCE fulerenu C₆₀ kapsułką 7 (0-3 ekwiwalentów). Wykres Benesiego-Hildebranda z wykreśloną regresją i jej równaniem.

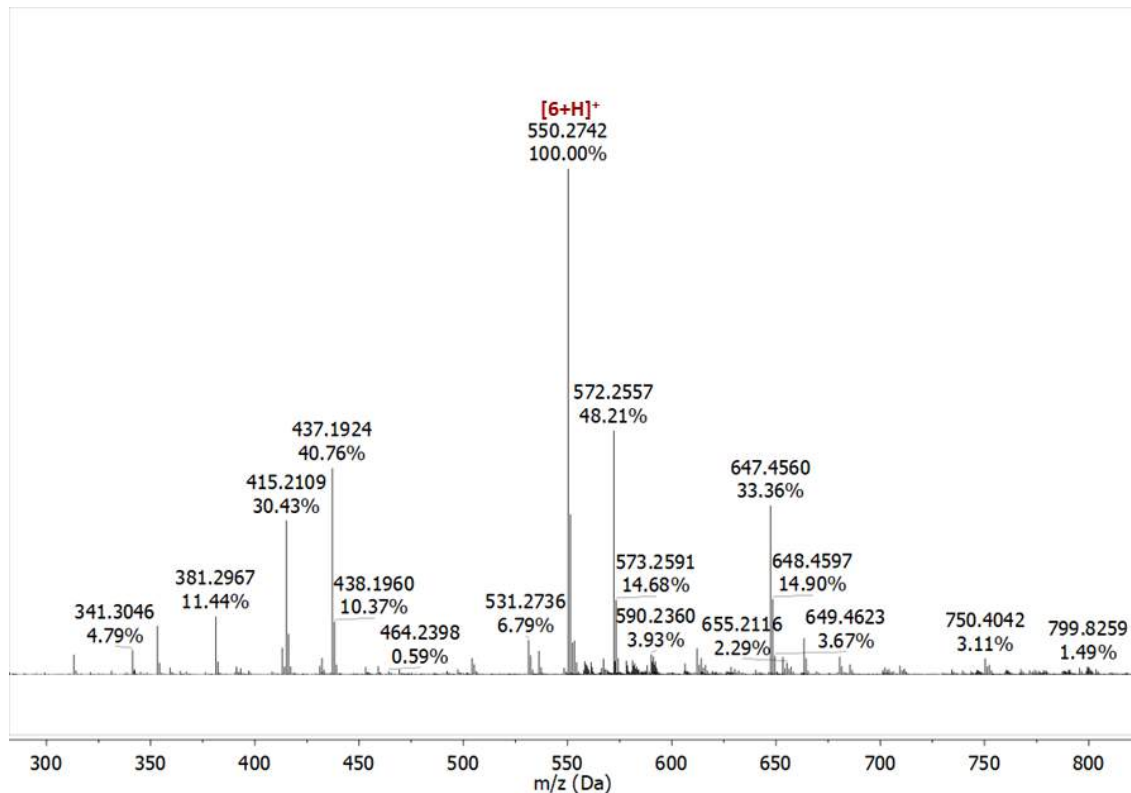
Pochodna	C ₆₀ K	C ₇₀ K
5	-	$7 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$
6	-	$5 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$
7	$7 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$	$> 3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$
8	$2 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$	$> 6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$
9	Strącenie osadu	-
10*	$7 \times 10^1 \text{ M}^{-1}$	$1 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$
11	$3 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$	$1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$

Rys. 147. Tabela przedstawiająca wyznaczenie stałej wiązania fulerenów na podstawie miareczkowań UV-Vis.

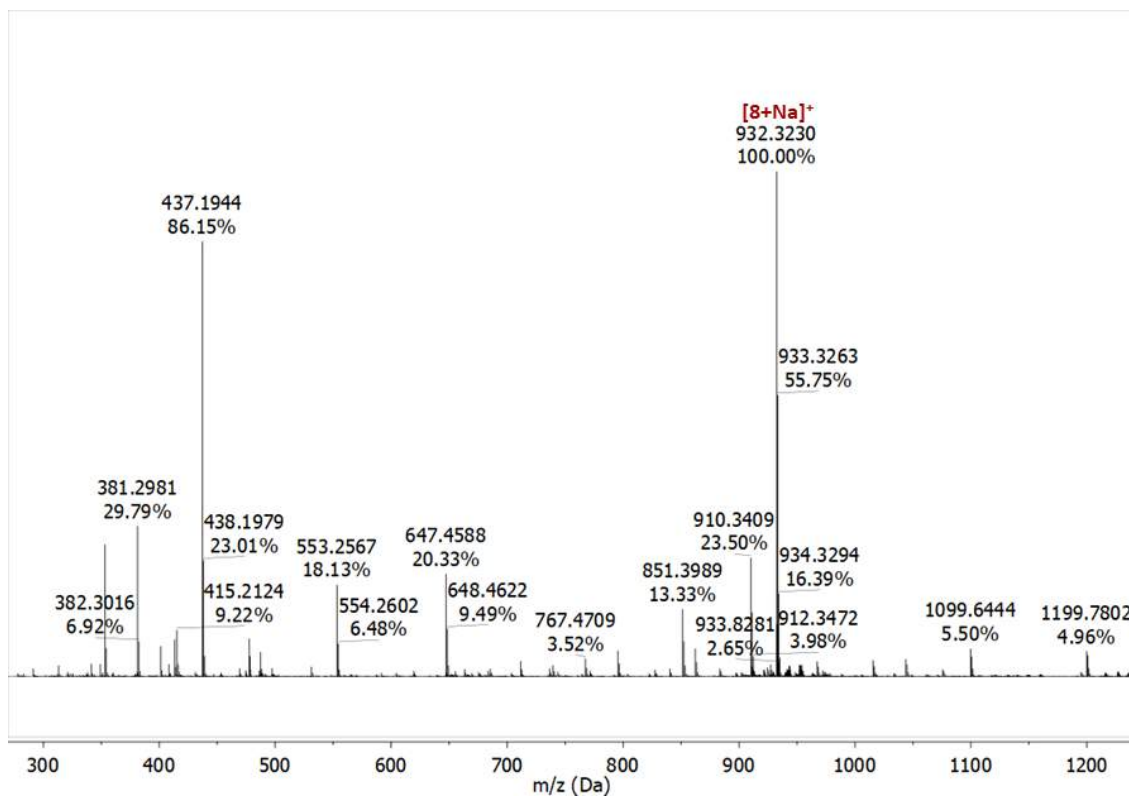
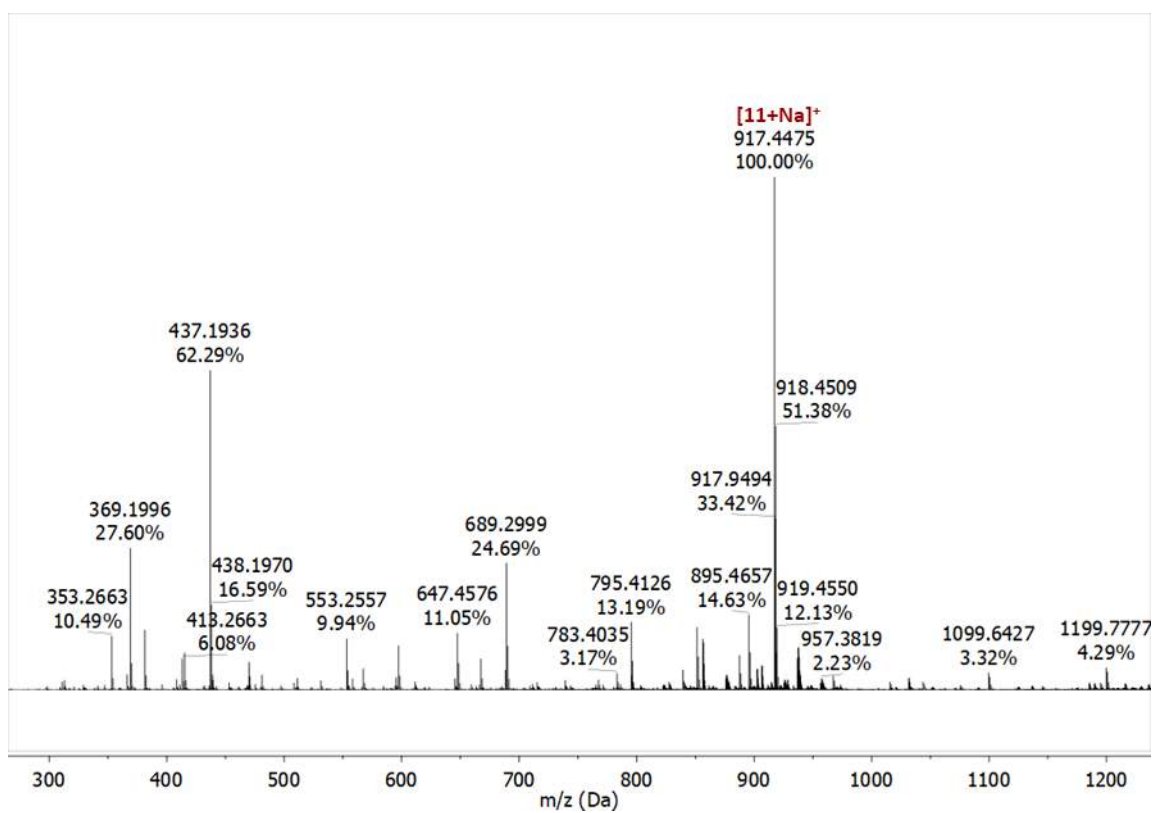
Spektrometria mas



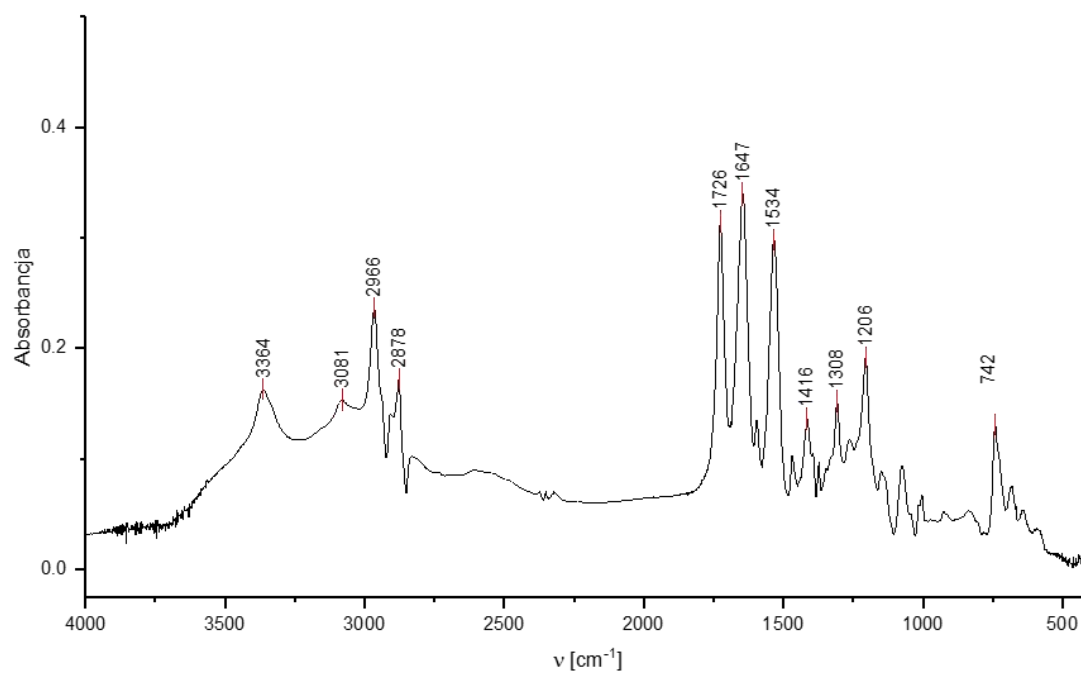
Rys. 148. Widmo ESI-MS związku 5.



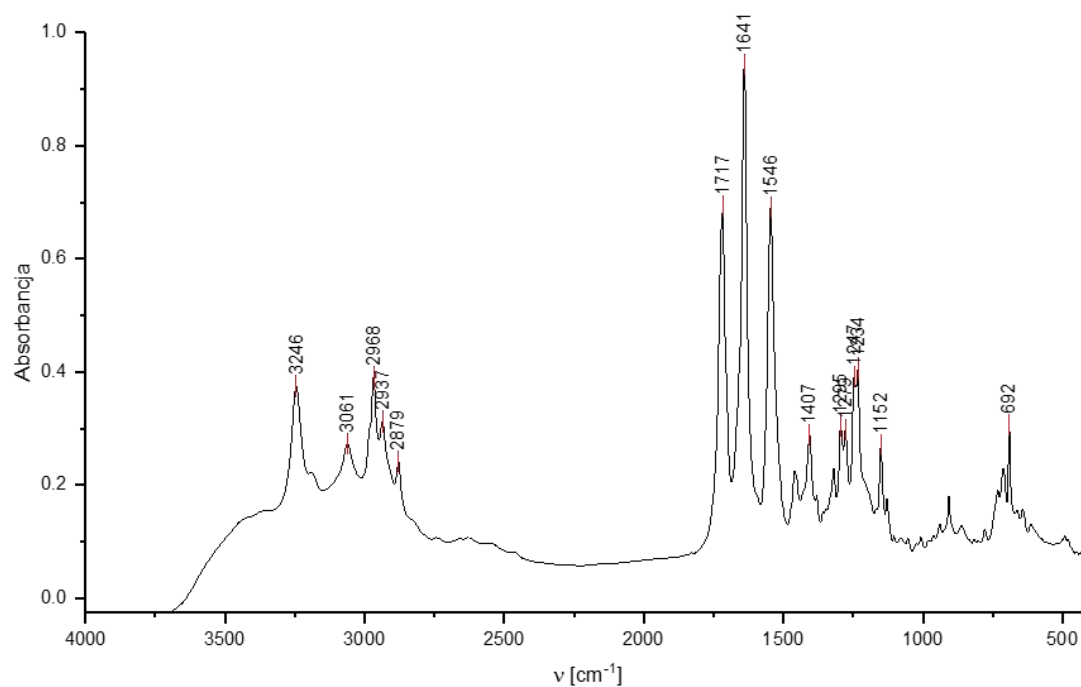
Rys. 149. Widmo ESI-MS związku 6.

Rys. 150. Widmo ESI-MS związku **8**.Rys. 151. Widmo ESI-MS związku **11**.

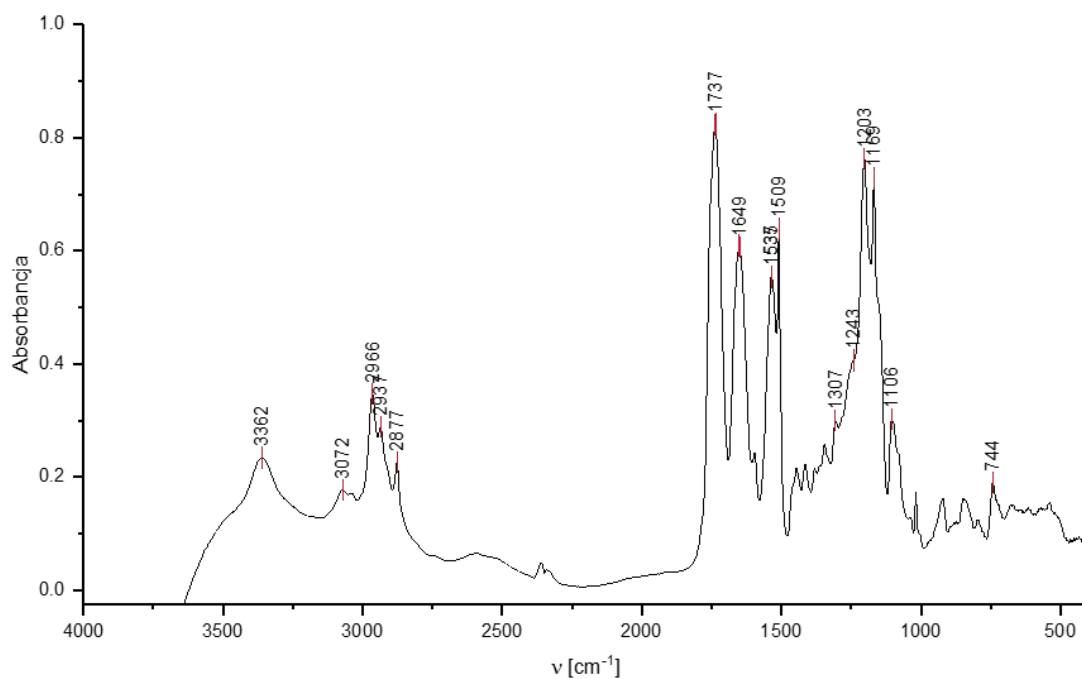
Spektroskopia FT-IR



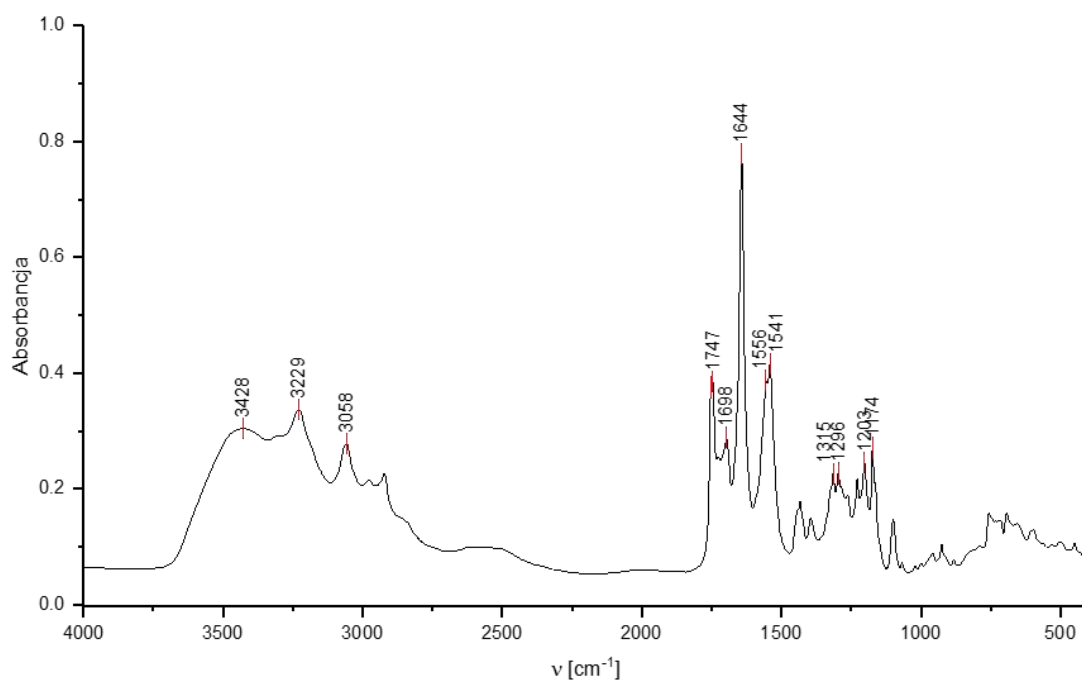
Rys. 152. Widmo FT-IR pochodnej **5** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



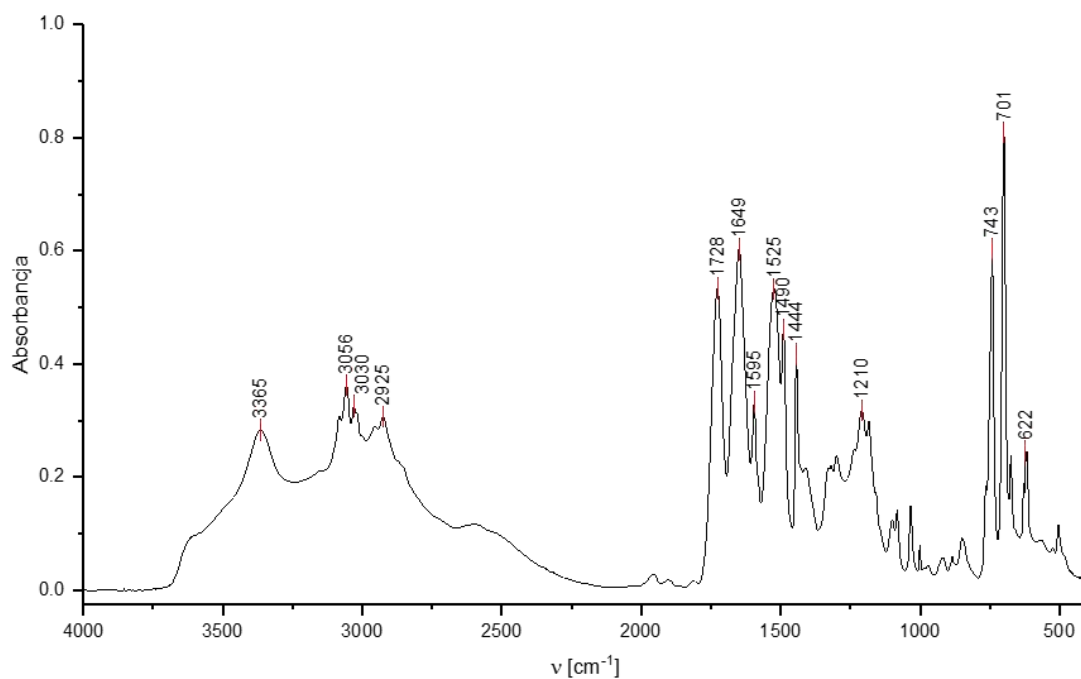
Rys. 153. Widmo FT-IR pochodnej **6** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



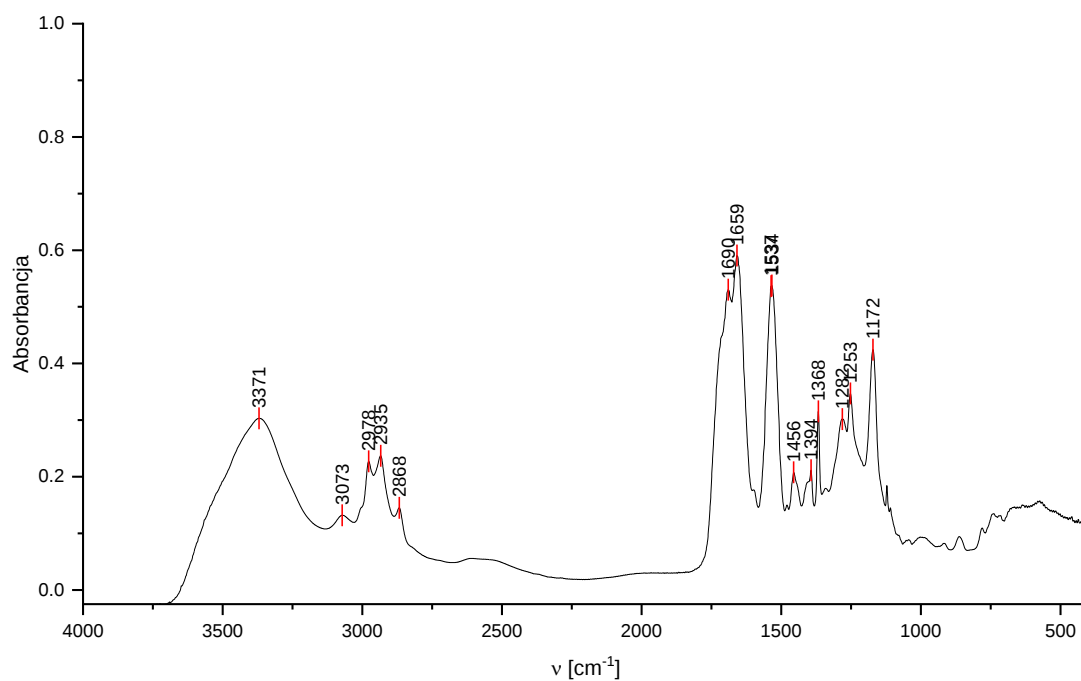
Rys. 154. Widmo FT-IR pochodnej **8** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



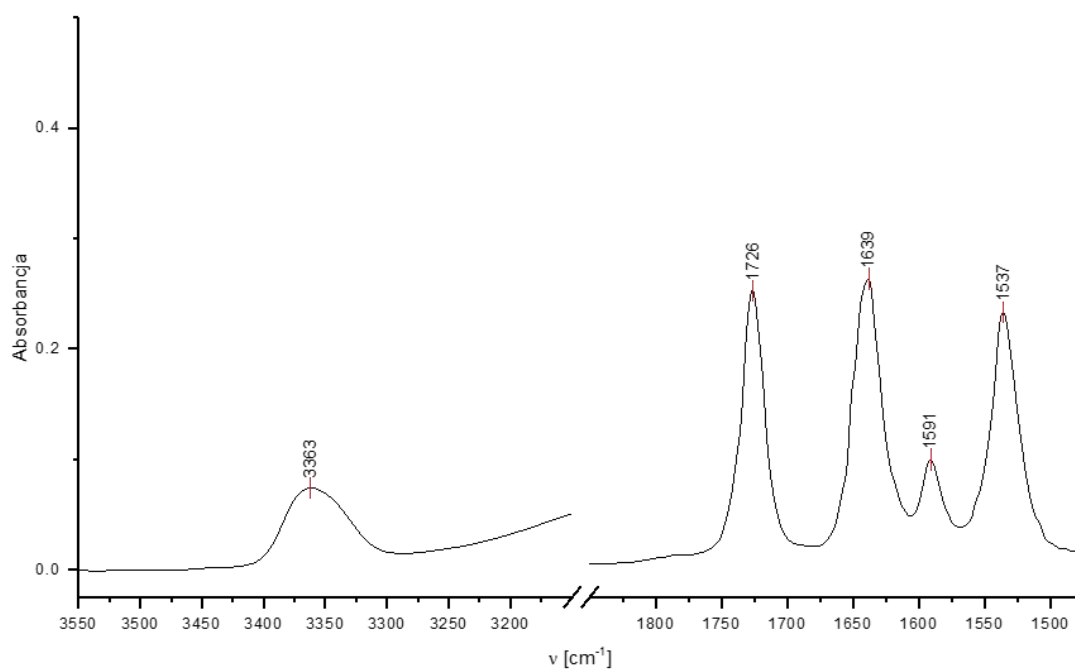
Rys. 155. Widmo FT-IR pochodnej **9** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



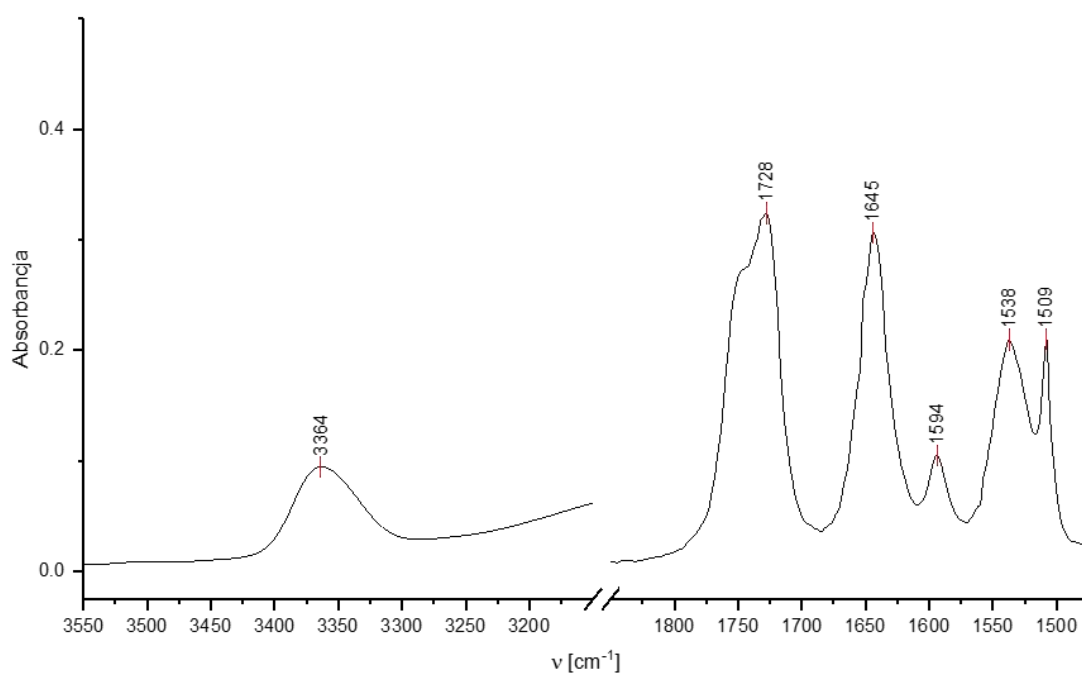
Rys. 156. Widmo FT-IR pochodnej **10*** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



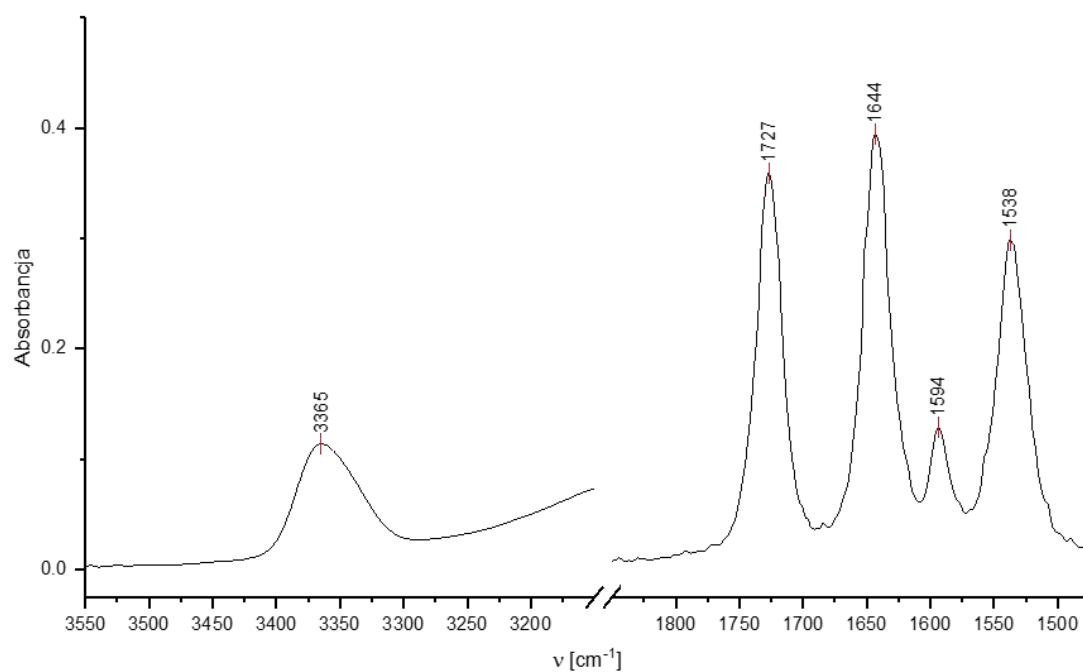
Rys. 157. Widmo FT-IR pochodnej **11** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



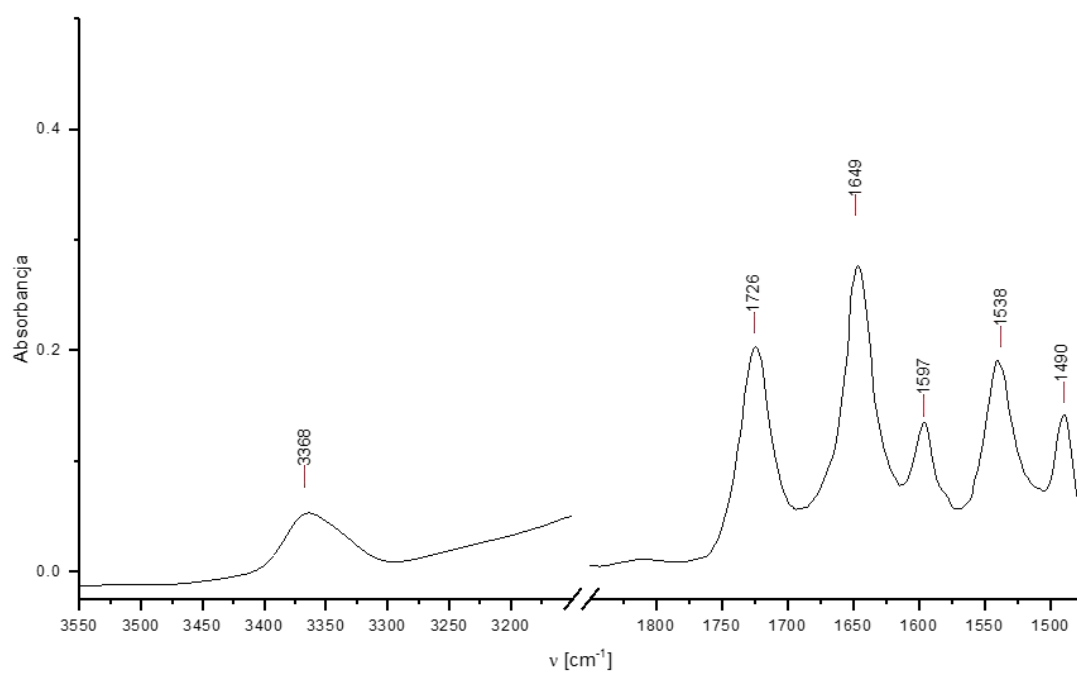
Rys. 158. Widmo FT-IR pochodnej **6** w 1,1,2,2-tetrachloroetanie ($C = 1.0 \times 10^{-2} \text{ M}$).



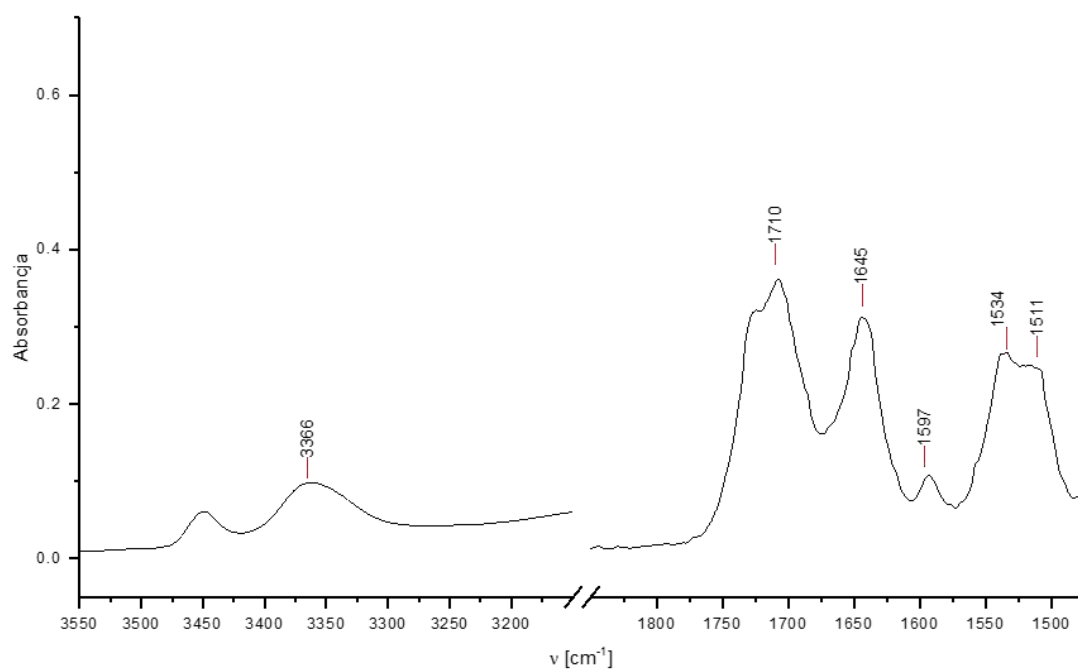
Rys. 159. Widmo FT-IR pochodnej **8** w 1,1,2,2-tetrachloroetanie ($C = 1.0 \times 10^{-2} \text{ M}$).



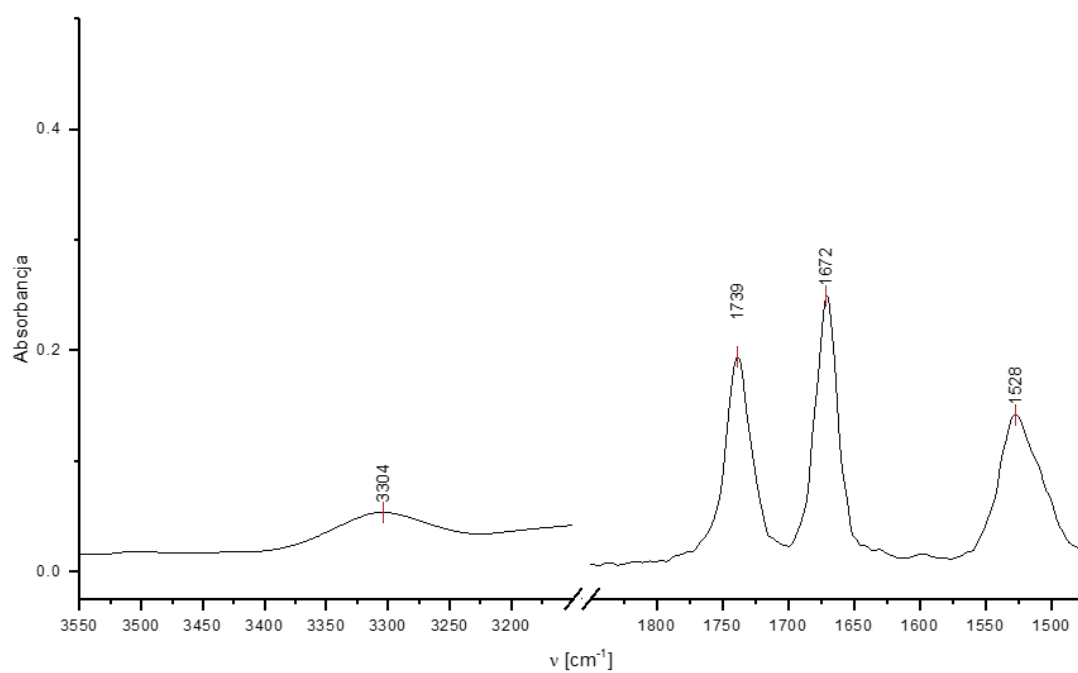
Rys. 160. Widmo FT-IR pochodnej **9** w 1,1,2,2-tetrachloroetanie ($C = 1.0 \times 10^{-2} \text{ M}$).



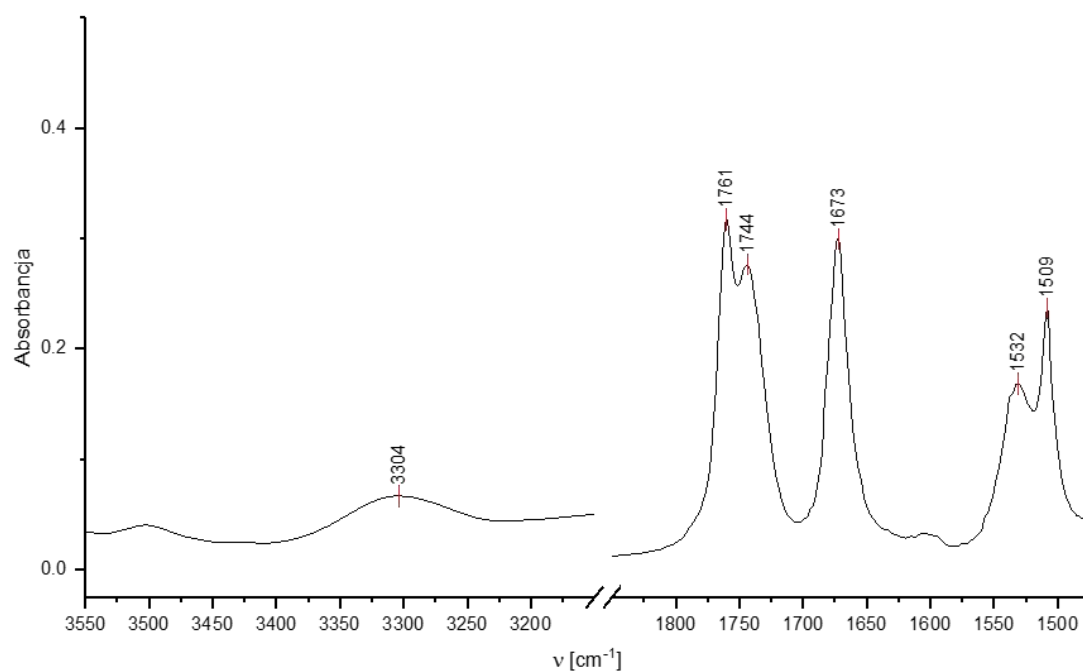
Rys. 161. Widmo FT-IR pochodnej **10*** w 1,1,2,2-tetrachloroetanie ($C = 1.0 \times 10^{-2} \text{ M}$).



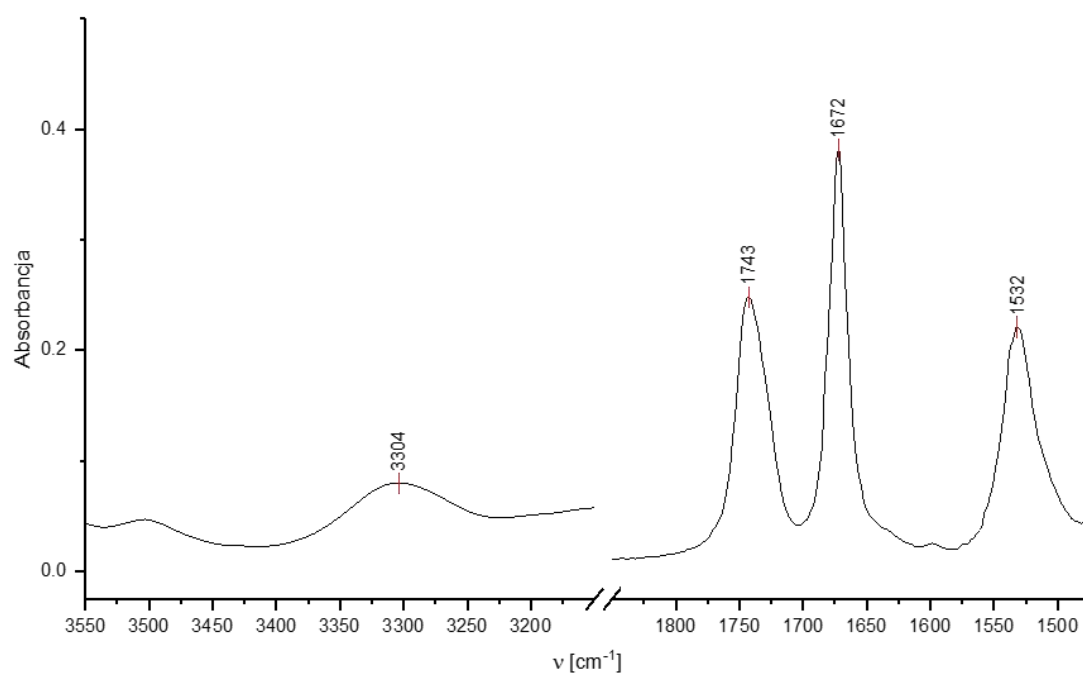
Rys. 162. Widmo FT-IR pochodnej **11** w 1,1,2,2-tetrachloroetanie ($C = 1.0 \times 10^{-2} \text{ M}$).



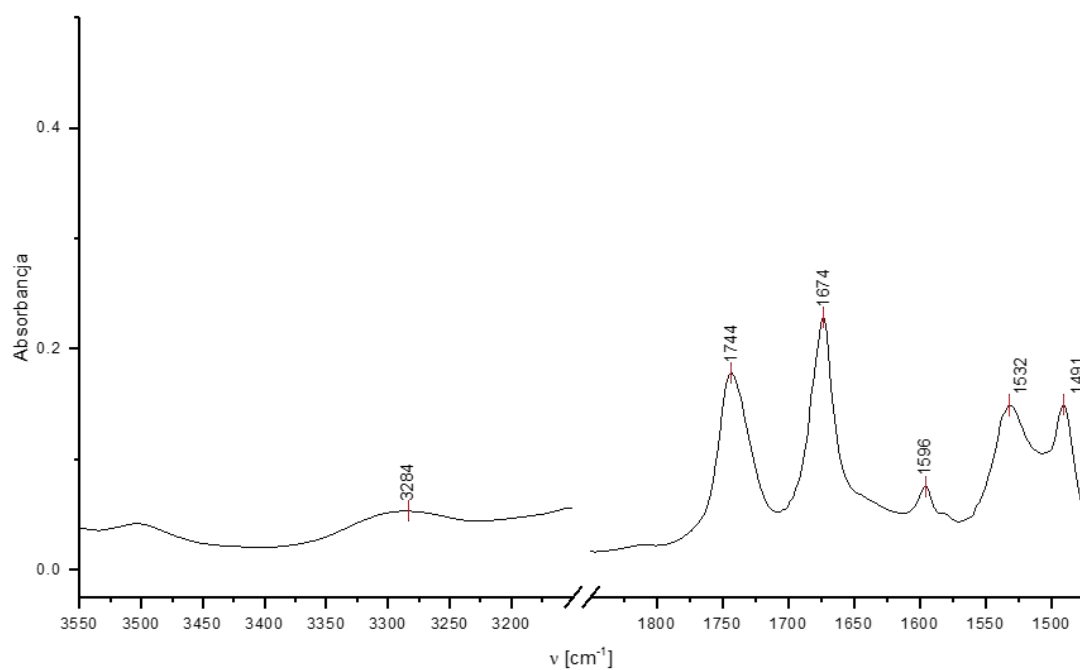
Rys. 163. Widmo FT-IR pochodnej **6** w tetrahydrofuranie ($C = 1.0 \times 10^{-2} \text{ M}$).



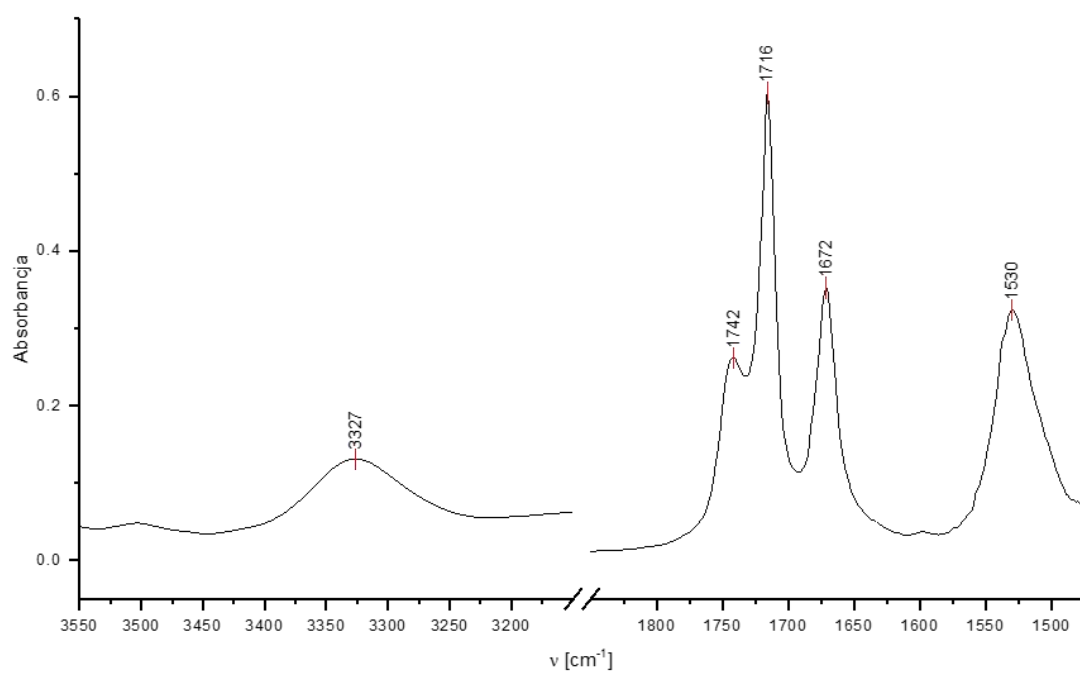
Rys. 164. Widmo FT-IR pochodnej **8** w tetrahydrofuranie ($C = 1.0 \times 10^{-2} \text{ M}$).



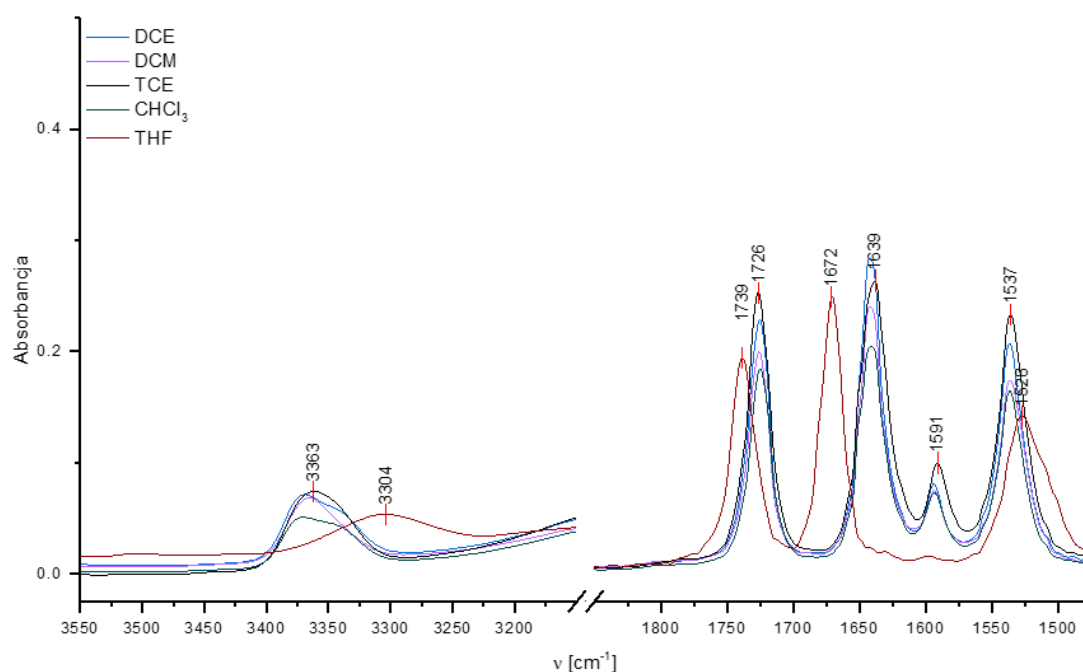
Rys. 165. Widmo FT-IR pochodnej **9** w tetrahydrofuranie ($C = 1.0 \times 10^{-2} \text{ M}$).



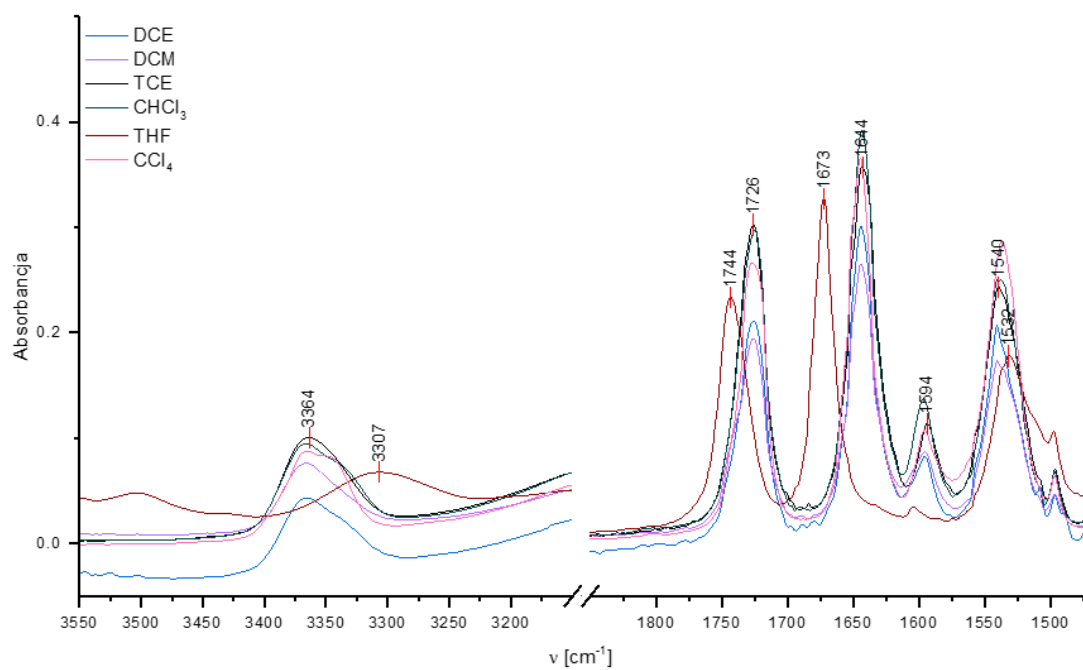
Rys. 166. Widmo FT-IR pochodnej **10*** w tetrahydrofuranie ($C = 1.0 \times 10^{-2} \text{ M}$).



