

Autoreferat

Monika Gosecka

21 października 2020

1. Imię i nazwisko: Monika Gosecka

Nazwisko panięskie: Dybkowska

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

Magister chemii (ocena bardzo dobra), praca magisterska zatytułowana “*Chromatografia HPLC w syntezie wybranych związków siarkoorganicznych*”, obroniona 14.06.2007 r., Uniwersytet Łódzki, Wydział Fizyki i Chemii, Promotor: Prof. Józef Drabowicz

Doktor nauk chemicznych (ocena bardzo dobra, praca wyróżniona), rozprawa doktorska zatytułowana „*Mikrosfery polistyren-poliglicydol-synteza, modyfikacja, materiały pochodne*”; stopień doktora nadany przez Radę Naukową Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi 14.06.2013 r. Promotor: dr hab. Teresa Basińska

Studia podyplomowe: Bezpieczeństwo w użytkowaniu i zarządzaniu substancjami chemicznymi na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego; obronione 30.06.2012 r.

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

Zatrudniona od 01.10.2008 r do dziś w Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk, ul. Sienkiewicza 112, 90-363 Łódź. Przebieg pracy zawodowej: od 01.10.2008 r. chemik, od 01.03.2010 r. asystent (w okresie od 01.09.2013 r. do 31.08.2014 r.) w CBMiM PAN; staż podoktorski w École Supérieure de Physique et Chimie Industrielles de la Ville de Paris, Matière Molle et Chimie w grupie Profesora L. Leiblera), od 01.02.2016 r. adiunkt w CBMiM PAN, Dział Polimerów

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy.

Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Wiązania odwracalne w projektowaniu materiałów polimerowych o właściwościach termo- i chemowrażliwych”

Osiągnięcie naukowe zgłoszone do postępowania habilitacyjnego zostało przedstawione w cyklu 9 publikacji powiązanych tematycznie, które ukazały się drukiem w czasopismach naukowych z listy JCR w latach 2016-2020. Mój wkład w powstanie każdej pracy dokładnie opisałam w wykazie dorobku. We wszystkich pracach jestem autorem korespondencyjnym. Artykuły naukowe od [H2] do [H9] powstały przy wykorzystaniu własnych pomysłów badawczych, które były realizowane w ramach projektu SONATA, w latach 2016-2019, finansowanego ze źródeł Narodowego Centrum Nauki.

H1 Gosecka M.*; Słomkowski S.*, Basinska T., Chehimi M. M. “Size-Controlled 3D Colloidal Crystals Formed in an Aqueous Suspension of Polystyrene/Polyglycidol Microspheres with Covalently Bound L-DOPA”. *Langmuir* **2016**, 32, 12848-12855

(Punktacja MNiSW = 100, IF₂₀₁₆ = 3.833)

- H2** **Gosecka M.***, Gosecki M., Kazmierski S. “DOSY NMR as a tool for predicting optimal conditions for hydrogel formation: The case of a hyperbranched polyglycidol cross-linked with boronic acids”. *Journal of Polymer Science Part B – Polymer Physics* **2016**, 54, 2171-2178
(Punktacja MNiSW = 100, IF₂₀₁₆ = 2.83)
- H3** Gosecki M., Zgardzinska B. **Gosecka M.***. “Temperature-Induced Changes in the Nanostructure of Hydrogels Based on Reversibly Cross-Linked Hyperbranched Polyglycidol with B(OH)(4)(circle minus) Ions”. *Journal of Physical Chemistry C* **2016**, 120, 18323-18332
(Punktacja MNiSW = 140, IF₂₀₁₆ = 4.536)
- H4** Gosecki M., Kazmierski S., **Gosecka M.*** “Diffusion-Controllable Biomineralization Conducted In Situ in Hydrogels Based on Reversibly Cross-Linked Hyperbranched Polyglycidol”. *Biomacromolecules* **2017**, 18, 3418-3431
(Punktacja MNiSW = 140, IF₂₀₁₇ = 5.738)
- H5** **Gosecka, M.***; Urbaniak, M.; Mikina, M.; Gosecki, M.; Rozanski, A. “Homodimerization driven self-assembly of glycoluril molecular clips with covalently immobilized poly(epsilon-caprolactone)”. *Soft Matter* **2018**, 14, 7945-7949
(Punktacja MNiSW = 100, IF₂₀₁₈ = 3.399)
- H6** Gosecki M., Urbaniak M., **Gosecka M.*** “Glycoluril Clips for the Construction of Chemoresponsive Supramolecular Polymer Networks through Homodimer Cross-Links”. *ChemPlusChem* **2019**, 84, 981-988
(Punktacja MNiSW = 100, IF₂₀₁₉ = 3.441)
- H7** Gosecki M., Urbaniak M., Gostynski B., **Gosecka M.*** “Influence of Glycoluril Molecular Clip Isomerization on the Mechanisms of Resorcinol Molecule Complexation”. *Journal of Physical Chemistry C* **2020**, 124, 8401-8410
(Punktacja MNiSW = 140, IF₂₀₁₈ = 4.309)
- H8** Urbaniak M., Gosecki M., Gostynski B., **Gosecka M. ***. “Synthesis of a monofunctional glycoluril molecular clip *via* cyclic imide formation on the convex site. *New Journal of Chemistry*, **2020**, 44, 596-604
(Punktacja MNiSW = 70, IF₂₀₁₉ = 3.069)
- H9** **Gosecka M.***, Gosecki M., „Chemoresponsive polymer systems for selective molecular recognition of organic molecules in biological systems”. *Acta Biomaterialia* **2020**, 116, 32-66
(Punktacja MNiSW = 140, IF₂₀₁₉ = 7.242)

Summary impact factor powyższych publikacji naukowych wynosi 38.397, a summaryczna liczba punktów ministerialnych jest równa 1030.

Omówienie osiągnięcia naukowego

- **omówienie stanu wiedzy, wskazanie celu naukowego oraz osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania aplikacyjnego**

Wskazanie celu naukowego

Projektowanie i rozwój materiałów polimerowych, w których diol pełni funkcję asocjacyjną, na przykładzie procesu sieciowania poliglicydołu, lub jest selektywnym czynnikiem degradującym sieć zbudowaną z homodimerów glikolurilowych „klipsów” molekularnych.

Omówienie stanu wiedzy z określeniem motywacji podjęcia badań podając znaczenie prowadzonych badań oraz zarys ewentualnego wykorzystania aplikacyjnego otrzymanych systemów

Odwracalne wiązania międzycząsteczkowe, zarówno o charakterze kowalencyjnym, jak również supramolekularnym, odgrywają ważną rolę w projektowaniu materiałów polimerowych. Z jednej strony mogą być wykorzystane w celu skutecznego zabezpieczenia grup reaktywnych podczas kierunkowego wytwarzania materiałów polimerowych [H1]. Z drugiej zaś, mogą odgrywać kluczową rolę w konstrukcji odwracalnie usieciowanych materiałów polimerowych, tj. w wytwarzaniu połączeń pomiędzy makrocząsteczkami, stanowiąc tzw. węzły sieci polimerowych [H2– H9]. Odwracalny charakter węzłów sieci sprawia, że w danej jednostce czasu wiązania mogą ulegać dysocjacji i ponownej asocjacji, zachowując przy tym stałą gęstość usieciowania materiału [1] [2]. Sieci zbudowane z odwracalnych węzłów powszechnie określa się jako dynamiczne. [3] Materiały te, w przeciwieństwie do sieci o charakterze nieodwracalnym, mogą wykazywać między innymi samo-reperowalność (z ang. self-healing) [4] oraz korzystne właściwości reologiczne istotne w aplikacjach biomedycznych, umożliwiające na przykład wstrzykiwanie żelu do miejsca docelowego [5]. Ponadto, sieci dynamiczne mogą przejawiać wrażliwość na różne bodźce fizyko-chemiczne, takie jak temperatura, [6] pH, [7] czynniki redox, [8] [9] obecność jonów, [10] [11, 12] czy związków organicznych, [5, 13, 14] dzięki czemu, materiały te mogą wykazywać odpowiednio termo- i chemowrażliwość [14] [15] [16]. Dla przykładu, wzrost temperatury może prowadzić do wyraźnej redukcji czasu życia węzłów sieci skutkując zmianą właściwości reologicznych [13]. Z kolei dodatek substancji konkurencyjnych wobec grup uczestniczących w tworzeniu węzłów sieci prowadzi do wytworzenia nowych połączeń kosztem węzłów sieci [17]. W rezultacie, wpływ bodźca zewnętrznego prowadzi do redukcji liczby węzłów sieci skutkując zmniejszeniem gęstości usieciowania danego materiału [18], a więc z jednej strony do pogorszenia właściwości mechanicznych materiału, z drugiej zaś do wzrostu przepuszczalności hydrożelu wskutek zwiększenia średnicy porów sieci [19]. Dzięki temu, przy użyciu określonego bodźca, możemy sterować strukturą otrzymywanych materiałów w sposób kontrolowany lub przeciwnie, to zmiana struktury materiału może wskazywać na występowanie danego bodźca zewnętrznego. Materiały wrażliwe na działanie bodźca

zewnętrznego znajdują zastosowanie między innymi w systemach kontrolowanego uwalniania leków [9] lub w systemach sensorycznych [H6, H9].

Materiały wrażliwe na działanie kilku czynników zewnętrznych, np. temperatury, zmiany pH, czy obecności jonów, itp. określa się jako wieloresponywne [20]. Możliwość sterowania właściwościami materiału przy użyciu różnych bodźców poszerza wachlarz aplikacji tych materiałów. Wrażliwość sieci polimerowych na różne bodźce zewnętrzne związana jest ze stanem równowagi procesu tworzenia węzłów sieci, czy to na drodze odwracalnego wiązania kowalencyjnego czy oddziaływania supramolekularnego, określonego stałą równowagi, K_{eq} . Stała ta, zależy od wielu czynników, takich jak temperatura, rodzaj rozpuszczalnika, pH i relacji molowej pomiędzy komplementarnymi grupami tworzącymi węzeł sieci. W dodatku, wartość stałej równowagi asocjacji receptorów biorących udział w tworzeniu wiązania zależy znacząco od ich otoczenia chemicznego [21]. Oznacza to, że siła oddziaływania tego samego rodzaju receptora, wbudowanego w różne otoczenie chemiczne, może być inna. Wobec tego, w przypadku otrzymywania materiałów usieciowanych przy użyciu węzłów, których stabilność zależy od kilku parametrów, należy precyzyjnie określić zdolności asocjacyjne danego czynnika sieciującego w różnych warunkach, co umożliwi wskazanie optymalnych warunków sieciowania [H2].

Jednym z cennych połączeń odwracalnych stosowanych do wytwarzania sieci polimerowych w wodzie, tj. do otrzymywania hydrożeli, są estry boranowe powstające w reakcji kwasów borowych i 1,2 (1,3)-dioli [22]. Dotychczas polimerowe materiały hydrożelowe wytworzone na bazie estrów boranowych, były głównie opracowane przy użyciu polimerów o topologii liniowej o różnej sztywności łańcucha głównego, zarówno pochodzenia syntetycznego, jak i naturalnego, tj. odpowiednio poli(alkohol winylowy), [23-25] Schizophyllan, [26] oraz o architekturze gwiazdистой z udziałem poli(tlenku etylenu) [27]. Brak doniesień literaturowych odnośnie właściwości systemów hydrożelowych zbudowanych na bazie estrów boranowych z udziałem polimerów o topologii hiperrozgałęzionej, zachęcił mnie do podjęcia badań w tym kierunku. Do tego celu, postanowiłam wykorzystać bardzo dobrze rozpuszczalny w wodzie poliglicerol, tj. hiperrozgałęziony poliglicydol, HbPGL. Wybór tego polimeru podyktowany był nie tylko obecnością grup 1,2-diolowych w terminalnych jednostkach konstytucyjnych w koronie cząsteczki [28], lecz również jego korzystną charakterystyką pod względem biomedycznym. HbPGL cechuje się wysoką biokompatybilnością [29] oraz odpornością na adsorpcję biocząsteczek [30, 31], co jest istotne pod kątem zachowania ich natywnych właściwości biologicznych. Hiperrozgałęziona struktura polimeru wymusza wytworzenie wolnych przestrzeni pomiędzy poszczególnymi gałęziami makrocząsteczki dając możliwość enkapsulacji leków w obrębie struktury polimeru. Dotychczas, wielkość tych przestrzeni nie została wyznaczona. W swoich badaniach, postanowiłam eksperymentalnie wyznaczyć średnicę wolnych przestrzeni [H3], [32], co umożliwi określenie pojemności enkapsulacji danego rodzaju leku. W dodatku, mała lepkość HbPGL w porównaniu z jego liniowym odpowiednikiem o porównywalnym ciężarze cząsteczkowym, [33] wynikająca z mniejszej zdolności do tworzenia splątań fizycznych, zapewni łatwe usunięcie HbPGL uwolnionego z degradującego hydrożelu.

Systemy hydrożelowe na bazie HbPGL postanowiłam wytworzyć przy użyciu małych cząsteczkowych kwasów borowych [H2 i H3], jak również wielkocząsteczkowych układów zawierających jednostki konstytucyjne z motywem kwasu borowego o przypadkowym ich rozmieszczeniu wzdłuż łańcucha o liniowej topologii [H4]. Sieciowanie

makrocząsteczek HbPGL, o ciężarze cząsteczkowym pozbawionym splątania fizycznych, przy użyciu małowcząsteczkowych związków sieciujących pozwoli określić wpływ dynamiki węzłów sieci (kwas borowy + diol \leftrightarrow ester boranowy) na właściwości otrzymywanych hydrożeli [H2,H3]. W przypadku stosowania małowcząsteczkowych związków sieciujących nasuwała się obawa w aspekcie możliwości sieciowania międzycząsteczkowego HbPGL. Obecność licznych grup 1,2-diolowych w koronie makrocząsteczki wzbudzała podejrzenie preferencyjnie występującego wewnątrzcząsteczkowego szczerzenia na drodze wytwarzania diestrów boranowych, co wymagało weryfikacji [H2, H3].

W związku z faktem, że proces tworzenia się estrów boranowych zależy jest od wielu czynników zewnętrznych, tj. rodzaju rozpuszczalnika[34], pH, [35] temperatury,[25] rodzaju kwasu borowego, [33] diolu [34] i ich wzajemnej relacji molowej, proces sieciowania HbPGL wymagał podjęcia systematycznych badań umożliwiających wskazanie optymalnych warunków sieciowania. Badania te wymagały zużycia dość dużych ilości polimeru. Analogiczna sytuacja może mieć miejsce w przypadku badania innych mechanizmów sieciowania, zwłaszcza nowatorskich, o charakterze odwracalnym. Chęć ograniczenia ilości zużywanych materiałów zmotywowała mnie do opracowania uniwersalnej metody umożliwiającej potwierdzenie lub wykluczenie procesu sieciowania w roztworach półrozcieżczonych, aby uzyskane wyniki znajdowały potwierdzenie dla roztworów bardziej stężonych. [H2]

Zaprojektowane przeze mnie badania miały na celu rozwój dziedziny w zakresie właściwości reologicznych, jak również przepuszczalności odwracalnie usieciowanych hydrożeli zbudowanych z hiperrozgałęzionego poliglicydołu [H2, H3, H4]. W przypadku hydrożelu zbudowanego z HbPGL usieciowanego liniowym kopolimerem wyposażonym w kwas borowy, istotne było poznanie zachowania się cząsteczek HbPGL w dynamicznej sieci. Nasuwało się pytanie, czy hydrozele na bazie HbPGL są przepuszczalne dla związków małowcząsteczkowych, czy dynamiczna sieć umożliwia również transfer większych cząsteczek, takich jak białka, zamkniętych w strukturze hydrożelu [H4]. Badania te były niezbędne do poznania wpływu dynamicznego charakteru węzłów sieci na właściwości katalityczne enzymu zakotwiczonego w strukturze hydrożelu, co przekładało się bezpośrednio na jego możliwości aplikacyjne, np. pod kątem procesu biomineralizacji prowadzonego *in situ* [H4]. Kolejną niejasną kwestią było poznanie właściwości reologicznych otrzymywanych systemów, w tym czy otrzymane hydrozele można wstrzykiwać [H4]. W jaki sposób skład hydrożelu na bazie dynamicznych węzłów sieci wywiera wpływ na proces prowadzonej biomineralizacji, tj. na możliwość wytwarzania hydroksyapatytu w jego strukturze, jak również jego morfologię? [H4].

Pomimo dość bogatej biblioteki sieci polimerowych wrażliwych na działanie różnych czynników zewnętrznych, wśród systemów chemoresponywnych można głównie wyróżnić układy wrażliwe na działanie pH,[7] kationów[11, 12] i anionów[10]. Obecnie, ogromnym wyzwaniem jest otrzymanie materiału wrażliwego selektywnie na działanie zdefiniowanego rodzaju związku organicznego, co jest istotne z punktu opracowywania zaawansowanych systemów kontrolowanego dostarczania leków czy systemów sensorycznych pod kątem wyłapywania toksycznych związków organicznych. Przedsięwzięcie to wymaga konstrukcji materiałów usieciowanych przy użyciu węzłów sieci o złożonej budowie umożliwiającej selektywne oddziaływanie z danym rodzajem związku [H5, H6, H7, H8, H9]. Aby doszło do selektywnej degradacji węzła sieci niezbędne jest zapewnienie wystąpienia wielopunktowego

oddziaływania, np. na drodze kilku wiązań wodorowych, lub wiązań wodorowych i oddziaływań π - π , itp. Wówczas selektywne oddziaływanie danej grupy tworzącej węzeł sieci z zewnętrznym czynnikiem chemicznym przypomina komplementarność systemów występujących w Naturze, tj. komplementarne pary zasad purynowych i pirymidynowych w strukturze kwasów nukleinowych, czy dopasowanie substratu do centrum aktywnego danego enzymu.

W świetle istotnej luki w zakresie usieciowanych materiałów polimerowych wrażliwych selektywnie na działanie konkretnego rodzaju związku organicznego, podjęłam poszukiwania nowego rodzaju węzłów sieci, mającego potencjał w tworzeniu wysoce selektywnej chemoresponywniej sieci. Po raz pierwszy, do konstrukcji sieci polimerowej postanowiłam wykorzystać homodimery glikolurilowych „klipsów” molekularnych,[36] [37, 38] których stabilność zostaje zachwiana w obecności dihydroksyaromatów.[H6] Sieci te mogą pełnić rolę sensorów wykazujących wysoką selektywność wobec tej szkodliwej klasy związków organicznych[39]. Ze względu na dość ograniczoną wiedzę w zakresie zdolności tworzenia kompleksów wszystkich znanych w literaturze „klipsów” z dihydroksyaromatami, dużym wyzwaniem było dokonanie wyboru odpowiedniego „klipsa”, którego homodimery są wrażliwe na działanie dihydroksyaromatów [H6-H8]. Realizacja postawionego celu wymagała przeprowadzenia szczegółowych badań w celu poznania właściwości asocjacyjnych wybranego do badań „klipsa”. W związku z faktem, że „klipsy” glikolurilowe są zdolne do tworzenia kompleksów „gość”-„gospodarz” na drodze jednoczesnego tworzenia wiązań wodorowych, oddziaływań π - π , istotna jest kwestia dopasowania geometrii wnęki „gospodarza” do cząsteczki „gościa”. W przeciwieństwie do estrów boranowych wrażliwych na szerokie spektrum różnych 1,2 i 1,3-dioli, homodimery „klipsów” glikolurilowych wykazują selektywną wrażliwość, tj. ulegają rozpadowi jedynie w obecności dioli aromatycznych [37, 40, 41], przy czym krytycznym wymogiem jest dopasowanie odległości grup hydroksylowych w stosunku do odległości atomów tlenu dwóch grup mocznikowych glikolurilu [H8].

Poniżej przedstawiam bardziej szczegółowy opis osiągnięcia naukowego dokonując przeglądu poszczególnych publikacji naukowych.

[H1] Gosecka M.*; Słomkowski S.*, Basinska T., Chehimi M. M. “Size-Controlled 3D Colloidal Crystals Formed in an Aqueous Suspension of Polystyrene/Polyglycidol Microspheres with Covalently Bound L-DOPA”. *Langmuir* **2016**, 32, 12848-12855

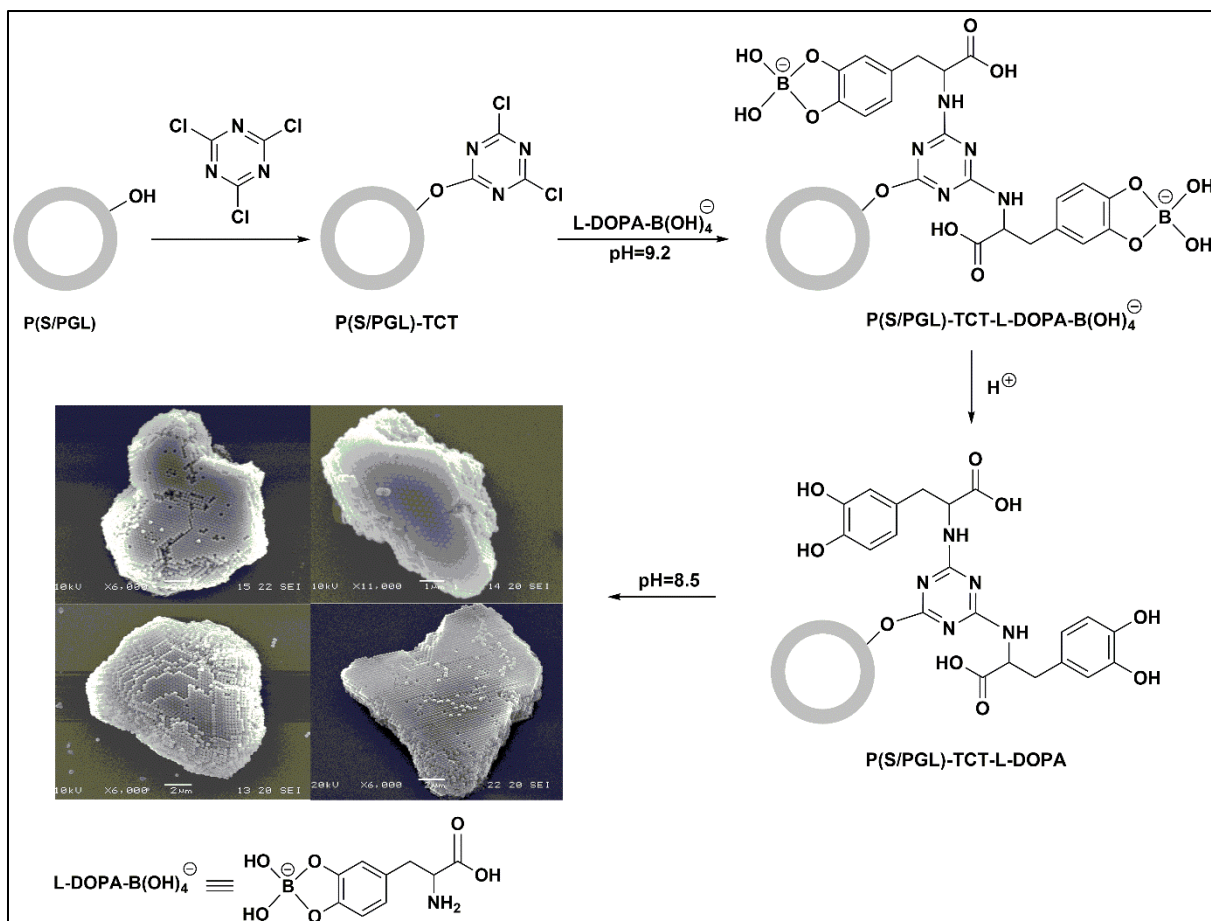
(Punktacja MNiSW = 100, IF₂₀₁₆ = 3.833)

Odwracalne połączenia kwasu borowego z 1,2- i 1,3-diolami w formie estrów boranowych mogą pełnić rolę kluczowych grup zabezpieczających ugrupowań diolowych. Z jednej strony ma to ogromne znaczenie w przypadku prowadzenia reakcji chemicznych z udziałem związków małowcząsteczkowych zawierających te grupy w strukturze w celu uzyskania pożądanego produktu. Z drugiej zaś, strategia blokowania grup diolowych lub kwasu borowego może być istotna w celu otrzymania materiału polimerowego o założonej strukturze. Zademontrowałam to na przykładzie procesu wytwarzania trwałych kryształów koloidalnych

w zawiesinie cząstek polimerowych. Powstawanie kryształów koloidalnych w zawiesinie cząstek o niewielkim rozrzucie średnic w warunkach statycznych jest procesem znanym[42]. Utworzone obiekty są jednak nietrwałe. Nawet przy najmniejszym ruchu naczyniem, obiekty te ulegają zniszczeniu. Koncepcja pracy polegająca na wytworzeniu trwałych kryształów koloidalnych w zawiesinie powstała w grupie pana Prof. Stanisława Słomkowskiego. Realizacja pomysłu była możliwa dzięki wykorzystaniu monodispersyjnych cząstek o hydrofobowym rdzeniu i hydrofilowej powłoce wzbogaconej w poliglicydol. Grupy hydroksylowe poliglicydolu aktywowałam 1,3,5-trichlorotriazyną, by móc zmodyfikować powierzchnię cząstek cząsteczkami 3,4-dihydroksyfenyloalaniny, L-DOPA (Rys. 1). Związek ten wykazuje tendencję do nieodwracalnego sieciowania międzycząsteczkowego w warunkach alkalicznych wskutek utlenienia grup katecholowych. Chcąc uniknąć niekontrolowanego szczypania międzycząsteczkowego w trakcie procesu modyfikacji cząstek, grupy katecholowe cząsteczki L-DOPA wstępnie musiałam zablokować. Dokonałam tego przy zastosowaniu buforu boranowego, w którym jony $B(OH)_4^{\ominus}$ występujące w nadmiarze tworzą monoestry boranowe z grupami katecholowymi L-DOPA. Bezpośrednio po reakcji pomiędzy grupami aminowymi L-DOPA z 1,3,5-trichlorotriazyną, otrzymane cząstki P(S/PGL)-TCT-L-DOPA poddałam działaniu kwasu, aby zhydrolizować wytworzone estry boranowe. Następnie oczyszczone cząstki P(S/PGL)-TCT-L-DOPA zawiesiłam w buforze Tris (pH=8.5, 10 mM), w którym zachodził proces organizacji cząstek w formie kryształów, które po osiągnięciu średnich wymiarów $7.7 \times 5.4 \mu\text{m}$, opadały na dno naczynia, na którym umieszczone były szklane płytki. Zarejestrowane obrazy SEM płytek rzeczywiście ujawniły obecność kryształów koloidalnych. Upakowanie cząstek w strukturze kryształów określiłam jako regularne ze względu na widoczną w dwóch kierunkach symetrię obrotu sześćo/trójkrotnego, a w jednym kierunku symetrię obrotu czterokrotnego i ścianę komórki typu F.

