

**Resorsinareeni- ja pyrogallolareenipohjaiset molekylaariset
kapselit**

Pro gradu -tutkielma

Jyväskylän yliopisto

Kemian laitos

19.6.2019

Jonne Manninen

Tiivistelmä

Tässä opinnäytetyössä käydään läpi resorsinareenien ja pyrogallolareenien molekulaarisia kapseleita. Pääpaino on muodostuvien kapseleiden rakenteissa niiden synteessin ja kiteytyksen jäädessä pienemmälle huomiolle. Työssä keskitytetään yläkehältään muokkaamattomien resorinareenien ja pyrogallolareenien dimeerisiin ja heksameerisiin kapseleihin, jotka muodostuvat vetysidosten tai metallikoordinaation välityksellä. Yläkehältä muokattuja resorsinareeneja ja resorinareenipohjaisia kavitandeja käsitellään lyhyesti. Muutamat olemassa olevat nanoputkirakenteet käydään myös läpi.

Kokeellisessa osassa suoritettiin sarja gelaatiokokeita Fmoc-fenyylialaniinilla sekä grafeenioksidin kanssa että ilman. Fmoc-fenyylialaniinia käytettäessä toistettiin aikaisempien tutkimusten tulokset ja uutena tuloksena osoitettiin grafeenioksidin lisääminen geelimatriisiin. Lisäksi työssä valmistettiin suojattuja fenyylialaniinin ja kanelihapon, kumaarihapon, ja kahvihapon amideja. Tuotteiden puhdistaminen pylväskromatografialla ei tuottanut vaadittavaa puhtautta, mutta raakatuotteen pesu suurella määrällä liuotinta mahdollisti reaktiotuotteen eristämisen.

Esipuhe

Tämän Pro gradu -tutkielman kokeellinen osa suoritettiin kevään 2019 aikana. Kirjallinen osuus viimeisteltiin alkukesän 2019 aikana. Kirjallisuushaku suoritettiin käyttämällä Google Scholar- ja Web of Science -hakupalveluja. Cambridge Structural Databasea hyödynnettiin kiderakenteiden haussa.

Haluan kiittää ohjaajaani professori Maija Nissistä ja ohjaajaa Ph.D. Efstratios Sitsanidista motivoinnista, neuvoista ja ennen kaikkea kärsivällisyydestä.

Jyväskylä, 19.6.2019

Jonne Manninen

Sisältö

Tiivistelmä.....	i
Esipuhe	ii
Lyhenteet - Abbreviations	v
1 Johdanto	1
2 Resorsinareenien synteesi	2
2.1 Konformaatio.....	4
3 Kompleksoituminen	7
4 Dimeeriset resorsinareeni- ja pyrogallolareenikapselit	8
4.1 Dimeeriset resorsinareenikapselit.....	9
4.2 Dimeeriset pyrogallolareenikapselit	19
4.3 Laajennetut kapselit.....	24
4.3 Halogeenisitoutuneet kapselirakenteet	28
4.4 Metallivälitteiset dimeerikapselirakenteet.....	31
5 Heksameerikapselit	37
5.1 Vetysitoutuneet heksameeriset resorsinareenikapselit	38
5.2 Vetysitoutuneet heksameeriset pyrogallolareenikapselit.....	41
5.2 Metallivälitteiset heksameerikapselit	48
6 Nanoputket	51
7 Yhteenvedo	54
Experimental section:.....	56
1 Introduction to the work.....	57
2 Reagents and solvents	59
3 Instrumentation.....	60
4 Gelation experiments.....	61
4.1 Minimum gelation concentration.....	61
4.2 Effect of graphene oxide on Fmoc-F gelation	61
4.3 Effect of GO on the minimum gelation concentration of Fmoc-F	62
4.4 Sterilization.....	63
5 Spectroscopic and microscopic studies	64
5.1 IR	64
5.2 Raman.....	67
5.3 Atomic force microscopy (AFM)	67
5.4 Transition electron microscopy (TEM)	68

5.5 Optical microscopy	69
6 Synthesis of phenylalanine-based gelators.....	71
6.1 Introduction	71
6.2 General procedure of synthesis.....	72
7 Experimental	74
7.1 CinFO <i>t</i> Bu (7).....	74
7.2 CumFO <i>t</i> Bu (8).....	76
7.3 CafFO <i>t</i> Bu (9).....	78
7.4 CumFO <i>t</i> Bu (8), revised protocol	79
7.5 Addressing the NMR	80
8. Conclusions	81
Kirjallisuusluettelo - References	82

Lyhenteet - Abbreviations

Kirjallinen osa

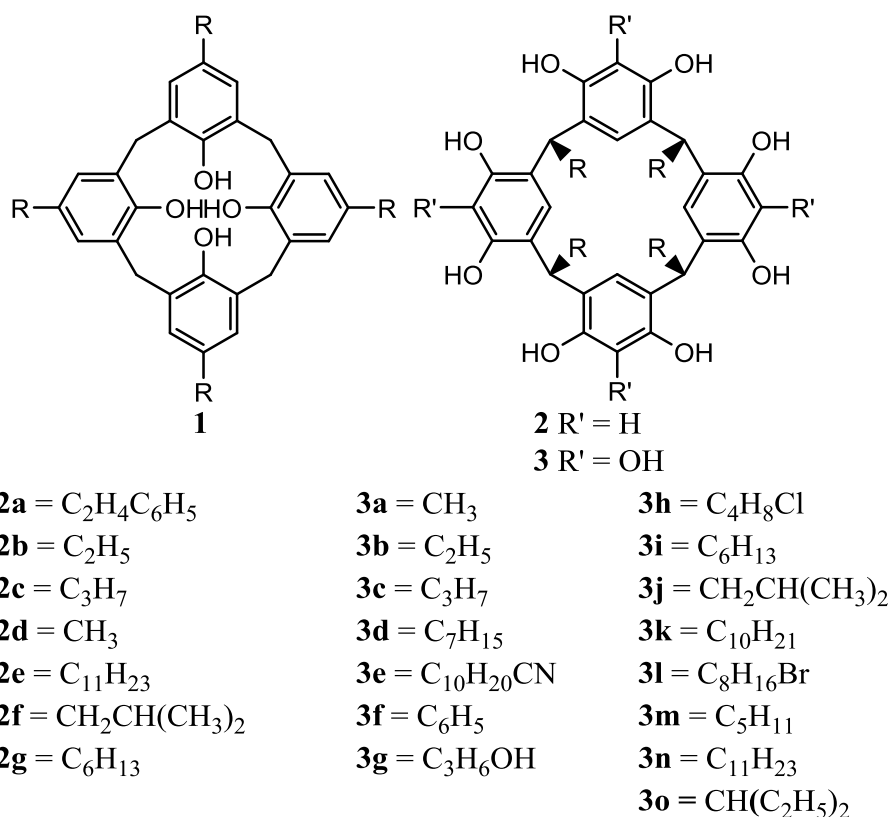
bipy	4'4-bipyridiini
DABCOH ²⁺	1,4-diatsoniabisyklo[2.2.2]oktaani
DABCOMe ²⁺	1,4-dimetyyli-1,4-diatsoniabisyklo[2.2.2]oktaani
DMF	dimetyyliformamidi
DMSO	dimetyylisulfoksidi
Et ₄ N ⁺	tetraetyyliammonium
EtOH	etanoli
EtOAc	etyyliasettaatti
2EH	(±)-2-etyyliheksanoli
MeOH	metanoli
<i>i</i> -PrOH	isopropanoli
Me ₄ N ⁺	tetrametyyliammonium
Me ₂ Et ₂ N ⁺	dimetyylidietyyliammonium
<i>n</i> -PrOH	<i>n</i> -propanoli
Et ₃ H N ⁺	trietyyliammonium
OTf	triflaatti
py	pyridiini
pyH ⁺	pyridinium
TDAC	<i>trans</i> -1,4-diaminosykloheksyyli

Experimental section

AFM	atomic force microscopy
Caf	caffeic acid
Cin	cinnamic acid
Cum	coumaric acid
DCM	dichloromethane
DMF	<i>N,N'</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
EtOAc	ethyl acetate
F	phenylalanine
FCC	flash column chromatography
Fmoc-F	fluorenylmethoxycarbonyl phenylalanine
GO	graphene oxide
IR	infrared microscopy
MeOH	methanol
NMR	nuclear magnetic resonance
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyl
TEM	transmission electron microscopy
TLC	thin layer chromatography

1 Johdanto

Gutsche¹ ehdotti termiä kaliksareeni *p*-alkyyylifenolien ja formaldehydin makrosyklisille kondensaatiotuotteille (*calix* = kuppi kreik. ja lat.). Termiä kalix[*n*]areeni on sittemmin käytetty yleisnimityksenä 1_{*n*}-metasyklofaaneille.^{2,3} Nimeä kaliksareeni käytetään yleisterminä riippumatta siitä, ovatko hydroksyylioryhmät endo- vai ekso-asemassa tai onko yhdisteessä hydroksyylioryhmiä lainkaan (Kuva 1). *n* viittaa makrosyklisen renkaan rakenneyksiköiden, fenolien ja metyleeni- tai metiinisiltojen, määrään. Yleisimpiä ovat *n* = 4 makrosyklit. Resorsinareeneista (**2**) ja pyrogallolareeneista (**3**) puhuttaessa käytetään yleisesti termiä yläkehä (engl. upper rim) viittaamaan aromaattisen renkaan hydroksyylioryhmiin. Vastaavasti termillä alakehä (engl. lower rim) viitataan metiinisillan ja aromaattisten renkaiden muodostamaan kehään.



Kuva 1. Kaliks[4]areeni (**1**), resorsin[4]areeni (**2**; R' = H) ja pyrogallol[4]areeni (**3**; R' = OH).

Kaliksareenin hydroksyylioryhmät ovat endoasemassa ja resorsinareenin sekä pyrogallolareenin eksoasemassa.

Resorsinolin, eli 1,3-dihydroksibentseenin (**4**), syklistä makromolekyyliä nimitetään resorsinareeniksi (**2**).^{2,3} Metiinisillan substituentit ilmaistaan C-etuliitteellä, esim. C-metyyliresorsinareeni. Termiä kaliks[*n*]resorsinareeni tai kaliksresorsin[*n*]areeni käytettiin

aikaisemmin yleisesti. 1,2,3-trihydroksibentseenistä (**5**) (2-hydroksiresorsinoli) muodostuvaa makrosykliä nimitetään pyrogallolareeniksi (**3**). Vanhemmassa kirjallisuudessa pyrogallolareenista puhutaan resorsinareenin modifikaationa, 4-hydroksiresorsinareenina. Uudemmassa kirjallisuudessa alkyylisubstituoitujen resorsin- ja pyrogallolareenien nimet lyhennetään usein muotoon RsC_n ja PgC_n missä n on metyleenisillan sivuketjun pituus. Kuudesta resorsinoli- tai pyrogallolirakenneyksiköstä ja kuudesta metyleenisillasta koostuvat resorsin[6]areenit⁴ ja pyrogallol[6]areenit⁵ ovat mahdollisia joskin harvinaisia. Tässä työssä käsitellään vain neljä yksikköä sisältäviä rakenteita. Täten makrosyklisen rakenteiden nimistä on jätetty numero pois.

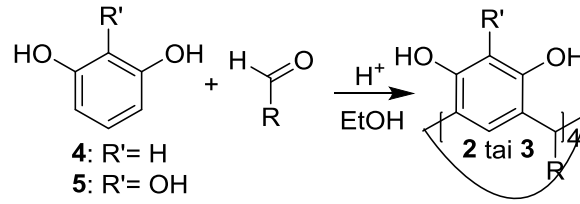
Resorsinareenit muodostavat heikkojen vuorovaikutuksien avulla dimeerisiä ja heksameerisiä kapsелеita sekä supramolekulaarisia nanoputkirakenteita.³ Ei-kovalenttisista vuorovaikutuksista yleisin on vetysitoutuminen, mutta halogeenisitoutuminen⁶ ja metallikoordinaatio^{7,8} ovat myös havaittuja. Edellä kuvatut rakenteet kapseloivat yleisesti neutraaleja tai kationisia vieraita ja anionisia vierasmolekyylejä. Vieraat sitoutuvat isäntään ei-kovalenttisesti.

Resorsinareenin kuppimainen rakenne tekee niistä hyvin sopivia molekylaariseen kapseloitumiseen. Kapseloitumisen tilankäyttö on yleisesti n. 55 %.⁹ Mahdollisia sovelluksia molekylaarisille kapsелеille ovat mm. lääkeaineiden kuljetus, molekylaarinen tunnistaminen^{10,11,12} sekä katalyyssi^{13,14,15}. Molekylaariset kapselit toimivat myös malleina biologisille systeemeille. Resorsinareenipohjaisten kapsелеiden tutkimus on keskittynyt kapseloitumisen ja vieraanvaihdon selektiivisyyteen, vieraanvaihdon ja kapselinmuodostumisen mekanismiin sekä kapselin stabiilisuuteen liuoksessa.

2 Resorsinareenien synteesi

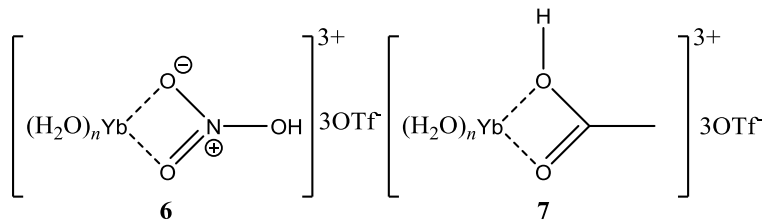
Resorsinareenitetrameerejä syntetisoidaan happokatalysoidulla resorsinolin ja aldehydin välisellä kondensaatioreaktiolla (Kuva 2).³ Tavallisesti reaktiotuote kiteytyy reaktioseoksesta, mutta joskus tuotteen eristämiseksi on reaktioseokseen lisättävä vettä. Kondensaatioreaktiota ei voida suorittaa, jos resorsinoli sisältää elektroneja puoleensavetäviä ryhmiä, esim. -Br tai -NO₂, 2-asemassa tai jos resorsinolin hydroksyyli-ryhmät ovat (osittain) alkyloituja. Lisäksi steerisesti estyneet, suurikokoiset, aldehydit eivät sovellu kondensaatioreaktion lähtöaineiksi.

Mikroaaltoavusteisella synteesillä reaktio voidaan suorittaa minuuteissa tuntien tai päivien sijaan.¹⁶



Kuva 2. Resorsinareenin synteesi.

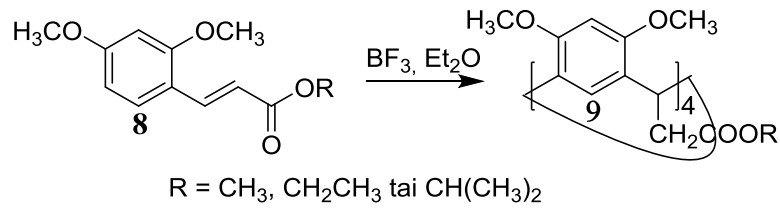
Mineraalihapon sijaan resorsinolin ja aldehydin välisen kondensaatioreaktion voi katalysoida myös ytterbiumtriflaatin ja *p*-tolueenisulfonihapon seoksella.¹⁷ Tässä menetelmässä Lewis-happona toimiva lantanidi tehostaa Brønsted-happoa tai triflaattihappoa, joka toimii katalyyttinä. Brønsted-katalyytin mahdolliset rakenteet on kuvattu alla (Kuva 3).



Kuva 3. Ytterbiumin aktivoiman typpi- (6) tai etikkahapon (7) mahdolliset rakenteet.¹⁷

Resorsinareeneja¹⁸ ja pyrogallolareeneja¹⁹ voidaan valmistaa ilman liuotinta jauhamalla aldehydiä ja resorsinolia/pyrogallolia kiinteän happokatalyytin läsnä ollessa. Tämä synteesimenetelmä toimii myös *para*-substituoitujen resorsinolien tapauksessa. Lisäetuna on perinteiseen happokatalysoituun menetelmään verrattuna lyhyt synteesiaika: minuutteja tuntien, jopa päivien, sijaan. Kondensaatioreaktio voidaan suorittaa Lewis-happokatalyytillä²⁰ Brønsted-Lowry -hapon sijaan.

Syklisoimalla 2,4-dimetoksikinnamaatteja (8) BF₃:n avulla voidaan valmistaa substituoituja resorsinareeneja (9).^{21,22} Tämä menetelmä vaatii lopuksi hydroksyyli-ryhmien metoksisuojauksien poistamisen täten lisäten reaktion välivaiheiden määrää.



Kuva 4. Lewis-hapon katalysoima substituoidun resorsinareenin synteesi.

Resorsinareenit voivat toimia lähtöaineina kavitandeille, jäykille pysyvästi kuppimaisille molekyyille. Lisäksi resorsinareenin aromaattisten renkaiden 2- eli hydroksyyliiryhmien välinen asema on otollinen asema elektrofiiliselle aromaattiselle substituutiolle. Mahdollisia reaktioita ovat bromaus^{23,24}, diatsokytentä^{25,26} sekä Mannichin reaktio²⁷. Hydroksyyliiryhmät voidaan alkyloida, asyloida tai tosyloida. Hydroksyyliiryhmien muokkaus on tehtävissä selektiivisesti.²⁸

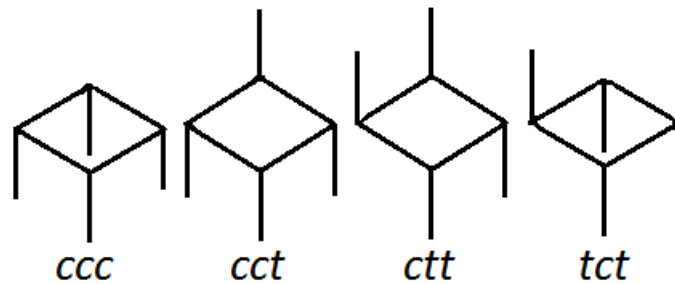
Kavitandeja voidaan syntetisoida silloittamalla viereiset hydroksyyliiryhmät, tällöin muodostuneen sillan ryhmä on vapaa muokkaukselle.²⁹ Metyleenisilloitettu kavitandi on hyvin jäykkä ja omaksuu kruunukonformaation. Pidempi etyleeni- tai propyleenisilloitettu kavitandi on joustavampi ja voi omaksua venekonformaation. Kavitandin synteesi jättää hydroksyyliiryhmien välisen 2-aseman vapaaksi muokkausta varten. Alkyylien sijaan silloittamiseen voidaan käyttää dialkyylidikloorisilaaneja tai fenyylidikloorifosfiinia. Viereisten renkaiden hydroksyyliiryhmät voidaan silloittaa myös aromaattisella heterofenyleenillä, esim. 2,3-dikloroquinoksaliinilla.

2.1 Konformaatio

Makrosyklisen resorsinareenirenkaan konformaatio on kolmen stereokemiallisen elementin yhdistelmä.³ Näitä elementtejä ovat metiinisiltojen substituenttien suhteellinen konformaatio, substituenttien yksilöllinen (akσιαalinen tai ekvatoriaalinen) konformaatio sekä makrosyklisen renkaan konformaatio. Resorsinareenien stereoisomeerien suuri teoreettinen määrä on seurausta näistä elementeistä. Kuitenkin vain suhteellisen pieni osa isomeereistä on kokeellisesti havaittu.

Resorsinareenien metiinisiltojen substituentit voivat esiintyä neljässä eri suhteellisessa konfiguraatiossa, kaikki-*cis* (*ccc*), *cis-cis-trans* (*cct*), *cis-trans-trans* (*ctt*) tai *trans-cis-trans*

$(tct)^2$ (Kuva 5). Tässä kuvauksessa oletetaan, että aromaattisten renkaiden ja metyleenien muodostama makrosyklinen rengas on tasomainen. Joskus kolmikirjaimisen koodin edessä on r-kirjain, joka on mielivaltaisesti valittu referenssipiste.



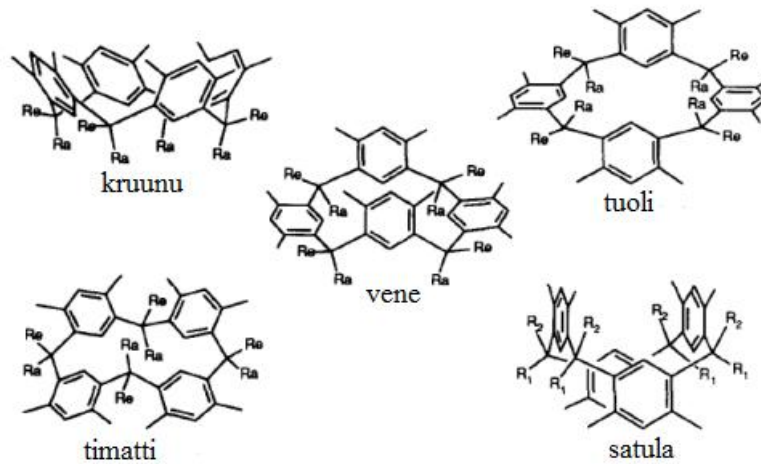
Kuva 5. Resorsinareenin makrosyklisen renkaan substituenttien mahdolliset konfiguraatiot.

Metiinisiltojen substituenttien aksiaalinen asema on energieettisesti suotuisampi kuin ekvatoriaalinen, koska tämä maksimoi makrosyklisen renkaan sisäisten vetysidosten määrän.² Aksiaalisten substituenttien väliset van der Waals -vuorovaikutukset toistensa kanssa tuovat substituentit toistensa lähelle minimoiden proottiselle liuottimelle aiheutuvan häiriön. Ekvatoriaaliset substituentit puolestaan aiheuttavat steerisen esteen (engl. steric interference) viereisille aromaattisille renkaille.

Vetysidosten muodostuminen ohjaa osaltaan renkaan muodostumista, ja tämän seurauksena mahdollisista konformeeereista *ccc* on termodynaamisesti stabiilein ja yleisin.² *ctt*- ja *cct*-isomeerit ovat myös tunnettuja, mutta *tct*-isomeeri esiintyy vain pienissä määrin reaktioseoksessa, ja se on eristetty kromatografisesti. *ctt*-isomeeriä voidaan valmistaa kontrolloimalla reaktiota kineettisesti, mutta se isomeroituu *ccc*-isomeeriksi. Täten voidaan päätellä, että aryylimetyleeni-aryyli -sidosten muodostuminen on ainakin osittain reversiibeliä. *ctt*-isomeeriä voidaan valmistaa kuitenkin hyvällä saannolla, mikäli synteessin liuotinympäristö johtaa tuotteen kiteytymiseen estäen isomeerien konversion.³⁰ *cct*- ja *ctt*-isomeerien on lisäksi havaittu muodostuvan puhtaasta *ccc*-isomeeristä. Käytetyllä liuottimella³¹ tai reaktiolämpötilalla³² voi olla vaikutus muodostuvien isomeerien suhteellisiin konsentraatioihin.

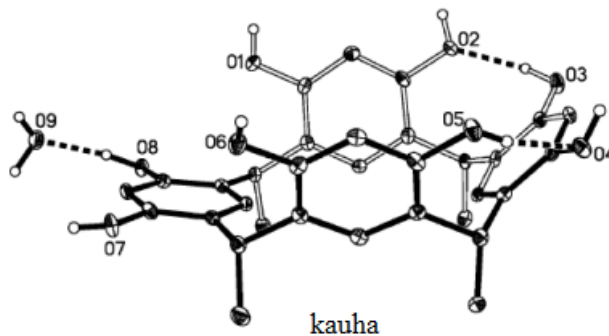
Resorsinareenin mahdollisista konformaatioista (Kuva 6) kruunukonformaatio maksimoi molekyylin sisäisten vetysidosten määrän, mikä takia se on termodynaamisesti stabiilein ja täten yleisin.³ Kruunukonformaation kuppimainen muoto tekee siitä suotuisen vieraan sitoutumisen kannalta. Hydroksyyliyhmiin muokkaaminen esim. asetyleeneiksi estää

vetysitoutumisen, jolloin venekonformaatio muuttuu energeettisesti suotuisammaksi. *ctt*- ja *cct*-isomeerit suosivat timantti- tai tuolikonformaatioita sillä oletuksella, että alakehän substituentit ovat aksiaalisissa asemassa. Aryylisubstituoitu resorsinareeni esiintyy pääasiassa *ctt*-tuolikonformaatioissa.



Kuva 6. Resorsinareenin makrosyklin tyypilliset konformaatiot. Reprinted with permission from ref. 3 © 1996 Elsevier B.V.

Kiinteässä tilassa on lisäksi havaittu yksittäinen esimerkki kauhakonformaatiosta, joka on vene- ja kruunukonformaation välimuoto.³³ Tässä konformaatioissa yksi resorsinareenin aromaattinen rengas on taipunut metiinisiltojen tasoon ja muodostaa vetysidoksia liuotinmolekyylien kanssa viereisten aromaattisten renkaiden hydroksyyliiryhmien sijaan.



Kuva 7. C-metyyliresorsinareenin kauhakonformaatio. Reproduced from ref. 33 with permission from The Royal Society of Chemistry.

C-alkyyliresorsinareenien tapaan kruunukonformaatio on stabiilein myös C-alkyylipyrogallolareeneille.³⁴ Syykin on sama: kruunukonformaatio maksimoi molekyylin

sisäisten vetysidosten määrän. Proottinen liuotin laskee eri konformaatioiden välisiä entalpia- ja vapaaenergiaeroja enemmän kuin aproottinen, jolloin konformeerien välinen konversio nopeutuu. Aryylisubstituoiduille pyrogallolareeneille tuolikonformaatio on tyypillisin, mikä on seurausta vetysitoutumisesta liuottimen kanssa.^{30,32}

3 Kompleksoituminen

Molekylaarinen kapseloituminen on itsejärjestäytymisen prosessi, jossa vierasmolekyylit on/ovat isännän ympäröimiä.³⁵ Itsejärjestäytyminen on seurausta komplementaarista ja reversiibeleistä, ei-kovalenttisista, vuorovaikutuksista isäntämolekyylien sekä isännän ja vieraan välillä. Tällaisista vuorovaikutuksista tärkeimmät ovat vetysitoutuminen ja metallikoordinaatio. Vetysitoutuminen on joustavampi ja johtaa tasapainotilan nopeampaan saavuttamiseen. Metallikoordinaation etuna on muodostuvan kapselin verrattain korkeampi stabiilius. Korkean symmetrian isäntä- ja vierasmolekyylejä käyttämällä pyritään maksimoimaan edellä mainittujen vuorovaikutusten määrä.

Yhteensopivien vuorovaikutusten lisäksi vieraan ja onkalon yhteensopiva eli komplementaarinen koko ja muoto ovat tarpeellisia kapseloitumisen kannalta.^{35,36} Kapseloitumisen täyttöaste on kapselin väljyyden takia yleensä n. 55 %.⁹ Kapseleiden väljyys mahdollistaa vierasmolekyylien suhteellisen vapaan liikkeen kapselin sisällä elleivät vieraan muoto ja vuorovaikutukset isännän kanssa estä tätä. Kiinteän tilan rakenteissa liike havaitaan vieraan epäjärjestäytymisenä. Yleisimpiä vieraita resorsinareenipohjaisien kapseleiden tapauksessa ovat kationiset ja neutraalit orgaaniset molekyylit, mukaan lukien liuotinmolekyylit sekä alkalimetallikationit. Uudempana vierastyypinä ovat anionit.³⁷

Yksikideröntgenkristallografiaa käytetään kapselirakenteiden kiinteän tilan rakenteiden määrittämiseen. Suurin osa tässä työssä esitetyistä rakenteista on kiderakenteita. Massaspektrometria on orastava resorsinareenikapseleiden tutkimukseen.^{38,39} Elektronisuihkuionisaatio on osoittautunut miedoksi ionisaatiomenetelmäksi mahdollistaen kapseleiden tutkimisen ilman vastaionien ja liuotinmolekyylien vaikutusta.

Diffuusio-NMR:llä on osoitettu liuottimen rakenteellinen rooli resorsinareenikapseleissa mutta ei pyrogallolareenikapseleissa liuosfaasissa.⁴⁰ Vieraan sitoutuminen on usein

havaittavissa ^1H NMR-spektrissä siirtymänä yläkentälle.⁴¹ On virheellistä olettaa, että samoja kapseleita esiintyy eri faaseissa: on esimerkiksi mahdollista, että dimeerisiä kapseleita muodostuu kiinteässä tilassa, mutta heksameerisiä liuoksessa.⁴²

Kapselin muodostuminen voi riippua liuottimen kilpailusta vetysitoutumisesta isännän ja vieraan kanssa.^{43,44} Liuotin on kuitenkin usein rakenteellisessa roolissa silloittamassa resorsinareenien välisiä vetysidoksia. Metallikoordinaatioon perustuvat kapselit ovat herkkiä voimakkaasti koordinoivien liuottimien häirinnälle, mutta useimmiten stabiileja vesiliuoksessa.³⁵ Iso, steerisesti estynyt liuotin ei omaksu vieraan roolia, mikä on hyödyllistä, mikäli kapselin tarkoituksena on eristää (ei-liuotin) molekyyliä liuoksesta.⁴⁵

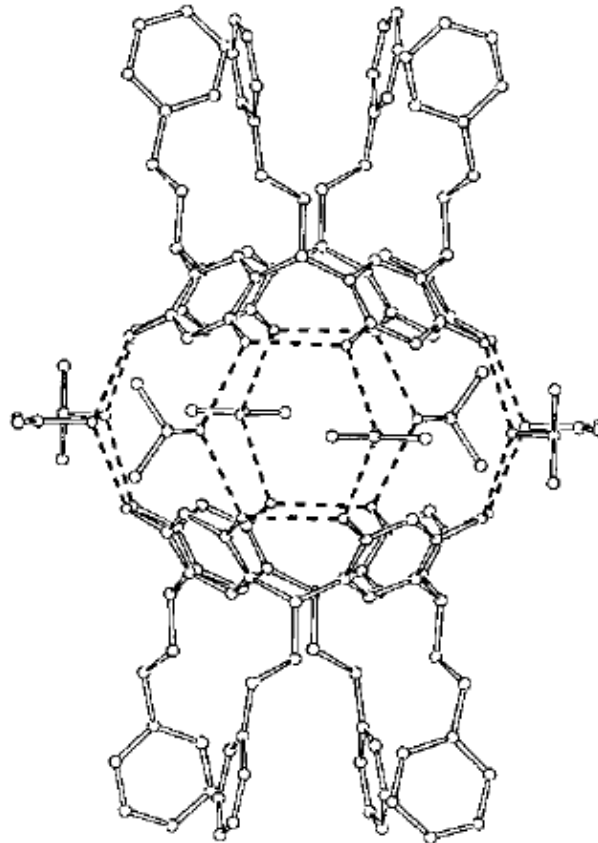
Kapseleiden reversiibeliys on edellytyksenä useimmille sovelluksille. Vieraanvaihto on yksikertaisin tapa vapauttaa vieras.^{43,46} Vieraanvaihdossa altistetaan kapseli vierasta vahvemmin sitoutuvalla molekyylillä. Näissä tapauksissa osa kapselin vetysidoksista hajoaa. Vieraanvaihto on termodynaaminen prosessi ja isommat vieraat vaativat suuremman aukon poistukseen isännän sisältä. pH:n säätäminen on suoraviivainen keino hallita kapseloitumista.⁴⁷ Hydroksyyliyhmiin deprotonoituminen tai alkoksiryhmien protonoituminen muuttaa vetysitoutumisen voimakkuutta tai preferenssiä.⁴⁸ Toinen tapa hajottaa vetysitoutuneet kapselit on lisätä kapseleita sisältävään liuokseen kapselin vetysitoutumisen kanssa kilpailevaa liotinta. Metallikoordinaatioon perustuvat kapselit ovat hajotettavissa vahvalla nukleofiilillä tai nostamalla ympäristön lämpötilaa.³⁵

4 Dimeeriset resorsinareeni- ja pyrogallolareenikapselit

Dimeerinen kapseli on yleisin resorsinareenipohjainen kapseli ja vetysidokset ovat yleisin kapselin puoliskoja yhdessä pitävä vuorovaikutus.⁴⁹ Resorsinareeniyksiköiden väliset vetysidokset ovat liuotinmolekyylien välittämiä, mutta pyrogallolareenikapseleiden tapauksessa liuotinta ei aina tarvita. Muita, ei-kovalenttisia kapselinmuodostumista ajavia vuorovaikutuksia ovat halogeenisitoutuminen^{6,50} ja metallikoordinaatio^{7,8}. Alkyyliammoniumkationit ovat yleisesti tutkittu vieras sekä resorsinareenien^{51,52} että pyrogallolareenien⁵³ tapauksessa.