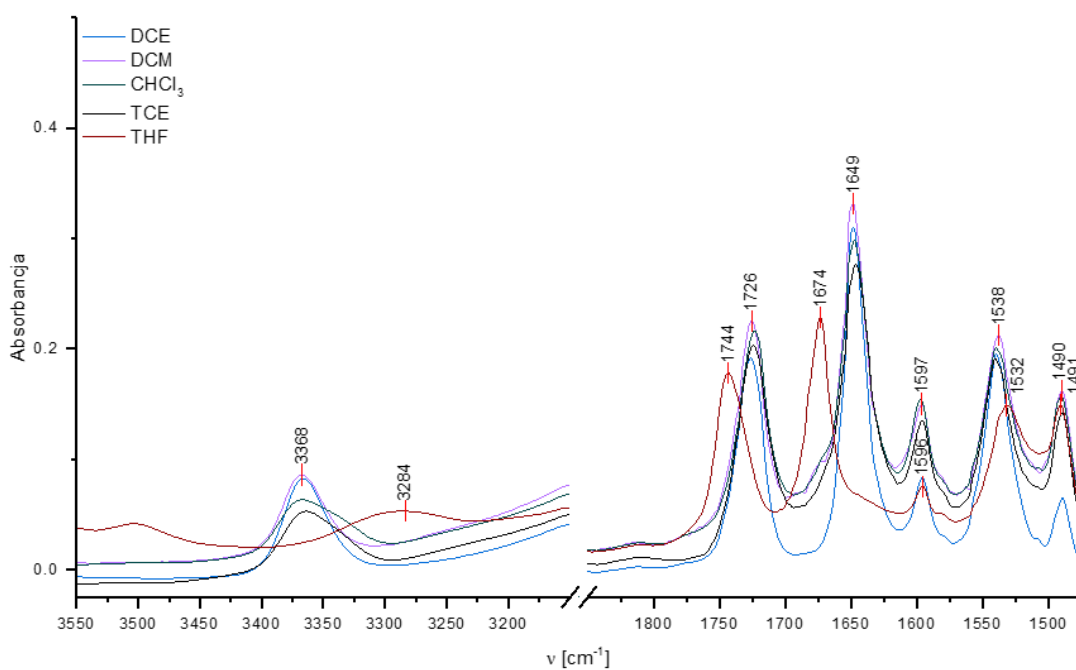
Rys. 167. Widmo FT-IR pochodnej **11** w tetrahydrofuranie ($C = 1.0 \times 10^{-2} \text{ M}$).



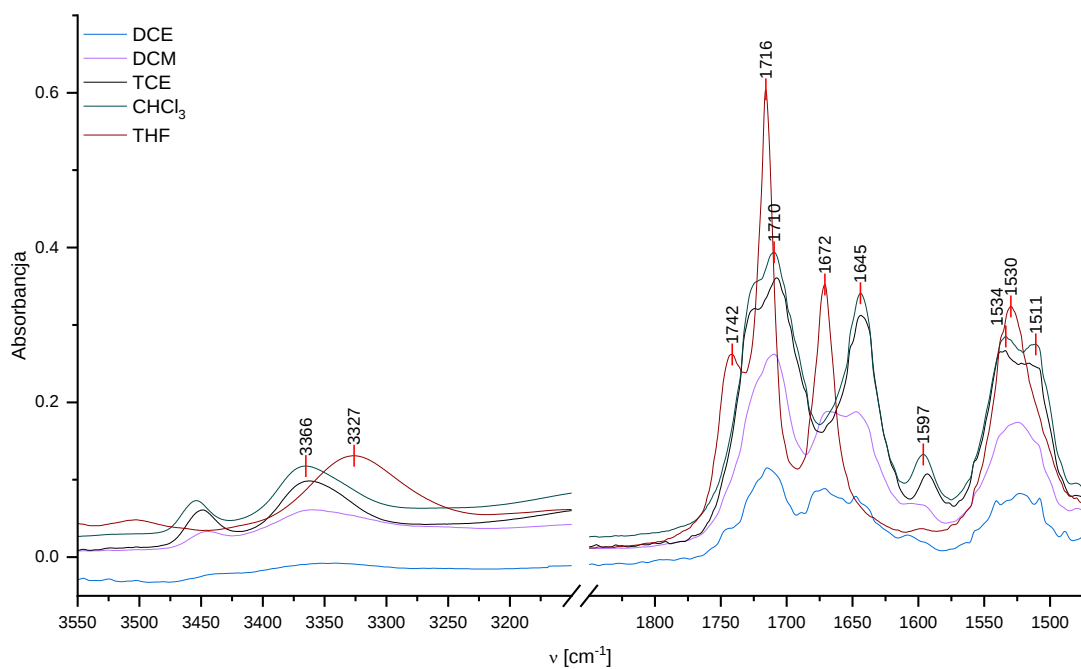
Rys. 168. Nałożone widma FT-IR pochodnej 6 w DCM, DCE, CHCl_3 , TCE oraz THF ($C = 1.0 \times 10^{-2}$ M, 298 K).



Rys. 169. Nałożone widma FT-IR pochodnej 7 w DCM, DCE, CHCl_3 , TCE, CCl_4 oraz THF ($C = 1.0 \times 10^{-2}$ M, 298 K).



Rys. 170. Nałożone widma FT-IR pochodnej **10*** w DCM, DCE, CHCl₃, TCE oraz THF ($C = 1.0 \times 10^{-2}$ M, 298 K).



Rys. 171. Nałożone widma FT-IR pochodnej **11** w DCM, DCE, CHCl₃, TCE oraz THF ($C = 1.0 \times 10^{-2}$ M, 298 K).

Testy katalityczne

nerol → α-terpineol

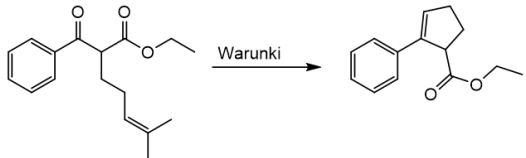
warunki:
 10 mol% L-Ile kapsuły
 3 mol% HCl
 benzen 1 mL
 c_{nerol} 33.5 mM
 24 godziny

PRÓBA	KAPSUŁA	HCL	Temperatura [°C]	KONWERSJA [%]	WYDAJNOŚĆ [%]
1	✓	✓	30	19	0
2	✓	✗		25	0
3	✗	✓		0	0
4	✓	✓	40	18	0
5	✓	✗		19	0
6	✗	✓		0	0

Rys. 172. Tabela przedstawiająca warunki reakcji cyklizacji nerolu w obecności kapsuły 6 w benzenie.

próba	Temperatura [°C]	Kapsuła (10%)	HCl (3mol%)	Konwersja [%]	Wydajność [%]	Czas reakcji [h]	ee [%]
w benzenie							
1	10	✓	✓	✗	✗	72	-
2	50	✓	✓	42.8	0	72	0
3	10	✓	✗	8.2	0	72	0
4	50	✓	✗	51	0	72	0
5	10	✗	✓	0	0	72	0
6	50	✗	✓	0	0	72	0
w cykloheksanie							
7	10	✓	✓	9.8%	0	72	0
8	30	✓	✓	34.4	0	72	0
9	40	✓	✓	61.2	0	72	0
10	50	✓	✓	71.5	0	72	0
11	10	✓	✗	31	0	72	0
12	30	✓	✗	40.5	0	72	0
13	40	✓	✗	41.9	0	72	0
14	50	✓	✗	52.9	0	72	0
15	10	✗	✓	2	0	72	0
16	30	✗	✓	6	0	72	0
17	40	✗	✓	11	0	72	0
18	50	✗	✓	7	0	72	0

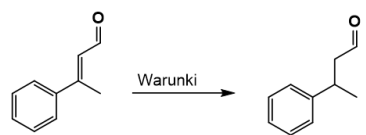
Rys. 173. Tabela przedstawiająca warunki reakcji cyklizacji nerolu w obecności kapsuły 6 w benzenie oraz cykloheksanie.



warunki
 10 mol% L-Ile kapsuły
 5/10 mol% HCl
 c_{substratu} 33.1 Mm
 benzen 1 mL
 50 °C
 7 dni

PRÓBA	KAPSUŁA	HCL	KONWERSJA [%]	WYDAJNOŚĆ [%]
1	✓	✓ 5%	0	0
2	✓	✗	0	0
3	✗	✓ 5%	0	0
4	✓	✓ 10%	0	0
5	✗	✓ 10%	0	0

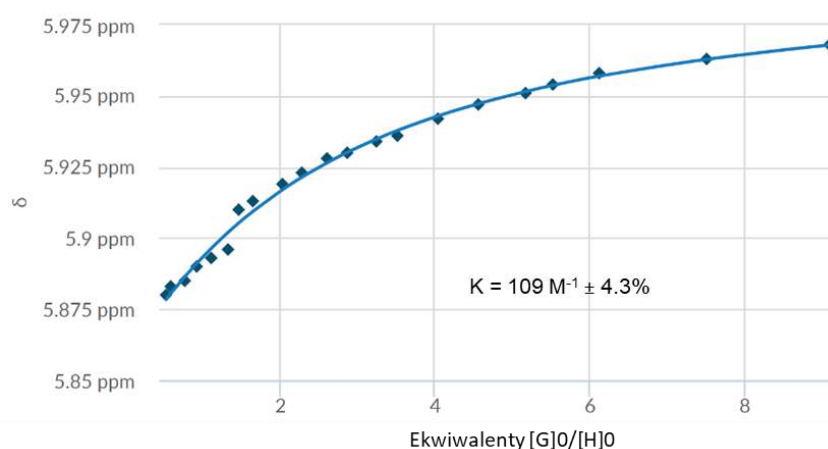
Rys. 174. Tabela przedstawiająca warunki reakcji metatezy karbonyl-olefina w obecności kapsuły **6** w benzenie.



warunki:
 5/10 mol% L-Ile kapsuły
 20/40 mol% prolina
 1.5 equiv. estru hantzsha
 benzen 1 mL
 c_{substrat} 50 mM
 24 godziny

PRÓBA	KAPSUŁA	PROLINA	IZOPROPANOL	KONWERSJA [%]	WYDAJNOŚĆ [%]	EE [%]	CZAS [H]
1	✓ 10%	✗	✗	84	64	0	24
2	✗	✓ 20%	✗	77	14	0	24
3	✓ 10%	✓ 20%	✗	100	86	15	24
4	✓ 10%	✓ 20%	✓	100	84	10	24
5	✓ 5%	✗	✗	85	66	0	24
6	✗	✓ 40%	✗	100	10	0	24
7	✓ 5%	✓ 20%	✗	100	74	18	24
8	✓ 5%	✓ 40%	✗	100	75	19	24
9	✓ 10%	✓ 40%	✗	100	76	20	24

Rys. 175. Tabela przedstawiająca warunki reakcji redukcji wiązania podwójnego (kataliza iminowa) w obecności kapsuły **6** w benzenie.

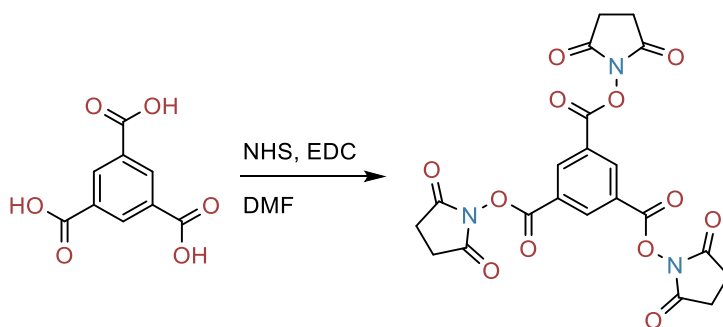


Rys. 176. Przybliżona stała wiązania nerolu przez kapsułę **6** wuznaczona za pomocą bindFIT.

Uzupełnienie do rozdziału IV

Synteza

Synteza BTC-OSu



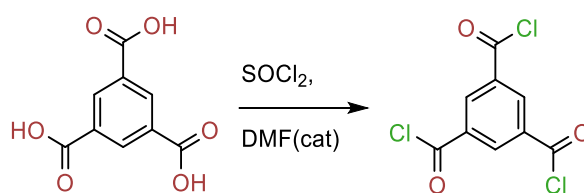
Rys. 177. Schemat syntezy estru *N*-bursztyniloimidowego kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego **BTC-OSu**.

Do roztworu kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego (0,78 g, 3,70 mmol) w bezwodnym *N,N*-dimetyloformaamidzie (DMF) (20 ml) dodano *N*-hydroxybursztynoimid (NHS) (2,55 g, 22,2 mmol) i chlorowodorek 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropylu) karbodiimidu (EDC) (4,26 g, 22,2 mmol). Całość pozostawiono na 24 godziny mieszając w temperaturze otoczenia pod atmosferą argonu. Po tym czasie odparowano rozpuszczalnik, następnie pozostały osad rozpuszczono w acetonie (25 ml) i wkroplono do 1M HCl (200 ml). Powstały biały osad osączono, przemyto wodą (50 ml), ciepłym alkoholem izopropylowym (50 ml) i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydajność 70%

Synteza estru *N*-bursztyniloimidowego kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego została przeprowadzona zgodnie z procedurą syntetyczną opisaną w literaturze.⁷⁷

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,93 (s, 1H), 2,92 (s, 4H).

Synteza BTC-Cl



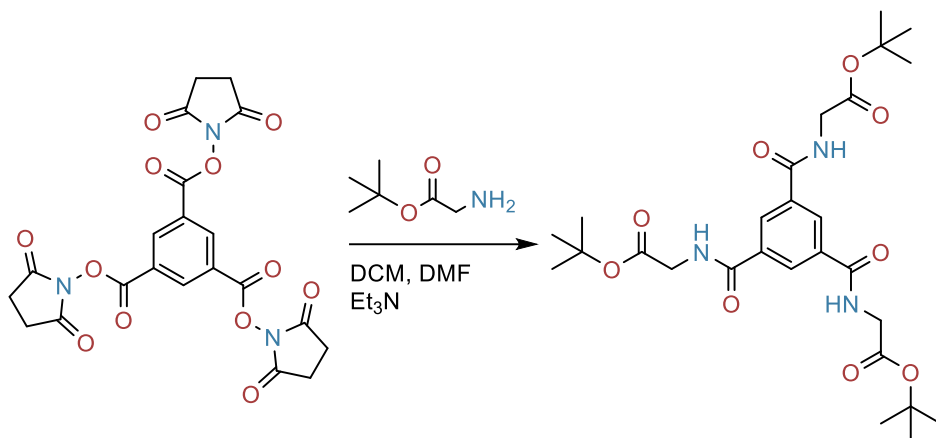
Rys. 178. Schemat syntezy trichloroku kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego **BTC-Cl**.

W kolbie umieszczono kwas 1,3,5-benzenotrikarboksylowy, SOCl_2 (12 ml) oraz 1 kroplę DMF. Mieszaninę ogrzano do wrzenia i reakcję prowadzono w tej temperaturze przez 4 godziny, uzyskując klarowny roztwór. Nieprzereagowany chlorek tionylu odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt wykorzystany został, jako substrat do kolejnych reakcji, bez dalszego oczyszczania. Wydajność reakcji wynosi $\approx 98\%$.

Synteza trichloroku kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego została przeprowadzona zgodnie z procedurą syntetyczną opisaną w literaturze.⁶¹

Synteza 12

Przygotowanie 12-tBu

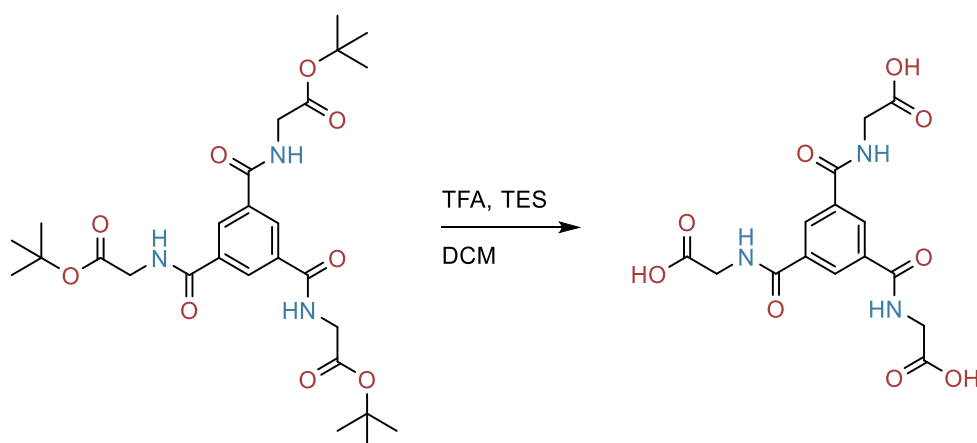
Rys. 179. Schemat syntezy związku **12-tBu**.

Do roztworu estru *n*-bursztynylimidowego kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego (501 mg, 1,0 mmol) rozpuszczonego w mieszaninie suchego DCM/DMF (3:1, v/v, 16 ml) dodano trietyloaminę (0,837 ml, 6,0 mmol) oraz ester *tert*-butylowy glicyny (0,787 g, 6,0 mmol). Otrzymaną mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 h w atmosferze argonu. Następnie do roztworu dodano DCM (25 ml), a mieszaninę przemyto nasyconym roztworem wodnym NaHCO₃ (3 × 20 ml), następnie 5% roztworem wodnym KHSO₄ (3 × 20 ml) oraz solanką (20 ml). Warstwę organiczną osuszono nad Na₂SO₄ i odparowano, w wyniku, czego uzyskano oleisty produkt. Po oczyszczeniu na drodze chromatografii kolumnowej (EtOAc/*n*-heksan 1:1 v/v), uzyskano czysty produkt w postaci białego ciała stałego z wydajnością 46%.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 3.95 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168.78, 165.67, 134.48, 128.87, 80.74, 41.99, 27.74.

Przygotowanie 12

Rys. 180. Schemat syntezy związku **12**.

Do roztworu **12-tBu** (100 mg, 0.18 mmol) w dichlorometanie (2 ml), dodano kwas trifluorooctowy (3,78 ml, 50 mmol) oraz trietylosilan (420 μ l, 2,63 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze otoczenia przez 12 godzin. Następnie, rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a do otrzymanego produktu dodano dichlorometan, który ponownie odparowano w celu usunięcia resztek kwasu trifluorooctowego. Uzyskany produkt wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt w formie białego ciała stałego uzyskano z wydajnością 95%.

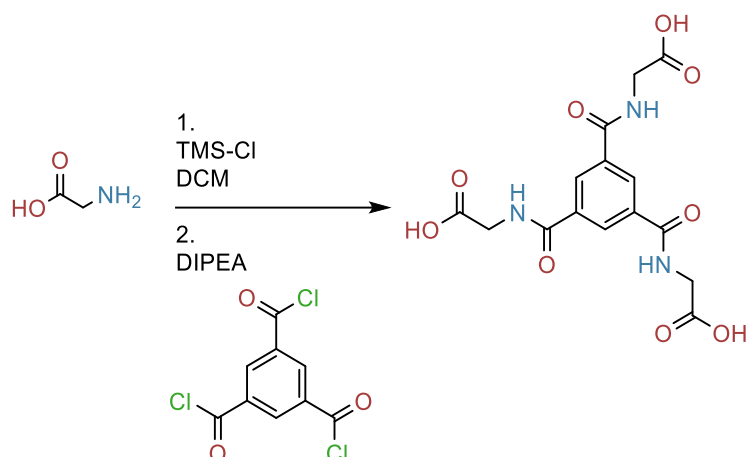
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 9.09 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 3.97 (d, J = 5.7 Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 175.45, 165.25, 134.60, 129.22, 55.63, 24.98.

HRMS (ESI) Obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 404.0706 m/z, Zaobserwowano: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 404.0708 m/z.

FT-IR (KBr) ν_{max} [cm^{-1}] = 3469, 3392, 3360, 3082, 2986, 2948, 2640, 2575, 1722, 1659, 1595, 1550, 1418, 1362, 1312, 1262, 1251, 1197.

Synteza 12 wersja 2

Rys. 181. Schemat syntezy związku **12**.

Do zawiesiny glicyny (0,3 g, 4,0 mmol) w suchym dichlorometanie (10 ml) dodano TMS-Cl (0,87 g, 8,0 mmol) i reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia przez 8 godzin w atmosferze argonu. Następnie mieszaninę ochłodzono do 0 °C i dodano DIEA (1,05 g, 8,0 mmol) oraz BTA-Cl (0,26 g, 1,0 mmol). Mieszaninę ogrzano do 25 °C i mieszano w tej temperaturze przez 20 godzin. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik częściowo odparowano, a następnie wytrącono z 1M roztworu HCl (50 ml). Otrzymane ciało stałe przesączono, przemyto wodą destylowaną, eterem dietylowym i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Czysty produkt uzyskano w formie białego ciała stałego z wydajnością 68%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.66 (s, 1H), 9.09 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 3.97 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H).

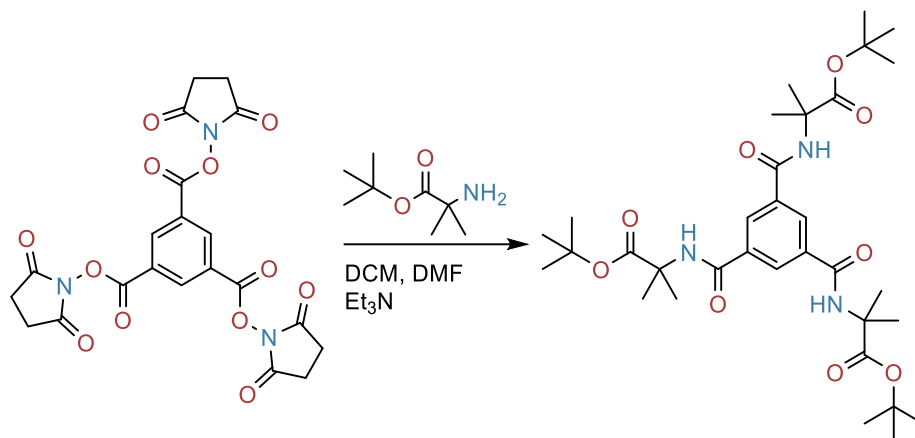
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 175.45, 165.25, 134.60, 129.22, 55.63, 24.98.

HRMS (ESI) Obliczono dla C₁₅H₁₅N₃O₉Na [M+Na]⁺: 404.0706 m/z, Zaobserwowano: [M+Na]⁺ = 404.0708 m/z.

FT-IR (KBr) ν_{max} [cm⁻¹] = 3469, 3392, 3360, 3082, 2986, 2948, 2640, 2575, 1722, 1659, 1595, 1550, 1418, 1362, 1312, 1262, 1251, 1197.

Synteza 13

Przygotowanie 13-tBu



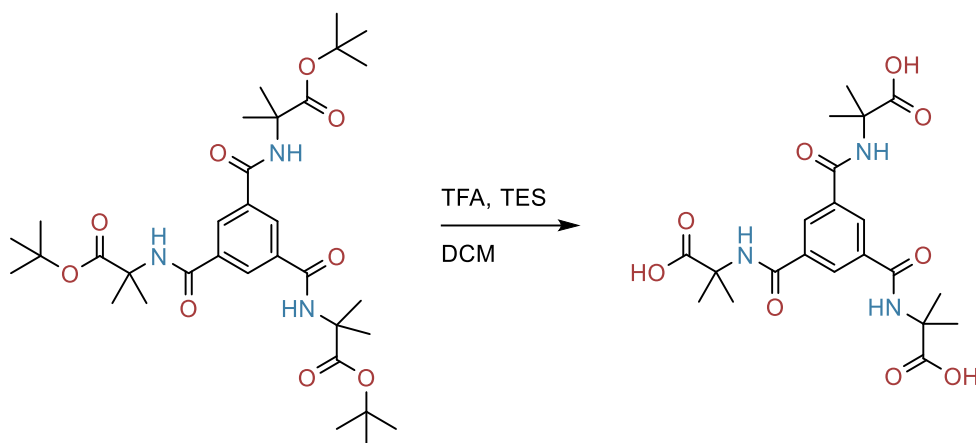
Rys. 182. Schemat syntezy związku **13-tBu**.

Do roztworu estru *n*-bursztynylimidowego kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego (501 mg, 1,0 mmol) rozpuszczonego w mieszaninie suchego DCM/DMF (3:1, v/v, 16 ml) dodano trietyloaminę (0,837 ml, 6,0 mmol) oraz ester *tert*-butylowy kwasu 2-aminoizomasłowego (0,954 g, 6,0 mmol). Otrzymaną mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 h w atmosferze argonu. Następnie do roztworu dodano DCM (25 ml), a mieszaninę przemyto nasyconym roztworem wodnym NaHCO₃ (3 × 20 ml), następnie 5% roztworem wodnym KHSO₄ (3 × 20 ml) oraz solanką (20 ml). Warstwę organiczną osuszono nad Na₂SO₄ i odparowano, w wyniku, czego uzyskano oleisty produkt, który następnie zawieszono i przemyto octanem etylu uzyskując czysty produkt w postaci białego ciała stałego z wydajnością 48%

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.37 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.76, 165.26, 134.73, 128.91, 79.53, 56.34, 27.56, 24.88.

Przygotowanie 13

Rys. 183. Schemat syntezy związku **13**.

13-*t*Bu (158 mg, 0.25 mmol) rozpuszczono w mieszaninie kwasu trifluorooctowego oraz trietylosilanu (9:1, 5,7 ml) z dodatkiem dichlorometanu (2 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze otoczenia przez 12 godzin. Następnie, rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a do otrzymanego produktu dodano dichlorometan, który ponownie odparowano w celu usunięcia resztek kwasu trifluorooctowego. Uzyskany produkt wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt w formie białego ciała stałego uzyskano z wydajnością 94%.

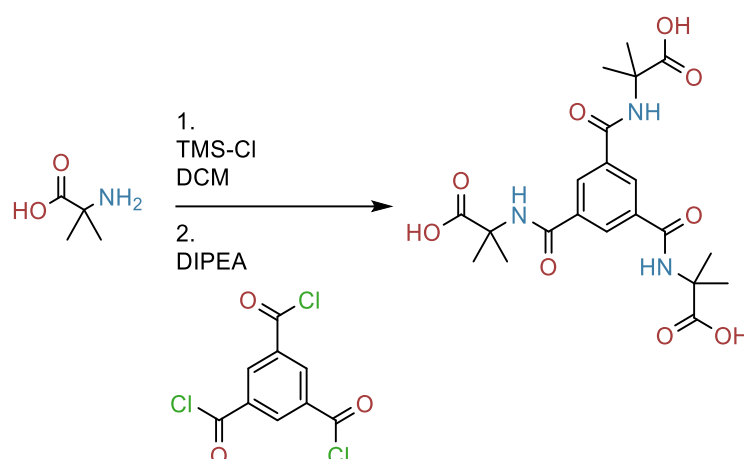
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.09 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 1.48 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ 175.45, 165.25, 134.60, 129.22, 55.63, 24.98.

HRMS (ESI) Obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 488.1645 m/z, Zaobserwowano: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 488.1645$ m/z.

FT-IR (KBr) ν_{max} [cm^{-1}] = 3342, 3227, 3060, 2994, 1741, 1717, 1640, 1557, 1538, 1473, 1309, 1218, 1174, 1153.

Synteza 13 wersja 2

Rys. 184. Schemat syntezy związku **13**.

TMSCl (0,87 g, 8 mmol) został dodany do zawiesiny kwasu 2-aminoizomasłowego (0,42 g, 4 mmole) w suchym dichlorometanie (10 ml) i grzano w temperaturze wrzenia, w atmosferze argonu przez 8 godzin. Następnie mieszaninę ochłodzono do 0 °C i dodano DIEA (1,05 g, 8 mmol) oraz BTA-Cl (0,26 g, 1 mmol). Mieszaninę ogrzano do 25 °C i mieszano w tej temperaturze przez 20 godzin. Otrzymaną mieszaninę ogrzano do 25 °C i mieszano przez 20 godzin. Otrzymany roztwór częściowo odparowano pod próżnią, w wyniku czego uzyskano żółty osad, który następnie zawieszono w 1 M HCl (50 ml). Otrzymane ciało stałe przefiltrowano, przemyto wodą oraz eterem dietylowym i wysuszono z użyciem pompy próżniowej. Czysty produkt otrzymano z wydajnością 60%.

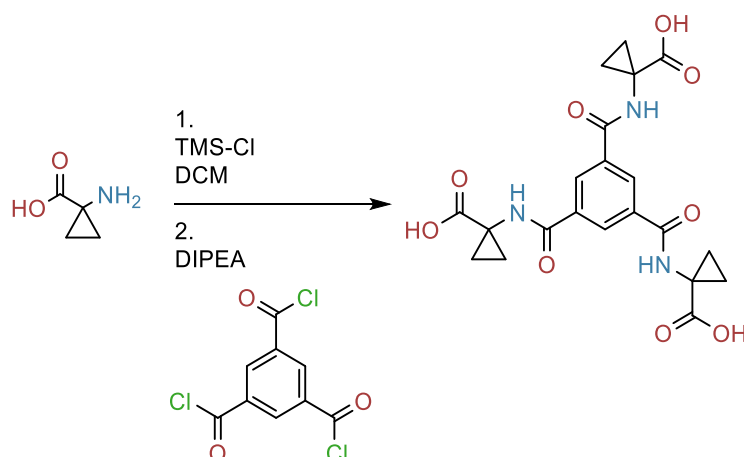
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.09 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 1.48 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 175.45, 165.25, 134.60, 129.22, 55.63, 24.98.

HRMS (ESI) Obliczono dla C₂₁H₂₇N₃O₉Na [M+Na]⁺: 488.1645 m/z, Zaobserwowano: [M+Na]⁺ = 488.1645 m/z.

FT-IR (KBr) ν_{max} [cm⁻¹] = 3342, 3227, 3060, 2994, 1741, 1717, 1640, 1557, 1538, 1473, 1309, 1218, 1174, 1153.

Synteza 14

Rys. 185. Schemat syntezy związku **14**.

TMSCl (0,87 g, 8 mmol) został dodany do zawiesiny kwasu 1-aminocyklopropano-1-karboksylowego (0,404 g, 4 mmole) w suchym dichlorometanie (10 ml) i grzano w temperaturze wrzenia, w atmosferze argonu przez 8 godzin. Następnie mieszaninę ochłodzono do 0 °C i dodano DIEA (1,05 g, 8 mmol) oraz BTA-Cl (0,26 g, 1 mmol). Mieszaninę ogrzano do 25°C i mieszano w tej temperaturze przez 20 godzin. Otrzymaną mieszaninę ogrzano do 25 °C i mieszano przez 20 godzin. Otrzymany roztwór częściowo odparowano pod próżnią, w wyniku, czego uzyskano żółty osad, który następnie zawieszono w 1 M HCl (50 ml). Otrzymane ciało stałe przefiltrowano, przemyto wodą oraz eterem dietylowym i wysuszono z użyciem pompy próżniowej. Czysty produkt otrzymano z wydajnością 67%.

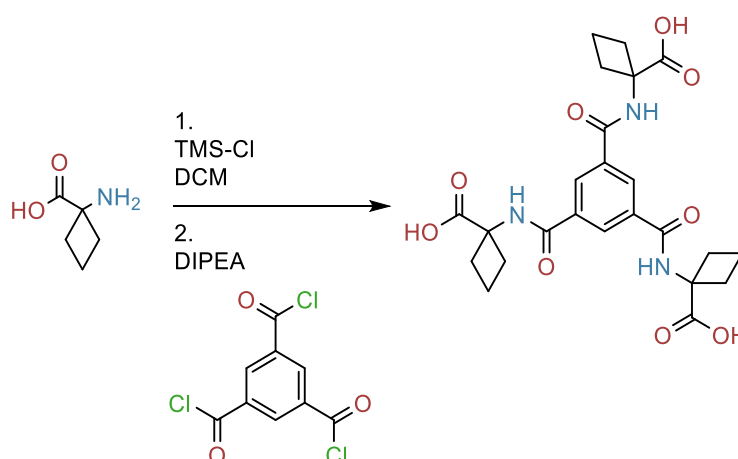
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.44 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 1.43 (q, J = 4.5 Hz, 2H), 1.13 (q, J = 4.5 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.73, 166.45, 134.67, 128.96, 33.21, 16.46.

HRMS (ESI) Obliczono dla C₂₁H₂₁N₃O₉Na [M+Na]⁺: 482.1175 m/z, Zaobserwowano: [M+Na]⁺ = 482.1181 m/z.

FT-IR (KBr) ν_{max} [cm⁻¹] = 3330, 3082, 3029, 2973, 2931, 1716, 1630, 1594, 1529, 1297, 1266, 1193, 916, 901, 775, 745, 592.

Synteza 15

Rys. 186. Schemat syntezy związku **15**.

TMSCl (0,87 g, 8 mmol) został dodany do zawiesiny kwasu 1-aminocyklobutanokarboksylowego (0,461 g, 4 mmole) w suchym dichlorometanie (10 ml) i grzano w temperaturze wrzenia, w atmosferze argonu przez 8 godzin. Następnie mieszaninę ochłodzono do 0 °C i dodano DIEA (1,05 g, 8 mmol) oraz BTA-Cl (0,26 g, 1 mmol). Mieszaninę ogrzano do 25 °C i mieszano w tej temperaturze przez 20 godzin. Otrzymaną mieszaninę ogrzano do 25 °C i mieszano przez 20 godzin. Otrzymany roztwór częściowo odparowano pod próżnią, w wyniku, czego uzyskano żółty osad, który następnie zawieszono w 1 M HCl (50 ml). Otrzymane ciało stałe przefiltrowano, przemyto wodą oraz eterem dietylowym i wysuszono z użyciem pompy próżniowej. Czysty produkt otrzymano z wydajnością 63%.

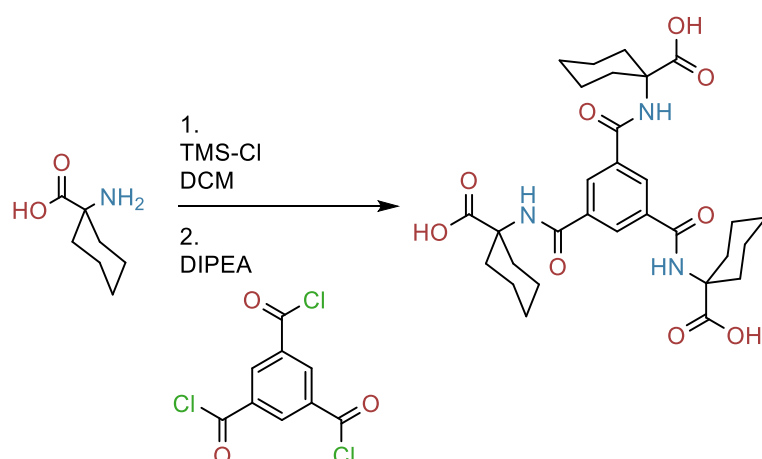
¹H NMR (¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.27 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 2.59 (ddd, *J* = 12.2, 9.2, 6.7 Hz, 2H), 2.33 (dt, *J* = 12.1, 8.5 Hz, 2H), 1.96 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.59, 165.18, 134.44, 129.26, 58.09, 30.88, 15.35, 1.87.

HRMS (ESI) Obliczono dla C₂₄H₂₇N₃O₉Na [M+Na]⁺: 524.1645 m/z, Zaobserwowano: [M+Na]⁺ = 524.1644 m/z.

FT-IR (KBr) ν_{max} [cm⁻¹] = 3383, 3230, 3048, 3002, 2981, 2958, 1738, 1715, 1642, 1531, 1521, 1336, 1291, 1234, 1215.

Synteza 16

Rys. 187. Schemat syntezy związku **16**.

TMSCl (0,87 g, 8 mmol) został dodany do zawiesiny kwasu 1-aminocykloheksanokarboksylowego (0,573 g, 4 mmol) w suchym dichlorometanie (10 ml) i grzano w temperaturze wrzenia, w atmosferze argonu przez 8 godzin. Następnie mieszaninę ochłodzono do 0 °C i dodano DIEA (1,05 g, 8 mmol) oraz BTACl (0,26 g, 1 mmol). Mieszaninę ogrzano do 25 °C i mieszano w tej temperaturze przez 20 godzin. Otrzymaną mieszaninę ogrzano do 25 °C i mieszano przez 20 godzin. Otrzymany roztwór częściowo odparowano pod próżnią, w wyniku, czego uzyskano żółty osad, który następnie zawieszono w 1 M HCl (50 ml). Otrzymane ciało stałe przefiltrowano, przemyto wodą oraz eterem dietylowym i wysuszono z użyciem pompy próżniowej. Czysty produkt otrzymano z wydajnością 59%.

¹H NMR (¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 2.16 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.78 (dt, *J* = 13.5, 6.8 Hz, 2H), 1.58 (s, 4H), 1.31 (q, *J* = 9.4, 8.7 Hz, 2H).

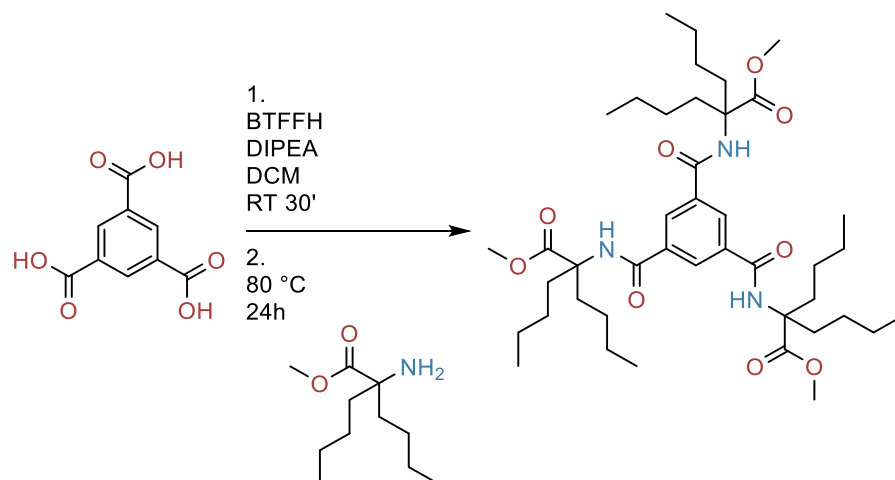
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 175.55, 165.80, 134.73, 129.59, 58.62, 31.78, 25.15, 21.38.

HRMS (ESI) Obliczono dla C₃₀H₃₉N₃O₉Na [M+Na]⁺: 608.2584 m/z, Zaobserwowano: [M+Na]⁺ = 608.2593 m/z.

FT-IR (KBr) ν_{max} [cm⁻¹] = 3317, 3255, 3062, 2941, 2858, 1713, 1644, 1534, 1454, 1325, 1292, 1273, 1245, 1226, 1198, 1163, 665.

Synteza 17

Przygotowanie 17-OMe

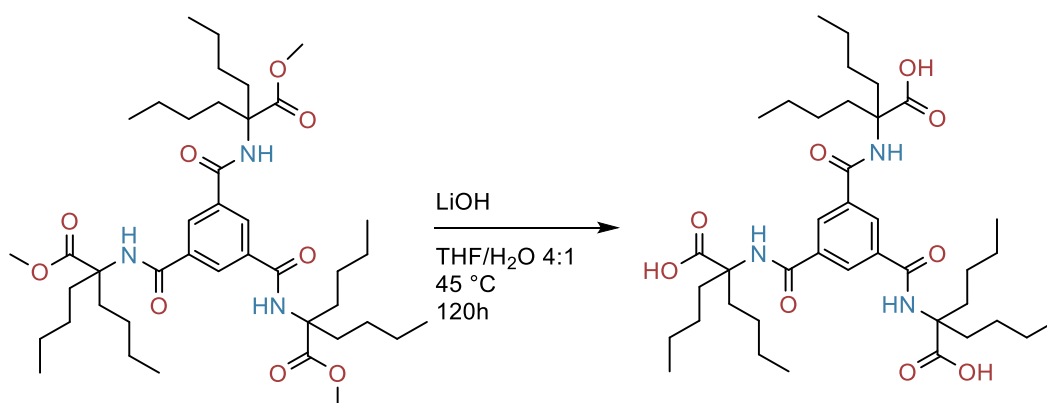
Rys. 188. Schemat syntezy związku **17-OMe**.

Do naczynia Schlenka, pod atmosferą argonu, dodano kwas benzene-1,3,5-trikarboksylowy (0,42 g, 0,2 mmol), BTFFH (0,316 g, 1 mmol) oraz suchy dichlorometan (2 ml). Następnie dodano DIPEA (0,320 g, 1,8 mmol) i reakcję prowadzono przez 30 minut. Po upływie czasu, do mieszaniny dodano ester metylowy kwasu 2-Amino-2-butyloheksanowego (0,201 g, 1 mmol), a następnie kolbę zamknięto i umieszczono w łaźni olejowej na 24 godziny w temperaturze 80 °C, w atmosferze argonu. Mieszanina reakcyjna została ostudzona do temperatury otoczenia, a następnie odparowano rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w octanie etylu (10 ml) i przemyto 1M HCl (3 × 10 ml) oraz solanką (10 ml). Warstwę organiczną wysuszono wykorzystując siarczan sodu i zagęszczono. Surowy produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej w fazie 3/1 heksan/octan etylu. Czysty produkt otrzymano w formie białego proszku z wydajnością 88%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.15 - 1.90 (m, 2H), 1.81 (dt, *J* = 13.6, 8.3 Hz, 2H), 1.44 - 1.05 (m, 8H), 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.44, 164.74, 134.22, 61.96, 51.77, 32.62, 25.17, 22.40, 13.91.

Przygotowanie 17



Rys. 189. Schemat syntezy związku 17.

17-OMe (0,268 g, 0,33 mmol) rozpuszczono w mieszaninie 4:1 THF/H₂O (15 ml), a następnie dodano LiOH (0,045 g, 1,8 mmol) Mieszaninę ogrzano do 45 °C i reakcję prowadzono przez 120 godzin. Po tym czasie rozpuszczalniki odparowano, pozostałość rozpuszczono w wodzie (10 ml) i zakwaszono do pH = 1 używając 1 M HCl. Otrzymane ciało stałe przesączono, przemyto wodą i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Czysty produkt otrzymano, jako białe ciało stałe z wydajnością 92%.

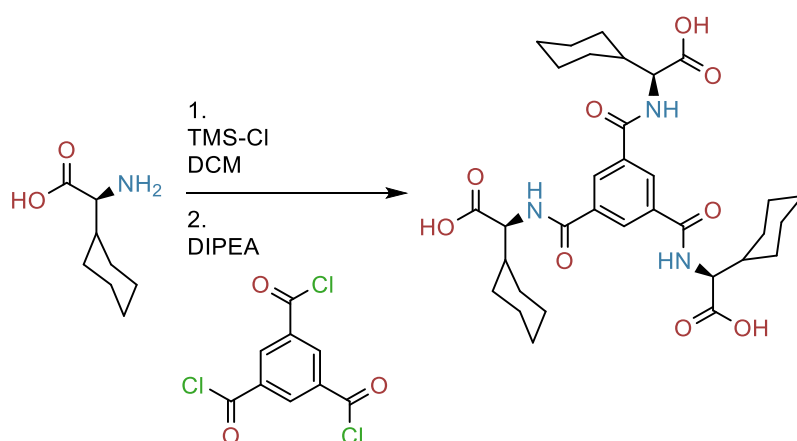
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.59 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 1.95 (t, J = 8.2 Hz, 4H), 1.23 (dddd, J = 24.1, 17.3, 10.9, 7.5 Hz, 8H), 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 6H)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.65, 164.50, 134.79, 128.85, 62.37, 32.99, 25.50, 22.42, 13.96.

HRMS (ESI) Obliczono dla C₃₉H₆₃N₃O₉Na [M+Na]⁺: 740.4457 m/z, Zaobserwowano: [M+Na]⁺ = 740.4451 m/z.

FT-IR (KBr) ν_{max} [cm⁻¹] = 3378, 2960, 2933, 2873, 2863, 1720, 1651, 1648, 1518, 1467, 1457, 1284, 1253, 1215, 1159, 605.

Synteza 18

Rys. 190. Schemat syntezy związku **18**.

TMSCl (0,87 g, 8 mmol) został dodany do zawiesiny 2-cykloheksylo-L-glicyny (0,63 g, 4 mmol) w suchym dichlorometanie (10 ml) i grzano w temperaturze wrzenia, w atmosferze argonu przez 8 godzin. Następnie mieszaninę ochłodzono do 0 °C i dodano DIEA (1,05 g, 8 mmol) oraz BTA-Cl (0,26 g, 1 mmol). Mieszaninę ogrzano do 25 °C i mieszano w tej temperaturze przez 20 godzin. Otrzymaną mieszaninę ogrzano do 25 °C i mieszano przez 20 godzin. Otrzymany roztwór częściowo odparowano pod próżnią, w wyniku czego uzyskano żółty osad, który następnie zawieszono w 1 M HCl (50 ml). Otrzymane ciało stałe przefiltrowano, przemyto wodą oraz eterem dietylowym i wysuszono z użyciem pompy próżniowej. Czysty produkt otrzymano z wydajnością 66%.

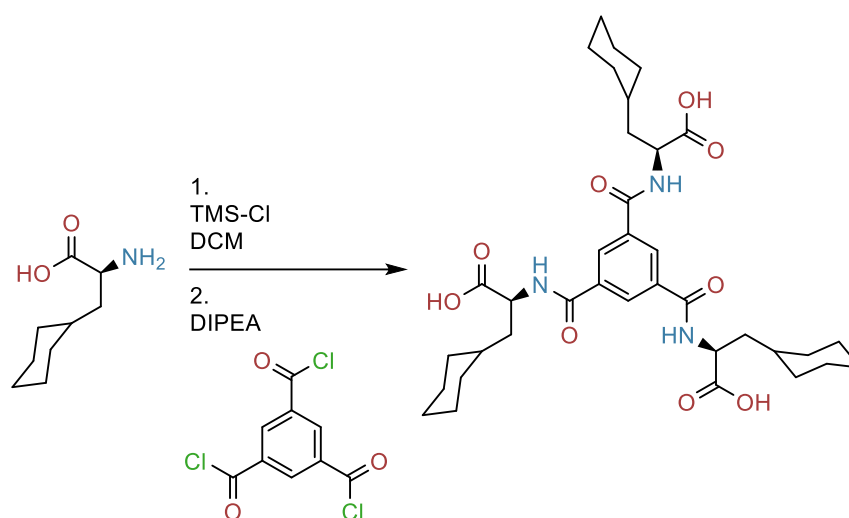
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.65 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 4.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.67 (d, *J* = 26.6 Hz, 5H), 1.19 (dq, *J* = 23.1, 12.9, 9.4 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.96, 166.35, 134.46, 129.60, 57.95, 38.84, 29.38, 28.73, 25.68, 25.61.

HRMS (ESI) Obliczono dla C₃₃H₄₅N₃O₉Na [M+Na]⁺: 650.3048 m/z, Zaobserwowano: [M+Na]⁺ = 650.3046 m/z.

FT-IR (KBr) ν_{max} [cm⁻¹] = 3346, 3079, 2930, 2854, 1724, 1650, 1595, 1529, 1450, 1412, 1333, 1297, 1263, 1229, 1201, 674.

Synteza 19

Rys. 191. Schemat syntezy związku **19**.

TMSCl (0,87 g, 8 mmol) został dodany do zawiesiny L-3-cykloheksyloalaniny (0,685 g, 4 mmol) w suchym dichlorometanie (10 ml) i grzano w temperaturze wrzenia, w atmosferze argonu przez 8 godzin. Następnie mieszaninę ochłodzono do 0 °C i dodano DIEA (1,05 g, 8 mmol) oraz BTA-Cl (0,26 g, 1 mmol). Mieszaninę ogrzano do 25 °C i mieszano w tej temperaturze przez 20 godzin. Otrzymaną mieszaninę ogrzano do 25 °C i mieszano przez 20 godzin. Otrzymany roztwór częściowo odparowano pod próżnią, w wyniku czego uzyskano żółty osad, który następnie zawieszono w 1 M HCl (50 ml). Otrzymane ciało stałe przefiltrowano, przemyto wodą oraz eterem dietylowym i wysuszono z użyciem pompy próżniowej. Czysty produkt otrzymano z wydajnością 61%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.61 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 4.50 (ddd, *J* = 10.6, 7.7, 4.4 Hz, 1H), 2.09 - 1.52 (m, 2H), 1.50 - 1.33 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 1.07 - 0.78 (m, 2H).

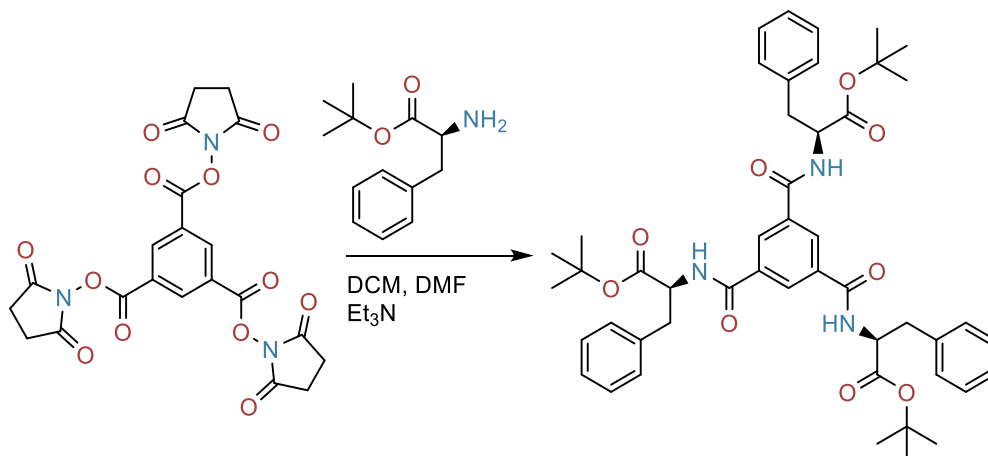
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.16, 165.91, 134.56, 129.25, 50.36, 37.88, 33.75, 33.26, 31.45, 26.07, 25.76, 25.59.

HRMS (ESI) Obliczono dla C₃₆H₅₁N₃O₉Na [M+Na]⁺: 692.3518 m/z, Zaobserwowano: [M+Na]⁺ = 692.3539 m/z.

FT-IR (KBr) ν_{max} [cm⁻¹] = 3346, 3077, 2925, 2852, 1725, 1648, 1596, 1535, 1449, 1411, 1332, 1316, 1297, 1279, 1266, 1246, 1201, 1149.

Synteza 7

Przygotowanie 7-tBu



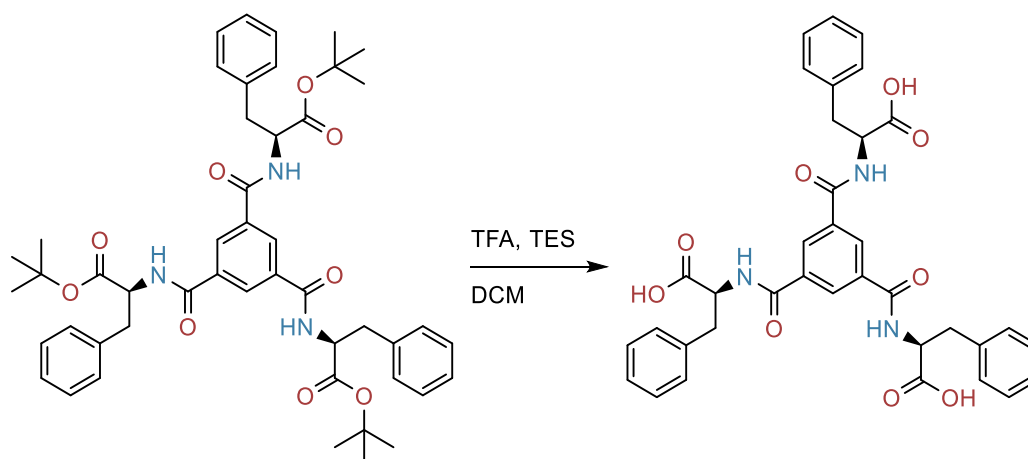
Rys. 192. Schemat syntezy związku **7-tBu**

Do roztworu estru n-bursztynyloimidowego kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego (501 mg, 1,0 mmol) rozpuszczonego w mieszaninie suchego DCM/DMF (3:1, v/v, 16 ml) dodano trietyloaminę (0,837 ml, 6,0 mmol) oraz ester *tert*-butylowy L-fenylalaniny (0,954 g, 6,0 mmol). Otrzymaną mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 h w atmosferze argonu. Następnie do roztworu dodano DCM (25 ml), a mieszaninę przemyto nasyconym roztworem wodnym NaHCO₃ (3 × 20 ml), następnie 5% roztworem wodnym KHSO₄ (3 × 20 ml) oraz solanką (20 ml). Warstwę organiczną osuszono nad Na₂SO₄ i odparowano, w wyniku czego uzyskano oleisty produkt. Po oczyszczeniu na drodze chromatografii kolumnowej (EtOAc/n-heksan 1:2 v/v), uzyskano czysty produkt w postaci białego ciała stałego z wydajnością 50%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 3H), 7.20 (ddd, *J* = 8.5, 5.1, 2.7 Hz, 1H), 4.60 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.10, 166.08, 138.12, 134.85, 129.56, 128.67, 126.91, 81.22, 55.43, 36.93, 28.05.