Oprócz przeprowadzenia badań referencyjnych z udziałem cząstek P(S/PGL), niezbędne było określenie składu powierzchniowego cząstek po przeprowadzonych modyfikacjach. We współpracy z panem Prof. M. M. Chehimi z Uniwersytetu Paris Diderot, wykorzystując technikę spektroskopii promieniowania rentgenowskiego, XPS, możliwe było porównanie składu powierzchniowego cząstek P(S/PGL)-TCT i P(S/PGL)-TCT-L-DOPA. Wzrostowi uległ zarówno udział atomów azotu, jak również atomów węgla wchodzącego w skład pierścieni aromatycznych. Wyniki badań bez wątplenia wskazywały na pomyślną modyfikację powierzchni mikrosfer P(S/PGL)-TCT cząsteczkami L-DOPA oraz umożliwiały stwierdzenie, że proces sieciowania mikrosfer wynika bezpośrednio z mechanizmu międzycząsteczkowego szczypania fragmentów katecholowych cząsteczek L-DOPA.

Praca ta demonstruje wykorzystanie odwracalnych wiązań na bazie estru boranowego utworzonego z 1,2-diolu i jonów $B(OH)_4^{\ominus}$ do stabilizacji reaktywnych grup katecholowych, które w sposób kontrolowany odgrywają kluczową rolę w otrzymywaniu wysoce uporządkowanych struktur polimerowych.



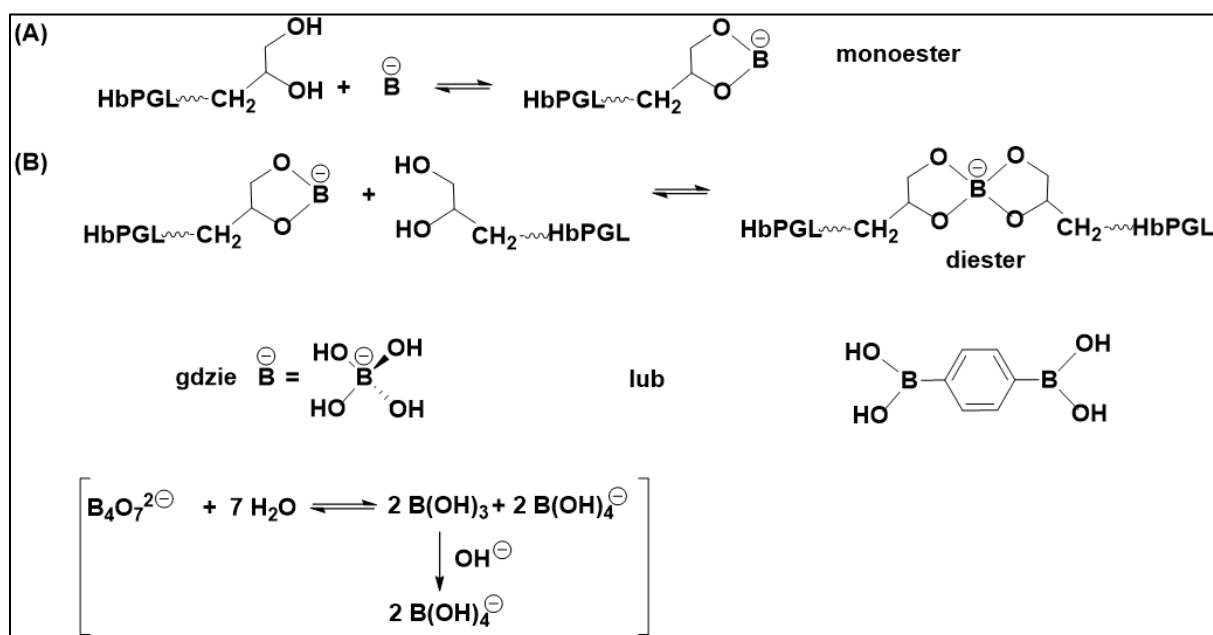
Rysunek 1. Schemat modyfikacji cząstek P(S/PGL) prowadzący do otrzymania stabilnych kryształów koloidalnych w zawiesinie.

[H2] Gosecka M.*, Gosecki M., Kazmierski S. “DOSY NMR as a tool for predicting optimal conditions for hydrogel formation: The case of a hyperbranched polyglycidol cross-linked with boronic acids”. *Journal of Polymer Science Part B – Polymer Physics* **2016**, 54, 2171-2178

(Punktacja MNiSW = 100, IF₂₀₁₆ = 2.83)

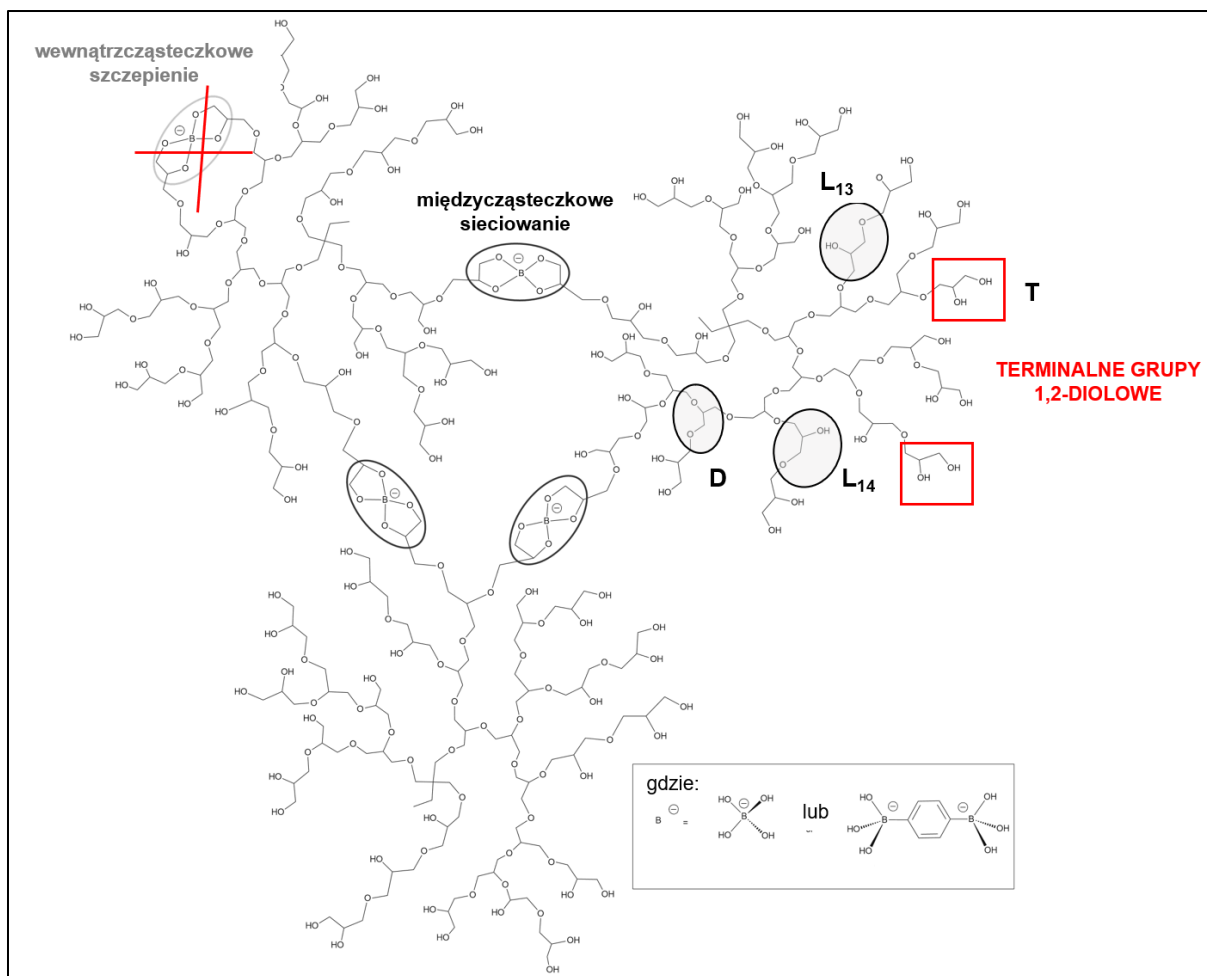
Możliwość szczepienia ugrupowań 1,2-diolowych cząsteczek L-DOPA jonami B(OH)₄[⊖], zachęciły mnie do wykorzystania kwasów borowych do sieciowania makrocząsteczek poliglicydołu o strukturze hiperrozgałęzionej, HbPGL w celu otrzymania odwracalnie usieciowanych hydrożeli. Makrocząsteczki HbPGL, oprócz jednostek dendrytycznych oraz liniowych zawierających ugrupowania monohydroksylowe, zawierają w koronie terminalne grupy 1,2-diolowe [28]. Ugrupowania diolowe postanowiłam wykorzystać do sieciowania przy użyciu małych cząsteczkowych kwasów borowych, tj. nieorganicznego kwasu borowego B(OH)₄[⊖] oraz organicznego dikwasu fenylo-1,4-borowego, BDBA wykazujących porównywalne wartości pK_a (~ 9) [43, 44], Rys. 2. Ze względu na fakt, że tworzenie estrów boranowych w roztworach wodnych jest ściśle zależne od pH, relacji stężenia grup diolowych oraz użytego kwasu borowego, należało określić najbardziej optymalne warunki sieciowania HbPGL.

Dodatkowo, obecność licznych grup 1,2-diolowych w koronie makrocząsteczki HbPGL wzbudzała podejrzenie występowania niepożądanych szczepień wewnątrzcząsteczkowych. Wobec tego, optymalizacja procesu sieciowania HbPGL przy użyciu małych cząsteczkowych kwasów borowych wymagała wykorzystania dość dużych ilości polimeru. Chcąc uniknąć tego problemu, postanowiłam procesy sieciowania badać w roztworach półrozcieżonych. Wstępnie, na podstawie widm ^1H i ^{11}B NMR potwierdziłam obecność diestru boranowego w próbce.



Rysunek 2. Mechanizm sieciowania makrocząsteczek hiperrozgałęzionego poliglicydotu (HbPGL) za pomocą terminalnych grup 1,2-diolowych przy użyciu difunkcyjnych kwasów borowych o $\text{pK}_a \sim 9$ [43, 44].

W związku z faktem, że użyte związki sieciujące są difunkcyjne, w badanym układzie oprócz diestru i kwasu borowego występującego w równowadze powstają również monoestry, które nie zapewniają wytworzenia szczepień międzycząsteczkowych HbPGL. Pomimo złożoności widm NMR, określiłam liczbę diestrów przypadających na jedną makrocząsteczkę HbPGL. Należy jednak podkreślić, że obecność diestrów boranowych nie świadczy o występowaniu sieciowania międzycząsteczkowego HbPGL, a może jedynie odpowiadać wewnątrzcząsteczkowym mostkom, tj. utworzonym z udziałem dwóch grup 1,2-diolowych w obrębie jednej cząsteczki HbPGL (Rys. 3).



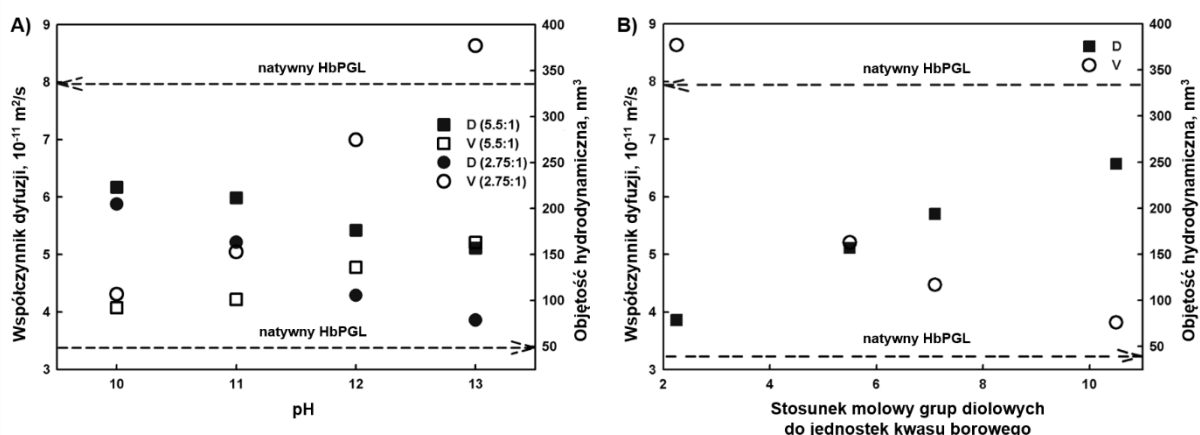
Rysunek 3. Schemat sieciowania hiperrozgałęzionego poliglicydolu, HbPGL przy użyciu małych cząsteczkowych kwasów borowych.

Uznałam, że bardziej wiarygodnym parametrem umożliwiającym określenie międzycząsteczkowego sieciowania HbPGL jest współczynnik dyfuzji cząsteczek polimeru w roztworze. Do tego celu, postanowiłam wykorzystać technikę ^1H DOSY NMR (z ang. Diffusion-Ordered Spectroscopy) umożliwiającą w wygodny sposób określenie zachowania makrocząsteczek HbPGL w obecności małych cząsteczkowych związków sieciujących. Na podstawie zmian wartości współczynnika dyfuzji protonów polimeru w obecności czynnika sieciującego, byłam w stanie określić najdogodniejsze warunki sieciowania. Wyraźny spadek wartości współczynnika dyfuzji protonów HbPGL świadczył o wzroście wielkości obiektów, tj. o tworzeniu agregatów w roztworze wodnym polimeru, w wyniku zachodzącego procesu sieciowania międzycząsteczkowego. Wszystkie analizy wymagały zachowania jednakowego stężenia HbPGL, aby nie zmieniać lepkości roztworu wynikającej ze zmiany stężenia polimeru. Dokonywałam jedynie zmiany takich parametrów jak pH czy udział molowy związku sieciującego. Najpierw określiłam współczynnik dyfuzji HbPGL, a następnie stosując różny udział związku sieciującego w stałym pH lub zmieniając pH roztworu przy stałej relacji grup reaktywnych, byłam w stanie określić wpływ warunków na efektywność procesu sieciowania. Korzystając z równania Stokes'a-Einsteina (Równanie 1), [45] przy uwzględnieniu lepkości wody deuterowanej, w której prowadzony był pomiar oraz wyznaczonego współczynnika

dyfuzji, D , byłam w stanie określić średnią średnicę hydrodynamiczną, d_H obiektów makrocząsteczek HbPGL w różnych warunkach.

$$d_H = \frac{kT}{3\pi\eta D} \quad (\text{Równanie 1})$$

Znając wartości średnic hydrodynamicznych, obliczyłam objętości hydrodynamiczne powstających w roztworze obiektów w celu łatwiejszej wizualizacji wpływu czynnika sieciującego na zachowanie się makrocząsteczek. Generalnie, wraz ze wzrostem pH, proces sieciowania był bardziej faworyzowany, jako że objętości obiektów polimerowych ulegały stopniowemu wzrostowi (Rys. 4 A). W dodatku, zwiększanie udziału molowego kwasu borowego do grup diolowych, również prowadziło do wzrostu wielkości powstających obiektów (Rys. 4 B).

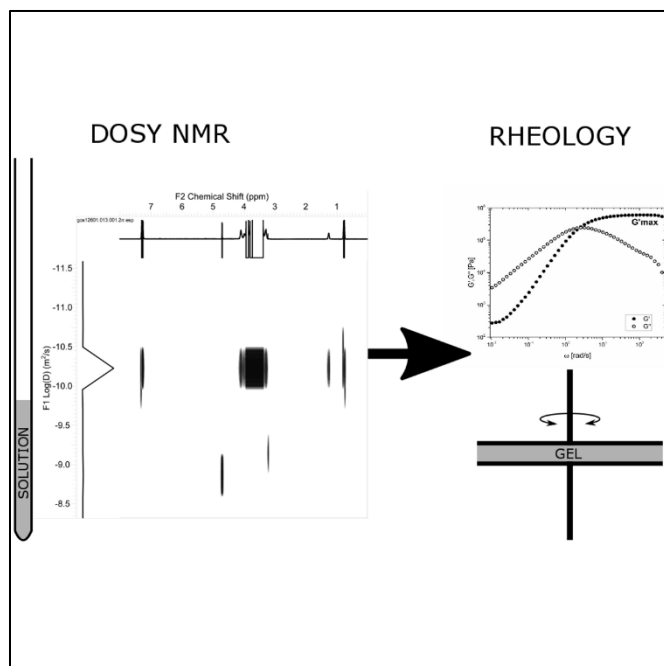


Rysunek 4. Zależność współczynników dyfuzji makrocząsteczek HbPGL w roztworze BDBA w funkcji pH przy różnym udziale grup diolowych do grup kwasu borowego 2.75:1 oraz 5.50:1 (A) oraz w warunkach różnego udziału grup diolowych do grup kwasu borowego w pH=13 (B). Przedrukowano z [H2] za zgodą Wiley Periodicals, Inc. (2016).

Zaproponowałam wygodną strategię analizy procesu sieciowania w roztworze. Na podstawie zmian wartości współczynnika dyfuzji protonów należących do polimeru w roztworze półrozcienionym, byłam w stanie potwierdzić zachodzący proces sieciowania lub go wykluczyć. Ponadto, przeprowadzona korelacja pomiędzy liczbą tworzących się łączników w postaci estrów boranowych a wartościami współczynników dyfuzji protonów HbPGL, pozwoliła mi odrzucić hipotezę preferencyjnego tworzenia się wewnątrzcząsteczkowych łączników boranowych. Wynika to z faktu, że wartość współczynnika dyfuzji HbPGL proporcjonalnie spadała ze wzrostem liczby pojawiających się w roztworze estrów boranowych obniżając relację molową grup diolowych do kwasu borowego.

Ogólnie, szczepienie cząsteczek HbPGL obserwowane w roztworze półrozcienionym przy użyciu techniki ^1H DOSY NMR, w roztworze bardziej stężonym skutkowało utworzeniem hydrożelu (Rys. 5). Wraz ze stopniowym spadkiem wartości współczynnika dyfuzji obiektów polimerowych w roztworze półrozcienionym, hydrożele otrzymane z roztworów bardziej

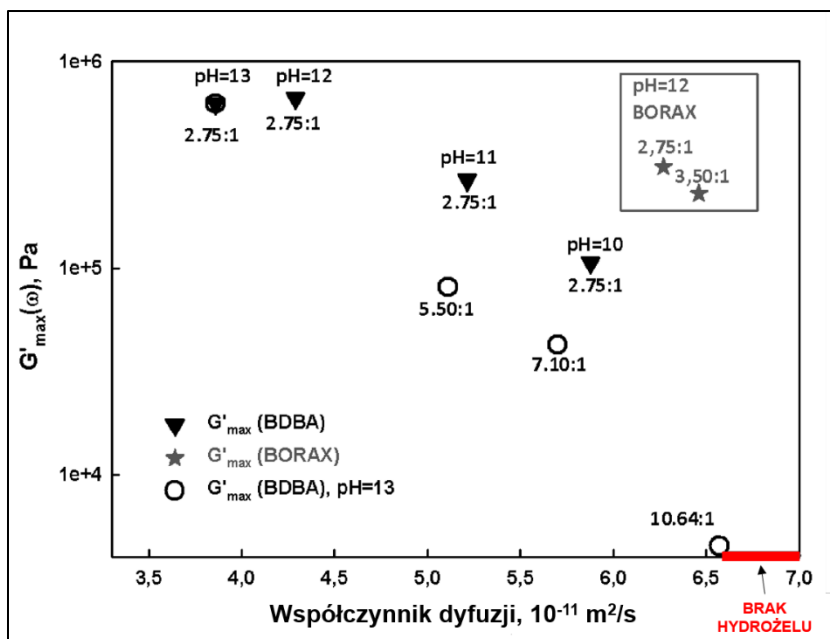
stężonych, przy zachowaniu jednakowych warunków pH oraz stosunku molowego ugrupowań diolowych do grup kwasu borowego, cechowały się coraz wyższą wartością modułu elastyczności, $G'_{\max}(\omega)$ wynikającą ze wzrostu gęstości usieciowania [46]. Co więcej, w tym samym kierunku, obserwowałam coraz dłuższy czas życia węzłów sieci (τ), $\tau=1/2\pi\omega_c$ [47], gdzie ω_c – częstotliwość kątowna w punkcie żelowania.



