

PRACA
DOKTORSKA

INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ
Polskiej Akademii Nauk



A-21-6
K-g-152
K-c-123
K-c-130

Synteza dynamicznych peptydowo-rezorcynarenowych
kapsuł oraz badanie ich właściwości

mgr inż. Hanna Jędrzejewska

Monotematyczny cykl publikacji z komentarzem przedstawiony Radzie Naukowej IChO PAN
w celu uzyskania stopnia naukowego doktora

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

Warszawa 2019

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

Org.-B.409/19



80000000338321

INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ
Polskiej Akademii Nauk



A-21-C
K-2-12
K-2-13
K-2-14

Synteza dynamicznych peptydowo-rezorcynarowych
kapsuł oraz badanie ich właściwości



B. Org. 409/19

Warszawa 2019

Podziękowania

Składam serdeczne podziękowania promotorowi mojej pracy – Pani prof. Agnieszce Szumnej za wskazanie drogi naukowej, nieocenioną pomoc i zaangażowanie, a także wszystkie naukowe i nienaukowe dyskusje podczas realizacji pracy.

Całemu Zespołowi IX i każdemu z osobna dziękuję za niepowtarzalną atmosferę pracy oraz owocne dyskusje i wszelką pomoc przy realizacji eksperymentów.

Chcę również podziękować wszystkim pracownikom pracowni Spektroskopii Optycznej za wykonanie wielu pomiarów ECD z dużym zaangażowaniem i nierzadko pod presją czasu.

Bardzo gorąco dziękuję mojej Rodzinie, szczególnie Mężowi i Rodzicom za cierpliwość i wsparcie w trudnych chwilach.

Spis treści

1.	Lista publikacji	7
2.	Udział w konferencjach naukowych.....	9
3.	Finansowanie.....	11
4.	Wykaz skrótów	13
5.	Streszczenie.....	15
6.	Abstract	16
7.	Wstęp i cel pracy	17
	Informacje ogólne i stan wiedzy przed rozpoczęciem doktoratu	18
8.	Badania własne.....	22
	Iminy	22
	Zmiana chiralności inherentnej.....	25
	Semikarbazony.....	27
	Praca przeglądowa	31
9.	Podsumowanie i wnioski.....	33
10.	Literatura cytowana	35
11.	Przedruk publikacji i oświadczenia współautorów.....	37

1. LISTA PUBLIKACJI

Publikacje wchodzące w skład rozprawy:

1. "Peptide-based capsules with chirality-controlled functionalized interiors – rational design and amplification from dynamic combinatorial libraries" H. Jędrzejewska, A. Szumna, *Chem. Sci.*, **2019**, DOI: 10.1039/c8sc05455j.
2. "Making a Right or Left Choice: Chiral Self-Sorting as a Tool for the Formation of Discrete Complex Structures" H. Jędrzejewska, A. Szumna, *Chem. Rev.*, **2017**, 117, 4863–4899.
3. "Switching of inherent chirality driven by self-assembly" H. Jędrzejewska, M. Kwit, A. Szumna, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 13799–13801.
4. "Dynamic Formation of Hybrid Peptidic Capsules by Chiral Self-sorting and Self-assembly" H. Jędrzejewska, M. Wierzbicki, P. Cmoch, K. Rissanen, A. Szumna, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 13760–13764.

Pozostałe publikacje:

1. "On the mechanism of mechanochemical molecular encapsulation in peptidic capsules" M. P. Szymański, H. Jędrzejewska, M. Wierzbicki, A. Szumna, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2017**, 19, 15676–15680.
2. "Chiral Calixarenes and Resorcinarenes" M. Wierzbicki, H. Jędrzejewska, A. Szumna w *Calixarenes and Beyond*, ed. P. Neri, J. L. Sessler, M.-X. Wang, Springer Int. Publ., Switzerland, **2016**, 2, 13–42.
3. "The inverse demand oxa-Diels-Alder reaction of resorcinarenes: experimental and theoretical analysis of regioselectivity and diastereoselectivity" K. Stefańska, H. Jędrzejewska, M. Wierzbicki, A. Szumna, W. Iwanek, *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 6018–6025.
4. "Mechanochemical Encapsulation of Fullerenes in Peptidic Containers Prepared by Dynamic Chiral Self-Sorting and Self-Assembly" M. Szymański, M. Wierzbicki, M. Gilski, H. Jędrzejewska, M. Sztylko, P. Cmoch, A. Shkurenko, M. Jaskólski, A. Szumna, *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 3148–3155.
5. "Chiral Calixarenes" M. Wierzbicki, H. Jędrzejewska, A. Szumna w *Elsevier Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*, Elsevier, Waltham, MA, **2014**.
6. "Studies toward stereoselective bionanocatalysis on gold nanoparticles" H. Jędrzejewska, R. Ostaszewski, *J. Mol. Catal. B-Enzym.*, **2013**, 90, 12–16.