4.1 Dimeeriset resorsinareenikapselit

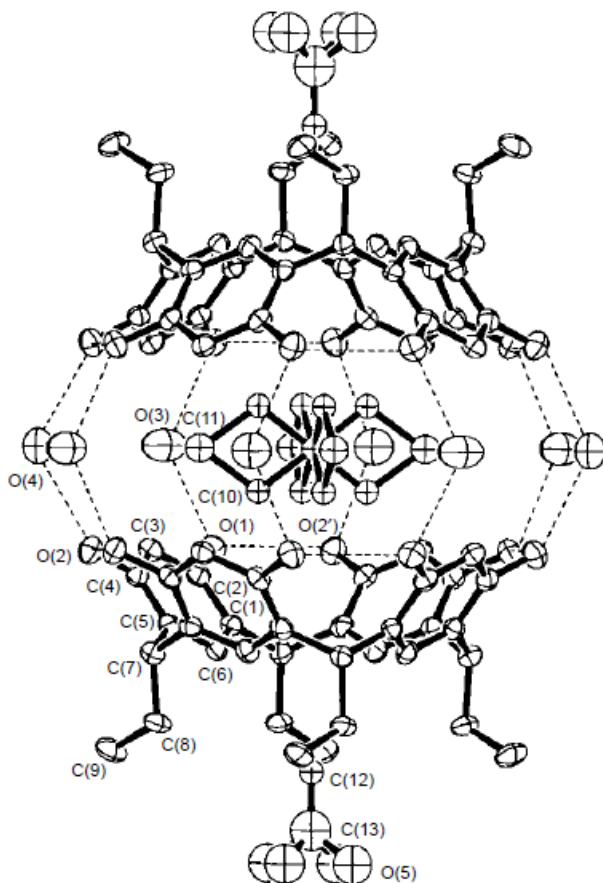
Ensimmäinen dimeerinen resorsinareenikapseli raportoitiin vuonna 1998.⁵⁴ Kiteytys suoritettiin hitaalla diffuusiomenetelmällä kerrostamalla isopropanolia *o*-klooribentseeniliuokseen, joka sisälsi C-fenyylietyyliresorsinareenia (**2a**) sekä C₆₀-fullereenia 5:1 -moolisuhteessa. Kiteytys tehtiin, koska toivottiin muodostuvan fullereenin kapseloiva heksameerinen kapseli. Odotusten vastaisesti muodostui kahdeksan isopropanolimolekyylin stabiloima dimeerikapseli (Kuva 8). Yksikideröngendiffaktiorakenteen perusteella kapselin onkalon kooksi laskettiin 230 Å³ ja vieraaksi pääteltiin useampi liuotinmolekyylit, mutta vieraan tarkkaa identiteettiä ei kyetty määrittämään.



Kuva 8. C-fenyylietyyliresorsinareenikapseli [**2a**·**2a**·8*i*-PrOH], rakennetta stabiloivat vetysidokset kuvattu katkoviivoin, vetysitoutumiseen osallistumattomat liuotinmolekyylit jätetty pois selvyyden vuoksi. Reproduced from ref. 54 with permission from The Royal Society of Chemistry.

Vastaavanlainen, kahdeksan vesimolekyylin stabiloima C-etyyliresorsinareenin (**2b**) muodostama kapselirakenne raportoitiin samana vuonna.⁵⁵ Kapseli valmistettiin liuottamalla C-etyyliresorsinareeni (**2b**) ja tetraetyyliammoniumperkloraatti etanoli-vesiseokseen (pH 5).

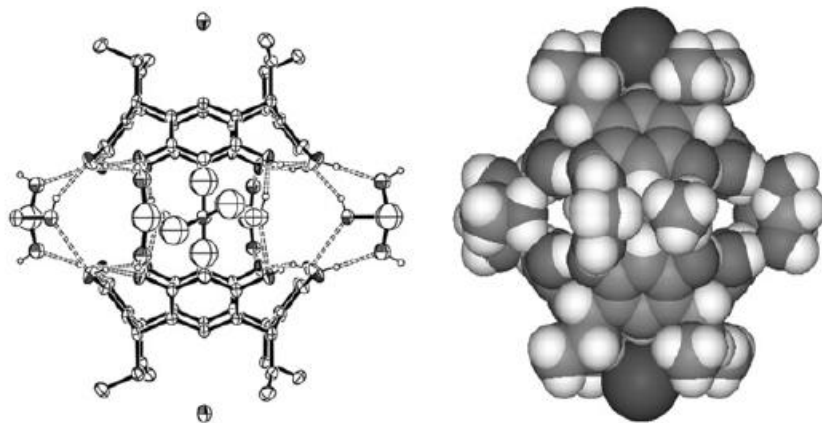
Kiteitä muodostui kolmen viikon jälkeen. Tetraetyyliammoniumioni toimi vieraana. Lisäksi etanolimolekyyli on koordinoitunut resorsinareenin alakehän sisään (Kuva 9). Kapselin muodostumista ajavaksi voimaksi ehdotettiin kationi- π -vuorovaikutusta, sillä jokainen vieraan etyyliiryhmä on vieraan aromaattisten renkaiden läheisyydessä. Tätä tukee myös $^1\text{H-NMR}$ -spektri, jossa on havaittavissa vieraan $-\text{CH}_2-$ ja CH_3- protoninen signaalien siirtyminen yläkentälle, mikä lienee seurausta isännän aromaattisten renkaiden suojaavasta vaikutuksesta.



Kuva 9. C-etyyliresorsinareenikapseli $[\text{Et}_4\text{N}^+\mathbf{2b}\cdot\mathbf{2b}^-\cdot 8\text{H}_2\text{O}\cdot 2\text{EtOH}]$. Huomaa etanolin hydrofobisen pään asettuminen resorcinareenin etyyliketjujen väliin. Vetyatomit jätetty pois selvyiden vuoksi. Reproduced from ref. 55 with permission from The Royal Society of Chemistry.

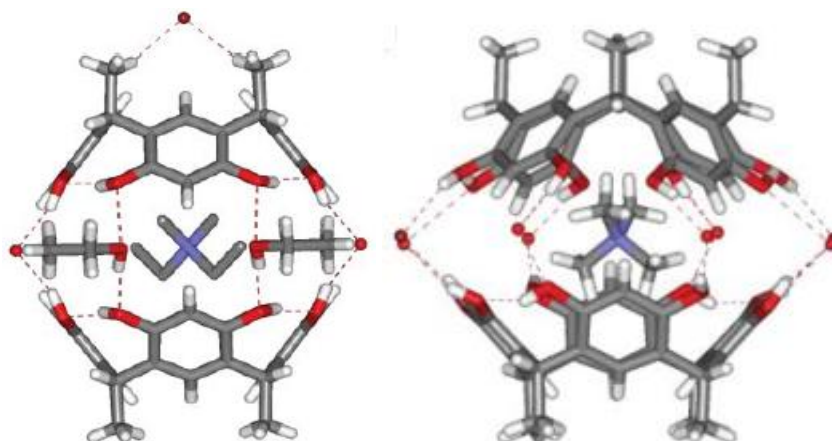
Massaspektrometrinen tutkimus on osoittanut, että tetra-alkyyliammoniumkationien tapauksessa kapseloitumisen kannalta tärkeimpiä tekijöitä ovat vieraan ja isännän välinen kationi- π -vuorovaikutus sekä isännän ja vieraan komplementaarinen koko.⁵¹ Resorsinareenin alkyylisubstituenttien pituus vaikuttaa kapselien kiinteän tilan rakenteeseen. C-etyyliresorsinareeni (**2b**) kykenee sitomaan vastaionin (Cl^- tai Br^-) alakehän

hiiliketjujen väliin (Kuva 10). C-propyyliresorsinareenin (**2c**) tapauksessa kapseloiden alkyyliketjut alkavat muodostaa hydrofobista kahtaiskalvoa, mutta C-metyyliresorsinareenin (**2d**) metyyliiryhmät ovat liian lyhyitä kumpaankaan edellä kuvattuun käyttäytymiseen. Kapselin geometrian päättelyminen sen komponenttien perusteella ei ole suoraviivaista, sillä se määräytyy kapselin osien, isännän, vieraan, käytetyn kiteytysliuottimen sekä kationisen vieraan tapauksessa vastaionin luonteesta.



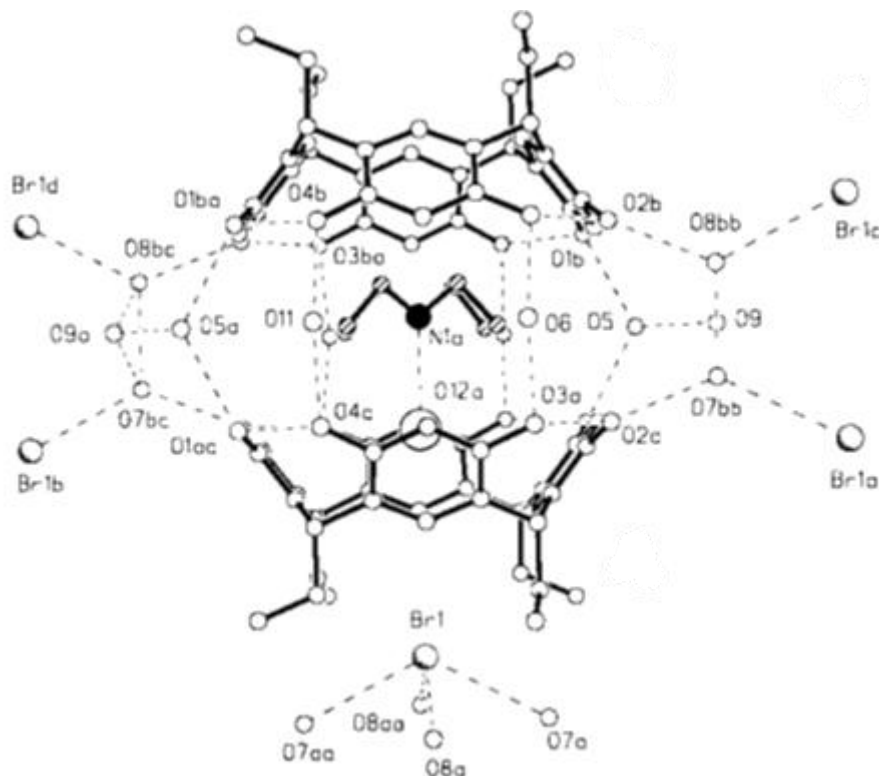
Kuva 10. Dimeerinen C-etyyliresorsinareeni $[\text{Me}_4\text{N}^+ \cdot 2\mathbf{b}_2 \cdot \text{Br}^- \cdot 8\text{MeOH} \cdot \text{Cl}^-]$ -kapseli ja halogeenin koordinoituminen alakehän sisään. Reproduced from ref. 51 with permission from the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) and The Royal Society of Chemistry.

C-metyyliresorsinareenin (**2d**) kapseloitumista alkyyliammoniumkationien kanssa on tutkittu laajasti.⁵² Pieni dimetyylidietyyli- tai tetrametyyliammoniumkationi johtaa dimeerikapseloiden muodostumiseen kiteytettäessä vesi/metanoli-, vesi/etanoli- tai vesi/*n*-propanoliliuoksesta, mikäli ammoniumsuolan anionina on kloridi tai bromidi. Esimerkiksi dimetyylidietyyliammoniumbromidia käytettäessä neljä vesi- ja neljä etanolimolekyyliä sitovat kapselin resorsinareenipuoliskot yhteen vetysidosten välityksellä. Kapselin geometria riippuu käytetyn vieraan koosta. Kookkaampi dimetyylidietyyliammoniumkationi johtaa resorsinareeni-isäntien yleisempään kohdakkaiseen konformaatioon, kun taas pienempi tetrametyyliammoniumkationi aiheuttaa n. 45° suhteellisen kulman isäntämolekyylien välille (Kuva 11). Kapseloiden valmistaminen huonoja vetysidoksen vastaanottaja-anioneja (jodidi, boraatti tai fosfaatti) käytettäessä ei onnistunut, joten vastaionin vetysitoutuminen kapselin kanssa pääteltiin stabiloivan rakennetta.



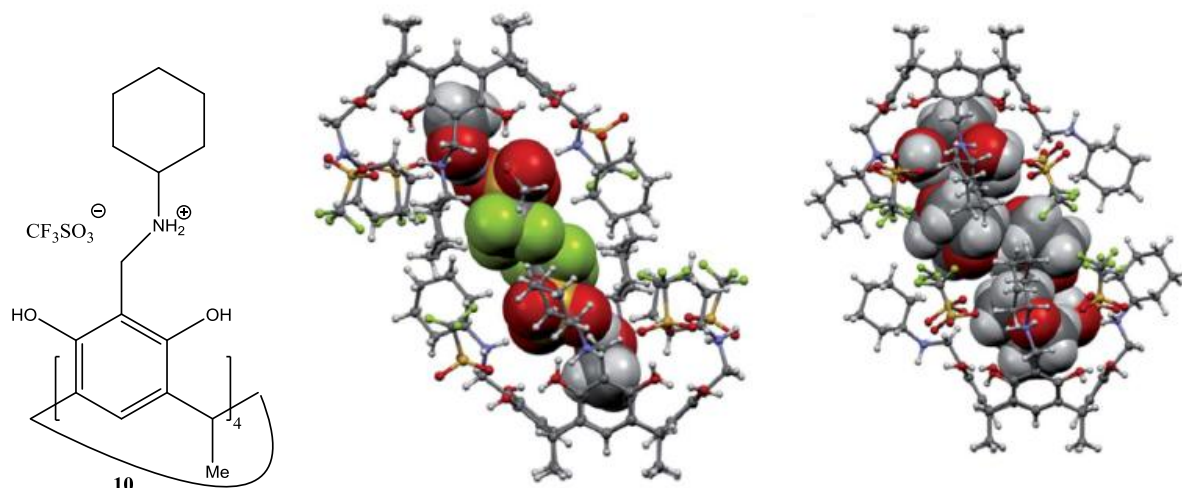
Kuva 11. Dimetyylidietyyliammonium- ja tetrametyyliammonium- C-metyyliresorsinareenikapselit $[\text{Me}_2\text{Et}_2\text{N}^+@2\mathbf{d}_2 \cdot 5\text{EtOH} \cdot 5\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Br}^-]$ (vasen) ja $[\text{Et}_4\text{N}^+@2\mathbf{d}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Br}^-]$ (oikea). Reproduced from ref. 52 with permission from The Royal Society of Chemistry.

Rissanen *et al.*⁴⁴ raportoivat resorsinareenikapselista, jonka vieras on itse kompleksi. C-etyyliresorsinareeni (**2b**) ja trietyyliammoniumbromidi kiteytyvät vesi/etanoli-liuoksesta (Kuva 12). Kymmenen vesimolekyyliä sitoo kapselin puolikkaat yhteen ja vieraana on vesi-trietyyliammonium-kompleksi. Bromidi-anioni koordinoituu resorsinareenin alakehän etyyli-ryhmien sekä neljän vesimolekyylin väliin. Kompleksin sisäinen vesimolekyyli on välttämätön kompleksin muodostumisen kannalta, sillä vetysitoutuminen positiivisesti varautuneeseen ammoniumkationiin lisää vesimolekyylin vetyatomien positiivista varausta ja täten edesauttaa O-H... π -vuorovaikutuksia isännän ja vieraan välillä.



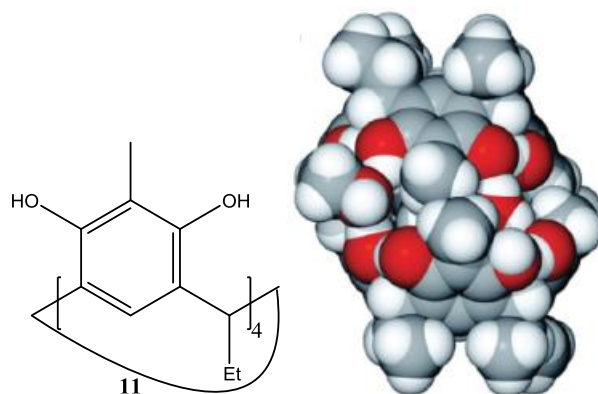
Kuva 12. C-etyyliresorinareenikapseli (**2b**)₂ ja sen kompleksinen vieras [EtN⁺H·H₂O@**2b**₂·10H₂O]Br⁻·4.8H₂O. Reproduced from ref. 44 with permission from The Royal Society of Chemistry.

Kationeihin ja neutraaleihin molekyyliin verrattuna anionit ovat vieraina harvinaisia, mutta kuitenkin mahdollisia.³⁷ N-sykloheksyyliammonium-C-metyyliresorsinareeni (**10**; Kuva 13) muodostaa ei-pallomaisen dimeerikapselin kiteytettäessä metanoli/vesi-seoksesta. Kapseli sitoo selektiivisesti triflaattianioneja liuoksesta. Triflaatti on kuitenkin korvattavissa 1,4-dioksaanilla. Triflaatin tapauksessa kanssavieraana on metanoli, mutta dioksaanin kanssa vesi. Kummankin kapselin pakkautumissuhde on poikkeuksellisen korkea, 0.75 triflaattikompleksille ja 0.67 dioksaanikompleksille.



Kuva 13. N-sykloheksyyliammonium-C-metyyliresorsinareeni (**10**), sekä sen ei-pallomaiset kapselit $[\text{OTf}_2\text{MeOH}_2@10_2 \cdot 6\text{OTf} \cdot 2\text{MeOH}]$ (keskellä) $[(1,4\text{-dioksaani})_2(\text{H}_2\text{O})_2@10_2 \cdot \text{OTf}_8]$ (oikealla). Reproduced from ref. 37 with permission from The Royal Society of Chemistry.

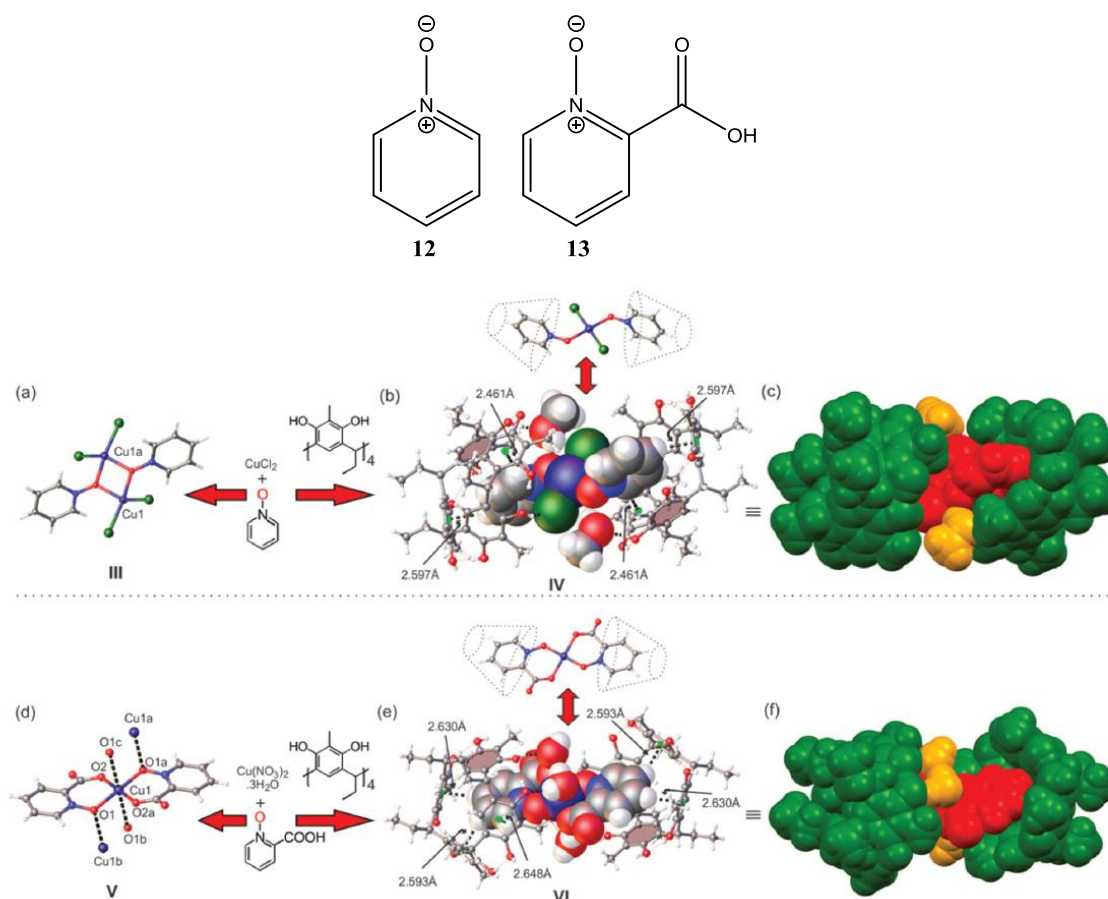
2-metyyli-C-etyyliresorsinareenin käsitteleminen *trans*-1,4-diaminosykloheksyyllillä (TDAC) johtaa resorsinareenin monodeprotonoitumiseen, jolloin muodostuva kahdenarvoinen ammoniumkationi toimii kapselin vieraana.⁵⁶ Kaksi vesi- ja kaksi metanolimolekyyliä osallistuvat kapselin muodostumiseen, ja kapselin pakkautumissuhde on poikkeuksellisen korkea, 84.2%.



Kuva 14. 2-metyyli-C-etyyliresorsinareeni (**11**) ja sen muodostama dimeerinen kapseli $[(\text{TDAC})^{2+}@15_2 \cdot 2\text{MeOH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$. Reproduced from ef. 56 with permission from The Royal Society of Chemistry.

Yksi orastavista käytännön sovelluksista resorsinareeneille on toimia reaktioastiana.⁵⁷ 2-metyyli-C-etyyliresorsinareeni (**11**) muodostaa 1:1 inkluusiokompleksin sekä pyridiini-N-oksidiin että 2-pikoliinihappo-N-oksidiin kanssa. Pyridiini-N-oksidi (**12a**) ja 2-pikoliinihappo-N-oksidi (**12b**) puolestaan muodostavat 2:1 koordinaatiokompleksin $\text{CuCl}_2 \cdot n$ tai $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot$

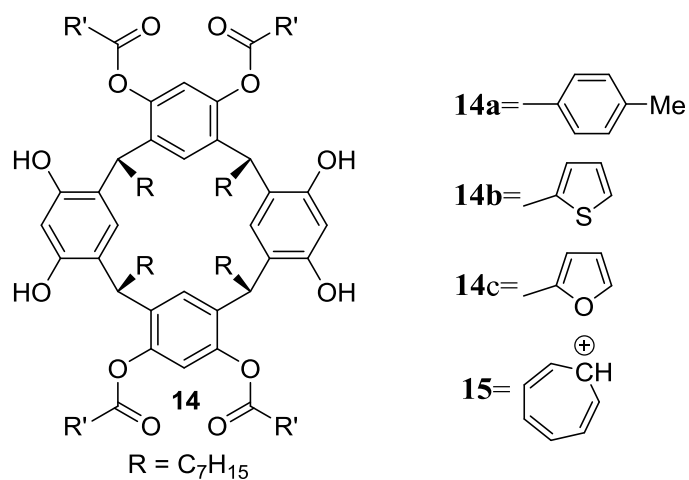
(H₂O)₃:n kanssa. Resorsinareeni, pyridiini-*N*-oksidi ja 2-pikoliinihappo-*N*-oksidi sekä Cu(II)-suola muodostavat yhdessä kuitenkin 2:2:1-kompleksin (Kuva 15). Resorsinareenien steerinen este pakottaa kaksihampaisen pyridiini-*N*-oksidiligandin yksihampaiseksi (Kuva 15 yllä) ja 2-pikoliinihappo-*N*-oksidikupari(II)-kompleksin koordinaatiogeometrian *cis*-kiikkulaudasta (engl. see-saw) *trans*-tasoneliöksi (Kuva 15 alla).



Kuva 15. Kuparin koordinaatiogeometrian muutos [Cu**12**@**11**₂·2MeOH]- ja [Cu**13**₂@**11**₂·4H₂O]-kompleksien koordinaatiogeometrioiden muutos. Reproduced from ref. 57 with permission from The Royal Society of Chemistry.

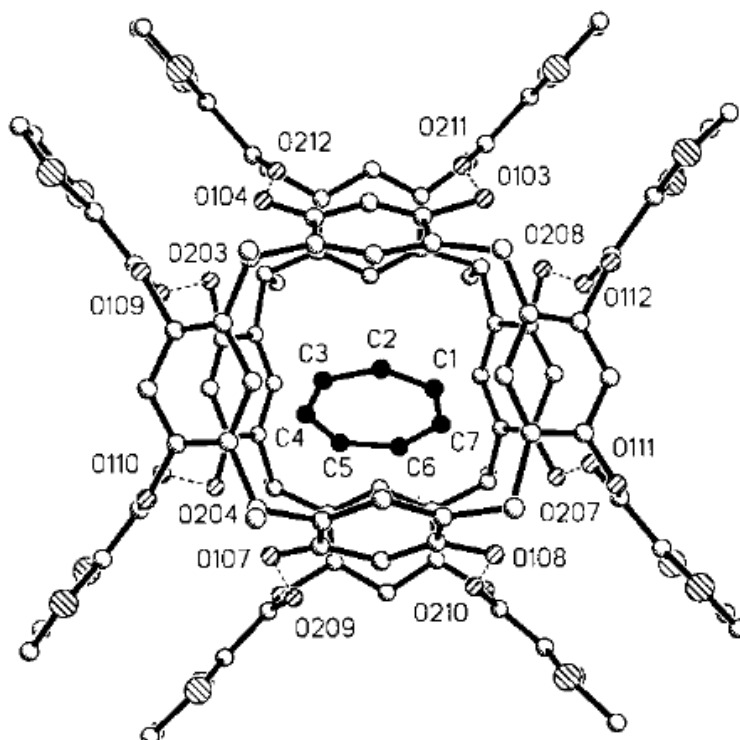
Böhmer *et al.*^{28,58} ovat tutkineet resorsinareenien paikkaselektiivistä tetra-asylointia, sekä päätelleet molekyylihallinnuksen avulla, että olisi mahdollista valmistaa hydroksyyli- ja karbonyyliryhmien välisten vetysidosten stabiloima dimeerikapseli. Tämän seurauksena he ovat raportoineet kolmesta eri C-heptyyliresorsinareeniesteripohjaisesta (**14**) (Kuva 16) dimeerisestä resorsinareenikapselista (Kuva 17). Kapselissa on kahdeksan karbonyylien ja hydroksyylien välistä vetysidosta. Tropyliumkationi (**15**) toimii templaattina kapselin muodostumiselle. Lisäksi raportoitu dimeeri on varauksenvaihtokompleksi, ja liuoksessa on

havaittavissa värin vaihdos kompleksoitumisen seurauksena, mikä on harvinaista resorsinareenikompleksien tapauksessa.



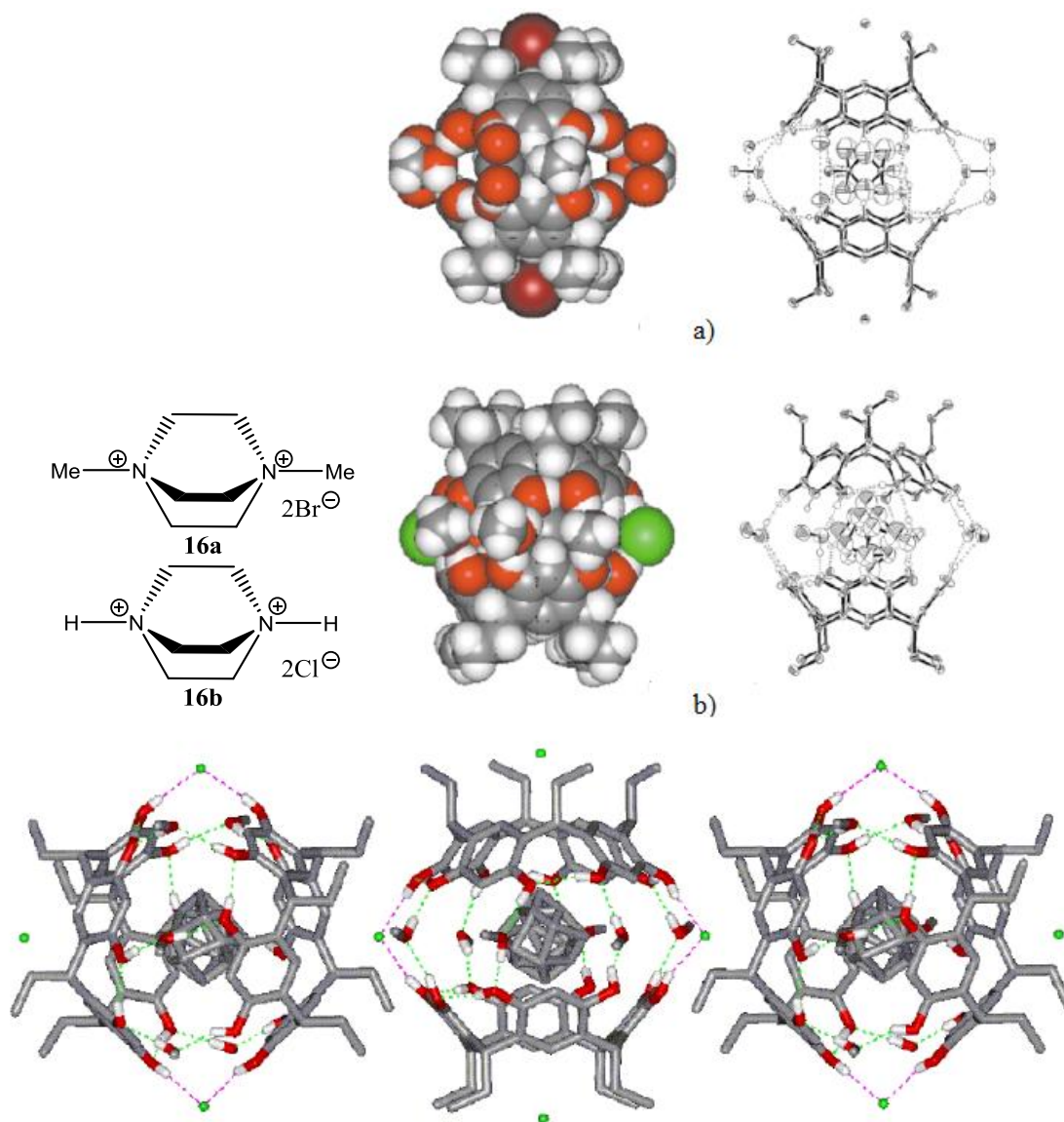
Kuva 16. Tetra-alkyloitu C-heksyyliresorsinareeni (**14**) sekä tropyliumkationi (**15**)

Tropyliumkapselia tutkittiin ¹H NMR-spektroskopiolla, jolloin havaittiin tropyliumin signaalin voimakas siirtymä yläkentälle, mikä on seurausta resorsinareenien aryyliareenien suojaavasta vaikutuksesta.⁵⁸ Tropyliumkationia muistuttavien bentseenin ja tolueenin tapauksessa samankaltaista siirtymää ei havaittu, joten kapselin muodostuminen on selektiivinen tropyliumin suhteen. Täten pääteltiin, että vieraan ja isännän välinen vuorovaikutus on kriittinen kapselin muodostumisen kannalta.



Kuva 17. Dimeerinen [15@14b₂] -kapseli. Reprinted with permission from ref. 58 © 1999 Wiley-VCH Verlag.

1,4-dimetyyli-1,4-diatsoniabisyklo[2.2.2]oktaanidibromidi (DABCOMe₂Br₂) (**16a**) ja 1,4-diatsoniabisyklo[2.2.2]oktaanidikloridi (DABCOCl₂) (**16b**) muodostavat dimeerikapseleita C-etyyliresorsinareenin (**2b**) kanssa kiteytettäessä metanoli/vesi -liuoksesta (Kuva 18).⁵⁹ DABCOMe₂²⁺:a käytettäessä kapselin puoliskoja sitoo neljä metanoli- ja kahdeksan vesimolekyyliä ja bromidi anionit ovat asettuneet resorsinareenin alakehien etyyli substituenttien väliin. DABCO²⁺:n ollessa vieraana kapselin puolet ovat sitoutuneet toisiinsa kuuden metanolin ja kahden kloridin silloittamien vetysidosten välityksellä. Kloridi on myös sitoutunut resorsinareenin alakehän etyylien väliin kuten bromidit DABCOMe²⁺-kapseleiden tapauksessa. DABCO²⁺ kapselin resorsinareenit ovat pyörähtäneet 45° toisiinsa nähden toisin kuin dimeeristen resorsinareenikapseleiden tapauksessa yleensä (**Virhe. Viitteen lähde ei löytynyt.**). Vasta-anionin samanlainen käyttäytyminen on havaittu pienemmällä tetrametyyliammoniumvieralla.⁵¹

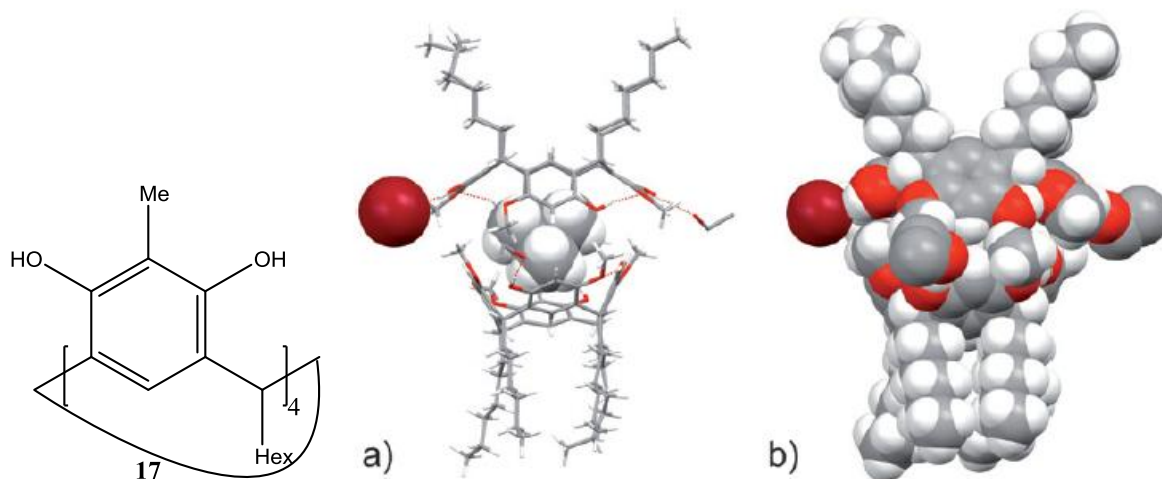


Kuva 18. DABCOMe₂Br₂ (**16a**) ja DABCOCl₂ (**16b**) sekä a)

[**16a**²⁺@**2b**₂·4MeOH·8H₂O·BR₂⁻] ja b) [**16b**²⁺@**2b**₂·6MeOH·2Cl⁻], joiden pakkautuminen on kuvattu alla. Reproduced from ref. 59 with permission from The Royal Society of Chemistry.