Rysunek 5. Schemat ideowy metody wyznaczania warunków żelowania na podstawie badań w roztworze półrozcienionym przy wykorzystaniu techniki ^1H DOSY NMR. Przedrukowano z [H2] za zgodą Wiley Periodicals, Inc. (2016).

Określiłam, że w przypadku próbek polimeru ($C= 66.0 \text{ mg/mL}$), dla których współczynnik dyfuzji był powyżej wartości $D=6.60 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$, tworzenie hydrożelu w próbkach bardziej stężonych ($C= 242.4 \text{ M}$) nie było możliwe (Rys. 6).

Wyznaczając graniczne wartości współczynnika dyfuzji, mogłam w łatwy sposób określić skład hydrożelu niezbędny do otrzymania materiału o zdefiniowanej wartości modułu, $G'_{\max}(\omega)$. Należy zaznaczyć, że przeprowadzone pomiary reologiczne w modzie przemiatania częstotliwością demonstrowały przecięcie (ω_c) modułu zachowawczego, $G'(\omega)$ w maksimum wartości modułu stratności, $G''(\omega)$. Wynik ten wskazywał jednoznacznie na występowanie jednego rodzaju mechanizmu sieciowania w tworzeniu hydrożeli, tj. diestry boranowe stanowią jedyny rodzaj węzłów sieci, brak jest splątań fizycznych pomiędzy makrocząsteczkami HbPGL o ciężarze cząsteczkowym $M_n=6400$. Badania potwierdzają doniesienia literaturowe dotyczące braku splątań fizycznych pomiędzy makrocząsteczkami HbPGL, którego ciężar cząsteczkowy jest niższy niż 10^4 [48].



Rysunek 6. Zależność wartości modułów elastyczności hydrożeli od współczynników dyfuzji HbPGL w roztworach o różnych pH oraz różnym udziale grup diolowych do kwasu borowego. Przedrukowano z [H2] za zgodą Wiley Periodicals, Inc. (2016).

Opracowana przeze mnie metoda pozwoliła na wiarygodną analizę prowadzącą do określenia optymalnych warunków sieciowaniu HbPGL małocząsteczkowymi związkami sieciującymi na bazie boru przy zużyciu niewielkiej ilości polimeru. Należy zaznaczyć, że zaproponowana strategia jest uniwersalna i nadaje się do prowadzenia badań innych rodzajów mechanizmów, przy czym wymaga przeprowadzenia kalibracji.

Do osiągnięć tej pracy należy zaliczyć:

- opracowanie uniwersalnej metody umożliwiającej wiarygodne określenie warunków optymalnych procesu sieciowania polimeru w roztworze półroztroczonym przy użyciu małocząsteczkowych związków sieciujących,
- poznanie właściwości reologicznych hydrożeli zbudowanych z hiperrozgałęzionego poliglicydołu usieciowanego małocząsteczkowymi kwasami borowymi

[H3] Gosecki M., Zgardzinska B. **Gosecka M.***. “Temperature-Induced Changes in the Nanostructure of Hydrogels Based on Reversibly Cross-Linked Hyperbranched Polyglycidol with B(OH)(4)(circle minus) Ions”. *Journal of Physical Chemistry C* **2016**, 120, 18323-18332

(Punktacja MNiSW = 140, IF₂₀₁₆ = 4.536)

Konstrukcja hydrożelu w oparciu o dynamiczne węzły sieci, wrażliwe na różne bodźce zewnętrzne, wymusza poznanie ich wpływu na strukturę żeli. Tworzenie się estrów boranowych jest procesem egzotermicznym.[25] Oznacza to, że wzrost temperatury jest

czynnikiem niekorzystnym dla węzłów sieci na bazie diestrów boranowych. Dla hydrożeli zbudowanych z HbPGL usieciowanych jonami $B(OH)^{\ominus}$ w pH alkalicznym, różniących się frakcją wagową HbPGL, tj. 19 i 23 wt% oznaczonych odpowiednio H1 i H2, postanowiłam dokonać oceny wpływu temperatury na strukturę sieci. Badania struktury hydrożeli wymagały zastosowania kilku technik pomiarowych. Do badań wykorzystałam technikę ciała stałego ^{11}B NMR umożliwiającą poznanie liczby połączeń diestrowych w sieci, pomiary reologiczne w celu określenia gęstości usieciowania oraz spektroskopię czasów życia pozytonów (PALS) do określenia wolnych przestrzeni na poziomie nanometrycznym. Badania przy użyciu techniki PALS prowadziłam we współpracy z panią dr hab. Bożeną Zgardzińską z Instytutu Fizyki Uniwersytetu UMCS w Lublinie.

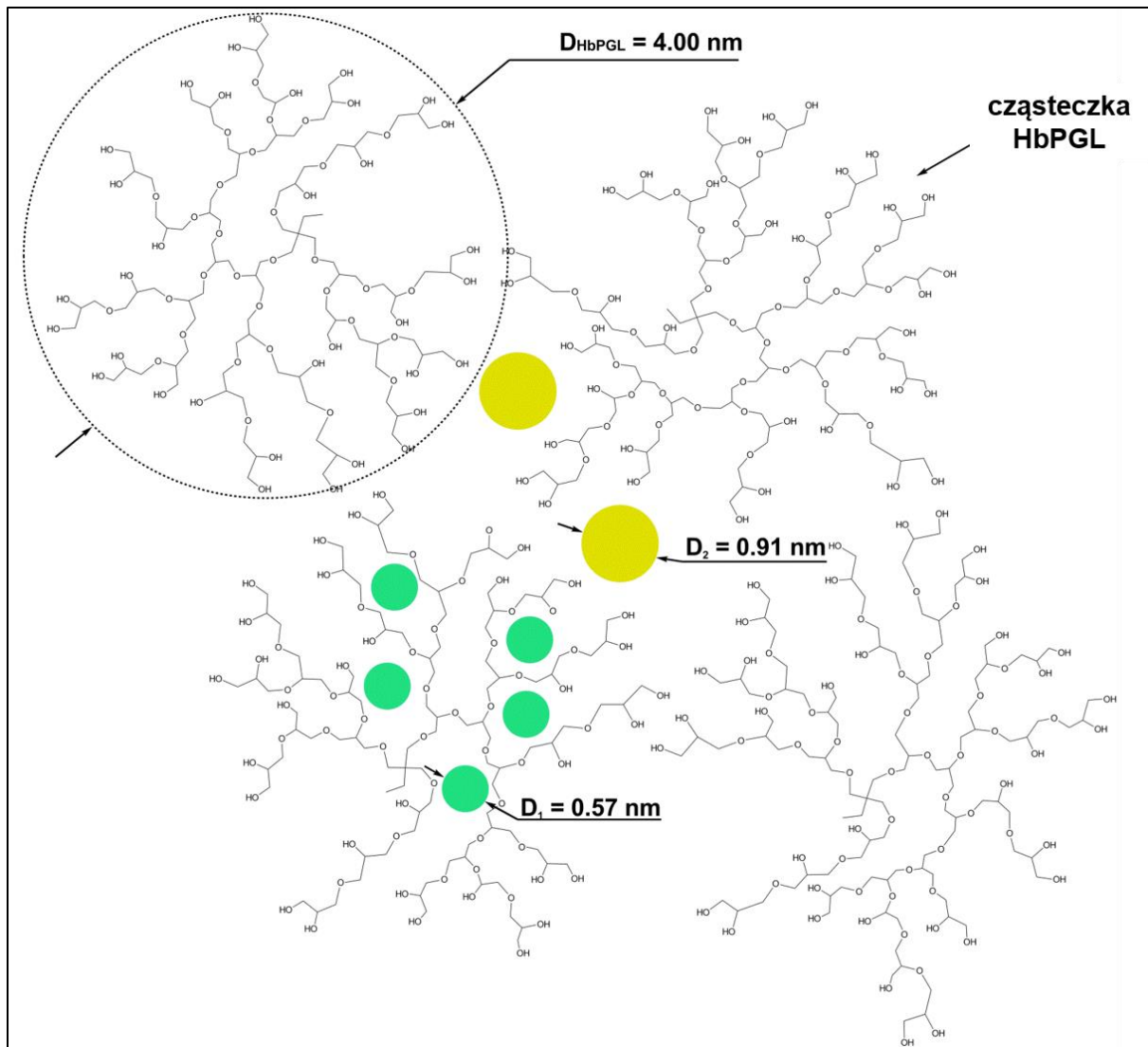
Na podstawie widm ^{11}B NMR zarejestrowanych dla hydrożeli, byłam w stanie określić średnią liczbę diestrów boranowych przypadających na cząsteczkę HbPGL w szerokim zakresie temperaturowym przechodząc od niskich temperatur do wysokich, tj. od $-10\text{ }^{\circ}C$ do $70\text{ }^{\circ}C$, i odwrotnie, w celu potwierdzenia odbudowy łączników pomiędzy poszczególnymi makrocząsteczkami. Dzięki temu, że uprzednio ([H2]) dowiodłam, że proces wewnątrzcząsteczkowego sieciowania HbPGL na drodze estrów boranowych jest niekorzystny, wyznaczoną liczbę diestrów należało przypisać wiązaniom wytworzonym pomiędzy cząsteczkami. Badania reologiczne przeprowadzone w modzie przemiatania częstotliwością, w zakresie właściwości lepkosprężystych, umożliwiły określenie czasów życia węzłów sieci, τ tj. diestrów boranowych, odpowiedzialnych za proces sieciowania. Pomiary prowadzone w przedziale temperaturowym od $23\text{ }^{\circ}C$ do $45\text{ }^{\circ}C$ pozwoliły na określenie pozornej energii aktywacji całkowitego procesu żelowania na podstawie zależności Arrheniusa. W przypadku hydrożelu H1, energia aktywacji, $E_a(H1)$ wynosiła -79.1 kJ/mol , podczas gdy dla hydrożelu H2, $E_a(H2) = -38.9\text{ kJ/mol}$. Ujemny znak energii aktywacji wskazuje, że możliwość tworzenia sieci obniża się wraz ze wzrostem temperatury. Dla przykładu, czas życia wiązania w obrębie hydrożelu H1 w temp. $23\text{ }^{\circ}C$ wynosił 0.64 s , podczas gdy w $37\text{ }^{\circ}C$ zaledwie 0.16 s . Dla hydrożelu H2 zbudowanego z większej ilości polimerów, czas życia wiązań był bardzo krótki i wynosił 0.06 i 0.03 s w temperaturach 23 i $37\text{ }^{\circ}C$ odpowiednio.

Pomiar czasu życia anihilacji ortopozytów, o-Ps w wolnych przestrzeniach, tj. o mniejszej gęstości elektronowej przy użyciu techniki PALS, umożliwia w strukturze materiałów określić na poziomie nanometrycznym średnią wielkość wolnych objętości o kształcie sferycznym wykorzystując model Tao-Eldrupa [49, 50] (Równanie 2).

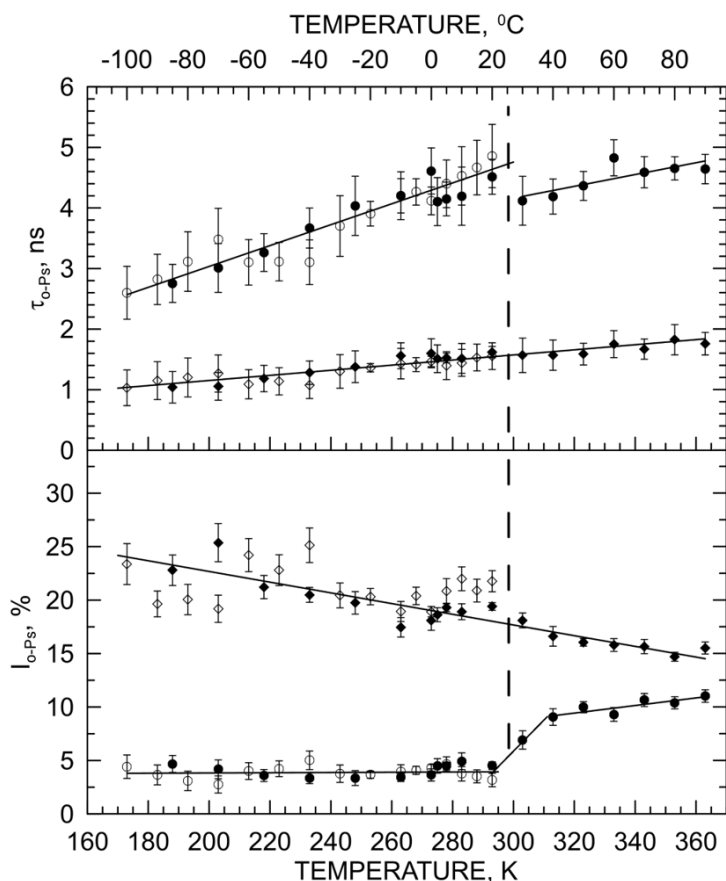
$$\frac{1}{\tau_{o-Ps}} = \lambda_b \left(1 - \frac{R_{TE}}{R_{TE} + \Delta} + \frac{1}{2\pi} \sin \frac{2\pi R_{TE}}{R_{TE} + \Delta} \right) \quad (\text{Równanie 2})$$

Badania techniką PALS, wstępnie wymagały przeanalizowania osobno głównych komponentów żeli, tj. hiperrozgałęzionego poliglicydołu i wody. Badania te okazały się bardzo intrygujące ze względu na hiperrozgałęzioną architekturę HbPGL. Pomiary techniką PALS ujawniły obecność dwóch rodzajów wolnych przestrzeni w obrębie struktury HbPGL (Rys. 7 i Rys. 8). Jeden z nich, mniejszy, sFV , przypisałam wolnym przestrzeniom między poszczególnymi gałęziami polimeru, podczas gdy drugi, lFV , wolnym objętościom występującym pomiędzy indywidualnymi makrocząsteczkami. W temperaturze pokojowej, średnica mniejszych wolnych objętości wynosi $D_1=0.57\text{ nm}$, podczas gdy średnica dużych

objętości wynosi $D_2=0.91$ nm. Pomiary poprowadzone w szerokim zakresie temperatury od -100 °C do +90 °C ujawniły wpływ temperatury na wielkość wolnych przestrzeni i ich względny udział. Fluktuacje termiczne wielkości wolnych przestrzeni wynikały zapewne ze zróżnicowanego udziału wewnątrz- i międzycząsteczkowych wiązań wodorowych[51]. Związane jest to z rozpadem wiązań wodorowych wraz ze wzrostem temperatury [51].



Rysunek 7. Schemat przedstawiający rozkład wolnych objętości sFV i lFV, o średnicach odpowiednio D_1 i D_2 , w strukturze hiperrozgałęzionego poliglicydołu, HbPGL. Przedrukowano z [H3] za zgodą American Chemical Society (2016).

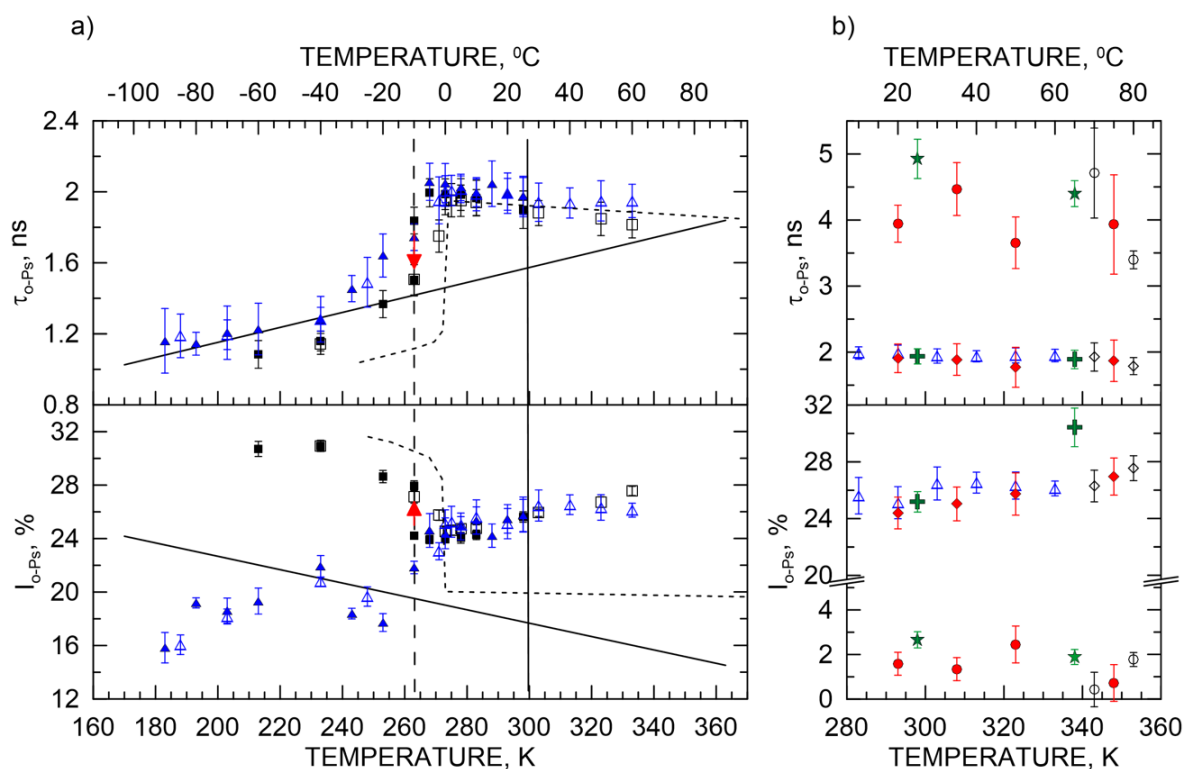


Rysunek 8. Zależność czasu życia ortopozyту, o-Ps i jego intensywności w funkcji temperatury (punkty puste odpowiadają procesowi chłodzenia polimeru, punkty pełne procesowi ogrzewania). Przedrukowano z [H3] za zgodą American Chemical Society (2016).

Usieciowanie makrocząstek HbPGL jonami boraksu skutkowało zanikiem populacji wolnych przestrzeni o większych średnicach (Rys. 9), co mogło świadczyć o zaangażowaniu wszystkich cząstek HbPGL w tworzenie trójwymiarowej sieci polimerowej. Pozostała składowa, odpowiadająca mniejszym wolnym przestrzeniom, zmieniała się nieznacznie w zakresie temperatur od +60 do -10 °C. Natomiast, w temp. ok. -10 °C, występował charakterystyczny spadek wartości czasu życia pozytronu, typowy dla procesu zamrażania, tj. przemiany wody w lód. Tylko w tej temperaturze obserwowałam redukcję czasu życia o-Ps z jednoczesnym wzrostem intensywności odpowiadającej wolnym objętościom. Zmiana ta jednak była charakterystyczna dla procesu anihilacji pozytu w wodzie i odpowiadała zachowaniu się wody w strukturze hydrożelu. W przypadku ogrzewania próbki hydrożelu, zmianę czasu życia pozytu obserwowałam w temperaturze 0 °C, tj. w temperaturze, w której zachodzi proces topnienia lodu.

W dodatku w procesie ogrzewania hydrożeli w przedziale temperaturowym od 20 do 30 °C, obserwowałam wyraźną zmianę w wartościach czasu życia, a co za tym idzie wielkość wolnych przestrzeni. Zmiany te można przypisać najprawdopodobniej efektom temperaturowym związanych z rozpadem wewnątrz- i międzycząsteczkowych wiązań wodorowych pomiędzy grupami hydroksylowymi oraz protonami grup hydroksylowych z atomami tlenu grup

eterowych.[52] Wskutek rozpadu wiązań wodorowych, rośnie zarówno ruchliwość całych makrocząsteczek, jak również ruchliwość segmentalna HbPGL. Frakcja małych przestrzeni ulegała stopniowemu obniżeniu z równoległe zwiększającym się udziałem wolnych przestrzeni o większej średnicy.



Rysunek 9. A) Czasy życia o-Ps i jego intensywności w strukturze hydrożeli H1 (kwadraty) i H2 (trójkąty) w funkcji temperatury (puste punkty odpowiadają zmianom zachodzącym przy podnoszeniu temperatury; punkty pełne przy obniżaniu temperatury). Linie przerywane odpowiadają zmianom zarejestrowanym dla wody, a pionowa linia przerywana odpowiada punktowi przejścia fazowego związanego z chłodzeniem, przy czym groty strzałek wskazują na kierunek zmian parametrów PALS w czasie. B). Czasy życia o-Ps i jego intensywność w hydrożelu H2 w funkcji temperatury (puste trójkąty, romby i kółka odpowiadają zmianom zachodzącym przy wzroście temperatury, podczas gdy pełne oznaczenia odpowiadają zmianom przy obniżaniu temperatury). Gwiazdki i krzyżyki odpowiadają zmianom zachodzącym w roztworze wodnym HbPGL. Przedrukowano z [H3] za zgodą American Chemical Society (2016).

Ogrzanie hydrożelu H2, zbudowanego z większej frakcji wagowej polimeru, do temp. 70 °C prowadziło do pojawienia się nieznacznej populacji wolnych przestrzeni (*IFV*) typowych dla odległości pomiędzy nieusieciowanymi cząsteczkami HbPGL, co mogło świadczyć o uwolnieniu pewnej frakcji HbPGL z sieci polimerowej. Wzrost temperatury skutkowało przesunięciem równowagi reakcji estryfikacji w kierunku kwasu borowego, monoestru boranowego oraz diolu, co w konsekwencji prowadziło do zwiększenia mobilności cząsteczek HbPGL, powodując odwyfundowanie cząsteczek HbPGL ze struktury sieci.

Podsumowując, praca ta, oprócz dostarczenia wiedzy na temat właściwości termicznych materiałów hydrożelowych, pozwoliła na eksperymentalne wyznaczenie średnicy wolnych przestrzeni pomiędzy poszczególnymi gałęziami hiperrozgałęzionego poliglicydolu. Wiedza ta ma duże znaczenie pod kątem enkapsulacji cząsteczek leków w strukturze HbPGL, który można traktować jak nanocząstkę. Równolegle, we współpracy z Akademią Rumuńską w ramach tygodni wymiennych, wielkość przestrzeni w HbPGL została oszacowana na podstawie badań z wykorzystaniem sond fluorescencyjnych, takich jak naftalen czy piren [32]. Średnia wielkość oszacowanych wolnych objętości była nieco większa, niż ta określona techniką PALS i mieściła się w przedziale 6.0-7.5 Å. Nieznaczne rozbieżności w wielkościach wolnych przestrzeni można przypisać zróżnicowanej metodologii pomiarowej definiującej wielkość wolnych przestrzeni. Jedna z nich określa średnią wielkość porów w oparciu o sferyczny model Tao-Eldrupa, podczas gdy druga z technik polega na penetracji struktury sondami o różnej wielkości. Należy zaznaczyć, że stosowane sondy są płaskie, co sprawia, że efektywnie mogą wnikać w strukturę HbPGL, tj. pomiędzy poszczególnymi gałęziami polimeru.