2. UDZIAŁ W KONFERENCJACH NAUKOWYCH

1. 1st Warsaw – Cambridge Young Scientist Meeting, “Breaking boundaries in Chemistry”, 8-9 marca 2013, Warszawa, poster “Studies toward bionanocatalysis on gold nanoparticles” H. Jędrzejewska, R. Ostaszewski*;
2. ChemSession’13, X Seminarium Doktorantów Chemików, Warszawa, 17 maja 2013, poster “Towards New molecular ‘reversed’ capsules” Agata Konopczyńska, Hanna Jędrzejewska, Marcin Grajda, Marek Szymański, Agnieszka Szumna*;
3. 9th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry, 7-11 czerwca 2014, Szanghaj, Chiny, poster "Dynamic Formation of Hybrid Peptidic Capsules by Chiral Self-sorting and Self-assembly" H. Jędrzejewska, M. Wierzbicki, P. Cmoch, K. Rissanen, A. Szumna*;
4. Multi-Pole Approach to Structural Science, 10-13 maja 2015, Warszawa, poster “Dynamic peptidic capsules and switching of their inherent chirality driven by self-assembly” H. Jędrzejewska, M. Wierzbicki, P. Cmoch, K. Rissanen, A. Szumna*;
5. 13th International Conference on Calixarenes Calix 2015, 5-9 lipca 2015, Giardini Naxos, Włochy, poster “Dynamic peptidic capsules and switching of their inherent chirality driven by self-assembly” H. Jędrzejewska, M. Wierzbicki, P. Cmoch, K. Rissanen, A. Szumna*;
6. 15th International Seminar on Inclusion Compounds, 17-21 sierpnia 2015, Warszawa, poster “Dynamic peptidic capsules and switching of their inherent chirality driven by self-assembly” H. Jędrzejewska, M. Wierzbicki, P. Cmoch, K. Rissanen, A. Szumna*.
7. ChemSession’16 XIII Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików, 10 czerwca 2016, Warszawa, poster “Switching of inherent chirality driven by self-assembly” H. Jędrzejewska, A. Szumna*

Nagrody:

1. Nagroda edytorów *Organic and Biomolecular Chemistry* za najlepszy poster (“Dynamic Formation of Hybrid Peptidic Capsules by Chiral Self-sorting and Self-assembly”) na konferencji 9th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry;
2. Nagroda za poster zaprezentowany na konferencji Calix 2015, “Dynamic peptidic capsules and switching of their inherent chirality driven by self-assembly”

3. FINANSOWANIE



Grant POMOST/2011-4/10, „Novel chiral nanospaces for molecular confinement”



NARODOWE CENTRUM NAUKI

Grant PRELUDIUM 2014/15/N/ST5/02019, „Syntetyzowane klasycznie i mechanochemicznie dynamiczne peptydowo-rezorcynarenowe kapsuły molekularne”



Wrocławskie Centrum Sieciowo-Superkomputerowe

Grant nr 299, „Obliczenia widm ECD inherentnie chiralnych pochodnych rezorcyn[4]arenu”

4. WYKAZ SKRÓTÓW

Boc – grupa *tert*-butoksykarbonylowa

Cbz – grupa benzyloksykarbonylowa

CDI – karbonylodiimidazol

DCvC – dynamiczna chemia kowalencyjna

DIPEA – diizopropylowoetyloamina

DOSY – (ang.) *Diffusion Ordered Spectroscopy*

ECD – elektronowy dichroizm kołowy

EDCI – chlorowodorek 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl)karbodiimidu