Przygotowanie 7



Rys. 193. Schemat syntezy związku 7.

7-*t*Bu (148 mg, 0.18 mmol) rozpuszczono w mieszaninie kwasu trifluorooctowego (3,78 ml, 50 mmol) oraz trietylosilanu (0,420 ml, 2,63 mmol) z dodatkiem dichlorometanu (2 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze otoczenia przez 12 godzin. Następnie, rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a do otrzymanego produktu dodano dichlorometan, który ponownie odparowano w celu usunięcia resztek kwasu trifluorooctowego. Uzyskany produkt wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt w formie białego ciała stałego uzyskano z wydajnością 92%.

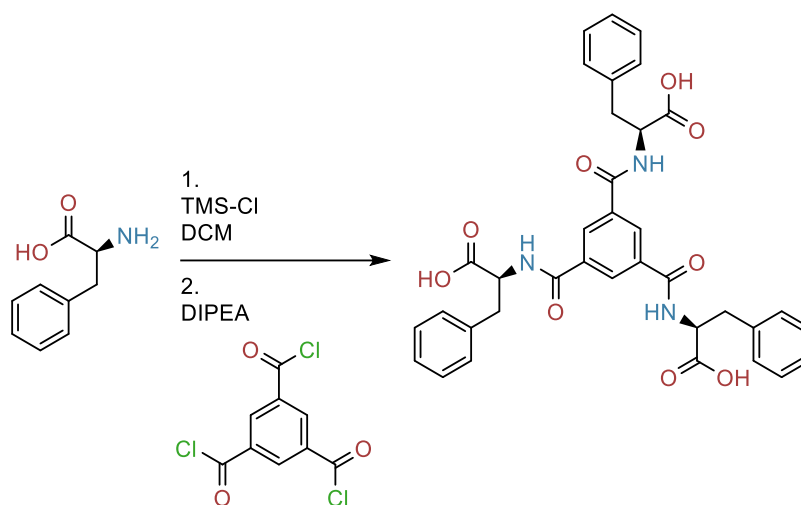
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 10.4, 8.1, 4.6 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 13.9, 4.6 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 13.9, 10.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.96, 165.60, 138.05, 134.42, 129.01, 128.24, 126.40, 54.34, 36.24.

HRMS (ESI) Obliczono dla C₃₆H₃₄N₃O₉ [M+H]⁺: 652.2295 m/z, Zaobserwowano: [M+H]⁺ = 652.2275 m/z.

FT-IR (KBr) ν_{max} [cm⁻¹] = 3362, 3064, 3030, 2932, 1725, 1648, 1597, 1535, 1498, 1335, 1318, 1300, 1269, 1220, 740, 701, 680, 556.

Synteza 7 wersja 2



Rys. 194. Schemat syntezy związku 7.

TMSCl (1,74 g, 16 mmol) został dodany do zawiesiny L-feniloalaniny (1,320 g, 8 mmol) w suchym dichlorometanie (20 ml) i grzano w temperaturze wrzenia, w atmosferze argonu przez 8 godzin. Następnie mieszaninę ochłodzono do 0 °C i dodano DIEA (2,10 g, 16 mmol) oraz BTA-Cl (0,52 g, 2 mmol). Mieszaninę ogrzano do 25 °C i mieszano w tej temperaturze przez 20 godzin. Otrzymaną mieszaninę ogrzano do 25 °C i mieszano przez 20 godzin. Otrzymany roztwór częściowo odparowano pod próżnią, w wyniku czego uzyskano żółty osad, który następnie zawieszono w 1 M HCl (100 ml). Otrzymane ciało stałe przefiltrowano, przemyto wodą oraz eterem dietylowym i wysuszono z użyciem pompy próżniowej. Czysty produkt otrzymano z wydajnością 68%.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 10.4, 8.1, 4.6 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 13.9, 4.6 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 13.9, 10.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.96, 165.60, 138.05, 134.42, 129.01, 128.24, 126.40, 54.34, 36.24.

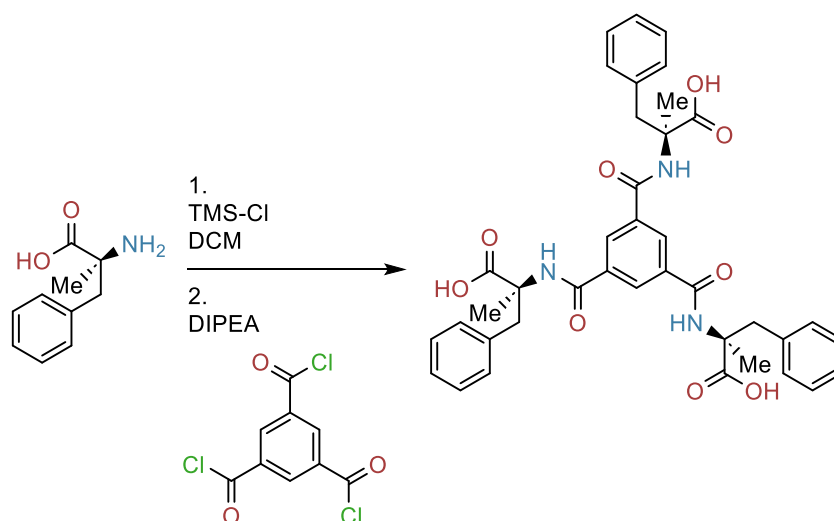
HRMS (ESI) Obliczono dla C₃₆H₃₄N₃O₉ [M+H]⁺: 652.2295 m/z, Zaobserwowano: [M+H]⁺ = 652.2275 m/z.

FT-IR (KBr) ν_{max} [cm⁻¹] = 3362, 3064, 3030, 2932, 1725, 1648, 1597, 1535, 1498, 1335, 1318, 1300, 1269, 1220, 740, 701, 680, 556.

Metoda ta została wykorzystana również do syntezy 7' wykorzystując D-feniloalaninę otrzymując czysty produkt jako białe ciało stałe z wydajnością 63%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.81 (s, 1H), 8.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.35 – 7.14 (m, 5H), 4.66 (ddd, *J* = 10.2, 8.0, 4.7 Hz, 1H), 3.25 – 2.99 (m, 2H).

Synteza 20

Rys. 195. Schemat syntezy związku **20**.

TMSCl (0,87 g, 8 mmol) został dodany do zawiesiny kwasu (S)-2-amino-2-metylo-3-fenylopropionowego (0,716 g, 4 mmol) w suchym dichlorometanie (10 ml) i grzano w temperaturze wrzenia, w atmosferze argonu przez 8 godzin. Następnie mieszaninę ochłodzono do 0 °C i dodano DIEA (1,05 g, 8 mmol) oraz BTA-Cl (0,26 g, 1 mmol). Mieszaninę ogrzano do 25 °C i mieszano w tej temperaturze przez 20 godzin. Otrzymaną mieszaninę ogrzano do 25 °C i mieszano przez 20 godzin. Otrzymany roztwór częściowo odparowano pod próżnią, w wyniku czego uzyskano żółty osad, który następnie zawieszono w 1 M HCl (50 ml). Otrzymane ciało stałe przefiltrowano, przemyto wodą oraz eterem dietylowym i wysuszono z użyciem pompy próżniowej. Czysty produkt otrzymano z wydajnością 61%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.51 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.33 - 7.16 (m, 3H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 3.49 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H).

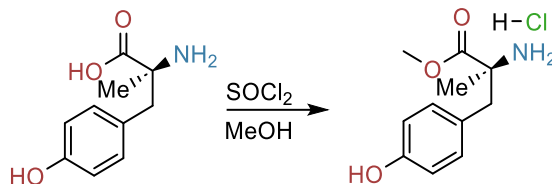
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.87, 165.42, 136.81, 134.75, 130.53, 129.25, 127.91, 126.52, 59.08, 22.35.

HRMS (ESI) Obliczono dla C₃₉H₃₉N₃O₉Na [M+Na]⁺: 716.2579 m/z, Zaobserwowano: [M+Na]⁺ = 716.2539 m/z.

FT-IR (KBr) ν_{max} [cm⁻¹] = 3388, 3063, 3031, 2990, 2942, 1724, 1656, 1519, 1454, 1377, 1320, 1289, 1213, 1125, 741, 703.

Synteza 21

Przygotowanie chlorowodorku estru metylowego α -metyl-L-tyrozyny (α -Me_L-Tyr-OMe_HCl).

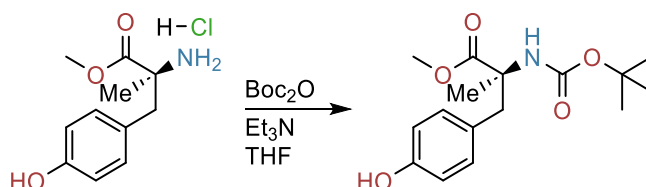


Rys. 196. Schemat syntezy związku α -Me_L-Tyr-OMe_HCl.

Do 20 ml schłodzonego do 0°C alkoholu metylowego bardzo powoli dodano chlorek tionylu (2 ml, 35 mmol). Po dodaniu całości substratów mieszanina została odstawiona do osiągnięcia temperatury otoczenia, a następnie dodano kwas (S)-2-amino-3-(4-hydroksyfenylo)-2-metylopropanowy (0,976 g, 5 mmol) I reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia przez 24 godzin. Po upływie czasu mieszanina stała się klarowna. Odparowano rozpuszczalniki, a następnie produkt strącono z wykorzystaniem eteru dietylowego (50 ml), przefiltrowano go I wysuszono w niskim ciśnieniu. Czysty produkt otrzymano w formie białego ciała stałego z wydajnością 96%.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.57 (s, 3H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 1.48 (s, 3H).

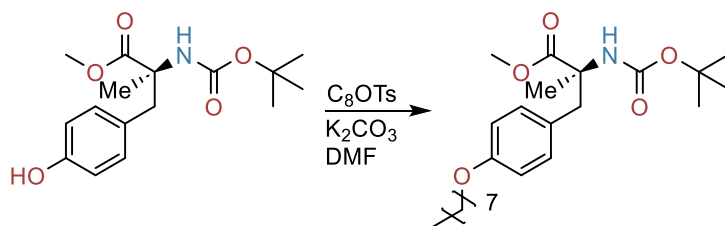
Przygotowanie α -Me_L-Tyr-OMe_Boc



Rys. 197. Schemat syntezy związku α -Me_L-Tyr-OMe_Boc.

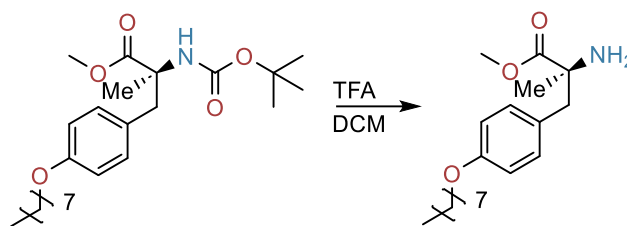
α -Me_L-Tyr-OMe_HCl (1,670 g, 5,2 mmol), Boc_2O (1,135 g, 5,2 mmol) oraz trietyloaminę (0,837 mL, 6 mmol) mieszano przez 24 godziny w 50 ml suchego THF w temperaturze otoczenia. THF odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną mieszaninę rozpuszczono w octanie etylu (50 ml), trzykrotnie przemyto wodą (30 ml) i osuszono nad siarczanem sodu. Czysty produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 68%.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.06 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 2H), 1.38 (s, 9H).

Przygotowanie α -Me_*L*-Tyr-OMe_Boc_C8Rys. 198. Schemat syntezy związku α -Me_*L*-Tyr-OMe_Boc_C8.

Do roztworu α -Me_*L*-Tyr-OMe_Boc (1,237 g, 4,0 mmol) w suchym DMF (50 ml) dodano *p*-toluenosulfonian *n*-oktylu (1,706 g, 6,0 mmol) oraz K_2CO_3 (0,967 g, 7,0 mmol). Reakcję prowadzono w 75°C przez 48 godzin. Po tym czasie dodano octan etylu (50 ml) i mieszaninę przemyto wodą (2×20 ml), następnie 1 M roztworem NaOH (2×20 ml) i finalnie wodą (20 ml). Warstwę organiczną wysuszono za pomocą siarczanu sodu i odparowano do sucha. Produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej w fazie 1:9 octan etylu/heksan. Czysty produkt uzyskano z wydajnością 67%.

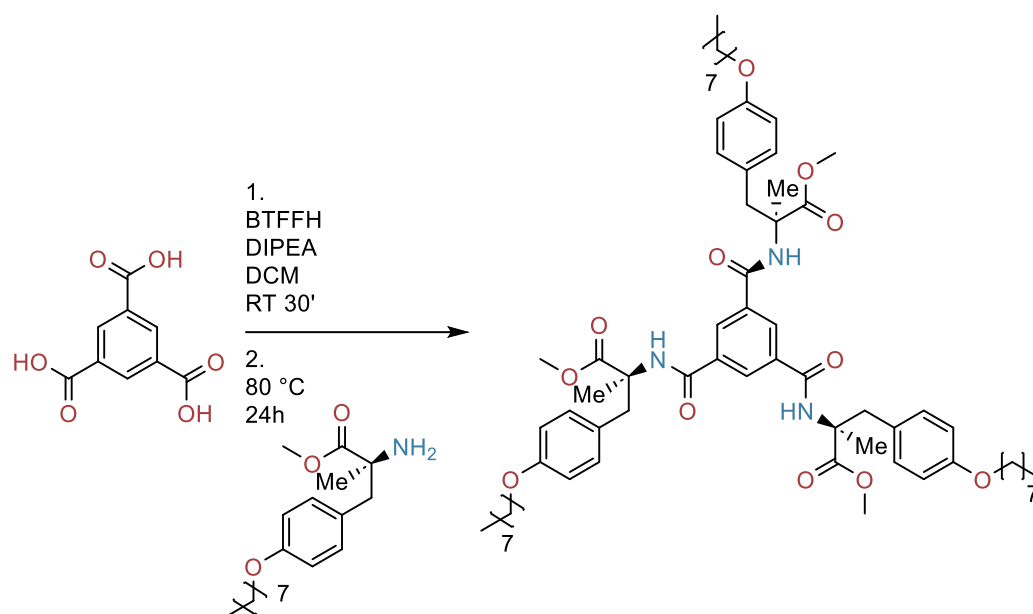
1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.41 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.20 - 2.86 (m, 2H), 1.69 (p, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.44 - 1.18 (m, 10H), 0.94 - 0.74 (m, 3H).

Przygotowanie α -Me_L-Tyr-OMe_C8Rys. 199. Schemat syntezy związku α -Me_L-Tyr-OMe_C8.

Do roztworu α -Me_L-Tyr-OMe_Boc_C8 (1,265 g, 3,0 mmol) w dichlorometanie (10 ml), dodano kwas trifluorooctowy (10 ml). Reakcja była prowadzona w temperaturze otoczenia przez 12 godzin. Następnie, rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a do pozostałości dodano dichlorometan (20 ml), który następnie odparowano w celu oczyszczenia z resztek kwasu trifluorooctowego. Czysty produkt otrzymano, jako białe ciało stałe z wydajnością 94%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.20 - 2.86 (m, 2H), 1.69 (p, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.44 - 1.18 (m, 10H), 0.94 - 0.74 (m, 3H).

Przygotowanie 21-OMe

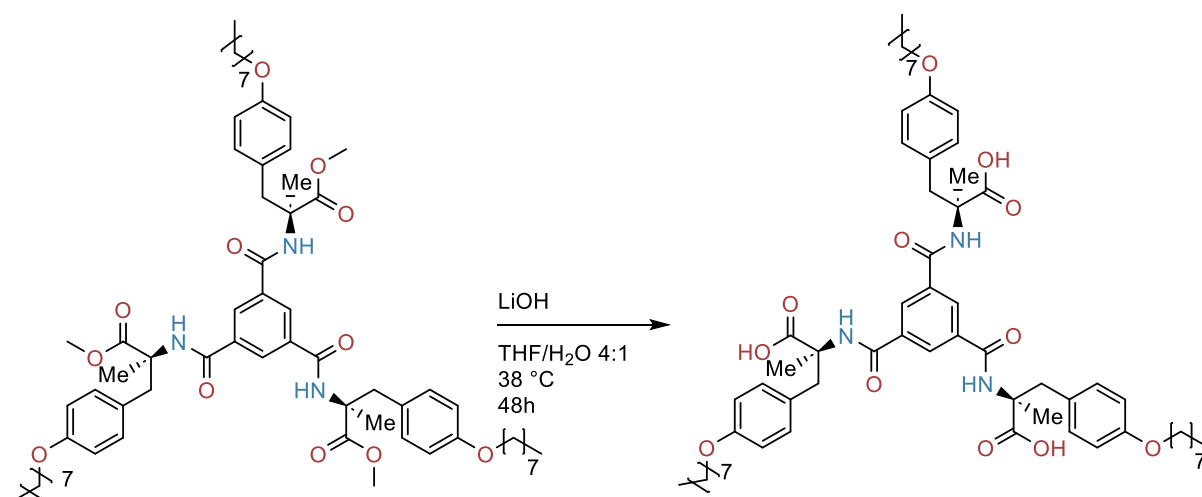
Rys. 200. Schemat syntezy związku **21-OMe**.

Do naczynia Schlenka, pod atmosferą argonu, dodano kwas 1,3,5-benzenotrikarboksylowy (0,168 g, 0,8 mmol), BTFFH (1,264 g, 4 mmol) oraz suchy dichlorometan (6 ml). Następnie dodano DIPEA (1,264 g, 7,2 mmol) i reakcję prowadzono przez 30 minut. Po upływie czasu, do mieszaniny dodano ester metylowy **α -Me_L-Tyr-OMe_C8** (1,280 g, 4,4 mmol), a następnie kolbę zamknięto i umieszczono w łaźni olejowej na 24 godziny w temperaturze 80 °C, w atmosferze argonu. Mieszanina reakcyjna została ostudzona do temperatury otoczenia, a następnie odparowano rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w octanie etylu (10 ml) i przemyto 1M HCl (3 × 10 ml) oraz solanką (10 ml). Warstwę organiczną wysuszono wykorzystując siarczan sodu i zagęszczono. Surowy produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej w fazie 2/1 haksan/octan etylu. Czysty produkt otrzymano w formie białego proszku z wydajnością 51%.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.38 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.64 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.33 - 1.19 (m, 4H), 1.00 - 0.73 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 173.69, 165.34, 157.59, 134.38, 131.43, 129.59, 127.78, 113.86, 67.29, 59.30, 51.86, 31.25, 28.72 (d, J = 7.0 Hz), 25.53, 22.10, 13.94.

Przygotowanie 11

Rys. 201. Schemat syntezy związku **21**.

21-OMe (0,330 g, 0,3 mmol) rozpuszczono w mieszaninie 4:1 THF/H₂O (15 ml), a następnie dodano LiOH (0,045 g, 1,8 mmol) Mieszaninę ogrzano do 38°C i reakcję prowadzono przez 48 godzin. Po tym czasie rozpuszczalniki odparowano, pozostałość rozpuszczono w wodzie (10 ml) i zakwaszono do pH = 1 używając 1 M HCl. Otrzymane ciało stałe przesączono, przemyto wodą i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Czysty produkt otrzymano, jako białe ciało stałe z wydajnością 85%.

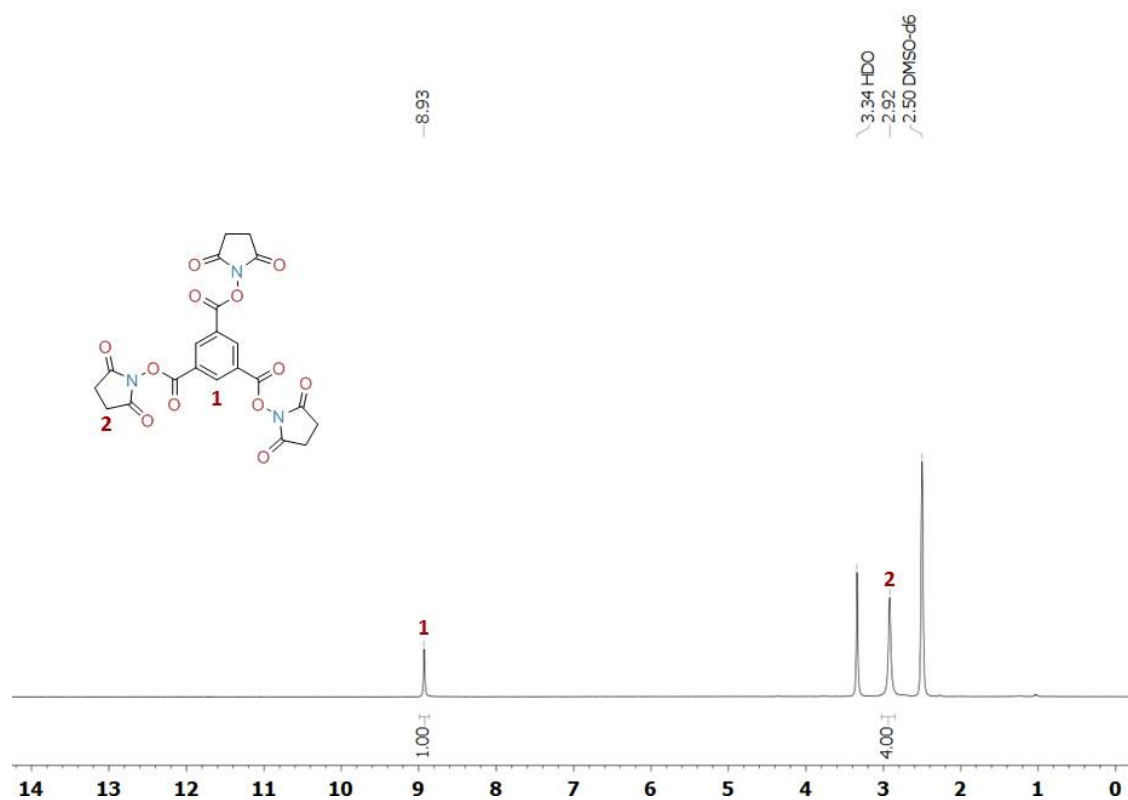
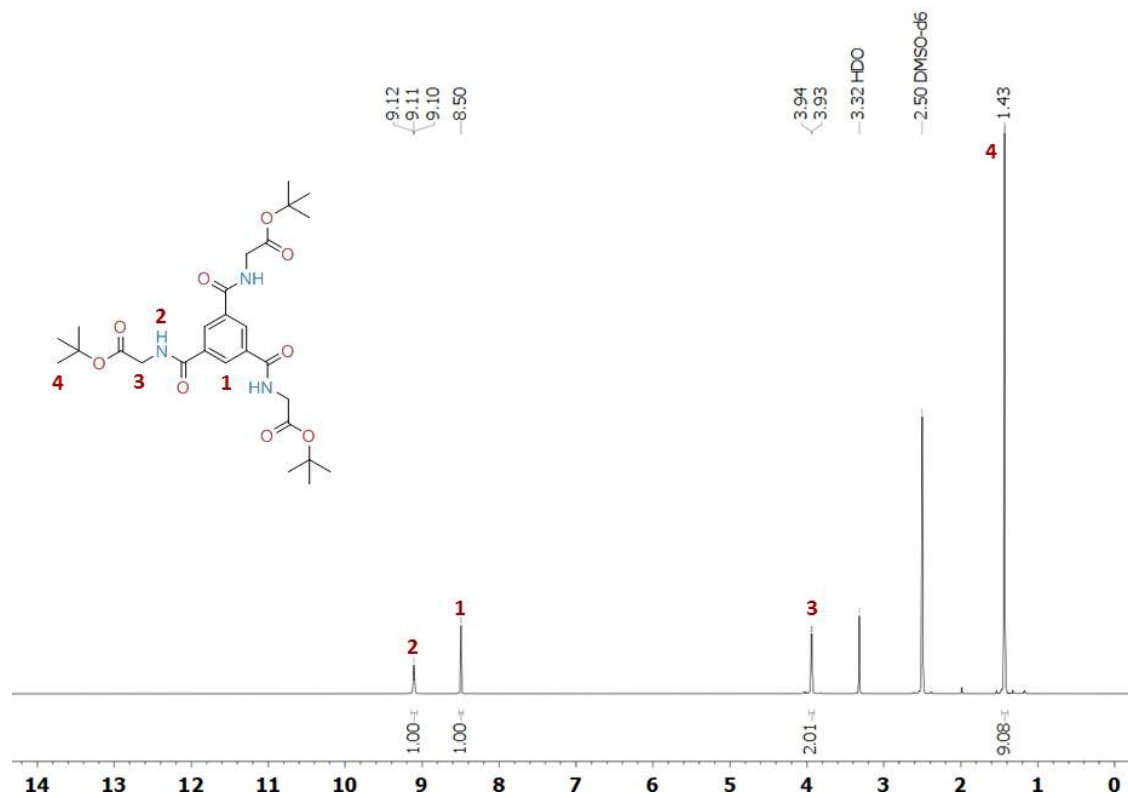
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.45 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.86 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.41 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.63 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 4.7 Hz, 9H), 0.99 - 0.70 (m, 2H).

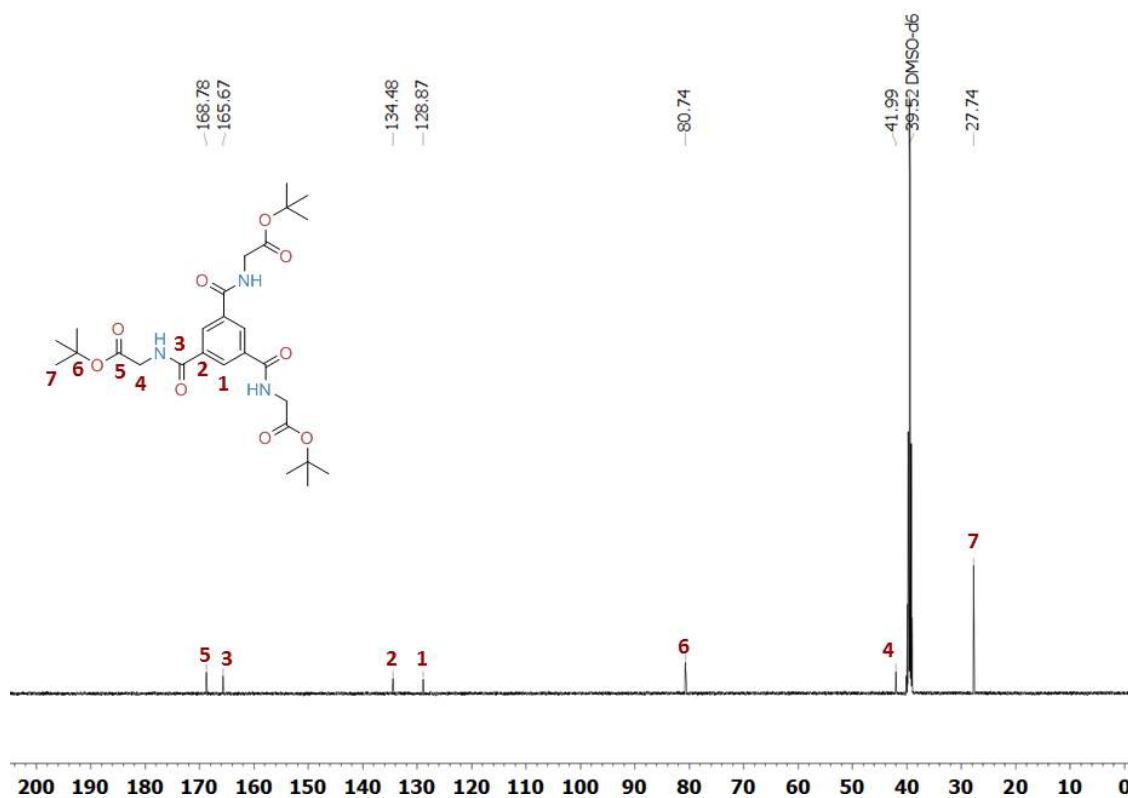
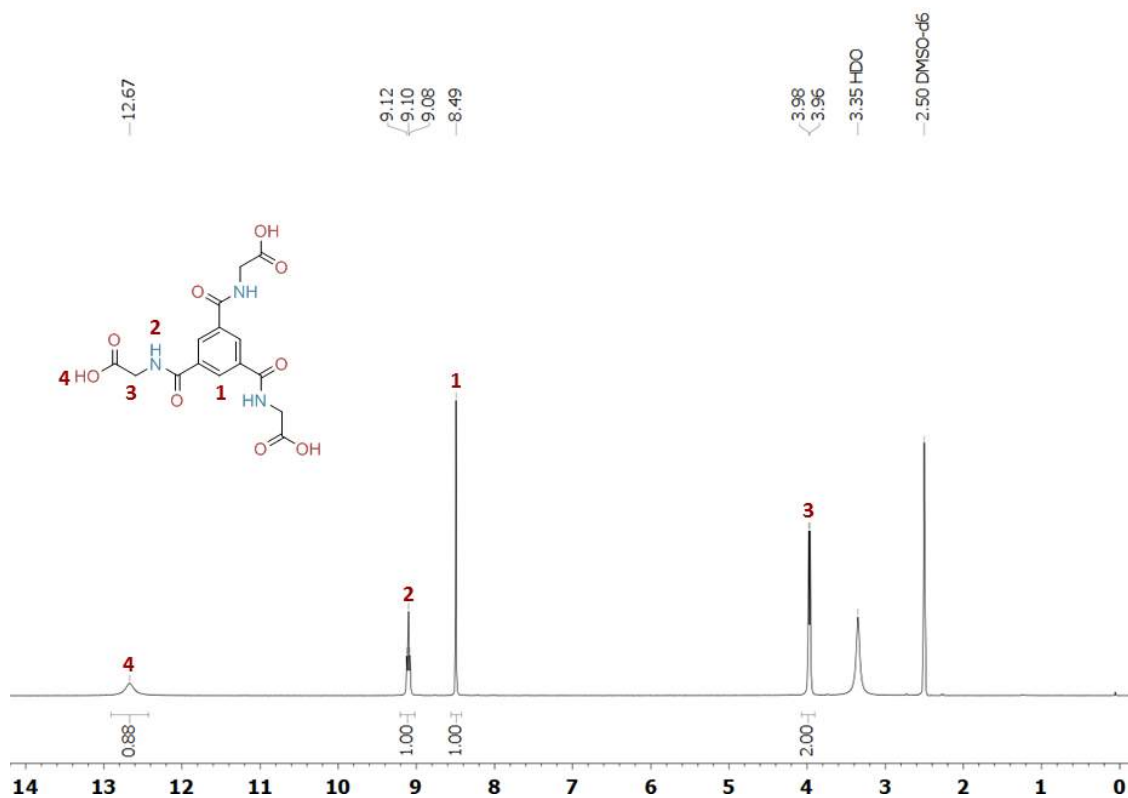
¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆)

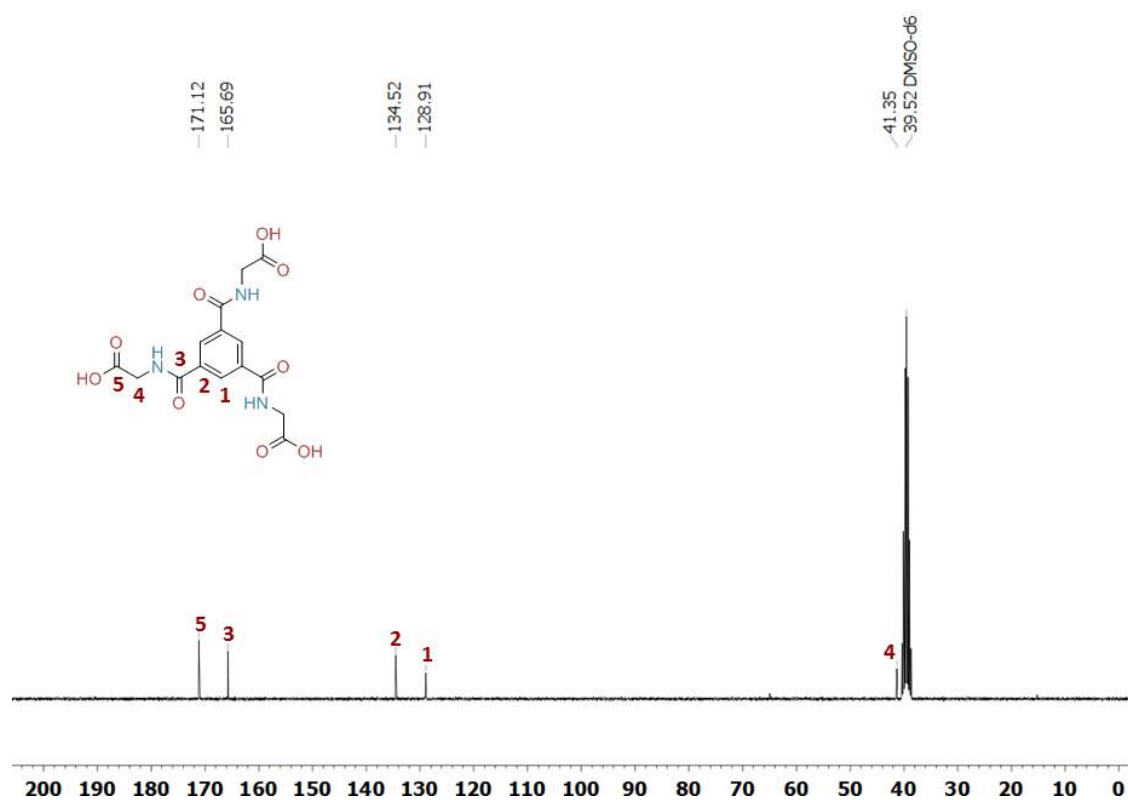
HRMS (ESI) Obliczono dla C₆₃H₈₇N₃O₁₂Na [M+Na]⁺: 1100.6182 m/z, Zaobserwowano: [M+Na]⁺ = 1100.6137 m/z.

FT-IR (KBr) ν_{max} [cm⁻¹] = 3378, 3373, 3064, 3035, 2953, 2927, 2856, 1721, 1655, 1613, 1513, 1456, 1377, 1300, 1248, 1178, 1119, 1030, 836, 798.

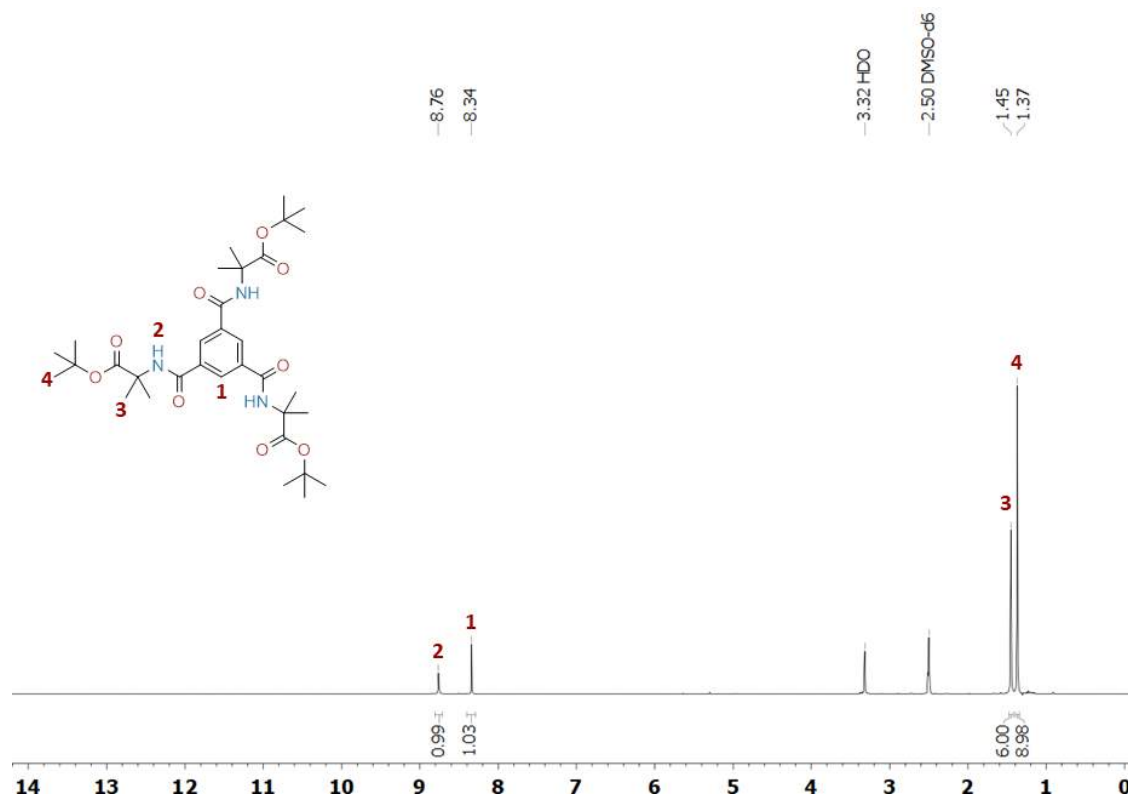
Spektroskopia NMR

Rys. 202. Widmo ^1H NMR (300 MHz DMSO-d_6) związku **BTA-OSu**Rys. 203. Widmo ^1H NMR (300 MHz DMSO-d_6) związku **12-tBu**.

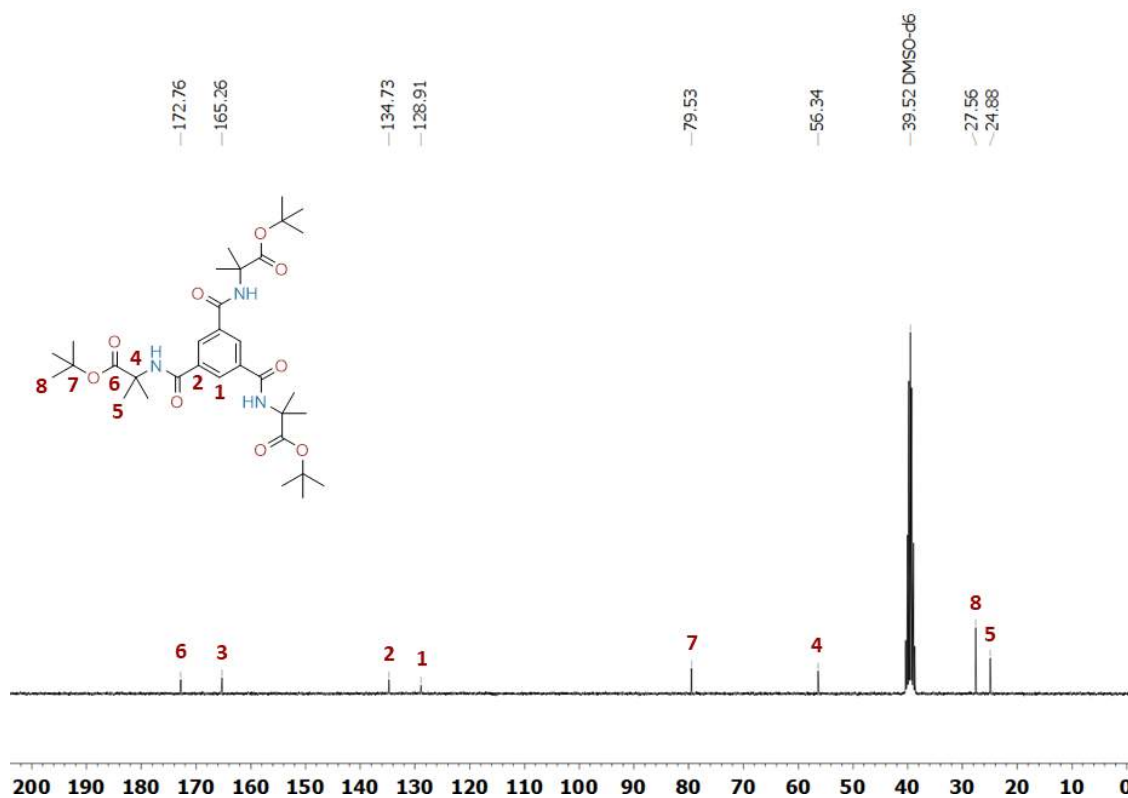
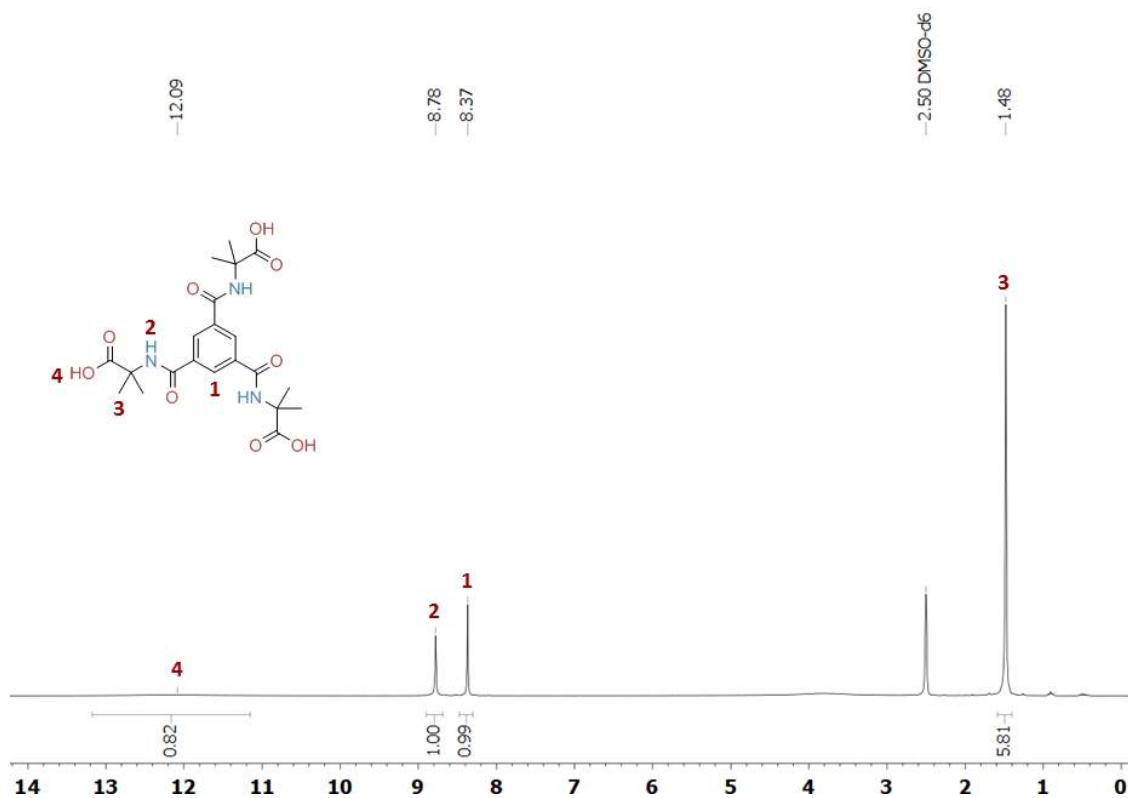
Rys. 204. Widmo ¹³C NMR (75 MHz DMSO-d₆) związku **12-tBu**.Rys. 205. Widmo ¹H NMR (300 MHz DMSO-d₆) związku **12**.

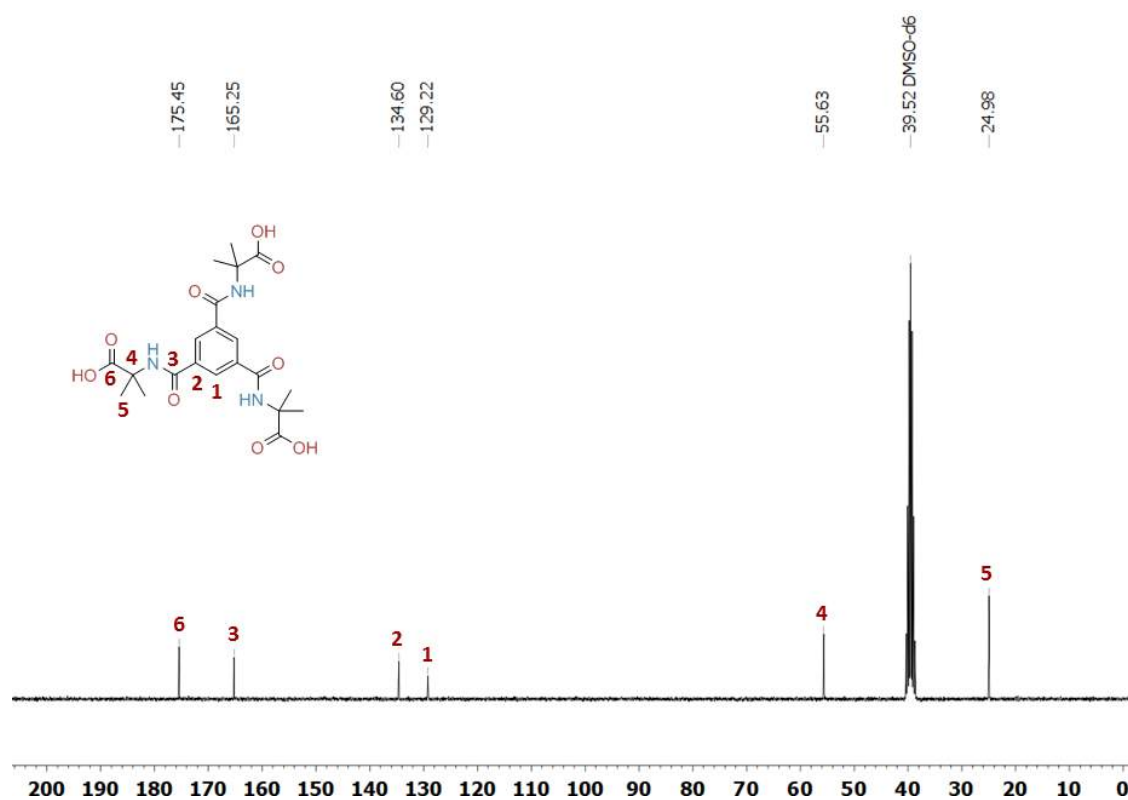


Rys. 206. Widmo ^{13}C NMR (75 MHz DMSO- d_6) związku **12**.

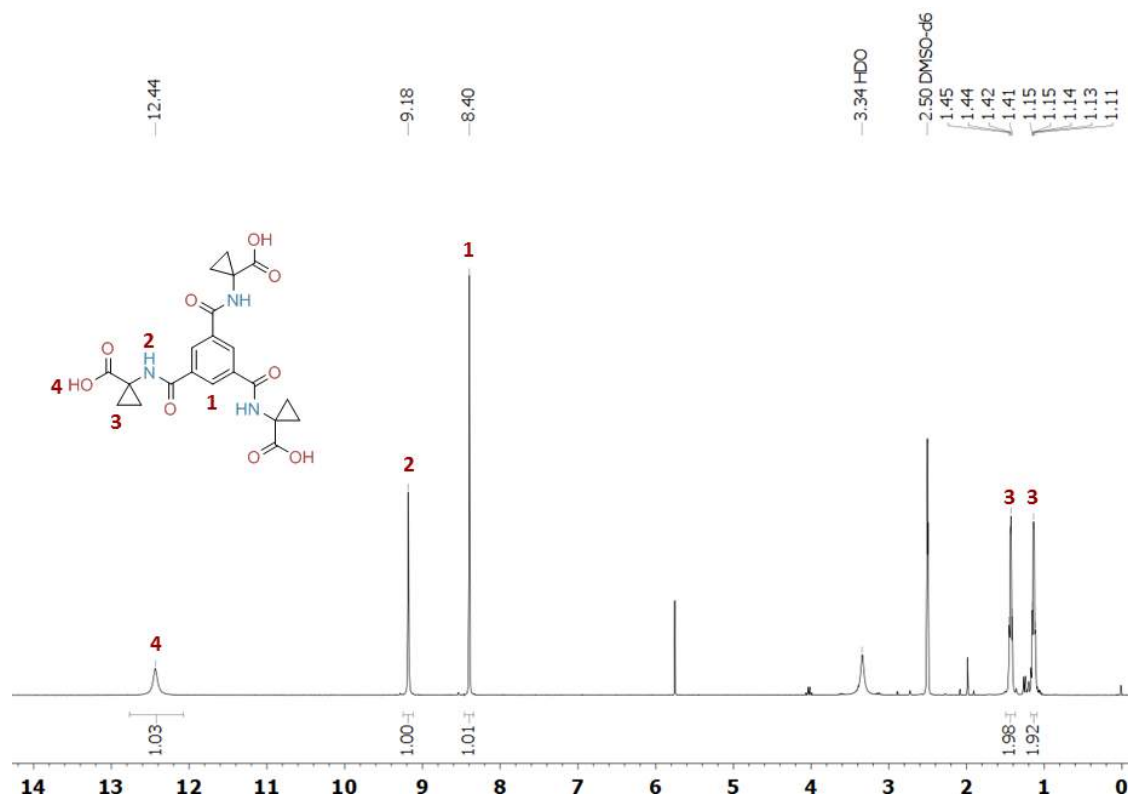


Rys. 207. Widmo ^1H NMR (300 MHz DMSO- d_6) związku **13-tBu**.

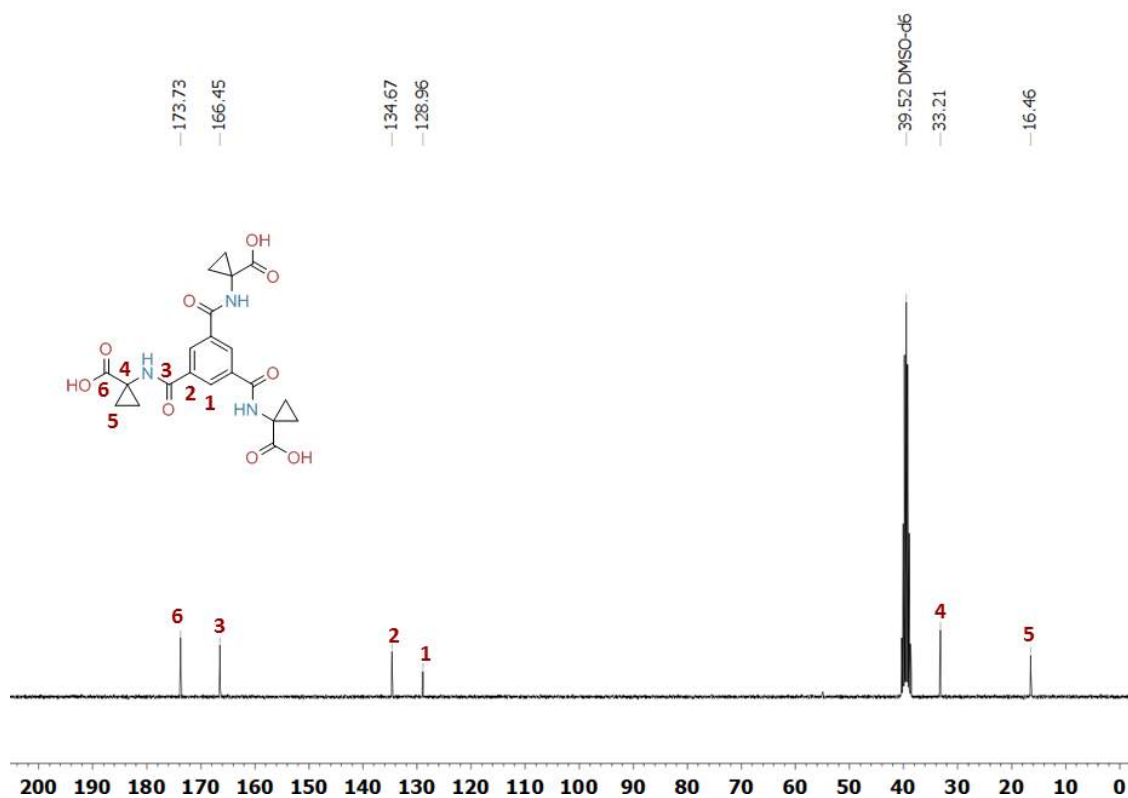
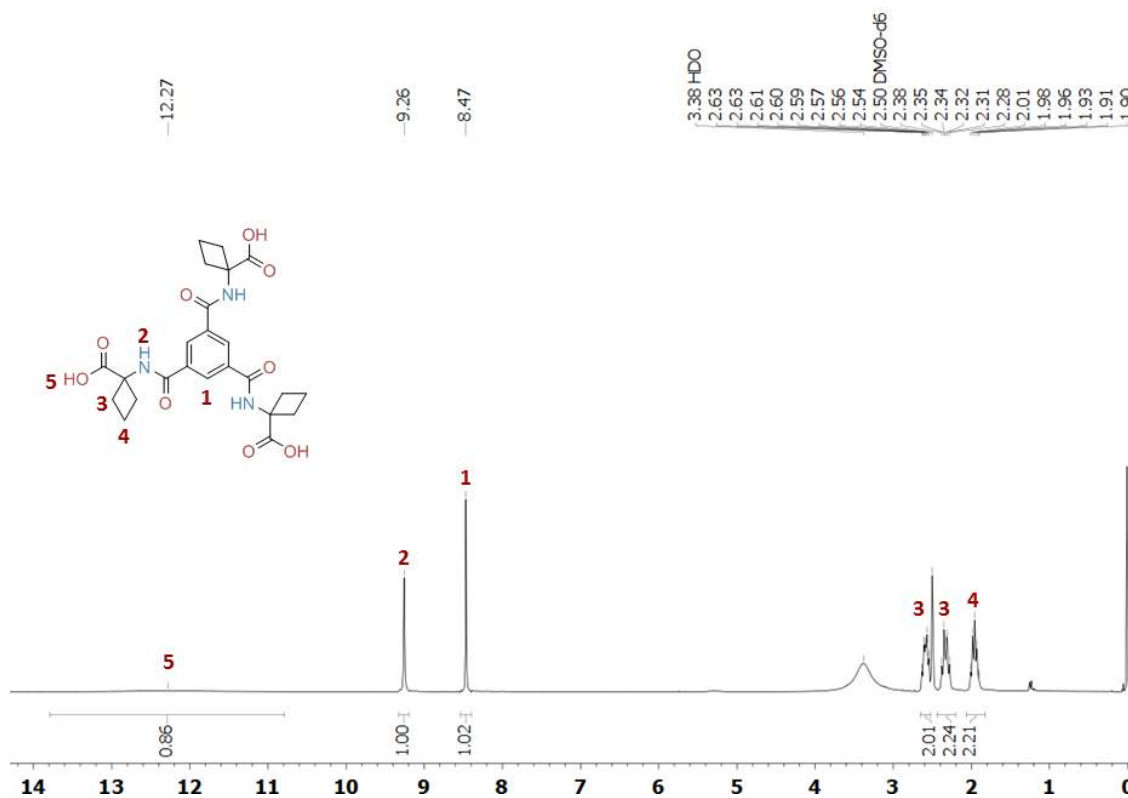
Rys. 208. Widmo ¹³C NMR (75 MHz DMSO-d₆) związku **13-tBu**.Rys. 209. Widmo ¹H NMR (300 MHz DMSO-d₆) związku **13**.