59

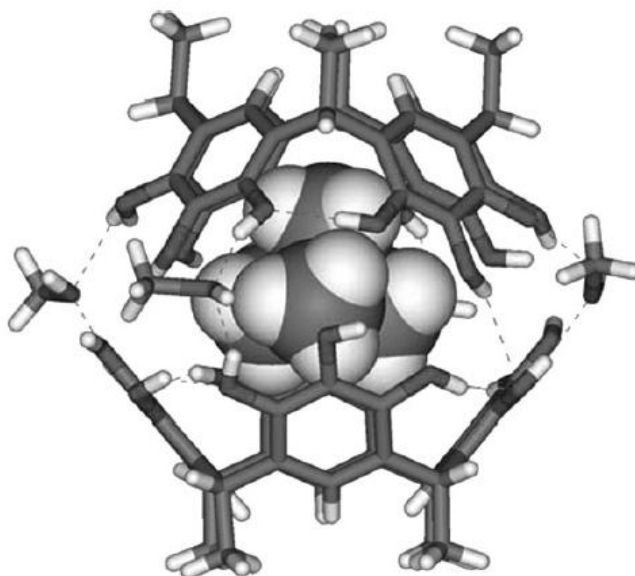
2-metyyli-C-heksyyliresorsinareeni (**17**) muodostaa dimeerisiä kapseleita tetrametyyliammoniumkationin kanssa kiteytettäessä vesi/etanoli-seoksesta.⁶⁰ Kiteessä bromidit ja liuotinmolekyylit ovat vetysitoutuneet C-heksyyliresorsinareenin hydroksyyliiryhmiin, mutta vetysitoutuminen ei kuitenkaan silloita kapselin puolia yhteen, toisin kuin muissa tämän kappaleen esimerkeissä (Kuva 19). Kapseloituminen johtuu yksinomaan vieraan ja isännän välisistä komplementaarisisista muodosta ja koosta sekä CH... π - ja kationi... π -vuorovaikutuksista.



Kuva 19. 2-metyyli-C-heksyyliresorsinareeni (**17**) ja sen muodostama dimeerinen kapseli $[\text{Me}_4\text{N}^+@17_2 \cdot \text{Br}^- \cdot 4\text{EtOH} \cdot (\text{H}_2\text{O})_2]$ a) tikkumalli ja b) tilantäyttömalli. Reproduced from ref. 60 with permission from The Royal Society of Chemistry.

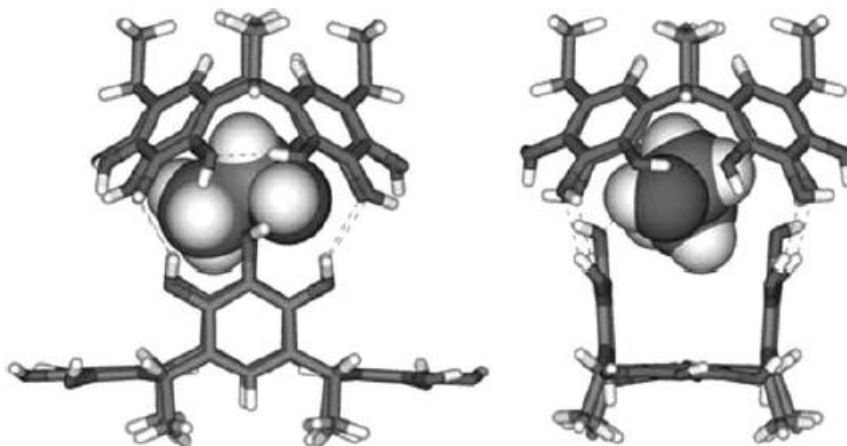
4.2 Dimeeriset pyrogallolareenikapselit

C-metyylipyrogallolareeni (**3a**) muodostaa dimeerikapseleita tetrametyyli- ja tetraetyyliammoniumkationien kanssa metanolissa (Kuva 20).⁵³ NMR-titrauksen perusteella tetraetyyliammoniumia sisältävät kapselit ovat epästabiilimpia kuin tetrametyyliammoniumkapselit, mikä on seurausta vieraan vähemmän täydellisestä sovittautumisesta isäntään. ESI-massaspektrin perusteella tetrametyyliammoniumilla on korkeampi affiniteetti C-metyylipyrogallolareenia kohtaan kuin tetraetyyliammoniumilla. ESI-massaspektrissä havaitaan tetrametyyliammoniumin muodostavan 1:2-kapseleita ja 1:1-komplekseja **3a**:n kanssa korkeammassa suhteessa kuin tetraetyyliammoniumin. Yksi pyrogallolareenikapselin hydroksyyliiryhmistä on deprotonoitunut. Samanlainen rakenne on syntetisoitu myös C-etyylipyrogallolareenilla (**3b**).⁵



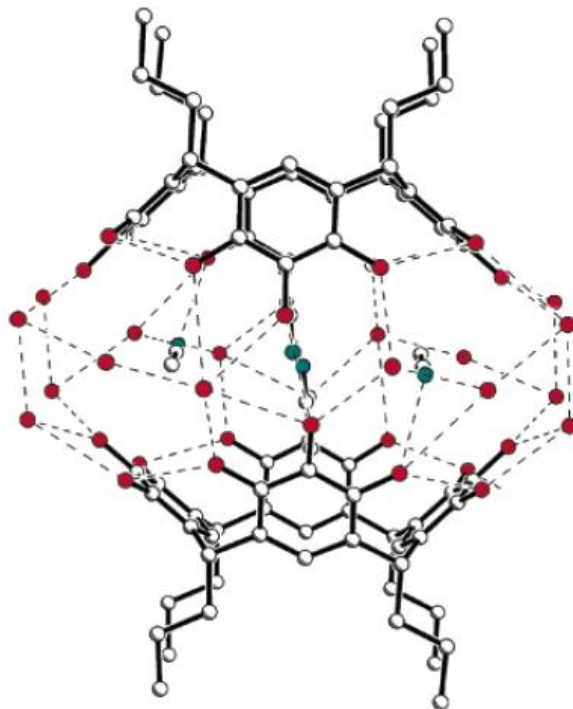
Kuva 20. Dimeerinen C-metyylipyrogallolareenikapseli [$\text{Me}_4\text{N}^+ @ \mathbf{3a}_2$] Reproduced from Ref. 53 with permission from the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) and The Royal Society of Chemistry.

Erikoisempänä kapselirakenteena on raportoitu kahden eri konformaation omaavan C-metyylipyrogallolareenin ($\mathbf{3a}$) muodostama kapseli (Kuva 21), jonka vieraana on yksi etanolimolekyylä.⁵³ Kapselin puolien eri konformaatio on seurausta vieraan lineaarisesta muodosta.



Kuva 21. Kruunu- ja venekonformaatioiden muodostama dimeerinen C-metyylipyrogallolareenikapseli [$\text{EtOH} @ \mathbf{3a}_2$]. Reproduced from Ref. 53 with permission from the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) and The Royal Society of Chemistry.

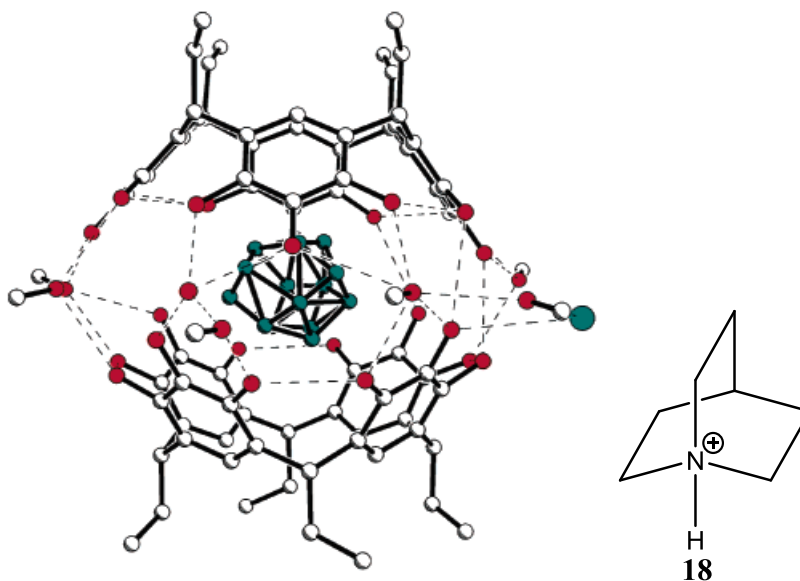
Vaikka pyrogallolareenien tapauksessa liuotin ei ole välttämätön kapselin muodostumiselle, on mahdollista, että kapseli on osittain liuotinmolekyylien välittämien vetysidosten stabiloima.⁶¹ Esimerkiksi C-propyylipyrogallolareeni (**3c**) muodostaa 16 vesimolekyylin stabiloiman dimeerisen kapselin (Kuva 22). Kapselin vieraana on neljä asetoniiriä.



Kuva 22. Veden silloittama C-propyylipyrogallolareeni kapseli

[(asetonitriili)₃@**2c**·16H₂O]. Vetyatomit jätetty pois selvyiden vuoksi. Reprinted with permission from ref. 61 Copyright 2003 American Chemical Society.

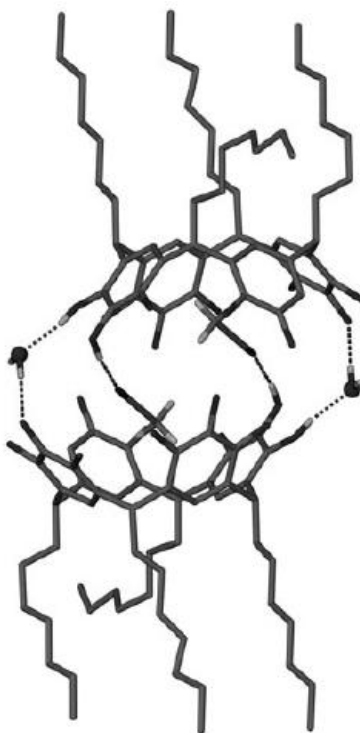
C-etyylipyrogallolareeni (**3b**) kapseloi quinuklidiiniumia (**18**) kiteytettäessä vesi/metanoli-seoksesta (Kuva 23).⁶¹ Kapselin muodostumista ajavat pyrogallolareenien suora sekä seitsemän metanolin ja yhden veden välittämien vetysidosten muodostuminen ja lisäksi kationi... π - ja varauksenvaihtovuorovaikutukset isännän ja vieraan välillä. Kationisen vieraan vasta-anioni jää kompleksin ulkopuolelle. Tästä pääteltiin, että vieraan ja isännän väliset vuorovaikutukset ovat voimakkaita, sillä ne kykenevät pitämään erillään alkyliammoniumsuolan ionit.



Kuva 23. Veden ja metanolin silloittama C-etyylipyrogallolareenikapseli $[18@3b_2 \cdot 7MeOH \cdot H_2O]^+$. Vetyatomit jätetty pois selvyiden vuoksi. Reprinted with permission from ref. 61.

Copyright 2003 American Chemical Society.

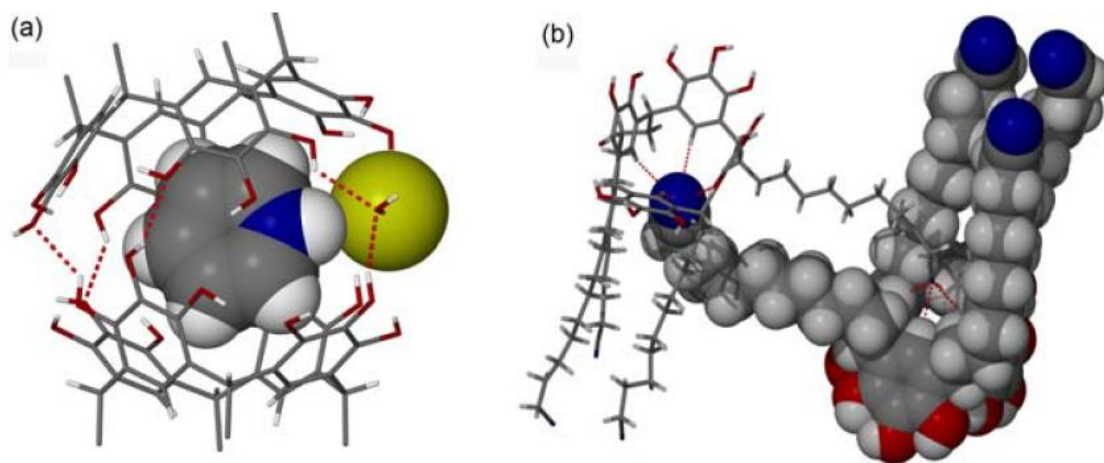
Vesimolekyyleillä voi olla suuri vaikutus pyrogallolareenien kiinteän tilan rakenteisiin.⁶² Useat C-alkyylipyrogallolareenit, jotka muodostava heksameerisiä kapselleita vedettömissä olosuhteissa, muodostavat dimeerisiä kapselleita tai kahtaiskalvoja veden läsnäollessa. Veden määrällä ja alkyyliketjun pituudella on vaikutus muodostuvan rakenteen geometriaan. Rakenteista yleisin on ei-kohdakkain oleva kapseli (Kuva 24).



Kuva 24. Ei-kohdakkain oleva C-heptyylipyrogallolareenikapseli [(asetonitrili)₂@**3d**₂·2H₂O].

Reprinted with permission from ref. 62 © 2007 Wiley-VCH Verlag.

C-syanodekyylipyrogallolareeni (**3e**) muodostaa liuosfaasissa ja kiteytyessään kapselin, jonka puolia silloittaa yksi kloridianioni sekä yksi vesimolekyyli (Kuva 25).⁶³ Kloridin ja veden sitoutumisen seurauksena kapseli ei ole muodoltaan pallomainen, vaan muistuttaa kananmunaa. Lisäksi yksi C-syanodekyylipyrogallolareenin alakehän sivuketjuista on koordinoitunut syanoryhmänsä välityksellä viereiseen kapseliin. Kapselin vieraana on yksi pyridiniumkationi.

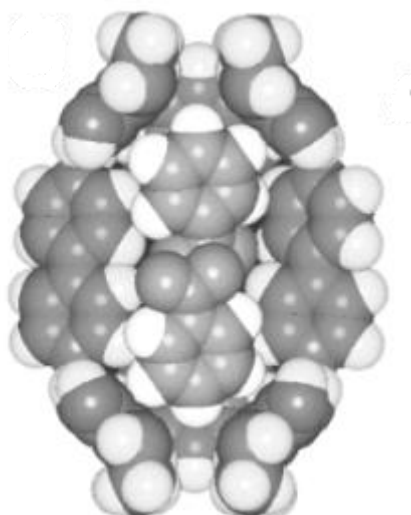


Kuva 25. Dimeerinen $[\text{pyH}^+@3\text{e}_2\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{Cl}^-]$ kapseli ja sen osien sitoutuminen toisiinsa.

Reprinted with permission from ref. 63 © 2013 Taylor & Francis.

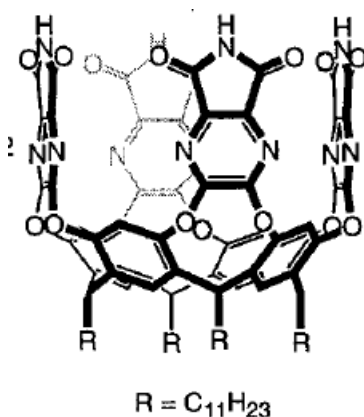
4.3 Laajennetut kapselit

Tähän saakka tässä työssä on käsitelty resorsinareeni- ja pyrogallolareenipohjaisia kapselleita, jotka ovat sitoutuneet toisiinsa yksinkertaisen, pienen liuottimen välityksellä tai suoraan ilman liuotinta. Käyttämällä laajempaa, useampi hampaista vetysidoksen vastaanottajaa 4,4'-bipyridiiniä voidaan valmistaa tilavuudeltaan laajempia kapselleita.⁶⁴ C-metyyliresorsinareeni (**2d**) muodostaa kiteytyessään bipyridiinin silloittamia dimeerikapselleita sopivan vieraan, nitrobenseenin, läsnä ollessa. Neljä bipyridiiniä silloittaa resorsinareeneja 16:lla vetysidoksella liuottimen tapaan. Nitrobenseenien aromaattiset renkaat ovat asettuneet kapselin päihin, ja elektronirikkaat nitroryhmät ovat toistensa läheisyydessä (Kuva 26).



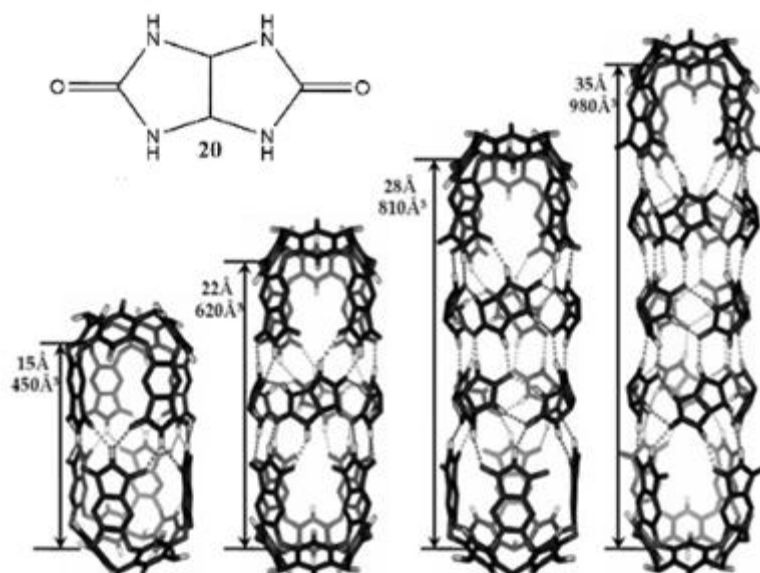
Kuva 26. Bipyridiinillä laajennetun [nitrobenzene₂@**2d**₂ · bipy₄] -kapselin läpileikkaus, josta näkyy vieraiden asettuminen. Reproduced from ref. 64 with permission from The Royal Society of Chemistry.

Syntetisoimalla laajennettu kavitandi saadaan aikaan jäykkä, kruunukonformaatioon "jäädetyt" rakenne, joka voi muodostaa tilavuudeltaan perinteistä dimeeristä resorsinarenikapselia suuremman kapselin. Yhtenä esimerkkinä mainittakoon Rebekin⁶⁵ tutkimus vuodelta 1998 (Kuva 27). Kavitandi (**19**) muodostaa dimeerisiä kapsleita (Kuva 28, a), jotka sitovat selektiivisesti samanaikaisesti yhden bentseeni- ja yhden *p*-ksyleenimolekyylin. ¹H NMR-spektrin perusteella pääteltiin, että kaksi bentseeniä eivät täyttäisi kapselia tehokkaasti, mutta kaksi *p*-ksyleeniä johtaisi liian ahtaaseen pakkautumiseen.



Kuva 27. Laajennettu kavitandi (**19**). Reprinted with permission from ref. 65 © 1998 Springer-Verlag.

Edellä kuvattua kapselia laajennettiin glukoluriinilla (**20**), jolla on sama rakenteellinen tehtävä kuin liuottimella eli tuoda dimeerin resorsinareenipuolikkaat yhteen vetysidosverkoston avulla.^{66,67} Tällainen kahdesta eri komponentista koostuva kapseli on harvinainen.



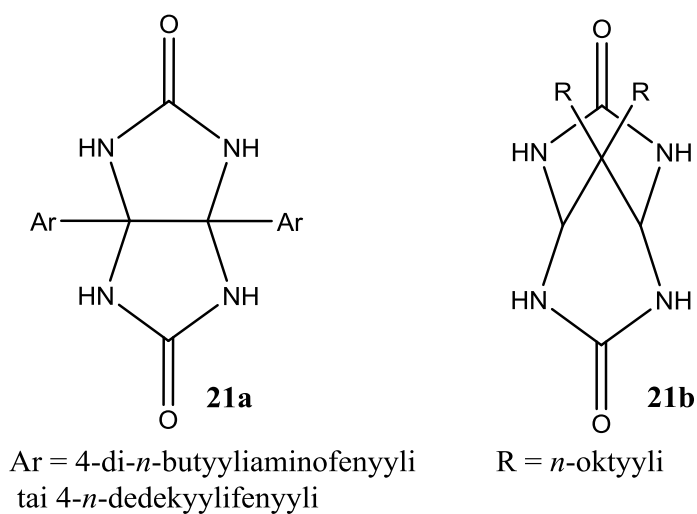
Kuva 28. Kavitandien (**19**) jatkaminen kapsелеiksi yhdellä, kahdella tai kolmella neljä glykoluriinia (**20**) käsittävällä makrosyklillä. Sivuketjut on jätetty pois selvyyden vuoksi.

Reprinted with permission from ref. 66 © 2007 Wiley-VCH Verlag.

Neljällä glykoluriinilla laajennettu kapseli kykenee ottamaan vieraakseen yhden tai useamman molekyylin, esim. xenonin tai 9–12 -hiiltä sisältävän *n*-alkaanin.⁶⁸ Vieraiden sijainti kapsleissa voidaan päätellä NMR-siirtymän perusteella, joka on $\delta\Delta = -5$ ppm resorsinareenin päissä ja $+0.5-1$ ppm vapaaseen vieraaseen verrattuna. Kapseli itsessään on glykoluriinien kohdalla diastereomeerinen, ja enantiomeerit rasemoituvat glykoluriinien pyörimisen seurauksena. Pitkä hiilivetyvieras, joka lisää kapselin sisäistä painetta, nopeuttaa rasemoitumista.

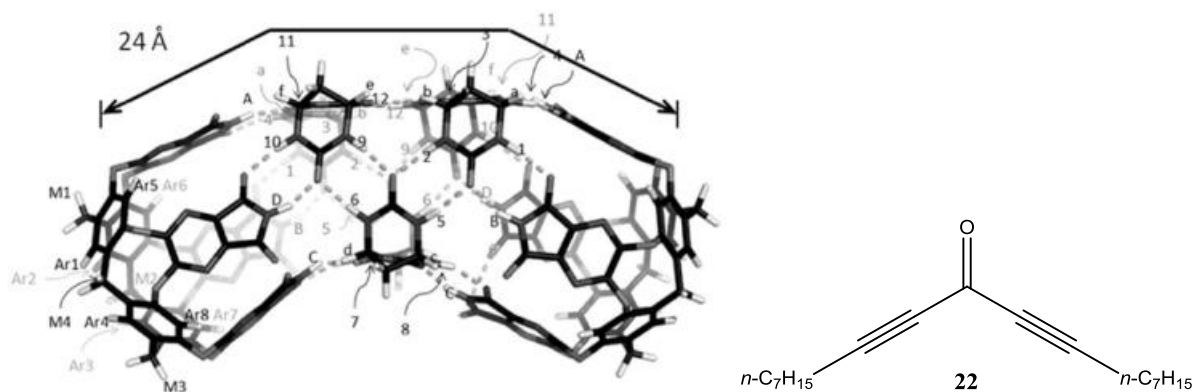
Kapselia voidaan stabiloida käyttämällä substituotua glykoluriinia (Kuva 29).⁶⁹ Kapselien väliset $\pi\cdots\pi$ -vuorovaikutukset lisäävät kapselien stabiilisuutta, ja itsejärjestäytymisen selektiivisyyttä. Kapseli myös taipuu sovittaakseen pitkiä hiilivetyvieraita, ja vieraan pituus vaikuttaa intermolekulaaristen $\pi\cdots\pi$ -vuorovaikutusten määrään. Vaihtamalla glykoluriini rakenteellisesti samankaltaiseen propaanidiureaan, on syntetisoitu ei-linearisia S-kirjaimen tai banaaninmuotoisia kapsleita.⁷⁰ Ei-lineaaristen kapselien muodostumiseen vaaditaan

lisäksi, että vieras on ei-lineaarinen. Tämä voisi mahdollistaa molekyylin muotoon perustuvan tunnistautumisen.



Kuva 29. Substituoidut glykoluriini (**21a**) ja propaanidiurea (**21b**)⁷⁰

Taipuneen kapselin vieraan stereoisomeeriset metiiniprotonit erottuvat NMR-spektrissä.⁷⁰ Suhde, jolla erikokoisia kapseleita muodostuu, riippuu käytetyn vieraan pituudesta. Nämä tutkimukset osaltaan osoittavat isännän ja vieraan komplementaaristen kokojen ja muotojen välttämättömyyden kapseleiden muodostumiseksi.

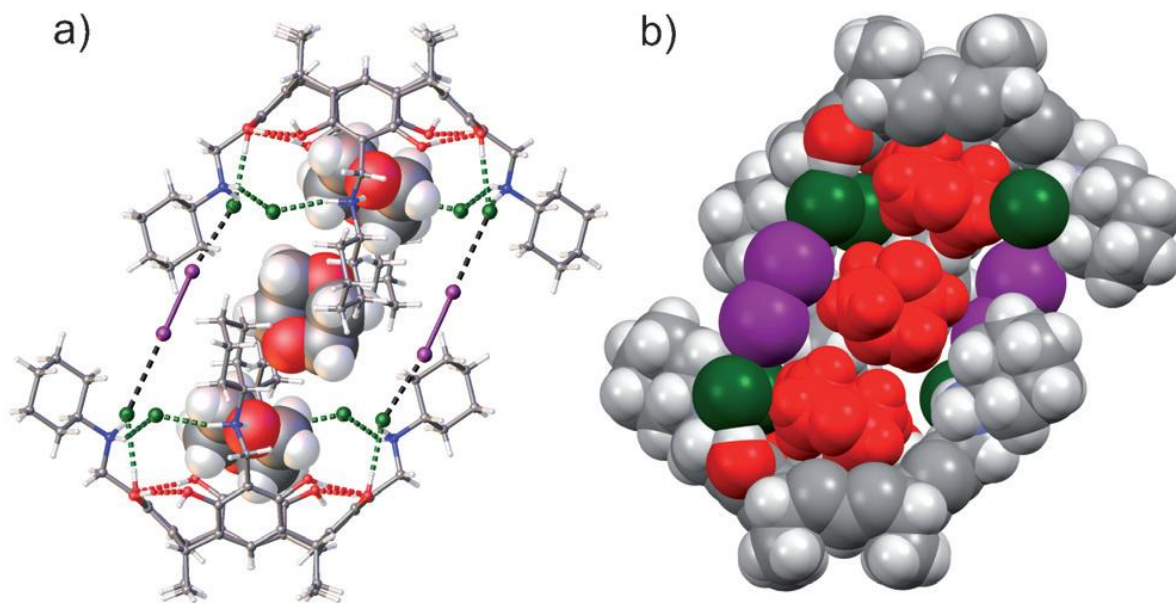


Kuva 30. Propaanidiureoilla (**21b**, Kuva 29) jatkettu kavitandi [**22**@**21b**₃·**19**₂] Reprinted with permission from ref. 70 © 2011 Wiley-VCH Verlag.

4.3 Halogeenisitoutuneet kapselirakenteet

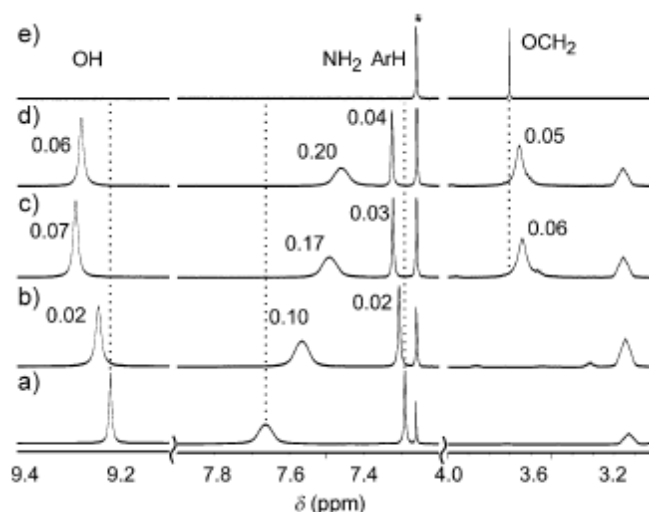
Suhteellisen uutena keinona kapseleiden valmistamiseen on halogeenisitoutuminen. Halogeenisitoutuneissa kapseleissa kapselinmuodostukseen käytettyjä resorsinareeneja tai resorsinareenikavitandeja on muokattu yläkehältään halogeenisidoksen luovuttajaksi ja/tai vastaanottajaksi. Vetysitoutuminen liuottimen kanssa voi mahdollisesti stabiloida kapselirakennetta.

Aikaisemmin mainittu N-sykloheksyyliammonium-C-metyyliresorsinareeni (**10**) on soveltuva halogeenisidosten vastaanottajaksi.⁶ Tämän seurauksena on raportoitu dimeerisestä kapselista (Kuva 31). Tässä rakenteessa kloridianionit stabiloivat resorsinareenin kuppimaista rakennetta vetysitoutumalla resorsinareenin hydroksyyli- ja amiiniprotoneihin ja toimimalla halogeenisidoksen luovuttajina I₂-molekyyleille.



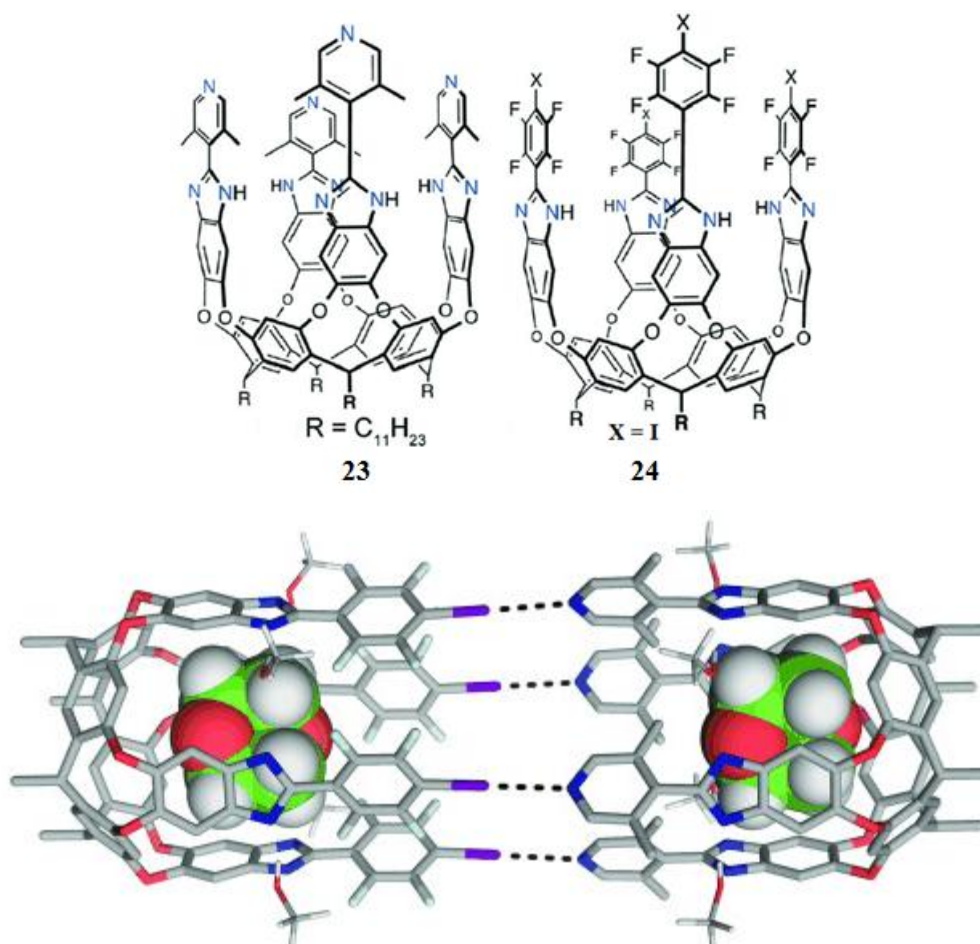
Kuva 31. [(1,4-dioksaani)₃ @ 10₂ · (I₂)₂] -kapseli a) pallo- ja tikku -malli, jossa näkyvillä halogeeni- ja vetysidokset sekä b) tilantäyttömalli. Reprinted with permission from ref. 6 © 2015 Wiley-VCH Verlag.