EXSY – (ang.) *Exchange Spectroscopy*

HMBC – (ang.) *Heteronuclear Multiple Bond Coherence*

HSQC – (ang.) *Heteronuclear Single Quantum Coherence*

MD – dynamika molekularna

NMR – magnetyczny rezonans jądrowy

OXYMA – cyjano(hydroksyimino)octan etylu

PG – grupa zabezpieczająca

ROESY – (ang.) *Rotating-frame Nuclear Overhauser Effect Correlation Spectroscopy*

TD DFT – (ang.) *Time-dependent density functional theory*

TFA – kwas trifluorooctowy

UV – promieniowanie ultrafioletowe



5. STRESZCZENIE

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

Praca doktorska omawia wykorzystanie makrocyklicznego bloku budulcowego, tetraformylozorcyn[4]arenu, jako podstawy do tworzenia wysoce uporządkowanych i porowatych struktur zawierających krótkie peptydy. Stosując amidy metylowe peptydów (do 4 reszt aminokwasowych) otrzymałam szereg dimerycznych kapsuł supramolekularnych, które powstają na drodze reakcji tworzenia imin i następczej niekowalencyjnej dimeryzacji z utworzeniem komplementarnych motywów wiązań wodorowych typu β -beczki. Kapsuły te mają luki o objętości do 883 \AA^3 . W zależności od długości peptydów kapsuły są homochiralne lub heterochiralne, a chiralne preferencje można wyjaśnić w oparciu o komplementarność motywu wiążącego. Stwierdziłam również, że wszystkie te kapsuły można wydajnie otrzymać z mieszanin racemicznych peptydów w procesach chiralnego sortowania. Samoasocjacja jest efektywną siłą napędową takiego procesu sortowania, a także jest w stanie wymusić znaczące zmiany strukturalne (tutaj zmiana formy tautomerycznej).

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

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

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

6. ABSTRACT

Peptides, as chiral and biocompatible compounds, are attractive building blocks for formation of complex supramolecular systems. However, due to their conformational lability, structures formed during their self-assembly are difficult to predict.

The dissertation presents application of a rigid macrocyclic building block, tetraformylresorcin[4]arene, as a scaffold for formation of highly ordered porous structures based on short peptides. I have synthesized a series of dimeric supramolecular capsules using peptides' methyl amides (up to 4 amino acid residues) connected to the macrocyclic scaffold by imine bonds. Subsequent non-covalent dimerization (by complementary binding motifs of hydrogen bonds resembling β -barrels) leads to formation of capsules that have internal cavities with volumes up to 883 Å³. I have found that homochiral or heterochiral capsules are selectively formed, depending on the length of peptides. These preferences are explained by complementarity of the binding motifs. I have also demonstrated that these capsules can be efficiently obtained from mixtures of racemic peptides by chiral self-sorting processes. I have demonstrated that self-assembly is an efficient thermodynamic force that drives this self-sorting and is able to induce considerable structural changes (here a change of a tautomeric form).

Comparison of experimental and calculated ECD spectra of peptide cavitands leads to the conclusion that they have different inherent chirality in the monomeric form than in the self-assembled dimeric form. Thus self-assembly leads to the change of the inherent chirality. I have confirmed this process and characterized it by ¹H NMR and ECD titration as well as theoretical calculations (TD DFT).

In order to increase capsules' stability and change their geometry, I have designed and synthesized a series of azapeptides, which form dimeric supramolecular capsules featuring semicarbazone linkers. Indeed, they prove to be more stable and possess more voluminous cavities than the imine capsules. The proper sequence of amino acids enables synthesis of capsules that have side chains positioned inside the cavity, which is a promising strategy towards functionalization of the capsules for catalytic applications. I have also demonstrated that semicarbazone capsules can be obtained by chiral self-sorting. However, chiral self-sorting is efficient only for the longest azapeptides. Through a dynamic combinatorial approach, I have obtained a unique heterodimeric capsule, that cannot be formed through a classic approach. All capsules and self-assembly processes were characterized in the solution (NMR, circular dichroism) and in the solid state (X-ray).

The peptide-based capsules that have been synthesized are the first known examples of discrete porous structures obtained with using biocompatible peptide elements.