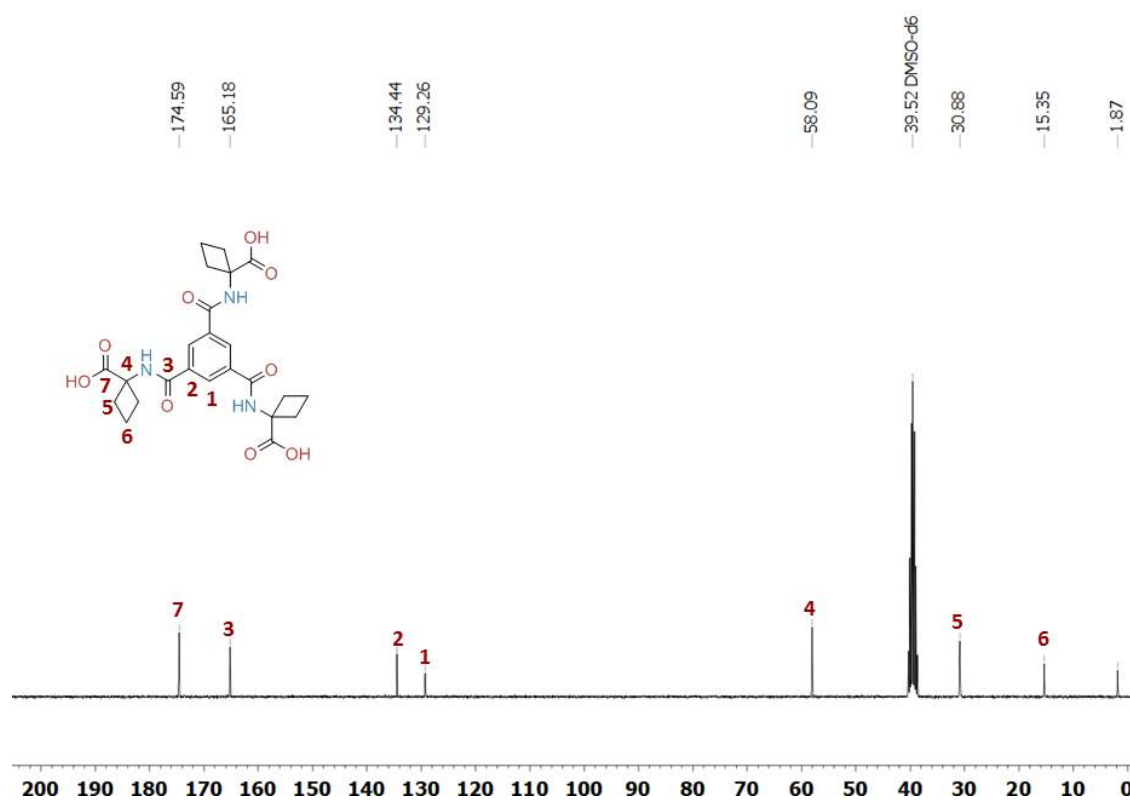


Rys. 210. Widmo ^{13}C NMR (75 MHz DMSO-d_6) związku **13**.

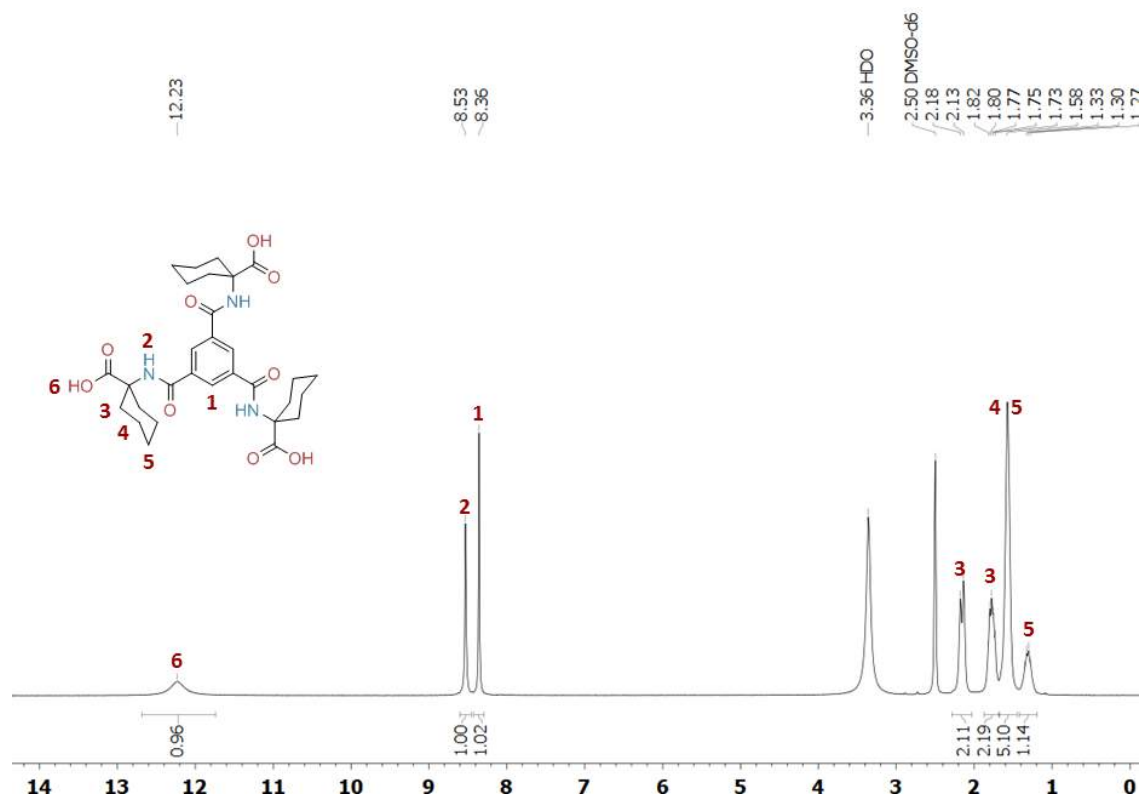


Rys. 211. Widmo ^1H NMR (300 MHz DMSO-d_6) związku **14**.

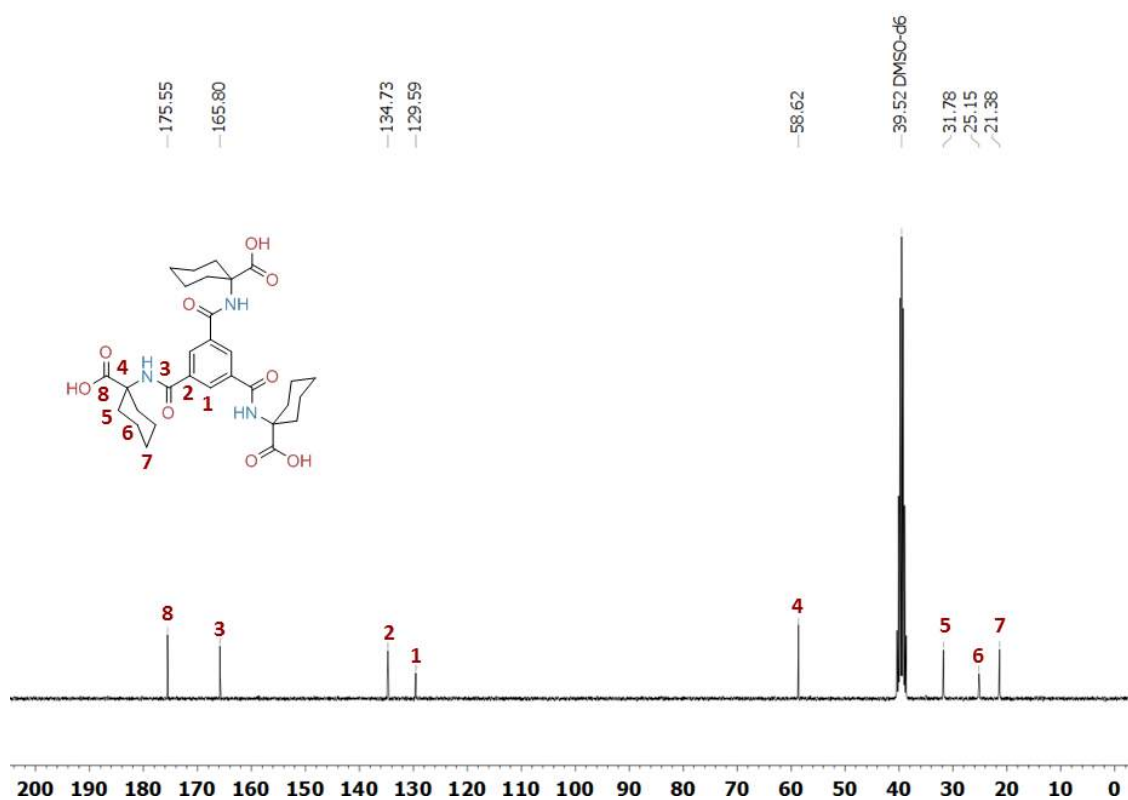
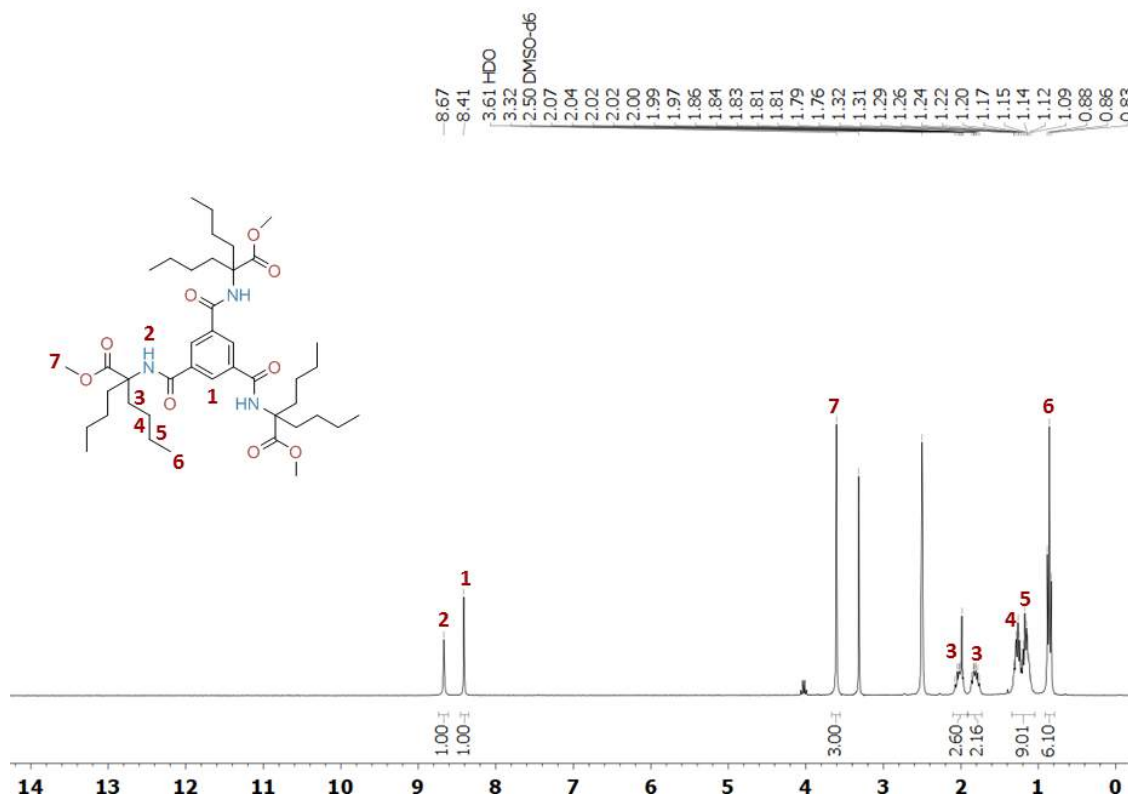
Rys. 212. Widmo ¹³C NMR (75 MHz DMSO-d₆) związku **14**.Rys. 213. Widmo ¹H NMR (300 MHz DMSO-d₆) związku **15**.

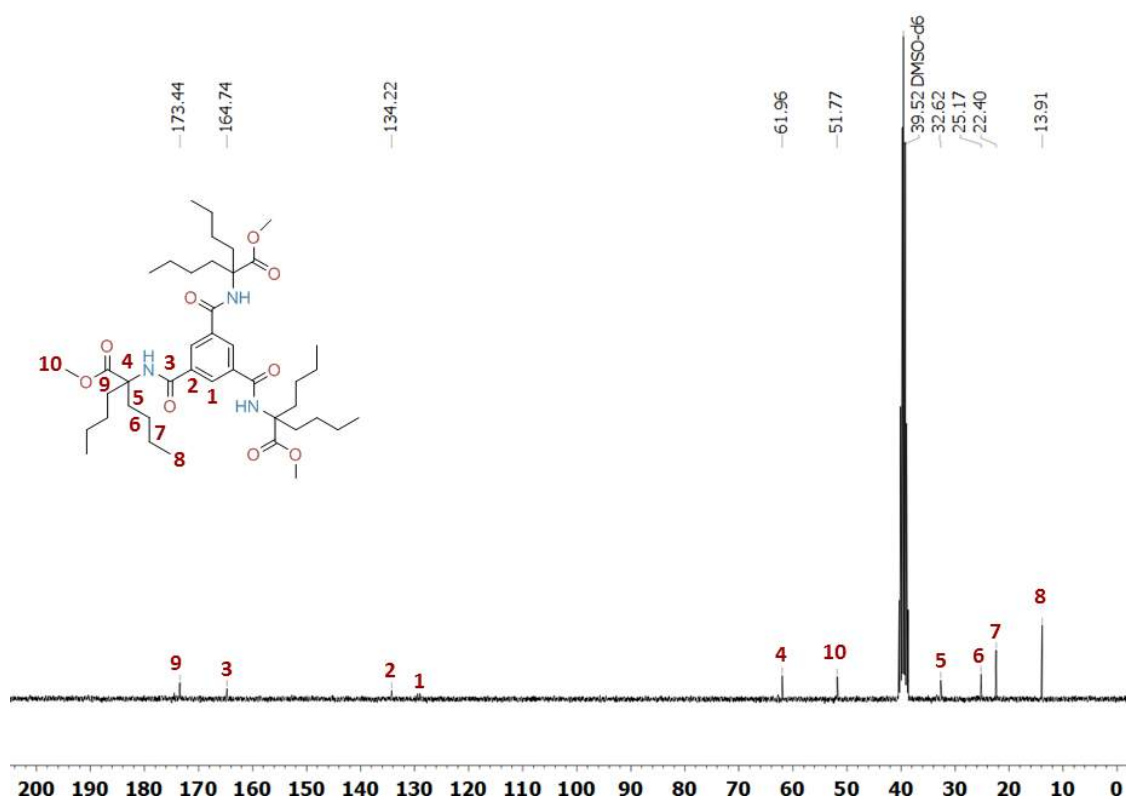


Rys. 214. Widmo ^{13}C NMR (75 MHz DMSO-d_6) związku **15**.

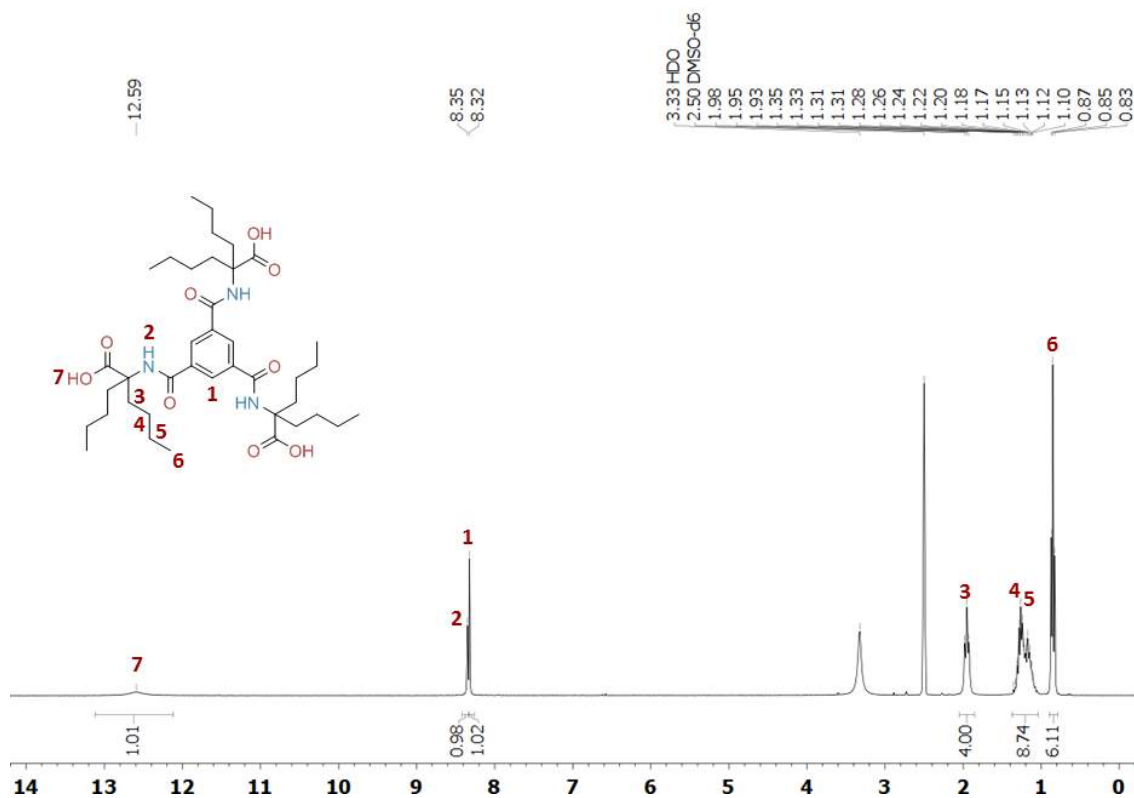


Rys. 215. Widmo ^1H NMR (300 MHz DMSO-d_6) związku **16**.

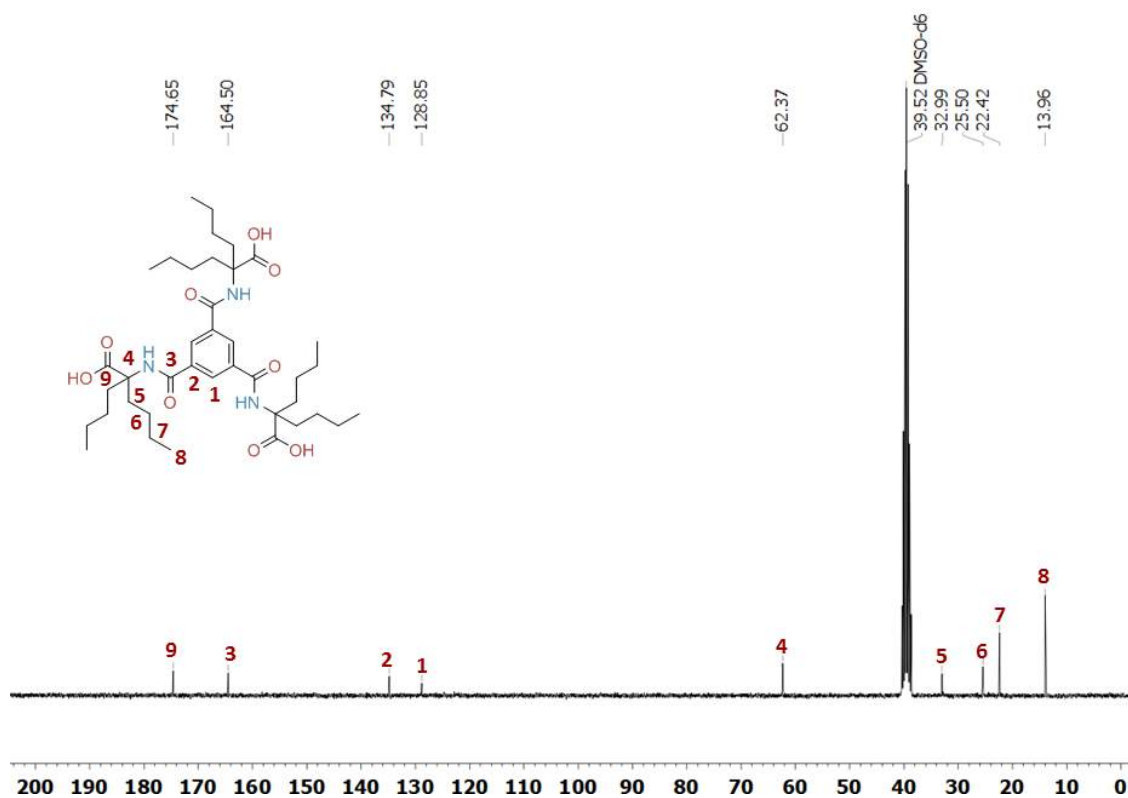
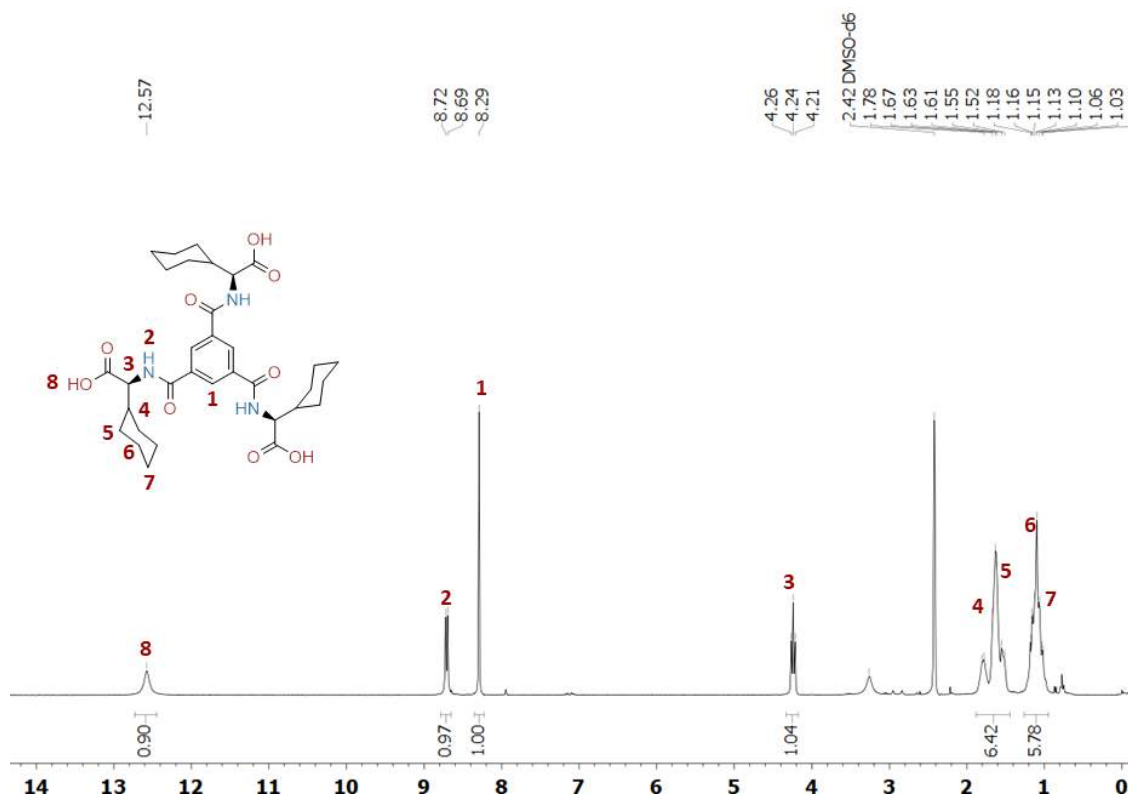
Rys. 216. Widmo ^{13}C NMR (75 MHz DMSO- d_6) związku **16**.Rys. 217. Widmo ^1H NMR (300 MHz DMSO- d_6) związku **17-OMe**.

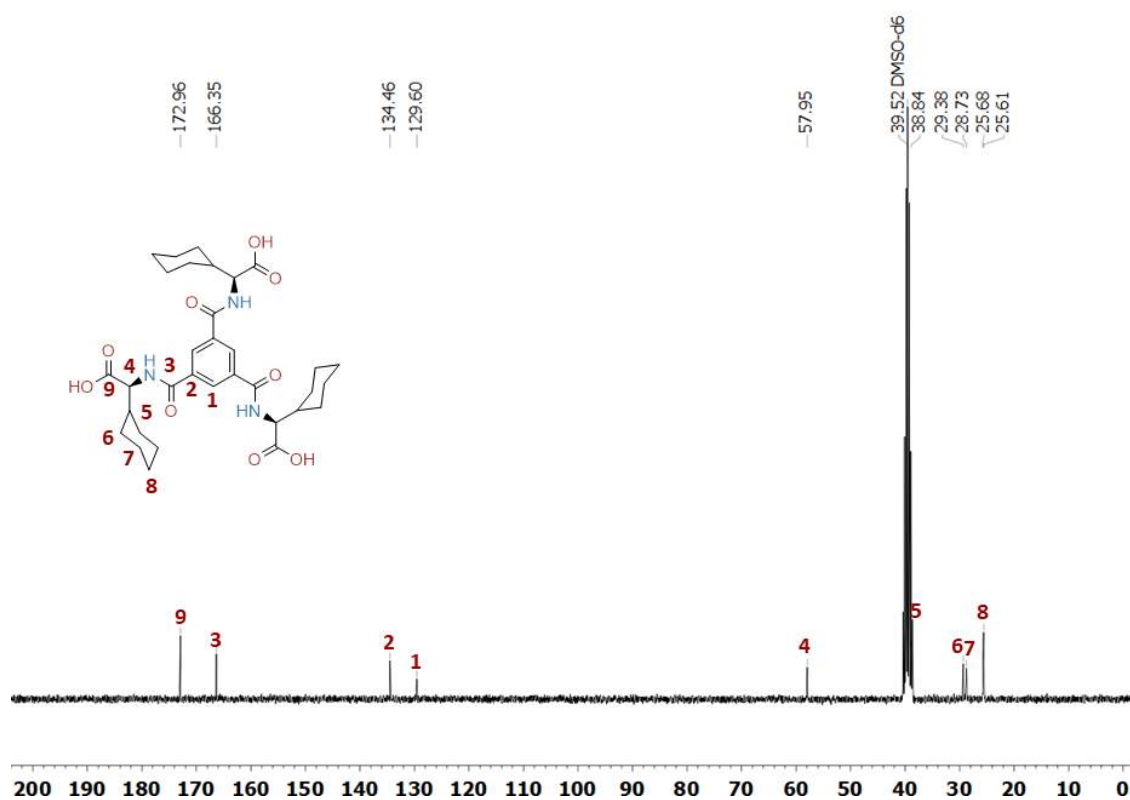


Rys. 218. Widmo ^{13}C NMR (75 MHz DMSO- d_6) związku **17-OMe**.

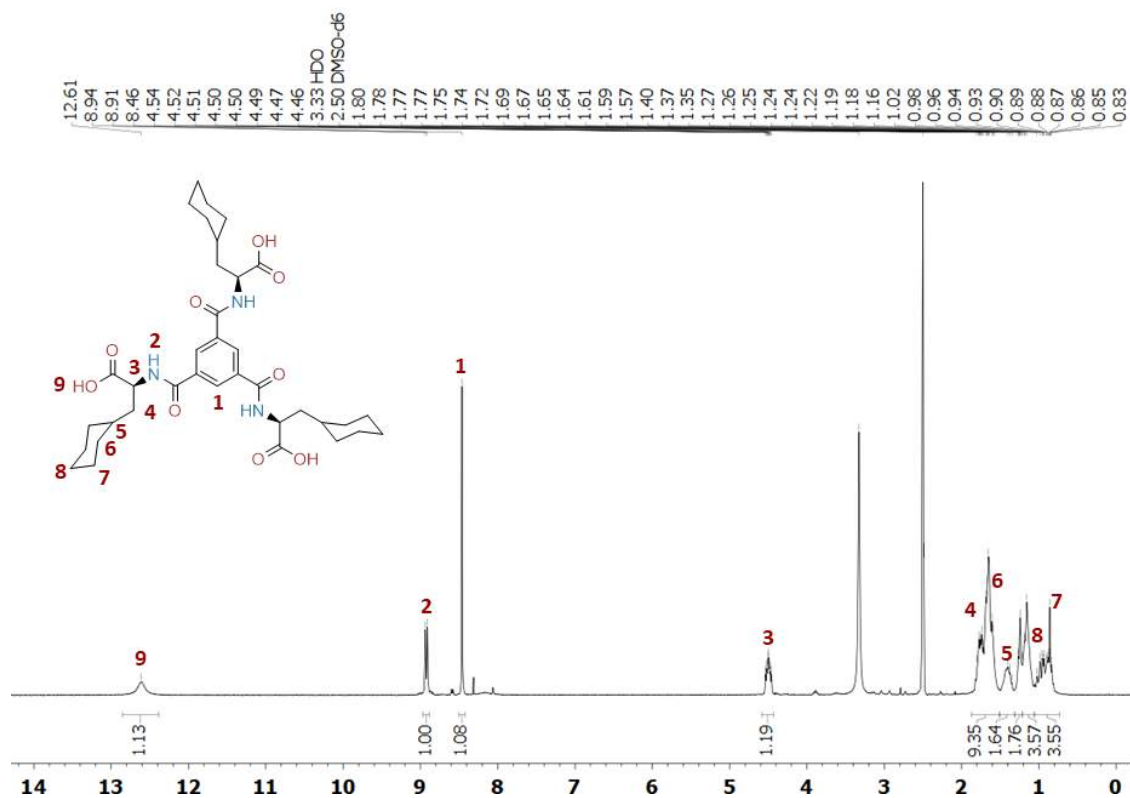


Rys. 219. Widmo ^1H NMR (300 MHz DMSO- d_6) związku **17**.

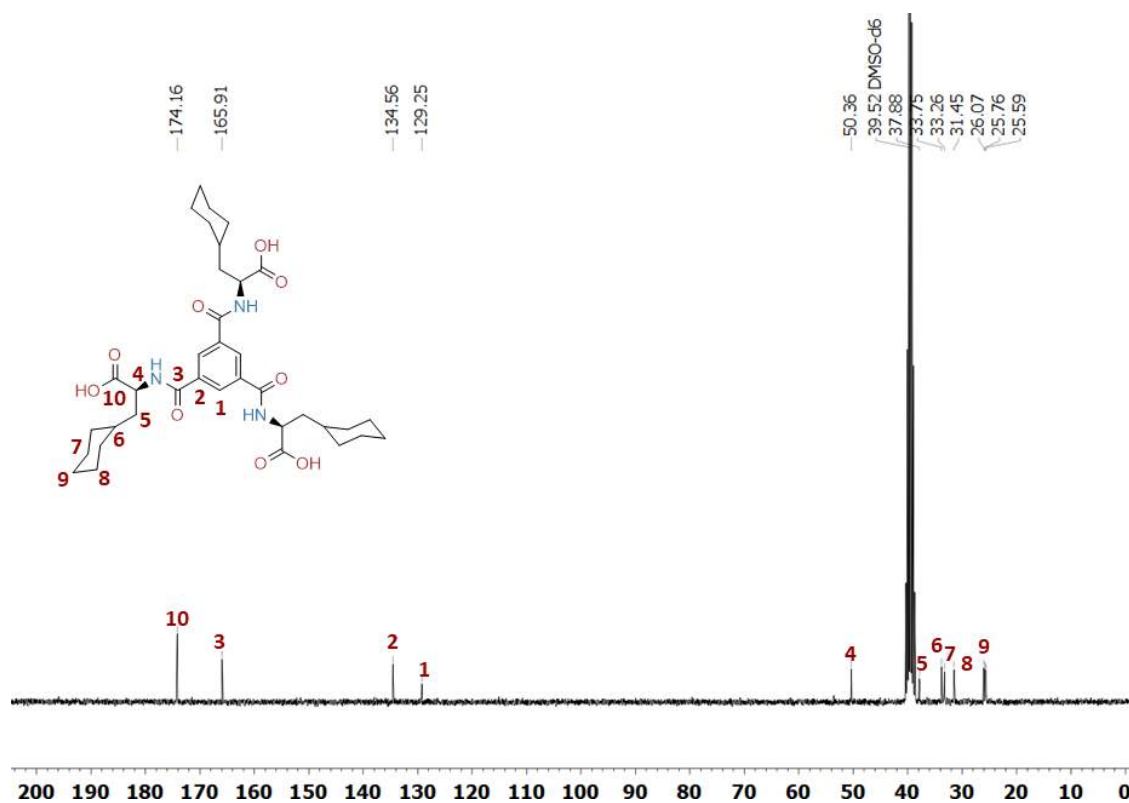
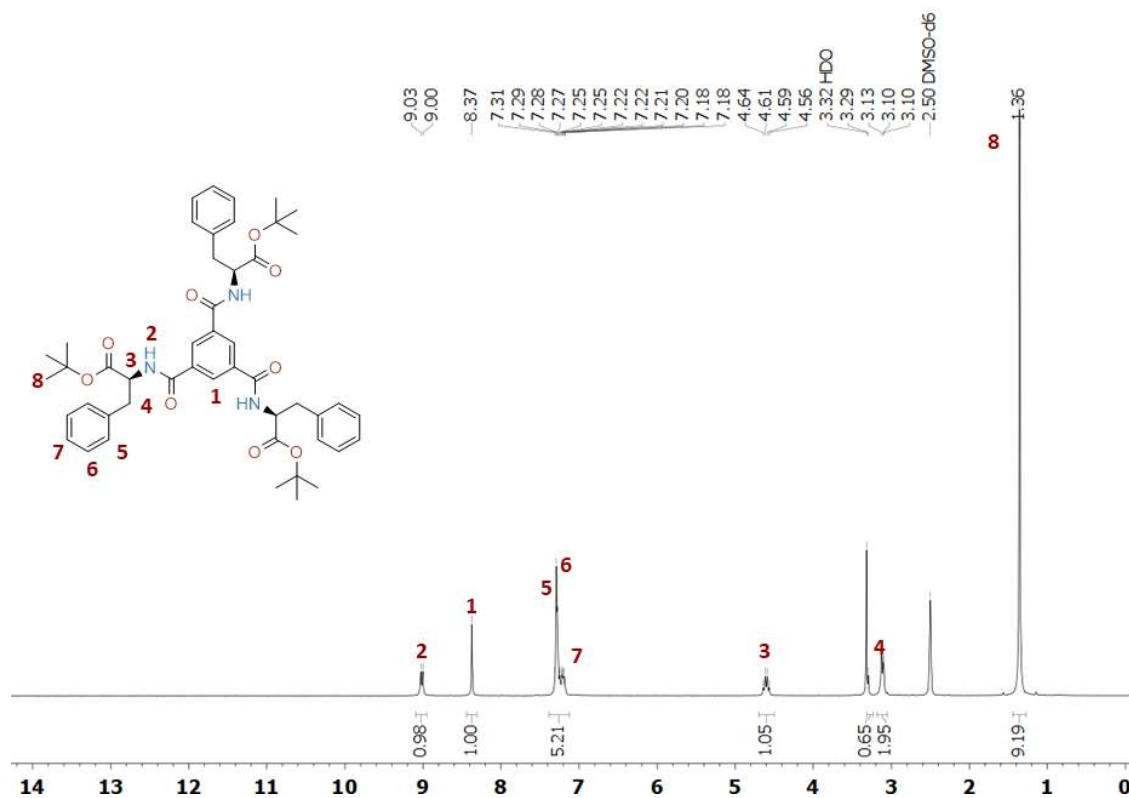
Rys. 220. Widmo ^{13}C NMR (75 MHz DMSO-d_6) związku **17**.Rys. 221. Widmo ^1H NMR (300 MHz DMSO-d_6) związku **18**.

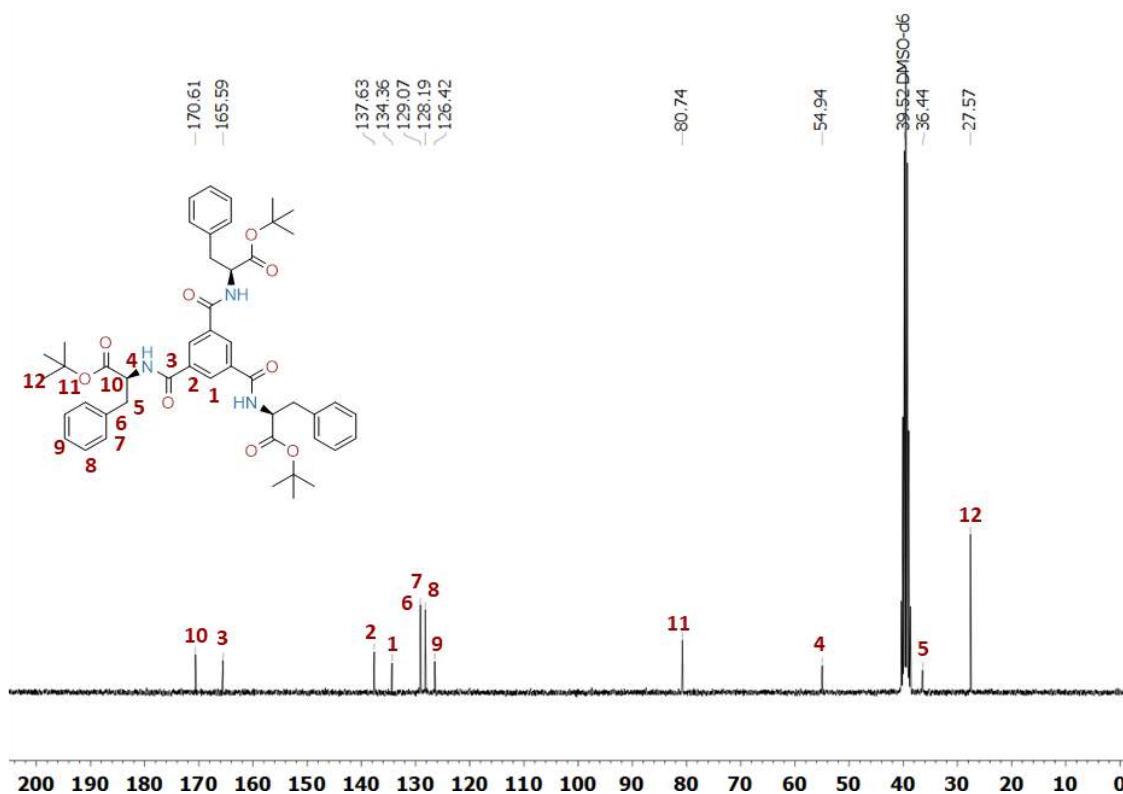


Rys. 222. Widmo ^{13}C NMR (75 MHz DMSO- d_6) związku **18**.

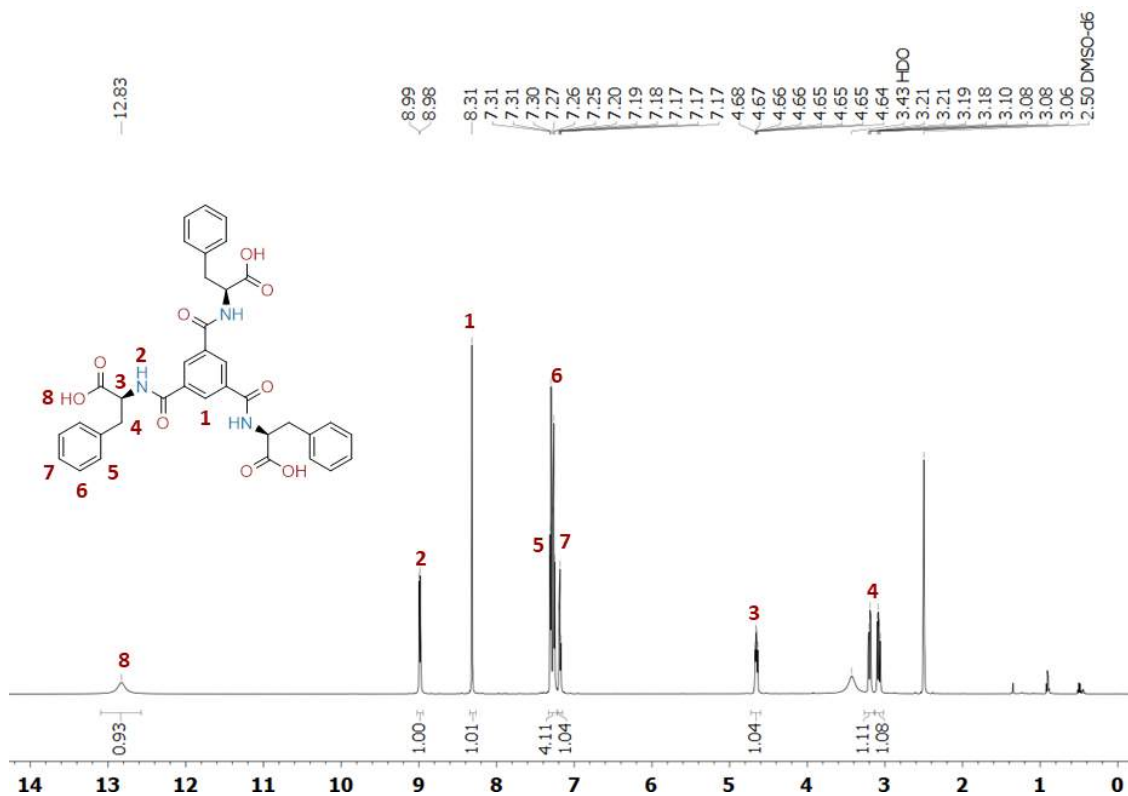


Rys. 223. Widmo ^1H NMR (300 MHz DMSO- d_6) związku **19**.

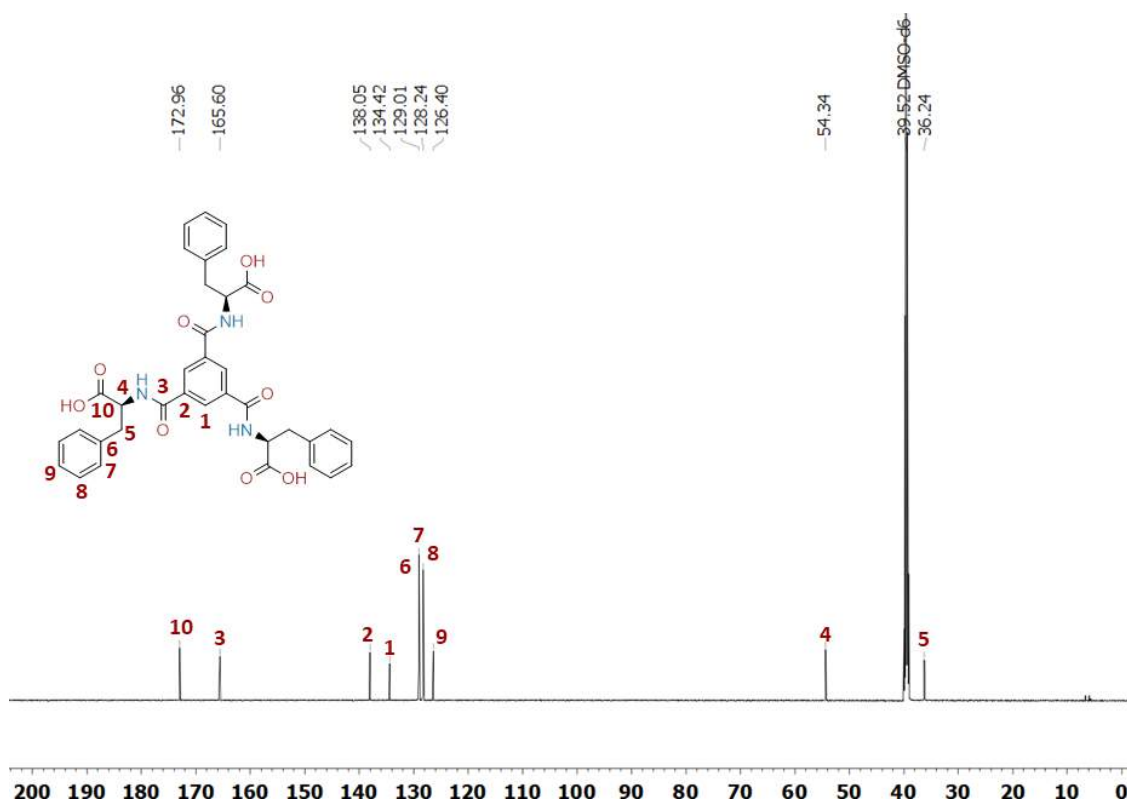
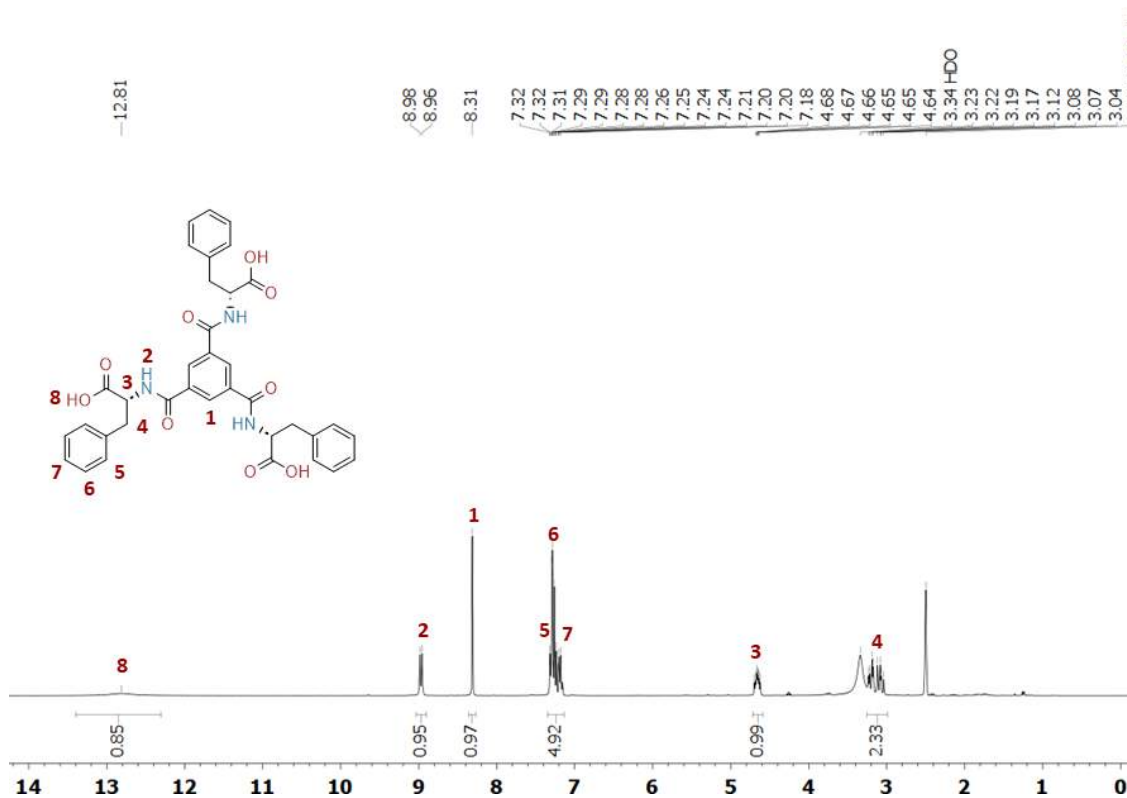
Rys. 224. Widmo ^{13}C NMR (75 MHz DMSO-d_6) związku **19**.Rys. 225. Widmo ^1H NMR (300 MHz DMSO-d_6) związku **7-tBu**.

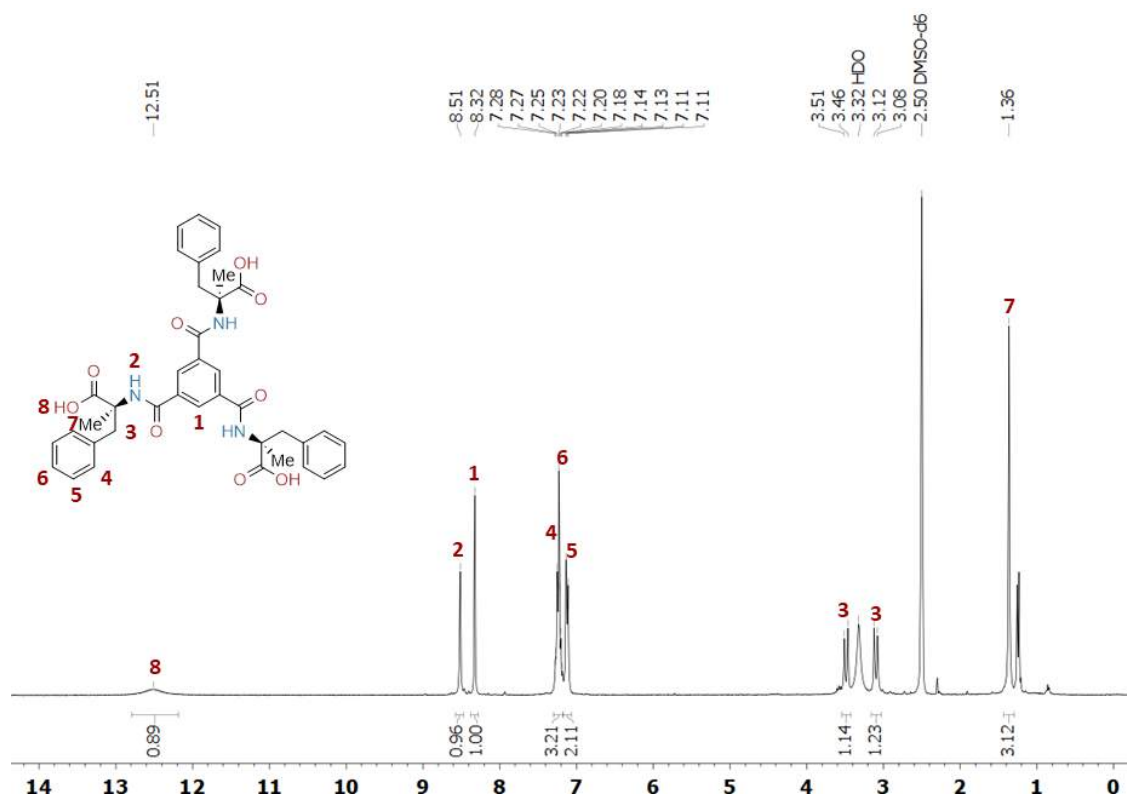


Rys. 226. Widmo ^{13}C NMR (75 MHz DMSO- d_6) związku **7-tBu**.