Halogeenisitoutuminen on osoitettavissa NMR-spektroskopiolla.⁶ Yllä kuvatun kapselin spektrissä näkyy –NH₂ –protonisignaalien siirtyminen yläkentälle jodia lisättäessä, mikä on seurausta halogeenisidosten muodostumisesta (Kuva 32).



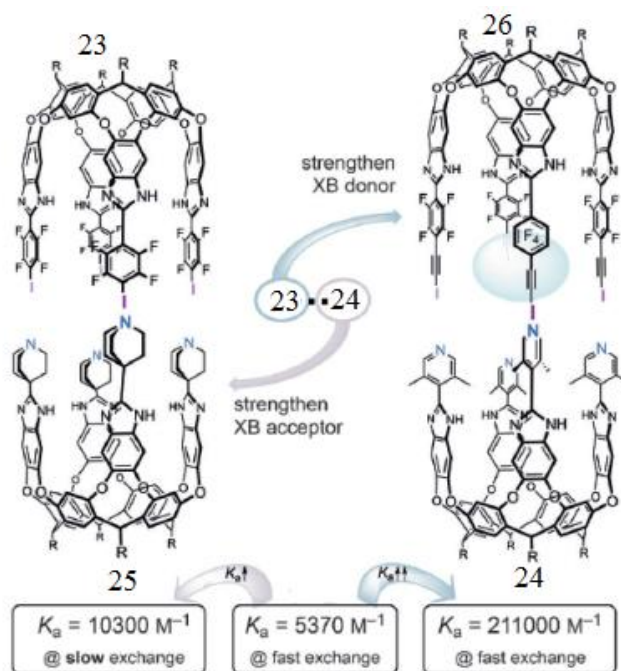
Kuva 32. ^1H NMR-spektrit (CDCl_3 303 K) a) **10** ilman vierasta b) 1:1 -seos **10**:a ja I_2 :a c) 1:3:1.5 -seos **10**:a I_2 :a ja 1,4-diaoksaania, d) 1:ylimäärä:1.5 -seos **10**:a I_2 :a ja 1,4-dioksaania e) vieras, 1,4-dioksaani (20 mM). Katkoviiva ja ppm arvot esittävät kemiallisen siirtymän muutoksia verrattuna puhtaaseen kapseliin a) ja vieraaseen e). Reprinted with permission from ref. 6 © 2015 Wiley-VCH Verlag.

Diederich *et al.*⁷¹ käyttivät funktionalisoitua resorsinareenikavitandiparia (**23** ja **24**) kapselin rakenneosina (Kuva 33). Toisen kavitandin yläkehä muokattiin halogeenisidoksen luovuttajaksi ja toinen vastaanottajaksi, jolloin muodostuu kaksi 1,4-dioksaanimolekyyliä vieraakseen ottama kapseli. Metanoli stabiloi rakennetta silloittamalla imidatsolien välisiä vetysidoksia.



Kuva 33. Halogeenisitoutunut kavitantidipari [(1,4-dioksaani)₂ @**23**·**24**·8MeOH], sivuketjut on jätetty pois selvyyden vuoksi. Reprinted with permission from ref. 71 © 2015 Wiley-VCH Verlag.

Tutkimusta jatkettiin tavoitteena halogeenisitoutuneen kapselin sitoutumisen vahvistaminen muokkaamalla halogeenisidoksen luovuttaja (**25**) ja/tai vastaanottaja (pyridiini muokattiin quinuklidiiniksi **26**) vahvemmaksi (Kuva 34).⁷² Lopputuloksena oli, että halogeenisidoksen luovuttajan vahvistaminen on käytännöllisempää kuin vastaanottajan, sillä vahvempi vastaanottaja kilpailee proottisen liuottimen kanssa sitoutumisesta. Tämä johtaa hitaampaan vieraanvaihtoon, joka puolestaan näkyi ¹⁹F NMR-titrauksessa. Kapseleiden stabiilisuus kaasufaasissa osoitettiin elektronisuihkuionisaatiomassaspektrometrialla (ESI-MS) ja kiinteän tilan rakenne röntgenkristallografialla. Yritykset valmistaa vahvimman halogeenisidoksen vastaanottajan (**25**) ja luovuttajan (**26**) sisältävä kapseli eivät tuottaneet tulosta.

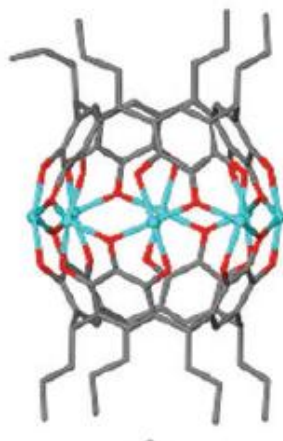


Kuva 34. Kavitandiparin (**23**)·(**24**) välisien halogeenisidoksien vahvistaminen korvaamalla halogeenisidoksen luovuttaja tai vastaanottaja vahvemalla halogeenisidoksen muodostajalla (**25** tai **26**). Reprinted with permission from ref. 72 © 2017 Wiley-VCH Verlag.

4.4 Metallivälitteiset dimeerikapselirakenteet

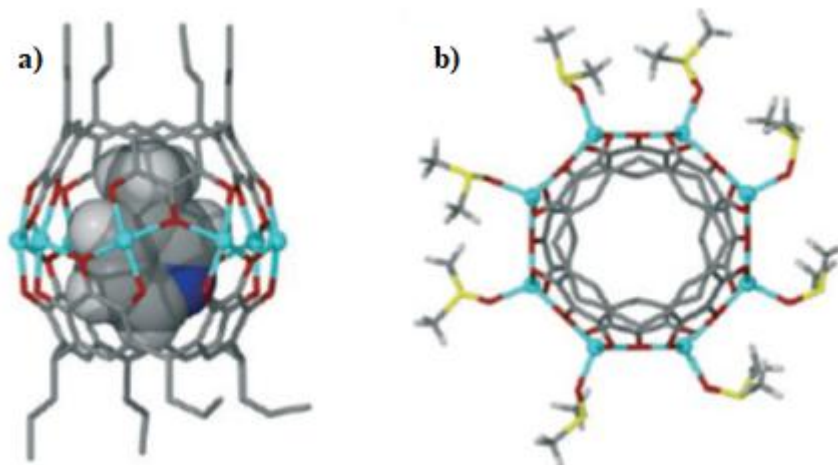
Metallikationit muodostavat pääasiassa inklusiokomplekseja resorsinareeninkavitandien kanssa,^{73,74} mutta pyrogallolareenien tapauksessa on raportoitu useita erimerkkejä dimeerisistä ja heksameerisistä kapselista.⁷⁵ Metallikationi omaksuu liuottimen rakenteellisen roolin sitoen pyrogallolareeniyksiköt yhteen. Sekä dimeeriset että heksameeriset metallivälitteiset pyrogallolareenikapselit ovat lähes poikkeuksetta varaukseltaan neutraaleja. Dimeeristen ja heksameeristen metallivälitteisten kapselien synteesi on suoraviivainen prosessi, mutta reaktiossa syntyy lähes aina sekä dimeerisiä että heksameerisiä kapselita.⁷⁶ Eri kapselien toisistaan erottaminen tai reaktion selektiivinen suorittaminen on merkittävä haaste. Molemmat kapselityypit ovat stoikiometrialtaan identtisiä sekä usein paramagneettisia, jolloin niiden tarkasteleminen atomiadsorptio- tai NMR-spektrometrilla on hyödytöntä. Täten on käytännöllisempää hallita muodostuvien kapselien morfologiaa reaktio-olosuhteita säätämällä.

Ensimmäinen dimeerinen metallien saumoittama pyrogallolareenikapseli valmistettiin liuottamalla ZnNO_3 pyridiiniheksahydraattiin ja yhdistämällä liuos C-propyylipyrogallolareenin (**3c**) metanoliliuoksen kanssa.⁷ Sinkkisuolan sekä yhdistetyn liuoksen liukenemista avustettiin ultraäänellä ja tuote haihdutettiin ilmassa. Kahdeksan sinkkikationia pitää kapselin puoliskoja yhdessä sitoutumalla kahteen kummankin puolen yläkehän hydroksyyliiryhmään, lisäksi jokaiseen sinkkiin on koordinoituneena yksi pyridiinimolekyyli ja vieraana on yksi pyridiini.



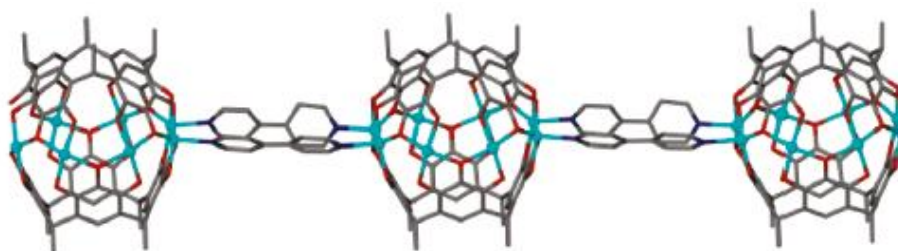
Kuva 35. Sinkkien saumoittama $[\text{py}@\text{Zn}_8\cdot\mathbf{3c}_2\cdot 8\text{py}]$. Koordinoivat pyridiinit, vieras sekä vetyatomit on jätetty pois selvyyden vuoksi. Reproduced from ref. 7 with permission from the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) and The Royal Society of Chemistry.

Edellä kuvattu kapseli on syntetisoitavissa myös 3-metyylipyridiinisinkkinitraatilla pyridiinikompleksin sijaan (Kuva 36a), mutta kiteytyksen suorittamiseksi on sinkkeihin koordinoituneet 3-metyylipyridiinit korvattava DMSO:lla dialyysillä tai titrauksella.⁷⁷ DMSO luovuttaa vähemmän elektronitiheyttä kuin pyridiini, jolloin sinkki pyrkii korvaamaan elektronivajeen pyrogallolareenin aromaattisten renkaiden elektronitiheydellä. 3-metyylipyridiini on pyridiiniin verrattuna suurikokoisempi, ja metyyli substituentti estää sitä pyörimästä kapselin sisällä. Vieraan metyleeniryhmän ja pyrogallolareenien välinen C-H... π -vuorovaikutus johtaa pyrogallolareenin ^1H -signaalien jakautumiseen.



Kuva 36. a) 3-metyylipyridiinin pakkautuminen $[\text{Me-py}@\text{Zn}_8 \cdot 3\text{c}_2 \cdot 8\text{DMSO}]$ -kapselin sisään ja DMSO molekyylien koordinoituminen sinkkeihin. Muut kuin vieraan vetyatomit on jätetty pois selvyden vuoksi. b) DMSO:n koordinoituminen sinkkeihin, sivuketjut on jätetty pois selvyden vuoksi. Reprinted with permission from ref. 77 © 2011 Wiley-VCH Verlag.

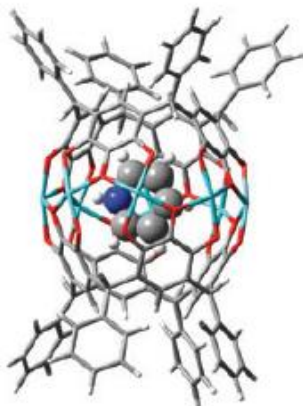
C-metyylipyrogallolareeni (**3a**) muodostaa kuparin kanssa kiteytyessään DMSO:sta geometrialtaan edellisen kaltaisia kapseleita (Kuva 36b).⁷⁸ C-metyylipyrogallolareenin liuottaminen 4,4'-bipyridiiniä sisältävään kuumaan DMSO:iin johti jäähtyessään lineaariseen bipyridiinin silloittamaan koordinaatiopolymeeriin (Kuva 37). Neljä bipyridiiniä silloittaa kapselin kahteen viereiseen kapseliin. Kolme DMSO-molekyyliä ja yksi bipyridiini stabiloivat kapselia koordinoitumalla kupariin.



Kuva 37. $[\text{Cu}_8 \cdot 3\text{a}_2 \cdot 5\text{bipy} \cdot 3\text{DMSO}]$:n ketjumainen rakenne. Koordinoivat ligandit on jätetty pois selvyden vuoksi. Reprinted with permission from 78. Copyright 2011 American Chemical Society.

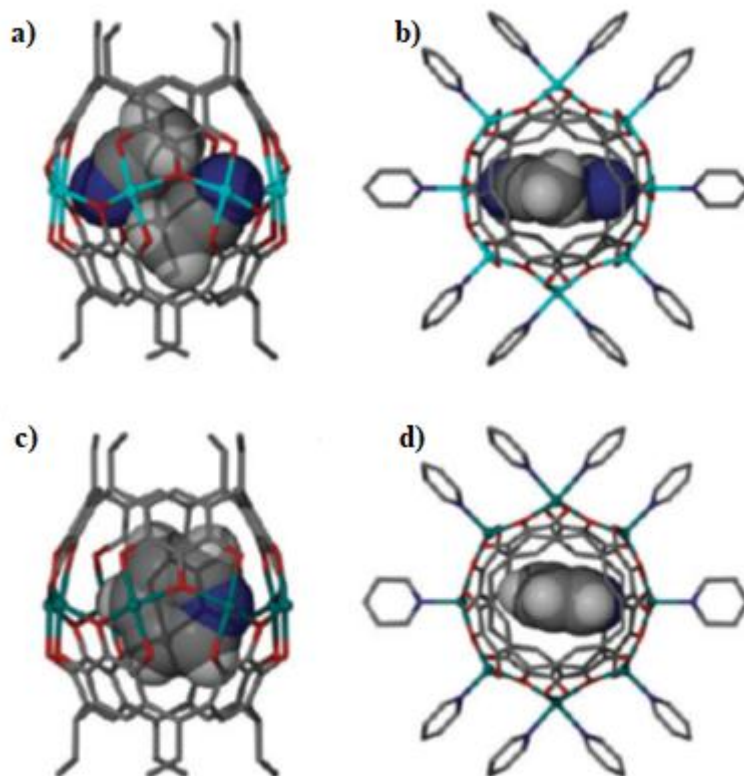
$[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2\text{pyridiini}_3]$ muodostaa dimeerikapseleita *ctt*-C-fenyylipyrogallolareenin (**3f**) kanssa (Kuva 38).³⁰ Vieraana on pyridiinimolekyyli ja kahdeksan pyridiiniä stabiloi kapselia koordinoitumalla puoliskoja yhteen sitovaan sinkkivyyöhön, samoin kuin edellä kuvattujen

kapseleiden tapauksissa. Kapselin muodostuminen johtaa pyrogallolareenien konformaation muutokseen tuolistakonformaatiosta kruunuun.



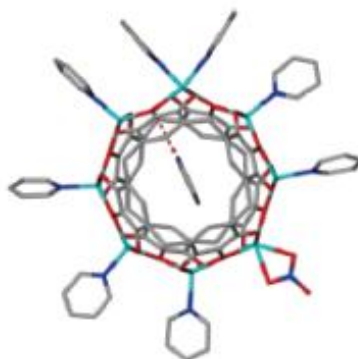
Kuva 38. Sinkkien silloittama $[py@Zn_8 \cdot \mathbf{3f}_2 \cdot 8py]$. Reproduced from ref. 30 with permission from The Royal Society of Chemistry.

Nikkeli- tai kobolttinitraattipyridiiniadduktia käyttämällä on syntetisoitu dimeerikapseleita C-etyylipyrogallolareenin (**3b**) kanssa asetonitriililuoksessa.⁷⁹ Kumpikin reaktio tuottaa tumman saostuman, ja kapseleita muodostuu uudelleen kiteytettäessä pyridiinistä. Kymmenen pyridiinimolekyyliä stabiloi kapselia sitoutumalla metalliatomeihin. Kapselit eroavat toisistaan vieraidensa osalta. Nikkelikapselin vieraana on kaksi asetonitriiliä, kun taas kobolttikapselin vieraana on yksi pyridiini. Sekä nikkeli- että kobolttikapselissa on havaittavissa antiferromagneettinen vaihto metallikationien välillä. Vaihto on seurausta ligandien ja pyrogallolareenien sitoutumisesta metallikationiin johtaen harvinaiseen high-spin / 6-koordinaatio yhdistelmään.



Kuva 39. a) ja b) [(asetonitriili)₂@Ni₈**3b**₂·8py] ja c) ja d) [py@Co₈**3b**₂·8py] etyylipyrogallolareenikapseli (**3b**)₂. Vetyatomit on jätetty pois selvyyden vuoksi.⁷⁹
 Reproduced from Ref. XX with permission from The Royal Society of Chemistry.

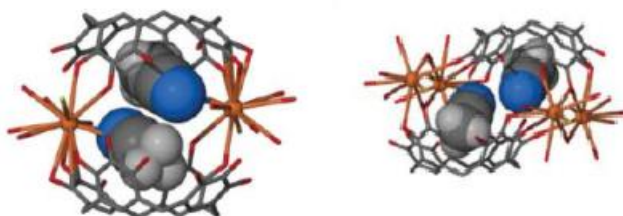
Negatiivisesti varautunut, edellä kuvattua kapselia rakenteellisesti muistuttava kobolttikapseli on syntetisoitu C-propan-3-olipyrogallolareenista (**3g**)₂ ja kobottinitraatista asetonitriili/dimetyyliformamidiliuoksessa.⁸⁰ Kapseleita muodostui pyridiinin lisäyksen seurauksena viikon haihdutusajan jälkeen. Nitraattianioni koordinoituu yhteen kapselin kehän kobolteista ja varauksen tasapainottaa vieraana toimiva pyridiniumkationi.



Kuva 40. Negatiivisesti varautunut $[\text{Co}_8(\mathbf{3g})_2(\text{py})_8(\text{NO}_3)]^- [\text{Hpy}]^+ \cdot \text{DMF}$ -kapseli. Pyrogallolareenien sivuketjut on jätetty pois selvyiden vuoksi. Reprinted with permission from 80. Copyright 2017 American Chemical Society.

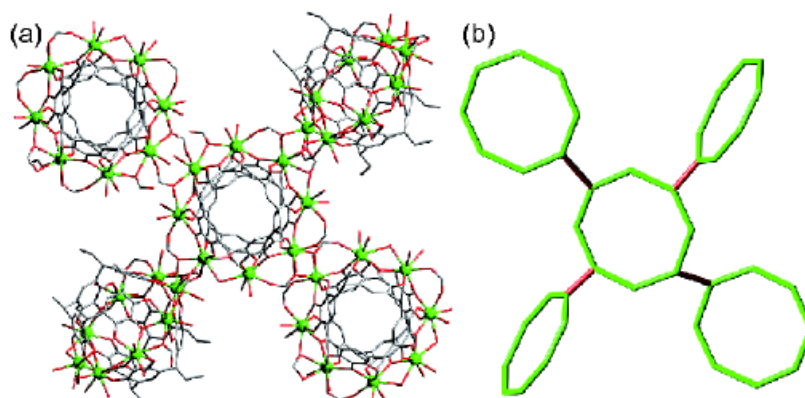
Cesiumkloridin vesiliuoksen lisääminen C-klooributyli- (**3h**) tai C-heksyylipyrogallolareenin (**3i**) vesi/asetonitriiliseokseen johtaa kahteen rakenteeltaan erilaiseen ioniseen dimeerikapseliin (Kuva 41).⁸¹ Kumpikin kiteytettiin haihduttamalla liuotin hitaasti huoneenlämpötilassa. Muodostuneet kapselit ovat osa kahtaikalvorakennetta, jossa kapselit ovat koordinoituneet viereisten kapselien cesiumeihin. Kummankin kapselin vieraana on kaksi asetonitriili-molekyyliä.

C-klooributylipyrogallolareenikapselin $[(\text{asetonitriili})_2@3\mathbf{h}_2 \cdot \text{Cs}_2]\text{Cl}_2$ tapauksessa kaksi cesiumia sitoo kapselinpuolikkaat yhteen.⁸¹ Cesium on sitoutunut kolmeen pyrogallolareenin ylärenkaan happeen ja yhteen aromaattiseen renkaaseen. Cesiumin koordinaatiopiirissä on myös kolme vesimolekyyliä, kloridi sekä asetonitriilivieraan typpi. C-heksyylipyrogallolareenikapselissa $[(\text{asetonitriili})_2@3\mathbf{i}_2 \cdot \text{Cs}_4]\text{Cl}_4$ on neljä cesiumia koordinoituneena kloridiin sekä kahteen pyrogallolareenin ylärenkaan happeen.



Kuva 41. Dimeeriset cesiumin saumoittamat $[(\text{asetonitriili})_2@3\mathbf{h}_2 \cdot \text{Cs}_2]\text{Cl}_2$ ja $[(\text{asetonitriili})_2@3\mathbf{i}_2 \cdot \text{Cs}_4]\text{Cl}_4$ -kapselit. Sivuketjut on jätetty pois selvyiden vuoksi. Reproduced from ref. 81 with permission from The Royal Society of Chemistry.

Lantanideista dysprosiumia ja gadoliniumia on käytetty edellä kuvattujen kaltaisten dimeeristen C-etyylipyrogallolareenikapseleiden (**3b**) rakennusosina.⁸² Pyrogallolareenien hydroksyyliiryhmät ovat deprotonoituneet, mikä tasapainottaa metallien positiivisen varauksen. Kummassakin kapselissa on kahdeksan lantanidiatomia sitomassa kapselin puolia. Lisäksi formaatti-ionit sitovat kapselit yhteen (Kuva 42). Formaattianionien negatiivisen varauksen tasapainottavat kapselien väliin asettuvat metyyliammoniumkationit.



Kuva 42. Toisiinsa sitoutuneet $\{[\text{MeNH}_3]_7@[\text{Ln}_8(\mathbf{3b})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_y \cdot (\text{HCOO})_7]\}$, a) tikkumalli ja b) yksinkertaistettu malli koordinaatiosta. Reprinted with permission from ref. 82 © 2018

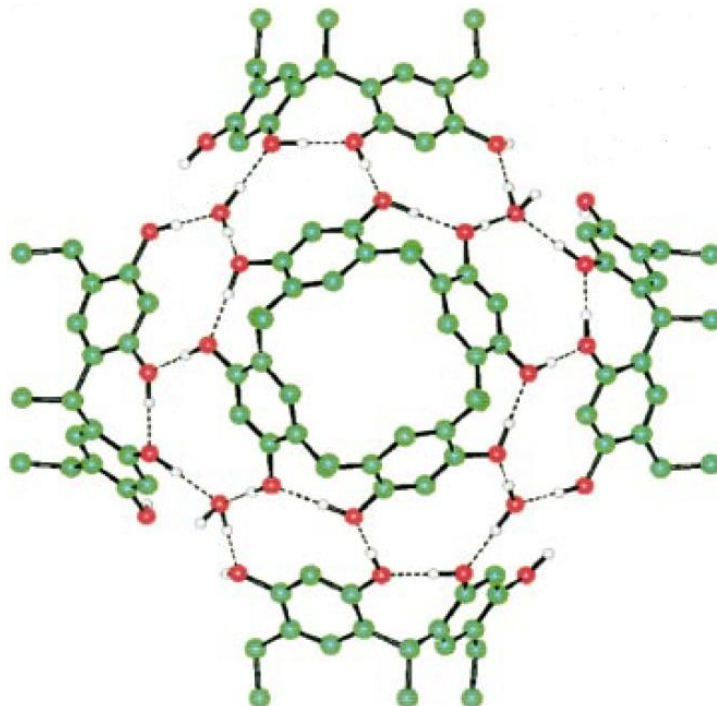
Springer-Verlag.

5 Heksameerikapselit

Heksameerinen resorsinareeni- tai pyrogallolareenikapseli koostuu, nimensä mukaisesti, kuudesta makrosyklistä ja niitä mahdollisesti silloittavista molekyyleistä. Rakenteensa seurauksena heksameerikapseleilla on suurempi tilavuus kuin vastaavilla dimeerikapseleilla. Oletettavasti heksameerikapseli vaatii onkalon hyvin täyttävän templaatin, (pseudo)oktaedrin muotoisen kationin.³⁹ Toisaalta, on raportoitu kapseleita, joiden vieraana on joukko liuotinmolekyylejä. Liuotinmolekyylien silloittamat vetysidokset ovat yleisiä heksameerisien resorsinareenikapselien tapauksessa, mutta eivät pyrogallolareenikapseleiden tapauksessa, samoin kuin dimeerisien kapseleiden tapauksessa.

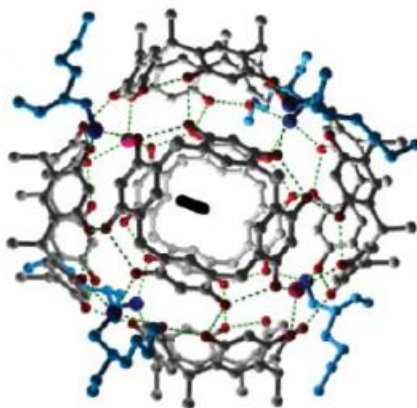
5.1 Vetysitoutuneet heksameeriset resorsinareenikapselit

Ensimmäinen resorsinareenipohjainen heksameerinen C-metyyliresorsinareenikapseli (**2d**)₆ raportoitiin vuonna 1997 (Kuva 43).⁸³ Kiraalinen C-metyyliresorsinareenikapseli on 60 vetysidoksen stabiloima. Kahdeksan vesimolekyyliä osallistuu vetysidosten muodostumiseen. Kapseli on stabiili kiinteässä tilassa ja liuoksessa.



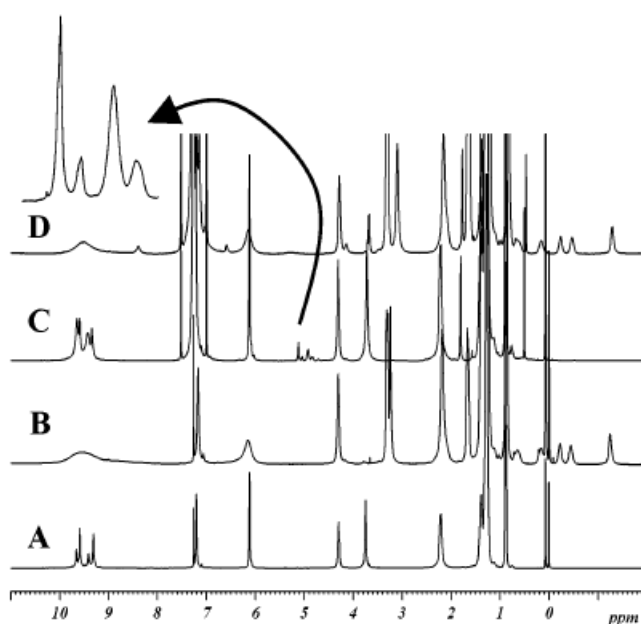
Kuva 43. Heksameerisen C-metyyliresorsinareenikapselin [**2d**₆ · 8H₂O] läpileikkaus, josta näkyy kapselin vetysidosverkosto. Reprinted with permission from ref. 83 © 1997 Springer-Verlag.

C-metyyliresorsinareenin (**2d**) kiteyttäminen 2-etyyliheksanolista johtaa akiraaliseen kapseliin (Kuva 44).⁸⁴ Kuusi vesimolekyyliä on korvautunut alkoholilla ja vieraana on kolme 2-etyyliheksanolimolekyyliä. Stabiloivien vetysidosten määrä on laskenut 58:aan, mutta vieraiden välille on muodostunut yksi vetysidos, kuten myös kapselia stabiloivien vesimolekyylien välille. Eri vetysitoutumiskuvion johdosta tämä kapseli on akiraalinen, toisin kuin edellä mainittu pelkkien vesimolekyylien stabiloima kapseli.



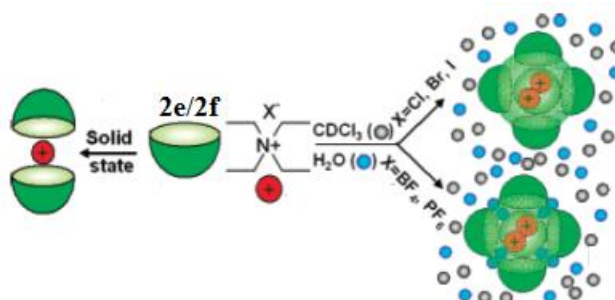
Kuva 44. Akiraalinen $[2\text{EH}_3@2\mathbf{d}_6 \cdot (2\text{EH})_6 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2]$ -kapseli⁸⁴ Reproduced from ref. 84 with permission from The Royal Society of Chemistry.

Avram ja Cohen⁸⁵ osoittivat heksameerisen C-undekyyliresorsinareenikapselin (**2e**)₆ muodostuvan spontaanisti kloroformissa. Kapseloituneet kloroformimolekyylit asettuvat useaan magneettisesti erilaiseen asemaan, jotka näkyvät NMR-aikaskaalassa (Kuva 45). Liuoksen käsittely kloroformin kanssa vetysitoutumisesta kilpailevalla liuottimella (asetonitriili tai DMSO) johtaa kompleksin hajoamiseen.



Kuva 45. ¹H NMR-spektri a) (**2e**):n vesikyllästeinen kloroformiliuos, b) (**2e**) ja tetraheksyyliammoniumkationin kloroformiliuos c) (**2e**) kloroformissa ja d) (**2e**) kloroformissa tetraheksyyliammoniumin lisäyksen jälkeen. c):n insertissä kapseloituneen kloroformin signaali. Reprinted with permission from 85. Copyright 2002 American Chemical Society.

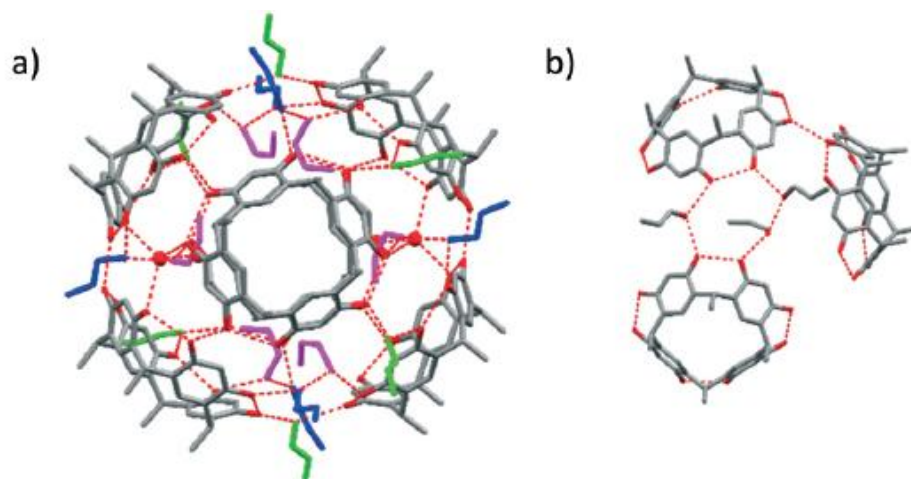
Kapseloituminen on selektiivistä olosuhteiden suhteen.⁴² C-isobutyryli- (**2f**) ja C-undekyyliresorsinareeni (**2e**) muodostavat tetraetyyliammoniumvieraan läsnä ollessa dimeerisiä kapsleita kiinteässä tilassa, mutta heksameerisiä kloroformiliuoksessa (Kuva 46). Eri tetra-alkyyliammoniumsuolaa käytettäessä veden rakenteellinen rooli vaihtuu. Halidin tapauksessa vedellä ei ole rakenteellista roolia, toisin kuin BF₄:ää tai PF₆:sta käytettäessä. Postuloitiin, että vieraana toimivat kaksi tetraetyyliammoniumkationia toimivat pseudo-templaattina kapselin muodostumiselle π -kationi-vuorovaikutusten takia. Täten tämä kapseli on harvinainen esimerkki ilman liuotinta muodostuvasta resorsinareenikapselistä.



Kuva 46. Dimeeristen tai heksameeristen kapselien olosuheriippuvainen muodostuminen.

Dimeerinen $[\text{Et}_4\text{N}^+ @ \mathbf{2f}/\mathbf{2e}_2 \cdot \text{X}^-]$ -kapseli kiteytettäessä, mutta heksameerinen $[(\text{Et}_4\text{N}^+)_2 @ \mathbf{2f}/\mathbf{2e}_6 \cdot 2\text{X}^-]$ ($\text{X}^- = \text{Cl}^-, \text{Br}^-$ tai I^-) tai $[(\text{Et}_4\text{N}^+)_2 @ \mathbf{2f}/\mathbf{2e}_6 \cdot 8\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{X}^-]$ ($\text{X}^- = \text{BF}_4^-$ tai PF_6^-) liuoksessa. Reprinted with permission from 42. Copyright 2008 American Chemical Society.