7. WSTĘP I CEL PRACY

Chemia supramolekularna zajmuje się różnorodnymi aspektami dotyczącymi niekowalencyjnych oddziaływań pomiędzy cząsteczkami, poczynając od badania ich natury, a kończąc na konstrukcji makroskopowych materiałów i ich praktycznych zastosowaniach. Jednym z kierunków badań i wyzwań chemii supramolekularnej jest poszukiwanie cząsteczek i układów, które mogłyby służyć jako **kontenery molekularne** do przechowywania i transportowania małych cząsteczek,^{1,2} a także jako nanoreaktory³ i katalizatory supramolekularne.^{4,5} Ze względu na takie funkcje kontenery molekularne przyjmują formę kapsuł lub klatek. Są one zazwyczaj większe niż cząsteczki otrzymywane standardowo za pomocą syntezy organicznej, bardziej złożone strukturalnie i dodatkowo zawierają luki, które powinny być zabezpieczone przed zapadaniem. Dlatego, zarówno zaprojektowanie jak i synteza kontenerów molekularnych stanowią duże wyzwanie. Ze względu na wyżej wymienione wymagania strukturalne kontenery molekularne są zazwyczaj otrzymywane na drodze niekowalencyjnej samoasocjacji prostszych bloków budulcowych z wykorzystaniem wiązań wodorowych, koordynacyjnych, oddziaływań π - π czy też elektrostatycznych.^{6,7,8,9,10} Znane są również procedury otrzymywania klatek w wyniku reakcji odwracalnych, czyli wykorzystując założenia dynamicznej chemii kowalencyjnej (DCvC).^{11,12,13} Zastosowanie tych metod pozwala na korektę błędów na etapie otrzymywania, co jest kluczowe dla efektywności syntezy, oraz na kontrolę procesów otwierania i zamykania, co z kolei jest istotne dla odwracalnego kompleksowania gości. Dodatkowo, dużym atutem odwracalnego tworzenia kontenerów (zarówno poprzez oddziaływania niekowalencyjne, jak i reakcje chemiczne) jest możliwość wykorzystania zjawiska sortowania, czyli spontanicznego organizowania się zdefiniowanych struktur z mieszaniny substratów lub amplifikacji wybranych struktur z puli wielu teoretycznie możliwych produktów.

Wśród dotychczas opisanych kontenerów molekularnych dominują niepolarne, achiralne kapsuły o ścianach zbudowanych z pierścieni aromatycznych.^{1,4,13} Jest to spowodowane wymogami strukturalnymi, ponieważ pierścienie aromatyczne i wiązania wielokrotne zapewniają kapsułom odpowiednią sztywność, dzięki czemu luka nie zapada się. Taka budowa determinuje hydrofobowy charakter wnętrza luk. Chiralne kontenery molekularne o polarnym wnętrzu stanowiłyby zatem istotne uzupełnienie tej klasy związków oraz otworzyłyby drogę do innych zastosowań, np. (a) do kompleksowania związków polarnych (dotychczas kompleksowane były głównie związki niepolarne ze względu na hydrofobowy charakter luk), (b) mogłyby pozwolić na stabilizację polarnych stanów przejściowych reakcji zachodzących w ich wnętrzach (zastosowania katalityczne, dotychczas możliwe głównie dla reakcji zachodzących poprzez niepolarne stany przejściowe) oraz (c) mogłyby umożliwić

bezpośrednią katalizę reakcji asymetrycznych (dotychczas kataliza asymetryczna w achiralnych kontenerach była możliwa tylko poprzez ko-enkapsulację chiralnego katalizatora).