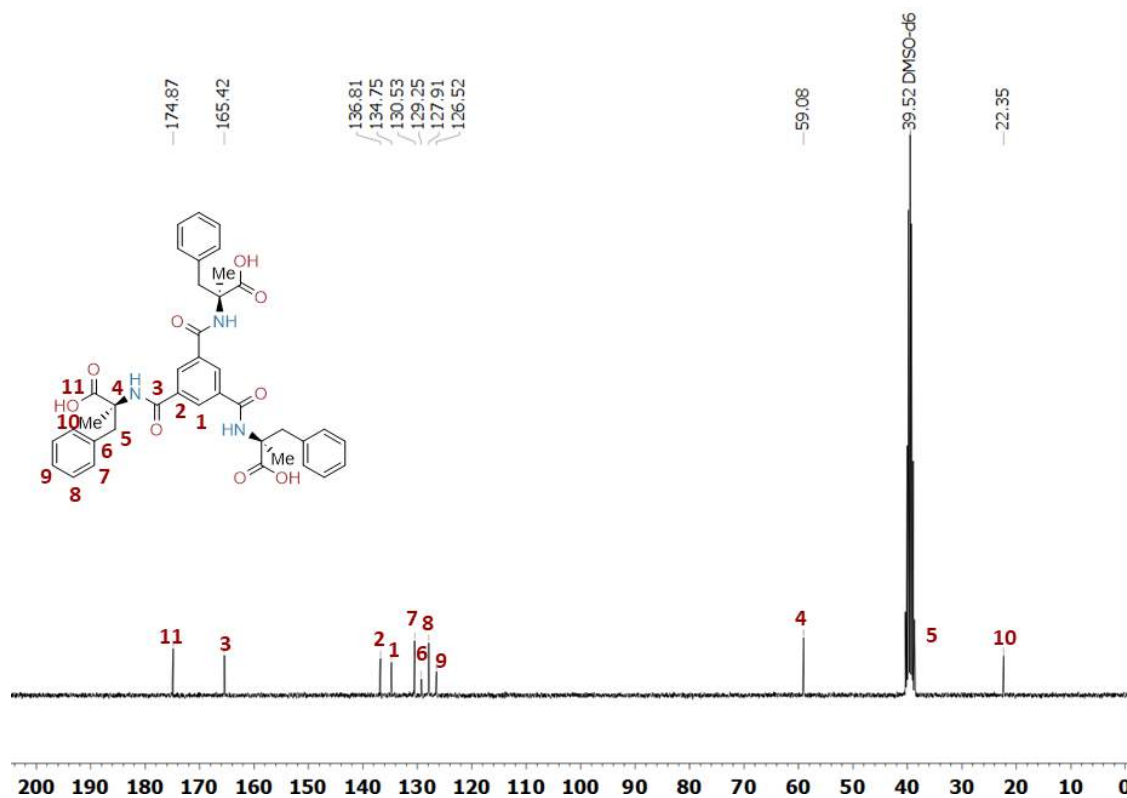


Rys. 227. Widmo ^1H NMR (600 MHz DMSO- d_6) związku **7**.

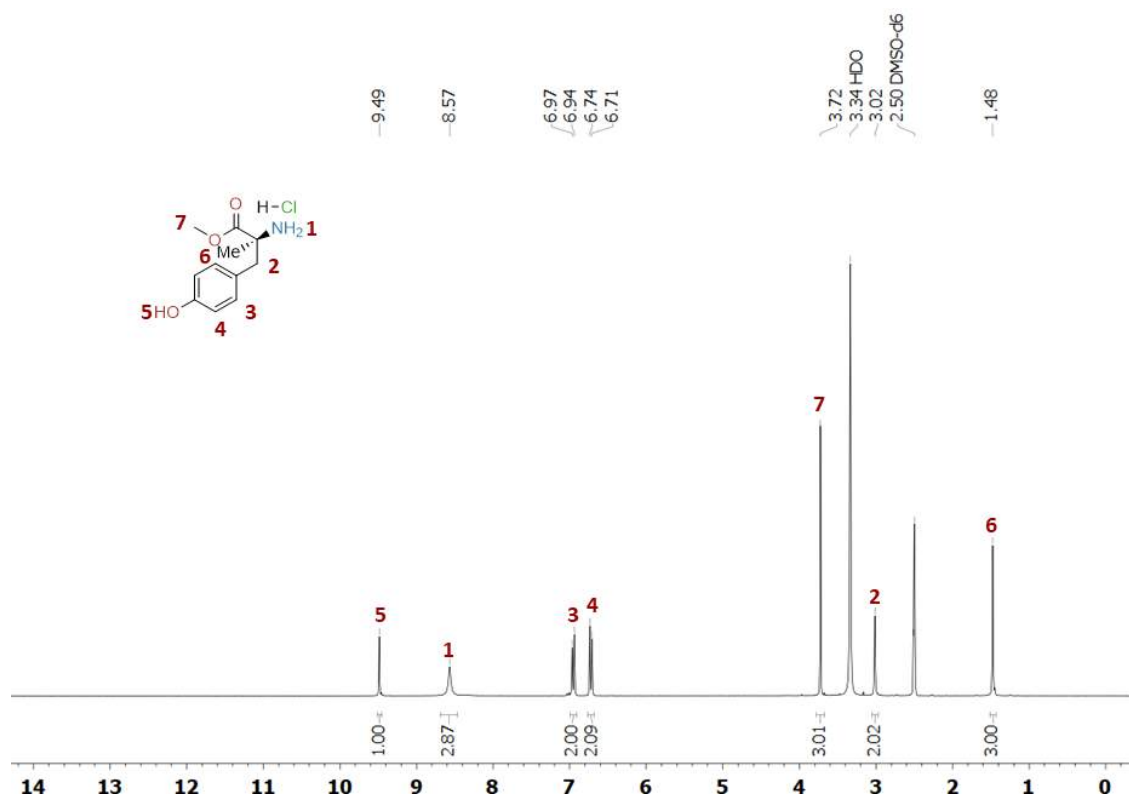
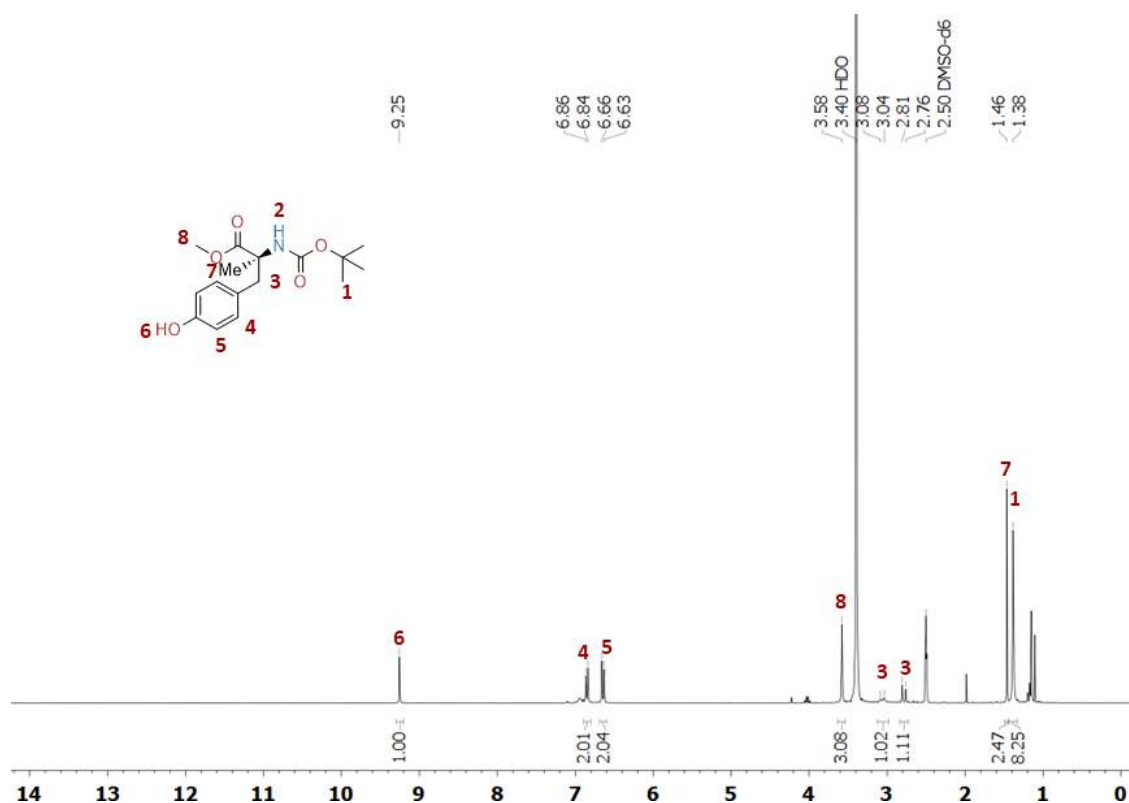
Rys. 228. Widmo ^{13}C NMR (151 MHz DMSO- d_6) związku 7.Rys. 229. Widmo ^1H NMR (300 MHz DMSO- d_6) związku 7'.

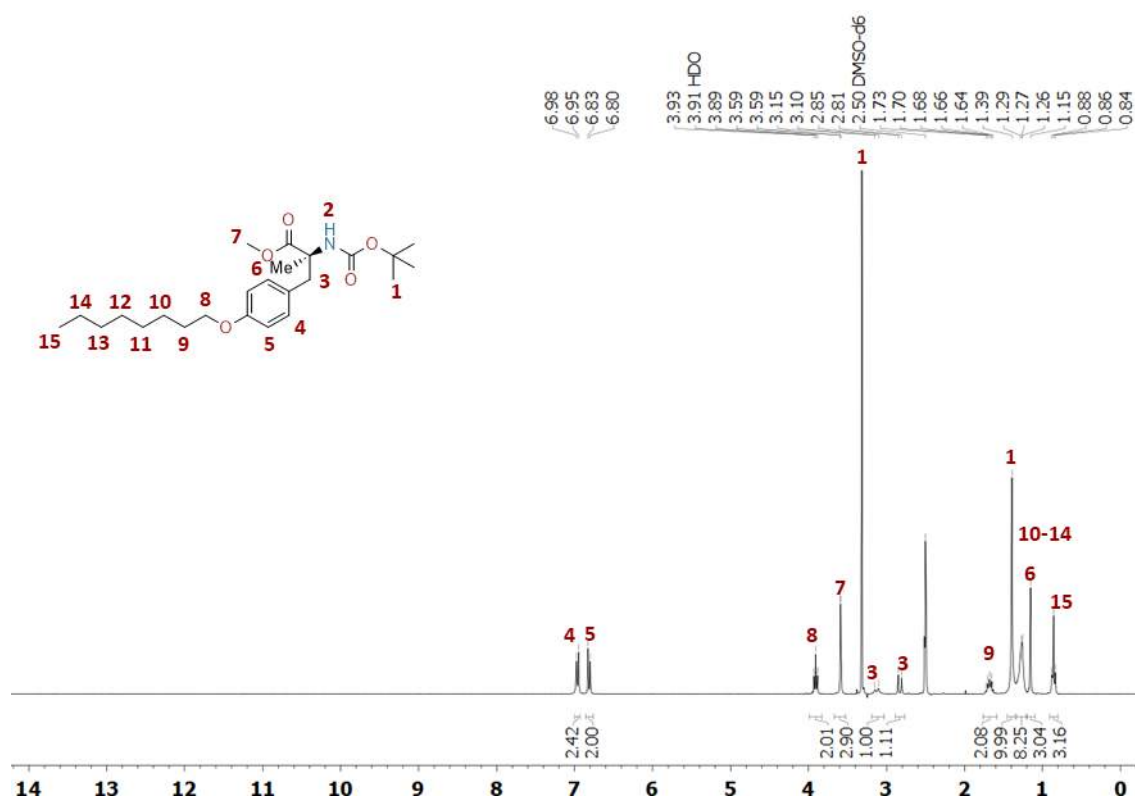


Rys. 230. Widmo ¹H NMR (600 MHz DMSO-d₆) związku **20**.

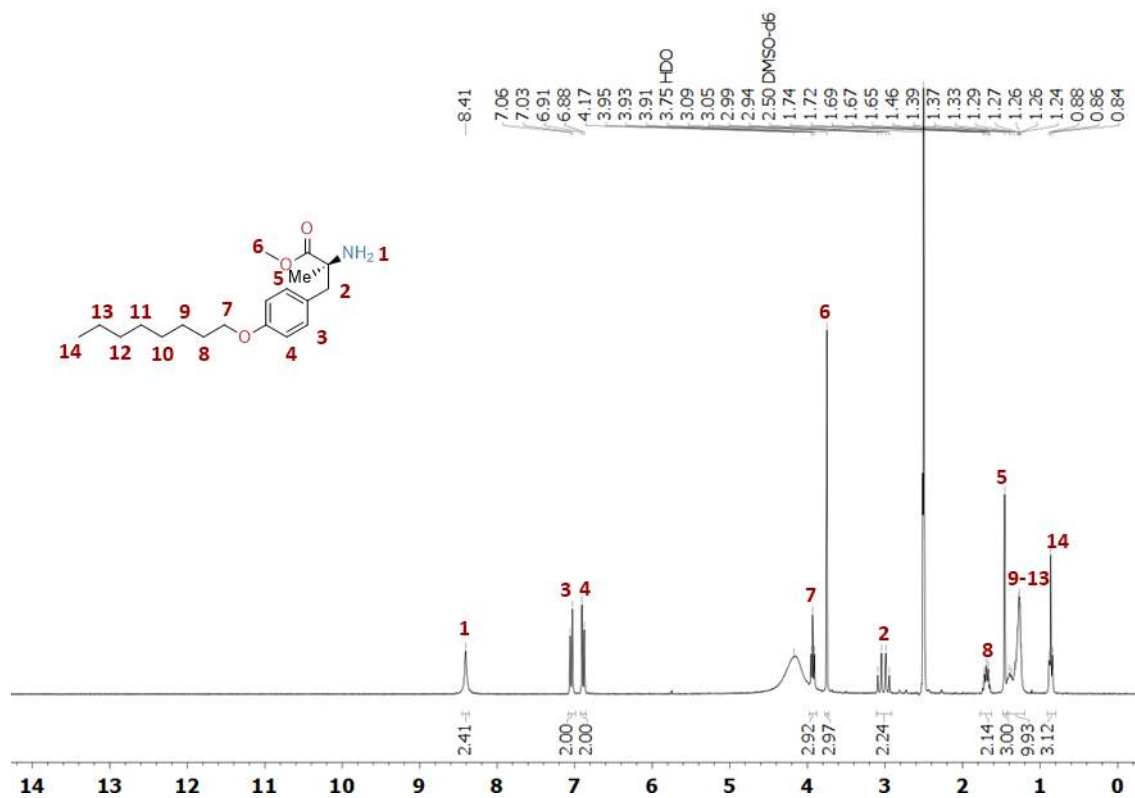


Rys. 231. Widmo ¹³C NMR (75 MHz DMSO-d₆) związku **20**.

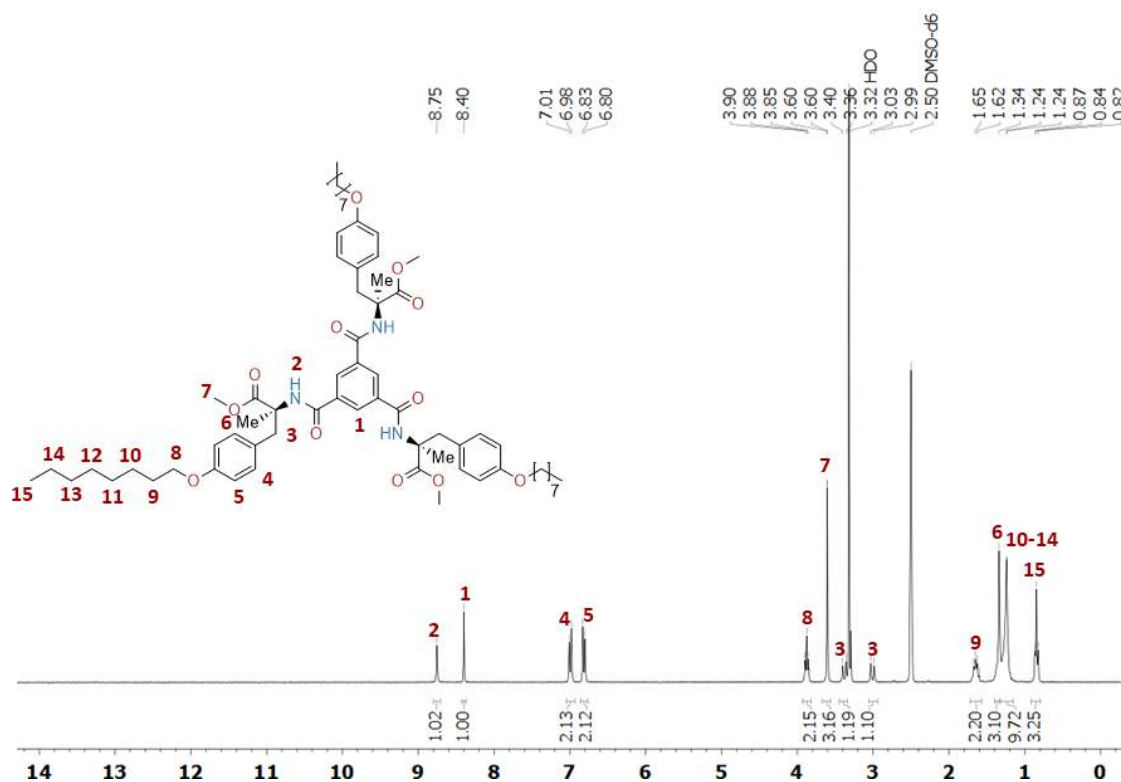
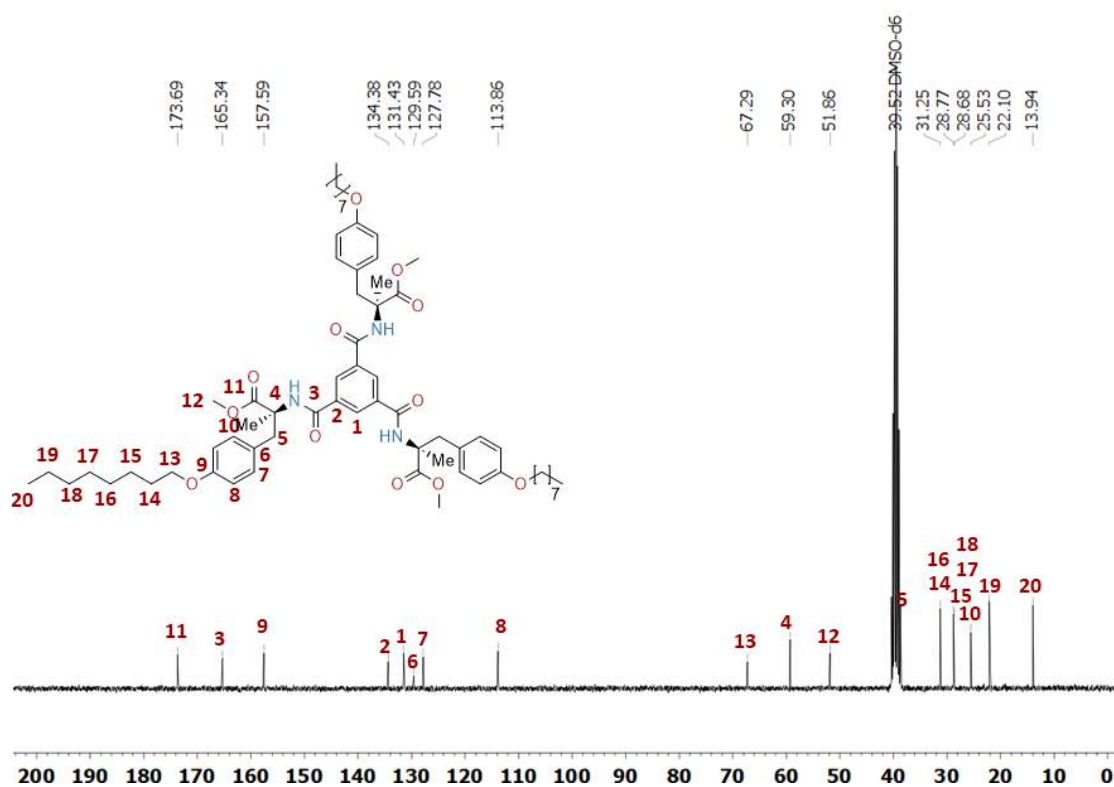
Rys. 232. Widmo ¹H NMR (300 MHz DMSO-d₆) związku α -Me-L-Tyr-OMe·HCl.Rys. 233. Widmo ¹H NMR (300 MHz DMSO-d₆) związku α -Me-L-Tyr-OMe·Boc.

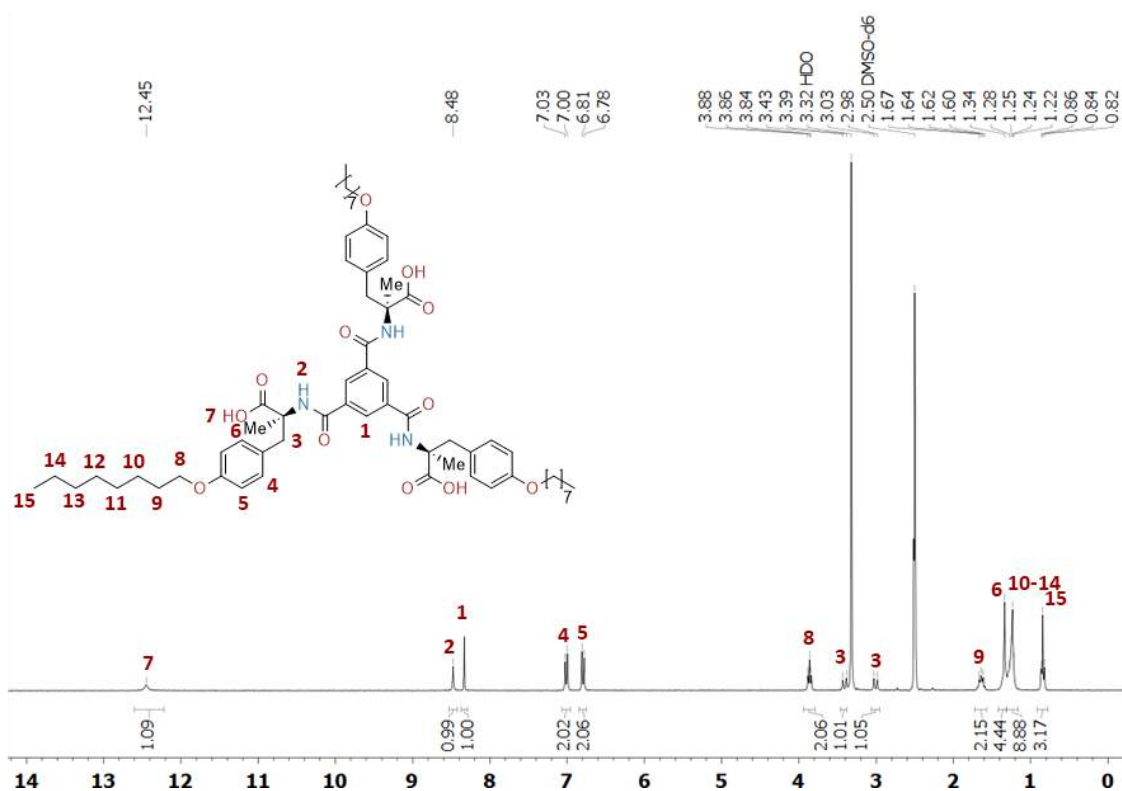


Rys. 234. Widmo ^1H NMR (300 MHz DMSO- d_6) związku α -Me-*L*-Tyr-OMe-Boc-C8.

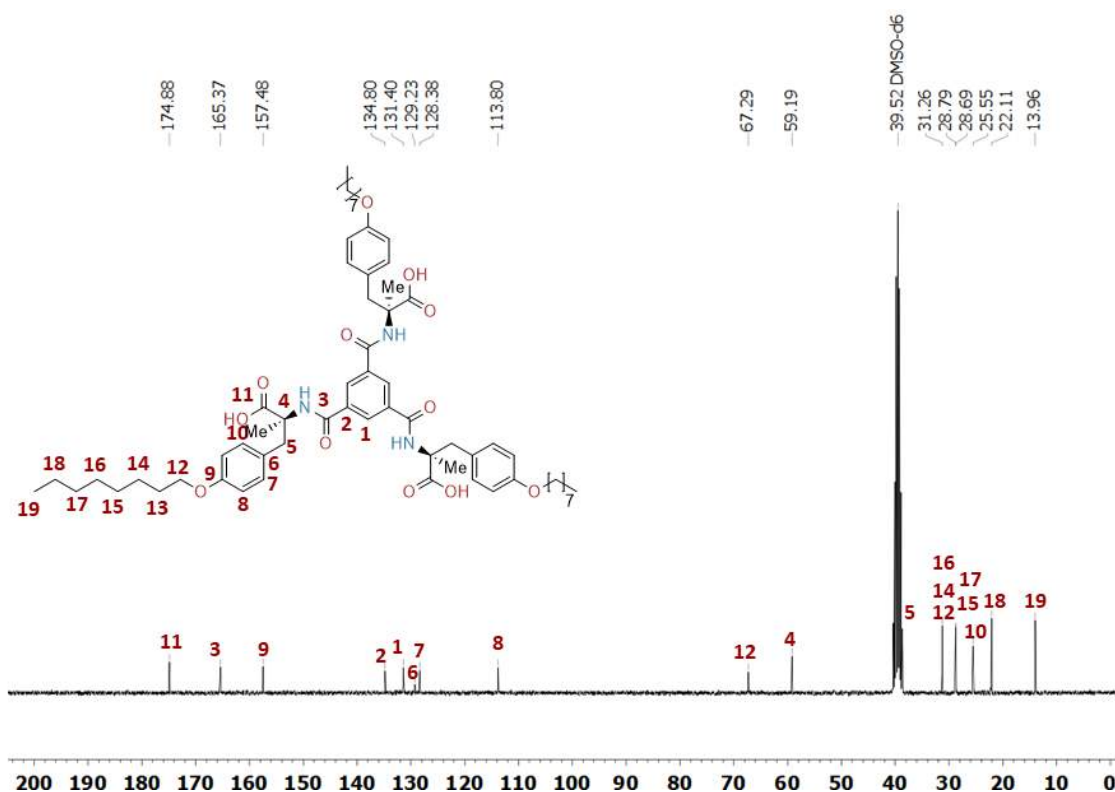


Rys. 235. Widmo ^1H NMR (300 MHz DMSO- d_6) związku α -Me-*L*-Tyr-OMe-C8.

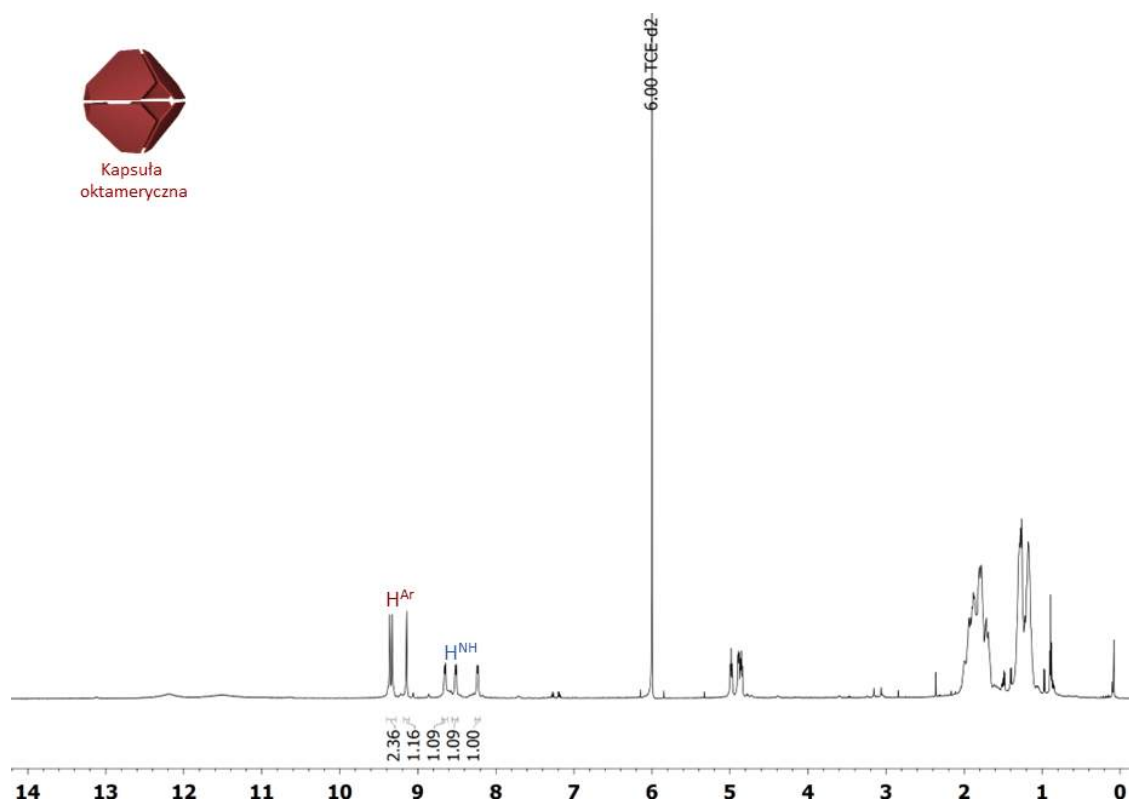
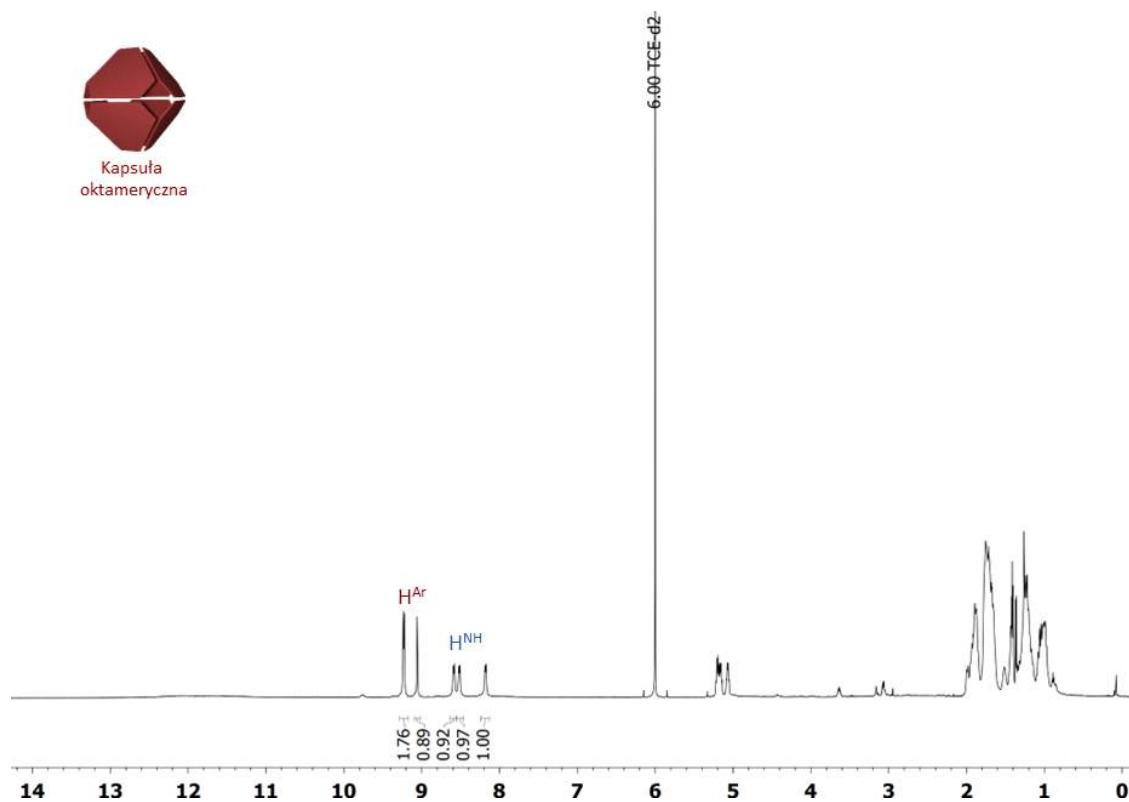
Rys. 236. Widmo ¹H NMR (300 MHz DMSO-d₆) związku **21-OMe**.Rys. 237. Widmo ¹³C NMR (75 MHz DMSO-d₆) związku **21-OMe**.

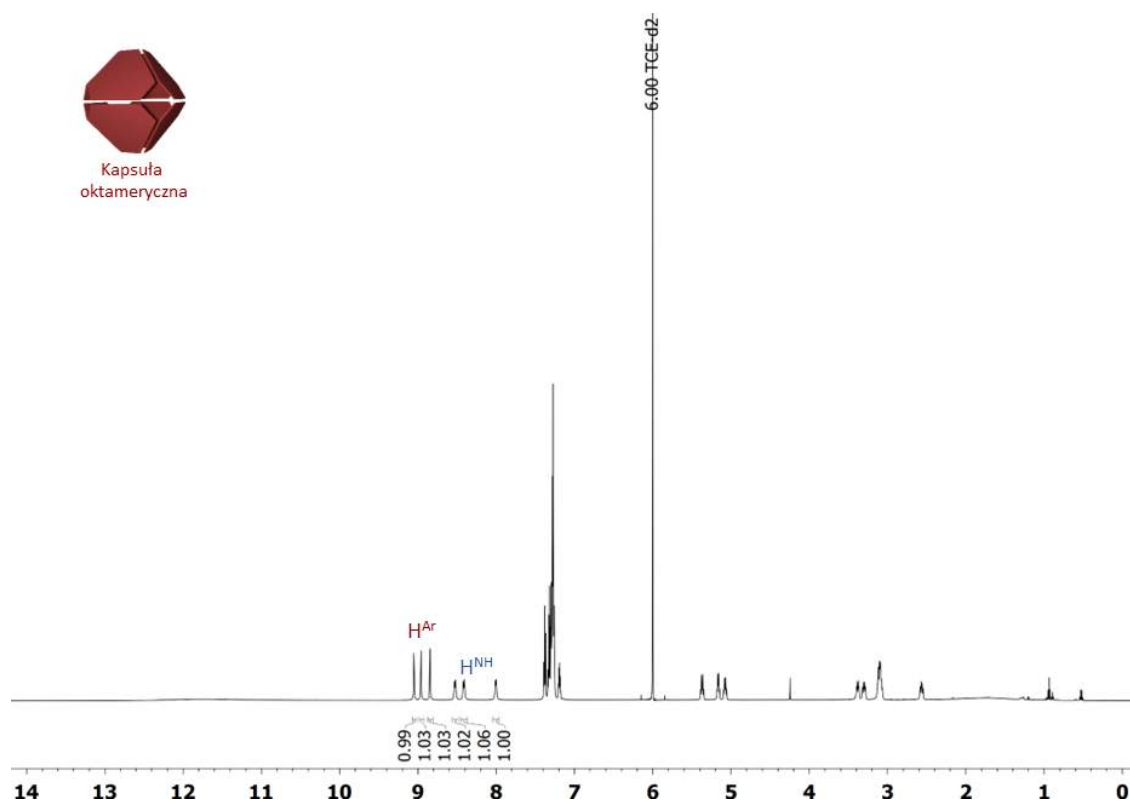


Rys. 238. Widmo ¹H NMR (300 MHz DMSO-d₆) związku 21.

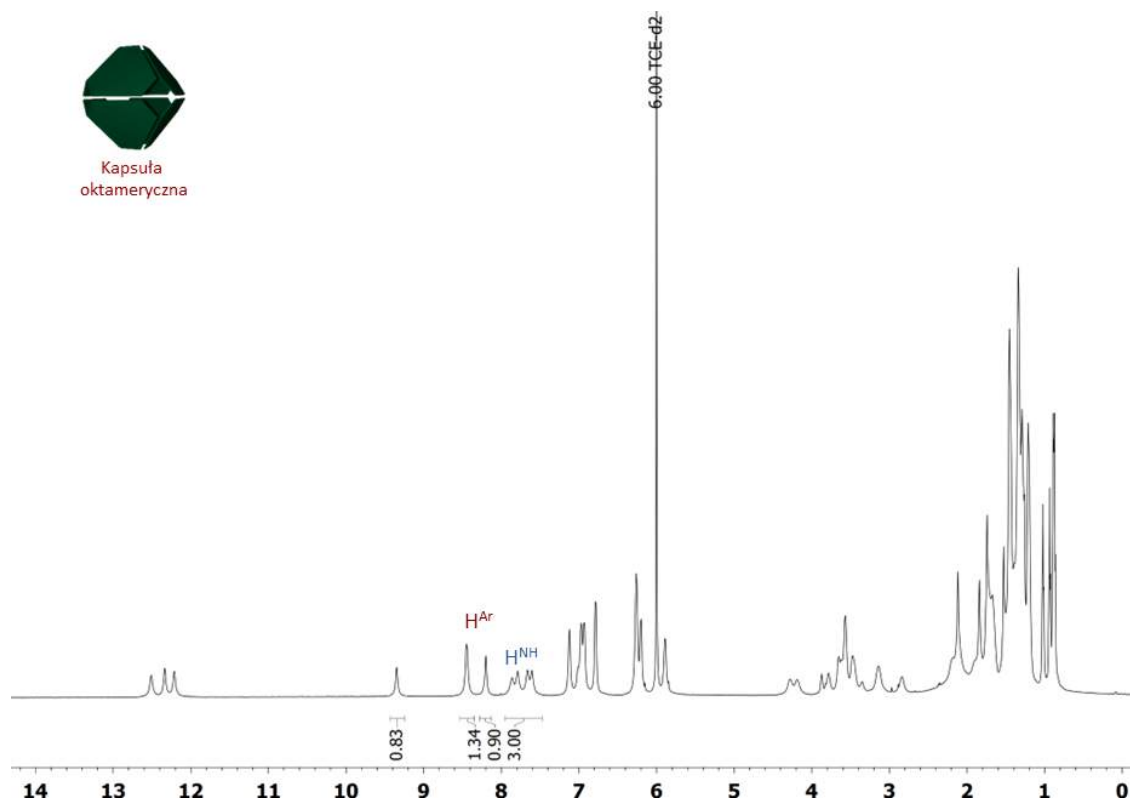


Rys. 239. Widmo ¹³C NMR (75 MHz DMSO-d₆) związku 21.

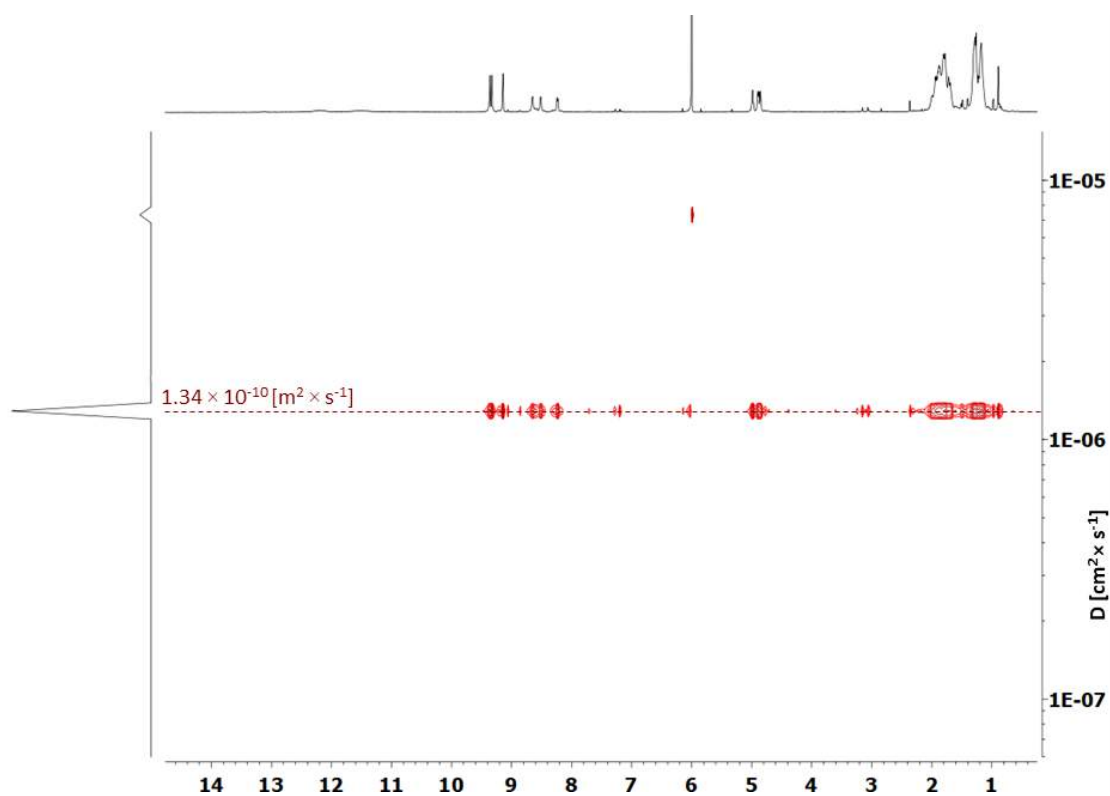
Rys. 240. ¹H NMR (600 MHz TCE-d₂) związku **18**.Rys. 241. Widmo ¹H NMR (600 MHz TCE-d₂) związku **19**.



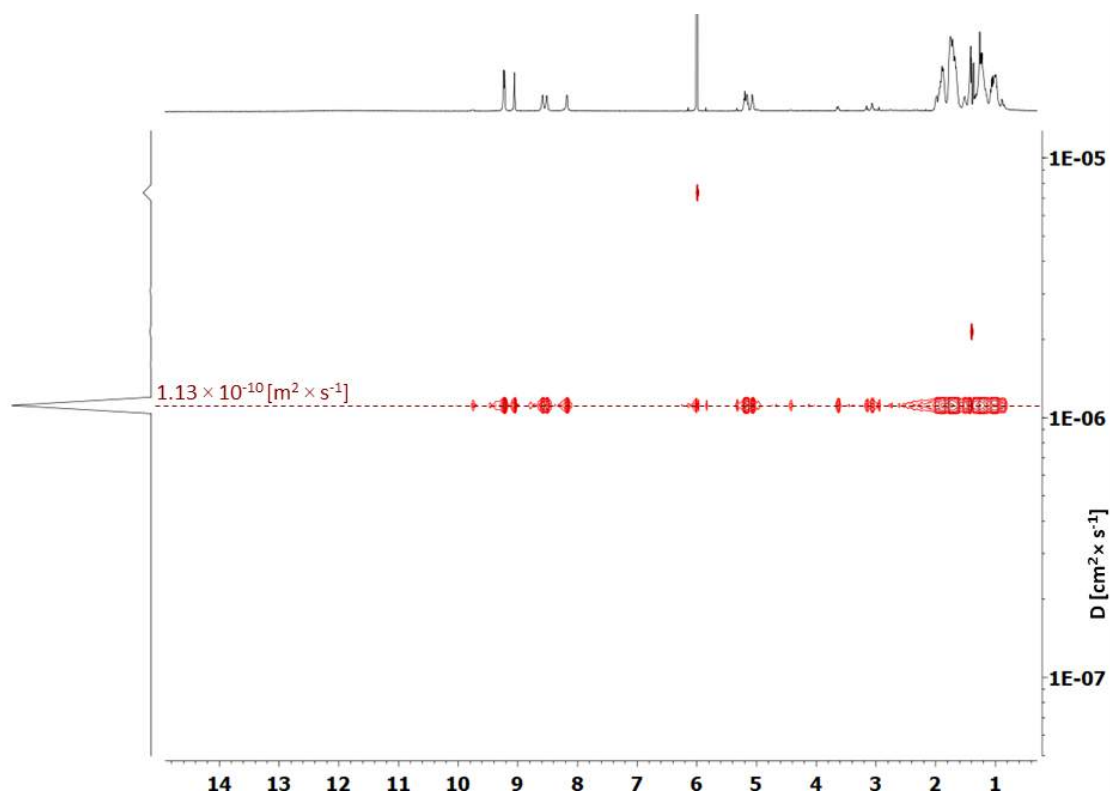
Rys. 242. Widmo ^1H NMR (600 MHz TCE-d₂) związku **7**.



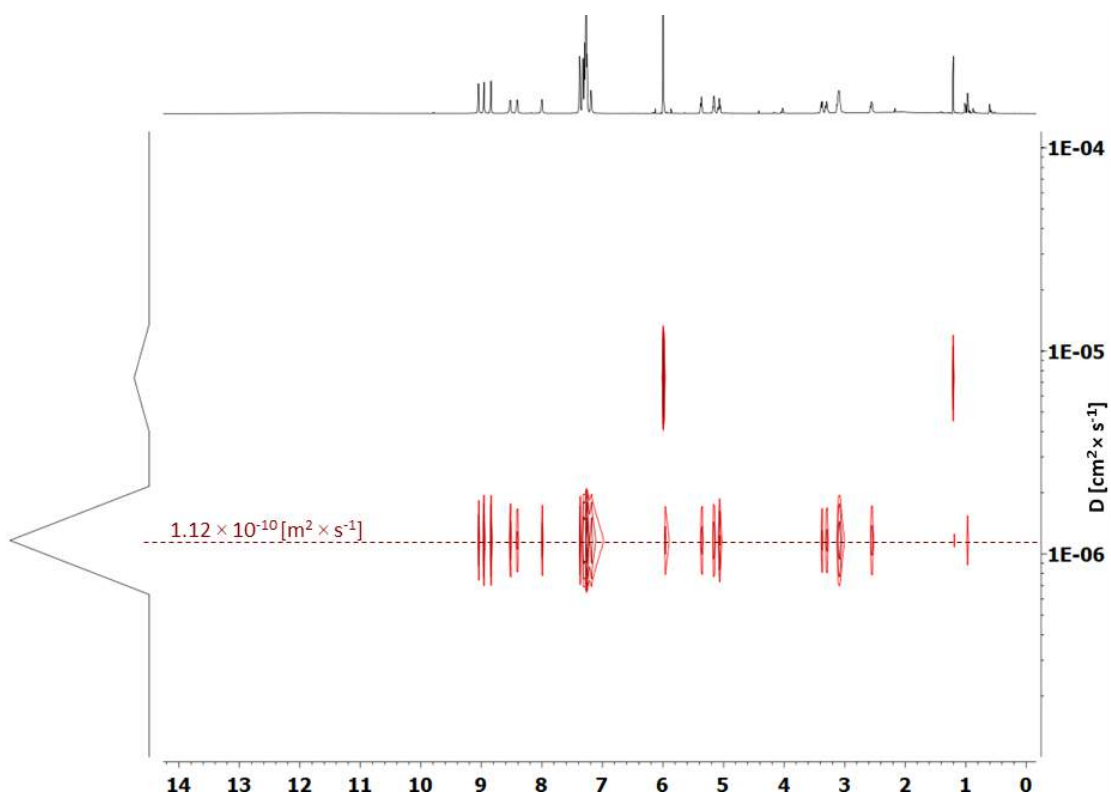
Rys. 243. Widmo ^1H NMR (600 MHz TCE-d₂) związku **21**.



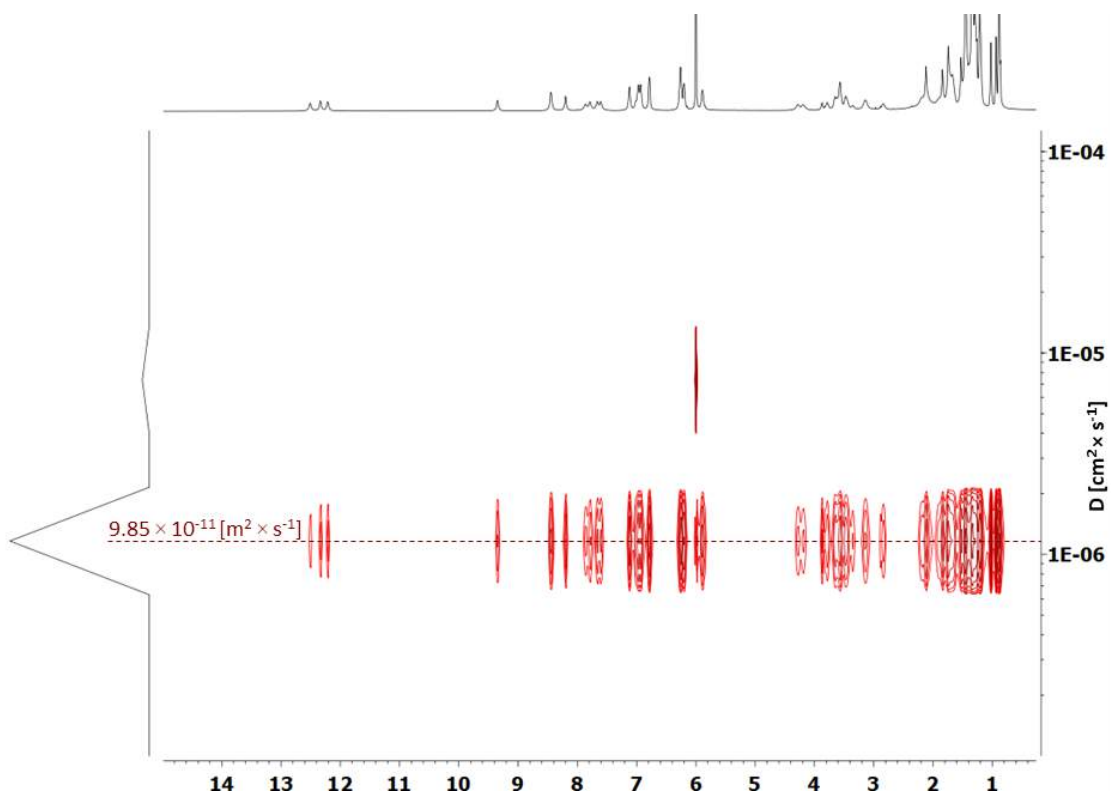
Rys. 244. Widmo DOSY NMR (600 MHz TCE- d_2) związku **18**.



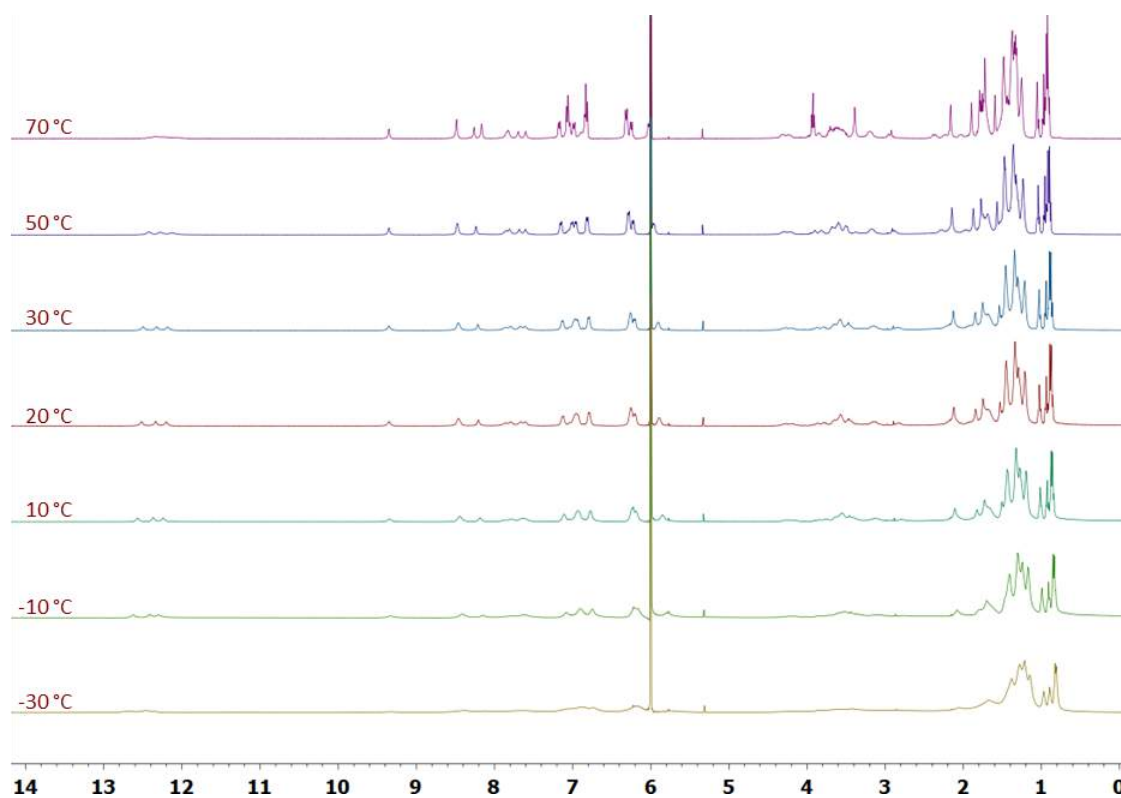
Rys. 245. Widmo DOSY NMR (600 MHz TCE- d_2) związku **19**.