Kun C-metyyliresorsinareenikapseli (**2d**) kiteytetään *n*-propanolista höyrysorption avulla saadaan suurimmat dokumentoidut heksameerikapselit (Kuva 47a), joiden tilavuus on 1769 Å³.⁸⁶ *n*-propanoli jakaa kapselin kahteen osaan, pakottaen resorsinareeniyksiköt kauemmaksi toisistaan (Kuva 47. b).

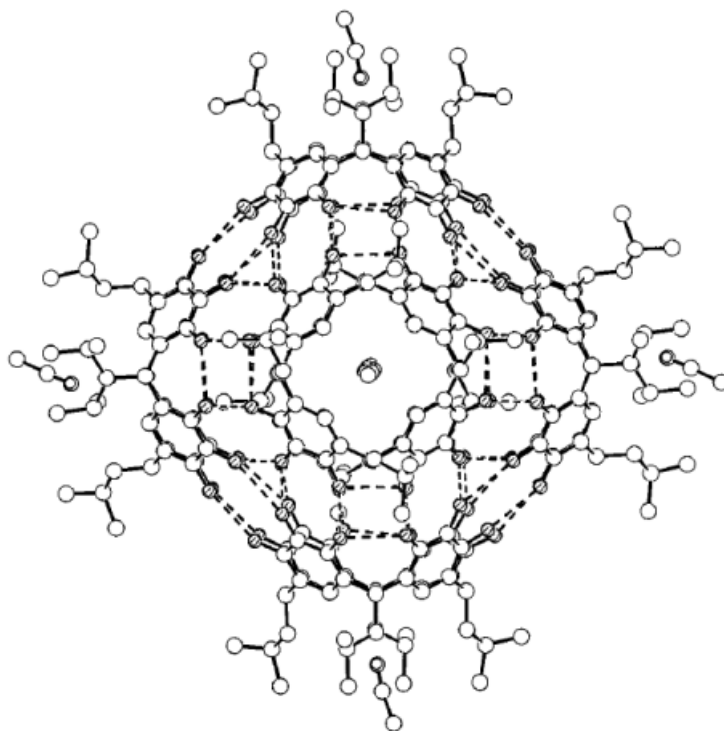


Kuva 47. a) $[(\text{H}_2\text{O})_n @ \mathbf{2d}_6 \cdot 18n\text{-PrOH} \cdot 12\text{H}_2\text{O}]$ ja b) kolmen *n*-propanolimolekyylin asettuminen kolmen $\mathbf{2d}$ -yksikön väliin. Reproduced from Ref. 86 with permission from The Royal Society of Chemistry.

Kolmesta kolmeentoista hiiltä sivuketjussaan käsittäviä heksameerisiä C-alkyyliipyrogallolareenikapseleita on havaittu metanoliliuoksessa.⁸⁷ C-isobutyylipyrogallolareenikapselia ($\mathbf{3j}$)₆ (Kuva 48) käytettiin referenssimolekyylinä näiden tarkastelulle. ¹H NMR -spektrin perusteella kapselin vieraaksi pääteltiin 18 metanolimolekyyliä. Yksikideröntgenkristallografisissa tutkimuksissa kapselin sisällä havaittiin puolestaan vain tunnistamatonta elektronitiheyttä. Kapselin laskettu tilavuus on 1510 Å³, ja vieraana toimivat 18 metanolimolekyyliä johtavat yleiseen n. 55 %:n täyttöasteeseen. Kapselin liukoisuutta eri liuottimiin voidaan säätää pyrogallolareenin alakehän alkyyliketjun pituutta vaihtamalla. Pitkän sivuketjun omaava pyrogallolareenikapseli liukenee huonosti polaarisiin liuottimiin, mutta hyvin ei-polaarisiin. Lyhyellä sivuketjulla varustetulla kapselilla liukoisuuskäyttäytyminen on luonnollisesti päinvastainen. Kiteitä tosin saatiin vain kolmen, neljän tai viiden hiilen pituisilla alkyyliketjuilla.

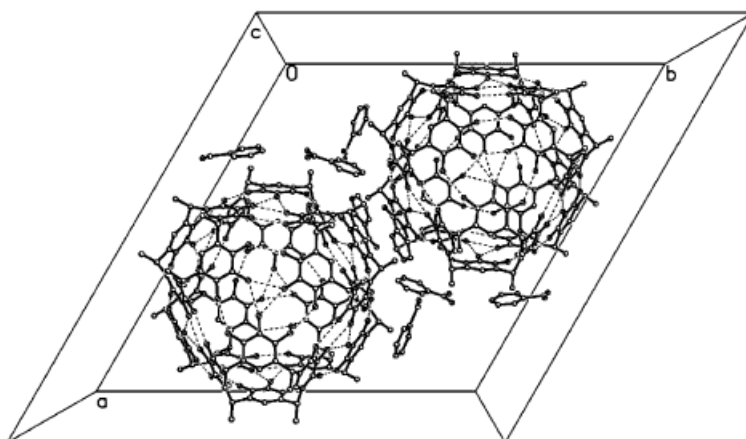
5.2 Vetysitoutuneet heksameeriset pyrogallolareenikapselit

Ensimmäinen C-isobutyylipyrogallolareenikapseli ($\mathbf{3j}$)₆ kiteytettiin asetonitriilistä.⁸⁸ Pyrogallolareenikapselin vieraana on kymmenen asetonitriili-molekyyliä. Lisäksi kuusi asetonitriiliä asettuu pyrogallolareenien alakehien alkyyliyhmiin väliin (Kuva 48). Heksameerien pyrogallolareenikapseli on vähemmän stabiili kuin vastaavaa C-alkyyliresorsinareenikapseli ja pyrogallolareeni muodostaa mieluummin liuosfaasissa kalvorakenteen.



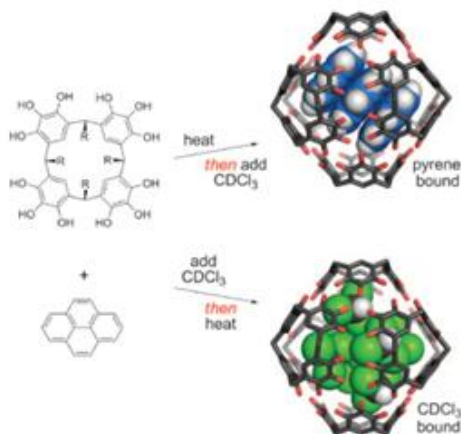
Kuva 48. Heksameerinen C-isobutyrylpyrogallolareenikapseli [asetoni₁₀@**3j**₆] Reprinted with permission from ref. 88 © 1999 Wiley-VCH Verlag.

Vaikka C-metyylipyrogallolareeni (**3a**) ei muodosta kapseleita metanolissa, on kapselin muodostuminen mahdollista kiteytettäessä metanoli/bentseeni- tai metanoli/nitrobentseeniliuoksesta (Kuva 49).⁸⁹ Sama kiteytysmenetelmä toimii myös C-isobutyrylpyrogallolareenin (**3j**) tapauksessa. Kummankin kapselin muodostumista ajaa vetysitoutuminen. Molekyylien välisiä vetysidoksia on 48 ja molekyylin sisäisiä 24 kummassakin tapauksessa. Kiderakenteen perusteella metyylipyrogallolareenikapselin kooksi laskettiin 1490 Å³ ja isopropyylipyrogallolareenikapselin 1520 Å³. Kiteytysliuottimia ei havaittu kapseleiden sisällä, vaan liuotin asettuu kiderakenteessa kapseleiden ulkopuolelle.



Kuva 49. C-metyylipyrogallolareenikapseleiden $3a_6$ pakkautuminen nitrobenseenin seurassa.
Reprinted with permission from ref. 89 © 2005 Springer-Verlag.

Sulatusmenetelmä on toimiva keino heksameerisien C-dekyylipyrogallolaanikapseleiden $(3k)_6$ pakkaamiseen.⁹⁰ Tämän menetelmän vaatimuksena on, että vierasmolekyylit ovat kiinteässä faasissa huoneenlämpötilassa. Lisäksi vierasmolekyylin sulamispisteen on oltava suhteellisen matala, alle 26 °C. Muodostuvat kapselit ovat useimmiten tiiviisti pakkautuneita, vaikkei kapseli olisikaan termodynaamisesti stabiili liuoksessa. Liuoksen lämmittäminen korvaa kapseloidun hiilivedyn liuottimella.



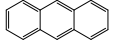
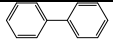
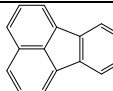
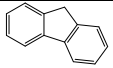
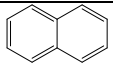

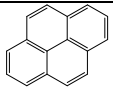
Kuva 50. $[33_3@(3k)_6]$ ja $[(CHCl_3)_n@(3k)_6]$ kapselien selektiivinen lastaus. Pyrogallolareenin liuottaminen pyreeniin tuottaa kapseleita kuumennettaessa ja kapseli on stabiili kloroformissa.

Liuottaminen pyreeni/kloroformiseokseen johtaa kuumennettaessa kloroformin kapseloitumiseen. Reprinted with permission from ref. 90 © 2011 Wiley-VCH Verlag.

Sulatusmenetelmää käyttäen on valmistettu sarja eri sykliä (pääasiassa aromaattisia) hiilivetyjä sisältäviä C-dekyylipyrogallolareenikapseleita $[(27-33)_m(3k)_6]$.⁴³ Vieraiden vaihtoa tutkittiin dikloorimetaanin, kloroformin, tetrakloorietaanin, bentseenin, toluenin, ksyleenin ja

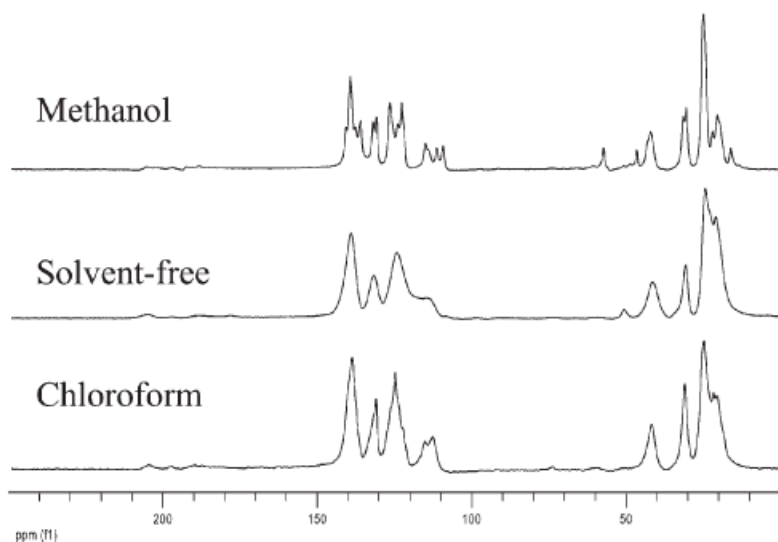
mesityleenin kanssa. Huomattiin, että vieraan vaihdon mekanismi riippuu kapselin vieraan identiteetistä ja käytetystä liuottimesta. Isot ja ei-tasomaiset vieraat ja liuottimet lisäävät kompleksin kineettistä stabiilisuutta. Oletettavasti syynä on vieraanvaihtoon vaadittavien vetysidosten katkeamisen suurempi määrä. Steerisesti estyneimmillä vierailta (pyreeni ja fluoranteeni) vieraanvaihto kloroformin tai tetrakloorimetaanin kanssa vaatii seoksen lämmittämisen. Pyreeni-tetrakloorietaani vaihdon aktivaatioenergiaksi mitattiin 32 kJ/mol. Kapselin ja vieraanvaihdon ominaisuuksia on koottu taulukkoon 1. Tarkastelluista vieraista pyreeni täyttää isännän onkalon tehokkaimmin, sillä ^1H NMR-spektrissä on havaittavissa pienin liike (engl. tumble).

Taulukko 1. Eri syklisten vierasmolekyylien pakkautuminen ja vieraan vaihto ($3\mathbf{k}$)₆:sta

	Vieras	Rakenne	Vieraiden määrä	Onkalon laskettu tilavuus /Å ³	Vieraan vaihdon mekanismi	Pakkautumissuhde
27	Antraseeni		3	188	Monta välivaihetta	0.43
28	Bifenyylä		4	173	Monta välivaihetta	0.53
29	Fluoranteeni		3	202	Suora korvautuminen	0.47
30	Fluoreeni		4	180	Suora korvautuminen	0.55
31	Naftaleeni		6	145	Monta välivaihetta	0.67
32	Norborneeni		4	115	Suora korvautuminen	0.35
33	Pyreeni		3	198	Yksi välivaihe	0.46

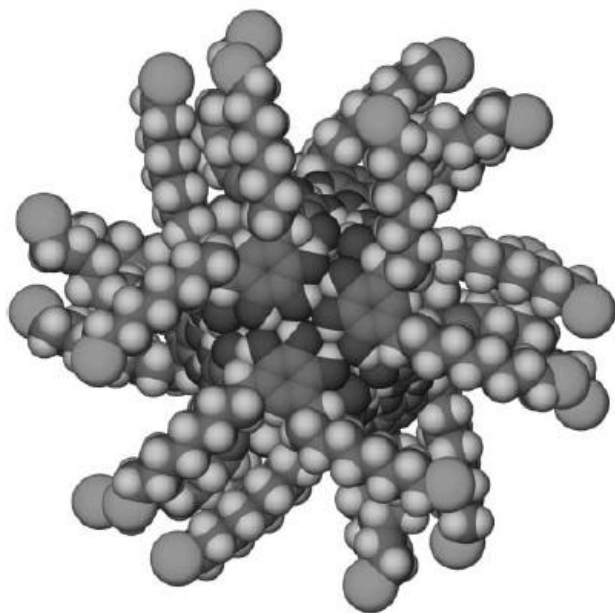
Heksameerisiä pyrogallolareenikapseleita voidaan valmistaa ilman liuotinta yhdessä reaktiovaiheessa.¹⁹ 3-metyylibutanaali reagoi pyrogallolin kanssa happokatalyytin läsnä

ollessa muodostaen C-isobutyylipyrogallolareenikapseleita(**3j**)₆. Vieraana on todennäköisesti kondensaatioreaktiossa vapautunutta vettä sekä mahdollisesti välituotetta tai lähtöainetta. Liuotin vapaalla menetelmällä valmistetun pyrogallolareenin ¹³C NMR-spektriä verrattiin metanolista ja kloroformista kiteytettyihin morfologeihin (Kuva 51). Kloroformista kiteytetyn kapselin spektri muistuttaa liuotin vapaan menetelmän tuotteen spektriä enemmän kuin metanolista kiteytetty kahtaiskalvo.



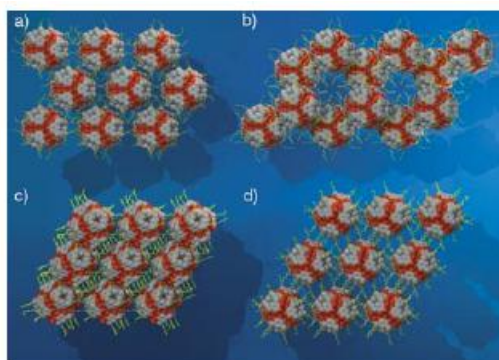
Kuva 51. Metanolista, liuotin vapaalla menetelmällä sekä kloroformista kiteytettyjen C-isobutyrylipyrogallolareenien (**3j**)₆ ¹³C NMR-spektrit, liuotin vapaan menetelmän spektri ei merkittävästi eroa kloroformista kiteytetyn kapselin spektristä. Reproduced from Ref. 19 with permission from The Royal Society of Chemistry.

C-bromioktyylipyrogallolareeni (**3i**) muodostaa heksameerisiä kapseleita kiteytettäessä asetonitriilistä, etyyliasetaatista tai asetonitriili/vesi-seoksesta.⁹¹ Jos bromin asemassa on kloori, muodostuu kahtaiskalvo. Bromioktyylisivuketjut omaksuvat kiinteässä tilassa liuottimen paikan. Sivuketjujen halogeenisubstituentit vaikuttavat kiinteän tilan pakkautumiseen, mutta ei ole selvää, onko mahdollisella halogeenisitoutumisella vaikutusta.



Kuva 52. C-bromioktyylypyrogallolareeni kapseli **3l₆**. Reproduced from ref. 91 with permission from The Royal Society of Chemistry.

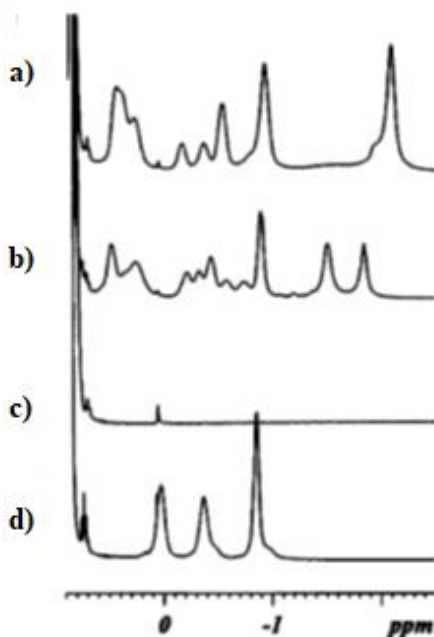
Heksameeriset C-pentyyli- (**3m**), C-heksyyli- (**3i**) ja C-heptyylypyrogallolareenikapselit (**3d**) pakkautuvat eri tavoin (Kuva 51).⁹² Näillä kolmella kapselilla on samat vieraat (kuusi etyyliasetaattia ja yksi vesimolekyyli) sekä sama samat pyrogallolareenien väliset vetysidokset. C-pentyyli- ja C-heptyylypyrogallolareeni muodostavat kiteytyessään pallomaisia kapsелеita, mutta C-heksyylypyrogallolareenikapseli on ellipsoidin muotoinen johtaen pienempään tilavuuteen. Kiinteässä tilassa C-heksyylypyrogallolareenikapselin tapauksessa alakehän alkyyliketjujen välisiin onkaloihin on jäänyt kahdeksan etyyliasetaattiliuotinmolekyyliä, mutta C-pentyyli- ja C-heptyylikapselien tapauksissa kanssa kiteytyneitä etyyliasetaattimolekyyliä on kuusi.



Kuva 53. a) C-pentyyli-, [(EtOA)₆H₂O@ **3m**₆·8EtOAc], b) C-heptyyli-, [(EtOA)₆H₂O@ **3d**₆·8EtOAc], sekä c) ja d) C-heksyylypyrogallolareenikapselien,

[(EtOA)₆H₂O@**3i**₆·6EtOAc] pakkautuminen. Reprinted with permission from ref. 92 © 2004 Wiley-VCH.

Avram ja Cohen⁴⁷ ovat tutkineet C-undekyyliresorsinareenin (**2e**) ja C-undekyylipyrogallolareenin (**3n**) käyttäytymisen eroja. Kumpikin tutkittu yhdiste kapseloi amiineja kloroformiliuoksessa, mutta suolahapolla käsiteltäessä C-undekyylipyrogallolareenikapselin amiinivieras muodostaa ammoniumsuolan, jolloin se korvautuu liuotinmolekyyleillä. Pyrogallolareenikapselin kapselin spektrissä (Kuva 54 a ja b) on nähtävillä vieraan signaalin katoaminen hapon lisäyksen seurauksena. Resorsinareenikapseli puolestaan ei vapauta vierasta suolahapon lisäyksen jälkeen. Resorsinareenikapselin vieras ei liiku vapaasti ja siksi ¹H NMR-spektri on monimutkaisempi kuin pyrogallolareenikapselin. (Kuva 54 c ja d). Pyrogallolareeni sitoo siis vain tertiäärisiä amineja, kun taas resorsinareeni sitoo tertiäärisiä amiineja ja niiden ammoniumsuoloja.



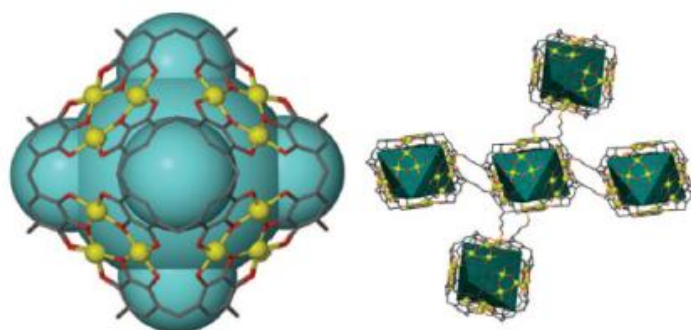
Kuva 54. Pyrogallolareenikapselin **3n** vieraan ¹H NMR-spektri ennen hapon lisäystä a) ja hapon lisäyksen jälkeen b). Spektristä b) puuttuu tributyyliammoniumsuolan signaalit, mikä on seurasta vieraan korvautumisesta liuottimella. Resorsinareenikapselin **2e** vieraiden spektreissä c) (ennen hapon lisäystä) ja d) (hapon lisäyksen jälkeen) ei ole merkittävää eroa johtuen vieraan pysymisestä kapselissa. Reprinted with permission from 47. Copyright 2003

American Chemical Society.

C-isobutyyliresorsinareenia (**2f**), C-undekyyliresorsinareenia (**2e**) sekä vastaavia pyrogallolareeneja (**3j** ja **3n**) käyttämällä on tutkittu resorsinareeni- ja pyrogallolareenipohjaisien kapseleiden eroja.⁹³ Pyrogallolareenikapselien osoitettiin olevan stabiilimpia kuin resorsinareenikapselit proottisessa liuotuksessa. Sekoitettaessa alakehltään samalaista resorsinareenia ja pyrogallolareenia ei muodostu resorsinareeni/pyrogallolareeniheteroheksameerikapseita, mutta heteroresorsinareeni/pyrogallolareeni -kapseleita muodostuu kahden resorsinareenin tai pyrogallolareenin seoksessa. Tutkitut resorsinareeneista sitovat tertiäärisiä alkyylimiamiineja sekä vastaavia suoloja, mutta pyrogallolareenit sitovat vain tertiäärisiä alkyylimiamiineja.

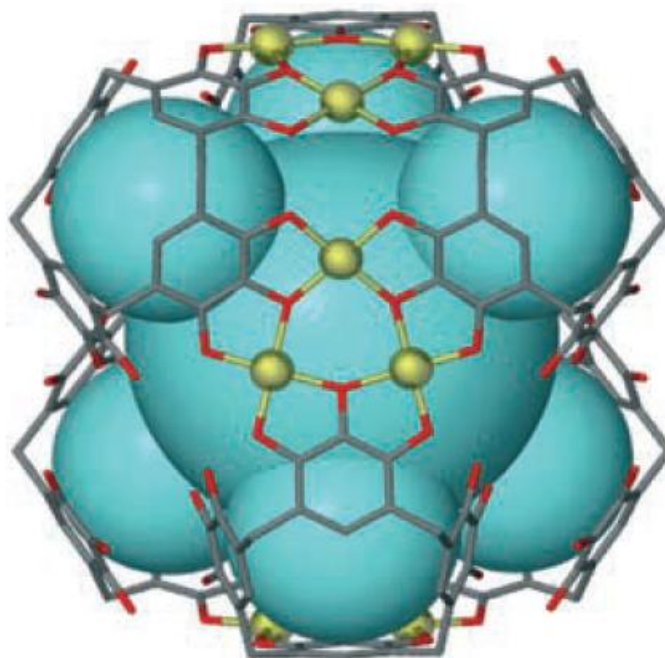
5.2 Metallivälitteiset heksameerikapselit

Ensimmäinen heksameerinen metallo-orgaaninen pyrogallolareenikapseli (Kuva 55) valmistettiin kiteyttämällä C-propan-3-oli-pyrogallolareeni (**3g**) ja $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ asetoni/vesi -seoksessa.⁸ Muodostuneen kapselin rakenteessa 24 Cu^{2+} -ionia korvaa 48 protonia. Rakenteen perusyksikössä on tasomainen Cu_3O_3 alayksikkö, joita on kahdeksan kappaletta. Kapselissa on 96 Cu-O -koordinaatiosidosta ja 24 pyrogallolareenien välistä vetysidosta ja vieraana vettä ja asetonia eri suhteissa. Massaspektrometrian perusteella $24[\text{H}_2\text{O}]^-$ -yksikkö voi olla kapselin vieraana, mikä mahdollistaisi solvatoituneen elektronin kapseloinnin. Pyrogallolareenin alakehän hydroksyyliisubstituentit koordinoituvat läheisten kapseleiden kupareihin. Täten tämä kapseli on myös esimerkki toisiinsa kytkeytyneistä kapseleista.



Kuva 55. Kuparien saumoittama $[(\text{CH}_3\text{COCH}_3)_{11}@\text{Cu}_{24}\cdot\mathbf{3g}_6\cdot 48(\text{H}_2\text{O})]$ kapseli ja kapselien kytkeytyminen toisiinsa. Reprinted with permission from ref. 8 © 2005 National Academy of Sciences.

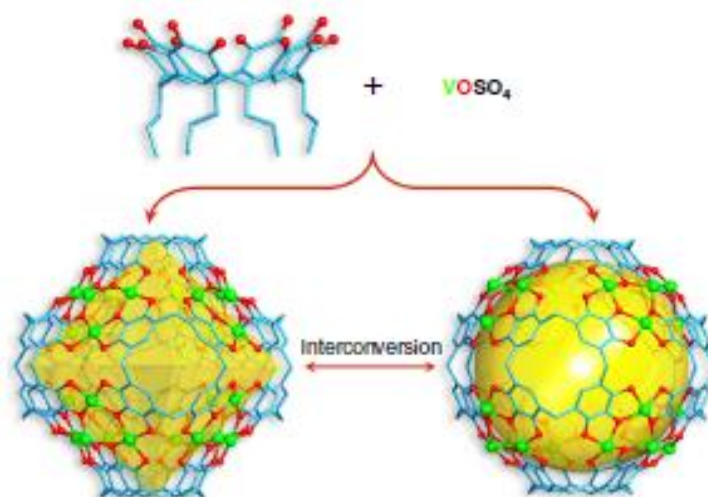
C-propyylipyrogallolareenin **3c** käsitteleminen nelinkertaisella moolimäärällä $\text{GaNO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$:a vesi/asetoni-liuoksessa johtaa heksameeristen kapselien kiteytymiseen liuottimen haihtuessa.⁹⁴ Lopullisessa rakenteessa on 12 Ga^{3+} -kationia, jotka muodostavat neljä kolmiomaista rakenneyksikköä, joihin ulkokehän vedet koordinoituvat (samankaltaisia kuin Cu-kapselissa edellä). Lisäksi kapselissa on 20 rakenteellista vetysidosta. Vieraana on kahdeksan asetoni- ja 18 vesimolekyyliä, joista 12 on koordinoituneina galliumeihin. Kapselien sisäisistä vesimolekyyleistä kymmenen on asettunut kahdeksi pseudolineaariseksi ketjuksi.



Kuva 56. $[(\text{Asetoni})_8(\text{H}_2\text{O})_6@ \text{Ga}_{12} \cdot 3\mathbf{c}_6 \cdot (\text{H}_2\text{O})_{24}]$ on tyypillinen metallikationinen saumoittama heksameerikapseli, jossa etualalla heksameerisille kapselille tyypillinen kolmen metallikationin rakenneyksikkö. Reprinted with permission from ref. 94 © 2005 Wiley-VCH Verlag.

Kuva 56 kapselin liuottaminen metanoli/asetoni -seokseen ja käsitteleminen kuparinitraattihydraatilla johti 16 galliumin korvautumiseen kupareilla.⁹⁵ Saman kapselin käsittely sinkkinitraattiheksahydraatin etanoliliuoksella, johti puolestaan kymmenen galliumin korvautumiseen sinkillä.⁹⁶ Näiden gallium/sinkki -hybridikapselien sinkit ovat korvattavissa kuparilla samoissa olosuhteissa. Sinkkien lisäksi yksi gallium korvautuu kuparilla, jolloin lopullisen kapselin metallivyyössä oli 13 galliumia ja 11 kuparia. Muutoin kapselin rakenne säilyy samana.

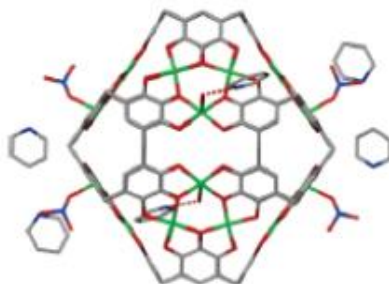
C-propyylipyrogallolareenin (**3c**) ja VOSO_4 :n välinen reaktio asetoni/vesi -seoksessa muodostaa heksameerikapseleita kolmen päivän reaktioajan jälkeen (Kuva 57).⁹⁷ Yhtensä 24 vanadiumatomia sitoo pyrogallolareenit yhteen kuten aikaisemmin kuvattujen kupari- ja galliumpohjaisien kapseleiden tapauksessa. Jokainen vanadiumkationi koordinoituu neljään pyrogallolareenin happeen ja yhteen kapselin ulkopuoliseen happeen sekä yhteen vieraana toimivaan liuotinmolekyyliin. Tällöin vanadiumit omaksuvat oktaedrisen konformaation. Vesi on poistettavissa DMF/metanoliseoksella, jolloin vanadiumin koordinaatiogeometriaksi vaihtuu viisikoordinoitunut tasopyramidi. Samalla kapseli ottaa pallomaisen rakenteen. Pallomainen kapseli on syntetisoitavissa käytettäessä liuottimena DMF/dikloorimetyyli-seosta ja muutettavissa oktaedriksi uudelleenkiteytettäessä DMF/asetonitriili/vesi/trietyyliamiini seoksesta. Vanadiumin oktaedrisen koordinaatiogeometria johtaa korkeampaan antiferromagneettiseen vaihtoon.



Kuva 57. $[\text{V}_{24}\text{O}_{24}(\text{H}_2\text{O})_{24}(\mathbf{3c})_6 \cdot (\text{liuotin})_x]$ -kapselin interkonversio. Reprinted with permission from ref. 97 © 2018 Springer-Verlag.

C-propyylipyrogallolareeni (**3c**) muodostaa magnesiumnitraattiheksahydraatin kanssa heksameerikapseleita solvotermisellä menetelmällä asetonitriili/DMF-liuoksessa imidatsolin läsnäollessa.⁸⁰ 24 magnesiumkationin ja kuuden pyrogallolareenin muodostama kapseli on samankaltainen kuin edellä kuvatut Cu-, Ni- tai Co-pohjaiset rakenteet (Kuva 58). Onkalon koko on 1400 \AA^3 ja vieraana on 24 vesimolekyyliä. Lisäksi kapselin magnesiumien aksiaalisiin asemiin on koordinoitunut 20 vesi- ja neljä DMF-molekyyliä. Kahdeksan jokaisen pyrogallolareenin hydroksyyli ryhmästä on deprotonoitunut magnesiumkationien varauksien tasapainottamiseksi. Synteesi voidaan suorittaa myös asetonitriilissä käyttämällä pyridiiniä

imidatsolin asemassa. Tällöin muodostuvassa kapselissa vesi on koordinoituneena jokaiseen magnesiumin aksiaaliseen asemaan. Lisäksi kaksi pyridiiniä on vetysitoutunut kapselin aksiaalisiin vesiin.



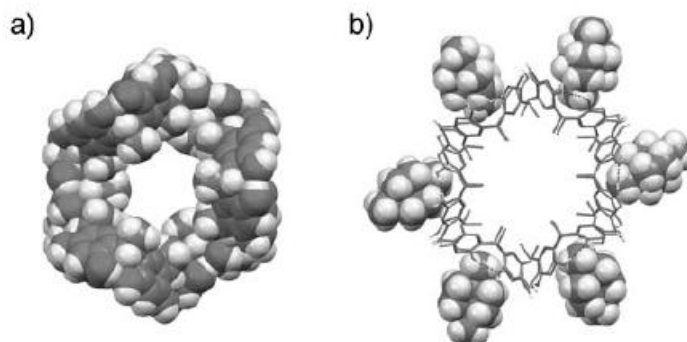
Kuva 58. Anioninen $[[\text{Hpy}]_4^+ @ [\text{Mg}_{24} \cdot (\mathbf{3c})_6 \cdot (\text{NO}_3)_4 \cdot 2\text{py} \cdot 44(\text{H}_2\text{O})]^{4-}$. Pyrogallolareenien sivuketjut, vieraat, koordinoivat vedet ja vetyatomit on jätetty pois selvyiden vuoksi.

Reprinted with permission from 80. Copyright 2017 American Chemical Society.