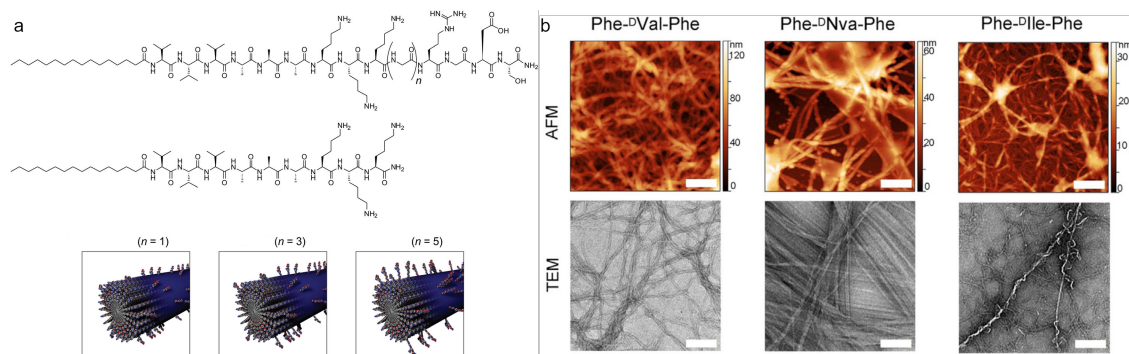
W literaturze niewiele jest przykładów syntezy polarnych i chiralnych kontenerów oraz badań dotyczących ich wykorzystania. Dlatego w swojej pracy podjęłam się otrzymania nowych układów tego typu. Skoncentrowałam się na opracowaniu procedur syntetycznych, zarówno na drodze klasycznej syntezy organicznej i niekowalencyjnej samoasocjacji, jak i na drodze dynamicznej chemii kowalencyjnej z wykorzystaniem procesów sortowania. Dla otrzymanych związków postanowiłam określić zależność zdolności do samoasocjacji od cech strukturalnych (w tym również od chiralności) oraz podjęłam próby opracowania generalnej strategii prowadzącej do funkcjonalizacji luki.

Jako bloki budulcowe do konstrukcji chiralnych kapsuł wykorzystywałam **peptydy**. Krótkie peptydy są zwykle postrzegane jako nieodpowiednie bloki budulcowe do tworzenia porowatych struktur ze względu na dużą labilność konformacyjną. Większość z nich podczas samoasocjacji tworzy ściśle upakowane i słabo zdefiniowane agregaty. Jednak, poza tymi niekorzystnymi cechami, mają one wiele zalet, które mogłyby zapewnić polarność, chiralność i funkcjonalność kontenerów supramolekularnych. Są one chiralne i wykazują naturalną zdolność do samoasocjacji poprzez oddziaływania pomiędzy łańcuchami głównymi. Co więcej, ich funkcjonalne grupy boczne mogą pełnić funkcje katalityczne, a różnorodność sekwencji zapewnia praktycznie nieograniczone możliwości modyfikacji/adaptacji. Dodatkowo są łatwo dostępne oraz biokompatybilne. Ze względu na wyżej wymienione zalety uważam, że warto poszukiwać ogólnych strategii wykorzystania peptydów do konstrukcji kontenerów molekularnych, a biorąc pod uwagę założone cele pracy ich wykorzystanie jest szczególnie pożądane.

Informacje ogólne i stan wiedzy przed rozpoczęciem doktoratu

Zastosowanie peptydów w chemii supramolekularnej opiera się na wykorzystaniu ich naturalnej zdolności do asocjacji i na odtworzeniu naturalnych motywów struktury niekowalencyjnej obecnych w białkach. Najczęściej występującymi motywami II-rzędowej struktury białek, które mogą być również odtworzone dla syntetycznych peptydów, są α -helisy i β -kartki.¹⁴ α -Helisy są samokomplementarne i dlatego nie znajdują zastosowań w projektowaniu samoasocjujących układów. Natomiast motywy β -kartek prowadzą do utworzenia nieskończonych asocjatów i powstania polimerów supramolekularnych (chyba że jedna ze stron nici zostanie zablokowana, wtedy można stworzyć strukturę dyskretną). Jednak powstanie dobrze zdefiniowanej struktury II-rzędowej wymaga dość długiej sekwencji (najczęściej >10 reszt aminokwasowych). Krótkie homochiralne peptydy najczęściej asocjują w nieuporządkowane agregaty, a dopiero ich modyfikacja dodatkowymi grupami, np. długimi hydrofobowymi łańcuchami, prowadzi do kontrolowanej samoasocjacji i do tworzenia np. nanowłókien (Rysunek 1a). Takie nanowłókna znajdują zastosowanie w medycynie

regeneracyjnej,¹⁵ do wywoływania odpowiedzi komórek na sygnał¹⁶ lub mogą wykazywać aktywność katalityczną.¹⁷ Z kolei heterochiralne, acykliczne tripeptydy asocjują tworząc uporządkowane hydrożele.^{18,19} Wyjaśnienie właściwości żelujących takich peptydów i zaproponowane ich upakowanie w amfipatyczne włókna zostało dopiero ostatnio przedstawione (na podstawie symulacji MD, Rysunek 1b).²⁰ Na podstawie tych doniesień nie da się przewidzieć jak inne krótkie peptydy będą się zachowywać podczas asocjacji oraz jakie struktury supramolekularne można z nich otrzymać.