Spośród osiągnięć tej pracy należy wyróżnić:

- *poznanie wpływu temperatury na stabilność struktury hydrożeli zbudowanych z hiperrozgałęzionego poliglicydolu usieciowanego małowcząsteczkowymi kwasami borowymi,*
- *eksperymentalne oszacowanie średnicy wolnych przestrzeni pomiędzy poszczególnymi gałęziami hiperrozgałęzionego poliglicydolu.*

[H4] Gosecki M., Kazmierski S., **Gosecka M.*** “Diffusion-Controllable Biomineralization Conducted In Situ in Hydrogels Based on Reversibly Cross-Linked Hyperbranched Polyglycidol”. *Biomacromolecules* **2017**, 18, 3418-3431

(Punktacja MNiSW = 140, IF₂₀₁₇ = 5.738)

Alkaliczny charakter hydrożeli zbudowanych z hiperrozgałęzionego poliglicydolu usieciowanego małowcząsteczkowymi kwasami borowymi ogranicza możliwość ich użycia w aplikacjach biomedycznych. Motywacja wykorzystania hydrożeli na bazie HbPGL w procesie biomineralizacji wymagała użycia kwasu borowego zdolnego do tworzenia estrów z diolami w niższym pH odpowiadającym warunkom fizjologicznym. Do tego celu, niezbędne było zastosowanie kwasu o niższym pK_a, jako że pH optymalne dla reakcji estryfikacji mieści się pomiędzy pK_a kwasu borowego i diolu [35]. Do tego celu postanowiłam wykorzystać kwas 2-akrylamidofenyloborowy wbudowany w strukturę akrylamidowego kopolimeru o topologii liniowej. Wewnątrzcząsteczkowa koordynacja pomiędzy tlenem grupy akrylamidowej i atomem boru sprawia, że kwas borowy wykazuje niższą wartość pK_a (~5), [53] dzięki czemu w przeciwieństwie do jonów B(OH)₄[⊖] i dikwasu fenyloborowego, wykazuje zdolność oddziaływania z diolami w pH neutralnym i kwaśnym.

Przedsięwzięcie to wymagało zsyntetyzowania komonomeru zawierającego w strukturze kwas borowy, tj. estru pinakolowego kwasu 2-akrylamidofenyloborowego (APBAPE). W wyniku kopolimeryzacji wolnorodnikowej APBAPE z akrylamidem (AM), otrzymałam serię kopolimerów o przypadkowym rozmieszczeniu komonomerów wzdłuż łańcucha z 6 mol% udziałem jednostek APBAPE. Do badań wykorzystałam dwa kopolimery hydrofilowe

poli(akrylamid-*ran*-kwas 2-akrylamidofenyloborowy), poly(AM-*ran*-APBA) o ciężarach cząsteczkowych odpowiednio 23000 i 41000 uzyskane po odblokowaniu motywów kwasu borowego w wyniku hydrolizy estru pinakolowego w warunkach alkalicznych (1% roztwór NaOH).

W wyniku szczepienia jednostek kwasu borowego poliakrylamidu z diolami HbPGL w pH=7.40, otrzymałam hydrożele o frakcji wagowej polimerów 23 i 30 wt% (**Tabela 1**).

Tabela 1. Skład hydrożeli otrzymanych z hiperrozgałęzionego poliglicydołu usieciowanego kopolimerem poli(AM-*ran*-APBA) w pH=7.4

Hydrożel	Sumaryczna frakcja wagowa polimerów, wt%	Stosunek molowy grup diolowych do grup kwasu borowego	Liczba grup kwasu borowego przypadająca na cząsteczkę HbPGL
H1	30	14.0:1	2.0
H3A	23	6.5:1	4.4
H3B	23	6.5:1	4.4

Dla otrzymanych systemów hydrożelowych, przeprowadziłam pomiary reologiczne. Eksperymenty polegające na przemiataniu częstotliwością wykazały różnice we właściwościach tych hydrożeli w porównaniu z systemami hydrożelowymi zbudowanymi z HbPGL usieciowanego małowielkocząsteczkowymi kwasami borowymi. Moduł zachowawczy ($G'(\omega)$) nie przecinał modułu stratności ($G''(\omega)$) w jego maksimum, co świadczyło o występowaniu więcej niż jednego czasu relaksacji. Oznacza to, że oprócz węzłów sieci na bazie estrów boranowych, występuje dodatkowy rodzaj węzłów sieci. Zachowanie to przypisałam splątaniom fizycznym pochodzącym od wielkocząsteczkowego związku sieciującego, tj. kopolimeru poli(AM-*ran*-APBA) użytego do tworzenia hydrożeli w ilości przekraczającej stężenie c^* (overlap concentration) [54]. Wraz ze wzrostem temperatury od 10 do 37 °C obserwowałam stopniową redukcję czasu życia węzłów sieci pomiędzy makrocząsteczkami. Wynikało to z faktu, że proces tworzenia estrów boranowych ma charakter egzotermiczny, a więc wzrost temperatury jest niekorzystny dla węzłów sieci. W dodatku, badania te w wyraźny sposób pokazały, że splątania fizyczne wytworzone w strukturze hydrożelu wynikające z obecności kopolimeru akrylamidowego wpływają na podniesienie stabilności struktury hydrożeli. Można to było stwierdzić na podstawie porównania wartości ω_c dla hydrożeli o tej samej frakcji wagowej polimerów, różniących się jednak ciężarem cząsteczkowym stosowanego kopolimeru poli(AM-*ran*-APBA). W przypadku hydrożelu zbudowanego z kopolimeru o wyższym ciężarze cząsteczkowym (H3A), wartości częstotliwość kątowej w punkcie żelowania, ω_c były zdecydowanie niższe ($\omega_c(283\text{ K}) = 0.89\text{ rad/s}$; $\omega_c(310\text{ K}) = 5.51\text{ rad/s}$) w porównaniu z systemem zbudowanym z kopolimeru o niższym ciężarze, H3B ($\omega_c(283\text{ K}) = 1.52\text{ rad/s}$; $\omega_c(310\text{ K}) = 8.40\text{ rad/s}$).

Na podstawie widm ^1H HR MAS DOSY NMR, byłam w stanie dodatkowo określić zachowanie się poszczególnych makrocząsteczek budujących strukturę hydrożeli. Ogólnie, cząsteczki HbPGL wykazywały wyższe wartości współczynników dyfuzji niż cząsteczki kopolimeru. Mogło to świadczyć o tym, że pewna frakcja HbPGL nie została wbudowana w strukturę sieci lub też o zwiększonej dynamice cząsteczek HbPGL w strukturze sieci polimerowej w

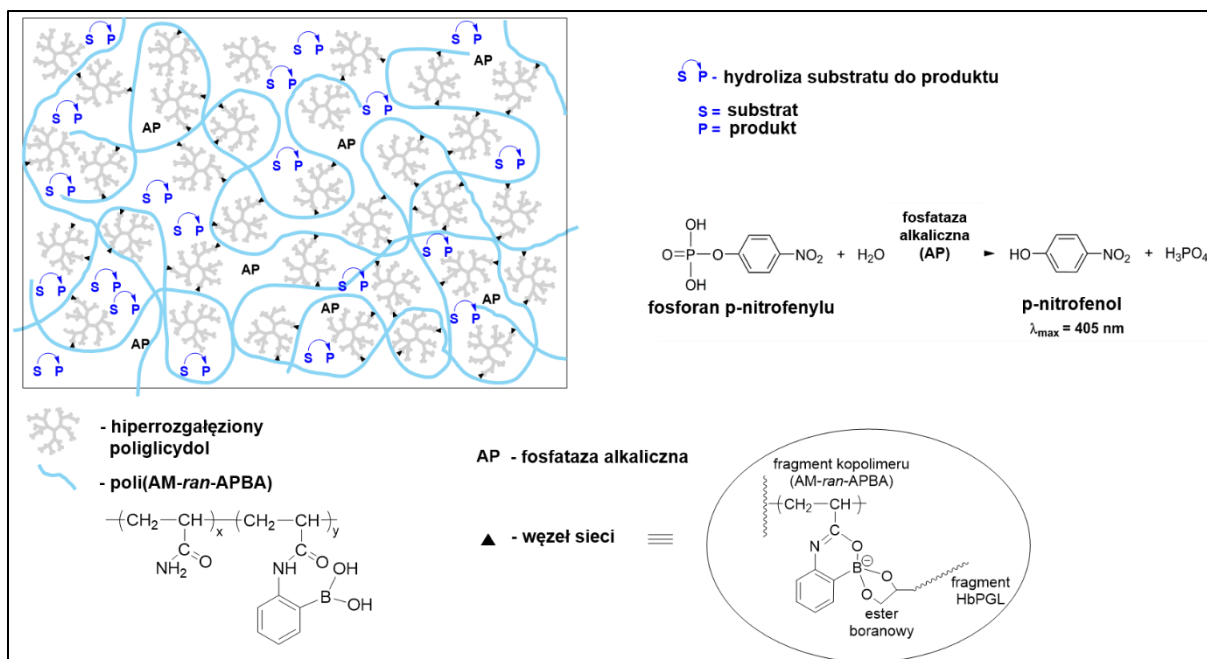
porównaniu z kopolimerem poli(AM-*ran*-APBA). Makrocząsteczki kopolimeru ze względu na splątania fizyczne są unieruchomione w sieci. Natomiast, „nanocząstki” HbPGL w strukturze sieci dynamicznej mogą się przemieszczać szybciej dzięki swojej zwiększonej ruchliwości.

Dzięki odpowiedniej dynamice węzłów sieci, otrzymane hydrożele można było wstrzykiwać. Co więcej, materiały te wykazywały właściwości samoreperowalne (self-healing), tzn. hydrożel po uszkodzeniu był zdolny odbudować strukturę. Właściwości te wynikały nie tylko z odpowiedniej dynamiki węzłów sieci, lecz również z dużej elastyczności polieterowego łańcucha HbPGL [51].

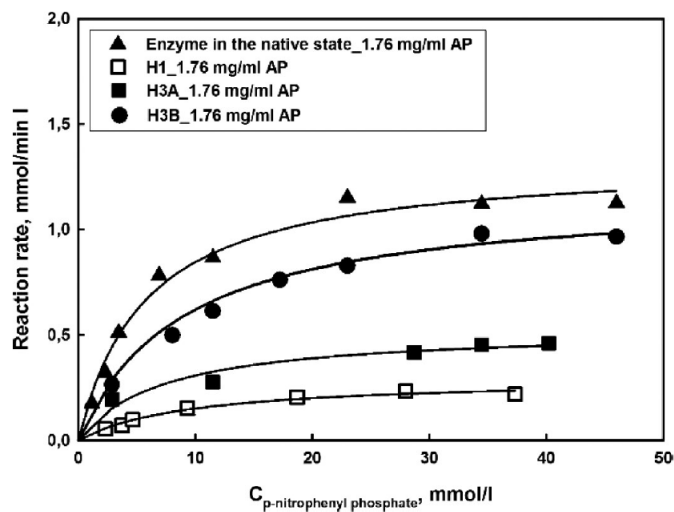
W obrębie struktury hydrożeli *in situ* postanowiłam przeprowadzić proces biomineralizacji. Przedsięwzięcie to wymagało wprowadzenia w ich strukturę fosfatazy alkalicznej, enzymu odpowiedzialnego za uruchomienie procesu biomineralizacji na drodze hydrolizy soli wapniowej organicznego estru fosforanowego do fosforanu wapnia [55].

Wykorzystując fakt, że proces żelowania zachodził dopiero po zmieszaniu dwóch roztworów, tj. kopolimeru i HbPGL, możliwe było rozpuszczenie fosfatazy alkalicznej w jednym z roztworów polimerowych, podczas gdy w drugim roztworze wprowadzany był organiczny ester fosforanowy (Rys. 10). Jednak badania reologiczne hydrożeli po wprowadzeniu w ich strukturę wyłącznie fosfatazy, wykazały nieznaczną redukcję czasu życia węzłów sieci. Rezultaty tych badań wskazywały na możliwość występowania konkurencyjnych oddziaływań fosfatazy z ugrupowaniami kwasu borowego. Z doniesień literaturowych wiadomo, że kwas borowy jest zdolny do reakcji z aminokwasami posiadającymi grupy donorowe, takimi jak seryna, histydyna czy lizyna [56].

Reaktywność kwasu borowego wymagała dokonania weryfikacji stabilności centrów aktywnych fosfatazy alkalicznej. Istotne było określenie, czy zarówno środowisko użytych polimerów czy zastosowany mechanizm sieciowania przyczynia się do wytworzenia zmian w obrębie centrum aktywnego. Odwracalny charakter sieciowania umożliwiał odzyskanie fosfatazy z hydrożeli i określenie jej efektywnej aktywności w katalizie hydrolizy modelowej cząsteczki substratu, tj. fosforanu p-nitrofenylu, w wyniku której powstawał p-nitrofenol ($\lambda_{\text{max}} = 405 \text{ nm}$). Aktywność enzymu wyizolowanego ze struktury hydrożelu była identyczna z aktywnością enzymu w formie natywnej. Oznacza to, że środowisko hydrożelu, w tym również dynamiczne węzły sieci, jest obojętne wobec centrum aktywnych enzymu. Uznałam jednak za nieodzowne, określenie aktywności enzymu w strukturze hydrożeli i porównanie jej z aktywnością enzymu w formie natywnej w roztworze na podstawie wartości stałej Michaelisa-Menten, K_M (Rys. 11, Tabela 2). Wartości K_M ulegały wzrostowi od 5.76 mM dla fosfatazy w formie natywnej do 9.65 mM dla hydrożelu H1. Obniżenie efektywnej aktywności enzymu w systemach hydrożelowych przypisałam jedynie ograniczonej dyfuzji cząsteczek substratu do centrum aktywnego enzymu w trójwymiarowej sieci polimerowej [57] w porównaniu z roztworem. Współczynniki dyfuzji małych cząsteczkowych komponentów hydrożelu, określiłam na przykładzie p-nitrofenolu, produktu wytworzonego *in situ* wskutek hydrolizy fosforanu p-nitrofenylu katalizowanej fosfatazą (Rys.10) na podstawie widm ^1H HR MAS DOSY NMR. Współczynnik dyfuzji p-nitrofenolu obniżał się wraz ze wzrostem stopnia sieciowania hydrożelu, co było zgodne z kierunkiem wzrostu stałej K_M enzymu wyznaczonej w strukturze hydrożeli, odpowiadającej obniżeniu efektywnej aktywności biologicznej enzymu (Tabela 2).



Rysunek 10. Struktura hydrożelu zbudowanego z hiperrozgałęzionego poliglicydolu usieciowanego kopolimerem poli(akrylamid-ran-kwas 2-akrylamidofenyloborowy), poli(AM-ran-APBA) na drodze wytworzenia estrów boranowych z zaenkapsulowaną fosfatazą alkaliczną i cząsteczkami fosforanu p-nitrofenylu (modelowego substratu).

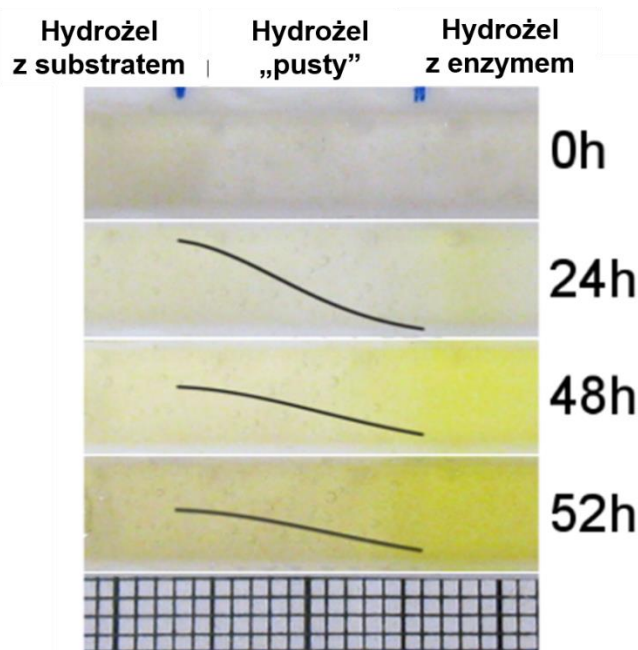


Rysunek 11. Efektywna aktywność biologiczna fosfatazy alkalicznej zaenkapsulowanej w obrębie struktury systemów hydrożelowych zbudowanych z usieciowanego HbPGL kopolimerami poli(AM-ran-APBA). Przedrukowano z [H4] za zgodą American Chemical Society (2017).

Tabela 2. Parametry kinetyczne określające efektywną aktywność biologiczną fosfatazy alkalicznej w formie natywnej i zaenkapsulowanej w strukturze systemów hydrożelowych.

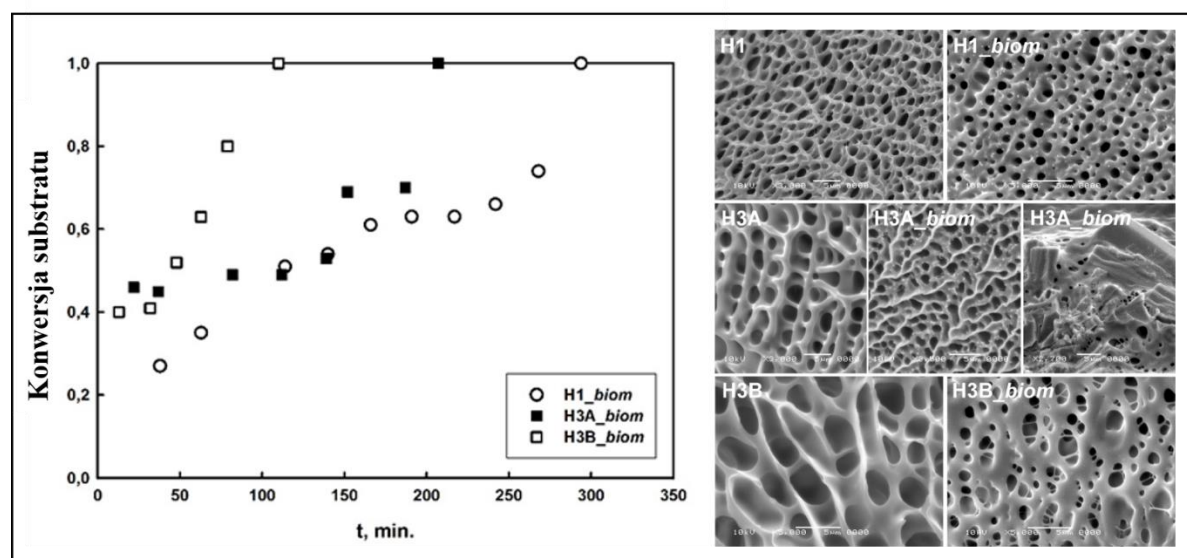
Fosfataza alkaliczna	V_{max} , mM/min	K_M , mM
Natywna_1.76 mg/ml	1.33±0.06	5.76±0.86
H1_1.76 mg/ml AP	0,30 ± 0,02	9,65 ± 1,70
H3A_1.76 mg/ml AP	0.53±0.05	8.94±1,12
H3B_1.76 mg/ml AP	1.17±0.05	7.23±2.88

Następnie, podjęłam badania w kierunku określenia ruchliwości enzymu w sieci odwracalnie usieciowanej, mając na celu określenie, czy enzym zaenkapsulowany w dynamicznej sieci, jest zdolny do przemieszczania się w jej strukturze. W tym celu, wykonałam eksperyment wykorzystujący właściwości samoreperujące hydrożelu. Mianowicie, zbudowałam materiał z szeregowo połączonych systemów hydrożelowych, tj. żelu nasyconego fosforanem p-nitrofenylu, żelu czystego oraz żelu zawierającego cząsteczki fosfatazy alkalicznej (Rys. 12). Wynik eksperymentu w sposób jednoznaczny pokazał, że w stosunku do cząsteczek substratu, cząsteczki enzymu są unieruchomione w strukturze hydrożelu. Substrat migruje wzdłuż hydrożelu. Dopiero w kontakcie z fragmentem hydrożelu zawierającym enzym, substrat zostaje przekonwertowany do produktu dając żółte zabarwienie.



Rysunek 12. Eksperyment przedstawiający migrację cząsteczek substratu (fosforan p-nitrofenylu) wzdłuż hydrożelu o kompleksowej budowie, tj. zbudowanego z szeregowo połączonych hydrożeli zawierających substrat, czysty żel oraz hydrożel zawierający fosfatazę alkaliczną (enzym), od lewej do prawej. Zaznaczone krzywe odpowiadają profilom stężenia substratu wzdłuż hydrożelu oznaczone na podstawie II prawa Ficka (na górze po lewej stronie-początkowe stężenie substratu, po prawej na dole odpowiada zerowemu stężeniu substratu). Na granicy żelu „pustego” i żelu wyposażonego w enzym pojawia się żółte zabarwienie, świadczące o powstającym produkcie w wyniku katalizowanej enzymem reakcji hydrolizy substratu do p-nitrofenolu. Przedrukowano z [H4] za zgodą American Chemical Society (2017).

W następnym etapie przystąpiłam do badania procesu biomineralizacji w strukturze wytworzonych hydrożeli. W roztworze wodnym HbPGL rozpuściłam fosfatę alkaliczną, a w roztworze drugiego polimeru sól wapniową fosforanu 1-naftyłowego. Kinetykę procesu biomineralizacji zachodzącego w obrębie struktury hydrożeli różniących się stopniem usieciowania (Rys. 13), określiłam na podstawie widm ^{31}P HR MAS NMR obserwując stopniowy zanik soli wapniowej fosforanu 1-naftyłu ($\delta = -2.05$ ppm), z jednoczesnym powstawaniem fosforanu wapnia ($\delta = 0.60$ ppm). Należy zaznaczyć, że sygnał fosforanu wapnia w widmie ^{31}P MAS NMR o szerokości mniejszej niż 0.63 ppm świadczył o powstawaniu od początku procesu biomineralizacji krystalicznej formy fosforanu [58, 59]. Zróżnicowana przepuszczalność sieci polimerowych przekładała się na proces biomineralizacji. W przypadku hydrożelu o największym udziale wagowym polimeru, H1_biom, czas potrzebny do całkowitej konwersji substratu był najdłuższy i wynosił 5 h. Najkrótszy z kolei został zarejestrowany dla hydrożelu H3B_biom zbudowanego kopolimeru o niższym ciężarze cząsteczkowym i mniejszym jego udziale wagowym i wynosił 110 minut. Należy zauważyć, że proces hydrolizy soli wapniowej fosforanu 1-naftyłu był jednak dłuższy w porównaniu z procesem hydrolizy fosforanu p-nitrofenylu. Wynikało to zapewne z ograniczeń w dyfuzji cząsteczek substratu w strukturze hydrożeli wskutek bariery sterycznej generowanej przez powstający fosforan wapnia, który jest nierozpuszczalny w środowisku wodnym. Kinetyka biomineralizacji przekładała się również na morfologię powstających obiektów fosforanu wapnia w systemach hydrożelowych. Struktura hydrożelu H3B została w pełni nasycona fosforanem wapnia, w odróżnieniu do żelu H1, w którym widoczne były pojedyncze małe obiekty stałe. W strukturze hydrożelu H3A, dostrzegalne były również większe krystality fosforanu wapnia.



Rysunek 13. Konwersja soli wapniowej fosforanu 1-naftyłu w obrębie struktury systemów hydrożelowych zbudowanych z usieciowanego HbPGL kopolimerami poly(AM-*ran*-APBA). Porównanie struktury hydrożeli po procesie biomineralizacji na podstawie obrazów SEM. Przedrukowano z [H4] za zgodą American Chemical Society (2017).