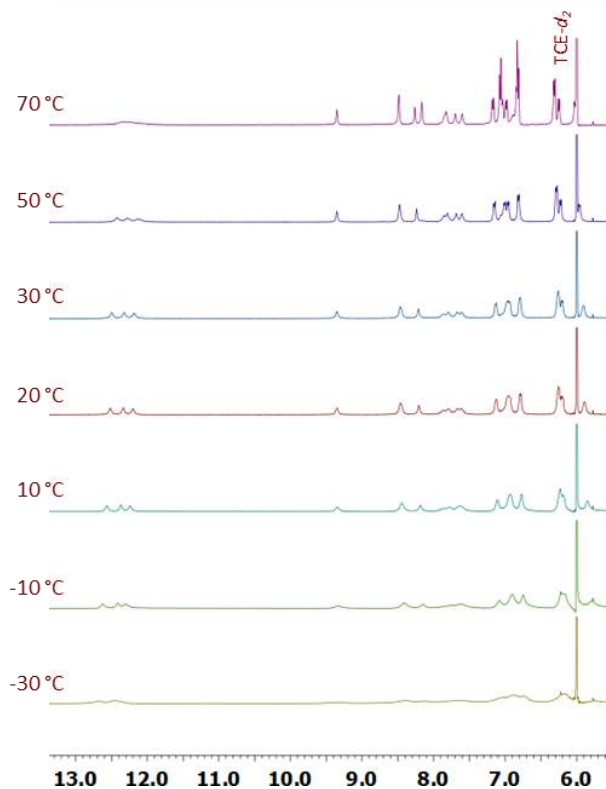
Rys. 246. Widmo DOSY NMR (600 MHz TCE-d₂) związku **7**.



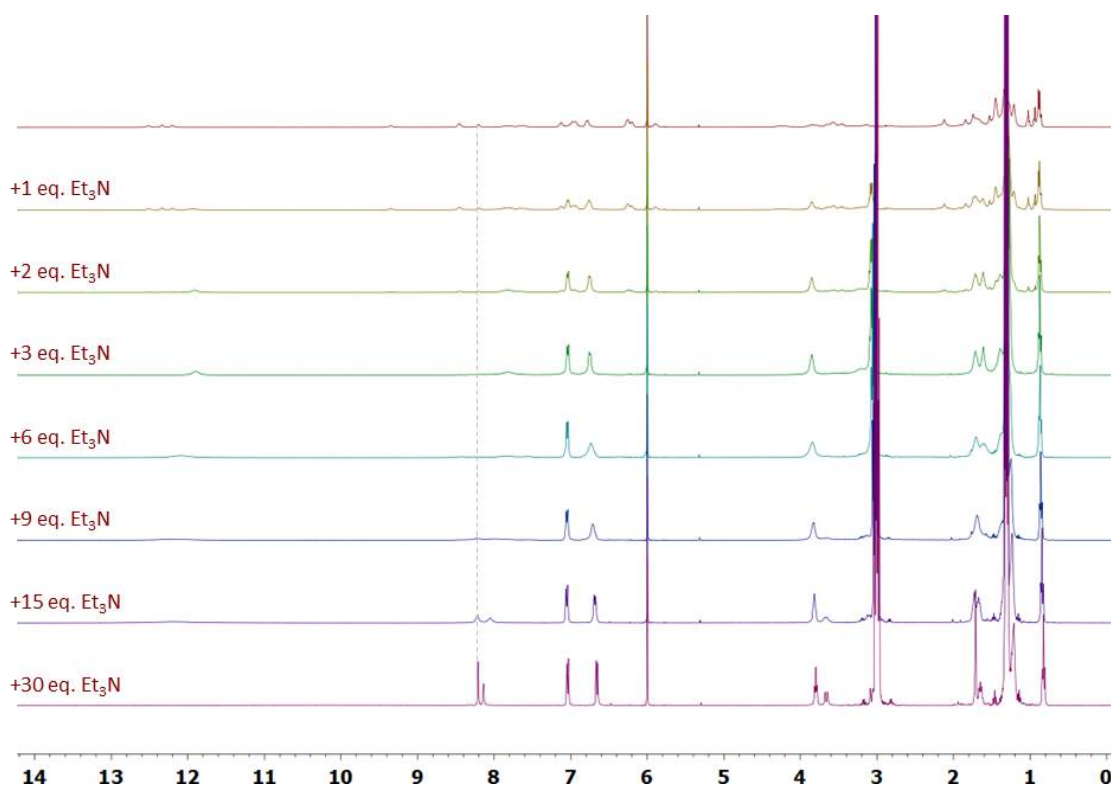
Rys. 247. Widmo DOSY NMR (600 MHz TCE-d₂) związku **21**.



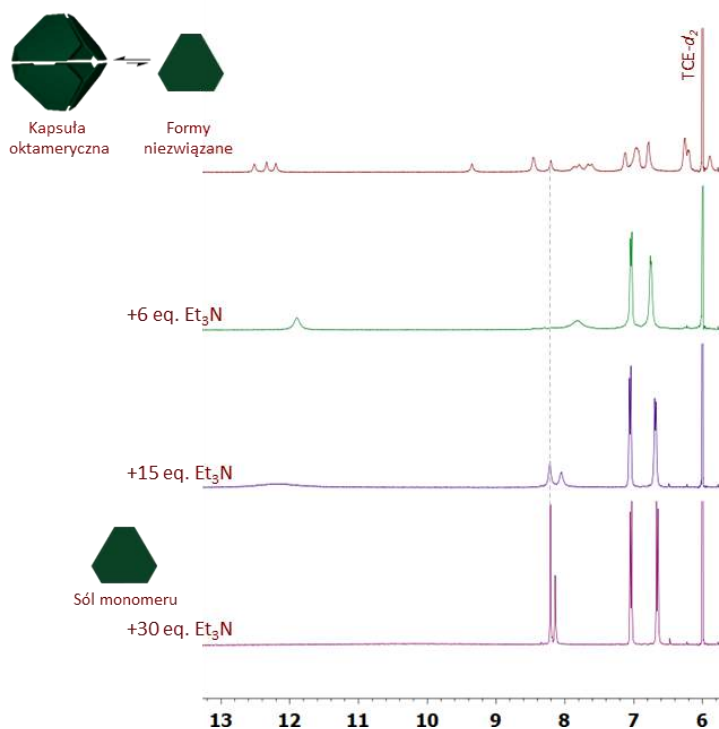
Rys. 248. Nałożone widma zmienno-temperaturowe ^1H NMR (400 MHz TCE- d_2) związku **21** w przedziale temperatur $-30\text{ }^\circ\text{C}$ - $+70\text{ }^\circ\text{C}$



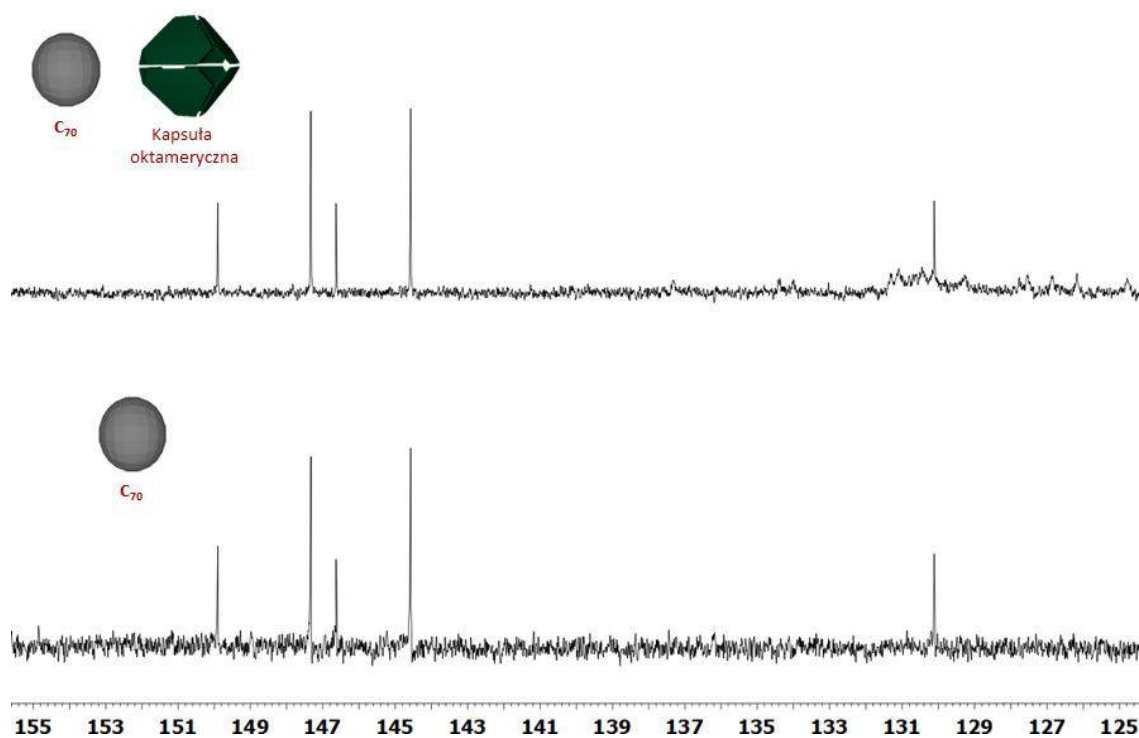
Rys. 249. Nałożone widma zmienno-temperaturowe ^1H NMR (400 MHz TCE- d_2) związku **21** (w zakresie 6-13 ppm) w przedziale temperatur $-30\text{ }^\circ\text{C}$ - $+70\text{ }^\circ\text{C}$.



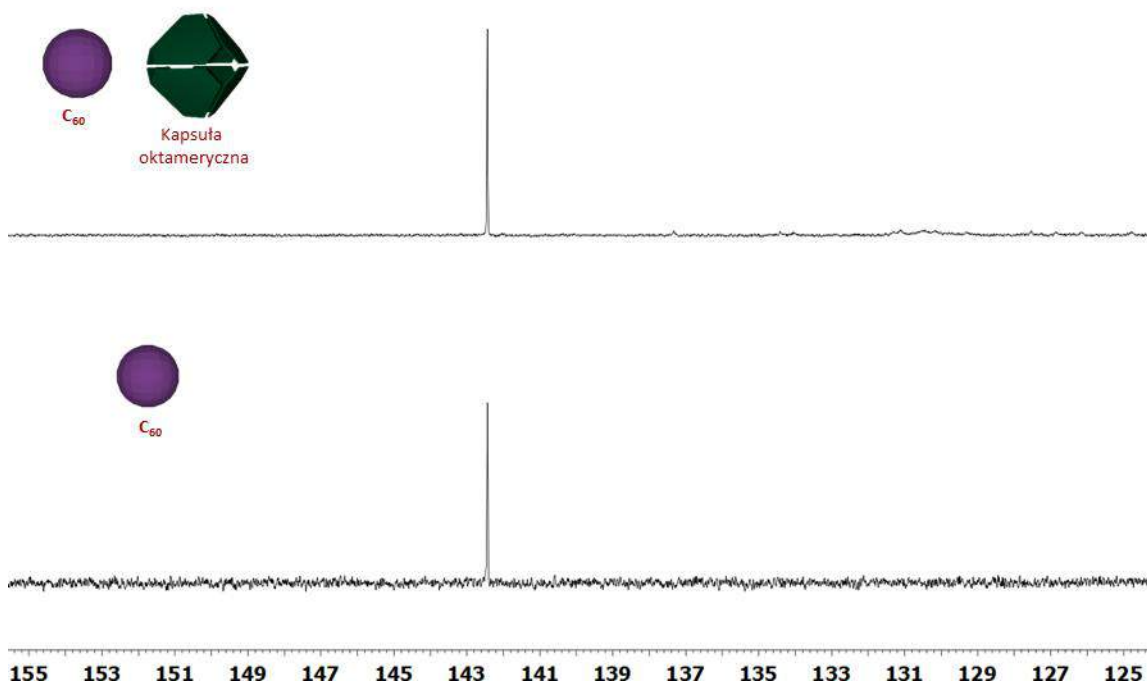
Rys. 250. Nałożone widma miareczkowania zasadą (400 MHz TCE- d_2) związku **21** zarejestrowane przy stężeniu $C = 1.0 \times 10^{-3}$ M. Ekwiwalenty podane są na cząsteczkę BTA (0,33; 0,66; 1; 2; 3; 5; 10 na pojedynczą grupę kwasową).



Rys. 251. Nałożone widma miareczkowania zasadą (400 MHz TCE- d_2) związku **21** (w zakresie 6-13 ppm) zarejestrowane przy stężeniu $C = 1.0 \times 10^{-3}$ M. Ekwiwalenty podane są na cząsteczkę BTA (2; 5; 10 na pojedynczą grupę kwasową).

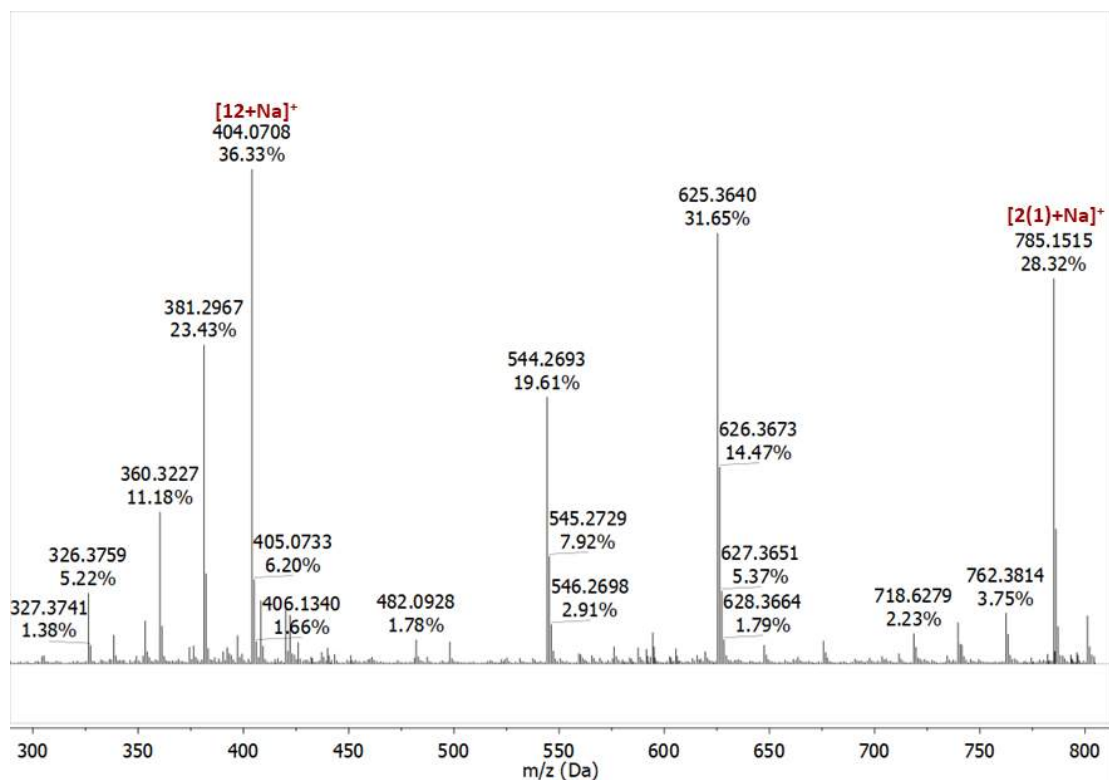
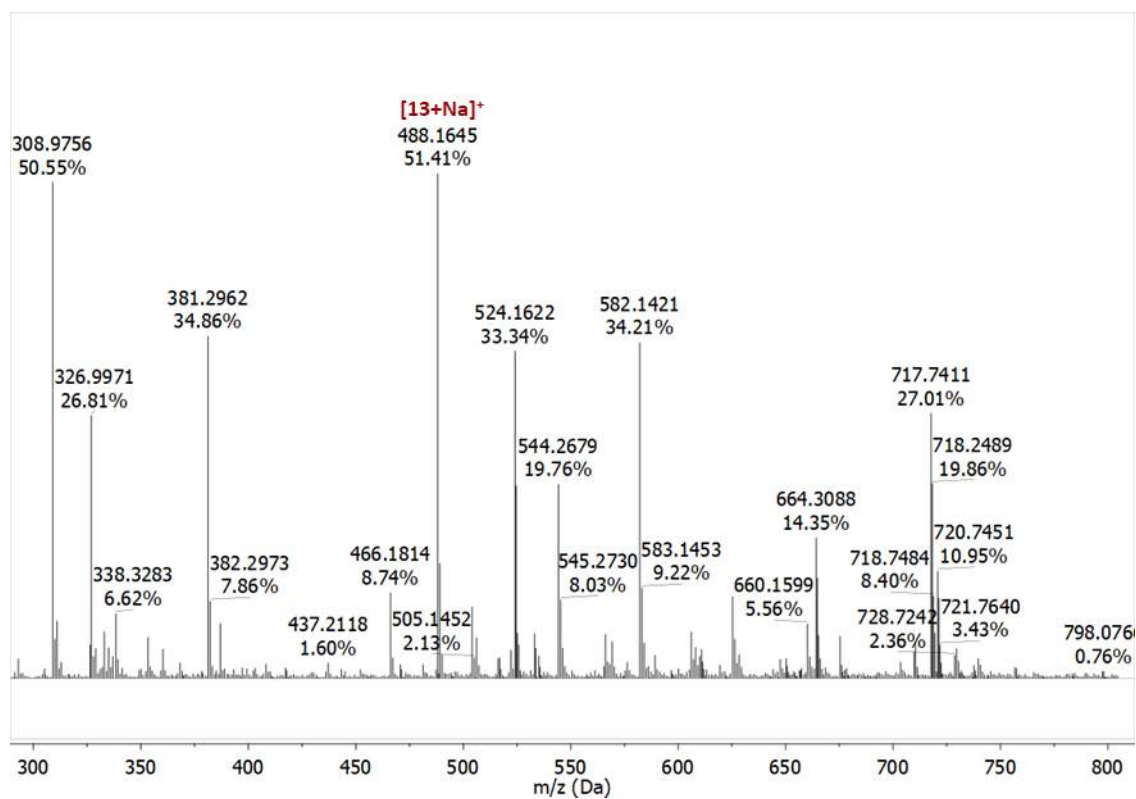


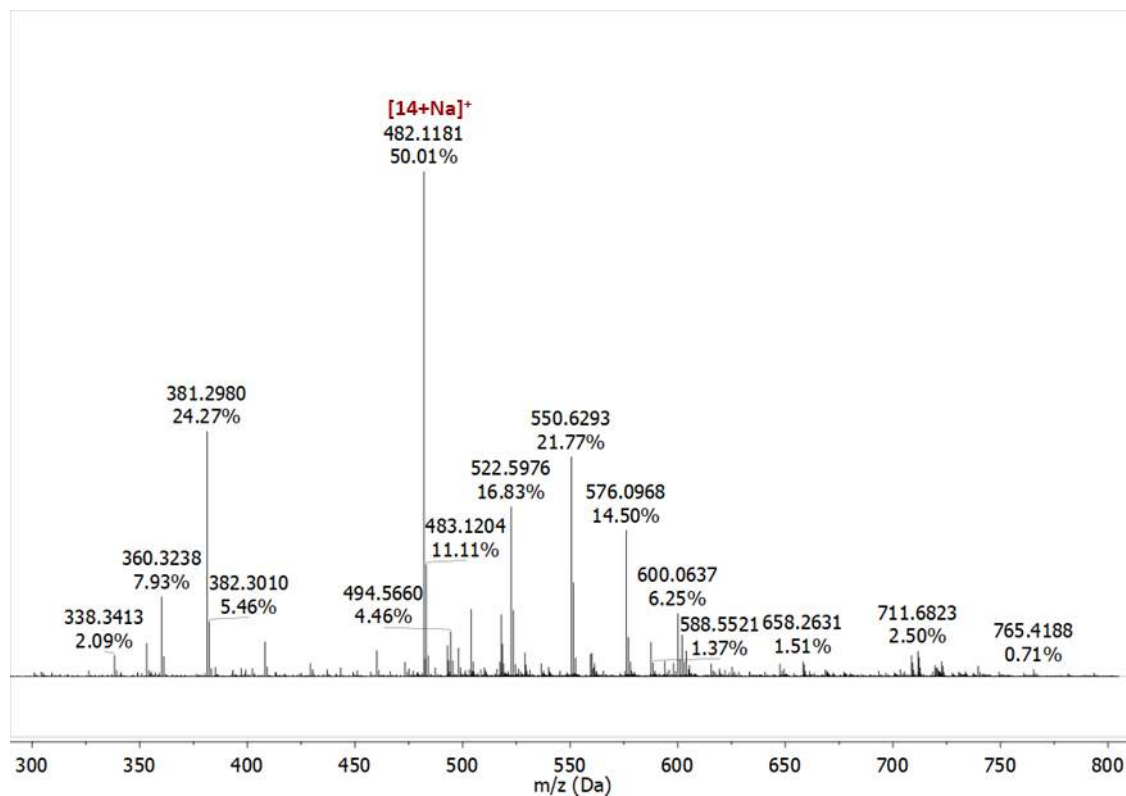
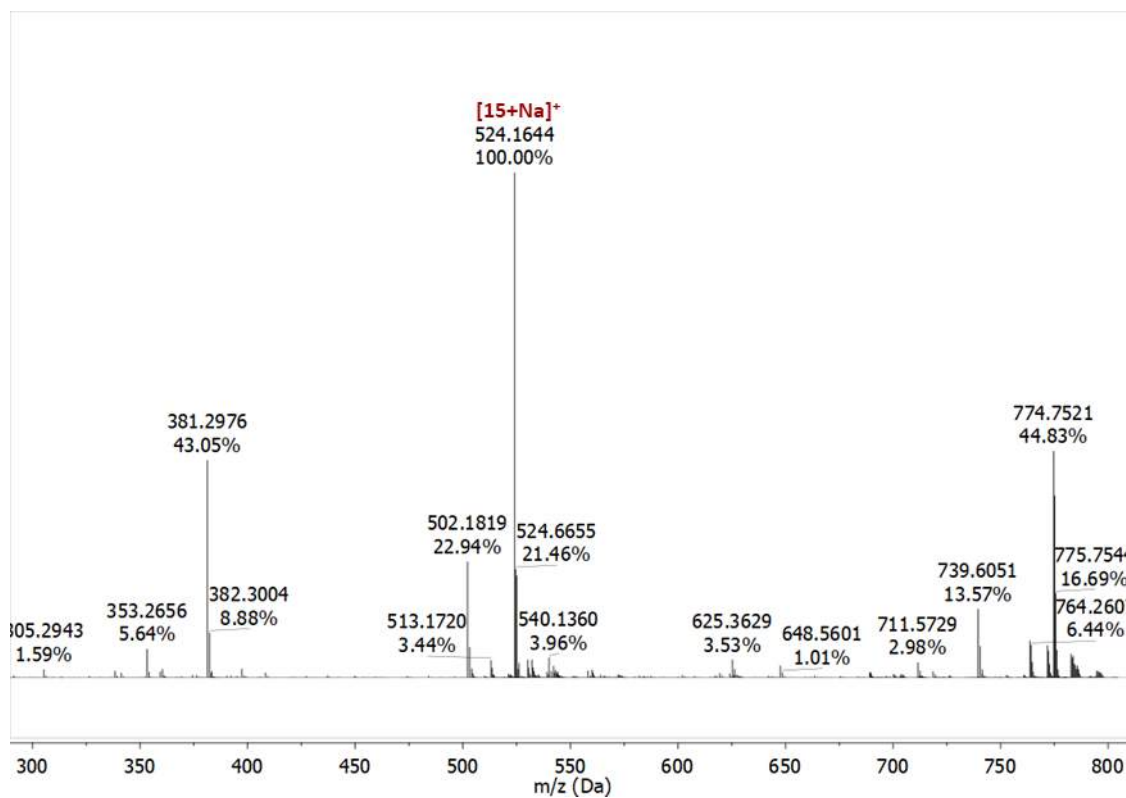
Rys. 252. Nałożone widma ^{13}C NMR (150 MHz TCE- d_2) **21** z fulerenem C_{70} oraz fulerenu C_{70} .

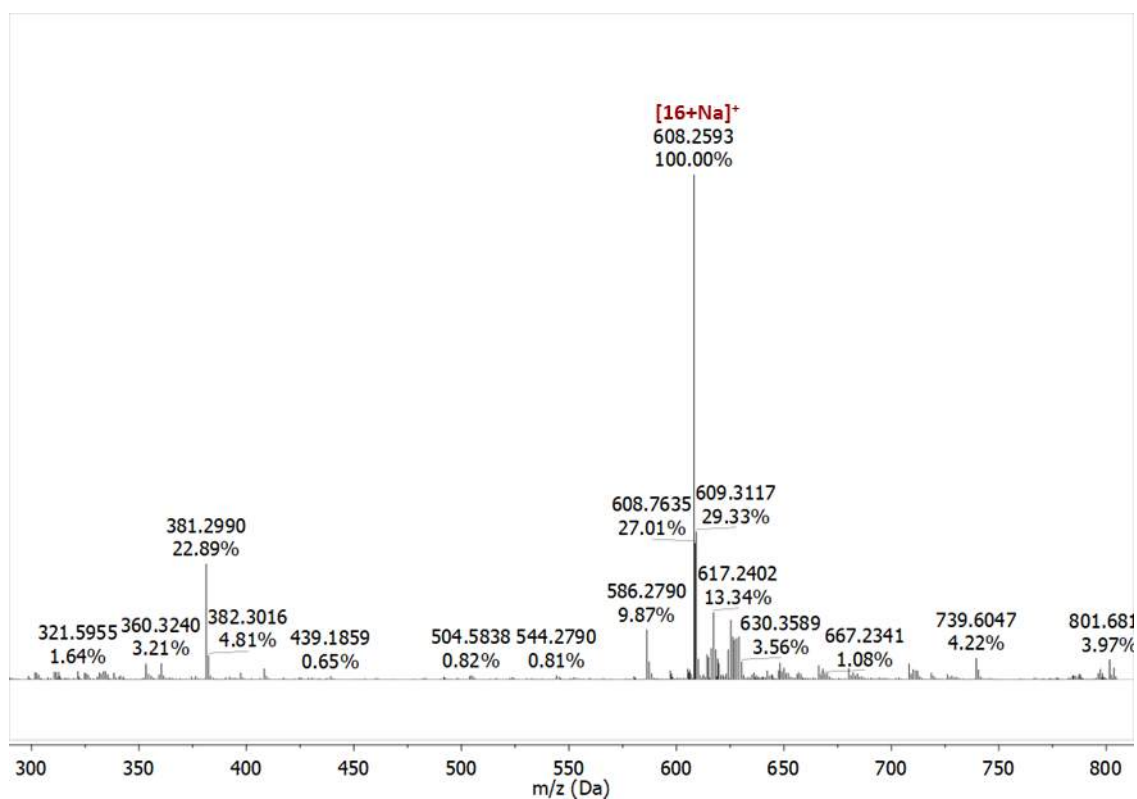


Rys. 253. Nałożone widma ^{13}C NMR (150 MHz TCE- d_2) **21** z fulerenem C_{60} oraz fulerenu C_{60} .

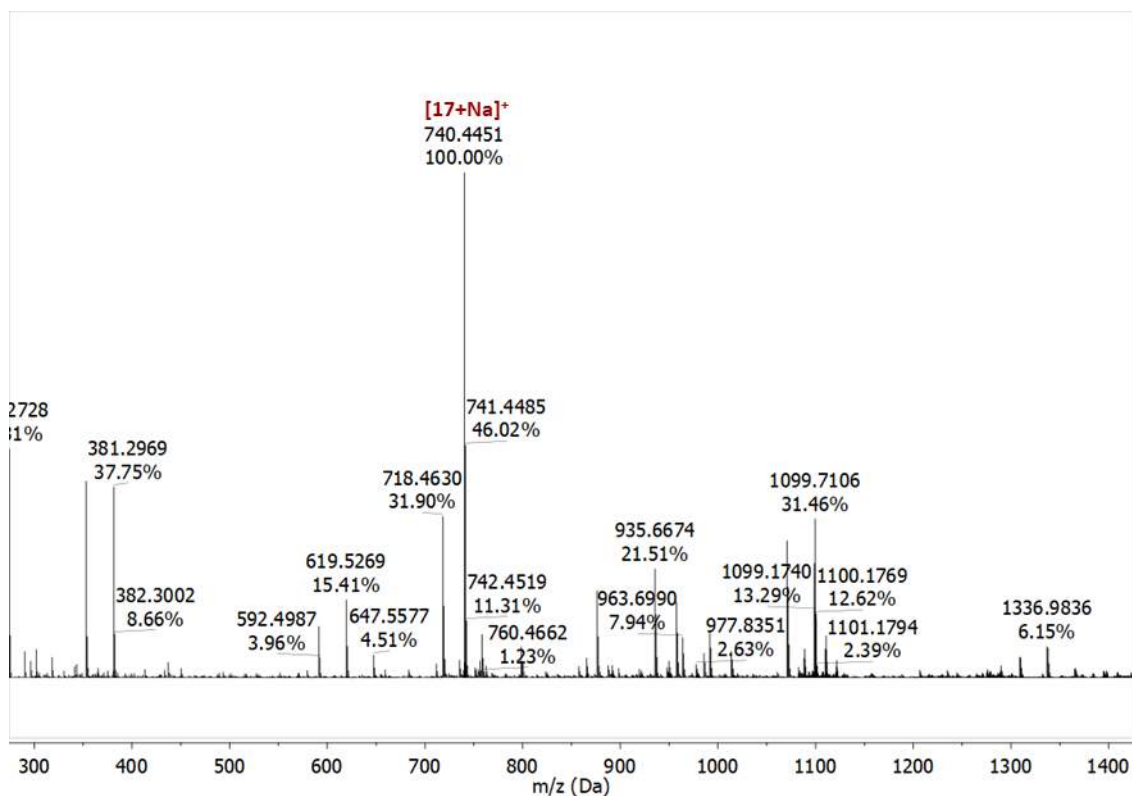
Spektrometria mas

Rys. 254. Widmo ESI-MS związku **12**.Rys. 255. Widmo ESI-MS związku **13**.

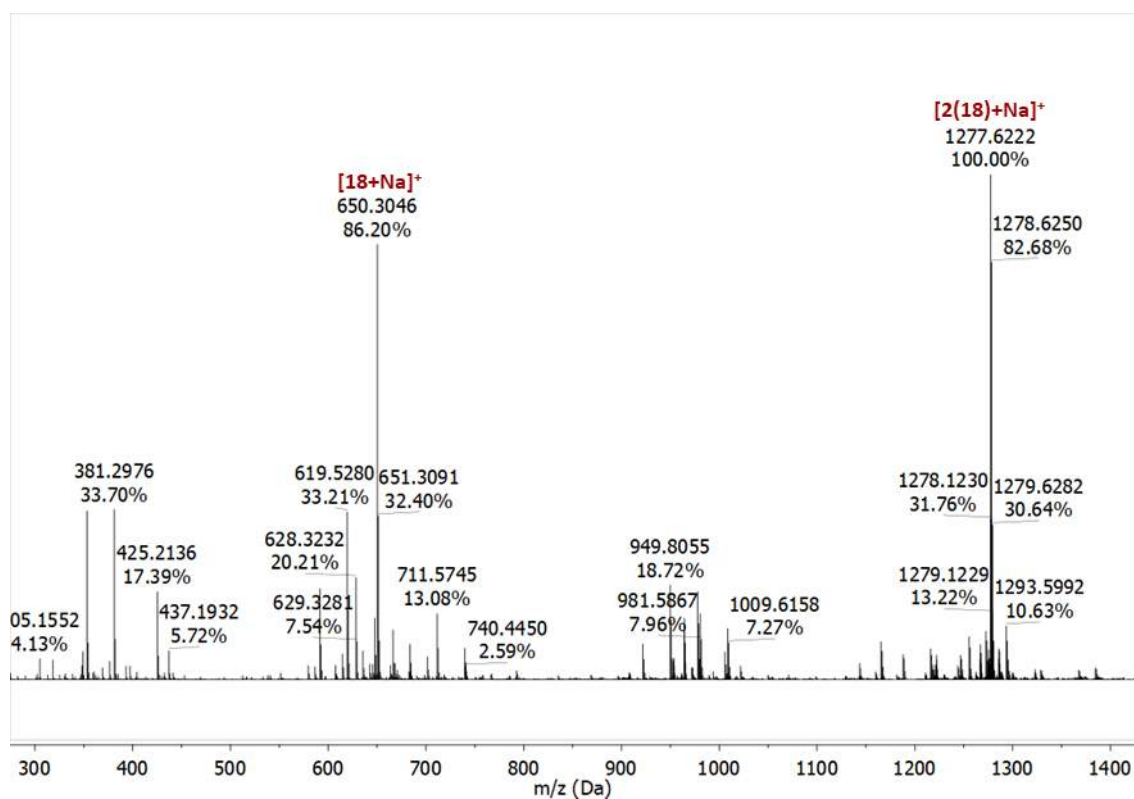
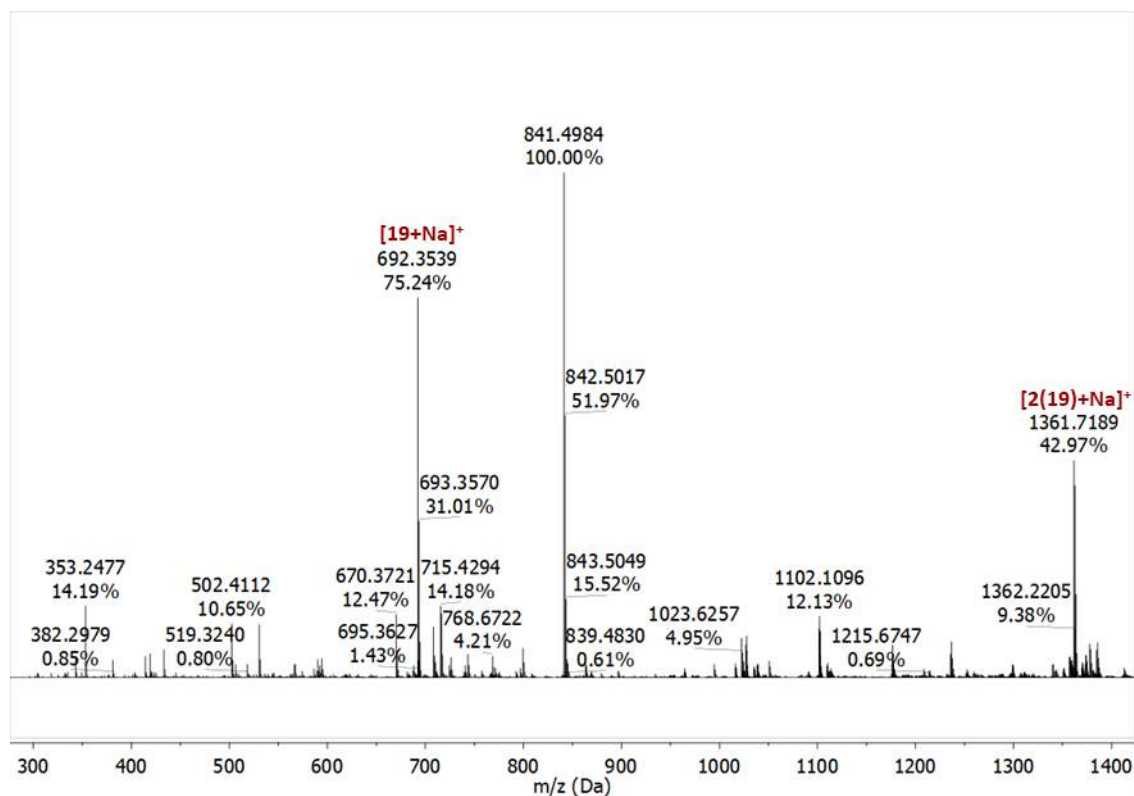
Rys. 256. Widmo ESI-MS związku **14**.Rys. 257. Widmo ESI-MS związku **15**.

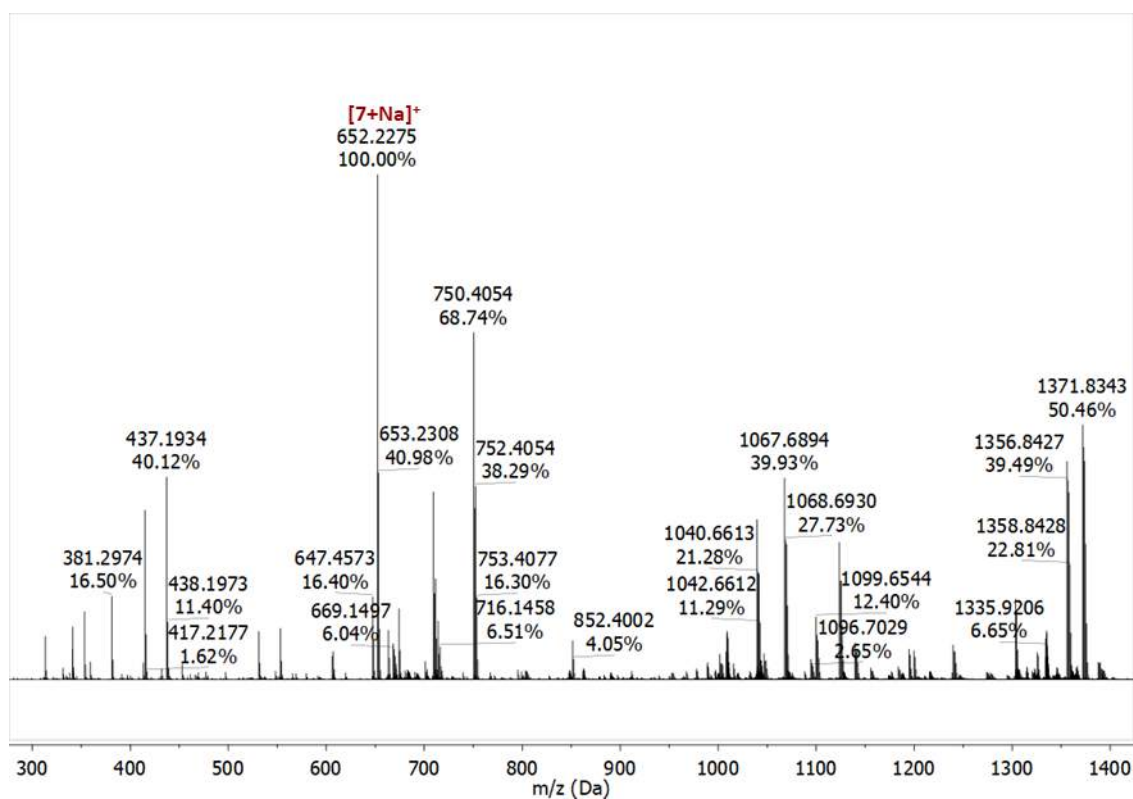


Rys. 258. Widmo ESI-MS związku **16**.

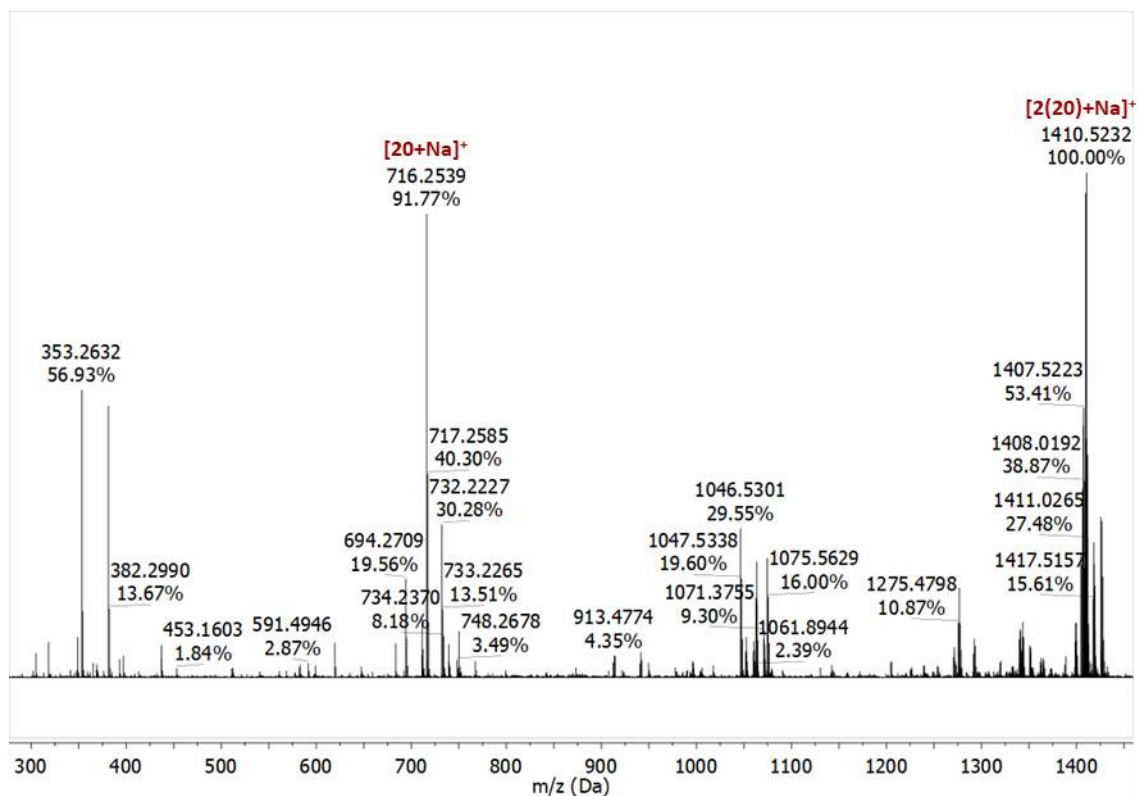


Rys. 259. Widmo ESI-MS związku **17**.

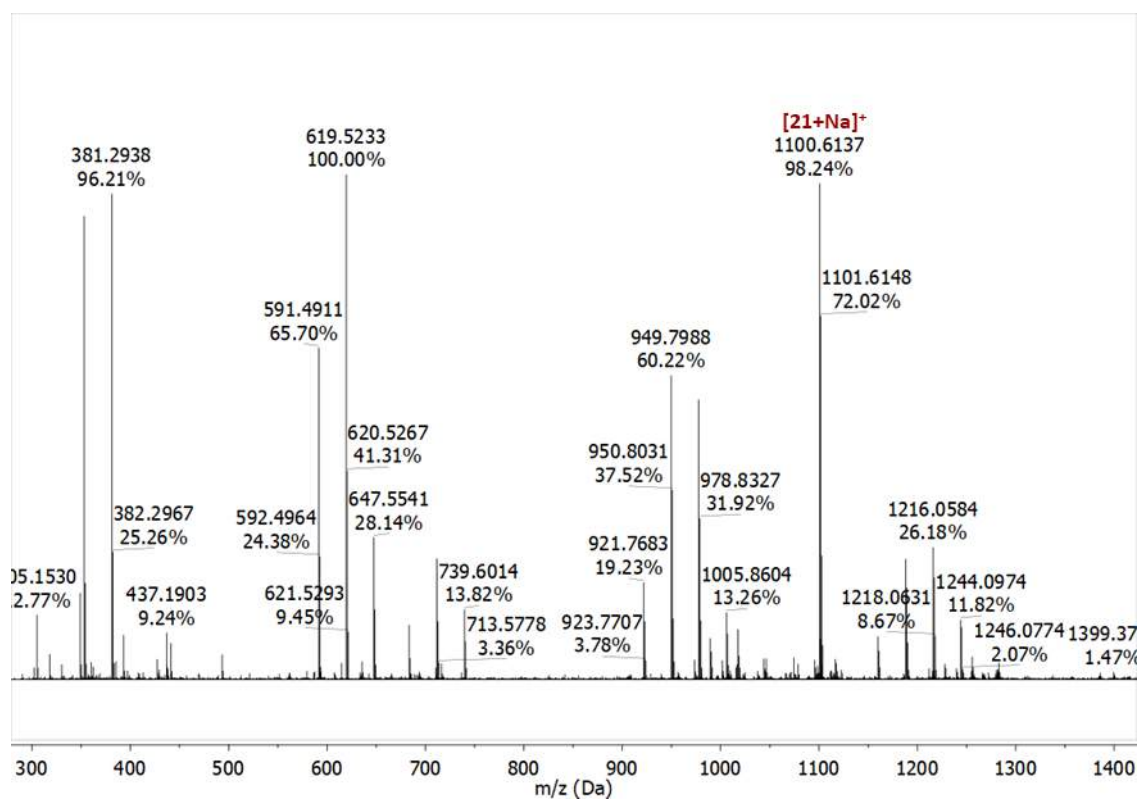
Rys. 260. Widmo ESI-MS związku **18**.Rys. 261. Widmo ESI-MS związku **19**.



Rys. 262. Widmo ESI-MS związku **7**.

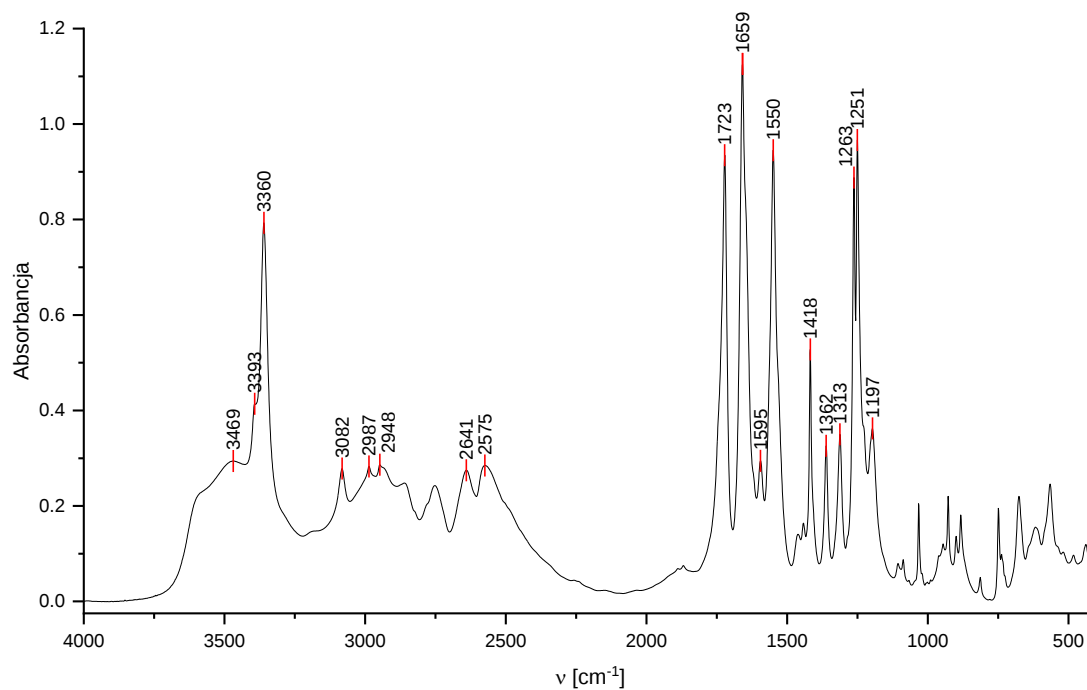


Rys. 263. Widmo ESI-MS związku **20**.

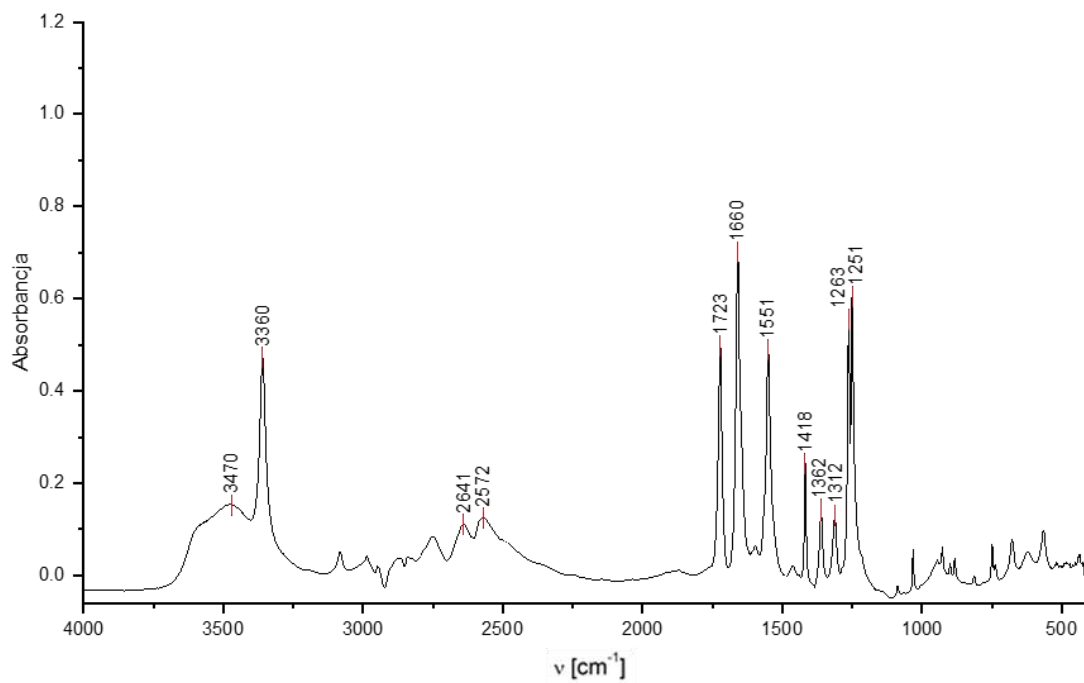


Rys. 264. Widmo ESI-MS związku **21**.