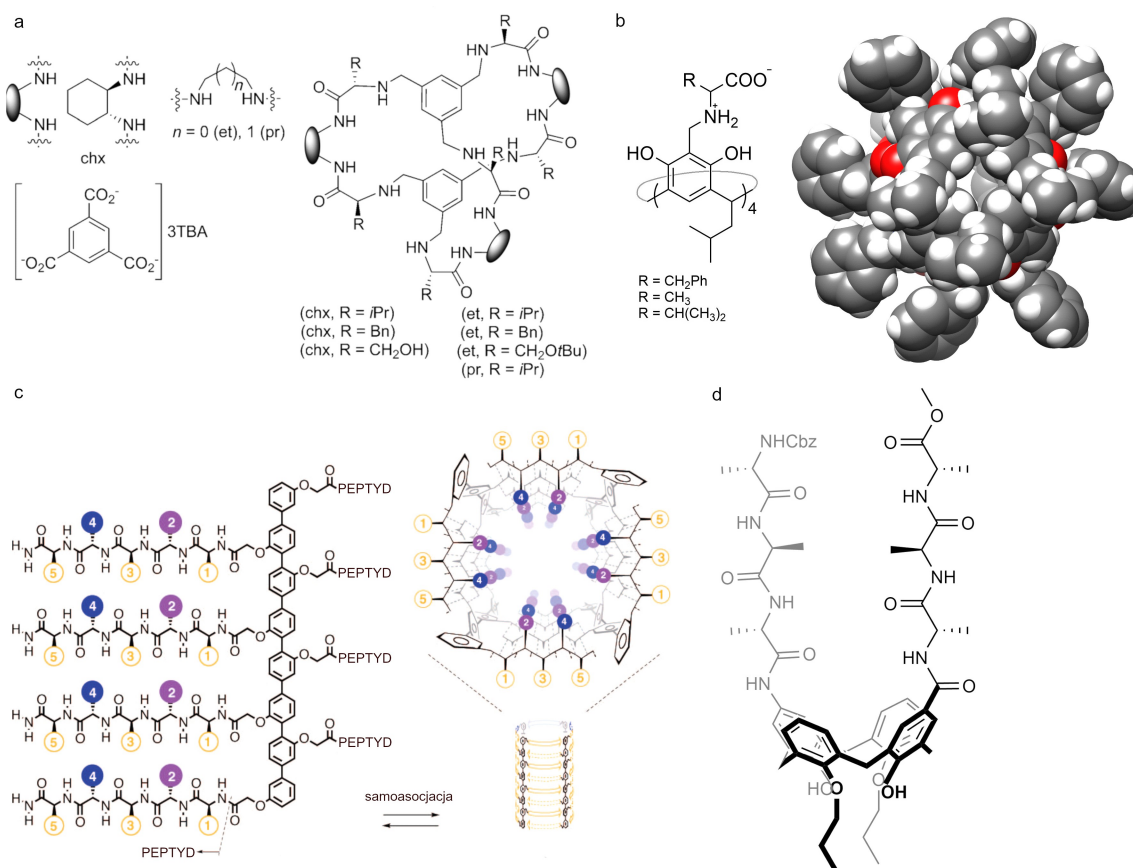


Rysunek 1. (a) Amifilowe peptydy oraz tworzone przez nie włókna (reprodukcja ze źródła 16), (b) obrazy AFM i TEM heterochiralnych peptydowych hydrożeli (reprodukcja ze źródła 20).