Osiągnięciem tej pracy było:

- *poznanie właściwości reologicznych hydrożeli zbudowanych z hiperrozgałęzionego poliglicydolu usieciowanego wielkocząsteczkowymi związkami sieciującymi, o różnych ciężarach cząsteczkowych, na bazie kwasu borowego, w pH neutralnym,*
- *poznanie przepuszczalności wytworzonych hydrożeli w różnych temperaturach,*
- *poznanie wpływu struktury sieci polimerowej hydrożelu na efektywną aktywność enzymatyczną fosfatazy alkalicznej zaenkapsulowanej w strukturze żelu oraz na proces biomineralizacji.*

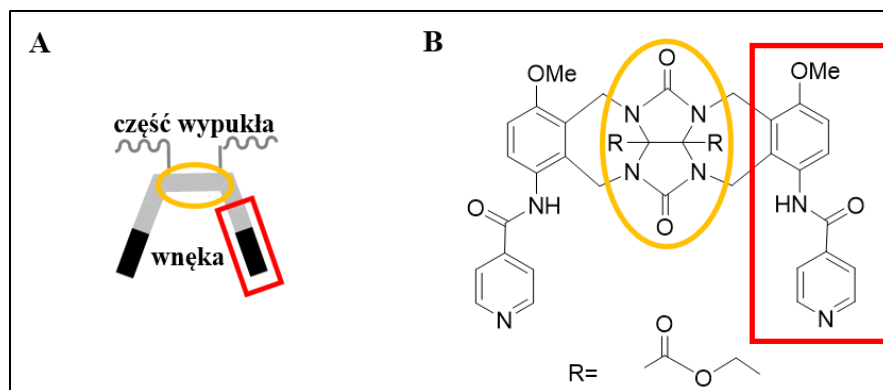
[H5] Gosecka, M.*; Urbaniak, M.; Mikina, M.; Gosecki, M.; Rozanski, A. “Homodimerization driven self-assembly of glycoluril molecular clips with covalently immobilized poly(epsilon-caprolactone)”. *Soft Matter* **2018**, 14, 7945-7949

(Punktacja MNiSW = 100, IF₂₀₁₈ = 3.399)

W obliczu dość ograniczonego rozwoju sieci polimerowych o wysoce selektywnych właściwościach responsywnych wobec związków organicznych, podjęłam działania w kierunku poszukiwania nowych łączników, które zapewnią otrzymywanym materiałom polimerowych wysoką selektywność. Dotychczas, większość opracowanych systemów chemoresponsywnych jest wrażliwa na działanie pH,^[7] obecność nieorganicznych kationów^[11, 12]/anionów ^[10, 60], czynników redox ^[9, 61]. Opracowanie systemów zmieniających swoje właściwości w obecności konkretnego rodzaju związku organicznego jest istotne z punktu opracowywania zaawansowanych systemów dostarczania leków czy pod kątem otrzymywania systemów sensorycznych wraz z możliwością selektywnego wychwytywania toksycznych związków organicznych.

Uznałam, że do otrzymania sieci polimerowych o bardzo unikatowej chemoresponsywności, przyczyniając się tym samym do rozwoju dyscypliny w zakresie materiałów usieciowanych, można wykorzystać motywy glikolurilowych „klipsów” molekularnych wykazujące selektywne właściwości asocjacyjne. Molekularne „klipsy” glikolurilowe to klasa związków organicznych przypominająca kształtem klipsy znane w jubilerstwie, czy papiernictwie, zbudowane z glikolurilu sprzężonego z pierścieniami aromatycznymi za pomocą mostków metylenowych. Taka budowa cząsteczki sprawia, że w jej strukturze możemy wyróżnić wnękę o zdefiniowanej średnicy (Rys. 14 A), wyposażonej w różne ugrupowania będące źródłem donorów i/lub akceptorów wiązań wodorowych, oraz część wypukłą (Rys. 14 A). Wysublimowana struktura wnęki „klipsa” odpowiedzialna jest za jego selektywne właściwości asocjacyjne. „Klipsy” na bazie glikolurilu wykazują zdolność do selektywnej homodimeryzacji, jak również skłonność do selektywnego tworzenia oddziaływań „gość”-„gospodarz” z dihydroksyaromatami. Oddziaływania te zachodzą jedynie przy jednoczesnym spełnieniu trzech warunków, tj. występowaniu oddziaływań π - π , tworzeniu wiązań wodorowych, oraz dopasowaniu wymiarów oddziałujących cząsteczek do średnicy wnęki „klipsa”. Siła homodimeryzacji, jak również kompleksowania z dihydroksyaromatami zależy od wielkości pierścieni aromatycznych, jak również rodzaju podstawników występujących w tych pierścieniach. Spośród bogatej biblioteki „klipsów” molekularnych opisanych w

literaturze,[36, 62] do badań wybrałam „klipsa” wyposażonego w N-(4-metoksyfenylol)izonikotynoamidowe ściany boczne oraz dwie grupy diestrowe w części wypukłej (Rys. 14 B). Przy wyborze tego „klipsa” sugerowałam się jego umiarkowaną zdolnością do homodimeryzacji, z myślą o zapewnieniu kontroli nad właściwościami sieci przy użyciu czynników zewnętrznych., tj. dodatku dihydroksyaromatów.

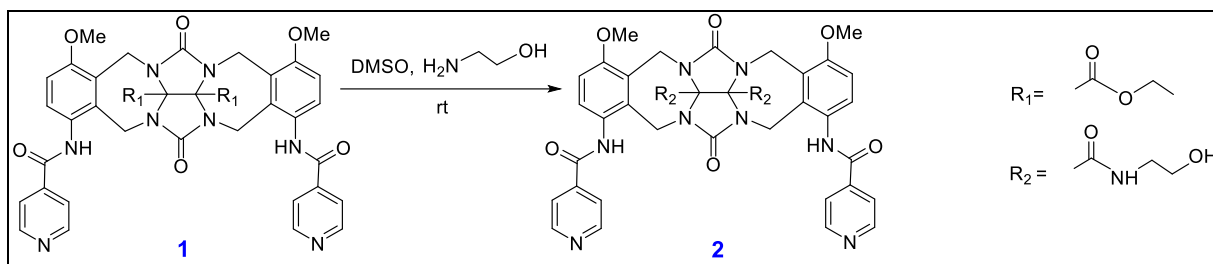


Rysunek 14. A). Schematyczna struktura glikolurilowego „klipsa” molekularnego z zaznaczoną wnęką i częścią wypukłą. Żółta elipsa odpowiada glikolurilowi; czerwony prostokąt odpowiada ścianie bocznej wytworzonej przez pierścienie aromatyczne. B). Struktura „klipsa” wyposażonego w N-(4- metoksyfenylol)izonikotynoamidowe ściany boczne oraz dwie grupy diestrowe w części wypukłej „klipsa”.

Dotychczas, motyw „klipsa” glikolurilowego nie został wprowadzony w strukturę makrocząsteczek. Jego wprowadzenie w strukturę makrocząsteczek wymagało podjęcia odpowiedniej strategii modyfikacji struktury „klipsa”, zapewniającej zachowanie jego cennych właściwości asocjacyjnych. Przyjęłam, że cząsteczka „klipsa” może stanowić rolę inicjatora, od którego można prowadzić wzrost makrocząsteczki, lub komonomeru wbudowując go wzdłuż łańcucha makrocząsteczek. Uznałam jednak, że jakiegokolwiek zabiegi syntetyczne mające na celu wprowadzenie „klipsa” w strukturę makrocząsteczek, mogą jedynie prowadzić w obrębie wypukłej części „klipsa”, tj. części niezaangażowanej w jego procesy asocjacyjne. Należy jednak zaznaczyć, że wszystkie modyfikacje syntetyczne prowadzone w obrębie struktury „klipsa”, w tym wprowadzenie polimeru nie mogą prowadzić do wytworzenia zawady sterycznej uniemożliwiającej dostęp innym cząsteczkom do wnęki „klipsa”. Co więcej, niekorzystne mogą być również konkurencyjne oddziaływania asocjacyjne z „klipsem”, mogące występować w przypadku polimerów zawierających pierścienie aromatyczne wzdłuż łańcucha.

W artykule [H5] przedstawiam pomyślną strategię syntetyczną otrzymania pierwszego koniugatu „klipsa” molekularnego na bazie glikolurilu z polimerem, przy czym cząsteczka „klipsa” pełniła rolę inicjatora polimeryzacji.

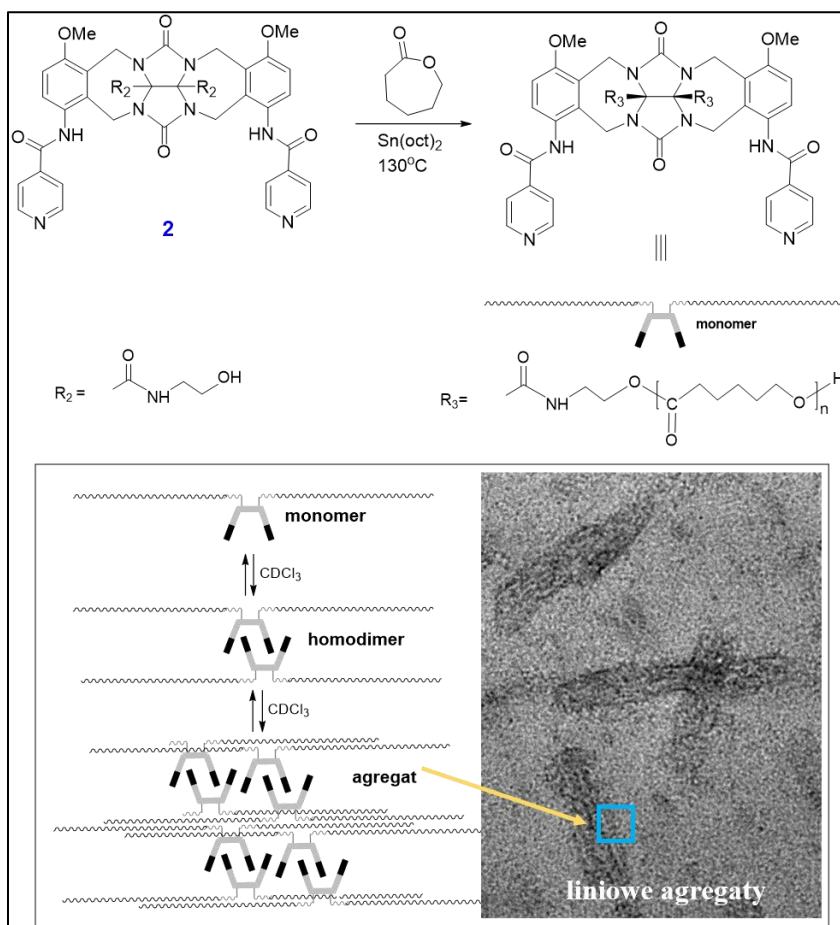
Do realizacji tego przedsięwzięcia niezbędne było przekonwertowanie dwóch grup estrowych na części wypukłej „klipsa” w dwie grupy etanoloamidowe w łagodnych warunkach w reakcji „klipsa” **1** z etanoloaminą w temperaturze pokojowej w DMSO otrzymując „klipsa” **2** z dwoma grupami hydroksylowymi (Rys. 15).



Rysunek 15. Schemat syntezy „klipsa” z dwoma grupami etanoloamidowymi, **2** w wyniku reakcji „klipsa” **1** wyposażonego w dwie grupy estrowe z etanoloaminą.

Grupy te posłużyły, w następnym etapie, jako centra inicjujące polimeryzację ϵ -kaprolaktonu z otwarciem pierścienia w obecności oktenianu cyny, $\text{Sn}(\text{oct})_2$ prowadzonej w masie w $130\text{ }^\circ\text{C}$. Na podstawie widma ^1H NMR zarejestrowanego w DMSO-d_6 , oraz techniki MALDI-TOF potwierdziłam wprowadzenie motywu „klipsa” w strukturę polimeru. W widmie ^1H NMR, oprócz głównej, oczekiwanej populacji, widoczna była dodatkowa populacja „klipsa” związana z polimerem, która również została zidentyfikowana na podstawie widma MALDI-TOF. Wartości m/z wskazywały na występowanie w próbce populacji polimeru z „klipsem”, którego ciężar cząsteczkowy został pomniejszony o jedną cząsteczkę etanoloaminy. Uwolnienie jednej cząsteczki etanoloaminy przypisałam powstającemu cyklicznemu imidowi z dwóch grup etanoloamidowych obecnych w części wypukłej „klipsa”. W rezultacie, dodatkowa populacja odpowiadała koniugatowi „klipsa” z jednym łańcuchem polimeru. Jednak powstawanie nowej pochodnej wymagało podjęcia dodatkowych badań w kierunku poznania warunków faworyzujących jej tworzenie się. Szczegółową analizę powstawania nowej pochodnej „klipsa” przedstawiłam w pracy [H8]. „Klips” sprzężony z dwoma łańcuchami poli(ϵ -kaprolaktonu) zachował swoje pierwotne właściwości asocjacyjne, co potwierdziłam na podstawie analizy widm MALDI-TOF oraz widm ^1H NMR zarejestrowanych w chloroformie w różnych temperaturach dla próbek koniugatu o różnym stężeniu. Badania prowadziłam w chloroformie, jako rozpuszczalniku faworyzującym tworzenie wiązań wodorowych [63]. W wyniku przeprowadzonej modyfikacji „klipsa” cząsteczkami polimeru, obserwuje się jednak spowolnienie wymiany form „klipsa” monomer-dimer w porównaniu z klipsem niemodyfikowanym. W temperaturze 253 K , widoczna jest w przewodzie forma dimeryczna, podczas gdy dla „klipsa” diestrowego, tj. niezwiązanego z polimerem, postać dimeru występowała w przewodzie w temperaturze najwyżej 243 K . Co więcej, roztwór koniugatu „klipsa” z polimerem o stężeniu większym niż 10 mM był opalizujący, co świadczyło o obecności obiektów zawieszonych w rozpuszczalniku. Dynamiczna analiza rozproszenia światła, DLS wykazała obecność obiektów o średniej średnicy 240 nm . Obrazy zarejestrowane techniką transmisyjnej mikroskopii elektronowej, TEM ujawniły jednak powstawanie podłużnych obiektów o wyraźnej strukturze wielowarstwowej (Rys. 16) i średnich wymiarach $245\pm 86\text{ nm}$ oraz $62.3\pm 21.7\text{ nm}$. W pracy tej zaprezentowałam drogę syntezy pierwszego koniugatu „klipsa” z polimerem. Interesujące okazały się właściwości asocjacyjne utworzonych koniugatów, prowadzące do otrzymania wielowarstwowego agregatu „klipsa” glikolurilowego z polimerem. Z pewnością, powstawanie tych obiektów było inicjowane procesem homodimeryzacji „klipsów”, co prowadziło do wzrostu obiektów w jednym kierunku. W związku z faktem, że agregaty koniugatów „klipsa” wykazują strukturę wielowarstwową, należy się spodziewać, że struktura chemiczna części wypukłej „klipsa”

odgrywa znaczenie we wzroście agregatu w drugim kierunku. Najprawdopodobniej, wiązania wodorowe wytworzone pomiędzy ugrupowaniami amidowymi „klipsa” z grupami amidowymi fragmentów poliestrowych pochodzących od poli(ε-kaprolaktonu) są odpowiedzialne za przyłączenie kolejnej warstwy koniugatów „klipsa”.



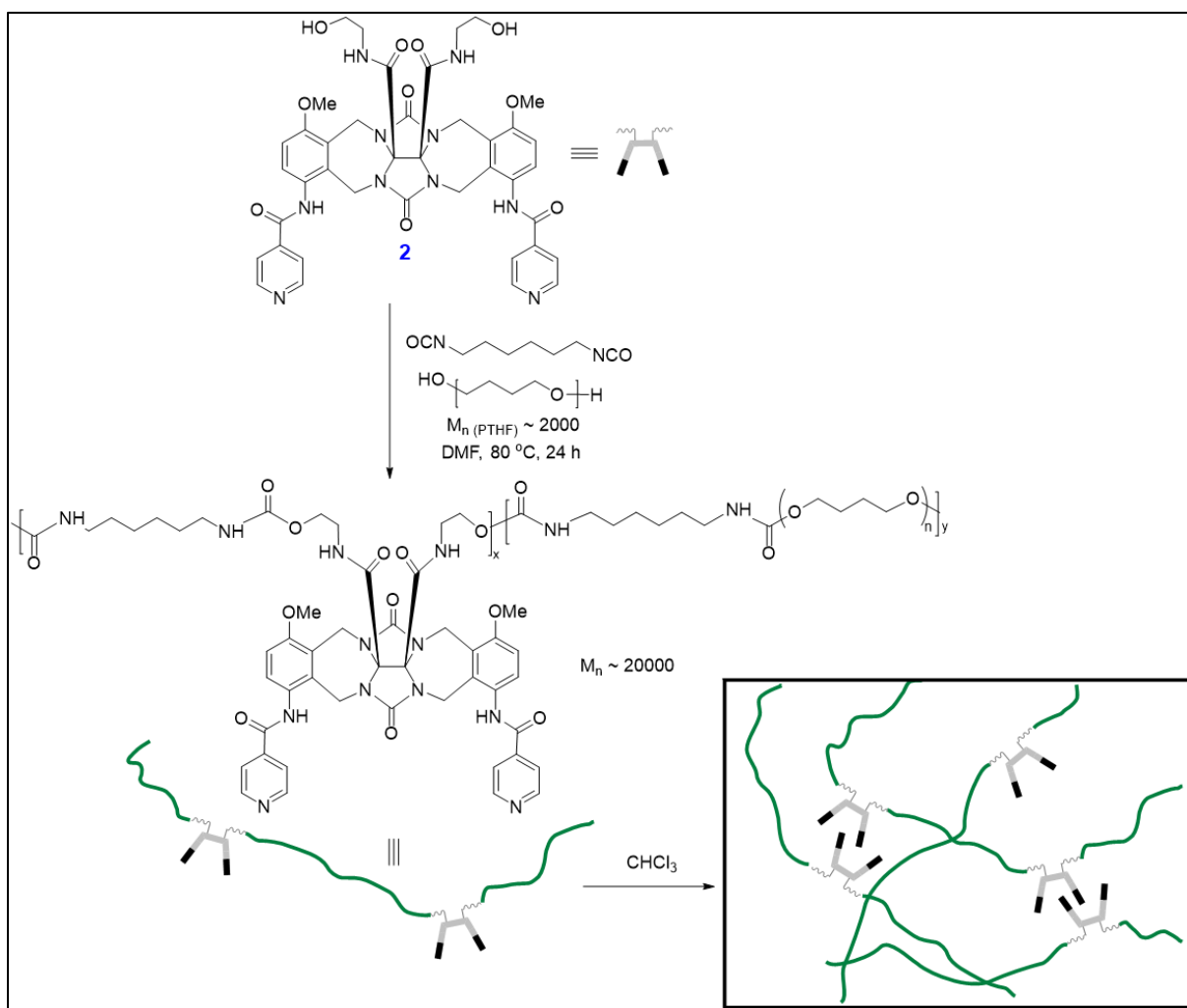
Rysunek 16. Synteza koniugatu „klipsa” **2** z poli(ε-kaprolaktonem). Organizacja makrocząsteczek w chloroformie w postaci podłużnych wielowarstwowych agregatów, potwierdzona na podstawie obrazu TEM.

Osiągnięciem tej pracy jest opracowanie strategii syntetycznej wprowadzenia motywu „klipsa” glikolurilowego w strukturę makrocząsteczek, z jednoczesnym zachowaniem jego wyjściowych właściwości asocjacyjnych. Wytworzone cząsteczki wykazywały samoorganizację zapewniającą wytworzenie podłużnych wielowarstwowych obiektów, stanowiąc nowy typ agregatu „klipsów” glikolurilowych.

[H6] Gosecki M., Urbaniak M., **Gosecka M.*** “Glycoluril Clips for the Construction of Chemoresponsive Supramolecular Polymer Networks through Homodimer Cross-Links”. *ChemPlusChem* **2019**, 84, 981-988

(Punktacja MNiSW = 100, IF₂₀₁₉ = 3.441)

Dzięki temu, że „klips” pomimo sprzężenia z poli(ϵ -kapolaktonem) wykazywał właściwości asocjacyjne na zasadzie tworzenia homodimerów [H 5], byłam zachęcona do wprowadzenia motywów „klipsa” wzdłuż łańcucha polimerowego w celu otrzymania trójwymiarowej sieci polimerowej wykorzystując zjawisko homodimeryzacji „klipsów”. Przedsięwzięcie to, było głównym celem projektu Sonata, którego byłam kierownikiem w latach 2016-2019. Postanowiłam wykorzystać obecność dwóch grup hydroksylowych na wypukłej części „klipsa” do reakcji z diizocyjanianem i α -hydro- ω -hydroksypoli(oksi-1,4-butanediyl), tj. politetrahydrofuranem katalizowanej Sn(oct)₂ w DMF w 70°C (Rys. 17). Temperatura reakcji została odpowiednio zoptymalizowana w celu uniknięcia konwersji pochodnej dietanoloamidowej do etanoloimidu. Strukturę otrzymanych makrocząsteczek poliuretanu potwierdziłam przy użyciu spektroskopii ¹H DOSY NMR oraz techniki GPC.



Rysunek 17. Synteza poliuretanu z wbudowanym „klipsem” glikolurilowym wzdłuż łańcucha głównego. Organizacja cząsteczek polimeru w trójwymiarową sieć polimerową w chloroformie.

W zakresie temperatur od 265 K do 315 K, określiłam zdolność „klipsów” glikolurilowych wbudowanych wzdłuż makrocząsteczek do homodimeryzacji wykorzystując stężeniowe widma ^1H NMR. Na podstawie zależności przesunięcia chemicznego protonów NH grup amidowych „klipsa” obecnego w poliuretanie względem stężenia „klipsa” (Równ. 3), można było określić wartości stałych homodimeryzacji:

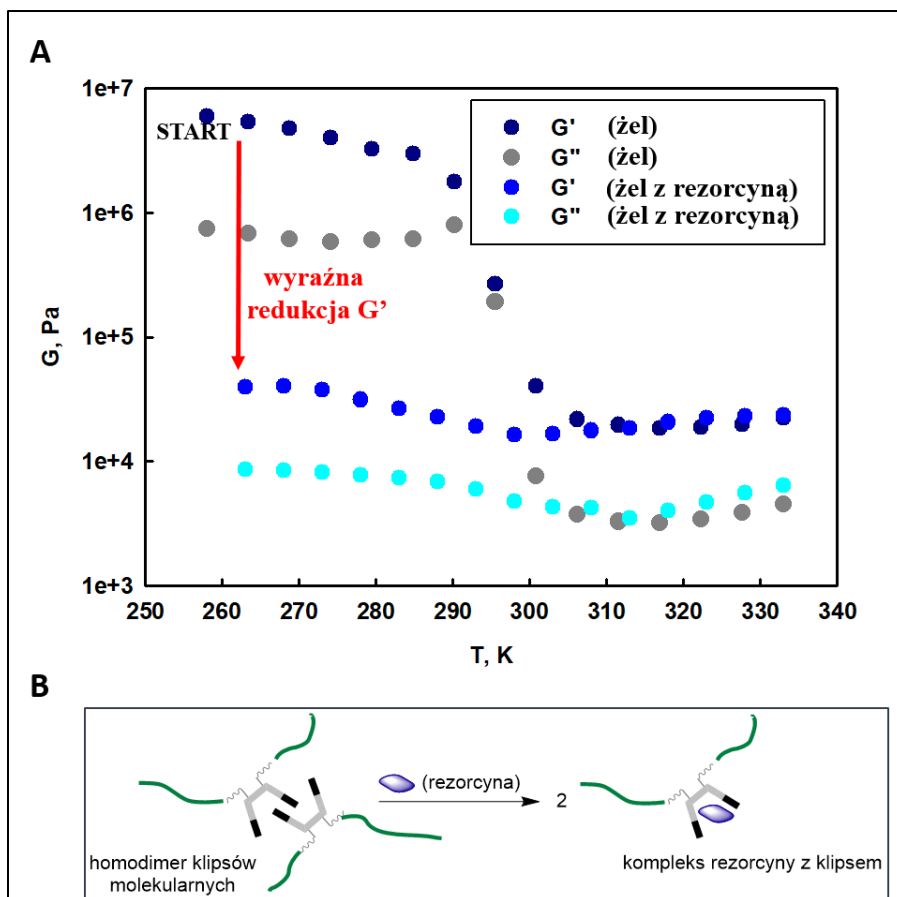
$$\delta_{obs} = \delta_m + (\delta_d - \delta_m) \left[1 + 4\alpha K - (1 + 8\alpha K)^{\frac{1}{2}} \right] / 4\alpha K \quad (\text{Równanie 3})$$

gdzie: δ_{obs} , δ_m , δ_d oznaczają odpowiednio przesunięcie chemiczne protonu obserwowane w widmie, monomeru oraz dimeru; α - oznacza stężenie „klipsa”, a K - to stała dimeryzacji „klipsów”.