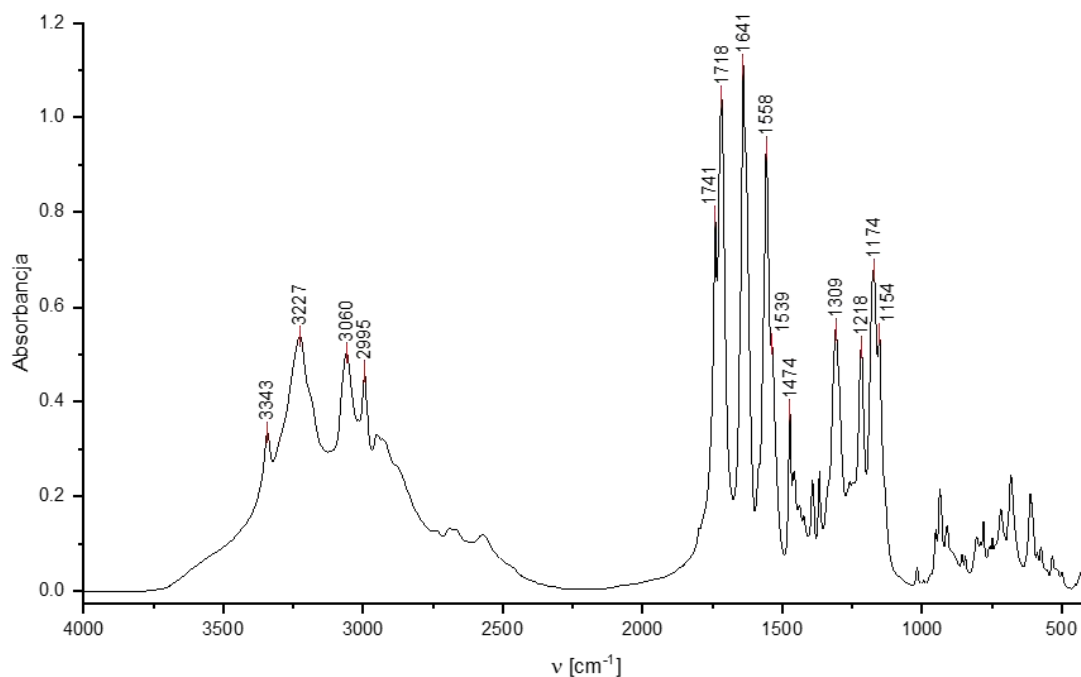
Spektroskopia FT-IR



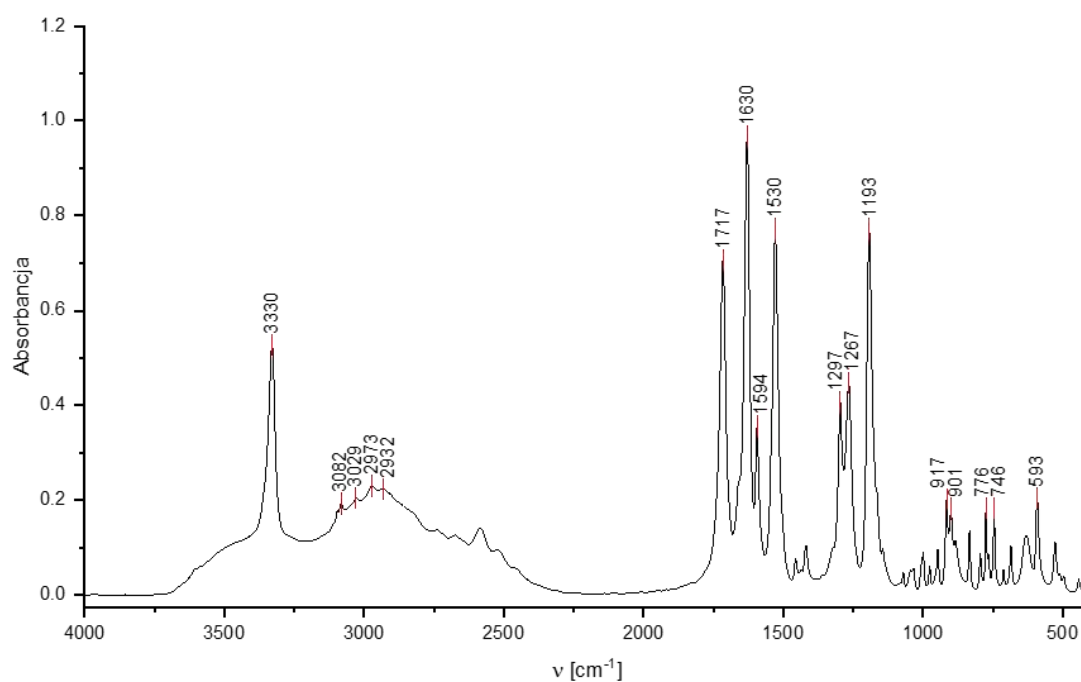
Rys. 265. Widmo FT-IR pochodnej **12** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



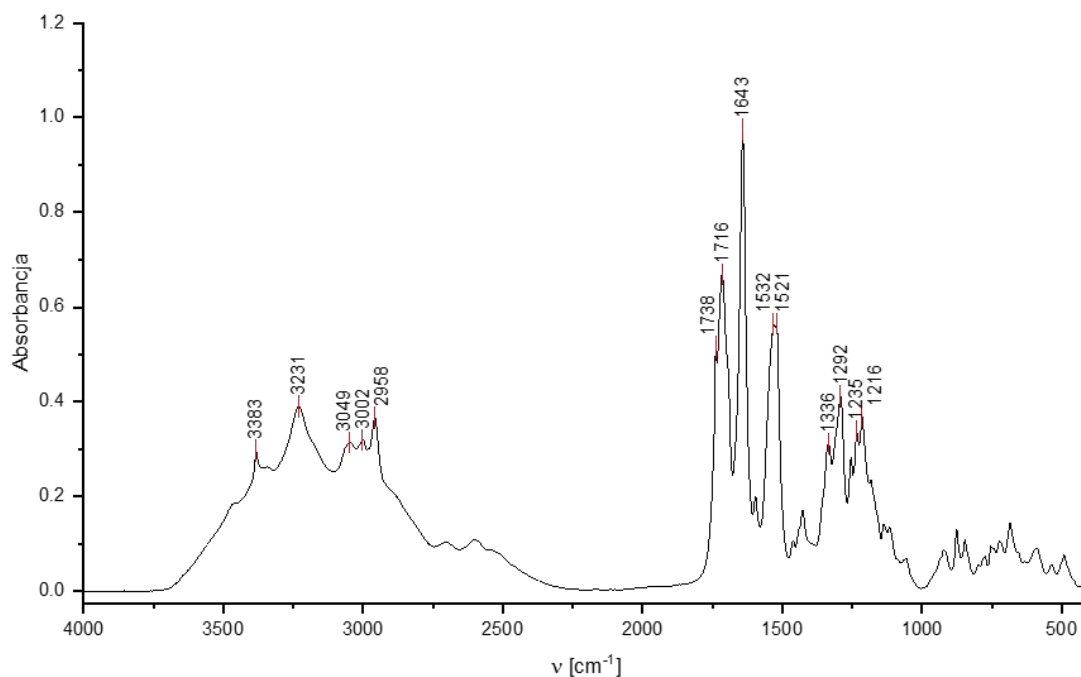
Rys. 266. Widmo FT-IR pochodnej **12·3H₂O** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



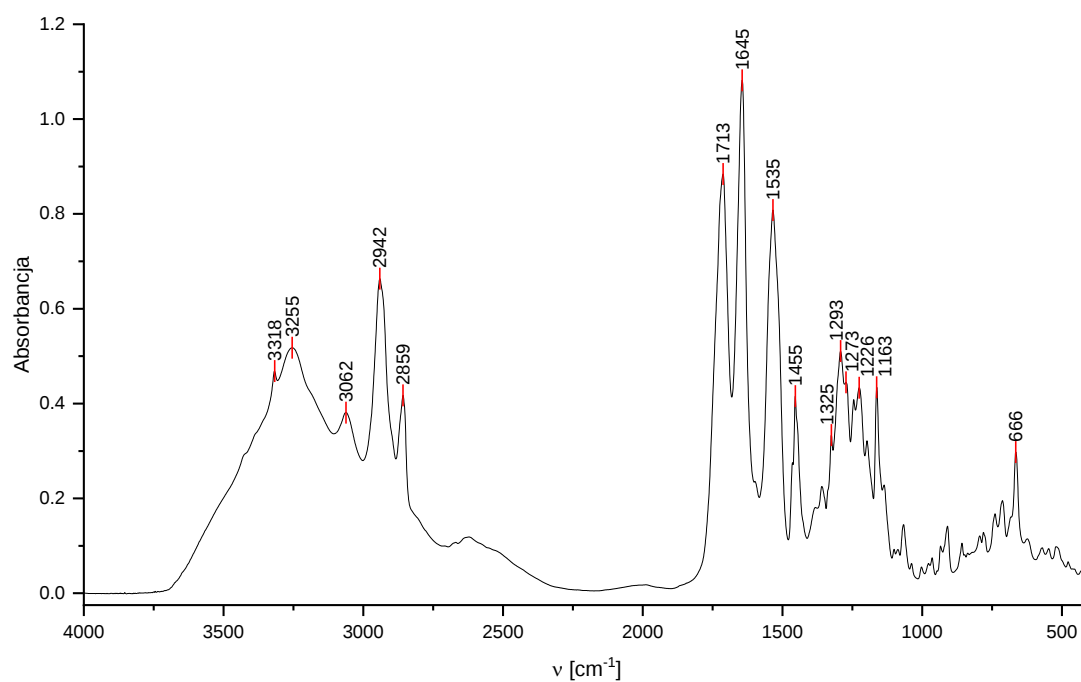
Rys. 267. Widmo FT-IR pochodnej **13** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



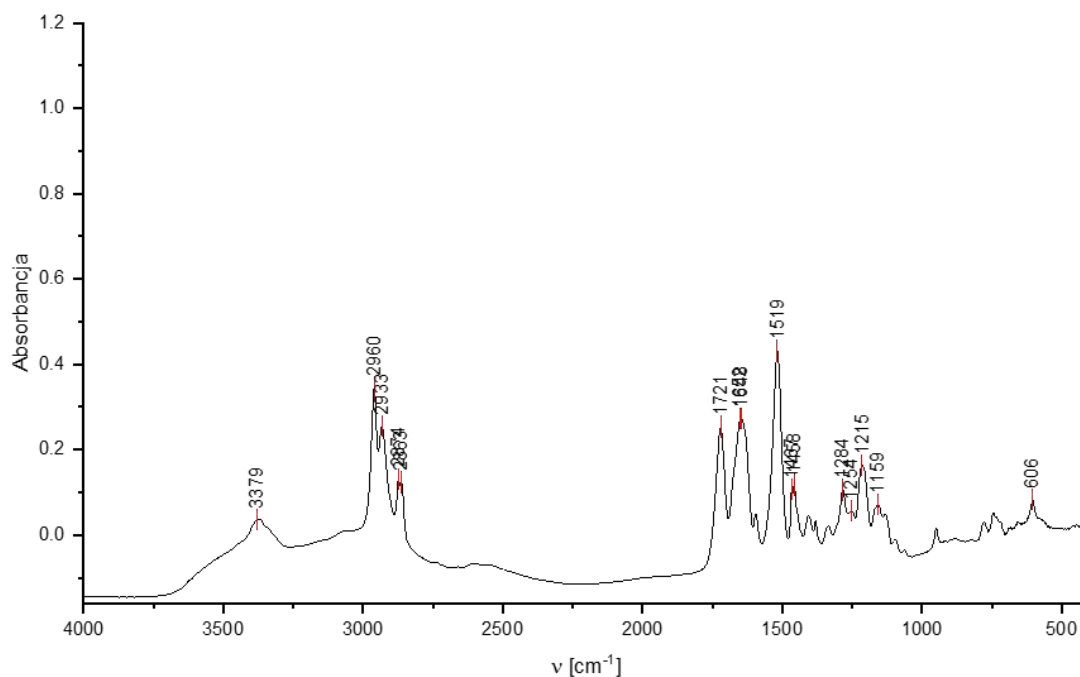
Rys. 268. Widmo FT-IR pochodnej **14** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



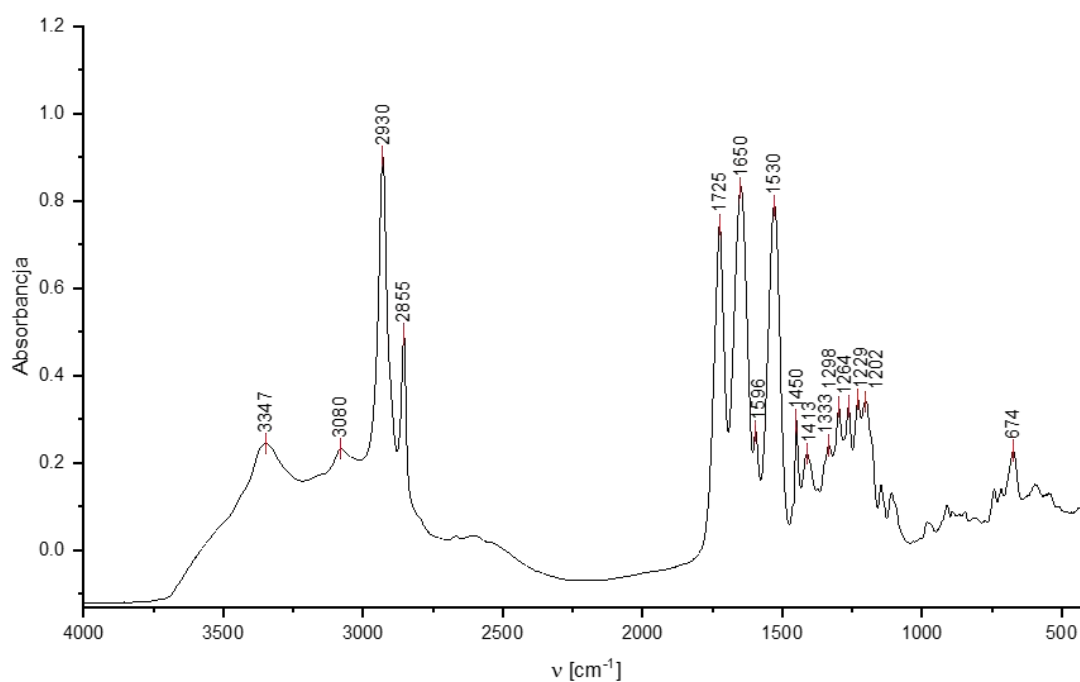
Rys. 269. Widmo FT-IR pochodnej **15** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



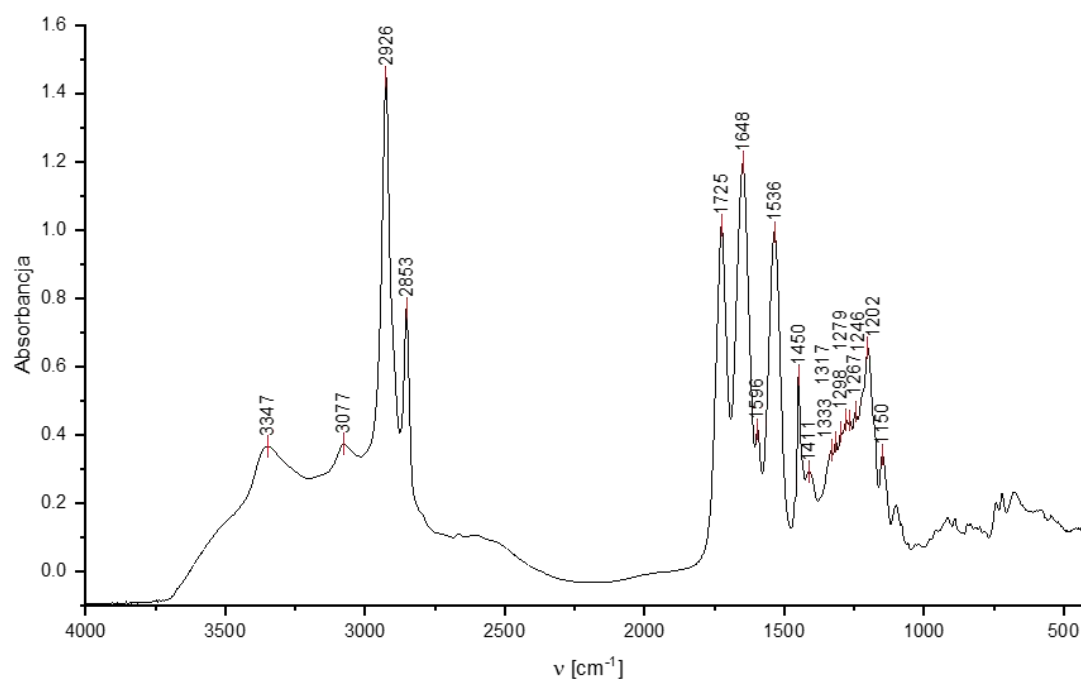
Rys. 270. Widmo FT-IR pochodnej **16** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



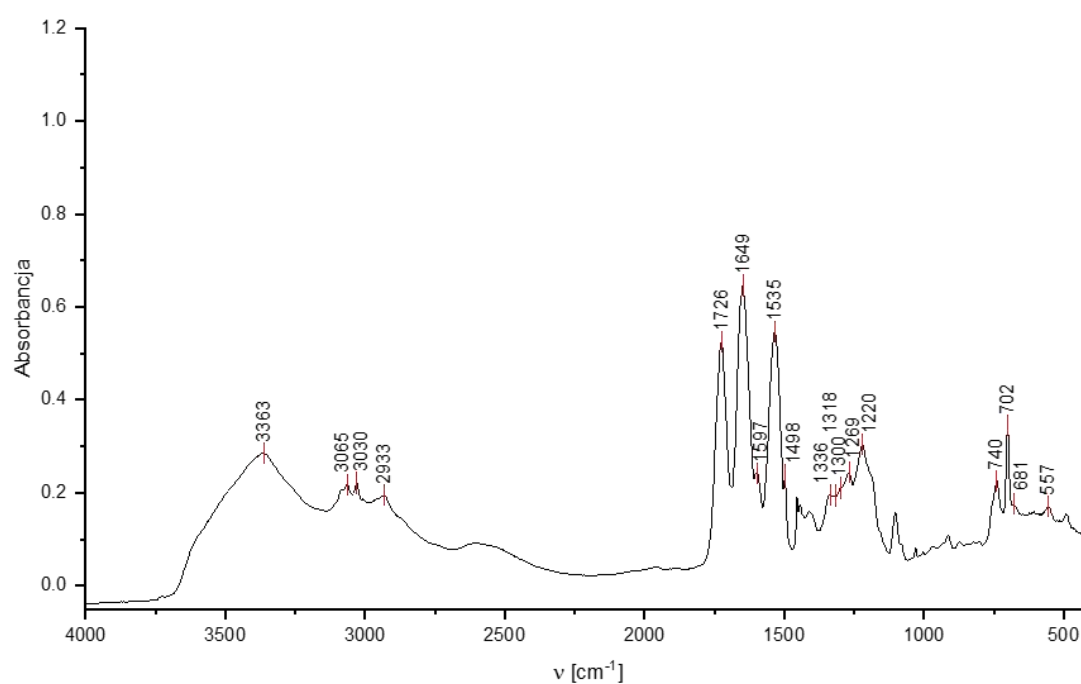
Rys. 271. Widmo FT-IR pochodnej **17** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



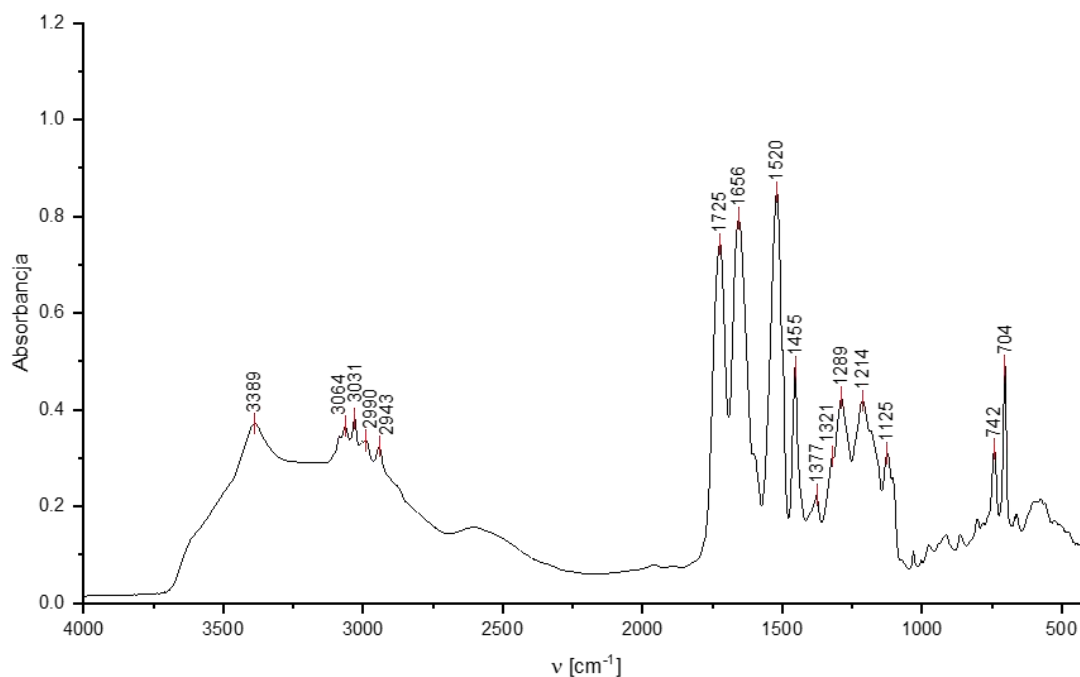
Rys. 272. Widmo FT-IR pochodnej **18** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



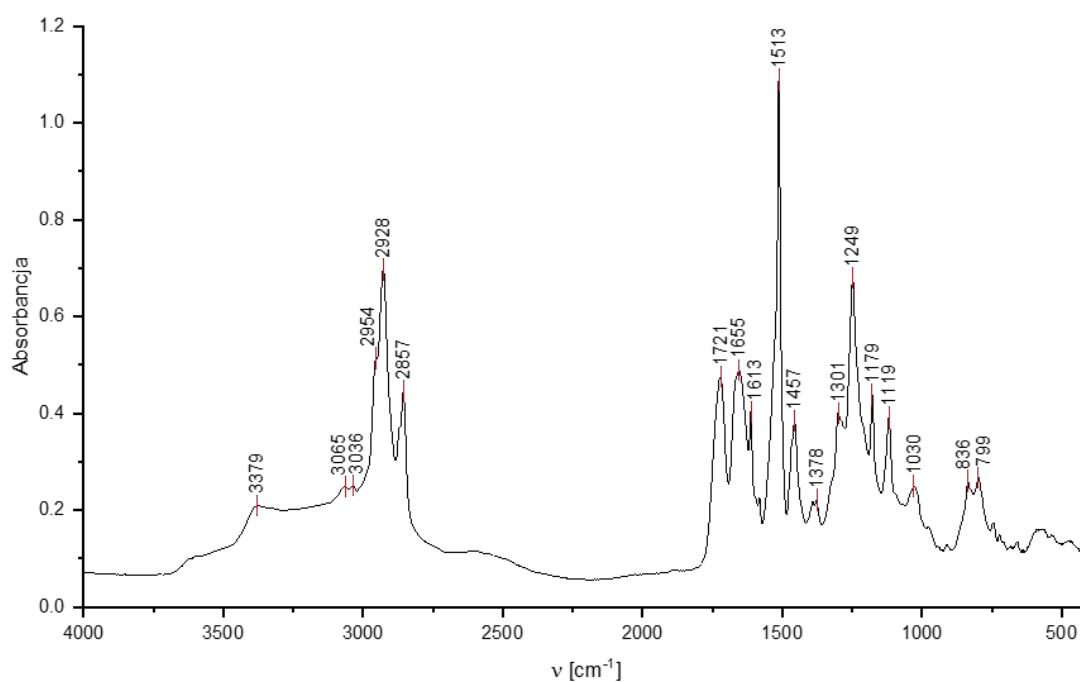
Rys. 273. Widmo FT-IR pochodnej **19** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



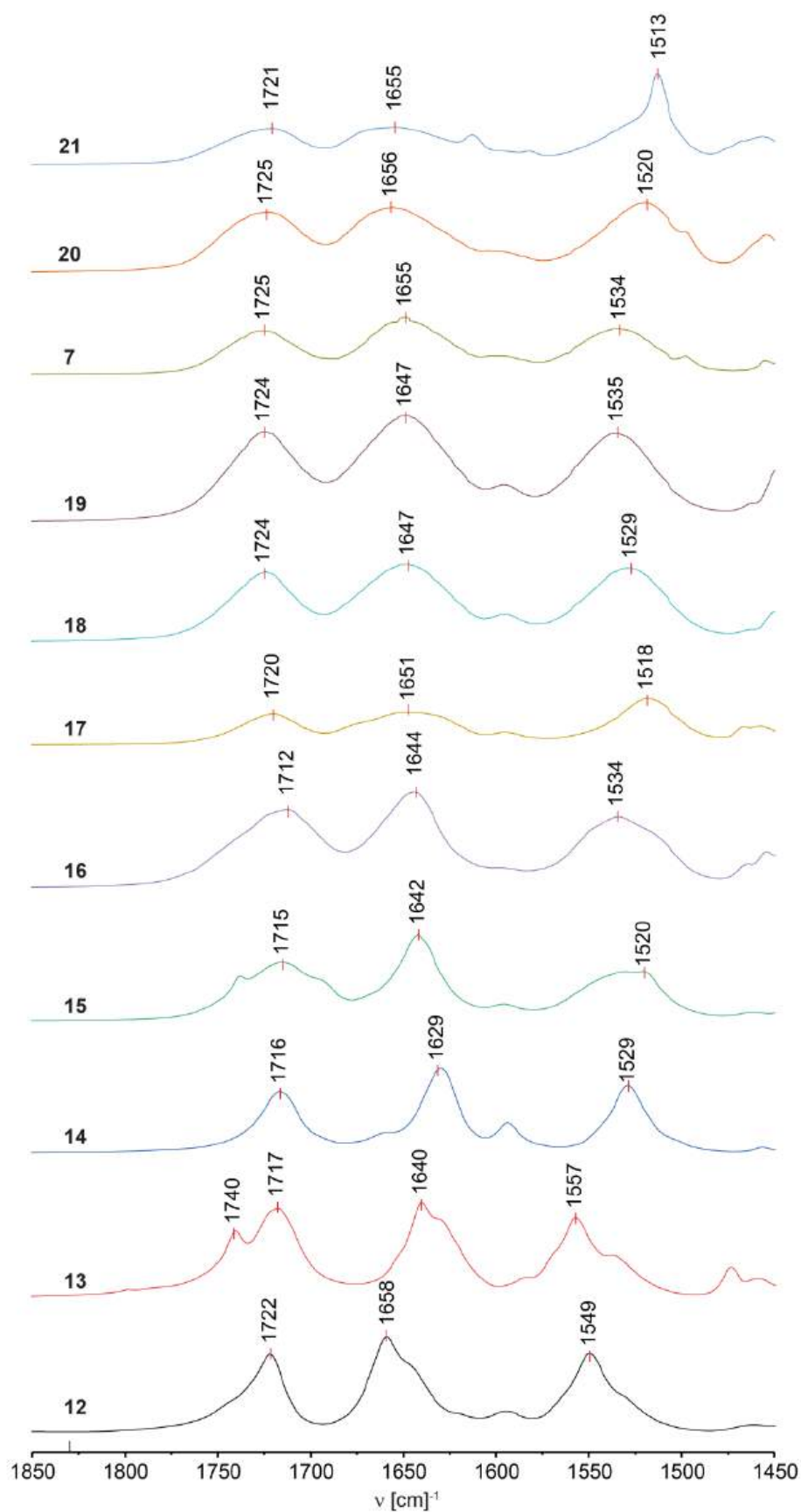
Rys. 274. Widmo FT-IR pochodnej **7** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



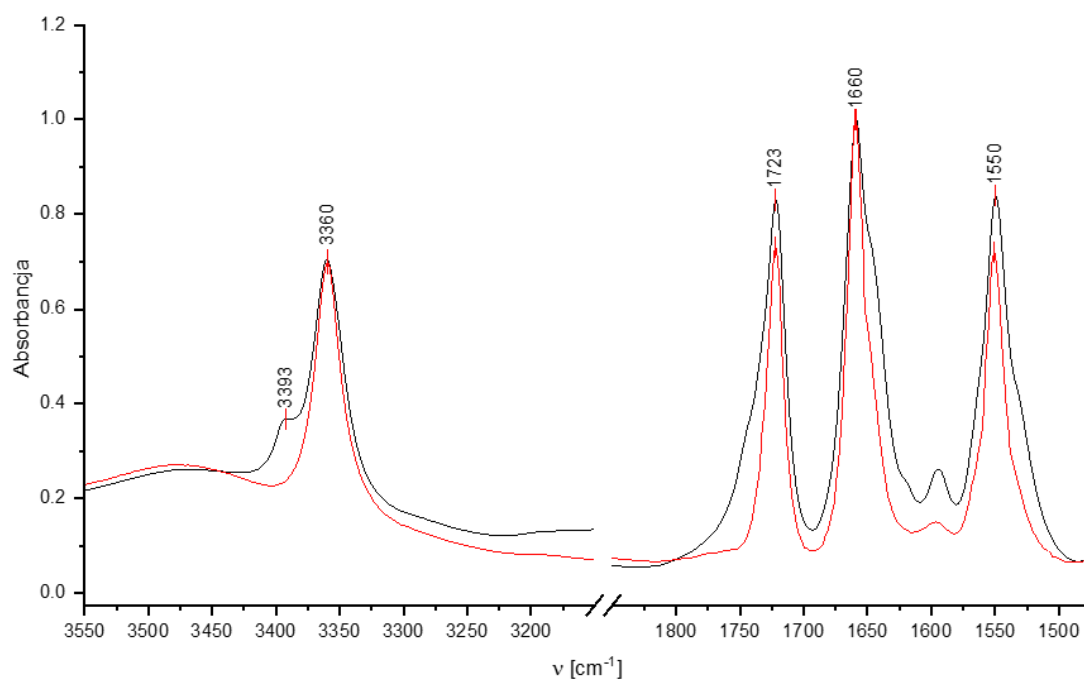
Rys. 275. Widmo FT-IR pochodnej **20** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



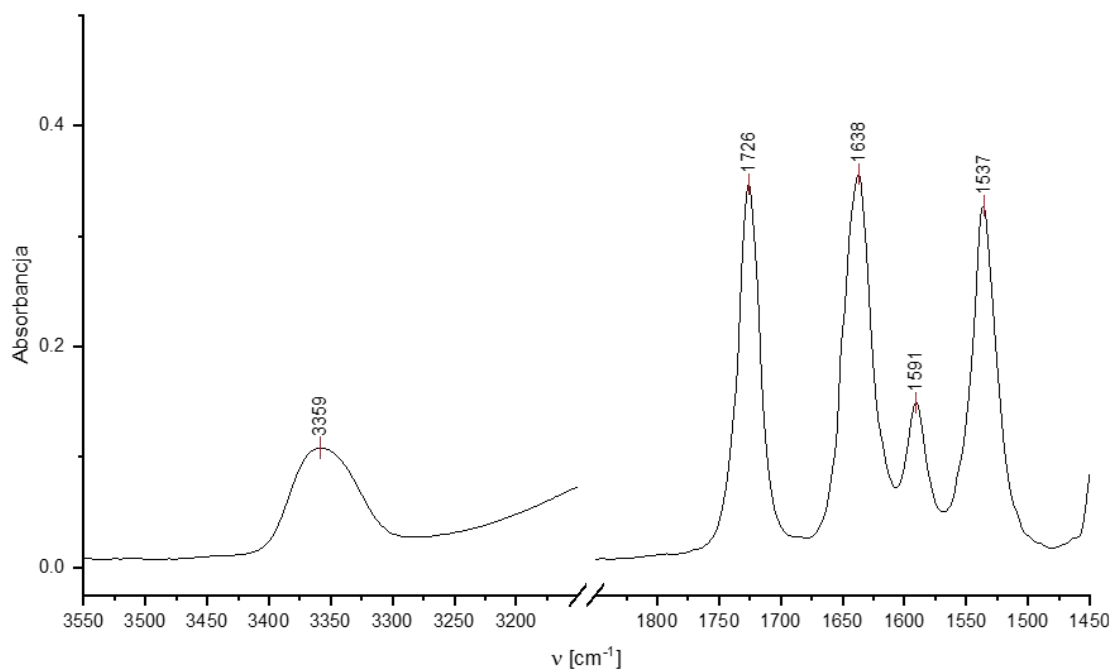
Rys. 276. Widmo FT-IR pochodnej **21** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



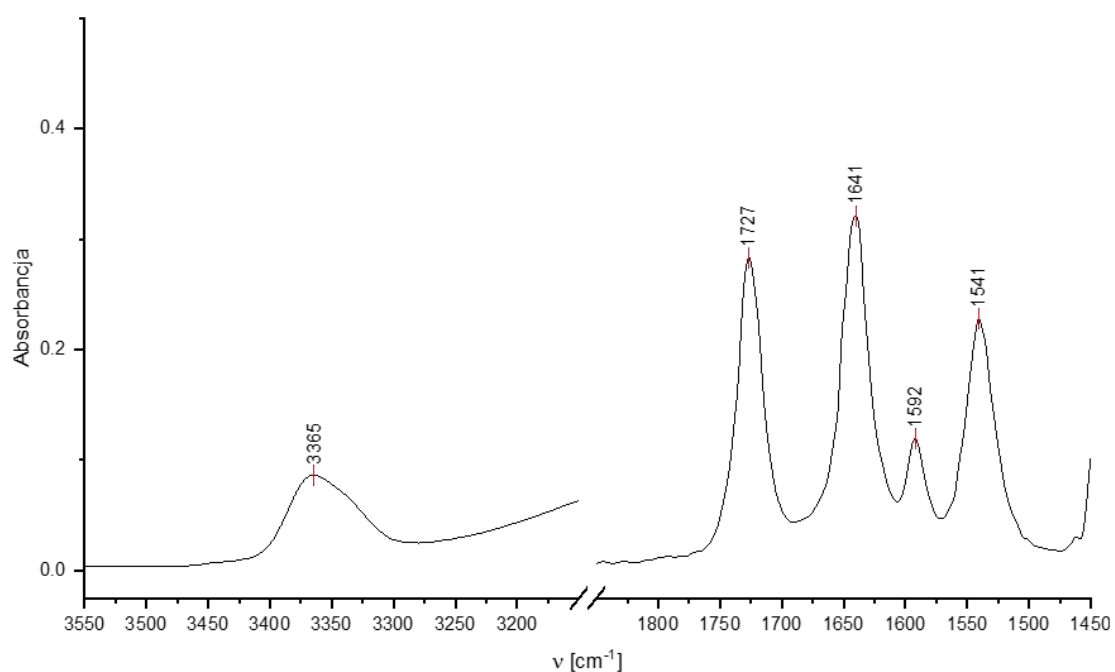
Rys. 277. Nałożone widma FT-IR pochodnych **7**, **12** - **21** zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



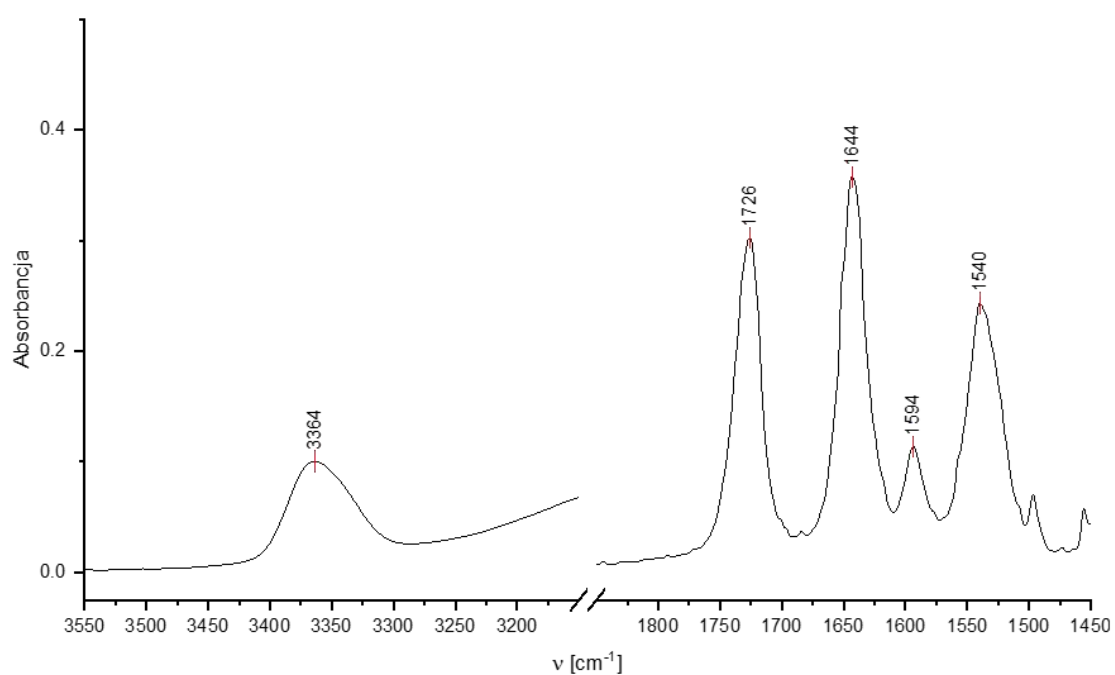
Rys. 278. Nałożone widma FT-IR pochodnych **12** (czarne) oraz **12·3H₂O** (czerwone) zarejestrowane w tabletce KBr w temperaturze 298 K.



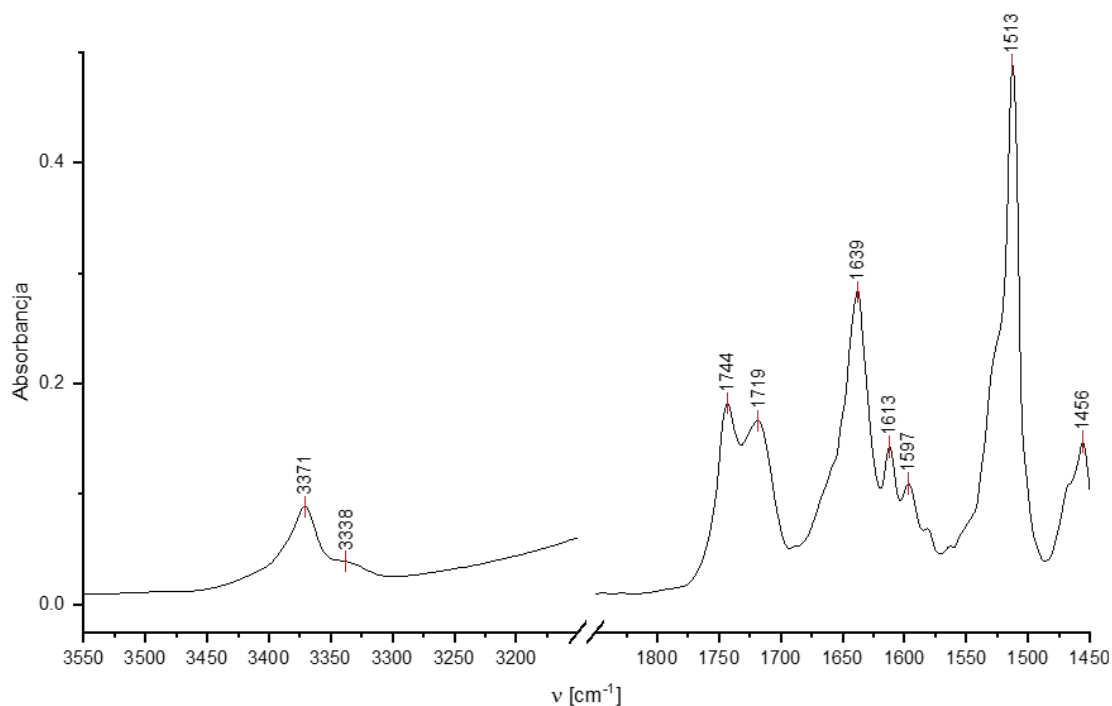
Rys. 279. Widmo FT-IR pochodnej **18** w 1,1,2,2-tetrachloroetanie ($C = 1.0 \times 10^{-2}$ M).



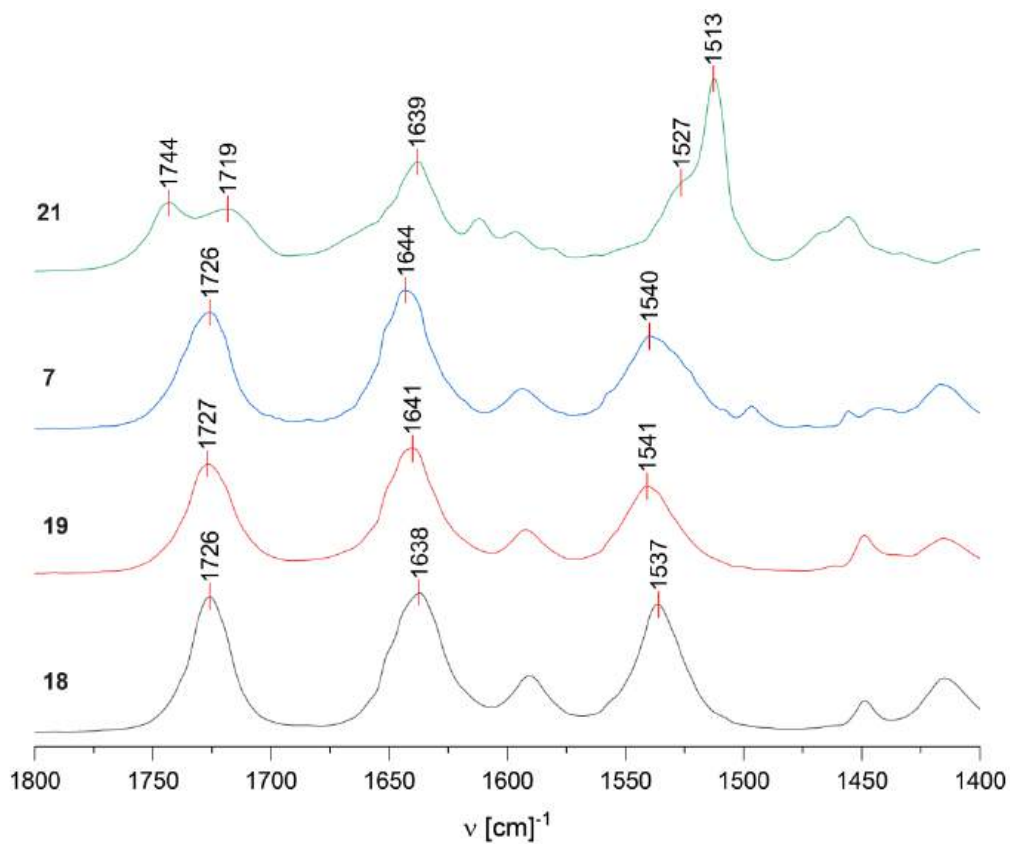
Rys. 280. Widmo FT-IR pochodnej **19** w 1,1,2,2-tetrachloroetanie ($C = 1.0 \times 10^{-2} M$).



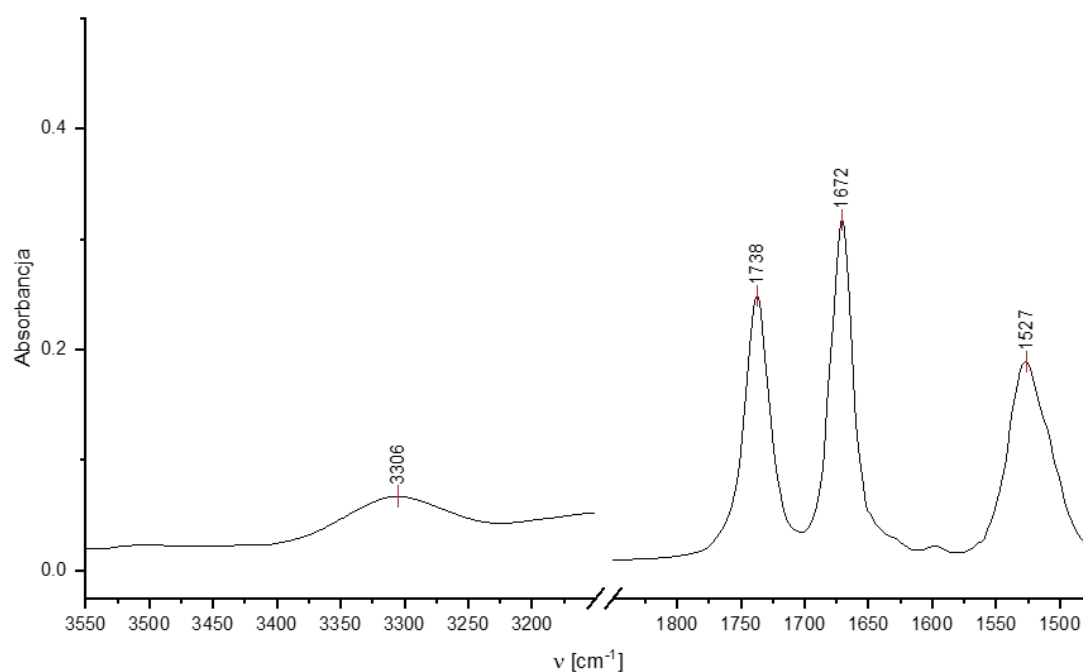
Rys. 281. Widmo FT-IR pochodnej **7** w 1,1,2,2-tetrachloroetanie ($C = 1.0 \times 10^{-2} M$).



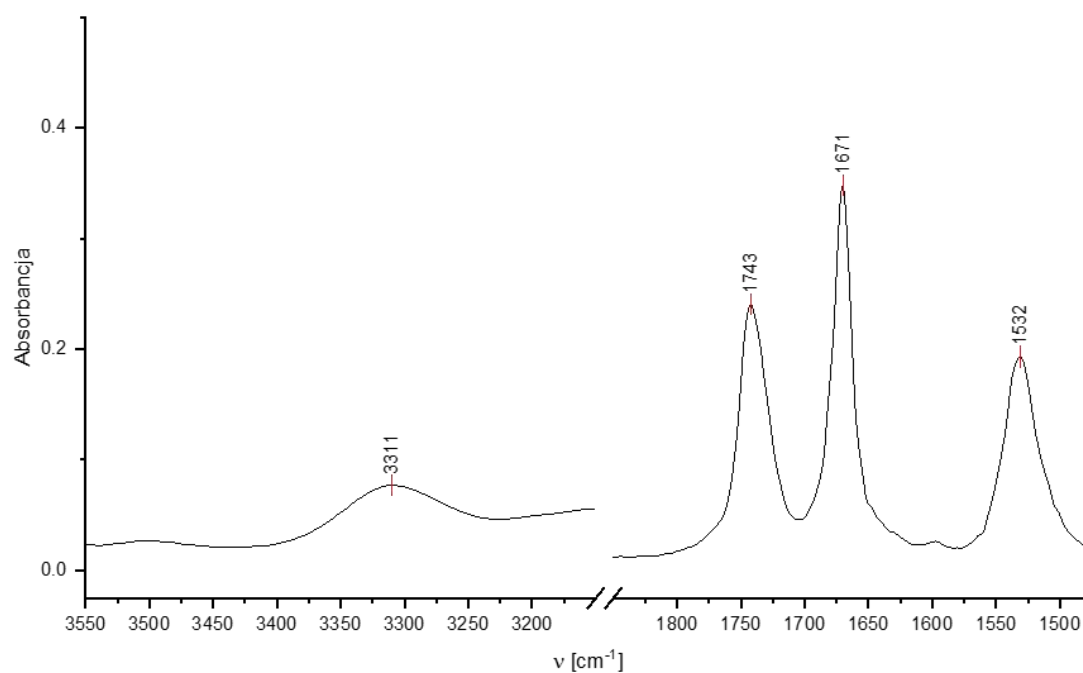
Rys. 282. Widmo FT-IR pochodnej **21** w 1,1,2,2-tetrachloroetanie ($C = 1.0 \times 10^{-2} M$).



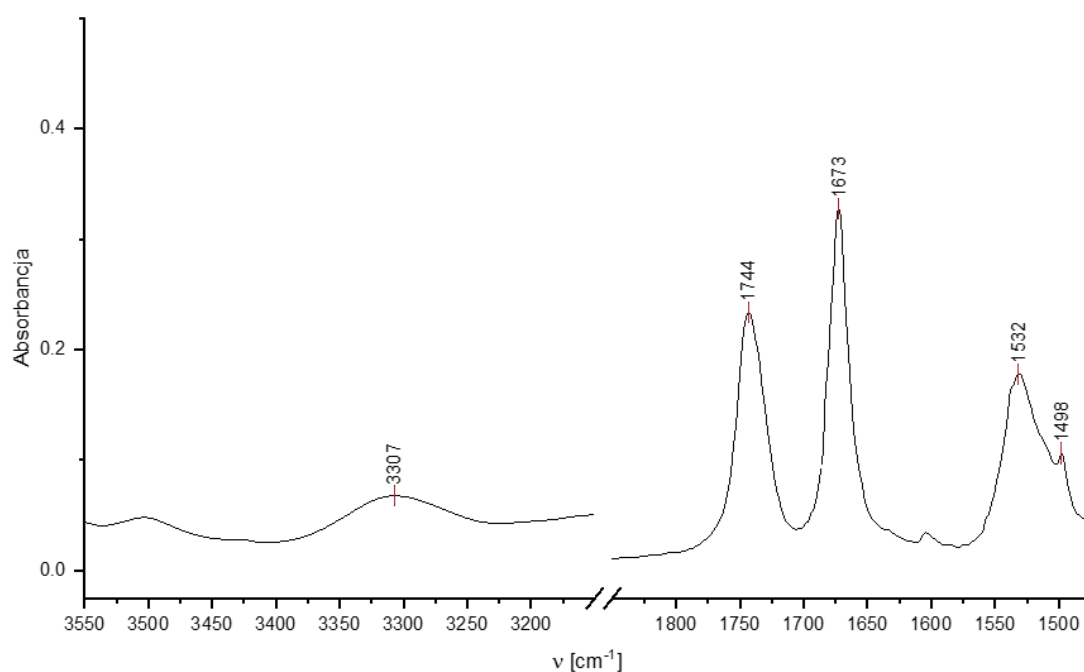
Rys. 283. Nałożone widma FT-IR pochodnych **7**, **18**, **19** oraz **21** w 1,1,2,2-tetrachloroetanie ($C = 1.0 \times 10^{-2} M$).



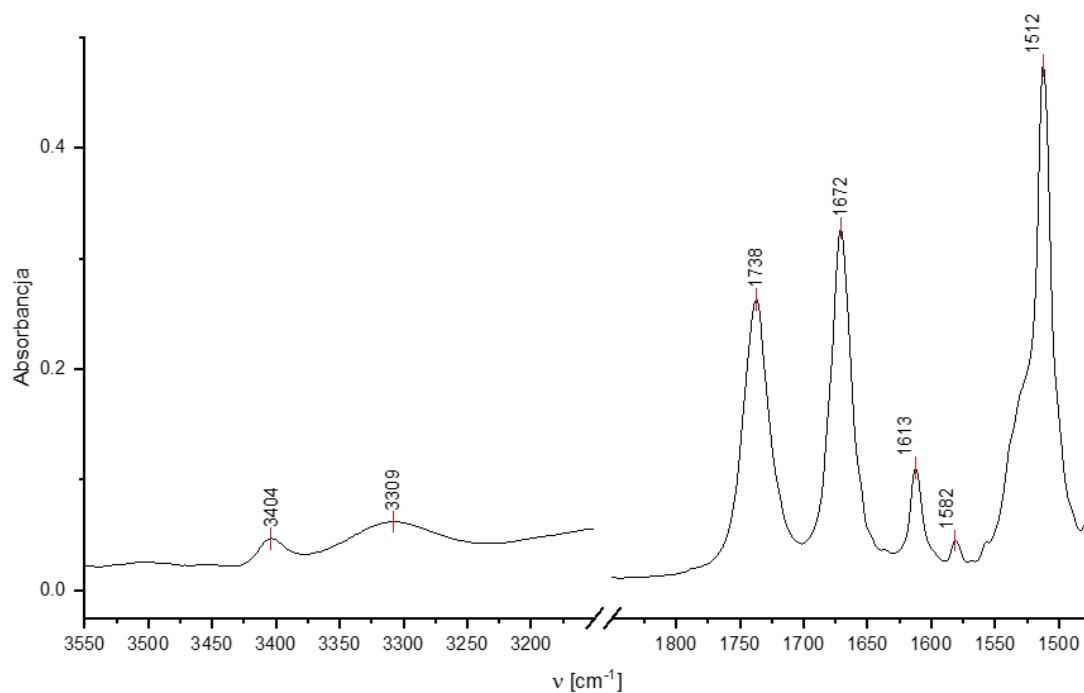
Rys. 284. Widmo FT-IR pochodnej **18** w tetrahydrofuranie ($C = 1.0 \times 10^{-2}$ M).



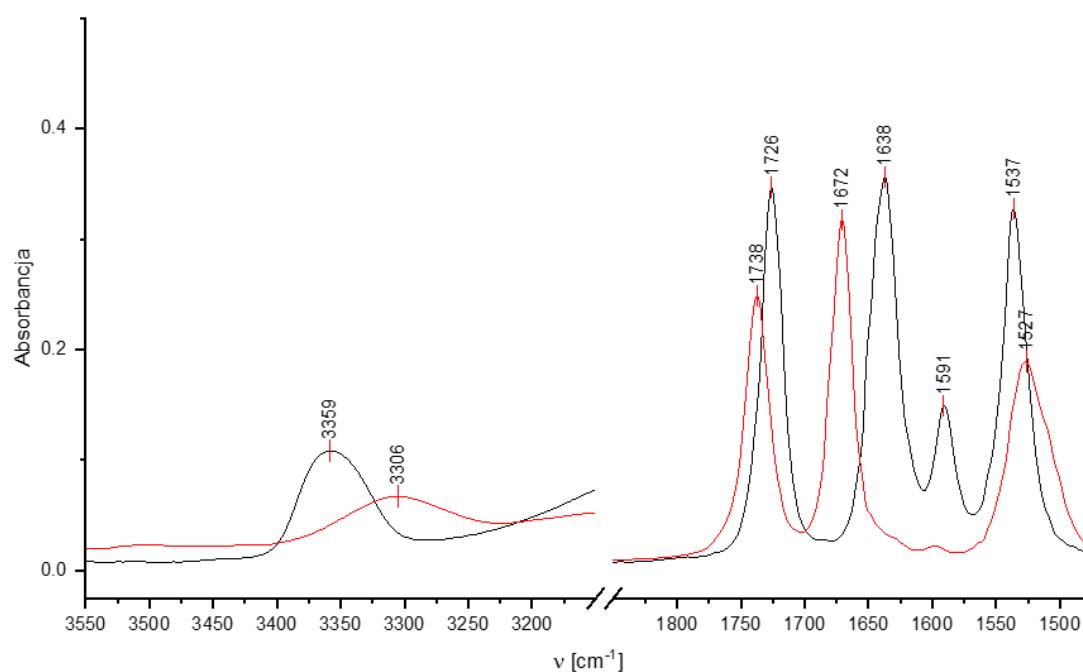
Rys. 285. Widmo FT-IR pochodnej **19** w tetrahydrofuranie ($C = 1.0 \times 10^{-2}$ M).



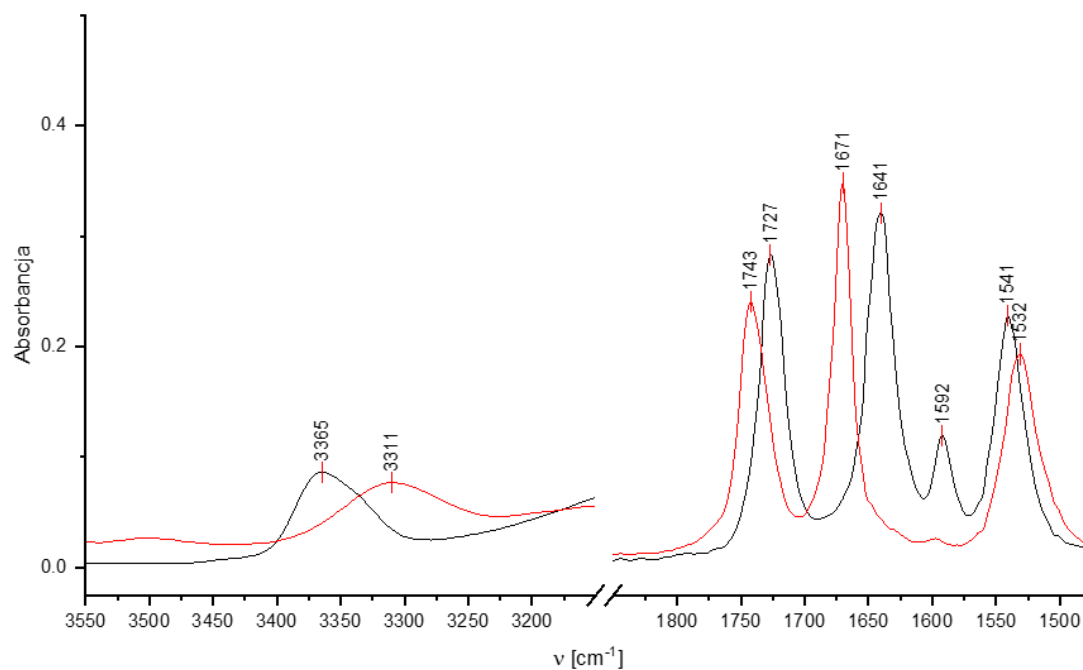
Rys. 286. Widmo FT-IR pochodnej **7** w tetrahydrofuranie ($C = 1.0 \times 10^{-2} \text{ M}$).



