



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Synthesis and characterization of squaramide-based supramolecular polymers

Lauria, F.

### Citation

Lauria, F. (2022, November 1). *Synthesis and characterization of squaramide-based supramolecular polymers*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3485180>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3485180>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## Samenvatting

Supramoleculaire polymeren zijn een klasse van materialen die bij elkaar gehouden worden door non-covalente interacties, zoals waterstofbruggen,  $\pi$ - $\pi$ -interacties, electrostatische interacties en het hydrofobe effect. De formatie van stabiele, goed gedefinieerde aggregaten wordt bepaald door de structuur van het monomeer en het oplosmiddel waar deze zich in bevindt. In water valt of staat het ontwerp en de formatie van stabiele supramoleculaire polymeren met het hydrofobe effect en de directionaliiteit van de waterstofbruggen. Squaramides, cyclobutenen bestaande uit twee waterbrugdonoren tegenover twee waterbrugacceptoren, staan bekend om hun toepassing in de medicinale chemie en in anion receptoren, maar worden nog nauwelijks gebruikt in supramoleculaire chemie. Recentelijk heeft de Kieltyka onderzoeksgroep laten zien dat zogeheten oxosquaramides, in de vorm van bolaamfifielen, assembleren in een kop–staart orientatie waarbij supramoleculaire polymeren gevormd worden in water. In dit proefschrift onderzoek ik nieuwe methoden om squaramide monomeren te maken, en onderzoek de zelf-assemblage in water om zo polymeren en gel-fase materialen te vormen, en het gebruik van dit synthon in het veld van supramoleculaire materialen uit te breiden.

In hoofdstuk 2 wordt de mogelijkheid onderzocht om de microstructuur van squaramide supramoleculaire polymeren te controleren middels de copolymerisatie van oxo- en thiosquaramide gebaseerde bolaamfifielen in water. Terwijl oxosquaramide bolaamfifielen een kop-staart waterstofbrugconfiguratie aannemen tijdens de aggregatie, vormen thiosquaramides een gelaagde zelf-assemblage structuur. Dit verschil komt voort uit de minder sterke directionaliiteit en het zwakkere waterstofbrugvormende karakter van zwavel in vergelijking tot zuurstof. Allereerst werd het zelf-assemblage mechanisme van individuele monomeren onderzocht middels oplosmiddel-geïnduceerde depolymerisatie. Ondanks de verschillen in assemblage assembleren beide monomeren middels een coöperatief mechanisme. Om inzicht te verkrijgen in de microstructuur van de gevormde polymeren en hun dynamiek werden squaramide monomeren gelabeld met fluorescente cyanine kleurstoffen gesynthetiseerd en co-assemblage werd bestudeerd middels fluorescentie en electronenmicroscopie (cryoEM). Bij co-assemblage van thio-squaramide monomeren werden kortere vezels met verminderde persistentie-lengte geobserveerd in vergelijking met vezels bestaande uit louter oxo-squaramide monomeren.

In hoofdstuk 3 wordt een nieuwe methode beschreven voor de synthese van tripodale squaramide-gebaseerde monomeren voor gebruik in supramoleculaire polymerisatie, gebruikmakende van de Ugi reactie. De Ugi reactie is een multicomponentreactie waarbij een isocyanide, amine, carbonzuur en aldehyde of keton worden gemengd resulterend in de vorming van nieuwe monomeren met hoge opbrengst. De synthese van supramoleculaire monomeren kan een tijdrovende aangelegenheid zijn en de multicomponent-methode is potentieel een efficiënte manier om met minimale synthetische inspanning nieuwe gelatoren te synthetiseren. In dit hoofdstuk werden trisquarisch en nitrilo-azijnzuur gebruikt als de zuur-component in deze reactie in combinatie met een amine, isocyanide en een aldehyde om tot de vorming van tripodale monomeren te komen. Het succes van de Ugi reactie wordt bepaald door parameters zoals temperatuur, concentratie en de keuze van het zuur-component, daarom werd de invloed van deze parameters onderzocht om de formatie van het drievoudig-gesubstitueerde product te optimaliseren. Een peptide-band houdende monomeer werd geprepareerd vanuit nitriloazijnzuur in combinatie met benzaldehyde, oligoethyleen glycol-isocyanide en ammonium carbonaat. De initiële lage opbrengst van het product werd verbeterd door nitrilotrisquarisch zuur te gebruiken als de kern en ammonium carbonaat te vervangen door 2,4-dimethoxybenzylamine, resulterend in de vorming van een meer stabiel imine tijdens de reactie. Een kleine familie van verbindingen met een squaramide kern en verschillende alifatische *spacers* werd gesynthetiseerd en zelf-assemblage resulteerde in de vorming van sferische aggregaten.

In hoofdstuk 4 wordt de zelf-assemblage van een kleine familie tripodale squaramide-gebaseerde supramoleculaire monomeren in water beschreven. Verscheidene structurele varianten van het squaramide monomeer werden bestudeerd door de hydrofiele en hydrofobe domeinen te variëren, het aantal squaramide-eenheden, en met variatie in het type covalente binding (carbamaat *versus* ether). De zelf-assemblage van de monomeren werd gekarakteriseerd op een moleculair niveau middels spectroscopische technieken zoals UV-vis en fluorescentie spectroscopie, op de nanoschaal middels AFM, en op de macroschaal middels oscillatoire rheologie. Monomeren bestaande uit drie squaramide eenheden assembleerde tot nanometer lange vezels en de vorming van een hydrogel werd waargenomen bij een concentratie  $>5$  mM. Wanneer het aantal squaramide eenheden wordt gereduceerd, vormen de monomeren met drie alifatische *spacers* nog wel vezels, maar werd er geen hydrogel meer gevormd, terwijl het meest

hydrofiele monomeer sferisch aggregaten vormde. Deze studie onderstreept de sterke relatie tussen de chemische structuur van het monomeer en het resulterende supramoleculair polymer.

In hoofdstuk 5 werd een zichtbaar licht-gemedieerde strategie onderzocht om de zelf-assemblage van tyrosine-dipeptide gedecoreerde supramoleculaire monomeer in water te moduleren. Tyrosine-dipeptide assembleren tot nanovezels, en de tyrosines kunnen gebruikt worden om de assemblages stabiel te maken door middel van dimerisatie van dit aminozuur (*i.e.* crosslinking). Daarom werd een tyrosine dipeptide geconjugeerd aan een tripodale kern. Zelf-assemblage van dit molecuul in een kop-staart waterstofbrugconfiguratie werd waargenomen met behulp van UV-vis spectroscopie in een concentratie-afhankelijke wijze voor de carbamaat analoog, maar niet voor de ether analoog. Bestraling van het monomeer met zichtbaar licht met een golflengte van 440 nm in de aanwezigheid van de fotoinitiatoren FMB of Ru(bpy)<sup>3+</sup>/SPS, resulteerde niet in crosslinking. Dit kan verklaard worden door de geringe blootstelling van de tyrosine-eenheden aan de fotoinitiator, of door de te grote afstand tussen tyrosines welke dimerisatie minder efficiënt maakt. De beschreven resultaten kunnen dienen als basis voor de toekomstige ontwikkeling van nieuwe squaramide monomeren met tyrosine-eenheden voor licht gecontroleerde assemblage en stabilisatie van functionele biomaterialen.