Wskutek zwiększonej lepkości roztworu „klipsa” wbudowanego w strukturę poliuretanu wynikającej z tworzenia się usieciowanych obiektów, obserwowałam spowolnioną dynamikę wymiany form „klipsa” monomer-dimer w porównaniu z „klipsem” diestrowym, **1**. W efekcie, wartość stałej homodimeryzacji „klipsa” molekularnego w sieci polimerowej w temperaturze pokojowej wynosiła $1.60 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ i była wyższa w porównaniu do wartości wyznaczonej dla „klipsa” **1** (920 M^{-1}).

Przygotowanie 30 % roztworu poliuretanu skutkowało wytworzeniem organożelu. Badania termomechaniczne prowadzone w szerokim zakresie temperatury, od 253 K do 323 K, wykazały obecność dwóch plateau, wyraźnie różniących się wartościami modułu elastyczności, tj. więcej niż dwa rzędy wielkości (Rys. 18A). Jedno plateau ($G'(T) \sim 10^6 \text{ Pa}$) dostrzegalne było w zakresie niskich temperatur, poniżej 295 K, podczas gdy drugie ($G'(T) \sim 10^4 \text{ Pa}$) powyżej tej temperatury. Widma ^1H HR MAS NMR zarejestrowane dla żelu w zakresie temperatur między 273 a 293 K dowodzą, że forma dimeryczna „klipsa” ma dominujący udział w sieci polimerowej. Wynika to z obniżonej szybkości wymiany monomer-dimer wskutek zwiększonej lepkości układu usieciowanego.

Dodatek równomolowego udziału rezorcyny w stosunku do liczby moli „klipsów” obecnych w sieci polimerowej spowodował 130-krotną redukcję modułu elastyczności G' w obrębie plateau w zakresie niskich temperatur z 10^6 Pa do 10^4 Pa (Rys. 18A), co mogło świadczyć o wytworzeniu kompleksów gość-gospodarz kosztem homodimerów (Rys. 18B).



Rysunek 18. A) Porównanie zależności modułów organożelu od temperatury pod wpływem dodatku rezorcyny. B) Schematyczne przedstawienie degradacji węzłów sieci na bazie homodimerów „klipsów” pod wpływem dodatku rezorcyny.

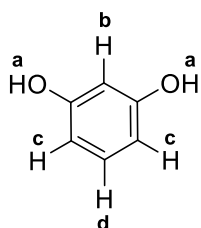
Chcąc jednak potwierdzić, że spadek wartości modułu elastyczności bezsprzecznie odpowiada zanikowi homodimerów „klipsów”, porównałam widma ^1H HRMAS NMR zarejestrowane dla żelu natywnego oraz żelu z dodatkiem rezorcyny. Okazało się, że protony NH ugrupowań amidowych „klipsa” zaangażowanych w proces homodimeryzacji na drodze wiązań wodorowych uległy przesunięciu w górę pola, co świadczyło o rozpadzie homodimerów. Dla potwierdzenia degradującego wpływu rezorcyny na stabilność homodimerów glikolurilowych „klipsów”, przeprowadziłam eksperyment polegający na stopniowym zwiększaniu stężenia rezorcyny w próbce z „klipsem” diestrowym o stałym stężeniu, osiągając równomolową mieszaninę z „klipsem” diestrowym. Zwiększanie udziału molowego rezorcyny w stosunku do jednostek „klipsa” obecnych w próbce skutkowało sukcesywnym przesunięciem się protonów NH grup amidowych w górę pola z równoczesnym przesunięciem protonów anizolowych w dół pola, co wyraźnie wskazywało na stopniowe zwiększenie udziału procesu kompleksowania „gość”-„gospodarz” kosztem procesu homodimeryzacji „klipsów”. Przeprowadzone badania doprowadziły do uzyskania pierwszej supramolekularnej sieci polimerowej responsywnej na działanie rezorcyny.

Osiągnięciem tej pracy było otrzymanie pierwszej supramolekularnej sieci polimerowej, wytworzonej na bazie homodimerów „klipsów” glikolurilowych, selektywnie chemoresponywniej na działanie rezorcyny (1,3-dihydroksybenzenu) oraz termowrażliwej.

[H7] Gosecki M., Urbaniak M., Gostynski B., **Gosecka M.*** “Influence of Glycoluril Molecular Clip Isomerization on the Mechanisms of Resorcinol Molecule Complexation”. *Journal of Physical Chemistry C* **2020**, 124, 8401-8410

(Punktacja MNiSW = 140, IF₂₀₁₈ = 4.309)

Dotychczas siła powinowactwa „klipsa” **1** wobec rezorcyny nie została wyznaczona. Otrzymanie chemoresponywniej sieci polimerowej [H6] przy użyciu tego „klipsa” wskazywało że proces kompleksowania „klipsa” z rezorcyną jest silniejszy w porównaniu do oddziaływania dwóch „klipsów” tworzących homodimer. Na wartość stałej kompleksowania „klips”-dihydroksyaremat mają wpływ takie czynniki jak wielkość powierzchni aromatycznych ścian bocznych „klipsa” czy obecność podstawników w pierścieniach aromatycznych (-CH₃, -OCH₃, -NO₂ itp.) [41]. W przypadku każdego rodzaju „klipsa”, stała ta musi być wyznaczona indywidualnie. Proces kompleksowania analizowałam przy użyciu spektroskopii ¹H NMR. Widma zarejestrowane dla mieszanin rezorcyny o stałym stężeniu i zmiennym stężeniu „klipsa” **1** umożliwiły monitorowanie zmian przesunięć chemicznych protonów rezorcyny. Okazało się, że przesunięcia chemiczne protonu **b** oraz protonów grup hydroksylowych rezorcyny, **a** (Rys. 19) ulegają jedynie zmianom w kontakcie z „klipsem”. Przesunięcie chemiczne protonów **c** i **d** rezorcyny (Rys. 19) w zasadzie nie ulega zmianie. Świadczy to o dość płytkim penetrowaniu wnęki „klipsa”. Zależność przesunięcia chemicznego protonów hydroksylowych rezorcyny względem stężenia „klipsa” w roztworze wykazała dopasowanie do modelu kompleksowania „klipsa” z rezorcyną o stechiometrii 1:2, zupełnie nietypowej dla „glikolurilowych „klipsów”. Co więcej, wykres Job’a wyznaczony w temperaturach w 283 i 293 K potwierdzał stechiometrię kompleksowania „klipsa” z rezorcyną 1:2. Wyniki badań bezdyskusyjnie wskazywały na występowanie w cząsteczce „klipsa” dwóch miejsc wiązania. Na podstawie otrzymanych krzywych miareczkowań w zakresie temperatur od 283 K do 313 K zostały wyznaczone dwie wartości stałej asocjacji K₁₁ i K₁₂. Dla przykładu, stałe asocjacji rezorcyny z „klipsem” wyznaczone w temperaturze 283 K wynosiły odpowiednio K₁₁ = 2520 M⁻¹ and K₁₂ = 651 M⁻¹.



Rysunek 19. Cząsteczka rezorcyny pełniąca rolę gościa podczas kompleksowania z molekularnym „klipsem” **1** z uwzględnieniem symboliki protonów.

Kompleksowanie „klipsa” z rezorcyną zachodzące według obu mechanizmów jest procesem samorzutnym, jako że zarówno ΔG_{11} jak i $\Delta G_{12} < 0$ (Tabela 3), i egzotermicznymi, co wynika z ujemnych wartości zmiany entalpii, tj. $\Delta H_{11} = -8.9$ kcal/mol and $\Delta H_{12} = -19.8$ kcal/mol.

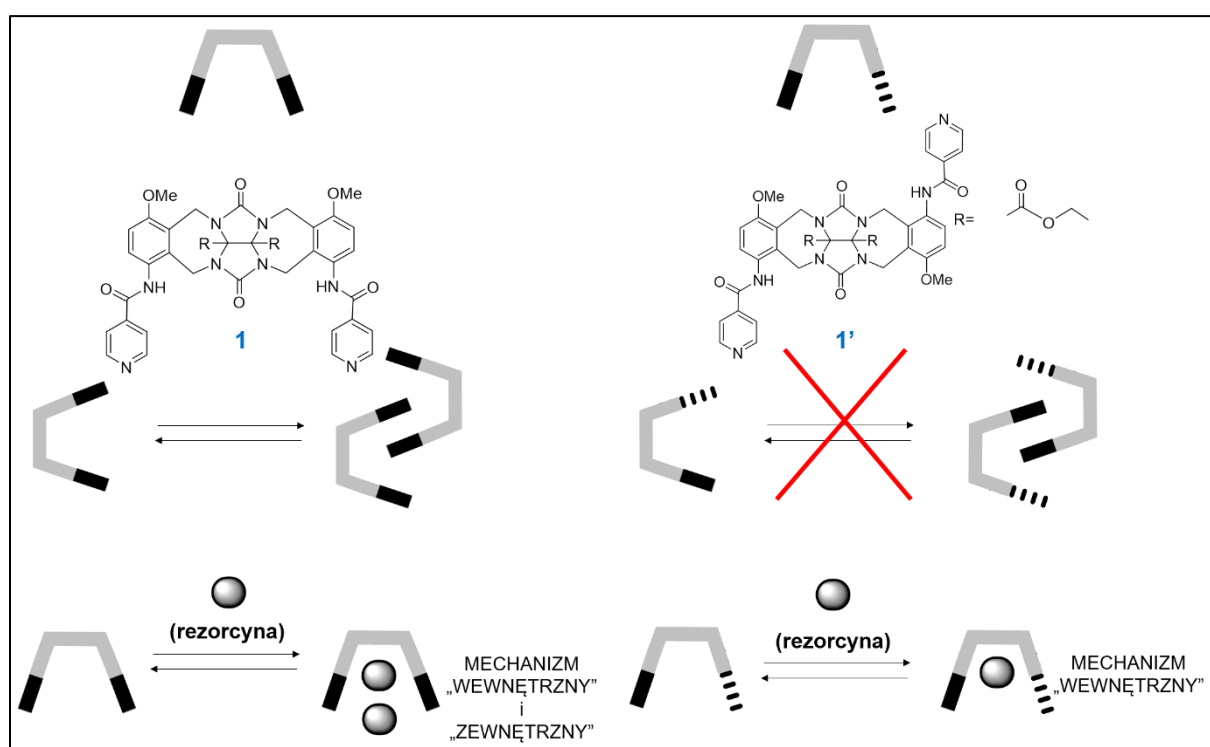
Tabela 3. Stałe kompleksowania „klipsa” 1 cząsteczkami rezorcyny: K_{11} i K_{12} i wartości entalpii swobodnej wyznaczone na podstawie miareczkowania ^1H NMR.

T, K	K_{11}, M^{-1}	K_{12}, M^{-1}	$\Delta G_{11},$ kcal/mol·K	$\Delta G_{12},$ kcal/mol·K
283.15	2520±151	651±23	-4.41±0.26	-3.74±0.13
293.15	1620±24	360±9	-4.25±0.06	-3.17±0.08
303.15	914±32	61±1	-4.09±0.14	-2.60±0.03
313.15	560±25	27±1	-3.93±0.18	-2.03±0.03

W celu identyfikacji miejsc wiążących w strukturze „klipsa”, przeprowadziłam analizę widma ^1H - ^1H ROESY NMR zarejestrowanego dla równomolowej mieszaniny „klipsa” estrowego z rezorcyną w chloroformie. Jedno z miejsc wiążących jest klasycznie zlokalizowane we wnętrzu „klipsa”, pomiędzy anizolowymi ścianami „klipsa”. Oddziaływanie to możliwe było wskutek tworzenia wiązań wodorowych grup hydroksylowych rezorcyny z tlenami grup karbonylowych glikolurilu oraz stabilizacji kompleksu poprzez dodatkowe oddziaływania π - π . Drugie miejsce zdolne do oddziaływania z rezorcyną jest zlokalizowane w obrębie atomów azotu obu pierścieni pirydynowych „klipsa”, ze względu na występowanie korelacji pomiędzy protonami pirydynowymi związanymi z atomem węgla będącego w bezpośrednim sąsiedztwie z atomem azotu w pierścieniu a protonami rezorcyny **a**, **c** i **d**. Na podstawie tych danych, przypuszczałam, że dodatkowy mechanizm kompleksowania „klipsa” cząsteczką rezorcyny odbywa się na drodze tworzenia wiązań wodorowych pomiędzy grupami hydroksylowymi rezorcyny z pirydynowymi atomami azotów „klipsa”. Aby jednak bezspornie określić mechanizmy asocjacji rezorcyny w obrębie struktury „klipsa” a następnie by móc im przypisać wartości stałych kompleksowania wyznaczonych eksperymentalnie, podjęłam współpracę z panem dr. B. Gostyńskim w celu przeprowadzenia badań z wykorzystaniem metod obliczeniowych. Badania te, obok klasycznego modelu wiązania rezorcyny we wnętrzu „klipsa”, wykazały optymalne dopasowanie odległości dwóch grup hydroksylowych w cząsteczce rezorcyny do odległości pomiędzy dwoma atomami azotu należących do dwóch grup pirydynowych w jednej cząsteczce „klipsa”. Badania teoretyczne wykazały, że proces kompleksowania według klasycznego mechanizmu (we wnętrzu wnęki „klipsa”) jest bardziej korzystny termodynamicznie niż kompleksowanie „klipsa” według mechanizmu zewnętrznego. Na podstawie tych danych byłam w stanie przypisać wartości eksperymentalnie wyznaczonych stałych kompleksowania, na podstawie miareczkowania ^1H NMR, do poszczególnych mechanizmów określonych odpowiednio „wewnętrznym” (K_{11}) i „zewnętrznym” (K_{12}). Ponadto, przeprowadzone badania teoretyczne potwierdziły możliwość jednoczesnego wiązania dwóch cząsteczek rezorcyny w strukturze „klipsa” według obu mechanizmów kompleksowania z wyraźnie występującym efektem indukowanym. Można było to stwierdzić na podstawie zmiany odległości pomiędzy atomami azotu dwóch ścian pirydynowych „klipsa” z 4.02 Å do 4.44 Å w przypadku „klipsa” kompleksującego jedną cząsteczkę rezorcyny, podczas gdy w kompleksie z dwoma cząsteczkami rezorcyny, odległość ta wynosiła już 4.75 Å.

W następnym etapie badań, porównałam właściwości asocjacyjne „klipsa” **1**, z jego izomerem, tj. „klipsa” **1'** (Rys. 20) - taką cząsteczką „gospodarza”, której N-(4-metoksyfenylol)izonikotynoamidowe ściany boczne „klipsa” skierowane są w przeciwnym kierunku względem glikolurilu. Izomer ten, wykazuje słabsze właściwości asocjacyjne. Z jednej strony izomer ten nie ulega homodimeryzacji, z rezorcyną zaś oddziałuje według stechiometrii molowej 1:1 zgodnie z klasycznym mechanizmem „wewnętrznym”. Wynika to z faktu, że pierścienie pirydynowe są przeciwległe skierowane względem rdzenia „klipsa”, wobec czego odległości pomiędzy pirydynowymi atomami azotu są zbyt znaczne uniemożliwiając przyłączenie cząsteczki rezorcyny według mechanizmu „zewnątrznego”. Stała kompleksowania rezorcyny we wnęce „klipsa” **1** wynosi $K = 2340 \text{ M}^{-1} \pm 56$ w temperaturze 283 K.

Właściwości asocjacyjne obu izomerów „klipsa” glikolurilowego zbudowanego ze ścian N-(4-metoksyfenylol)izonikotynoamidowych można podsumować poniższym schematem (Rys. 20).



Rysunek 20. Schematyczne porównanie właściwości asocjacyjnych „klipsa” **1** i jego izomeru **1'** pod kątem procesu homodimeryzacji i kompleksowania z rezorcyną. Przedrukowano z [H7] za zgodą American Chemical Society (2020).

Osiągnięciem tej pracy było wskazanie struktury pierwszego „klipsa” glikolurilowego oddziałującego z rezorcyną według stechiometrii molowej 1:2, wraz z przeprowadzeniem identyfikacji miejsc wiążących oraz wyznaczeniem parametrów termodynamicznych tworzenia kompleksów gość-gospodarz według dwóch mechanizmów.

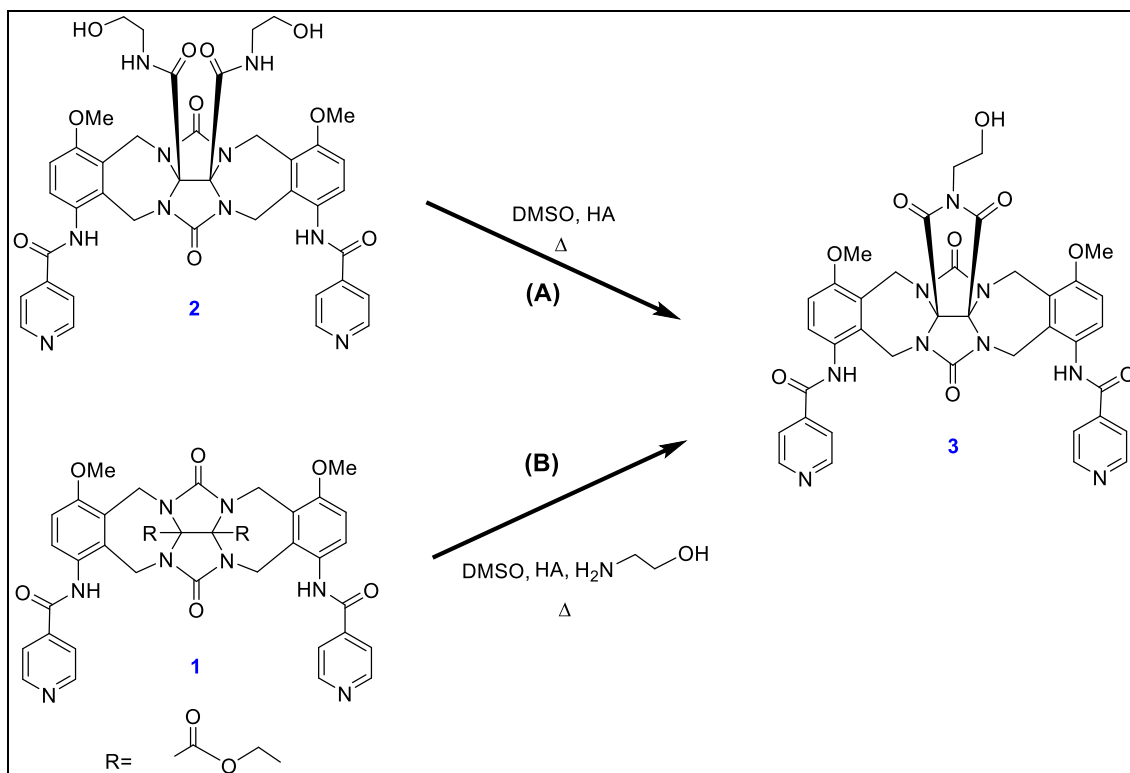
[H 8] Urbaniak M., Gosecki M., Gostynski B., **Gosecka M.***. “Synthesis of a monofunctional glycoluril molecular clip *via* cyclic imide formation on the convex site. *New Journal of Chemistry*, **2020**, 44, 596-604

(Punktacja MNiSW = 70, IF₂₀₁₉ = 3.069)

Powstawanie dodatkowej populacji „klipsa” sprzężonego z jednym łańcuchem polimeru, oprócz spodziewanej populacji „klipsa” z dwoma łańcuchami polimeru, w reakcji polimeryzacji ϵ -kaprolaktonu ($\text{Sn}(\text{oct})_2$, 130 °C) prowadzonej od „klipsa” [H5], wymusiło podjęcie działań w kierunku oszacowania stabilności termicznej „klipsa” z dwoma grupami etanoloamidowymi. Możliwość konwersji dwóch grup amidowych do cyklicznego imidu, otworzyła szansę otrzymania nowej struktury „klipsa” glikolurilowego, którego część wypukła wyposażona jest w jedną grupę funkcyjną. Otrzymanie pochodnej „klipsa” z jedną grupą funkcyjną jest niezmiernie istotna w kierunku prowadzenia rozmaitych pożądanych modyfikacji, co w przyszłości umożliwi łatwiejsze i precyzyjne wprowadzenie motywu „klipsa(ów)” w strukturę makrocząsteczek.

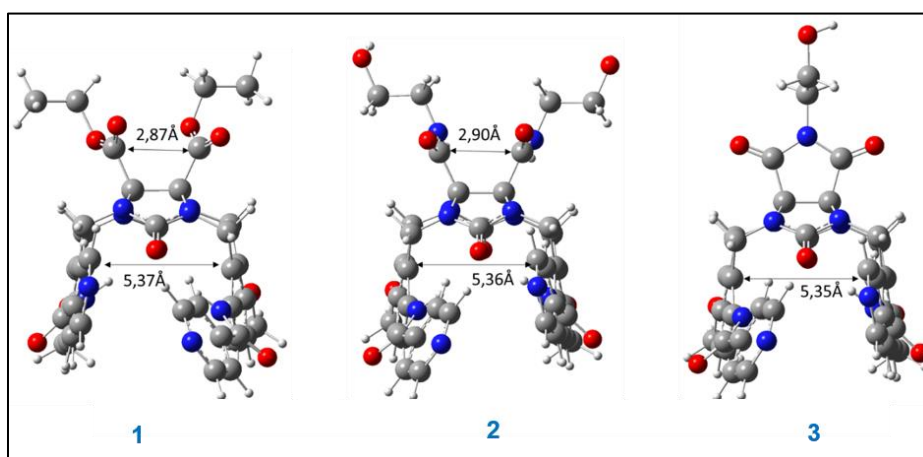
Z tego względu, że część wypukła „klipsa” zazwyczaj wyposażona jest w dwie grupy diestrowe, co wynika ze stosowania winianu dietylowego do syntezy glikolurilu,[62] możliwość otrzymania monofunkcyjnej pochodnej „klipsa” jest bardzo cenna.

