

Synteza dynamicznych peptydowo-rezorcynarenowych kapsuł oraz badanie ich właściwości

mgr inż. Hanna Jędrzejewska

Promotor: dr hab. Agnieszka Szumna, prof. nadzw.

Peptydy, jako związki chiralne i biokompatybilne, są atrakcyjnymi blokami budulcowymi do tworzenia nowych układów supramolekularnych. Jednak ich labilność konformacyjna sprawia, że struktury powstające podczas ich asocjacji są trudne do przewidzenia.

Praca doktorska omawia wykorzystanie makrocyclicznego bloku budulcowego, tetraformylrezorcyn[4]arenu, jako podstawy do tworzenia wysoce uporządkowanych i porowatych struktur zawierających krótkie peptydy. Stosując amidy metylowe peptydów (do 4 reszt aminokwasowych) otrzymałam szereg dimerycznych kapsuł supramolekularnych, które powstają na drodze reakcji tworzenia imin i następczej niekowalencyjnej dimeryzacji z utworzeniem komplementarnych motywów wiązań wodorowych typu β -beczki. Kapsuły te mają luki o objętości do 883 Å³. W zależności od długości peptydów kapsuły są homochiralne lub heterochiralne, a chiralne preferencje można wyjaśnić w oparciu o komplementarność motywu wiążącego. Stwierdziłam również, że wszystkie te kapsuły można wydajnie otrzymać z mieszanin racemicznych peptydów w procesach chiralnego sortowania. Samoasocjacja jest efektywną siłą napędową takiego procesu sortowania, a także jest w stanie wymusić znaczące zmiany strukturalne (tutaj zmiana formy tautomerycznej).

Na podstawie eksperymentalnych i teoretycznych widm ECD stwierdziłam również, że formy niezasocjowane peptydowych kawitandów charakteryzują się inną chiralnością inherentną niż formy zasocjowane w dimeryczne kapsuły. Zbadałam i potwierdziłam to zjawisko wykorzystując miareczkowanie pod kontrolą ¹H NMR oraz ECD, a także obliczenia teoretyczne (TD DFT).

W celu zwiększenia stabilności kapsuł, a także zmiany ich geometrii, zaprojektowałam i zsyntetyzowałam szereg azapeptydów, które tworzą dimeryczne kapsuły supramolekularne z łącznikiem semikarbazonowym. Istotnie, są one stabilniejsze i mają większe luki niż kapsuły iminowe. Dobierając odpowiednio sekwencje aminokwasów otrzymałam kapsuły z łańcuchami bocznymi aminokwasów skierowanymi do wnętrza, co otwiera możliwości funkcjonalizacji luki w celach katalitycznych. Stwierdziłam, że kapsuły semikarbazonowe można również otrzymać stosując chiralne sortowanie. Otrzymałam również heterodimeryczną kapsułę na drodze dynamicznej chemii kombinatorycznej z mieszaniny azapeptydów. Kapsuły tej nie można otrzymać poprzez klasyczne podejście.

Wszystkie kapsuły oraz procesy asocjacji zostały scharakteryzowane w roztworze (NMR, dichroizm kołowy) oraz w ciele stałym (rentgenografia). Są to pierwsze znane w literaturze przykłady porowatych dyskretnych struktur otrzymanych z wykorzystaniem biokompatybilnych elementów peptydowych.