6 Nanoputket

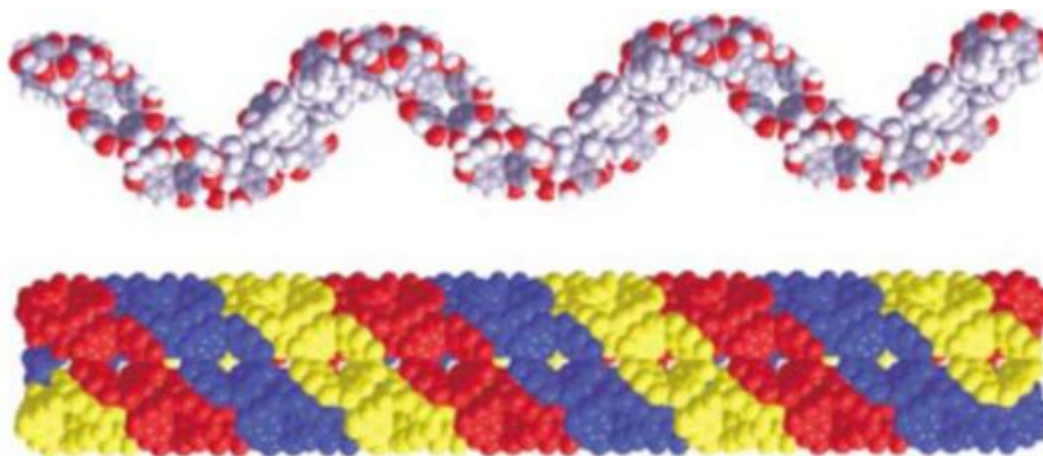
Hiilinanoputkiin verrattuna puhtaasti orgaanisten putkirakenteiden määrä on rajallinen ja useimmat raportoidut rakenteet koostuvat peptidien,⁹⁸ ureoiden⁹⁹ tai hiilihydraattien¹⁰⁰ syklisistä oligomeerisistä. Resorsinareenipohjaiset putkimaiset rakenteet ovat kapseluihin verrattuna harvinaisia, mutta muutama putkirakenne on raportoitu.

C-metyyliresorsinareenin (**2d**) on dokumentoitu muodostavan nanoputkirakenteita 1,4-dimetyyli-1,4-diazoniabisyklo[2.2.2]oktaanin (**16a**) kanssa (Kuva 59).^{101,102} Muodostuva nanoputki on orgaaniseksi supramolekulaariseksi rakenteeksi poikkeuksellisen stabiili, sillä putken sisällä oleva alkoholi voidaan poistaa korkeassa lämpötilassa ja putken rakenne säilyy. Haihdutettu liuotin voidaan tällöin korvata toisella ja vähemmän poolisella liuottimella.



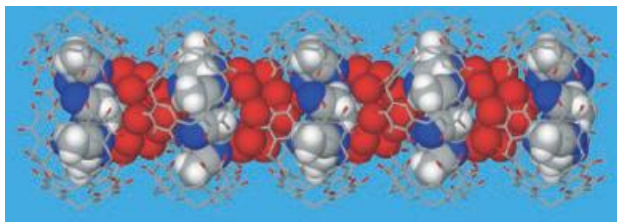
Kuva 59. C-metyyliresorsinareenien **2d** muodostama rengas a) tilantäyttömalli ja b) tikkumalli ja **16a**:n tilantäyttömalli. Resorsinareenin vedyt, vasta-anionit ja liuottimet on jätetty pois selvyiden vuoksi. Reprinted with permission from ref. 102 © 2006 Wiley-VCH Verlag.

Putki muistuttaa kolmesta säikeestä punoutunutta köyttä (Kuva 60), ja liuottimena käytetty alkoholi (*n*-propanoli, 2-propanoli tai *n*-butanoli) toimii templaattina putken muodostumiselle.¹⁰¹



Kuva 60. C-metyyliresorsinareenien (**2d**) punoutuminen putkeksi. Reprinted with permission from ref. 101 © 2004 Wiley-VCH Verlag.

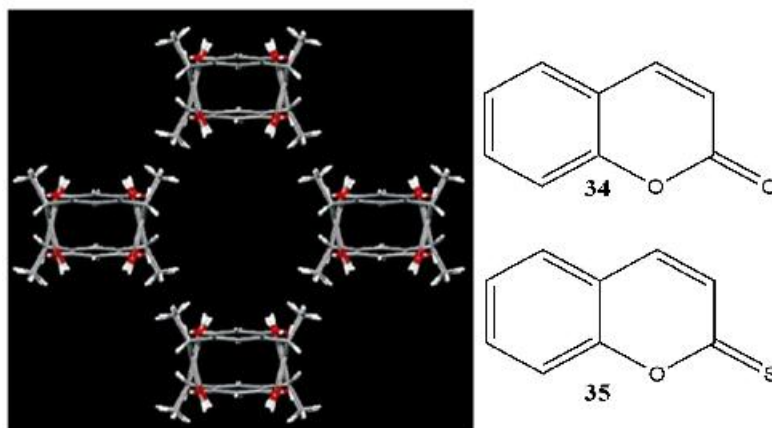
Atwood *et al.*¹⁰³ raportoivat vesi/asetonitriili -seoksesta kiteytetystä neljä C-heksyyliresorsinareeniyksikköä (**2g**) käsittävästä supramolekulaarisesta levystä, joka pinoutuu vetysitoutumisen seurauksena nanoputkeksi pyreenin läsnä ollessa (Kuva 61). Putken kuori suojaa sisällä vuorottelevia asetonitriilin ja veden mikroympäristöjä. Tämän perusteella arveltiin, että nanoputket voisivat sulkea sisäänsä useanlaisia vieraita samaan aikaan.



Kuva 61. Veden ja asetonitrilin mikroympäristöjen vuorottelu C-heksyyliresorsinareenin nanoputken sisällä. Reprinted with permission from ref. 103 © 2006 Wiley-VCH Verlag.

Putken ulkopinta on hydrofobinen, ja resorsinareeniyksikön sivuketjut vuorovaikuttavat toisten sivuketjujen ja pyreenien kanssa.¹⁰³ Kelaatio pyreenin kanssa viittaa, että sopivan surfaktantin löytyessä putki kyettäisiin eristämään nestefaasista.

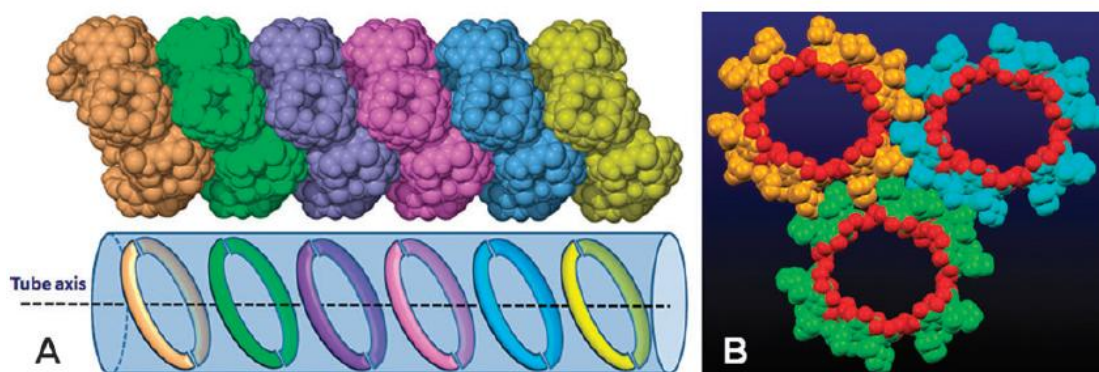
C-metyyliresorsinareenin (**2d**) on havaittu muodostavan putkimaisia rakenteita kumariinin ja tiokumariinin kanssa kiteytettäessä asetonista.¹⁰⁴ Kumariinia käytettäessä asetonit asettuu kumariinimolekyylien väliin, mutta tiokumariinin tapauksessa asetonit on epäjärjestäytynyt. C-metyyliresorsinareenit järjestäytyvät neljästä resorsinareenista koostuvaksi makrosykliseksi levyksi, yllä kuvatun C-heksyyliresorsinareeni pohjaisen putken tapaan. Merkille pantavaa on, että resorsinareeni on vene-konformaatioissa stabiilimman kruunukonformaation sijaan.



Kuva 62. C-metyyliresorsinareenien (**2d**) kruunukonformeerien muodostama makrosyklinen levy. Vieraat ja liottimet on jätetty pois selvyiden vuoksi. Kumariini (**34**) ja tiokumariini (**35**). Reprinted with permission from ref. 104 © 2008 Springer-Verlag.

C-3-pentyylipyrogallolareeni (**3o**) muodostaa heksameerisiä renkaita kiteytettäessä etyyliasetaatti/etanoli-seoksesta. Renkaat järjestäytyvät vetysitoutumisen kautta nanoputkiksi

(Kuva 63), jotka lukkiutuvat toisiinsa hammasratasten tavoin pyrogallolareenien 3-pentyylisivuketjujen vuorovaikutusten seurauksena.



Kuva 63. A) C-3-pentyylipyrogallolareenin nanoputken tilantäyttö ja skemaattinen esitys, pentyylisivuketjut jätetty pois selvyyden vuoksi. B) Nanoputkien kytkeytyminen toisiinsa.¹⁰⁵

Reproduced from ref. XX with permission from The Royal Society of Chemistry.

Nanoputken muodostuminen riippuu sivuketjun pituudesta.¹⁰⁵ Muilla sivuketjuilla (2-propyyli, 4-heptyyli, 5-nonyyli tai *n*-heksyyli) varustettu pyrogallolareeni muodostaa kiteytyessään samoissa olosuhteissa kahtaiskalvon.

7 Yhteenveto

Resorsinareenit ovat käytännöllisiä rakennuspalikoita molekylaarisia kapsleita varten. Niiden synteessin suoraviivaisuus sekä osien ei-kovalenttinen sitoutuminen sopii biologisten systeemien jäljittelyyn. Pyrogallolareenit ovat resorsinareeneihin verrattuna harvinaisempi ja vähemmän tutkittu molekuläärinen isäntä. Pyrogallolareenien etuna resorsinareeneihin verrattuna on niiden kyky muodostaa metalli-ionien saumoittamia kapsleita.

Suurena haasteena on kapselien stoikiometrian sekä vieraan valinnan selektiivisyys, sillä vieraan hallittu kapseloituminen ja vapauttaminen ovat edellytyksenä käytännön sovelluksille. Mahdollisten vierasmolekyylien laaja kirjo mahdollistaa sovellukset lääkeaineiden kuljetuksesta reaktion katalyysiin sekä molekyylin eristämiseen liuoksesta. Resorsin- tai pyrogallolareenin alakehää muokkaamalla voidaan säätää kapselien pakkautumista, ja mikä tärkeämpää, liukoisuutta eri liuottimiin.

Vetysitoutuminen on yleisin kapseloitumiseen käytetty vuorovaikutus. Sen tärkeimpänä etuna on sitoutumisen helppo hallinta liuotinympäristöä muuttamalla. Metalliatomien saumoittamat, varsinkin useamman kuin yhden metallin, molekylaariset kapselit ovat suhteellisen uusia rakenteita vetysitoutuneisiin verrattuna. Metallikoordinaation etuna vetysitoutumiseen on muodostuvan kapselin korkeampi stabiilisuus, mutta tämä voi kääntyä itseään vastaan, mikäli kapselia ei saada hajotettua halutusti.

Kapselin muodostuminen riippuu isännän ja vieraan tyypistä sekä mahdollisesta liuotin ympäristöstä. Näiden tekijöiden yhteisvaikutuksen johdosta kapselien muodostumista ei voi aina ennustaa suoraan osien rakenteiden perusteella. Täten kapselien valmistaminen on usein yrityksen ja erehdyksen tulos. Kapselin onkalon pallomainen muoto ja rajallinen tilavuus asettavat rajoituksia vieraan muodolle ja koolle. Näistä syistä käytännön sovellusten määrä on tätä kirjoitettaessa rajallinen, mutta niiden voidaan olettaa kasvavan.

Experimental section:
synthesis of phenylalanine-based low molecular weight gelators

1 Introduction to the work

Gels are soft, solid-like materials, which comprise of a solid phase (gelator/ building block) and a liquid phase (solvent).¹⁰⁶ Gels consists of typically 99 % of solvent by weight, but no gravitational free flow is observed (self-supporting materials). They are distinguished in four main categories, based on the nature of their fibrous matrix: 1) ordered lamellar structures, 2) disordered covalent structures, 3) polymer networks, and 4) particulate disordered structures. The latter consists of precipitates of a reticular network of fibres or anisotropic particles. The small molecules that self-assemble into fibres are named low molecular weight gelators, LMWGs. Gels are also distinguished into hydro- and organogels, based on the used solvent. In hydrogels, the building blocks contain mainly hydrophilic groups in contrast to organogels, where hydrophobicity is responsible for triggering gelation. Further to this, gelation can be induced due to covalent interactions (chemical gels) or due to non-covalent interactions (supramolecular gels/physical gels). Gels have been extensively used in applications in areas such as food and cosmetics, medicine (controlled release and delivery of drugs) and electronics.¹⁰⁷

Graphene, an allotropic form of carbon, is a two dimensional nanomaterial which consists of sp^2 hybridized carbon atoms, bonded in a honeycomb lattice.¹⁰⁸ Graphene oxide (GO) derives from oxidation of graphene^{109,110} and consists of a carbon monolayer lattice bearing functional groups such as hydroxyl, epoxy and carbonyl. Interestingly, graphene and its derivatives show antibacterial activity.^{111,112}

Fmoc protected amino acids are commercially available and their gelation ability has been extensively studied.¹¹³ One of the most commonly referenced derivative is that of phenylalanine, Fmoc-F (**1**) (Figure 1). Amino acids, the building blocks of proteins, are abundant in living systems and therefore they have been used for the preparation of gels for medicinal applications.

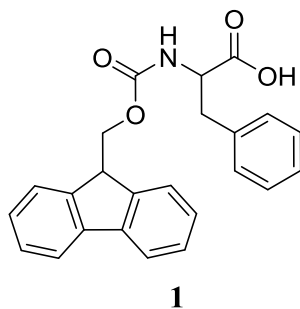
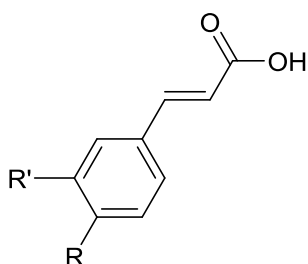


Figure 1 Fmoc-protected phenylalanine, Fmoc-F (**1**)

Cinnamic acid (**2**), *p*-coumaric acid (**3**) and caffeic acid (**4**) (Figure 2) are present in foodstuffs and could be used as precursors for the preparation of potential gelators suitable for biological applications. Further to this, a set of amide derivatives of the aforementioned acids have antibacterial properties.^{114,115,116}



- 2** Cinnamic acid R = R' = H
3 *p*-Coumaric acid R = OH, R' = H
4 Caffeic acid R = R' = OH

Figure 2. Cinnamic acid (**2**), *p*-coumaric acid (**3**) and caffeic acid (**4**)

We intend to synthesize and characterize phenylalanine based hydro- and organogels. This gelation research study is part of a project aiming at the preparation of graphene based microchips for neuroprosthetic applications.

Here, we describe the preparation of dual component gels consisting of Fmoc-F **1** and GO. To the best of our knowledge no such gels have been previously reported. In addition, a set of phenylalanine-based potential gelators, protected by cinnamic acid **2**, *p*-coumaric acid **3** and caffeic acid **4**, is described.

2 Reagents and solvents

All reagents and solvents were purchased from the commercial suppliers. Graphene oxide suspension was dried *in vacuo*. No purification or modification was performed for other reagents and solvents.

Table 1. Reagents

Reagent	Supplier	Purity (if given)
Graphene oxide water dispersion c = 4 mg/ml	Graphenea	-
Cinnamic acid	Fluka	≥ 99 %
Coumaric acid	Tokyo Chemical Industry	≥ 98 %
Caffeic acid	Tokyo Chemical Industry	≥ 98 %
silica gel 60	Merck	-
MgSO ₄ · xH ₂ O	Sigma-Aldrich	99.0 - 101.0 % AC
NaHCO ₃	VWR Chemicals	100 % AC
PBS Phosphate buffer saline	Fisher Chemical	
(S)-Phenylalanine <i>tert</i> -butylester HCl,	Carbosynth	-
TBTU	Merck	≥ 98 %
(N)-(tert-Butoxycarbonyl)-2- phenylalanine	TCI	> 99 %
Silicon dioxide	Sigma-Aldrich	-

Table 2. Solvents

Solvent	Supplier	Purity (if given)
Ethyl acetate	VWR Chemicals	ACS Reag. Ph. Eur.
Hexane	VWR Chemicals	HPLC grade
Dichloromethane	VWR Chemicals	ACS Reag. Ph. Eur.
Toluene	VWR Chemicals	ACS Reag. Ph. Eur.
Methanol	J. T. Baker	HPLC grade
<i>N,N'</i> -dimethylformamide, anhydrous	Acros Organics,	≥ 99.8 %
H ₂ O, deionised	-	-
Dimethylsulfoxide	Merck	≥ 99 %
d ₆ -DMSO	Eurisotop	≥ 99.8 %D

3 Instrumentation

NMR spectra were recorded using Bruker Advance III HD 500 MHz and Bruker Ultrashield 300 MHz NMR spectrometers. IR spectra were measured using Bruker Tensor 27 FT-IR spectrophotometer. Raman measurements were carried out using Thermo Scientific DXR Raman microscope. Optical microscopy images were taken with Olympus BH2-UMA optical microscope. For imaging gels, Bruker AFM-ikon dimension microscope was used. Dr. Hielsher UP 200s Ultraschallprozessor was used to sonicate the gelation suspensions.

4 Gelation experiments

4.1 Minimum gelation concentration

Six Fmoc-F suspensions with concentrations 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 and 6.0 mg/mL, were prepared in PBS buffer solution (pH = 7.4). The suspensions were sonicated for 2 minutes, heated at 80 °C for 30 minutes and left finally to cool at r.t. Next day, gelation was observed by inverting the vials. Self-supporting gels were obtained at concentrations above 2.0 mg/mL.

The phase transition temperature ($T_{\text{gel-sol}}$) of the gels was measured by heating the samples in 10-minute intervals, at a range of temperatures increased by 5 °C. The obtained results are given below (Table 3). Interestingly, all gels were thermally reversible.

Table 3. Phase transition temperature measurements.

c(Fmoc-F) mg/mL	gel	$T_{\text{gel-sol}}$	Thermal reversibility
1.0	no	n. a.	n. a.
2.0	yes	30-35	yes
3.0	yes	45-50	yes
4.0	yes	50-55	yes
5.0	yes	55-60	yes

4.2 Effect of graphene oxide on Fmoc-F gelation

A graphene oxide suspension in water (4 mg/ mL) was dried *in vacuo* and the obtained dried graphene oxide flakes were further suspended in PBS solution to achieve GO suspensions with concentrations of 0.25, 0.5, 0.75, and 1.0 mg/mL. These suspensions were then used to prepare Fmoc-F gels ($c(\text{Fmoc-F}) = 2 \text{ mg/mL}$) using the protocol above. GO did not affect the thermal reversibility of the samples neither the phase transition temperature (Table 4).

Table 4. Dual component hydrogels of Fmoc-F and GO. The concentration of Fmoc-F was kept constant at 2.0 mg/ mL.

c(GO)/ mg/mL	gel	T _{gel-sol}	thermal reversibility
0.25	yes	55-60	yes
0.5	yes	55-60	yes
0.75	yes	55-60	yes
1.0	yes	55-60	yes

4.3 Effect of GO on the minimum gelation concentration of Fmoc-F

In order to determine whether GO has an effect on the minimum gelation concentration of Fmoc-F, several GO suspensions (0.25, 0.5, 0.75 and 1.0 mg/mL) were prepared and mixed with Fmoc-F. Two different concentrations of Fmoc-F were used, the minimum gelation concentration (2 mg/mL) and a lower in which gelation is not achieved (1.0 mg/ mL) (Table 5). From the data it is evident that the presence of GO doesn't have an immediate effect upon gelation. Therefore, further studies need to be conducted as to assess how GO interacts with the Fmoc-F fibrous network.

Table 5. The effect of different GO concentrations on gelation.

C(Fmoc-F), mg/mL	c(GO), mg/ml	self-supporting hydrogel
1.0*	0.25	no
	0.5	no
	0.75	no
	1.0	no
2.0	0.25	yes
	0.5	yes
	0.75	yes
	1.0	Yes

*Aggregates of GO were observed in 1 mg/mL solutions.

4.4 Sterilization

To assess the cytotoxicity of the formed materials for cell culture applications, we planned preliminary bacterial cultivation studies of gram-negative *Escherichia Coli*. To avoid any contamination of the culture, sterilization of the gels prior cultivation is necessary. Since heating is deadly to most bacteria we decided to modify the gelation protocol by increasing both the duration of heating (1 h) and the temperature of the block heater (95 °C). Sterilization was performed on dual component gels of Fmoc-F at its minimum gelation concentration (2 mg/mL) with several GO concentrations (0, 0.25, 0.5, 0.75 and 1.0 mg/mL) (Table 6). No free gravitational flow was observed by inversion of the vials. Interestingly, aggregates of GO were formed within the Fmoc-F gels, separated as two distinguished phases (Figure 3).

Table 6. Sterilization experiment

c(Fmoc-F), mg/mL	c(GO), mg/mL	Gelation outcome
2.0	0.0	self- supporting hydrogels
	0.25	
	0.5	
	0.75	
	1.0	

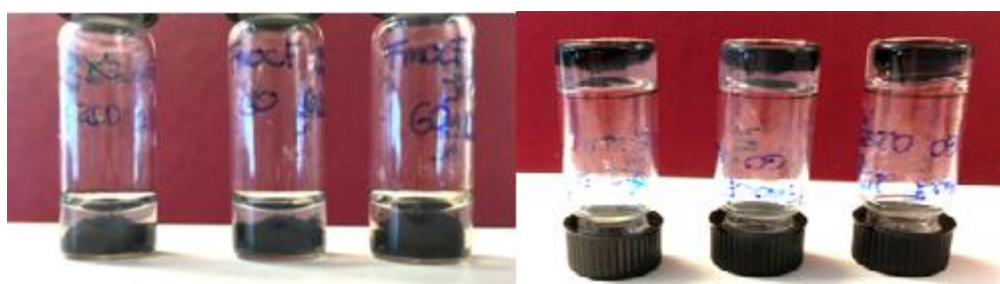


Figure 3. Two distinguished phases within self-supporting gels were observed when the temperature was increased during the heating cycle.

5 Spectroscopic and microscopic studies

All obtained spectra and images were taken using Fmoc-F hydro/xerogel $c(\text{Fmoc-F}) = 6$ mg/mL and Fmoc-F/GO hydro/xerogel $c(\text{Fmoc-F}) = 6$ mg/mL and $c(\text{GO}) = 0.5$ mg/mL.

5.1 IR

Initial measurements with Fmoc-F hydrogel yielded very poor resolution and as such the obtained data from the “wet” gel were not analysed. 128 scans were therefore run to minimize signal-to-noise ratio and increase the resolution of IR spectra of GO, Fmoc-F powder and xerogel samples. Signal overlap in Fmoc-F/GO xerogel complicates the spectral interpretation.

The IR spectrum of Fmoc-F xerogel shows a substantial decrease in the intensities of all peaks compared to that of Fmoc-F powder. A redshift is observed in C=O stretch signal. Some, non-relevant, peaks are completely diminished. Overall, the IR-spectrum of the Fmoc-F powder has higher peak intensities. GO C-O epoxy peak shows a red shift compared to reference suggesting H-bonding with residual water. In addition, the peak is very broad making the interpretation more difficult.

Incorporation of graphene oxide to gel leads to red shift for C=O stretch peak from Fmoc-F, which overlaps with the C=O stretch peak of GO. This indicates that carbonyl groups take part in non-covalent interaction. A red shift is also observed in epoxy C-O stretch. Relevant signals for all substances and references for Fmoc-F¹¹⁴ and GO¹¹⁷ are collected in Table 7.

Table 7. FT-IR signals of the corresponding functional groups

Signal origin	Typical signal/ cm^{-1} 114,117	Fmoc-F powder/ cm^{-1} 1	Fmoc-F xerogel/ cm^{-1} 1	GO/ cm^{-1}	Fmoc-F/GO xerogel/ cm^{-1} 1
O-H stretch	3430	-	-	-	3400
C=O stretch	1728	-	-	1732	1693
Aromatic C=C and O-H bending	1627	-	-	1620	1598
Epoxy C-O stretch	1232	-	-	1284	1236
Alkoxy C-O stretch	1061	-	-	1047	1085
N-H stretch	3313	3315	3330	-	3315
C=O stretch	1720	1720	1691	-	1693
N-H bending	1536	1537	1539	-	1535
C-O C-N stretch	1254	1253	1253	-	1257
C-H out of plane	894	894	933 or 1041 or 1085	881	933 or 869

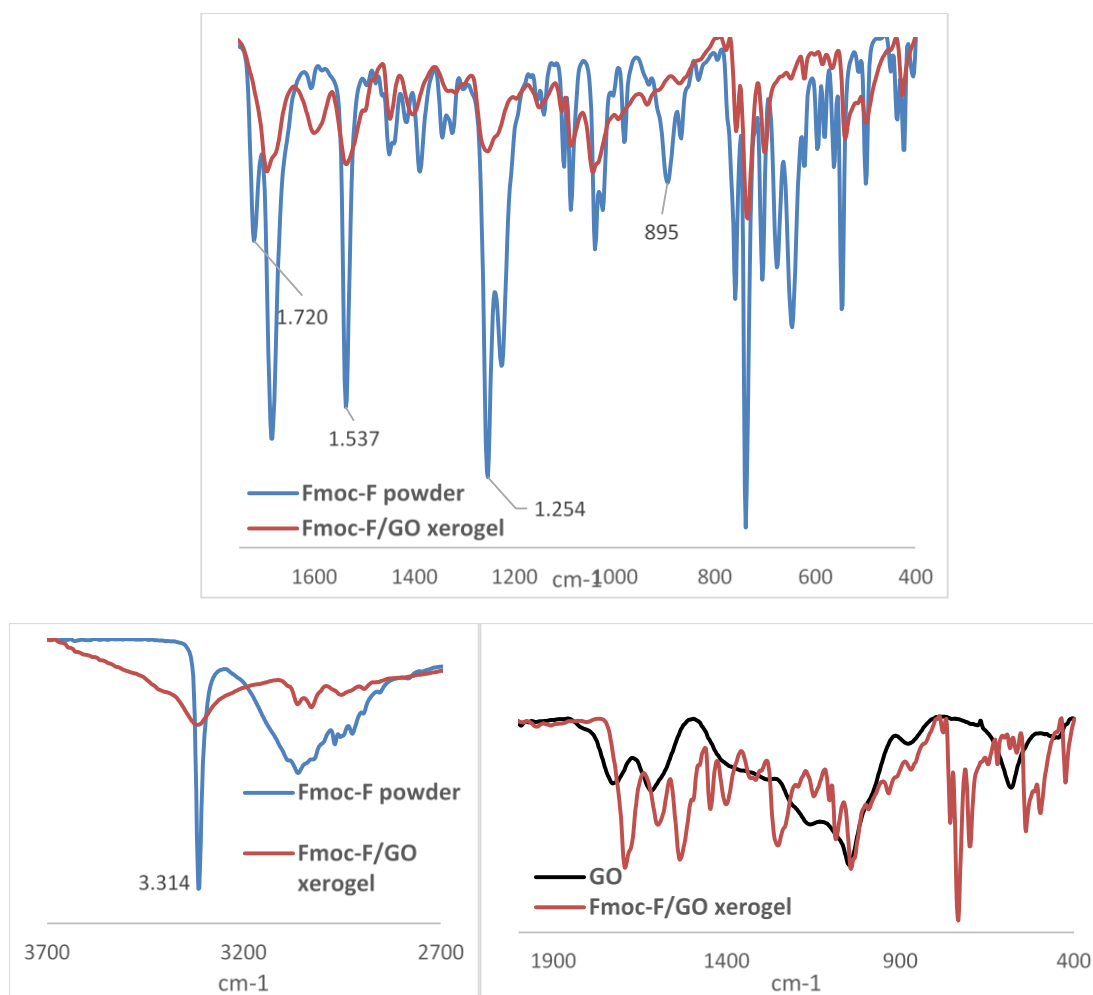


Figure 4. Comparison of obtained IR spectra of Fmoc-F powder and Fmoc-F/GO xerogel

The FTIR spectra of graphene oxide flakes, Fmoc-F powder and that of the dual component xerogel are compared. An N-H stretching vibration peak at 3314 cm^{-1} (amide A band) and 1537 cm^{-1} (amide II band) indicate that the amide-amide H-bonds are intact at the gel state. Lack of the 1720 cm^{-1} carbonyl carbamate group band at the xerogel spectrum suggests that the Fmoc carbonyl group is involved in either H-bond formation or other type of non-covalent interactions. In addition, the 1254 cm^{-1} peak corresponding to the C-O or C-N stretch is decreased at the gel state whereas that at 895 cm^{-1} (C-H out of plane) is diminished.

5.2 Raman

A Raman spectrum was measured for Fmoc-F/GO gel and compared with that of graphene oxide (Virhe. Viitteen lähde ei löytnyt.). Raman spectra of graphene and graphene derivatives have two main areas of interest, namely the G band ($\sim 1350\text{ cm}^{-1}$) and D band ($\sim 1580\text{ cm}^{-1}$).¹¹⁸ The G band is due to C-C stretch of carbon-carbon double bonds whereas the D band corresponds to defects present at the honeycomb lattice due to the change of the hybridization of carbon atoms ($sp^2 \rightarrow sp^3$). The D and G band signals in GO spectrum are observed at 1349 cm^{-1} and 1594 cm^{-1} and for the Fmoc-F/GO gel at 1348 cm^{-1} and 1610 cm^{-1} , respectively. The G band of the Fmoc-F/GO gel is blue shifted compared to native GO. This indicates that the size of the in-plane sp^2 domains decreases in comparison with native graphene oxide. An increased D/G ratio from 1.038 to 1.040 in Fmoc-F/GO gel suggests a decrease of the in-plane sp^2 domains and a rather ordered structure of GO nanosheets within the fibrous network.

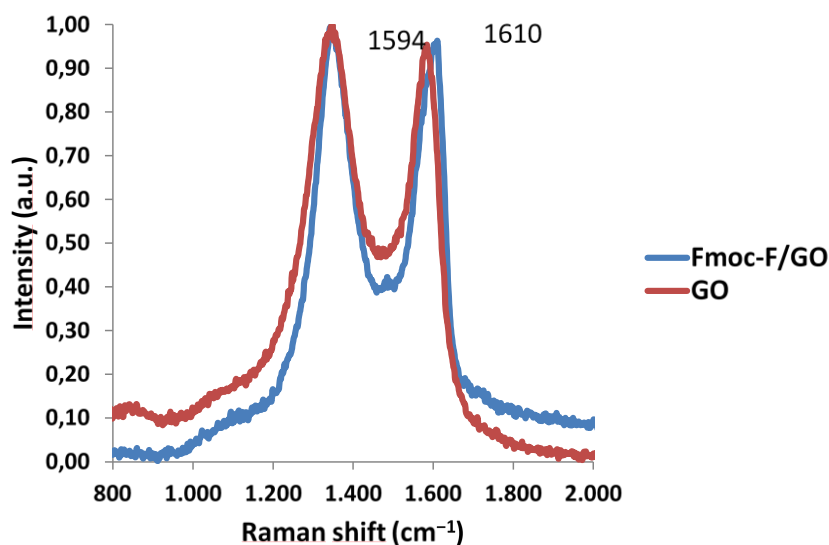


Figure 5. Raman spectra of GO and Fmoc-F/GO gel.

5.3 Atomic force microscopy (AFM)

Fmoc-F and Fmoc-F/GO xerogels on Si/SiO₂ substrates were imaged with AFM. AFM shows no difference in surface topologies of Fmoc-F (Figure 6, top) and Fmoc-F/GO (Figure 6, bottom) xerogels. Also, no fibres were observed on the surface of both samples.