Przy użyciu technik TGA, spektroskopii masowej ESI oraz protonowego rezonansu magnetycznego wykazałam, że „klips” **2** zachowuje stabilność termiczną do 470 K. Dopiero, ogrzewanie roztworu „klipsa” w DMSO w obecności $\text{Sn}(\text{oct})_2$ w 403 K skutkowało pojawieniem się nowej pochodnej „klipsa” **3**. W związku z tym, że oktenian cyny może ulegać rozpadowi do kwasu 2-etyloheksanowego, postanowiłam przeprowadzić reakcję „klipsa” wyposażonego w dwie grupy etanoloamidowe w obecności tego kwasu (Rys. 21 A). Okazało się, że w tych warunkach również dochodzi do powstawania monohydroksylowej pochodnej. Analogiczna sytuacja występowała w przypadku zastosowania kwasów o podobnych pK_a , tj. kwasu octowego czy propionowego. Strukturę nowej pochodnej „klipsa” potwierdziłam przy wykorzystaniu dwuwymiarowych widm NMR, tj. COSY, HSQC i HMBC oraz spektroskopii masowej. Następnie, sprawdziłam czy istnieje możliwość bezpośredniej konwersji „klipsa” **1** z dwoma grupami estrowymi do „klipsa” zawierającego cyklizowany imid w reakcji z etanolaminą w obecności kwasu (Rys. 21 B). Okazało, się, że ta krótsza droga syntetyczna, wykluczająca jeden etap syntezy, również prowadzi do otrzymania cyklizowanej pochodnej „klipsa” z jedną grupę hydroksylową.



Rysunek 21. Schemat przedstawiający dwie drogi syntezy monohydroksylowej pochodnej „klipsa” **3**.

Dla nowej pochodnej „klipsa” również potwierdziłam zdolności asocjacyjne pod kątem homodimeryzacji, dokonując rejestracji widm ^1H NMR w szerokim zakresie temperaturowym. W dodatku, optymalizacja cząsteczki „klipsa” **3** przeprowadzona we współpracy z dr. Gostyńskim wykazała, że średnica wnęki nie ulega zmianie po wytworzeniu cyklicznego imidu (Rys. 22).



Rysunek 22. Porównanie zoptymalizowanych struktur pochodnych „klipsa” molekularnego pod wpływem modyfikacji prowadzonych w obrębie części wypukłej. Określenie średnicy wnęki cząsteczek badanych „klipsów”. Przedrukowano z [H8] za zgodą Royal Society of Chemistry (2020).

Osiągnięciem tej pracy jest:

- *wyjaśnienie mechanizmu powstawania monofunkcyjnej pochodnej „klipsa” w warunkach polimeryzacji ϵ -kaprolaktonu,*
- *dokonanie optymalizacji syntezy monofunkcyjnej pochodnej „klipsa”,*
- *poznanie stabilności termicznej „klipsów” glikolurilowych, których część wypukła jest wyposażona w ugrupowania dietanoloamidowe lub grupę etanoloimidową,*
- *określenie wpływu podstawników obecnych w części wypukłej „klipsa” na wielkość jego wnęki oraz właściwości asocjacyjne*

[H9] Gosecka M.*, Gosecki M., „Chemoresponsive polymer systems for selective molecular recognition of organic molecules in biological systems”. *Acta Biomaterialia* **2020**, 116, 32-66

Otrzymanie pierwszej wysoce selektywnej chemoresponywniej sieci polimerowej wobec dioli aromatycznych **[H6]**, skłonił mnie do opracowania przeglądu literaturowego podsumowującego obecny stan wiedzy w zakresie materiałów polimerowych wrażliwych na działanie związków organicznych. Przedsięwzięcie było tym bardziej uzasadnione, że w obecnym czasie brak było dostępnego przeglądu poświęconego materiałom polimerowym reagującym na obecność związków organicznych. Dokonałam systematyzacji receptorów stosowanych do projektowania chemoresponywnych materiałów polimerowych, rozróżniając dodatkowo opracowane systemy ze względu na ich strukturę, tj. micelle, polimerosomy i sieci polimerowe - hydrożele i organożele. Wyróżniłam systemy wrażliwe na działanie związków organicznych pochodzenia naturalnego, tj. dioli,[17, 64-67] tioli,[9, 68-71] aminokwasu,[72] nukleotydu[73] oraz związków pochodzenia syntetycznego, takich jak adiponitril,[74] adamantan,[75] klin Hamiltona (z ang. Hamilton Wedge)[76] i fosfina[77].

Spośród wszystkich systemów najwięcej doniesień literaturowych dotyczy systemów polimerowych wrażliwych na działanie dioli. Znaczny rozwój systemów wrażliwych na działanie dioli wynika z poszukiwania zaawansowanych systemów do kontrolowanego dostarczania insuliny, które mogłyby wykluczyć jej częste podawanie w formie iniekcji w leczeniu cukrzycy. W związku z tym powstała cała rodzina systemów GRIDS (z ang. glucose-responsive insulin delivery systems)[17]. Systemy te są głównie konstruowane przy wykorzystaniu estrów kwasów borowych i dioli. Kwasy borowe są zdolne jednak do tworzenia estrów ze wszystkimi 1,2 i 1,3-diolami, zarówno alifatycznymi, jak również aromatycznymi. W odróżnieniu do kwasów borowych, „klipsy” molekularne na bazie glikolurilu mogą oddziaływać jedynie z diolami aromatycznymi, przez co są układami bardziej selektywnymi. Materiały usieciowane na zasadzie homodimerów „klipsów” glikolurilowych mogą służyć jako wiarygodne sensory oraz systemy pochłaniające zanieczyszczenia dioli aromatycznych z medium.

Materiały chemowrażliwe na działanie związków organicznych znajdują zastosowanie głównie jako systemy dostarczania leków w leczeniu cukrzycy, a także w leczeniu chorób nowotworowych przy użyciu leków wykazujących dużo efektów ubocznych. Należy

zaznaczyć, że w przeciwieństwie do pH-wrażliwych i termowrażliwych, systemy wrażliwe na obecność konkretnego związku organicznego są bardziej precyzyjne w działaniu. Wynika to z faktu, że zarówno wzrost temperatury, jak i zmiana pH w organizmie może odpowiadać różnym schorzeniom. Natomiast, związek organiczny, którego obecność jest typowa dla konkretnego zaburzenia chorobowego, jest czynnikiem bardziej charakterystycznym.

Na uwagę zasługują również systemy, których konstrukcja zapewnia odpowiedź na działanie dwóch różnych związków organicznych. Materiały te można określić jako podwójnie responsywne. Wśród nich można wyróżnić systemy wrażliwe na działanie glukozy i adamantanu[75], glukozy i ditiotretolu[78] oraz klinu Hamiltona i trifenylofosfiny[20].

W pracy tej przedstawiłam ścisłą zależność pomiędzy selektywnością stosowanych receptorów, strukturą materiału i jego funkcjonalnością w aplikacjach biomedycznych. Oprócz selektywności materiału, niezmiernie istotny jest również czas jego odpowiedzi na obecność czynnika chemicznego. Dokonałam systematyzacji w zakresie strategii syntetycznych zapewniających poprawę czasu odpowiedzi materiału polimerowego.

Opracowany przegląd pokazuje, że dotychczas dość wąska grupa receptorów została wykorzystana do otrzymania materiałów responsywnych na działanie związków organicznych. Obecne wysokie oczekiwania wobec materiałów polimerowych wrażliwych na działanie związków organicznych w aspekcie selektywności działania oraz natychmiastowej odpowiedzi zmuszają do sięgnięcia po unikatowe receptory często o złożonej budowie, tj. takiej, jak na przykład glikolurilowy „klips” molekularny. Wyzwaniem jest również opracowanie systemów kompleksowych zdolnych do kontrolowanego dostarczania dwóch rodzajów leków, na przykład o różnych profilach działania, przy czym uwalnianych z różną prędkością.

Osiągnięciem tej pracy jest:

- *dokonywanie systematyzacji wiedzy w zakresie materiałów polimerowych o właściwościach responsywnych wobec związków organicznych, z wyróżnieniem receptorów stosowanych do otrzymywania polimerowych materiałów chemoresponsywnych,*
- *zademonstrowanie strategii syntetycznych mających na celu poprawę czułości, tj. szybkości reakcji materiału na pojawiający się bodziec chemiczny.*

Do najważniejszych osiągnięć mogę zaliczyć:

1. Otrzymanie pierwszego koniugatu polimerowego z glikolurilowym „klipsem” molekularnym. Wykazanie, że wbudowanie „klipsa” molekularnego na bazie glikolurilu w strukturę makrocząsteczek poliestru w roli inicjatora, nie obniża jego właściwości asocjacyjnych polegających na tworzeniu homodimerów. Wprowadzenie „klipsów” molekularnych w strukturę makrocząsteczek wymagało przeprowadzenia odpowiedniej funkcjonalizacji struktury „klipsa” niezaburzającej właściwości asocjacyjnych. W tym celu, zsyntetyzowano strukturę nowego „klipsa” glikolurilowego wyposażonego w dwie grupy hydroksylowe na wypukłej części „klipsa”.
2. Wytworzenie pierwszej supramolekularnej sieci polimerowej z wykorzystaniem homodimerów „klipsów” wbudowanych w strukturę makrocząsteczek, wykazującej

właściwości termowrażliwe oraz selektywne właściwości chemowrażliwe wobec dihydroksyaromatów na przykładzie rezorcyny. Było to możliwe dzięki pomyślnemu wprowadzeniu motywów „klipsa” wzdłuż łańcucha polimerowego, przy zachowaniu jego właściwości asocjacyjnych polegających na homodimeryzacji oraz kompleksowaniu gość-gospodarz.

Pionierski pomysł wykorzystania motywu „klipsa” molekularnego” do opracowania supramolekularnych sieci polimerowych o właściwościach termo- i chemowrażliwych może doprowadzić do wyznaczenia nowego kierunku w zakresie projektowania nowych materiałów usieciowanych na bazie homodimerów „klipsów” molekularnych ze względu na szeroki wachlarz dostępnych struktur „klipsów” wykazujących zróżnicowane zdolności asocjacyjne. Generalnie, sieci supramolekularne wrażliwe selektywnie na działanie związków organicznych są bardzo rzadkimi systemami. W związku z tym poszukiwane są łączniki supramolekularne, których trwałość jest wrażliwa na działanie bardzo wąskiej grupy związków organicznych.

3. Określenie wpływu izomeryzacji „klipsów” molekularnych zbudowanych z N-(4-metoksyfenilo)izonikotynamidowych ścian aromatycznych na zdolności kompleksowania gość-gospodarz z rezorcyną. Wykazanie, że „klips” molekularny z grupami izonikotynowymi skierowanymi w jednym kierunku wykazuje zdolność kompleksowania dwóch cząsteczek rezorcyny, podczas gdy izomer z grupami izonikotynowymi skierowanymi w przeciwnym kierunku asocjuje jedynie jedną cząsteczkę gościa. Na uwagę zasługuje fakt, że po raz pierwszy została wskazana struktura „klipsa” glikolurilowego zdolnego do tworzenia kompleksu gość-gospodarz z dihydroksyaromatami o stechiometrii molowej 1:2.
4. Otrzymanie nowego typu agregatu na bazie „klipsa” glikolurilowego w postaci podłużnych obiektów o strukturze wielowarstwowej, których tworzenie wynika z samoorganizacji „klipsów” związanych kowalencyjnie z cząsteczkami poli(ϵ -kapolaktonu) napędzanych procesem homodimeryzacji.
5. Opracowanie jedno- oraz dwuetapowej metody syntezy nowej pochodnej „klipsa” glikolurilowego z pojedynczą grupą reaktywną na części wypukłej. Jednoetapowa droga synteza polegała na konwersji dwóch grup estrowych do monohydroksyloвого cyklicznego imidu w obecności słabego kwasu, podczas gdy dwuetapowa synteza, wstępnie obejmowała konwersję grup estrowych do ugrupowań etanoloamidowych, a następnie cyklizację grup amidowych z utworzeniem monohydroksyloвого cyklicznego imidu.
6. Opracowanie wygodnej, wymagającej niewielkiej ilości komponentów, metodyki sprawdzenia optymalnych warunków żelowania makrocząsteczek w roztworach półrozcieńczonych (z ang. semi-diluted solutions) z wykorzystaniem techniki ^1H DOSY NMR. Metodyka została opracowana na przykładzie sieciowania makrocząsteczek hiperrozgałęzionego poliglicydolu na zasadzie tworzenia estrów boranowych wrażliwych na działanie różnych czynników, stosując różny udział molowy grup funkcyjnych, pH. Makrocząsteczki rozgałęzionego poliglicydolu poddano sieciowaniu małowcząsteczkowymi kwasami borowymi w środowisku alkalicznym.

Określono korelację pomiędzy współczynnikami dyfuzji rozgałęzionego poliglicydolu sieciowanych małowcząsteczkowymi związkami kwasów borowych w roztworze techniką ^1H DOSY NMR a właściwościami reologicznymi hydrożeli otrzymanych z bardziej stężonych roztworów ($G'_{\max}(\omega)$), czasem życia wiązań (τ).

Na podstawie przeprowadzonej kalibracji można dokonywać predykcji właściwości reologicznych żeli na podstawie zarejestrowanego współczynnika dyfuzji cząsteczek

polimeru w roztworze o danym pH, czy o odpowiednim udziale molowym danego czynnika sieciującego.

Proponowane podejście umożliwia zastosowanie niewielkiej ilości komponentów niezbędnych do określenia najdogodniejszych warunków tworzenia sieci o charakterze odwracalnym, wrażliwych na działanie wielu czynników zewnętrznych wpływających na trwałość sieci, takich jak temperatura, rozpuszczalnik, pH, czynnik chemiczny.

7. Poznanie właściwości termowrażliwych hydrożeli zbudowanych z cząsteczek poliglicydolu usieciowanego małowcząsteczkowymi kwasami borowymi z wykorzystaniem pomiarów reologicznych, spektroskopii ^{11}B NMR oraz techniki PALS. Określenie średnicy przestrzeni pomiędzy poszczególnymi rozgałęzieniami poliglicydolu z wykorzystaniem techniki PALS. Informacja ta jest istotna w aspekcie potencjalnej enkapsulacji cząsteczek leków w obrębie struktury hiperrozgałęzionego poliglicydolu.
8. Opracowanie wstrzykiwalnych, samo-reperujących hydrożeli zbudowanych z cząsteczek hiperrozgałęzionego poliglicydolu usieciowanych kopolimerem akrylamidu i akrylamidu kwasu 2-fenyloborowego, wykorzystanych do przeprowadzenia biomineralizacji enzymatycznej kości. Określono korelację pomiędzy dynamiką węzłów sieci a przepuszczalnością sieci i efektywnością enzymatyczną fosfatazy alkalicznej w strukturze systemów hydrożelowych o różnym stopniu usieciowania.
9. Dokonanie systematyzacji wiedzy w zakresie materiałów polimerowych responsywnych wobec związków organicznych.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Współpraca zagraniczna przed uzyskaniem stopnia doktora:

- Universite Denise Diderot, (Paris VII), Francja, współpraca z Prof. M. M. Chehimi i Dr Claire Mangeny, 8-dniowy pobyt w ramach projektu POLONIUM w 2008 r.,

- Universite Denise Diderot, (Paris VII), Francja, współpraca z Prof. M. M. Chehimi i Dr Claire Mangeny, 8-dniowy pobyt w ramach projektu POLONIUM w 2009 r.,

- Romanian Academy, „Ilie Murgulescu” Institute of Physical Chemistry, Bukareszt, Rumunia, współpraca z Dr. Dan-Florin Anghel, 14-dniowy pobyt w ramach tygodni wymiennych pomiędzy akademiami, 2010 r.,

- Romanian Academy, „Ilie Murgulescu” Institute of Physical Chemistry, Bukareszt, Rumunia, współpraca z Dr. Dan-Florin Anghel, 9-dniowy pobyt w ramach tygodni wymiennych pomiędzy akademiami, 2011 r

- University of Utah, Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Chemistry, Salt Lake City, USA, 9-dniowy pobyt w ramach nagrody ufundowanej przez National Science Foundation zdobytej podczas kongresu US-POL Workshop and Summer School w Krakowie w 2010 r.,

W ramach wyżej opisanych współprac powstały cztery artykuły:

1. Griffete N., **Dybowska M. (obecnie Gosecka)**, Glebocki B., Basinska T., Connan C., Maître A., Chehimi M.M., Slomkowski S., Mangeney C. (2010) "Thermoresponsive colloidal crystals built from core-shell poly(styrene/ α -tert-butoxy- ω -vinylbenzylpolyglycidol) microspheres", *Langmuir* 26, 11550–11557
2. Gam-Derouich S., **Gosecka M.**, Lepinay S., Turmine M., Carbonnier B., Basinska T., Slomkowski S., Millot M.-C., Othmane A., Hassen-Chehimi D. B., Chehimi, M. M. (2011) "Highly Hydrophilic Surfaces from Polyglycidol Grafts with Dual Antifouling and Specific Protein Recognition Properties", *Langmuir* 27, 9285–9294
3. **Gosecka M.**, Griffete N., Mangeney C., Chehimi M. M., Slomkowski S., Basinska T. (2011) "Preparation and optical properties of novel bioactive photonic crystals obtained from core-shell poly(styrene/ α -tert-butoxy- ω -vinylbenzyl-polyglycidol) microspheres", *Colloid Polym. Sci.* **289**,1511–1518
4. Iovescu A., **Gosecka M.**, Basinska T., Băran A., Stîngă G., Slomkowski S., Anghel D. F. (2013) "Spectroscopical properties of a DTAF-labeled hydrophilic-hydrophobic copolymer in water and surfactant micelles" *Dyes Pigments* 97, 347-352

Aktywność naukowa po uzyskaniu stopnia doktora realizowana w instytucjach naukowych poza jednostką macierzystą:

- École Supérieure de Physique et Chimie Industrielles, Matière Molle et Chimie, Paryż, Francja, roczny staż podoktorski w grupie Prof. L. Leiblera, 01.09.2013-31.08.2014 Realizacja projektu: „Development and study of vitrimers” w ramach którego pracowałam nad badaniem nowych połączeń odwracalnych do wytwarzania witrimerów – badania kinetyki reakcji odwracalnych, wytwarzanie systemów witrimerowych, badania mechaniczne otrzymywanych materiałów.
- Université Denise Diderot, (Paris VII), Francja, współpraca z Prof. M. M. Chehimi,
- Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Instytut Fizyki, Katedra Fizyki Materiałowej, Lublin, współpraca z Dr hab. Bożeną Zgardzińską, tygodniowy pobyt, 2015 r.,
- Romanian Academy, „Ilie Murgulescu” Institute of Physical Chemistry, Bukareszt, Rumunia, współpraca z Dr. Dan-Florin Anghel, 14-dniowy pobyt w ramach tygodni wymiennych pomiędzy akademiami, 2015 r.,
- Romanian Academy, „Ilie Murgulescu” Institute of Physical Chemistry, Bukareszt, Rumunia, współpraca z Dr. Dan-Florin Anghel, 8-dniowy pobyt w ramach tygodni wymiennych pomiędzy akademiami, 2016 r.,
- Romanian Academy, „Ilie Murgulescu” Institute of Physical Chemistry, Bukareszt, Rumunia, współpraca z Dr. Dan-Florin Anghel, 14-dniowy pobyt w ramach tygodni wymiennych pomiędzy akademiami, 2017 r.,
- Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Instytut Fizyki, Katedra Fizyki Materiałowej, Lublin, współpraca z Dr hab. Bożeną Zgardzińską, tygodniowy pobyt, 2018 r., prowadzenie pomiarów
- Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Instytut Fizyki, Katedra Fizyki Materiałowej, Lublin, współpraca z Dr hab. Bożeną Zgardzińską, tygodniowy pobyt, 2019 r., prowadzenie pomiarów, wykład w ramach Konwersatorium Instytutu Fizyki UMCS w Lublinie pt.: “Boronic ester and

homodimer of glycoluril clips as cross-linking agents in the polymer materials” - 30.05.2019 r.

- Subcommittee on Polymer Terminology, IUPAC, od 2020 r. członek,

- Subcommittee on Polymer Terminology, IUPAC, od 2020 r. członek grupy „Aggregates”

W ramach współpracy z innymi instytucjami naukowymi (po uzyskaniu stopnia doktora) powstały następujące prace:

1. **Gosecka M.**, Basinska T., Slomkowski S., Tracz A., Chehimi M.M. “Mechanism of particle formation in radical emulsion copolymerization of styrene with alpha-tertbutoxy-omegavinybenzyl- polyglycidol macromonomer” *Polymer* **55**, 788-797 (2014)
2. **Gosecka M.**, Pietrasik J., Decorse P., Glebocki B., Chehimi M.M., Slomkowski S., Basinska T. (2015) “Gradient Poly(styrene-co-polyglycidol) Grafts via Silicon Surface-Initiated AGET ATRP”. *Langmuir* 31, 4853-4861.
3. Samanta S., Bakas I., Yilmaz G., Cabet E., Lilienbaum A., Sun X., **Gosecka M.**, Basinska T., Slomkowski S., Singh A., Aswal D. K., Yagci Y., Chehimi M.M. (2014) “Antibacterial flexible PET sheets through sequential diazonium and hydrophilic polymer surface chemistries” *J. Colloid Sci. and Biotechnol.* 3, 58-67
4. **Gosecka M.***; Slomkowski S.*, Basinska T., Chehimi M. M. “Size-Controlled 3D Colloidal Crystals Formed in an Aqueous Suspension of Polystyrene/Polyglycidol Microspheres with Covalently Bound L-DOPA”. *Langmuir* 2016, 32, 12848-12855
5. Gosecki M., Zgardzinska B. **Gosecka M.***. “Temperature-Induced Changes in the Nanostructure of Hydrogels Based on Reversibly Cross-Linked Hyperbranched Polyglycidol with B(OH)(4)(circle minus) Ions”. *Journal of Physical Chemistry C* **2016**, 120, 18323-18332
6. Baran A., Iovescu A., **Gosecka M.**, Stinga G., Peretz S., Basinska T., Slomkowski S., Maxim M. E., Anghel D. F. (2017) „Peculiarities of linear and hyperbranched polyglycidols in water and aqueous surfactant solutions”. *European Polymer Journal* 94, 162-172
7. Iovescu A., Stîngă G., Maxim M. E., **Gosecka M.**, Basinska T., Slomkowski S., Angelescu D., Petrescu S., Stănică N., Băran A., Anghel, D.-F. (2020) Chitosan-polyglycidol complexes to coating iron oxide particles for dye adsorption. *Carbohydrate Polymers* 246, 116571

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Osiągnięcia organizacyjne przed uzyskaniem stopnia doktora:

- członek Komitetu Organizacyjnego konferencji: "Polymers for Advanced Technology", 03-06.10.2011w Łodzi, Polska

Osiągnięcia organizacyjne po uzyskaniu stopnia doktora:

- członek Komitetu Organizacyjnego Warsztatów 6th Young European Scientists Workshop (YES2017), 3-6 września 2017, Łódź, Polska,

Osiągnięcia popularyzujące naukę przed uzyskaniem stopnia doktora:

- pokazy naukowe w ramach Festiwalu Nauki i Sztuki w 2009 w Łodzi;
- pokazy naukowe w ramach Festiwalu Nauki i Sztuki w 2010 w Łodzi;
- pokazy naukowe w ramach Festiwalu Nauki i Sztuki w 2011 w Łodzi

Osiągnięcia popularyzujące naukę po uzyskaniu stopnia doktora:

- wykład popularyzatorski na Festiwalu Nauki i Sztuki 2016 pt.: „Reperowalne plastiki – koniec problemów z zalegającymi odpadami ?”
- wykład popularyzatorski na Festiwalu Nauki i Sztuki 2019 pt.: „Klips w świecie cząsteczek i makrocząsteczek”
- wykład podczas Forum Inteligentnego Rozwoju w sekcji Preludium Innowacji: TechScience pt.: "Dynamiczne łączniki do projektowania odwracalnych materiałów usieciowanych" w Uniejowie, 28-29.11.2019