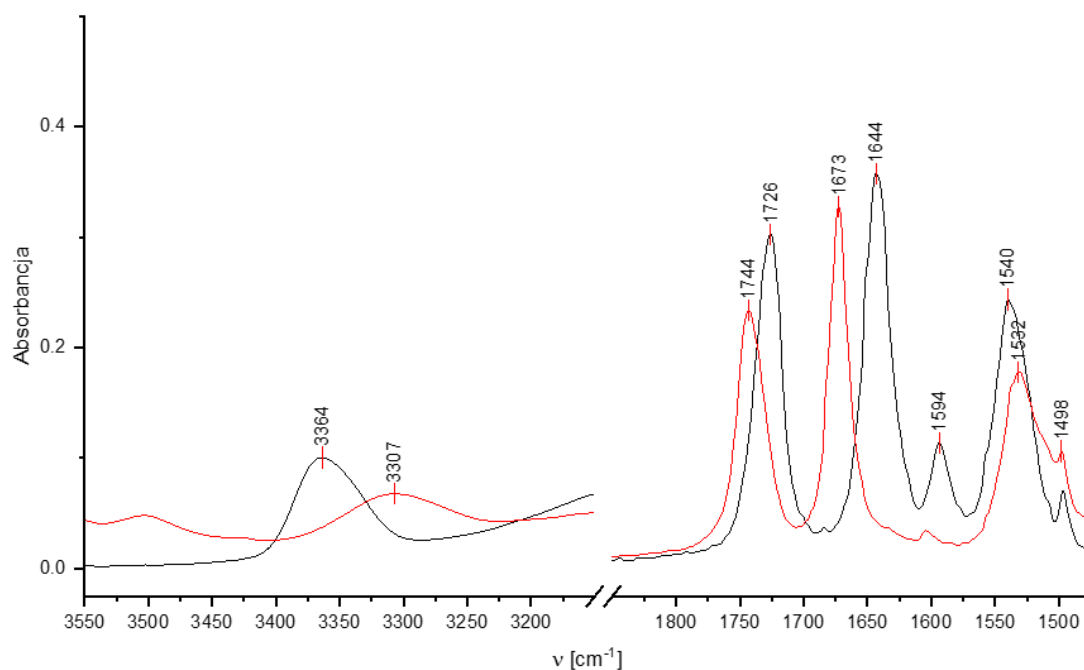
Rys. 287. Widmo FT-IR pochodnej **21** w tetrahydrofuranie ($C = 1.0 \times 10^{-2} \text{ M}$).



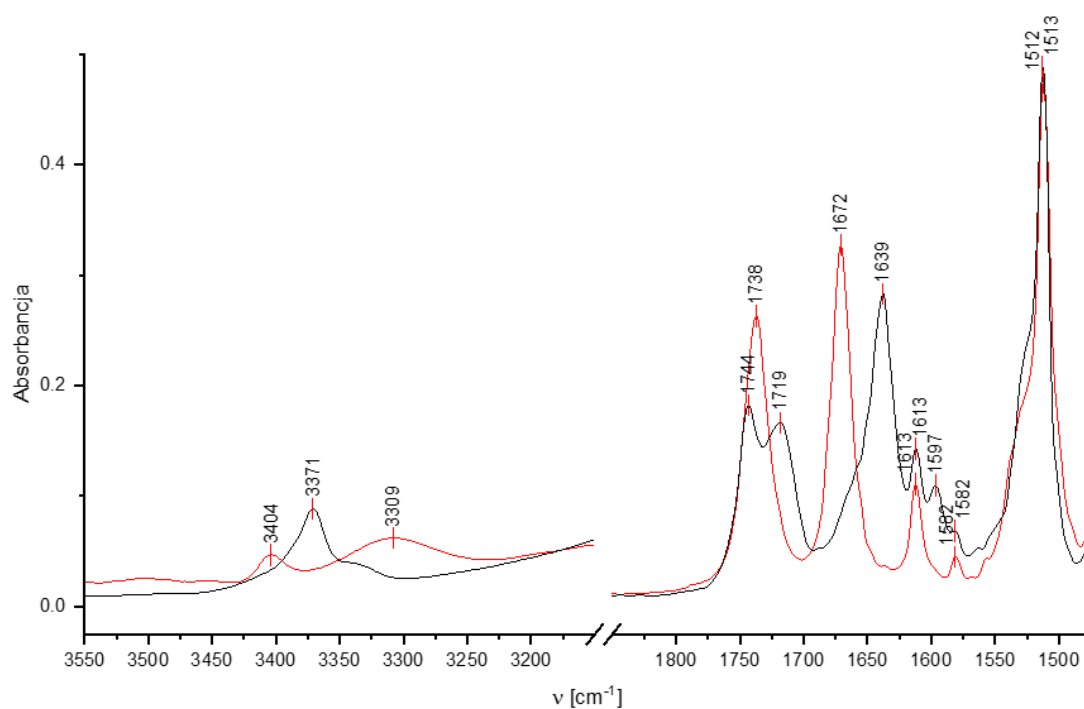
Rys. 288. Nałożone widma FT-IR pochodnej **18** w 1,1,2,2-tetrachloroetanie (czarne) oraz w tetrahydrofuranie (czerwone) ($C = 1.0 \times 10^{-2}$ M).



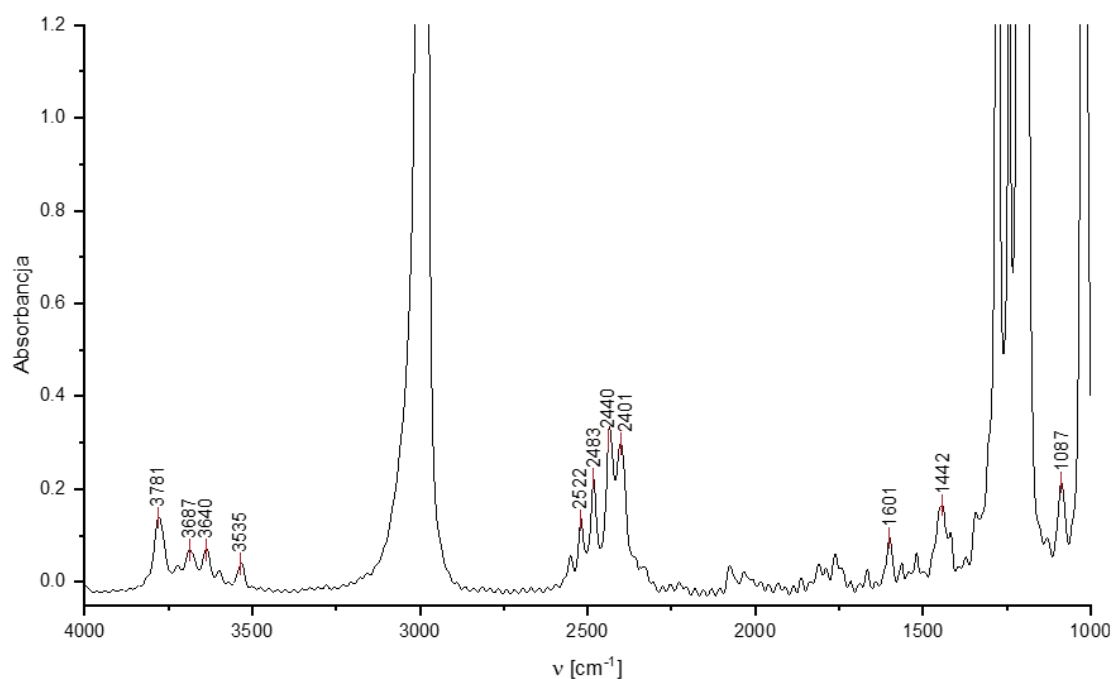
Rys. 289. Nałożone widma FT-IR pochodnej **19** w 1,1,2,2-tetrachloroetanie (czarne) oraz w tetrahydrofuranie (czerwone) ($C = 1.0 \times 10^{-2}$ M).



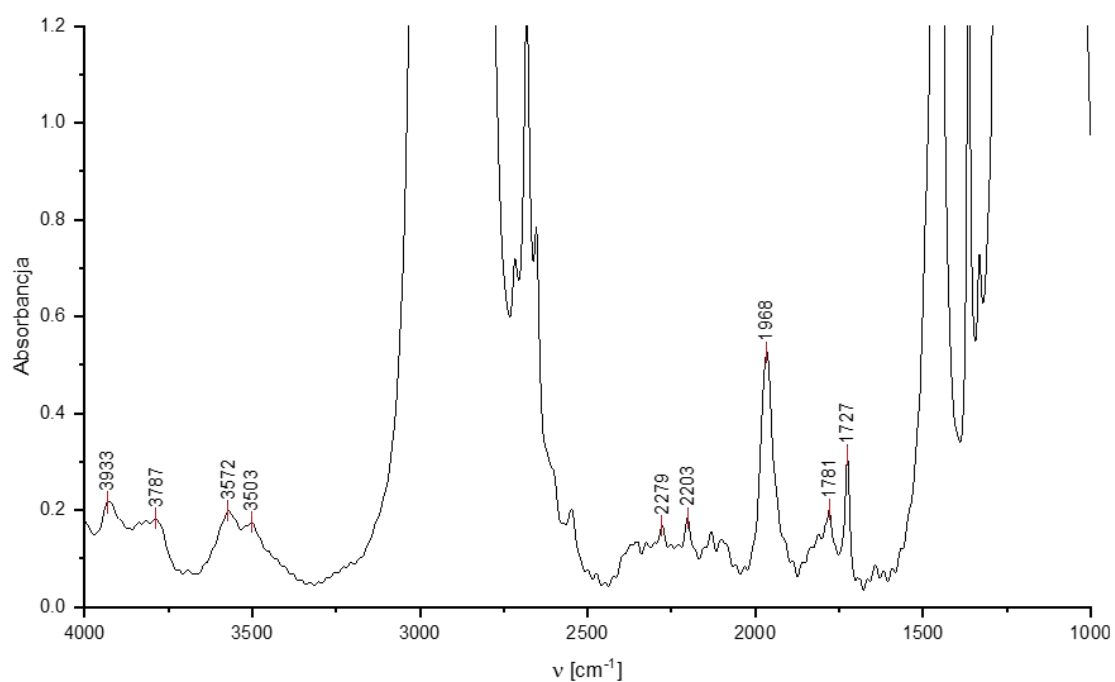
Rys. 290. Nałożone widma FT-IR pochodnych **7** w 1,1,2,2-tetrachloroetanie (czarne) oraz tetrahydrofuranie (czerwone) ($C = 1.0 \times 10^{-2} M$).



Rys. 291. Nałożone widma FT-IR pochodnej **21** w 1,1,2,2-tetrachloroetanie (czarne) oraz tetrahydrofuranie (czerwone) ($C = 1.0 \times 10^{-2} M$).



Rys. 292. Widmo FT-IR **1,1,2,2-tetrachloroetanu**.



Rys. 293. Widmo FT-IR **tetrahydrofuranu**.

Dane

	12·3H₂O	16·2TFA·TCE
Wzór empiryczny	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₉ ·3H ₂ O	C ₃₀ H ₃₉ N ₃ O ₉ ·2C ₂ H ₁ F ₃ O ₂ ·C ₂ H ₂ Cl ₄
Masa molowa	435.35	981.53
Temperatura/K	135.3(1)	138(2)
Układ krystalograficzny	trygonalny	trójskośny
Grupa przestrzenna	$R\bar{3}$	$P\bar{1}$
a/Å	13.6272(3)	12.5950(2)
b/Å	13.6272(3)	14.3099(4)
c/Å	18.4841(4)	14.9067(4)
α/°	90	63.601(3)
β/°	90	86.986(2)
γ/°	120	69.234(2)
V/Å³	2972.65(15)	2232.40(11)
Z, Z'	6, 0.33333	2, 1
ρ_{calc}/gcm⁻³	1.459	1.460
μ/mm⁻¹	1.116	3.197
F(000)	1368.0	1012.0
Wymiary kryształu/mm³	0.23 × 0.15 × 0.15	0.21 × 0.13 × 0.08
Promieniowanie/Å	CuKα (λ = 1.54184)	Cu Kα (λ = 1.54184)
Zakres 2θ/°	8.89 to 152.092	6.672 to 153.028
Zakresy indeksów	-11 ≤ h ≤ 16, -16 ≤ k ≤ 13, -22 ≤ l ≤ 20	-13 ≤ h ≤ 15, -18 ≤ k ≤ 17, -18 ≤ l ≤ 18
Zebrane refleksy	2071	35540
Niezależne refleksy	1278 [R _{int} = 0.0169, R _{sigma} = 0.0228]	9249 [R _{int} = 0.0371, R _{sigma} = 0.0273]
Refleksy o intensywności [I > 2σ (I)]	1171	7781
Dane/ograniczenia/parametry	1278/0/120	9249/67/813
Końcowe indeksy R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0395, wR ₂ = 0.1025	R ₁ = 0.0489, wR ₂ = 0.1329
Końcowe indeksy R (all data)	R ₁ = 0.0429, wR ₂ = 0.1057	R ₁ = 0.0576, wR ₂ = 0.1428
Wskaźnik dopasowania względem F²	1.056	1.050
Największa różnica gęstości elektronowej/eÅ⁻³	0.82/-0.32	0.63/-0.58
Numer depozytu CCDC	2422058	2421892

Rys. 294. Dane krystalograficzne i wyniki dopasowania struktury dla **12** oraz **16**.

$D-H\cdots A$	$D-H$ (Å)	$H\cdots A$ (Å)	$D\cdots A$ (Å)	$D-H\cdots A$ (°)
N3—H3 $\cdots$ O5 ⁱ	0.85(2)	2.08(2)	2.8884(18)	157(2)
O7—H7A $\cdots$ O3 ⁱⁱ	0.89(3)	1.94(3)	2.8328(19)	178(3)
O7—H7B $\cdots$ O3 ⁱⁱⁱ	0.85(4)	2.04(4)	2.8174(19)	152(3)
O6—H6 $\cdots$ O7	1.05(4)	1.51(4)	2.5595(19)	176(3)
Kody symetrii: (i) $y-1/3$, $-x+y+1/3$, $-z+1/3$; (ii) $-x+y+2/3$, $-x+4/3$, $z+1/3$; (iii) $-x+5/3$, $-y+4/3$, $-z+1/3$.				

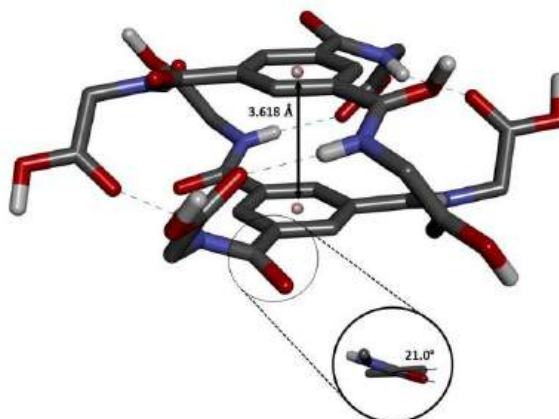
Rys. 295. Tabela przedstawiająca parametry wiązań wodorowych dla **12·3H₂O**

$D-H\cdots A$	$D-H$ (Å)	$H\cdots A$ (Å)	$D\cdots A$ (Å)	$D-H\cdots A$ (°)
N7A—H7A $\cdots$ O20A	0.84(3)	2.19(3)	3.009(2)	167(2)
N7B—H7B $\cdots$ O20B	0.85(3)	2.21(3)	3.044(2)	168(3)
N7C—H7C $\cdots$ O14C ⁱ	0.81(2)	2.28(3)	3.083(2)	168(2)
O15A—H15A $\cdots$ O7A ⁱⁱⁱ	0.90(4)	1.79(4)	2.686(2)	171(3)
O15B—H15B $\cdots$ O14B ⁱⁱ	0.83(4)	1.80(4)	2.628(2)	178(3)
O15C—H15C $\cdots$ O14A ⁱ	0.80(3)	1.98(3)	2.742(2)	159(3)
O21A—H21A $\cdots$ O7B	0.99(5)	1.57(5)	2.529(2)	160(4)
O21B—H21B $\cdots$ O7C	0.88(4)	1.67(4)	2.522(2)	162(4)
Kody symetrii: (i) $-x+1$, $-y+1$, $-z+1$; (ii) $-x+1$, $-y+2$, $-z$; (iii) $-x$, $-y+1$, $-z+1$.				

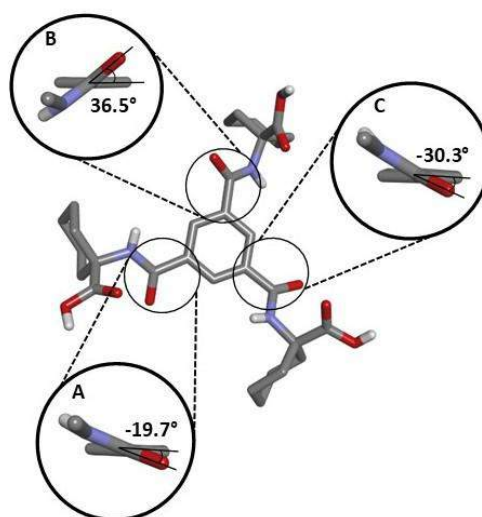
Rys. 296. Tabela przedstawiająca parametry wiązań wodorowych N-H $\cdots$ O and O-H $\cdots$ O dla**16·2TFA·TCE.**

$D-H\cdots A$	$D-H$ (Å)	$H\cdots A$ (Å)	$D\cdots A$ (Å)	$D-H\cdots A$ (°)
C2—H2 $\cdots$ O20A	0.94(2)	2.58(2)	3.228(2)	126.2(17)
C4—H4 $\cdots$ O20B	0.95(2)	2.54(2)	3.200(3)	126.3(18)
C9C—H9CB $\cdots$ O7C	0.92(3)	2.46(3)	3.048(2)	122(2)
C11A—H11E $\cdots$ O14B ⁱ	1.02(4)	2.62(4)	3.386(4)	132(3)
C12A—H12E $\cdots$ O20A	1.01(4)	2.74(4)	3.397(4)	123(3)
C13A—H13F $\cdots$ O20A	0.99(3)	2.73(3)	3.346(3)	121(2)
C13B—H13C $\cdots$ O20B	0.94(3)	2.79(3)	3.372(3)	120.7(18)
C30—H30 $\cdots$ O14A ⁱⁱ	1.00	2.51	3.367(4)	143.0
C30A—H30A $\cdots$ O14A ⁱⁱ	1.00	2.29	3.29(3)	172.8
C31—H31 $\cdots$ O7A ⁱⁱⁱ	1.00	2.26	3.212(5)	157.8
C31A—H31A $\cdots$ O7A ⁱⁱⁱ	1.00	2.32	3.080(18)	132.0
Kody symetrii: (i) $x-1$, y , z ; (ii) $-x+1$, $-y+1$, $-z+1$; (iii) $x+1$, y , z ;				

Rys. 297. Tabela przedstawiająca parametry wiązań wodorowych C-H $\cdots$ O dla **16·2TFA·TCE.**



Rys. 298. Centrosymetryczny dimer typu spiralnego **12** utworzony za pomocą sześciu międzycząsteczkowych wiązań wodorowych $N-H\cdots O$. Widok boczny ukazujący odległości pomiędzy pierścieniami 3,618(2) Å oraz kąt torsyjny $C2(Ar)-C1(Ar)-C3-O3$ wynoszący 21.0(2)°.



Rys. 299. Widok z góry na cząsteczkę **16** przedstawiający nierównocenne ramiona wraz z zaznaczonymi kątami torsyjnymi.

Literatura

1. Kobayashi, K.; Yamanaka, M., Self-assembled capsules based on tetrafunctionalized calix[4]resorcinarene cavitands. *Chemical Society Reviews* **2015**, *44*, 449-466.
2. Adriaenssens, L.; Ballester, P., Hydrogen bonded supramolecular capsules with functionalized interiors: the controlled orientation of included guests. *Chemical Society Reviews* **2013**, *42*, 3261-3277.
3. Lange, R. F. M.; Van Gurp, M.; Meijer, E. W., Hydrogen-bonded supramolecular polymer networks. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **1999**, *37*, 3657-3670.
4. Reches, M.; Gazit, E., Casting metal nanowires within discrete self-assembled peptide nanotubes. *Science* **2003**, *300*, 625-7.
5. Aggeli, A.; Bell, M.; Boden, N.; Keen, J. N.; Knowles, P. F.; McLeish, T. C.; Pitkeathly, M.; Radford, S. E., Responsive gels formed by the spontaneous self-assembly of peptides into polymeric beta-sheet tapes. *Nature* **1997**, *386*, 259-62.
6. Kool, E. T., 7.01 - Overview. In *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Barton, S. D.; Nakanishi, K.; Meth-Cohn, O., Eds. Pergamon: Oxford, 1999; pp 1-13.
7. Jeffrey, P. D. G. A.; Saenger, P. D. W. In *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer Berlin Heidelberg 1991.
8. Saleh, T. A., Chapter 3 - Polymer science and polymerization methods toward hybrid materials. In *Polymer Hybrid Materials and Nanocomposites*, Saleh, T. A., Ed. William Andrew Publishing 2021; pp 59-103.
9. Lehn, J.-M., Supramolecular Chemistry—Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition in English* **1988**, *27*, 89-112.
10. Lehn, J.-M., Towards Complex Matter: Supramolecular Chemistry and Self-organization. *European Review* **2009**, *17*, 263-280.
11. Lugger, S. J. D.; Houben, S. J. A.; Foelen, Y.; Debije, M. G.; Schenning, A. P. H. J.; Mulder, D. J., Hydrogen-Bonded Supramolecular Liquid Crystal Polymers: Smart Materials with Stimuli-Responsive, Self-Healing, and Recyclable Properties. *Chemical Reviews* **2022**, *122*, 4946-4975.
12. Li, J.; Du, X.; Zhang, A.; Wen, J.; Shuai, L.; Li, S.; Zhu, M.; Nie, Y., Hydrogen-bonded polymeric materials with high mechanical properties and high self-healing capacity. *Materials Chemistry Frontiers* **2024**, *8*, 3828-3858.
13. De Greef, T. F. A.; Smulders, M. M. J.; Wolffs, M.; Schenning, A. P. H. J.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W., Supramolecular Polymerization. *Chemical Reviews* **2009**, *109*, 5687-5754.
14. Kolesnichenko, I. V.; Anslyn, E. V., Practical applications of supramolecular chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2385-2390.
15. Čonková, M.; Drożdż, W.; Miłosz, Z.; Cecot, P.; Harrowfield, J.; Lewandowski, M.; Stefankiewicz, A. R., Influencing prototropy by metal ion coordination: supramolecular transformation of a dynamer into a Zn-based toroidal species. *Journal of Materials Chemistry C* **2021**, *9*, 3065-3069.
16. Markiewicz, G.; Smulders, M. M. J.; Stefankiewicz, A. R., Steering the Self-Assembly Outcome of a Single NDI Monomer into Three Morphologically Distinct Supramolecular Assemblies, with Concomitant Change in Supramolecular Polymerization Mechanism. *Advanced Science* **2019**, *6*, 1900577.

17. Ciesielski, A.; Stefankiewicz, A. R.; Hanke, F.; Persson, M.; Lehn, J.-M.; Samorì, P., Rigid Dimers Formed through Strong Interdigitated H-Bonds Yield Compact 1D Supramolecular Helical Polymers. *Small* **2011**, *7*, 342-350.
18. Coste, M.; Suárez-Picado, E.; Ulrich, S., Hierarchical self-assembly of aromatic peptide conjugates into supramolecular polymers: it takes two to tango. *Chemical Science* **2022**, *13*, 909-933.
19. Verma, G.; Hassan, P. A., Self assembled materials: design strategies and drug delivery perspectives. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2013**, *15*, 17016-17028.
20. Boyle, J., Lehninger principles of biochemistry (4th ed.): Nelson, D., and Cox, M. *Biochemistry and Molecular Biology Education* **2005**, *33*, 74-75.
21. Elzagheid, M., Macromolecular Chemistry
Chapter 4 Proteins (Polymers of Amino Acids). In *Natural and Synthetic Polymers*, De Gruyter2022; pp 53-69.
22. Numata, K., How to define and study structural proteins as biopolymer materials. *Polymer Journal* **2020**, *52*, 1043-1056.
23. Hardy, P. M., The Protein Amino Acids. In *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, Barrett, G. C., Ed. Springer Netherlands: Dordrecht, 1985; pp 6-24.
24. Barrett, G. C., Resolution of Amino Acids. In *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, Barrett, G. C., Ed. Springer Netherlands: Dordrecht, 1985; pp 338-353.
25. Koper, K.; Han, S.-W.; Pastor, D. C.; Yoshikuni, Y.; Maeda, H. A., Evolutionary origin and functional diversification of aminotransferases. *Journal of Biological Chemistry* **2022**, *298*, 102122.
26. Dietzen, D. J., 13 - Amino Acids, Peptides, and Proteins. In *Principles and Applications of Molecular Diagnostics*, Rifai, N.; Horvath, A. R.; Wittwer, C. T., Eds. Elsevier2018; pp 345-380.
27. Anderson, T. W.; Sanders, J. K. M.; Pantoş, G. D., The sergeants-and-soldiers effect: chiral amplification in naphthalenediimide nanotubes. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2010**, *8*, 4274-4280.
28. Reches, M.; Gazit, E., Casting Metal Nanowires Within Discrete Self-Assembled Peptide Nanotubes. *Science* **2003**, *300*, 625.
29. Roy, B.; Govindaraju, T., Amino Acids and Peptides as Functional Components in Arylenediimide-Based Molecular Architectonics. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2019**, *92*, 1883-1901.
30. Brzechwa-Chodzyńska, A.; Markiewicz, G.; Cecot, P.; Harrowfield, J.; Stefankiewicz, A. R., Self-assembly of a fluorescent hydrogen-bonded capsule based on an amino-acid functionalised tetraphenylethylene. *Chemical Communications* **2023**, *59*, 6247-6250.
31. Thoonen, S.; Tuck, K. L.; Turner, D. R., Discrete metallosupramolecular architectures with amino acids. *Coordination Chemistry Reviews* **2025**, *522*, 216203.
32. Sharma, P.; Singh, P.; Neelam; Wangoo, N., Amino Acid-Based Self-Assembled Supramolecular Structures: From Pathological Implications to Biomedical Applications. *ChemBioChem* **2025**, *26*, e202500228.

33. Maguire, O. R.; Taylor, B.; Higgins, E. M.; Rees, M.; Cobb, S. L.; Simpkins, N. S.; Hayes, C. J.; O'Donoghue, A. C., Unusually high α -proton acidity of prolyl residues in cyclic peptides. *Chemical Science* **2020**, *11*, 7722-7729.
34. Ohfuné, Y.; Shinada, T., Enantio- and Diastereoselective Construction of α,α -Disubstituted α -Amino Acids for the Synthesis of Biologically Active Compounds. *European Journal of Organic Chemistry* **2005**, *2005*, 5127-5143.
35. Hunt, S., The Non-Protein Amino Acids. In *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, Barrett, G. C., Ed. Springer Netherlands: Dordrecht, 1985; pp 55-138.
36. Krasnoff, S. B.; Reátegui, R. F.; Wagenaar, M. M.; Gloer, J. B.; Gibson, D. M., Cicadapeptins I and II: New Aib-Containing Peptides from the Entomopathogenic Fungus *Cordyceps heteropoda*. *Journal of Natural Products* **2005**, *68*, 50-55.
37. Irino, Y.; Toh, R.; Nagao, M.; Mori, T.; Honjo, T.; Shinohara, M.; Tsuda, S.; Nakajima, H.; Satomi-Kobayashi, S.; Shinke, T.; Tanaka, H.; Ishida, T.; Miyata, O.; Hirata, K.-i., 2-Aminobutyric acid modulates glutathione homeostasis in the myocardium. *Scientific Reports* **2016**, *6*, 36749.
38. Siadati, S. A.; Davoudi, S.; Soheilzad, M.; Firoozpour, L.; Payab, M.; Bagherpour, S.; Kolivand, S., The synthesis and the mechanism of a five-membered ring formation between an isothiocyanate and an amide leading to the yield of Enzalutamide anticancer API; a joint experimental and theoretical study. *Journal of Molecular Structure* **2023**, *1280*, 135057.
39. Tanaka, M., Design and Synthesis of Chiral α,α -Disubstituted Amino Acids and Conformational Study of Their Oligopeptides. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2007**, *55*, 349-358.
40. Toniolo, C.; Crisma, M.; Formaggio, F.; Peggion, C., Control of peptide conformation by the Thorpe-Ingold effect (α -tetrasubstitution). *Peptide Science* **2001**, *60*, 396-419.
41. T. Boulton, L.; Thijs Stock, H.; Raphy, J.; C. Horwell, D., Generation of unnatural α,α -disubstituted amino acid derivatives from cyclic sulfamidates. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1999**, 1421-1430.
42. Rindfleisch, H.; Kleinkauf, H., Biosynthesis of alamethicin. *FEBS Letters* **1976**, *62*, 276-280.
43. Lau, J.; Bloch, P.; Schäffer, L.; Pettersson, I.; Spetzler, J.; Kofoed, J.; Madsen, K.; Knudsen, L. B.; McGuire, J.; Steensgaard, D. B.; Strauss, H. M.; Gram, D. X.; Knudsen, S. M.; Nielsen, F. S.; Thygesen, P.; Reedtz-Runge, S.; Kruse, T., Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *58*, 7370-7380.
44. Gotfredsen, C. F.; Mølck, A.-M.; Thorup, I.; Nyborg, N. C. B.; Salanti, Z.; Knudsen, L. B.; Larsen, M. O., The Human GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide: Absence of Histopathological Effects on the Pancreas in Nonhuman Primates. *Diabetes* **2014**, *63*, 2486-2497.
45. Li, Y.; Hammoud, A.; Bouteiller, L.; Raynal, M., Emergence of Homochiral Benzene-1,3,5-tricarboxamide Helical Assemblies and Catalysts upon Addition of an Achiral Monomer. *Journal of the American Chemical Society* **2020**, *142*, 5676-5688.
46. Szcześniak, P.; Pieczykolan, M.; Stecko, S., The Synthesis of α,α -Disubstituted α -Amino Acids via Ichikawa Rearrangement. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81*, 1057-1074.
47. Asgari, P.; Mousavi, S. H.; Aghayan, H.; Ghasemi, H.; Yousefi, T., Nd-BTC metal-organic framework (MOF); synthesis, characterization and investigation on its adsorption behavior toward cesium and strontium ions. *Microchemical Journal* **2019**, *150*, 104188.

48. Liu, J.; Chen, J.; Wang, Y.; Li, J., Metal Site and Size-Controlled BTC-Based MOF as Cysteine Oxidase Mimic for Self-Cascade Detection of Cysteine and Hg²⁺. *The Journal of Physical Chemistry B* **2023**, *127*, 9513-9519.
49. Cantekin, S.; de Greef, T. F. A.; Palmans, A. R. A., Benzene-1,3,5-tricarboxamide: a versatile ordering moiety for supramolecular chemistry. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41*, 6125-6137.
50. Frank, A.; Bernet, A.; Kreger, K.; Schmidt, H.-W., Supramolecular microtubes based on 1,3,5-benzenetricarboxamides prepared by self-assembly upon heating. *Soft Matter* **2020**, *16*, 4564-4568.
51. Banach, E.; Invernizzi, C.; Baudin, M.; Neier, R.; Carnevale, D., Columnar self-assembly of N,N',N''-trihexylbenzene-1,3,5-tricarboxamides investigated by means of NMR spectroscopy and computational methods in solution and the solid state. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2017**, *19*, 5525-5539.
52. Desmarchelier, A.; Alvarenga, B. G.; Caumes, X.; Dubreucq, L.; Troufflard, C.; Tessier, M.; Vanthuyne, N.; Idé, J.; Maistriaux, T.; Beljonne, D.; Brocorens, P.; Lazzaroni, R.; Raynal, M.; Bouteiller, L., Tuning the nature and stability of self-assemblies formed by ester benzene 1,3,5-tricarboxamides: the crucial role played by the substituents. *Soft Matter* **2016**, *12*, 7824-7838.
53. Lynes, A. D.; Hawes, C. S.; Ward, E. N.; Haffner, B.; Möbius, M. E.; Byrne, K.; Schmitt, W.; Pal, R.; Gunnlaugsson, T., Benzene-1,3,5-tricarboxamide n-alkyl ester and carboxylic acid derivatives: tuneable structural, morphological and thermal properties. *CrystEngComm* **2017**, *19*, 1427-1438.
54. Brunsveld, L.; Folmer, B. J. B.; Meijer, E. W.; Sijbesma, R. P., Supramolecular Polymers. *Chemical Reviews* **2001**, *101*, 4071-4098.
55. Mes, T.; Smulders, M. M. J.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W., Hydrogen-Bond Engineering in Supramolecular Polymers: Polarity Influence on the Self-Assembly of Benzene-1,3,5-tricarboxamides. *Macromolecules* **2010**, *43*, 1981-1991.
56. Bose, P. P.; Drew, M. G. B.; Das, A. K.; Banerjee, A., Formation of triple helical nanofibers using self-assembling chiral benzene-1,3,5-tricarboxamides and reversal of the nanostructure's handedness using mirror image building blocks. *Chemical Communications* **2006**, 3196-3198.
57. Kulkarni, C.; Meijer, E. W.; Palmans, A. R. A., Cooperativity Scale: A Structure–Mechanism Correlation in the Self-Assembly of Benzene-1,3,5-tricarboxamides. *Accounts of Chemical Research* **2017**, *50*, 1928-1936.
58. Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W., Amplification of Chirality in Dynamic Supramolecular Aggregates. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46*, 8948-8968.
59. Bejagam, K. K.; Fiorin, G.; Klein, M. L.; Balasubramanian, S., Supramolecular Polymerization of Benzene-1,3,5-tricarboxamide: A Molecular Dynamics Simulation Study. *The Journal of Physical Chemistry B* **2014**, *118*, 5218-5228.
60. Raynal, M.; Portier, F.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Bouteiller, L., Tunable Asymmetric Catalysis through Ligand Stacking in Chiral Rigid Rods. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 17687-17690.
61. de Loos, M.; van Esch, J. H.; Kellogg, R. M.; Feringa, B. L., C₃-Symmetric, amino acid based organogelators and thickeners: a systematic study of structure–property relations. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7285-7301.
62. Desmarchelier, A.; Caumes, X.; Raynal, M.; Vidal-Ferran, A.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Bouteiller, L., Correlation between the Selectivity and the Structure of an Asymmetric Catalyst

Built on a Chirally Amplified Supramolecular Helical Scaffold. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 4908-4916.

63. Squillaci, M. A.; Markiewicz, G.; Walczak, A.; Ciesielski, A.; Stefankiewicz, A. R.; Samorì, P., Self-organization of amino-acid-derived NDI assemblies into a nanofibrillar superstructure with humidity sensitive n-type semiconducting properties. *Chemical Communications* **2017**, *53*, 9713-9716.

64. Stefankiewicz, A. R.; Tamanini, E.; Pantoş, G. D.; Sanders, J. K. M., Proton-Driven Switching Between Receptors for C60 and C70. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 5725-5728.

65. Wang, F.; Gillissen, M. A. J.; Stals, P. J. M.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W., Hydrogen Bonding Directed Supramolecular Polymerisation of Oligo(Phenylene-Ethynylene)s: Cooperative Mechanism, Core Symmetry Effect and Chiral Amplification. *Chemistry – A European Journal* **2012**, *18*, 11761-11770.

66. Vantomme, G.; ter Huurne, G. M.; Kulkarni, C.; ten Eikelder, H. M. M.; Markvoort, A. J.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W., Tuning the Length of Cooperative Supramolecular Polymers under Thermodynamic Control. *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *141*, 18278-18285.

67. Stals, P. J. M.; Smulders, M. M. J.; Martín-Rapún, R.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W., Asymmetrically Substituted Benzene-1,3,5-tricarboxamides: Self-Assembly and Odd–Even Effects in the Solid State and in Dilute Solution. *Chemistry – A European Journal* **2009**, *15*, 2071-2080.

68. Raynal, M.; Li, Y.; Troufflard, C.; Przybylski, C.; Gontard, G.; Maistriaux, T.; Ide, J.; Lazzaroni, R.; Bouteiller, L.; Brocorens, P., Experimental and computational diagnosis of the fluxional nature of a benzene-1,3,5-tricarboxamide-based hydrogen-bonded dimer. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2021**, *23*, 5207-5221.

69. Narayan, B.; Kulkarni, C.; George, S. J., Synthesis and self-assembly of a C3-symmetric benzene-1,3,5-tricarboxamide (BTA) anchored naphthalene diimide disc. *Journal of Materials Chemistry C* **2013**, *1*, 626-629.

70. Jiménez, C. A.; Belmar, J. B.; Ortiz, L.; Hidalgo, P.; Fabelo, O.; Pasán, J.; Ruiz-Pérez, C., Influence of the Aliphatic Wrapping in the Crystal Structure of Benzene Tricarboxamide Supramolecular Polymers. *Crystal Growth & Design* **2009**, *9*, 4987-4989.

71. P. Lightfoot, M.; S. Mair, F.; G. Pritchard, R.; E. Warren, J., New supramolecular packing motifs: π -stacked rods encased in triply-helical hydrogen bonded amide strands. *Chemical Communications* **1999**, 1945-1946.

72. Fitié, C. F. C.; Roelofs, W. S. C.; Kemerink, M.; Sijbesma, R. P., Remnant Polarization in Thin Films from a Columnar Liquid Crystal. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 6892-6893.

73. Vonk, K. M.; Meijer, E. W.; Vantomme, G., Depolymerization of supramolecular polymers by a covalent reaction; transforming an intercalator into a sequestrator. *Chemical Science* **2021**, *12*, 13572-13579.

74. Wang, L.; Cheng, L.; Li, G.; Liu, K.; Zhang, Z.; Li, P.; Dong, S.; Yu, W.; Huang, F.; Yan, X., A Self-Cross-Linking Supramolecular Polymer Network Enabled by Crown-Ether-Based Molecular Recognition. *Journal of the American Chemical Society* **2020**, *142*, 2051-2058.

75. Martínez-Aguirre, M. A.; Li, Y.; Vanthuyne, N.; Bouteiller, L.; Raynal, M., Dissecting the Role of the Sergeants in Supramolecular Helical Catalysts: From Chain Capping to Intercalation. *Angewandte Chemie International Edition* **2021**, *60*, 4183-4191.

76. Yano, K.; Itoh, Y.; Araoka, F.; Watanabe, G.; Hikima, T.; Aida, T., Nematic-to-columnar mesophase transition by in situ supramolecular polymerization. *Science* **2019**, *363*, 161-165.
77. Markiewicz, G.; Jenczak, A.; Kolodziejski, M.; Holstein, J. J.; Sanders, J. K. M.; Stefankiewicz, A. R., Selective C70 encapsulation by a robust octameric nanospheroid held together by 48 cooperative hydrogen bonds. *Nature Communications* **2017**, *8*, 15109.
78. Konopka, M.; Cecot, P.; Harrowfield, J. M.; Stefankiewicz, A. R., Structural self-sorting of pseudopeptide homo and heterodimeric disulfide cages in water: mechanistic insights and cation sensing. *Journal of Materials Chemistry C* **2021**, *9*, 7607-7614.
79. Zhu, C.; Tang, H.; Yang, K.; Fang, Y.; Wang, K.-Y.; Xiao, Z.; Wu, X.; Li, Y.; Powell, J. A.; Zhou, H.-C., Homochiral Dodecanuclear Lanthanide “Cage in Cage” for Enantioselective Separation. *Journal of the American Chemical Society* **2021**, *143*, 12560-12566.
80. Jiang, Z.-G.; Wu, X.; Xu, Z.-X.; Zhan, C.-H.; Zhang, J., Synthesis and photocatalytic activities of two homochiral metal–organic frameworks with cages and hydrogen bonding helices. *CrystEngComm* **2020**, *22*, 4206-4209.
81. Cox, C. J. T.; Hale, J.; Molinska, P.; Lewis, J. E. M., Supramolecular and molecular capsules, cages and containers. *Chemical Society Reviews* **2024**, *53*, 10380-10408.
82. Rebek, J. J., Host–guest chemistry of calixarene capsules. *Chemical Communications* **2000**, 637-643.
83. Horiuchi, S.; Tanaka, H.; Sakuda, E.; Arikawa, Y.; Umakoshi, K., Encapsulation condition dependent photophysical properties of polypyridyl Ru(II) complexes within a hydrogen-bonded capsule. *Dalton Transactions* **2019**, *48*, 5156-5160.
84. Mecozzi, S.; Rebek, J., Julius, The 55 % Solution: A Formula for Molecular Recognition in the Liquid State. *Chemistry – A European Journal* **1998**, *4*, 1016-1022.
85. Tang, H.; de Oliveira, C. S.; Sonntag, G.; Gibb, C. L. D.; Gibb, B. C.; Bohne, C., Dynamics of a Supramolecular Capsule Assembly with Pyrene. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 5544-5547.
86. Gropp, C.; Quigley, B. L.; Diederich, F., Molecular Recognition with Resorcin[4]arene Cavitands: Switching, Halogen-Bonded Capsules, and Enantioselective Complexation. *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 2705-2717.
87. Atwood, J. L.; Barbour, L. J.; Jerga, A., Hydrogen-bonded molecular capsules are stable in polar media. *Chemical Communications* **2001**, 2376-2377.
88. Beaudoin, D.; Rominger, F.; Mastalerz, M., Chirality-Assisted Synthesis of a Very Large Octameric Hydrogen-Bonded Capsule. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55*, 15599-15603.
89. Račkauskaitė, D.; Bergquist, K.-E.; Shi, Q.; Sundin, A.; Butkus, E.; Wärnmark, K.; Orentas, E., A Remarkably Complex Supramolecular Hydrogen-Bonded Decameric Capsule Formed from an Enantiopure C₂-Symmetric Monomer by Solvent-Responsive Aggregation. *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137*, 10536-10546.
90. Chwastek, M.; Cmoch, P.; Szumna, A., Dodecameric Anion-Sealed Capsules based on Pyrogallol[5]arenes and Resorcin[5]arenes. *Angewandte Chemie International Edition* **2021**, *60*, 4540-4544.
91. Zhang, Q.; Tiefenbacher, K., Sesquiterpene Cyclizations inside the Hexameric Resorcinarene Capsule: Total Synthesis of δ -Selinene and Mechanistic Studies. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58*, 12688-12695.

92. Rebek, J., Molecular Behavior in Small Spaces. *Accounts of Chemical Research* **2009**, *42*, 1660-1668.
93. Park, S. J.; Kwon, O.-H.; Lee, K.-S.; Yamaguchi, K.; Jang, D.-J.; Hong, J.-I., Dimeric Capsules with a Nanoscale Cavity for [60]Fullerene Encapsulation. *Chemistry – A European Journal* **2008**, *14*, 5353-5359.
94. Ajami, D.; Rebek, J., Expanded Capsules with Reversibly Added Spacers. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 5314-5315.
95. Scarso, A.; Onagi, H.; Rebek, J., Mechanically Regulated Rotation of a Guest in a Nanoscale Host. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 12728-12729.
96. MacGillivray, L. R.; Atwood, J. L., A chiral spherical molecular assembly held together by 60 hydrogen bonds. *Nature* **1997**, *389*, 469-472.
97. Shivanyuk, A.; Rebek, J., Reversible encapsulation by self-assembling resorcinarene subunits. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2001**, *98*, 7662.
98. Fujita, M.; Tominaga, M.; Hori, A.; Therrien, B., Coordination Assemblies from a Pd(II)-Cornered Square Complex. *Accounts of Chemical Research* **2005**, *38*, 369-378.
99. Northrop, B. H.; Zheng, Y.-R.; Chi, K.-W.; Stang, P. J., Self-Organization in Coordination-Driven Self-Assembly. *Accounts of Chemical Research* **2009**, *42*, 1554-1563.
100. Pluth, M. D.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N., Proton-Mediated Chemistry and Catalysis in a Self-Assembled Supramolecular Host. *Accounts of Chemical Research* **2009**, *42*, 1650-1659.
101. Castilla, A. M.; Ramsay, W. J.; Nitschke, J. R., Stereochemical communication within tetrahedral capsules. *Chemistry Letters* **2014**, *43*, 256-263.
102. Markiewicz, G.; Jenczak, A.; Kolodziejski, M.; Holstein, J. J.; Sanders, J. K. M.; Stefankiewicz, A. R., Selective C70 encapsulation by a robust octameric nanospheroid held together by 48 cooperative hydrogen bonds. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 15109.
103. Belbekhouche, S.; Charaabi, S.; Carbonnier, B., Glucose-sensitive capsules based on hydrogen-bonded (polyvinylpyrrolidone / phenylboronic –modified alginate) system. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2019**, *177*, 416-424.
104. Falivene, L.; Cao, Z.; Petta, A.; Serra, L.; Poater, A.; Oliva, R.; Scarano, V.; Cavallo, L., Towards the online computer-aided design of catalytic pockets. *Nature Chemistry* **2019**, *11*, 872-879.
105. Lynes, A. D.; Hawes, C. S.; Byrne, K.; Schmitt, W.; Gunnlaugsson, T., Coordination chemistry of flexible benzene-1,3,5-tricarboxamide derived carboxylates; notable structural resilience and vaguely familiar packing motifs. *Dalton Transactions* **2018**, *47*, 5259-5268.
106. Chen, Z.; Lohr, A.; Saha-Möller, C. R.; Würthner, F., Self-assembled π -stacks of functional dyes in solution: structural and thermodynamic features. *Chemical Society Reviews* **2009**, *38*, 564-584.
107. Caumes, X.; Baldi, A.; Gontard, G.; Brocorens, P.; Lazzaroni, R.; Vanthuyne, N.; Troufflard, C.; Raynal, M.; Bouteiller, L., Tuning the structure of 1,3,5-benzene tricarboxamide self-assemblies through stereochemistry. *Chemical Communications* **2016**, *52*, 13369-13372.
108. Reichardt, C., Empirical Parameters of Solvent Polarity. In *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2002; pp 389-469.
109. Perliti, F.; Walczak, A.; Čonková, M.; Markiewicz, G.; Harrowfield, J.; Stefankiewicz, A. R., Dimeric capsule vs columnar polymer: Structural factors determining the aggregation

behavior of amino acid functionalized benzene-1,3,5-tricarboxamides in solution and in the solid-state. *Journal of Molecular Liquids* **2022**, 367, 120511.

110. Gong, B.; Zheng, C.; Yan, Y., Structure of N,N',N''-tris(carboxymethyl)-1,3,5-benzenetricarboxamide trihydrate. *Journal of Chemical Crystallography* **1999**, 29, 649-652.

111. CrysAlis, C., CrysAlis Red. *Xcalibur PX Software, Oxford Diffraction Ltd., Abingdon, England* **2008**.

112. Sheldrick, G. M., SHELXT - integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallographica A* **2015**, 71, 3-8.

113. Sheldrick, G. M., Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica C* **2015**, 71, 3-8.

114. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H., OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *Journal of Applied Crystallography* **2009**, 42, 339-341.

Oświadczenia współautorów

Poznań 26/09/2025

Mgr Filip Perlitius
Zakład Syntezy Nanostruktur Funkcjonalnych
Wydział Chemii
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
Uniwersytetu Poznańskiego 8,
61-614 Poznań

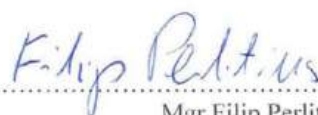
OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że w poniższym artykule:

Filip Perlitius, Anna Walczak, Miroslava Čonková, Grzegorz Markiewicz, Jack Harrowfield, Artur R. Stefankiewicz* *Dimeric capsule vs. columnar polymer: structural factors determining the aggregation behavior of amino acid-functionalized BTA derivatives in solution and in the solid-state*, Journal of Molecular Liquids, **2022**, 367, 120511.

mój udział obejmował:

- syntezę wszystkich związków docelowych
- charakterystykę wszystkich związków docelowych z wykorzystaniem różnych metod spektroskopowych (NMR, FT-IR)
- pozyskiwanie danych eksperymentalnych (FT-IR), analiza danych oraz interpretacja wyników; współinterpretacja wyników uzyskanych przez współautorów i laboratoria usługowe
- współtworzenie koncepcji pracy
- przygotowanie pierwszych wersji manuskryptów, w tym wszystkich grafik
- opracowanie informacji uzupełniających do manuskryptu, w tym grafik
- udział w procesie recenzji i korekty manuskryptu



Mgr Filip Perlitius

Niniejszym potwierdzam wkład Mgr. Filipa Perlitiusa do wyżej wymienionej publikacji, zgodnie z opisem powyżej.



Prof. dr hab. Artur R. Stefankiewicz

Poznań 24/09/2025

Prof. dr hab. Artur R. Stefankiewicz
Zakład Syntezy Nanostruktur Funkcjonalnych
Wydział Chemii
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
Uniwersytetu Poznańskiego 8,
61-614 Poznań

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że w poniższym artykule:

Filip Perlitius, Anna Walczak, Miroslava Čonková, Grzegorz Markiewicz, Jack Harrowfield, Artur R. Stefankiewicz* *Dimeric capsule vs. columnar polymer: structural factors determining the aggregation behavior of amino acid-functionalized BTA derivatives in solution and in the solid-state*, Journal of Molecular Liquids, **2022**, 367, 120511.

byłem bezpośrednim opiekunem naukowym i promotorem Mgr. Filipa Perlitiusa, a mój udział obejmował:

- opracowanie koncepcji pracy
- współudział w interpretacji i analizie danych
- współudział w przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu oraz korespondencji z edytorem i recenzentami


.....
Prof. dr hab. Artur R. Stefankiewicz

Poznań 26/09/2025

Dr Anna Walczak
Centrum Zaawansowanych Technologii
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
Uniwersytetu Poznańskiego 10 61-614, Poznań

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że w poniższym artykule:

Filip Perlitius, Anna Walczak, Miroslava Čonková, Grzegorz Markiewicz, Jack Harrowfield, Artur R. Stefankiewicz* *Dimeric capsule vs. columnar polymer: structural factors determining the aggregation behavior of amino acid-functionalized BTA derivatives in solution and in the solid-state*, Journal of Molecular Liquids, **2022**, 367, 120511.

mój udział obejmował:

- Pomiar dyfrakcyjny wszystkich kryształów
- Rozwiązywanie i opis struktur kryształów


.....
Dr Anna Walczak

Poznań 26/09/2025

Dr Grzegorz Markiewicz
Centrum Zaawansowanych Technologii
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
Uniwersytetu Poznańskiego 10 61-614, Poznań

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że w poniższym artykule:

Filip Perlitius, Anna Walczak, Miroslava Čonková, Grzegorz Markiewicz, Jack Harrowfield, Artur R. Stefankiewicz* *Dimeric capsule vs. columnar polymer: structural factors determining the aggregation behavior of amino acid-functionalized BTA derivatives in solution and in the solid-state*, Journal of Molecular Liquids, **2022**, 367, 120511.

mój udział obejmował:

- projektowanie eksperymentów z NMR i akwizycja danych (termodynamika, DOSY)
- projektowanie eksperymentów FT-IR
- współinterpretacja i analiza danych
- współautorstwo i korekta tekstu manuskryptu


.....
Dr Grzegorz Markiewicz

Strasbourg 24/09/2025

Prof. Jack M. Harrowfield
Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires. Université de Strasbourg,
8 allée Gaspard Monge,
67083 Strasbourg

DECLARATION

I hereby declare that in the following paper:

Filip Perlitius, Anna Walczak, Miroslava Čonková, Grzegorz Markiewicz, Jack Harrowfield, Artur R. Stefankiewicz* *Dimeric capsule vs. columnar polymer: structural factors determining the aggregation behavior of amino acid-functionalized BTA derivatives in solution and in the solid-state*, Journal of Molecular Liquids, **2022**, 367, 120511.

my own contribution includes:

- Co-interpreting and description of crystallographic data involved
- Assistance in the preparation of the final text



.....
Prof. Jack M. Harrowfield

Freiburg 25/09/2025

Dr Miroslava Čonková
miroslava.con@gmail.com

DECLARATION

I hereby declare that in the following paper:

Filip Perlitius, Anna Walczak, Miroslava Čonková, Grzegorz Markiewicz, Jack Harrowfield, Artur R. Stefankiewicz* *Dimeric capsule vs. columnar polymer: structural factors determining the aggregation behavior of amino acid-functionalized BTA derivatives in solution and in the solid-state*, Journal of Molecular Liquids, **2022**, 367, 120511.

my own contribution includes:

- taking part in discussions
- planning experiments
- taking part in revision of the manuscript



Dr Miroslava Čonková