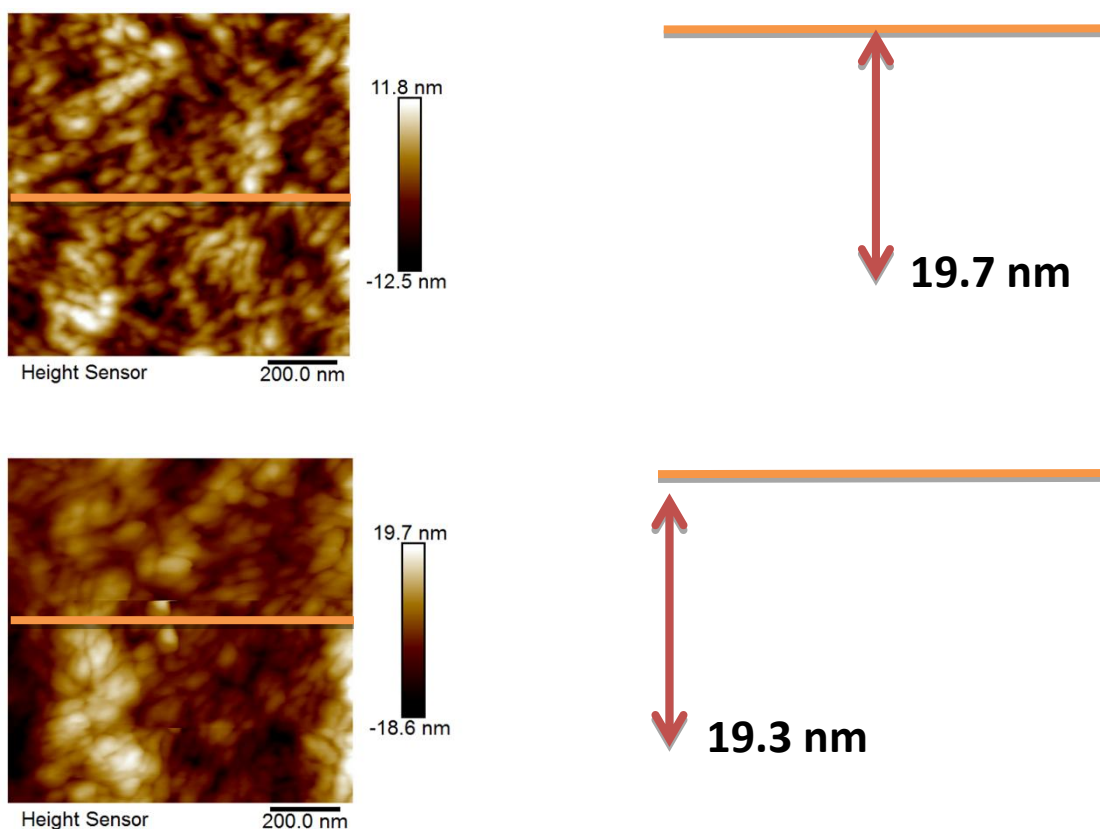


Figure 6. Cross section analyses of Fmoc-F xerogel (top) and Fmoc-F/GO xerogel (bottom)

5.4 Transition electron microscopy (TEM)

Transmission electron microscopy shows the formation of Fmoc-F fibres. Incorporation of graphene oxide results in elongated fibers (Figure 7, top). Agglomeration of Fmoc-F molecules is also observed at the dual component hydrogel (Figure 7, bottom). It is evident that a crystallization process takes place during gelation, which consists of a nucleation-fibre growth mechanism. This is an indication of fibre formation originating from nucleation centres (spherulites). In the case of spherulitic fibre formation, fibres originate from spherulite centres and, as they grow, they penetrate to neighbouring spherulites.

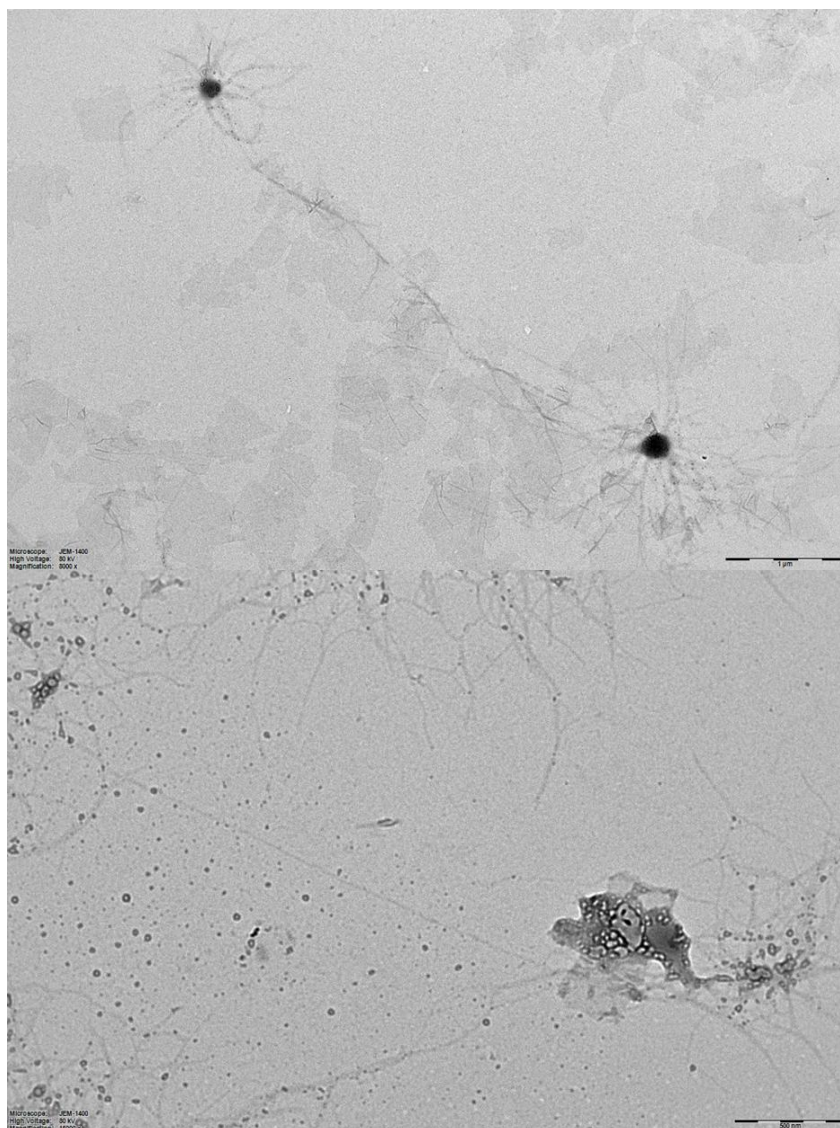


Figure 7. TEM images of Fmoc-F/GO (top) note the spherulites (two black spots), and Fmoc-F/GO (bottom)

TEM imaging also shows the incorporation of graphene oxide into the gel matrix, as evidenced by the obtained IR and Raman data.

5.5 Optical microscopy

Optical microscopy images show the formation of fibres in both Fmoc-F/GO gel (Figure 8 top) and dual component gels with GO (Figure 8 bottom). Interestingly coiled coil entanglement of the fibres is visible.

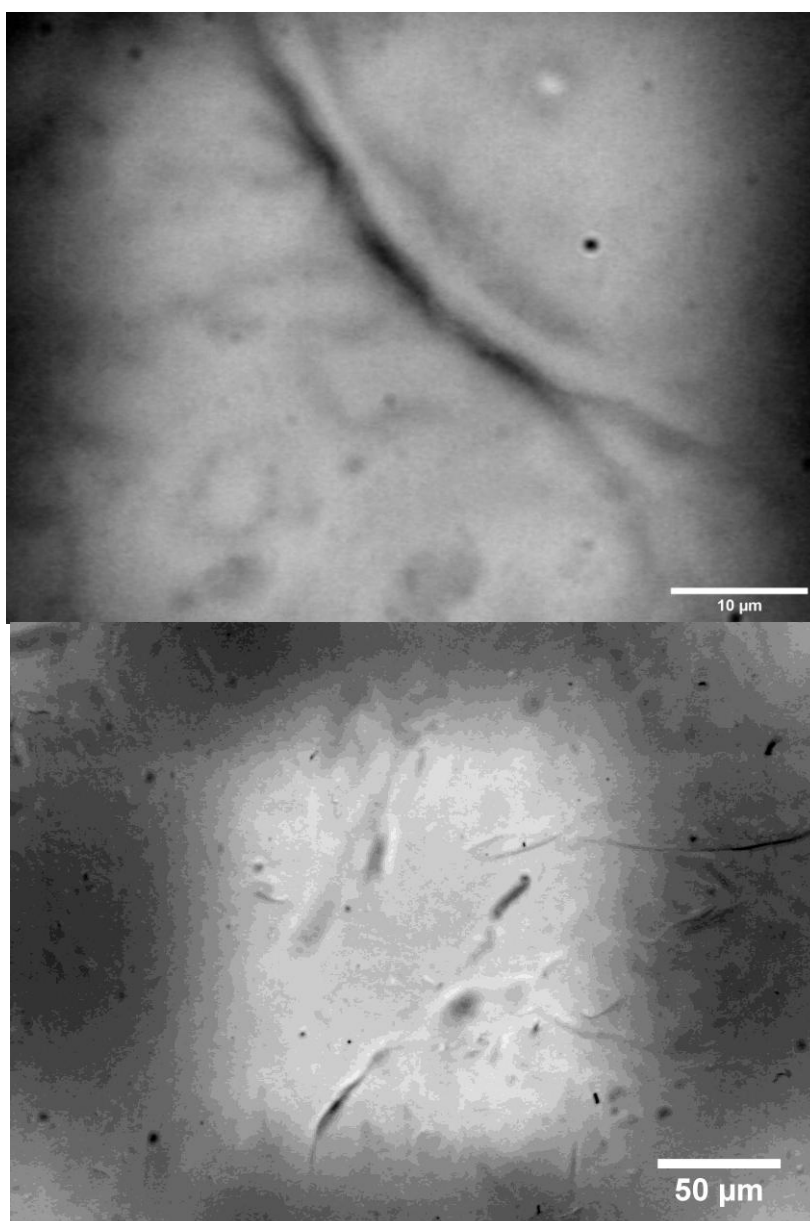


Figure 8. Optical images of Fmoc-F/GO gel with 50x magnification (top) and Fmoc-F gel with 5x magnification

6 Synthesis of phenylalanine-based gelators

6.1 Introduction

Amide bonds can be formed *via* a condensation reaction between amines and carboxylic acids, similar to an esterification reaction between alcohols and carboxylic acids.¹¹⁹ However, amines and carboxylic acids can undergo an acid-base reaction leading to a salt. In such a case, a condensation reaction of the salt is possible at high temperatures (> 160 °C) but the substrates often contain functional groups that are incompatible at high temperatures, rendering this method not applicable. Therefore, activating the carboxylic acid by adding a better leaving group is an alternative approach to successfully form amide bonds.

Carboxylic acids can be converted into acyl halides, acyl azides, anhydrides, or esters, to facilitate the amide formation synthesis.¹¹⁹ Such an approach is, however, challenging due to low yields, racemisation, and difficult purification. The use of coupling agents on the other hand, enables the formation of amide bonds under milder conditions and, without prior modification of the starting materials, reduces this way the number of synthetic steps.

TBTU (Figure 11) is a convenient coupling agent since its side products HOBt and urea are water soluble and can be easily removed by washings. The mechanism of TBTU mediated amide bond formation is given below (Figure 11).

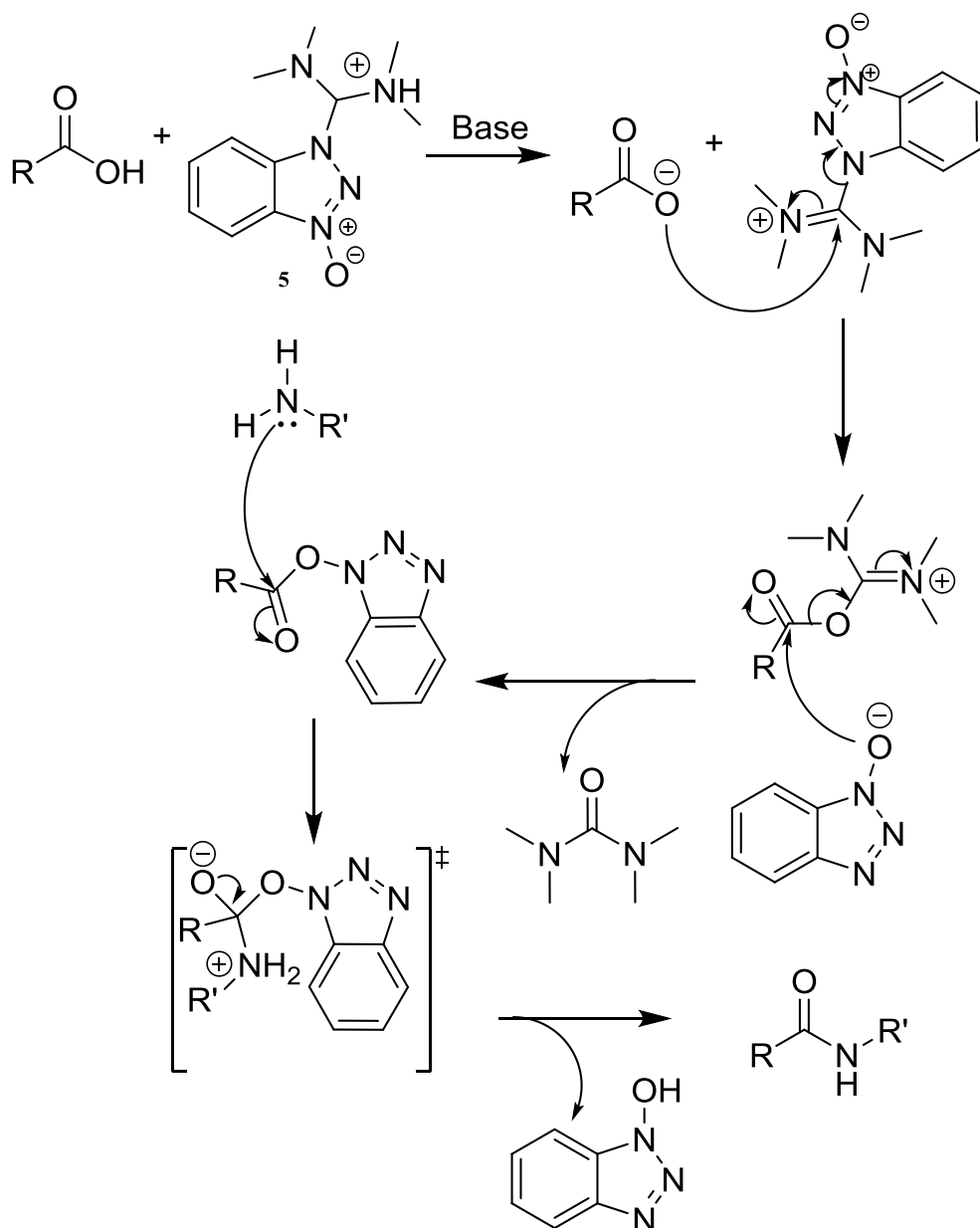


Figure 9. TBTU (**5**) and the reaction mechanism of an amide bond formation using TBTU as a coupling agent.

6.2 General procedure of synthesis

All reactions were undertaken at r.t. under a N_2 atmosphere. Cinnamic acid, or its hydroxyl derivate, (1 eq.), FO*t*Bu (1 eq.), TBTU (1.5 eq.) and $NaHCO_3$ (2.5 eq) were dissolved in anhydrous DMF and the mixture was stirred for 18 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the obtained residue was dissolved in DCM and washed with water. The obtained aqueous phase was back extracted with DCM and the organic phases were washed

with water, HCl (1 M), and NaHCO₃ (sat.). The residue was dried by evaporation of the solvent under vacuum. The residue was finally dissolved in the minimum amount of DCM and the product was obtained by flash column chromatography (FCC). (eluent: hexane: ethylacetate). FCC was monitored with TLC.

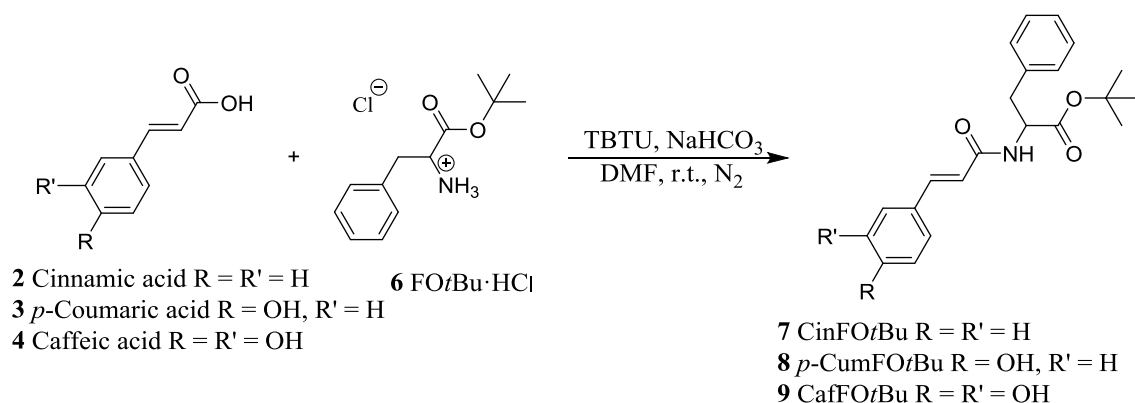


Figure 10. Synthesis of phenylalanine amides of cinnamic, coumaric and caffeic acids.

Reaction of the phenylalanine *tert*-butyl ester with cinnamic acid yielded the desired product clean (for NMR spectra see appendix I, Figure 10 and Figure 11). However, when reacting the amino acid with *p*-coumaric and caffeic acids, the F.C.C. gave two or three fractions for each synthetic scheme. ¹H NMR spectra showed that one of the fractions, obtained from each reaction, was a mixture of the desired product with starting material and solvents, while the rest of the fractions consisted of an impure mixture of the starting materials, the product and possibly intermediate compounds. Only the spectra of both purified CumFO*t*Bu and CafFO*t*Bu are given for reference (appendix I, Figure 13 and Figure 15). The reaction trials with *p*-coumaric acid provided a more pure product compared to that with caffeic acid. It is possible that the hydroxyl groups present in *p*-coumaric acid and caffeic acid can be deprotonated under basic conditions. Indeed, the hydroxyl groups in caffeic acid have been shown to be more acidic than phenyl hydroxyl groups in general.¹¹⁶ Further to this, activated phenylalanine and both products (CumFO*t*Bu and CafFO*t*Bu) have a similar reference front (*R_f*) and thus cannot be efficiently separated with FCC.

The reaction conditions were therefore modified by changing the amount of FO*t*Bu and TBTU to 1.2 eq. as to avoid excess of HOBt formation. In addition, the purification procedure was altered by performing washings using only an increased amount of solvents. ¹H NMR spectra verified the presence of the product and solvents. The obtained amides were thick

syrops and during drying they turned into glassy solids. This indicates that the solvents were entrapped in the syrup, leading possibly to different solvatomorphs. The reaction yields were overall low, and in some cases the product was lost due to extensive washings.

The most of the reported reactions were performed more than once. In contrast to cinnamic acid, these reactions with coumaric and caffeic acid yielded thick yellow syrup that proved challenging to dry from residual solvents.

7 Experimental

The synthesis of CinFO*t*Bu (**7**) was used to test the initial protocol for syntheses of CumFO*t*Bu (**8**) and CafFO*t*Bu (**9**) and as a baseline comparison for the purity of (**8**) and (**9**). The ¹H NMR-spectra of (**8**) and (**9**) showed substantial solvent residue peaks and therefore ¹³C spectra were not recorded. The yields were also not calculated due to the aforementioned solvent residues.

7.1 CinFO*t*Bu (**7**)

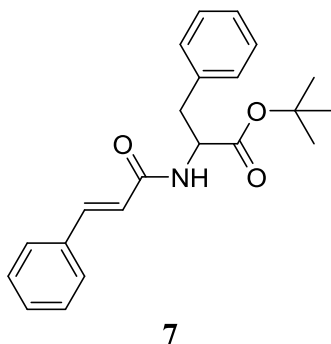


Figure 9. CinFO*t*Bu (**7**)

CinFO*t*Bu (**7**) was synthesized by Dr. Sitsanidis.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, NH), 7.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, Ar), 7.46 – 7.31 (m, 4H, Ar), 7.29 – 7.14 (m, 5H, Ar), 6.69 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H vinyl), 4.49 (dd, *J* = 14.6, 7.9 Hz, 1H, CH), 3.13 – 2.80 (m, 2H, CH₂), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 170.71 (Ar), 164.84 (Ar), 139.31 (vinyl), 137.11 (Ar), 134.74 (Ar), 129.85 – 126.22 (Ar), 121.51 (vinyl), 80.71 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 54.24 (CH), 37.09 (CH_2), 27.53 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

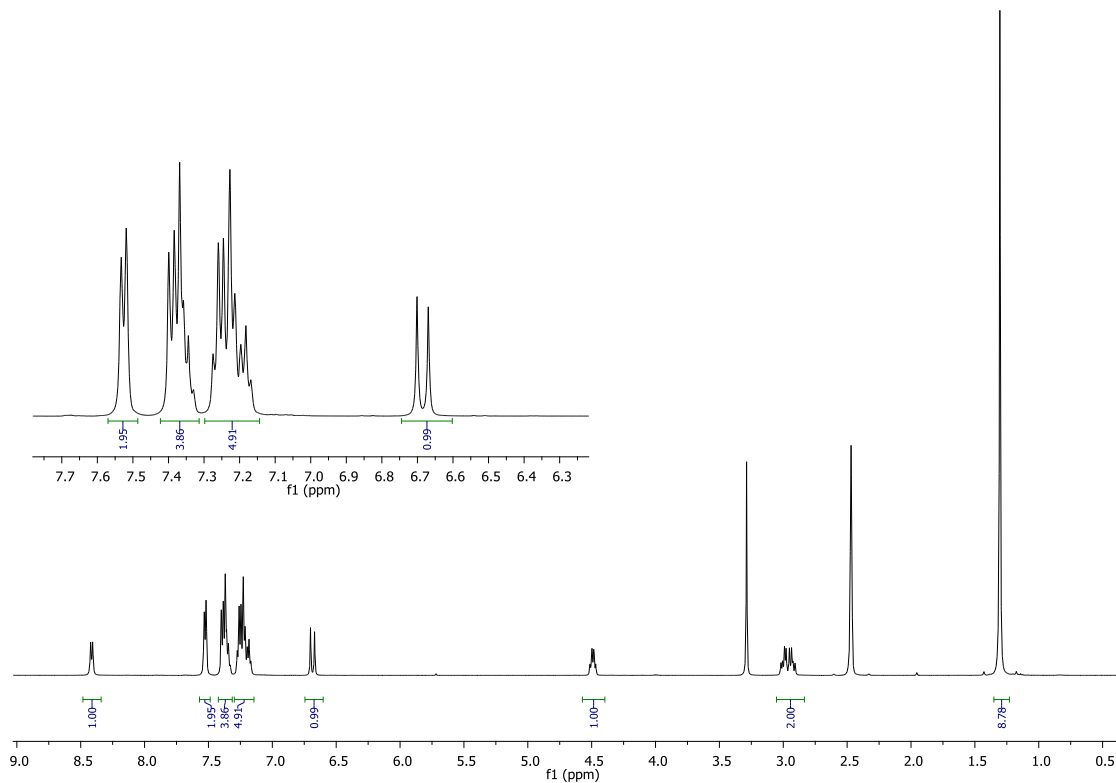


Figure 10. ^1H NMR of CinFOtBu (7)

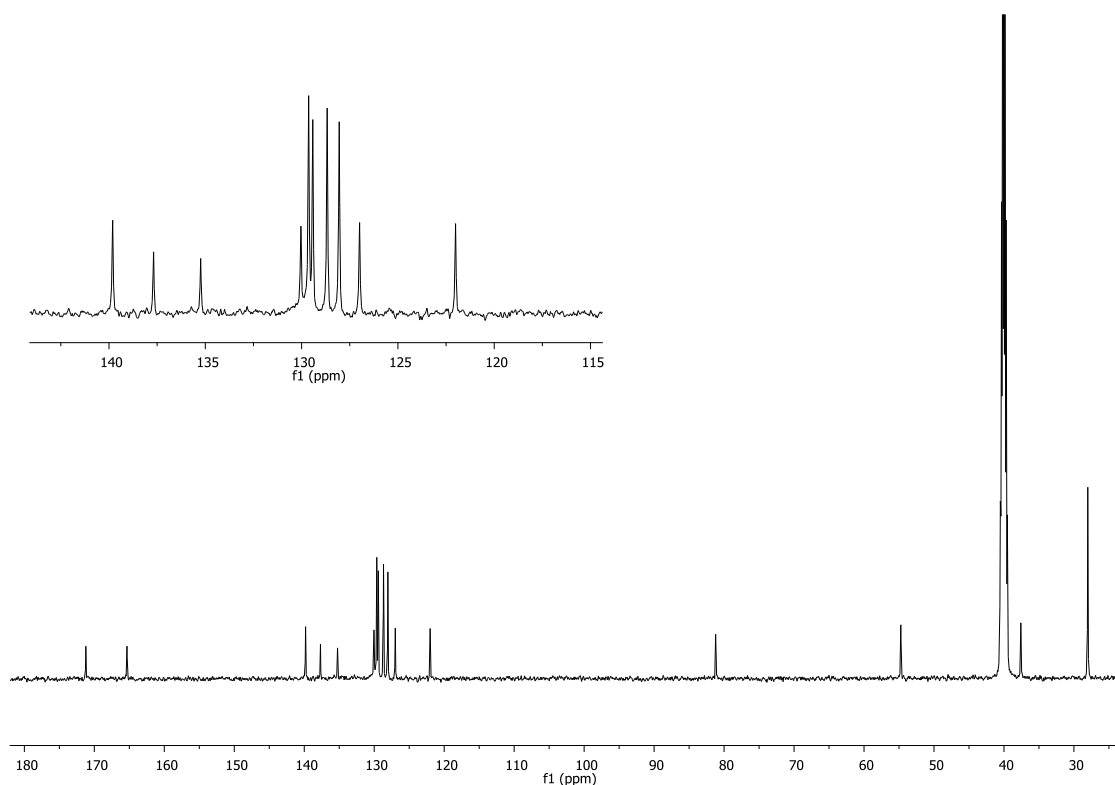


Figure 11. ^{13}C NMR of CinFOtBu (**7**)

7.2 CumFOtBu (**8**)

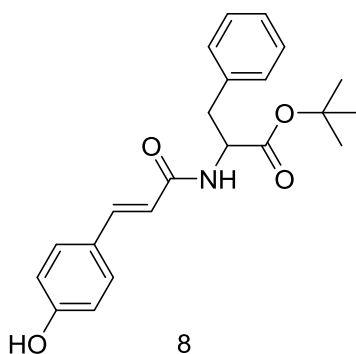


Figure 12. CumFOtBu (**8**)

FOtBu (**6**) (785 mg, 1 eq) and NaHCO_3 (639.6 mg, 2.5 eq) were dissolved in anhydrous DMF at r.t. under a N_2 atmosphere and left to stir for 30 min. TBTU (**5**) (1.46 g, 1.5 eq) and *p*-coumaric acid (**3**) (505 mg, 1 eq.) were then added and the reaction was monitored by TLC (eluent Hex:EtOAc 2:3, Hanessian's stain). The mixture was left to stir overnight at r.t. under inert conditions.

Next day, the solvent was evaporated *in vacuo* and the obtained residue was dissolved in EtOAc (20 ml). The organic phase was washed three times with water (20 ml), and the aqueous phase was back extracted with EtOAc. The solvent was evaporated under reduced pressure and the product was purified by flash column chromatography (eluent: hexane:ethylacetate).

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.81 (s, 1H, OH), 8.26 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, NH), 7.37 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H, Ar), 7.33 – 7.14 (m, 6H, Ar), 6.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar), 6.45 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, Ar), 4.54 – 4.41 (m, 1H, CH), 3.07 – 2.78 (m, 2H, CH₂), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃).

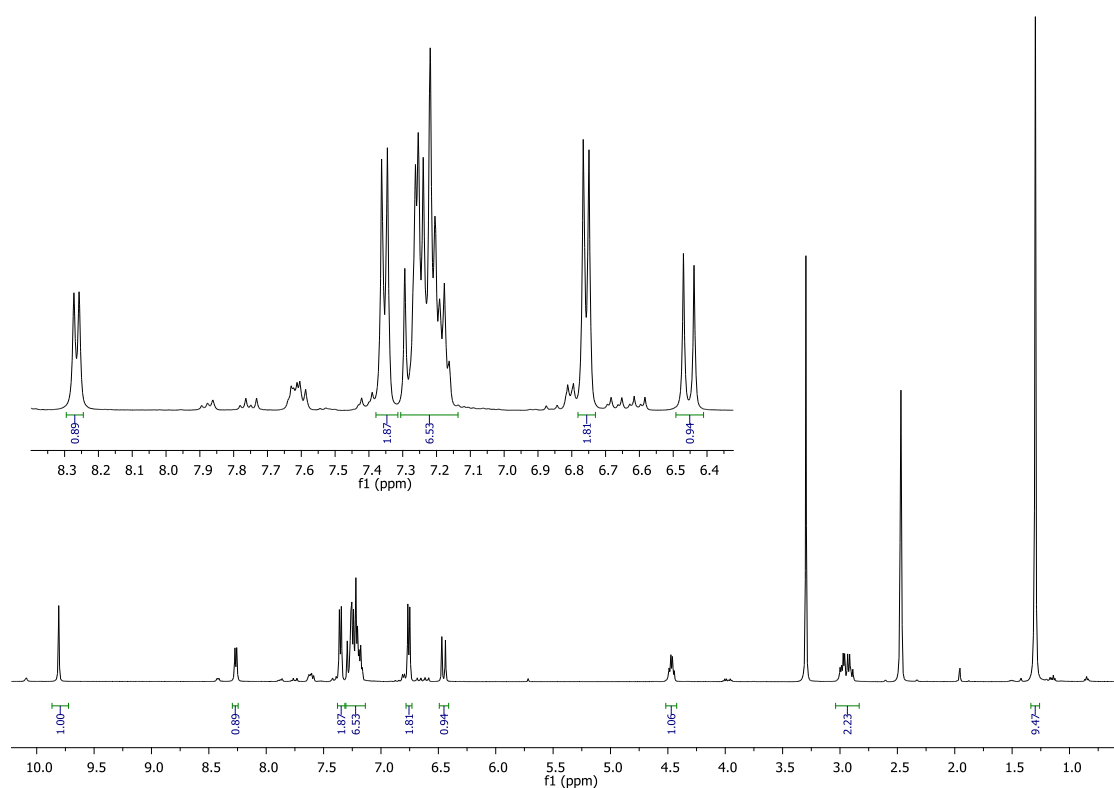


Figure 13. ^1H NMR of CumFOtBu (**8**)

7.3 CaffFOtBu (9)

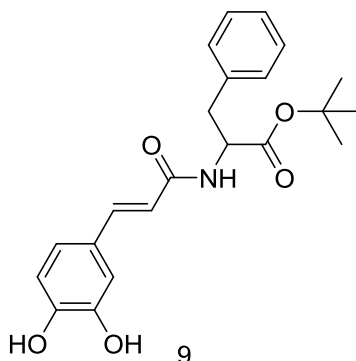


Figure 14. CaffFOtBu (9)

FOtBu (**6**) (715 mg, 1 eq) and NaHCO_3 (589.5 mg, 2.5 eq) were dissolved in anhydrous DMF (15 ml) under N_2 atmosphere and left to stir for 30 min at r.t. TBTU (**5**) (1.34 g, 1.5 eq) and caffeic acid (**4**) (505 mg, 1 eq) were then added and the reaction was left to stir overnight. The reaction was monitored by TLC (eluent Hex:EtOAc 2:3, Hanessian's stain).

Next day, DMF was evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in EtOAc (20 ml). The organic phase was washed thrice with water (20 ml), and the aqueous phases were back extracted with EtOAc. The solvent was finally evaporated under reduced pressure and the product was purified by flash column chromatography (eluent: hexane:ethylacetate).