Osiągnięcia dydaktyczne po uzyskaniu stopnia doktora:

- opiekun pomocniczy dwóch przewodów doktorskich realizowanych w ramach projektu SONATA BIS (UMO-2018/30/E/ST5/00576), którego jestem kierownikiem.
- wykład w ramach Konwersatorium Instytutu Fizyki UMCS w Lublinie pt.: “Boronic ester and homodimer of glycoluril clips as cross-linking agents in the polymer materials” - 30.05.2019 r.
- opieka nad studentami w trakcie praktyk studenckich (2)

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

Międzynarodowe nagrody za działalność naukową uzyskane przed uzyskaniem stopnia doktora:

1. First Prize of Eugen Angelescu-Young Scientist Award-2011 za wystąpienie ustne podczas 10th Conference on Colloids and Surface Chemistry in Galati-Romania (9-11.06.2011),
2. National Science Foundation Award-2011 (US Poland Workshop and Summer School, Nanoscale Phenomena in Materials and at Interfaces, June 6-10, 2010, Krakow-Poland) – dziewięciodniowy pobyt w University of Utah (Salt Lake City) in 2011

Krajowe i międzynarodowe nagrody za działalność naukową uzyskane po uzyskaniu stopnia doktora:

1. Wyróżnienie pracy doktorskiej przez Radę Naukową Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi, 14.06.2013,
2. Nagroda Inteligentnego Rozwoju 2019, przyznana przez Centrum Inteligentnego Rozwoju w kategorii „Naukowiec Przyszłości” za realizację projektów SONATA i SONATA BIS z funduszy Narodowego Centrum Nauki
3. Young Scientist Medal of year 2019 for outstanding research presentation during IAAM Congress in Stockholm (24-27.03.2019),
4. Stypendium dla Młodych Wybitnych Młodych Naukowców przyznane przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego – 2019

Referaty wygłoszone na zaproszenie na międzynarodowych konferencyjnych po uzyskaniu stopnia doktora:

1. **M. Gosecka**, M. Gosecki, S. Kazmierski, M. Mikina, M. Urbaniak, “*Properties of reversible cross-links within polymer matrices*”. 6th Young European Scientists Workshop, 03-06 September 2017, Lodz; L-8
2. **Monika Gosecka**, “Boronic ester and homodimerization of molecular clips as cross-link motifs in the reversible networks”. 3rd Edition of International Conference and Exhibition on Polymer Chemistry, March 26-28, 2018 Vienna, Austria
3. **M. Gosecka**, M. Urbaniak, M. Gosecki, S. Kazmierski, M. Mikina Homodimerization of glycoluril clips as a cross-linking motif in the polymer materials. Advanced Functional Materials Congress, 24-27 March, 2019, Stockholm, Sweden

Inne osiągnięcia po uzyskaniu stopnia doktora:

1. Lider Grupy Badawczej w Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi powołany w drodze konkursu od stycznia 2018 r.
2. Członek Subcommittee on Polymer Terminology, IUPAC od 2020 r.
3. Kierownik projektu SONATA (Narodowe Centrum Nauki) pt.: “Termo-wrażliwe i supramolekularne sieci polimerowe utworzone wskutek homodimeryzacji „klipsów” molekularnych” realizowany w latach 2016-2019, nr UMO-2015/17/D/ST5/02458,
4. Kierownik projektu SONATA BIS (Narodowe Centrum Nauki) pt.: „Hydrożele zbudowane z dynamicznych węzłów sieci o kontrolowanej przepuszczalności i wzmożonej rozpuszczalności leków do potencjalnego leczenia ginekologicznego”, 2019-2023, nr UMO-2018/30/E/ST5/00576

Literatura

- [1] G.I. Bell, Theoretical-Models for the Specific Adhesion of Cells to Cells or to Surfaces, *Adv Appl Probab* 12(3) (1980) 566-567.
- [2] A.P. Bapat, B.S. Sumerlin, A. Sutti, Bulk network polymers with dynamic B-O bonds: healable and reprocessable materials, *Mater Horiz* 7(3) (2020) 694-714.
- [3] W.K. Zou, J.T. Dong, Y.W. Luo, Q. Zhao, T. Xie, Dynamic Covalent Polymer Networks: from Old Chemistry to Modern Day Innovations, *Adv Mater* 29(14) (2017).
- [4] L.H. He, D.E. Fullenkamp, J.G. Rivera, P.B. Messersmith, pH responsive self-healing hydrogels formed by boronate-catechol complexation, *Chem Commun* 47(26) (2011) 7497-7499.
- [5] Y. Dong, W. Wang, O. Veiseh, E.A. Appel, K. Xue, M.J. Webber, B.C. Tang, X.W. Yang, G.C. Weir, R. Langer, D.G. Anderson, Injectable and Glucose-Responsive Hydrogels Based on Boronic Acid-Glucose Complexation, *Langmuir* 32(34) (2016) 8743-7.
- [6] S. Burattini, H.M. Colquhoun, J.D. Fox, D. Friedmann, B.W. Greenland, P.J.F. Harris, W. Hayes, M.E. Mackay, S.J. Rowan, A self-repairing, supramolecular polymer system: healability as a consequence of donor-acceptor pi-pi stacking interactions, *Chem Commun* (44) (2009) 6717-6719.
- [7] A.R. Hibbins, P. Kumar, Y.E. Choonara, P.P.D. Kondiah, T. Marimuthu, L.C. du Toit, V. Pillay, Design of a Versatile pH-Responsive Hydrogel for Potential Oral Delivery of Gastric-Sensitive Bioactives, *Polymers-Basel* 9(10) (2017).
- [8] N. Cengiz, Glutathione-responsive multifunctionalizable hydrogels via amine-epoxy "click" chemistry, *European Polymer Journal* 123 (2020).
- [9] S.Q. Gou, D.C. Xie, Y. Ma, Y.M. Huang, F.Y. Dai, C.H. Wang, B. Xiao, Injectable, Thixotropic, and Multiresponsive Silk Fibroin Hydrogel for Localized and Synergistic Tumor Therapy, *Acs Biomater Sci Eng* 6(2) (2020) 1052-1063.
- [10] Q. Lin, X.M. Jiang, L. Liu, J.F. Chen, Y.M. Zhang, H. Yao, T.B. Wei, A novel supramolecular organogel based on acylhydrazone functionalized pillar[5] arene acts as an I- responsive smart material, *Soft Matter* 13(39) (2017) 7222-7226.
- [11] W.B. Wang, H. Xing, A novel supramolecular polymer network based on a catenane-type crosslinker, *Polym Chem-Uk* 9(16) (2018) 2087-2091.
- [12] P. Xue, H.Q. Wu, X.J. Wang, T. He, R.J. Shen, F. Yue, J.D. Wang, Y. Zhang, Cation Tuning toward the Inference of the Gelation Behavior of Supramolecular Gels, *Sci Rep-Uk* 6 (2016).
- [13] V. Yesilyurt, M.J. Webber, E.A. Appel, C. Godwin, R. Langer, D.G. Anderson, Injectable Self-Healing Glucose-Responsive Hydrogels with pH-Regulated Mechanical Properties, *Adv Mater* 28(1) (2016) 86-91.
- [14] S.Y. Dong, B. Zheng, D.H. Xu, X.Z. Yan, M.M. Zhang, F.H. Huang, A Crown Ether Appended Super Gelator with Multiple Stimulus Responsiveness, *Adv Mater* 24(24) (2012) 3191-3195.
- [15] L. Chen, Y.K. Tian, Y. Ding, Y.J. Tian, F. Wang, Multistimuli Responsive Supramolecular Cross-Linked Networks On the Basis of the Benzo-21-Crown-7/Secondary Ammonium Salt Recognition Motif, *Macromolecules* 45(20) (2012) 8412-8419.
- [16] J. Schiller, J.V. Alegre-Requena, E. Marques-Lopez, R.P. Herrera, J. Casanovas, C. Aleman, D.D. Diaz, Self-assembled fibrillar networks of a multifaceted chiral squaramide: supramolecular multistimuli-responsive alcogels, *Soft Matter* 12(19) (2016) 4361-4374.
- [17] M. Shan, C. Gong, B. Li, G. Wu, A pH, glucose, and dopamine triple-responsive, self-healable adhesive hydrogel formed by phenylborate-catechol complexation, *Polymer Chemistry* 8(19) (2017) 2997-3005.

- [18] J.X. Shen, X.S. Lin, J. Liu, X. Li, Effects of Cross-Link Density and Distribution on Static and Dynamic Properties of Chemically Cross-Linked Polymers, *Macromolecules* 52(1) (2019) 121-134.
- [19] J.Y. Li, D.J. Mooney, Designing hydrogels for controlled drug delivery, *Nat Rev Mater* 1(12) (2016).
- [20] K.P. Nair, V. Breedveld, M. Weck, Multiresponsive Reversible Polymer Networks Based on Hydrogen Bonding and Metal Coordination, *Macromolecules* 44(9) (2011) 3346-3357.
- [21] Y. Jin, C. Yu, R.J. Denman, W. Zhang, Recent advances in dynamic covalent chemistry, *Chem Soc Rev* 42(16) (2013) 6634-54.
- [22] W.L.A. Brooks, C.C. Deng, B.S. Sumerlin, Structure-Reactivity Relationships in Boronic Acid-Diol Complexation, *Acs Omega* 3(12) (2018) 17863-17870.
- [23] G. Keita, A. Ricard, Continuous Swelling or Collapse of Chemically Cross-Linked Gel of Polyvinylalcohol by Borate Complexation, *Polym Bull* 24(6) (1990) 627-632.
- [24] N. Nemoto, A. Koike, K. Osaki, Dynamic light scattering and dynamic viscoelasticity of poly(vinyl alcohol) in aqueous borax solutions .2. Polymer concentration and molecular weight effects, *Macromolecules* 29(5) (1996) 1445-1451.
- [25] I.D. Robb, J.B.A.F. Smeulders, The rheological properties of weak gels of poly(vinyl alcohol) and sodium borate, *Polymer* 38(9) (1997) 2165-2169.
- [26] Y.P. Fang, R. Takahashi, K. Nishinari, A gel network constituted by rigid schizophyllan chains and nonpermanent cross-links, *Biomacromolecules* 5(1) (2004) 126-136.
- [27] L. He, D.E. Fullenkamp, J.G. Rivera, P.B. Messersmith, pH responsive self-healing hydrogels formed by boronate-catechol complexation, *Chem Commun (Camb)* 47(26) (2011) 7497-9.
- [28] A. Sunder, R. Hanselmann, H. Frey, R. Mulhaupt, Controlled synthesis of hyperbranched polyglycerols by ring-opening multibranching polymerization, *Macromolecules* 32(13) (1999) 4240-4246.
- [29] M. Schomer, C. Schull, H. Frey, Hyperbranched aliphatic polyether polyols, *J Polym Sci Pol Chem* 51(5) (2013) 995-1019.
- [30] D. Ekinici, A.L. Sisson, A. Lendlein, Polyglycerol-based polymer network films for potential biomedical applications, *J Mater Chem* 22(39) (2012) 21100-21109.
- [31] C. Siegers, M. Biesalski, R. Haag, Self-assembled monolayers of dendritic polyglycerol derivatives on gold that resist the adsorption of proteins, *Chem-Eur J* 10(11) (2004) 2831-2838.
- [32] A. Baran, A. Iovescu, M. Gosecka, G. Stinga, S. Peretz, T. Basinska, S. Slomkowski, M.E. Maxim, D.F. Anghel, Peculiarities of linear and hyperbranched polyglycidols in water and aqueous surfactant solutions, *Eur Polym J* 94 (2017) 162-172.
- [33] I.Y. Jeon, H.J. Noh, J.B. Baek, Hyperbranched Macromolecules: From Synthesis to Applications, *Molecules* 23(3) (2018).
- [34] K. Ono, Y. Tohyama, T. Uchikura, Y. Kikuchi, K. Fujii, H. Uekusa, N. Iwasawa, Control of the reversibility during boronic ester formation: application to the construction of ferrocene dimers and trimers, *Dalton T* 46(7) (2017) 2370-2376.
- [35] J. Yan, G. Springsteen, S. Deeter, B. Wang, The relationship among pKa, pH, and binding constants in the interactions between boronic acids and diols—it is not as simple as it appears, *Tetrahedron* 60(49) (2004) 11205-11209.
- [36] J.N.H. Reek, J.A.A.W. Elemans, R. de Gelder, P.T. Beurskens, A.E. Rowan, R.J.M. Nolte, Self-association and self-assembly of molecular clips in solution and in the solid state, *Tetrahedron* 59(2) (2003) 175-185.

- [37] R.P. Sijbesma, A.P.M. Kentgens, R.J.M. Nolte, Binding of Dihydroxybenzenes in a Synthetic Molecular Clip - Effect of Hydrogen-Bonding and Pi-Stacking, *Journal of Organic Chemistry* 56(10) (1991) 3199-3201.
- [38] S. Ghosh, A.X. Wu, J.C. Fettinger, P.Y. Zavalij, L. Isaacs, Self-sorting molecular clips, *J Org Chem* 73(15) (2008) 5915-5925.
- [39] D.Y. Cheng, X.W. Kan, Simultaneous determination of dihydroxybenzene isomers based on gold dendritic/pEDOT electrochemical sensor, *J Electroanal Chem* 857 (2020).
- [40] B.A. Murray, G.S. Whelan, Molecular recognition of dihydroxy-aromatics with bis-oxilyleneglycoluril hosts, *Pure Appl Chem* 68(8) (1996) 1561-1567.
- [41] J.N.H. Reek, A.H. Priem, H. Engelkamp, A.E. Rowan, J.A.A.W. Elemans, R.J.M. Nolte, Binding features of molecular clips. Separation of the effects of hydrogen bonding and pi-pi interactions, *J Am Chem Soc* 119(42) (1997) 9956-9964.
- [42] J. Okamoto, A. Tsuchida, T. Okubo, Colloidal crystals formed by aqueous suspensions of monodispersed silica, polystyrene, and poly(methyl methacrylate) colloidal spheres, *Colloid Polym Sci* 289(15-16) (2011) 1653-1660.
- [43] Y. Chen, Hydrogels based on Natural Polymers for Medicinal Applications, *Curr Med Chem* 27(16) (2020) 2608-2609.
- [44] Y.M. Chen, W.Q. Qian, R. Chen, H.J. Zhang, X.J. Li, D.J. Shi, W.F. Dong, M.Q. Chen, Y. Zhao, One-Pot Preparation of Autonomously Self-Healable Elastomeric Hydrogel from Boric Acid and Random Copolymer Bearing Hydroxyl Groups, *Acs Macro Lett* 6(10) (2017) 1129-1133.
- [45] P.S. Pregosin, P.G.A. Kumar, I. Fernandez, Pulsed gradient spin-echo (PGSE) diffusion and H-1,F-19 heteronuclear overhauser spectroscopy (HOESY) NMR methods in inorganic and organometallic chemistry: Something old and something new, *Chem Rev* 105(8) (2005) 2977-2998.
- [46] N. Ide, T. Sato, T. Miyamoto, T. Fukuda, Thermoreversible hydrogel of short-chain O-(2,3-dihydroxypropyl)cellulose/borax aqueous solution. Microscopic versus macroscopic properties, *Macromolecules* 31(25) (1998) 8878-8885.
- [47] S. Kesavan, R.K. Prudhomme, Rheology of Guar and Hpg Cross-Linked by Borate, *Macromolecules* 25(7) (1992) 2026-2032.
- [48] C. Tonhauser, D. Wilms, Y. Korth, H. Frey, C. Friedrich, Entanglement Transition in Hyperbranched Polyether-Polyols, *Macromol Rapid Comm* 31(24) (2010) 2127-2132.
- [49] S.J. Tao, Positronium Annihilation in Molecular Substances, *J Chem Phys* 56(11) (1972) 5499-&.
- [50] M. Eldrup, D. Lightbody, J.N. Sherwood, The Temperature-Dependence of Positron Lifetimes in Solid Pivalic Acid, *Chem Phys* 63(1-2) (1981) 51-58.
- [51] C. Schubert, C. Osterwinter, C. Tonhauser, M. Schomer, D. Wilms, H. Frey, C. Friedrich, Can Hyperbranched Polymers Entangle? Effect of Hydrogen Bonding on Entanglement Transition and Thermorheological Properties of Hyperbranched Polyglycerol Melts, *Macromolecules* 49(22) (2016) 8722-8737.
- [52] C. Osterwinter, C. Schubert, C. Tonhauser, D. Wilms, H. Frey, C. Friedrich, Rheological Consequences of Hydrogen Bonding: Linear Viscoelastic Response of Linear Polyglycerol and Its Permethylated Analogues as a General Model for Hydroxyl-Functional Polymers, *Macromolecules* 48(1) (2015) 119-130.
- [53] C.C. Deng, W.L.A. Brooks, K.A. Abboud, B.S. Sumerlin, Boronic Acid-Based Hydrogels Undergo Self-Healing at Neutral and Acidic pH, *Acs Macro Lett* 4(2) (2015) 220-224.
- [54] Q.C. Ying, B. Chu, Overlap Concentration of Macromolecules in Solution, *Macromolecules* 20(2) (1987) 362-366.

- [55] H. Orimo, The mechanism of mineralization and the role of alkaline phosphatase in health and disease, *J Nippon Med Sch* 77(1) (2010) 4-12.
- [56] G.F. Whyte, R. Vilar, R. Woscholski, Molecular recognition with boronic acids-applications in chemical biology, *J Chem Biol* 6(4) (2013) 161-74.
- [57] M.Y. Arica, H.A. Oktem, Z. Oktem, S.A. Tuncel, Immobilization of catalase in poly(isopropylacrylamide-co-hydroxyethylmethacrylate) thermally reversible hydrogels, *Polym Int* 48(9) (1999) 879-884.
- [58] R. Mathew, P.N. Gunawidjaja, I. Izquierdo-Barba, K. Jansson, A. Garcia, D. Arcos, M. Vallet-Regi, M. Eden, Solid-State P-31 and H-1 NMR Investigations of Amorphous and Crystalline Calcium Phosphates Grown Biomimetically From a Mesoporous Bioactive Glass, *J Phys Chem C* 115(42) (2011) 20572-20582.
- [59] M. Braun, P. Hartmann, C. Jana, F-19 and P-31 Nmr-Spectroscopy of Calcium Apatites, *J Mater Sci-Mater M* 6(3) (1995) 150-154.
- [60] Y.Z. Liu, L.Q. Shangguan, H. Wang, D.Y. Xia, B.B. Shi, A supramolecular polymer network gel with stimuli-responsiveness constructed by orthogonal metal ion coordination and pillar[5]arene-based host-guest recognition, *Polym Chem-Uk* 8(25) (2017) 3783-3787.
- [61] N. Cengiz, Glutathione-responsive multifunctionalizable hydrogels via amine-epoxy "click" chemistry, *Eur Polym J* 123 (2020).
- [62] A.X. Wu, P. Mukhopadhyay, A. Chakraborty, J.C. Fettinger, L. Isaacs, Molecular clips form isostructural dimeric aggregates from benzene to water, *J Am Chem Soc* 126(32) (2004) 10035-10043.
- [63] J.L. Atwood, J.M. Lehn, *Comprehensive supramolecular chemistry*, 1st ed., Pergamon, New York, 1996.
- [64] G. Wu, C. Li, X.Y. Liu, J. Lv, Y.X. Ding, Y. Liu, Y. Liu, F. Huang, L.Q. Shi, Y.L. An, R.J. Ma, Glucose-responsive complex micelles for self-regulated delivery of insulin with effective protection of insulin and enhanced hypoglycemic activity in vivo, *Colloid Surface B* 180 (2019) 376-383.
- [65] Y. Yao, L.Y. Zhao, J.J. Yang, J. Yang, Glucose-Responsive Vehicles Containing Phenylborate Ester for Controlled Insulin Release at Neutral pH, *Biomacromolecules* 13(6) (2012) 1837-1844.
- [66] H. Kim, Y.J. Kang, S. Kang, K.T. Kim, Monosaccharide-Responsive Release of Insulin from Polymersomes of Polyboroxole Block Copolymers at Neutral pH, *J Am Chem Soc* 134(9) (2012) 4030-4033.
- [67] V. Yesilyurt, M.J. Webber, E.A. Appel, C. Godwin, R. Langer, D.G. Anderson, Injectable Self-Healing Glucose-Responsive Hydrogels with pH-Regulated Mechanical Properties, *Adv Mater* 28(1) (2016) 86-+.
- [68] B. Khorsand, G. Lapointe, C. Brett, J.K. Oh, Intracellular Drug Delivery Nanocarriers of Glutathione-Responsive Degradable Block Copolymers Having Pendant Disulfide Linkages, *Biomacromolecules* 14(6) (2013) 2103-2111.
- [69] A.P. Zhang, Z. Zhang, F.H. Shi, J.X. Ding, C.S. Xiao, X.L. Zhuang, C.L. He, L. Chen, X.S. Chen, Disulfide crosslinked PEGylated starch micelles as efficient intracellular drug delivery platforms, *Soft Matter* 9(7) (2013) 2224-2233.
- [70] H.C. Kim, E. Kim, S.W. Jeong, S.G. Lee, S.J. Lee, S.W. Lee, Glutathione-Responsive Gemini Polymeric Micelles as Controlled Drug Carriers, *Macromol Res* 23(2) (2015) 196-204.
- [71] W.B. Xu, G.C. Li, H.T. Long, G.R. Fu, L.M. Pu, Glutathione responsive poly(HPMA) conjugate nanoparticles for efficient 6-MP delivery, *New J Chem* 43(31) (2019) 12215-12220.

- [72] I.S. Cho, T. Ooya, A Supramolecular Hydrogel Based on Polyglycerol Dendrimer-Specific Amino Group Recognition, *Chem-Asian J* 13(13) (2018) 1688-1691.
- [73] K. Okuro, M. Sasaki, T. Aida, Boronic Acid-Appended Molecular Glues for ATP-Responsive Activity Modulation of Enzymes, *J Am Chem Soc* 138(17) (2016) 5527-5530.
- [74] C.W. Zhang, B. Ou, S.T. Jiang, G.Q. Yin, L.J. Chen, L. Xu, X.P. Li, H.B. Yang, Cross-linked AIE supramolecular polymer gels with multiple stimuli-responsive behaviours constructed by hierarchical self-assembly, *Polym Chem-Uk* 9(15) (2018) 2021-2030.
- [75] X.J. Loh, M.H. Tsai, J. del Barrio, E.A. Appel, T.C. Lee, O.A. Scherman, Triggered insulin release studies of triply responsive supramolecular micelles, *Polym Chem-Uk* 3(11) (2012) 3180-3188.
- [76] K.P. Nair, V. Breedveld, M. Weck, Modulating mechanical properties of self-assembled polymer networks by multi-functional complementary hydrogen bonding, *Soft Matter* 7(2) (2011) 553-559.
- [77] P.F. Zhang, M. Behl, X.Z. Peng, M. Balk, A. Lendlein, Chemoresponsive Shape-Memory Effect of Rhodium-Phosphine Coordination Polymer Networks, *Chem Mater* 31(15) (2019) 5402-5407.
- [78] R.W. Guo, Q. Su, J.W. Zhang, A.J. Dong, C.G. Lin, J.H. Zhang, Facile Access to Multisensitive and Self-Healing Hydrogels with Reversible and Dynamic Boronic Ester and Disulfide Linkages, *Biomacromolecules* 18(4) (2017) 1356-1364.

.....
M Gosecka

(podpis wnioskodawcy)