

Synteza i analiza nowych molekularnych układów makrocyklicznych i klatkowych zawierających odwracalne wiązania disulfidowe

Synthesis and analysis of new molecular macrocyclic and cage-like systems containing reversible disulfide bonds

Marcin Konopka

STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU POLSKIM

Celem tej pracy była synteza i analiza nowych molekularnych makrocykli i klatek opartych na odwracalnym wiązaniu disulfidowym.

Synteza funkcjonalnych architektur molekularnych stanowi intrygujące wyzwanie badawcze ze względu na liczne zastosowania takich struktur jako receptory chemiczne, kontenery do transportu czy rozpoznania molekularnego lub dostarczanie leków. Pomimo postępu w badaniu takich układów, wciąż znanych jest niewiele przykładów stabilnych, a jednocześnie dynamicznych i rozpuszczalnych w wodzie struktur tego typu. Dynamiczna chemia kombinatoryczna (DCC) jest skuteczną metodą generowania złożonych architektur kowalencyjnych, które są zazwyczaj niezwykle trudne do uzyskania w drodze klasycznej syntezy. Disulfidy to jedne z najbardziej uniwersalnych rodzajów odwracalnych wiązań kowalencyjnych, które można stosować w DCC; dynamiczne, symetryczne, stabilne i inspirowane układami biologicznymi.

Pierwsza część pracy została poświęcona syntezie i analizie pięciu dimerycznych klatek molekularnych rozpuszczalnych w wodzie. Trzy strukturalnie różne, tritiolowe bloki budulcowe o symetrii C_3 i wzrastającym rozmiarze centralnej platformy aromatycznej dopasowują się do siebie tak, że spośród licznych możliwych produktów kombinatorycznych, w warunkach dynamicznych, powstają wyłącznie dimeryczne produkty klatkowe. Biblioteki kombinatoryczne zawierające pary komponentów wykazują częściowe samosortowanie strukturalne produktów. Przedstawiono pełny opis syntezy i analizę spektroskopową każdej wyizolowanej klatki. Zaprezentowano także oryginalne badania kinetyczne, które śledzą proces formowania się każdej z klatek w czasie oraz dają wgląd w mechanizm tych reakcji poprzez identyfikację produktów pośrednich. Dodatkowo przedstawiono potencjał aplikacyjny otrzymanych struktur jako fluorescencyjne sensory wybranych lantanowców w wodzie.

W drugiej części opisano metodę modyfikowania rozpuszczalności złożonych multidynamicznych klatek molekularnych. Opracowana ścieżka syntezy umożliwia łatwą i wydajną modyfikację bloków budulcowych o dodatkowy łańcuch boczny. W ten sposób wprowadzono nową funkcjonalność do struktury całej klatki. W efekcie otrzymano i scharakteryzowano dwie nowe wieloskładnikowe klatki molekularne o zróżnicowanej polarności i właściwościach fluorescencyjnych. Zastosowana metoda modulowania rozpuszczalności pozwoliła na otrzymanie i analizę tego rodzaju architektur w dwóch skrajnie różnych środowiskach tj. wodzie i chloroformie.

W ostatniej części pokazano zupełnie nowe podejście do stymulowania biblioteki dynamicznych makrocykli disulfidowych poprzez wykorzystanie hydrolizy imidów *in situ*. Zastosowanie syntezy wspomagananej mikrofalami doprowadziło do otrzymania interesującego

aromatycznego ditiolowego bloku budulcowego zawierającego grupy imidowe. Hydroliza tych grup w łagodnych warunkach zasadowych uwolniła nieoczekiwaną labilność konformacyjną komponentu, która zaowocowała różnorodną strukturalnie biblioteką disulfidowych produktów makrocyklicznych. Na tej podstawie opracowano metodę kontroli tego zjawiska poprzez dobór odpowiedniego pH i przez dodatek DMSO. Zastosowanie opracowanej metodologii doprowadziło do rozszerzenia różnorodności strukturalnej produktów z prostych dimerów do tri- i tetramerycznych makrocykli.