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.32 (s, 1H, OH), 9.06 (s, 1H, OH), 8.26 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, NH), 7.30 – 7.14 (m, 8H, Ar), 6.91 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, Ar), 6.85 – 6.66 (m, 2H, Ar), 6.38 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, Ar), 4.46 (dd, $J = 14.6, 7.9$ Hz, 1H, CH), 3.03 – 2.84 (m, 2H, CH_2), 1.30 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

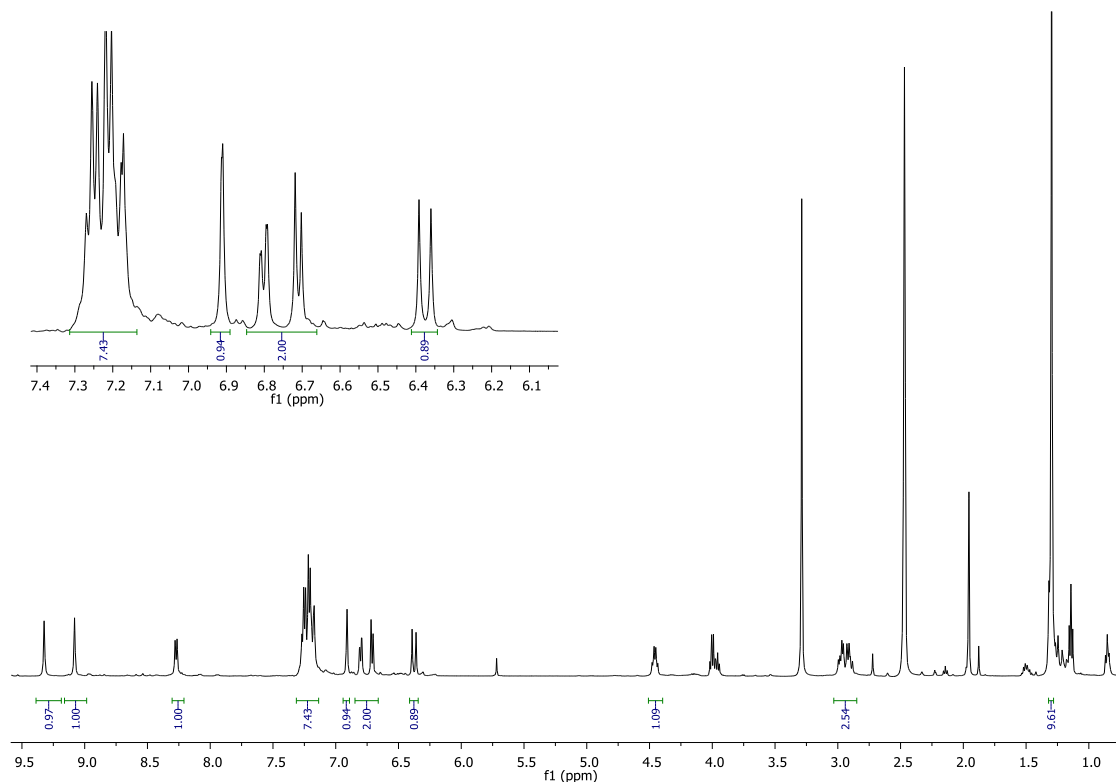


Figure 15. ^1H NMR of CaffO7Bu

7.4 CumFO7Bu (8), revised protocol

FO7Bu (**6**) (943 mg, 1.2 eq) and NaHCO_3 (641mg, 2.5 eq) were dissolved in anhydrous DMF (15 ml) under N_2 atmosphere and left to stir at r.t. for 30 min. TBTU (**5**) (1.18 g, 1.2 eq) and *p*-coumaric acid (**3**) (500 mg, 1 eq) were then added and the reaction mixture was stirred for 18 h. The reaction was monitored by TLC (eluent; EtOAc:MeOH:H₂O 7:2:1, Hanessian's stain).

DMF was evaporated under reduced pressure (co-evaporation with toluene) and the obtained residue was dissolved in DCM (10 ml). The solution was washed repeatedly with water and the aqueous phases were back extracted with DCM. The organic phases were combined and washed initially with water followed by aq HCl (1 M), aq NaHCO_3 (saturated) and finally with water. The solution was dried with MgSO_4 , and the solvent was evaporated *in vacuo*.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.81 (s, 1H, **OH**), 8.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, **NH**), 7.45 – 7.07 (m, 8H, **Ar**), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, **Ar**), 6.48 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, **Ar**), 4.50 (dd, $J = 14.5$, 8.0 Hz, 1H, **CH**), 3.10 – 2.84 (m, 2H, **CH₂**), 1.33 (s, 9H, **C(CH₃)₃**).

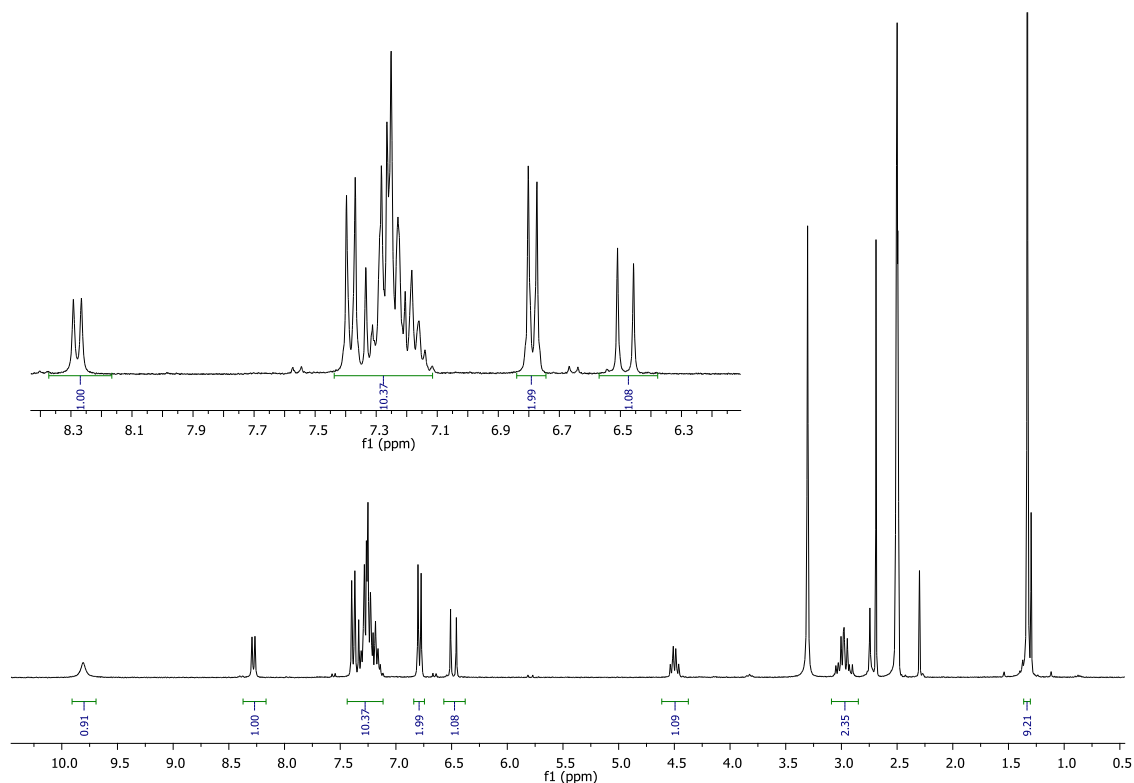


Figure 16. ^1H NMR of CumFOtBu (**8**), revised

7.5 Addressing the NMR

Solvent signals were present in all ^1H NMR spectra. Further to this, signals corresponding to unreacted starting material (FOtBu) were also present, but not for the revised work up which indicates that the unreacted phenylalanine ester was successfully removed by changing the pH value of the obtained residue. Interpretation of the aromatic region in ^1H NMR spectra was particularly challenging since aromatic protons and vinyl protons overlapped. In addition, toluene and DMF signals were also present. Due to the presence of solvents we could not calculate the actual yield of the products. The coupling of cinnamic acid with FOtBu however produced higher yield compared to the caffeic acid coupling which gave the lowest. ^{13}C NMR spectra were recorded only after the residues were checked for purity by ^1H NMR.

8. Conclusions

The minimum gelation concentration of Fmoc-F was identical to the reported one. A protocol for dual component hydrogels (Fmoc-F and GO) was also established. Gelation experiments required 24 h to allow the gelation to recur. All gels, except $c(\text{Fmoc-F}) = 2 \text{ mg/mL}$, had a higher than $37 \text{ }^\circ\text{C}$ phase transition temperature which make them suitable candidates for biological applications. Sterilization of the gels by an increased temperature was unsuccessful. The agglomeration of GO into a distinguished phase within the Fmoc-F hydrogel, showcases the metastable character of the dual component gels.

The purification of CumFO*t*Bu and CaffFO*t*Bu proved to be challenging. Flash column chromatography was not efficient as side products and starting materials signals were present in obtained NMR spectra. Washing with higher volumes of solvents allowed the removal of DMF. The yields were low compared to CinFO*t*Bu. Residual solvents were trapped within the product even after extensive drying, suggesting the formation of solvatomorphs (glassy solids). However, the obtained product should be suitable for further syntheses.

Kirjallisuusluettelo - References

1. Gutsche, C. D., Calixarenes. 4. The Synthesis, Characterization, and Properties of the Calixarenes from p-tert-Butylphenol, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 3782–3792.
2. Böhmer, V., Calixarenes, Macrocycles with (Almost) Unlimited Possibilities, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 713–745.
3. Timmerman, P.; Verboom, W. ja Reinhoudt, D. N., Resorcinarenes, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 2663–2704.
4. Purse, B. W.; Shivanyuk, A. ja Rebek, J., Resorcin[6]arene as a building block for tubular crystalline state architectures, *Chem. Commun.*, **2002**, *2*, 2612–2613.
5. Luostarinen, M.; Åhman, A.; Nissinen, M. ja Rissanen, K., Ethyl pyrogall[6]arene and pyrogall[4]arene: Synthesis, structural analysis and derivatization, *Supramol. Chem.*, **2004**, *16*, 505–512.
6. Beyeh, N. K.; Pan, F. ja Rissanen, K., A Halogen-Bonded Dimeric Resorcinarene Capsule, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 7303–7307.
7. Power, N. P.; Dalgarno, S. J. ja Atwood, J. L., Robust and stable pyrogallol[4]arene molecular capsules facilitated via an octanuclear zinc coordination belt, *New J. Chem.*, **2007**, *31*, 17–20.
8. McKinlay, R. M.; Cave, G. W. V. ja Atwood, J. L., Supramolecular blueprint approach to metal-coordinated capsules, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2005**, *102*, 5944–5948.
9. Mecozzi, S. ja Rebek, J., The 55% solution: A formula for molecular recognition in the liquid state, *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4*, 1016–1022.
10. Scarso, A.; Shivanyuk, A.; Hayashida, O. ja Rebek, J., Asymmetric environments in encapsulation complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 6239–6243.
11. Heinz, T.; Rudkevich, D. M. ja Rebek, J., Molecular recognition within a self-assembled cylindrical host, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 1136–1139.
12. Pluth, M. D.; Fiedler, D.; Mugridge, J. S.; Bergman, R. G. ja Raymond, K. N., Encapsulation and characterization of proton-bound amine homodimers in a water-soluble, self-assembled supramolecular host, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2009**, *106*, 10438–10443.
13. Kang, J.; Santamaria, J.; Hilmersson, G. ja Rebek, J., Self-assembled molecular capsule catalyzes a diels-alder reaction [22], *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 7389–7390.
14. Fiedler, D.; Bergman, R. G. ja Raymond, K. N., Supramolecular catalysis of a unimolecular transformation: Aza-Cope rearrangement within a self-assembled host, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6748–6751.

15. Murase, T.; Horiuchi, S. ja Fujita, M., Naphtalene diels-alder in a self-assembled molecular flask, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 2866–2867.
16. Funck, M.; Guest, D. P. ja Cave, G. W. V., Microwave-assisted synthesis of resorcin[4]arene and pyrogallol[4]arene macrocycles, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 6399–6402.
17. Barrett, A. G. M.; Braddock, D. C.; Henschke, J. P. ja Walker, E. R., Ytterbium (III) tri fl ate-catalysed preparation of calix [4] resorcinarenes : Lewis assisted Brønsted acidity, *J. Chem Soc., Perkin Trans 1*, **1999**, 873–878.
18. Roberts, B. A.; Cave, G. W. V.; Raston, C. L. ja Scott, J. L., Solvent-free synthesis of calix[4]resorcinarenes, *Green Chem.*, **2001**, *3*, 280–284.
19. Antesberger, J.; Cave, G. W. V.; Ferrarelli, M. C.; Heaven, M. W.; Raston, C. L. ja Atwood, J. L., Solvent-free, direct synthesis of supramolecular nano-capsules, *Chem. Commun.*, **2005**, 892–894.
20. McIldowie, M.; Mocerino, M.; Skelton, B. ja White, A., Facile lewis acid catalyzed synthesis of C(4) symmetric resorcinarenes, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3869–71.
21. Botta, B.; Iacomacci, P.; Di Giovanni, C.; Monache, G. D.; Gacs-Baitz, E.; Botta, M.; Tafi, A.; Corelli, F. ja Misiti, D., The Tetramerization of 2,4-Dimethoxycinnamates. A Novel Route to Calixarenes, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 3259–3261.
22. Botta, B.; Di Giovanni, M. C.; Monache, G. I. D.; De Rosa, M. C.; Gacs-Baitz, E.; Botta, M.; Corelli, F.; Tafi, A.; Santini, A.; Benedetti, E.; Pedone, C. ja Misiti, D., A Novel Route to Calix[4]arenes. 2. Solution- and Solid-State Structural Analyses and Molecular Modeling Studies, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 1532–1541.
23. Moran, J. R., Karbach S., Cram, D. J., Cavitans: Synthetic Molecular Vessels, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 5826–5828.
24. Knobler, C. B.; Karbach, S.; Helgeson, R. C.; Kim, H. E.; Ericson, J. L.; Maverick, E. F. ja Cram, D. J., Host-guest complexation. 46. Cavitands as open molecular vessels form solvates, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2229–2237.
25. Leigh, D. A.; Linnane, P.; Pritcharda, R. G.; Jacksonb, G.; I, P. O. B.; Hill, M. ja Ox, U. K., Unusual Host-Guest n-Arene--H Bonding in, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, *4*, 389–390.
26. Manabe, O.; Asakura, K.; Nishi, T. ja Shinkai, S., Diazo-Coupling with a Resorcinol-Based Cyclophane. A New Water-Soluble Host with a Deep Cleft, *Chem. Lett.*, **1990**, *19*, 1219–1222.
27. Matsushita, Y. ja Matsui, T., Synthesis of aminomethylated calix[4]resorcinarenes,

- Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7433–7436.
28. Shivanyuk, A.; Paulus, E. F.; Böhmer, V. ja Vogt, W., Selective Derivatizations of Resorcarenes. 4. General Methods for the Synthesis of C_{2v}-Symmetrical Derivatives, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6448–6449.
 29. Gibb, B. C.; Chapman, R. G.; Sherman, J. C. ja Ch, D. J. J. A., Synthesis of Hydroxyl-Footed Cavitands, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 1505–1509.
 30. Maerz, A. K.; Thomas, H. M.; Power, N. P.; Deakyne, C. A. ja Atwood, J. L., Dimeric nanocapsule induces conformational change, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 1235–1237.
 31. Schnatwinkel, B.; Stoll, I.; Mix, A.; Rekharsky, M. V.; Borovkov, V. V.; Inoue, Y. ja Mattay, J., Monomeric, dimeric and hexameric resorcin[4]arene assemblies with alcohols in apolar solvents, *Chem. Commun.*, **2008**, 3873–3875.
 32. Alshahateet, S. F.; Kooli, F.; Messali, M.; Judeh, Z. M. A. ja El Douhaibi, A. S., Synthesis and supramolecularity of C-phenylcalix[4] pyrogallolarenes: Temperature effect on the formation of different isomers, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **2007**, *474*, 89–110.
 33. Ma, B. Q. ja Coppens, P., A novel scoop-shaped conformation of C-methylcalix[4]resorcinarene in a bilayer structure, *Chem. Commun.*, **2002**, *2*, 424–425.
 34. Thomas, H. M.; Kumari, H.; Maddalena, J.; Mayhan, C. M.; Ellis, L. T.; Adams, J. E. ja Deakyne, C. A., Conformational preference and dynamics of pyrogallol[4]arene: stability, interconversion, and solvent influence, *Supramol. Chem.*, **2018**, *30*, 520–532.
 35. Hof, F.; Craig, S. L.; Nuckolls, C. ja Rebek, J. J., Molecular encapsulation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1488–1508.
 36. Conn, M. M. ja Rebek, J., Self-assembling capsules, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 1647–1668.
 37. Pan, F.; Beyeh, N. K. ja Rissanen, K., Dimeric resorcinarene salt capsules with very tight encapsulation of anions and guest molecules, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 57912–57916.
 38. Baytekin, B.; Baytekin, H. T. ja Schalley, C. A., Mass spectrometric studies of non-covalent compounds: why supramolecular chemistry in the gas phase?, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 2825.
 39. Beyeh, N. K.; Kogej, M.; Åhman, A.; Rissanen, K. ja Schalley, C. A., Flying capsules: Mass spectrometric detection of pyrogallarene and resorcinarene hexamers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 5214–5218.
 40. Avram, L. ja Cohen, Y., Hexameric capsules of lipophilic pyrogallolarene and resorcinarene in solutions as probed by diffusion NMR: One hydroxyl makes the difference, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3329–3332.
 41. Chapman, R. G. ja Sherman, J. C., Restricted motion of guests confined in carceplexes

- and capsules, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 513–516.
42. Avram, L. ja Cohen, Y., Self-Assembly of Resorcin [4] arene in the Presence of Small Alkylammonium Guests in Solution, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4–8.
 43. Chapin, J. C.; Kvasnica, M. ja Purse, B. W., Molecular encapsulation in pyrogallolarene hexamers under nonequilibrium conditions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 15000–15009.
 44. Shivanyuk, A.; Rissanen, K. ja Kolehmainen, E., Encapsulation of Et₃N⁺–H⁺⋯OH₂ in a hydrogen-bonded resorcicarene capsule, *Chem. Commun.*, **2000**, 1107–1108.
 45. Chapman, K. T. ja Still, W. C., A remarkable effect of solvent size on the stability of a molecular complex, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 3075–3077.
 46. Yamanaka, M.; Shivanyuk, A. ja Rebek, J., Kinetics and Thermodynamics of Hexameric Capsule Formation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 2939–2943.
 47. Avram, L. ja Cohen, Y., Discrimination of Guests Encapsulation in Large Hexameric Molecular Capsules in Solution: Pyrogallol[4]arene versus Resorcin[4]arene Capsules, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 16180–16181.
 48. Beyeh, N. K.; Valkonen, A. ja Rissanen, K., Deprotonation of resorcinarenes by mono- and diamine bases: complexation and intermolecular interactions in the solid state, *CrystEngComm*, **2014**, *16*, 3758–3764.
 49. Rissanen, K., Weak intermolecular interactions in the solid state, *Croat. Chem. Acta*, **2010**, *83*, 341–347.
 50. Turunen, L.; Warzok, U.; Puttreddy, R.; Beyeh, N. K.; Schalley, C. A. ja Rissanen, K., [N⋯I+⋯N] Halogen-Bonded Dimeric Capsules from Tetrakis(3-pyridyl)ethylene Cavitands, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 14033–14036.
 51. Mansikkamäki, H.; Nissinen, M.; Schalley, C. A. ja Rissanen, K., Self-assembling resorcinarene capsules: solid and gas phase studies on encapsulation of small alkyl ammonium cations, *New J. Chem.*, **2003**, *27*, 88–97.
 52. Mansikkamäki, H.; Nissinen, M. ja Rissanen, K., C-Methyl resorcin[4]arene packing motifs with alkyl ammonium salts: From molecular capsules to channels and tubes, *CrystEngComm*, **2005**, *7*, 519–526.
 53. Åhman, A.; Luostarinen, M.; Rissanen, K. ja Nissinen, M., Complexation of C-methyl pyrogallarene with small quaternary and tertiary alkyl ammonium cations, *New J. Chem.*, **2007**, *31*, 169–177.
 54. Rose, K. N.; Barbour, L. J.; Orr, G. W. ja Atwood, J. L., Self-assembly of carcerand-like dimers of calix [4] resorcinarene facilitated by hydrogen bonded solvent bridges,

- Chem. Commun.*, **1998**, 407–408.
55. Murayama, K., Resorcin[4]arene dimer linked by eight water molecules and incorporating a tetraethylammonium ion: guest-driven capsule formation via cation– π interactions, *Chem. Commun.*, **1998**, 607–608.
 56. Puttreddy, R.; Beyeh, N. K.; Kalenius, E.; Ras, R. H. A. ja Rissanen, K., 2-Methylresorcinarene: A very high packing coefficient in a mono-anion based dimeric capsule and the X-ray crystal structure of the tetra-anion, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 8115–8118.
 57. Beyeh, N. K. ja Puttreddy, R., Methylresorcinarene: A reaction vessel to control the coordination geometry of copper(ii) in pyridine N-oxide copper(ii) complexes, *Dalt. Trans.*, **2015**, 44, 9881–9886.
 58. Shivanyuk, A.; Paulus, E. F. ja Böhmer, V., Guest-controlled formation of a hydrogen-bonded molecular capsule, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 2906–2908.
 59. Mansikkamäki, H.; Nissinen, M. ja Rissanen, K., Encapsulation of diquats by resorcinarenes : a novel staggered anion – solvent mediated hydrogen bonded capsule, *Chem. Commun.*, **2002**, 1902–1903.
 60. Busi, S.; Saxell, H.; Fröhlich, R. ja Rissanen, K., The role of cation $\cdots\pi$ interactions in capsule formation: co-crystals of resorcinarenes and alkyl ammonium salts, *CrystEngComm*, **2008**, 10, 1803–1809.
 61. Shivanyuk, A.; Friese, J. C.; Do, S. ja Rebek Jr., J., Solvent-Stabilized Molecular Capsules molecular capsule surrounding one disordered quinuclidinium cation ., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 6489–6496.
 62. Dalgarno, S. J.; Antesberger, J.; McKinlay, R. M. ja Atwood, J. L., Water as a building block in solid-state acetonitrile-pyrogallol[4]arene assemblies: Structural investigations, *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 8248–8255.
 63. Cave, G. W. V.; Bowley, N. D.; Laventine, D. M.; Funck, M. ja Dalgarno, S. J., Pyridinium encapsulation within a novel cyano-footed pyrogallol[4]arene nanocapsule, *Supramol. Chem.*, **2013**, 26, 229–232.
 64. Macgillivray, L. R.; Diamente, P. R.; Reid, J. L. ja Ripmeester, J. A., Encapsulation of two aromatics by a carcerand-like capsule of nanometre- scale dimensions, *Chem. Commun.*, **2000**, 75, 359–360.
 65. Heinz, T.; Rudkevich, D. M. ja Rebek, J., Pairwise selection of guests in a cylindrical molecular capsule of nanometre dimensions, *Nature*, **1998**, 394, 764–766.
 66. Ajami, D. ja Rebek, J., Longer guests drive the reversible assembly of hyperextended

- capsules, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 9283–9286.
67. Ajami, D. ja Rebek, J., Expanded capsules with reversibly added spacers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 5314–5315.
68. Ajami, D. ja Rebek, J., Multicomponent, hydrogen-bonded cylindrical capsules, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 6584–6591.
69. Tiefenbacher, K. ja Rebek, J., Selective stabilization of self-assembled hydrogen-bonded molecular capsules through π - π Interactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 2914–2917.
70. Tiefenbacher, K.; Ajami, D. ja Rebek, J., Self-assembled capsules of unprecedented shapes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 12003–12007.
71. Dumele, O.; Trapp, N. ja Diederich, F., Halogen Bonding Molecular Capsules, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 12339–12344.
72. Dumele, O.; Schreib, B.; Warzok, U.; Trapp, N.; Schalley, C. A. ja Diederich, F., Halogen-Bonded Supramolecular Capsules in the Solid State, in Solution, and in the Gas Phase, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 1152–1157.
73. Bibal, B.; Tinant, B.; Declercq, J. P. ja Dutasta, J. P., A new supramolecular assembly obtained from the combination of silver(I) cations with a thiophosphorylated cavitand, *Chem. Commun.*, **2002**, *5*, 432–433.
74. Eisler, D. J.; Puddephatt, R. J.; Uni, V. ja Na, C., Structure and Dynamics of Tetrakis (thiophosphinato) resorcinarene Complexes of Silver (I), Gold (I), and Palladium (II), *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *45*, 7295–7305.
75. Deakyne, C. A.; Fowler, D. A. ja Atwood, J. L., *PATAI'S Chemistry of Functional Groups*, John Wiley & Sons, Ltd., 2012.
76. Kumari, H.; Mossine, A. V.; Kline, S. R.; Dennis, C. L.; Fowler, D. A.; Teat, S. J.; Barnes, C. L.; Deakyne, C. A. ja Atwood, J. L., Controlling the self-assembly of metal-seamed organic nanocapsules, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 1452–1454.
77. Power, N. P.; Dalgarno, S. J. ja Atwood, J. L., Guest and ligand behavior in zinc-seamed pyrogallol[4]arene molecular capsules, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 8601–8604.
78. Fowler, D. A.; Mossine, A. V.; Beavers, C. M.; Teat, S. J.; Dalgarno, S. J. ja Atwood, J. L., Coordination polymer chains of dimeric pyrogallol[4]arene capsules, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 11069–11071.
79. Atwood, J. L.; Brechin, E. K.; Dalgarno, S. J.; Inglis, R.; Jones, L. F.; Mossine, A.; Paterson, M. J.; Power, N. P. ja Teat, S. J., Magnetism in metal-organic capsules,

- Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 3484–3486.
80. Zhang, C.; Patil, R. S.; Barnes, C. L. ja Atwood, J. L., Preparation of Anionic Metal-Seamed Pyrogallol[4]arene Nanocapsules via Surface Functionalization, *Cryst. Growth Des.*, **2017**, *17*, 4541–4543.
 81. Dalgarno, S. J.; Power, N. P. ja Atwood, J. L., Ionic dimeric pyrogallol[4]arene capsules, *Chem. Commun.*, **2007**, 3447–3449.
 82. Su, K.; Wu, M.; Wang, W.; Zhou, M.; Yuan, D. ja Hong, M., 3D metal-organic frameworks based on lanthanide-seamed dimeric pyrogallol [4] arene nanocapsules, *Sci. China. Chem.*, **2018**, *61*, 664–669.
 83. MacGillivray, L. R. ja Atwood, J. L., A chiral spherical molecular assembly held together by 60 hydrogen bonds, *Nature*, **1997**, *389*, 469–472.
 84. Ugono, O. ja Holman, K. T., An achiral form of the hexameric resorcin[4]arene capsule sustained by hydrogen bonding with alcohols, *Chem. Commun.*, **2006**, *3*, 2144–2146.
 85. Avram, L. ja Cohen, Y., Spontaneous formation of hexameric resorcinarene capsule in chloroform solution as detected by diffusion NMR, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 15148–15149.
 86. Payne, R. M. ja Oliver, C. L., A propanol-seamed C -methylcalix[4]resorcinarene hexamer accessible *via* solution crystallization, liquid-assisted grinding and vapour sorption, *CrystEngComm*, **2018**, *20*, 1919–1922.
 87. Atwood, J. L.; Barbour, L. J. ja Jerga, A., Hydrogen-bonded molecular capsules are stable in polar media, *Chem. Commun.*, **2001**, 2376–2377.
 88. Gerkenmeier, T.; Iwanek, W.; Agena, C.; Fröhlich, R.; Kotila, S.; Näther, C. ja Mattay, J., Self-Assembly of 2,8,14,20-Tetraisobutyl-5,11,17,23-tetrahydroxyresorc[4]arene, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 2257–2262.
 89. Zhang, Q. F.; Adams, R. D. ja Fenske, D., Stable hydrogen-bonded spherical capsules formed from self-assembly of pyrogallol[4]arenes, *J. Incl. Phenom.*, **2005**, *53*, 275–279.
 90. Kvasnica, M.; Chapin, J. C. ja Purse, B. W., Efficient loading and kinetic trapping of hexameric pyrogallolarene capsules in solution, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 2244–2248.
 91. Dalgarno, S. J.; Power, N. P.; Antesberger, J.; McKinlay, R. M. ja Atwood, J. L., Synthesis and structural characterisation of lower rim halogenated pyrogallol[4]arenes: Bi-layers and hexameric nano-capsules, *Chem. Commun.*, **2006**, 3803–3805.

92. Cave, G. W. V; Antesberger, J.; Barbour, L. J.; McKinlay, R. M. ja Atwood, J. L., Inner core structure responds to communication between nanocapsule walls, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5263–5266.
93. Avram, L. ja Cohen, Y., Self-recognition, structure, stability, and guest affinity of pyrogallol[4]arene and resorcin[4]arene capsules in solution, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 11556–11563.
94. McKinlay, R. M.; Thallapally, P. K.; Cave, G. W. V ja Atwood, J. L., Hydrogen-bonded supramolecular assemblies as robust templates in the synthesis of large metal-coordinated capsules, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5733–5736.
95. Dalgarno, S. J.; Power, N. P.; Warren, J. E. ja Atwood, J. L., Rapid formation of metal-organic nano-capsules gives new insight into the self-assembly process, *Chem. Commun.*, **2008**, 1539–1541.
96. Jin, P.; Dalgarno, S. J.; Warren, J. E.; Teat, S. J. ja Atwood, J. L., Enhanced control over metal composition in mixed Ga/Zn and Ga/Cu coordinated pyrogallol[4]arene nanocapsules, *Chem. Commun.*, **2009**, 3348–3350.
97. Su, K.; Wu, M.; Yuan, D. ja Hong, M., Interconvertible vanadium-seamed hexameric pyrogallol[4]arene nanocapsules, *Nat. Commun.*, **2018**, *9*, 4941–4945.
98. Ghadiri, M. R.; Granja, J. R.; Milligan, R. A.; McRee, D. E. ja Khazanovich, N., Self-assembling organic nanotubes based on a cyclic peptide architecture, *Nature*, **1993**, *366*, 324–347.
99. Smetey, V.; Didierjean, C.; Briand, J.-P.; Aubry, A. ja Guichard, G., Self-Assembling Organic Nanotubes from Enantiopure Cyclo-N,N'-Linked Oligoureas: Design, Synthesis, and Crystal Structure, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1895–1898.
100. Gattuso, G.; Menzer, S.; Nepogodiev, S. A.; Stoddart, J. F. ja Williams, D. J., Carbohydrate Nanotubes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 1451–1454.
101. Mansikkamäki, H.; Nissinen, M. ja Rissanen, K., Noncovalent $\pi\cdots\pi$ -stacked exo-functional nanotubes: Subtle control of resorcinarene self-assembly, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1243–1246.
102. Mansikkamäki, H.; Busi, S.; Nissinen, M.; Åhman, A. ja Rissanen, K., Solvent exchange in thermally stable resorcinarene nanotubes, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 4289–4296.
103. Dalgarno, S. J.; Cave, G. W. V ja Atwood, J. L., Toward the isolation of functional organic nanotubes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 570–574.
104. Mahalakshmi, L.; Das, P. P. ja Row, T. N. G., Self assembly of C-methyl

- resorcin[4]arene with coumarin and thiocoumarin: A nanotubular array with a near perfect lock and key fit, *J. Chem. Sci.*, **2008**, *120*, 39–44.
105. Kulikov, O. V.; Daschbach, M. M.; Yamnitz, C. R.; Rath, N. ja Gokel, G. W., Self-assembled, cogged hexameric nanotubes formed from pyrogallol[4]arenes with a unique branched side chain, *Chem. Commun.*, **2009**, 7497–7499.
106. Steed, J. W., Supramolecular gel chemistry: Developments over the last decade, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 1379–1383.
107. Hirst, A. R.; Escuder, B.; Miravet, J. F. ja Smith, D. K., High-tech applications of self-assembling supramolecular nanostructured gel-phase materials: From regenerative medicine to electronic devices, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 8002–8018.
108. A.K.Geim ja K.S.Novolesov, Rise of graphene, *Nat. Mater.*, **2007**, *6*, 183–191.
109. Chen, D.; Feng, H. ja Li, J., Graphene Oxide: Preparation, Functionalization, and Electrochemical Applications, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 6027–6053.
110. Ruoff, R., Graphene, *Nat. Nanotechnol.*, **2008**, *3*, 10–11.
111. Chen, J.; Peng, H.; Wang, X.; Shao, F.; Yuan, Z. ja Han, H., Graphene oxide exhibits broad-spectrum antimicrobial activity against bacterial phytopathogens and fungal conidia by intertwining and membrane perturbation, *Nanoscale*, **2014**, *6*, 1879–1889.
112. Szunerits, S. ja Boukherroub, R., Antibacterial activity of graphene-based materials, *J. Mater. Chem. B*, **2016**, *4*, 6892–6912.
113. Singh, V.; Snigdha, K.; Singh, C.; Sinha, N. ja Thakur, A. K., Understanding the self-assembly of Fmoc-phenylalanine to hydrogel formation, *Soft Matter*, **2015**, *11*, 5353–5364.
114. Spasova, M.; Kortenska-Kancheva, V.; Totseva, I.; Ivanova, G.; Georgiev, L. ja Milkova, T., Synthesis of cinnamoyl and hydroxycinnamoyl amino acid conjugates and evaluation of their antioxidant activity, *J. Pept. Sci.*, **2006**, *12*, 369–375.
115. Fu, J.; Cheng, K.; Zhang, Z. ming; Fang, R. qin ja Zhu, H. liang, Synthesis, structure and structure-activity relationship analysis of caffeic acid amides as potential antimicrobials, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 2638–2643.
116. Rajan, P.; Vedernikova, I.; Cos, P.; Vanden Berghe, D.; Augustyns, K. ja Haemers, A., Synthesis and evaluation of caffeic acid amides as antioxidants, *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 215–217.
117. Pham, V. H.; Cuong, T. V.; Hur, S. H.; Oh, E.; Kim, E. J.; Shin, E. W. ja Chung, J. S., Chemical functionalization of graphene sheets by solvothermal reduction of a graphene oxide suspension in N-methyl-2-pyrrolidone, *J. Mater. Chem.*, **2011**, *21*, 3371–3377.

118. Muzyka, R.; Drewniak, S.; Pustelny, T.; Chrubasik, M. ja Gryglewicz, G., Characterization of graphite oxide and reduced graphene oxide obtained from different graphite precursors and oxidized by different methods using Raman spectroscopy, *Materials (Basel)*, **2018**, *11*, 15–17.
119. Montalbetti, C. A. G. N. ja Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10827–10852.