Z punktu widzenia syntezy porowatych struktur o dyskretnych rozmiarach najbardziej korzystne jest naśladowanie motywów obecnych w β -beczkach (rodzaj cyklicznych β -kartek). Jednak w sztucznych systemach jest to trudne, gdyż wymaga odpowiedniego uporządkowania peptydów. Nieliczne doniesienia dotyczące połączenia peptydów z innymi małymi cząsteczkami organicznymi o odpowiedniej sztywności i geometrii, które zwiększyły uporządkowanie struktury, pochodzą z grup Alfonso, Matile'a, Ungaro oraz z naszej grupy. W grupie Alfonso zaproponowano pseudopeptydowe klatki połączone kowalencyjnie na szkielecie 1,3,5-tris(aminometylo)benzenu (Rysunek 2a).²¹ Są to struktury porowate, zdolne do kompleksowania małych cząsteczek. Z kolei w grupie Matile'a skonstruowano sztuczne β -beczki, w których łańcuchy oligopeptydowe są uporządkowane na rdzeniach *p*-oktafenyloowych (Rysunek 2c).²² Takie β -beczki posłużyły jako receptory, sensory czy też kanały jonowe. W grupie Ungaro zsyntetyzowano kaliks[4]areny posiadające po dwa łańcuchy peptydowe w górnej obręczy i wykazano, że dimeryzują one w chloroformie, dzięki systemowi wiązań wodorowych (Rysunek 2d).²³ W dimerach kaliksarenów skompleksowano kationy metylopirydyniowe.

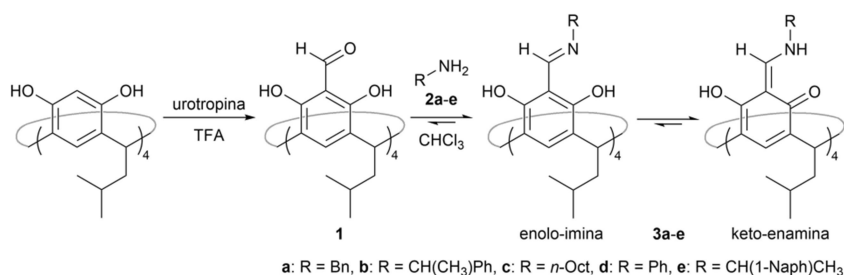
Przed rozpoczęciem mojej pracy w grupie dr hab. Agnieszki Szumnej otrzymana została chiralna kapsuła (Rysunek 2b), która, jako jedyna spośród porowatych peptydowych struktur, miała polarne wnętrze,²⁴ zostało to wykorzystane do chiralnego rozpoznania cząsteczek polarnych. Kapsuła ta powstała na drodze nieodwracalnej reakcji Mannicha.²⁵ **Jej poważnym ograniczeniem było to, że nie można było modyfikować jej rozmiaru. Przedłużenie peptydu poza jeden hydrofobowy aminokwas powodowało, iż kapsuła nie powstaje.** Dlatego poszukiwano bardziej uniwersalnej modyfikacji

szkieletu, która umożliwiłaby przyłączanie peptydów o różnych długościach i o różnych grupach funkcyjnych oraz ich samoasocjacje.



Rysunek 2. (a) Pseudopeptydowe klatki kowalencyjne (gość – sól tetrabutylamoniowa kwasu benzeno-(1,3,5)-trikarboksylowego), (b) polarne, chiralne kapsuły otrzymane w reakcji Mannicha, wzór strukturalny oraz struktura w ciele stałym (widok z góry), (c) sztuczna β -beczka (reprodukcja ze źródła 22), (d) peptydokaliks[4]aren.

W 2013 roku Marcin Grajda podczas wykonywania swojej pracy magisterskiej w naszej grupie otrzymał tetraformylrezorcyn[4]aren **1**.²⁶ Jest to dość prosta modyfikacja związku makrocyklicznego, jednak różnym grupom przez długi czas nie udawało się jej z powodzeniem przeprowadzić. Dla efektywnej syntezy kluczowe było wykorzystanie reakcji Duffa w kwasie trifluoroctowym zamiast octowym oraz ogrzewanie mikrofalowe.



Rysunek 3. Synteza tetraformylrezorcyn[4]arenu **1** i jego reakcje z aminami.

W kolejnych pracach pokazano, że związek **1** jest C_4 -symetryczny oraz reaguje z szeregiem prostych amin pierwszorzędowych **2a-e** tworząc iminy **3a-e** (Rysunek 3). Dominującą formą tautomeryczną związków **3a-e** jest forma keto-enaminowa (> 95 %) o chiralności inherentnej,

wynikającej z ukierunkowanego systemu wiązań wodorowych. Dla pochodnych chiralnych amin (1-(1-naftylo)etyloaminy oraz 1-fenyletyloaminy) otrzymano odpowiednie diastereoizomery oraz wykazano możliwość chiralnego sortowania (tylko dla związku **2e**, ang. *chiral self-sorting*).

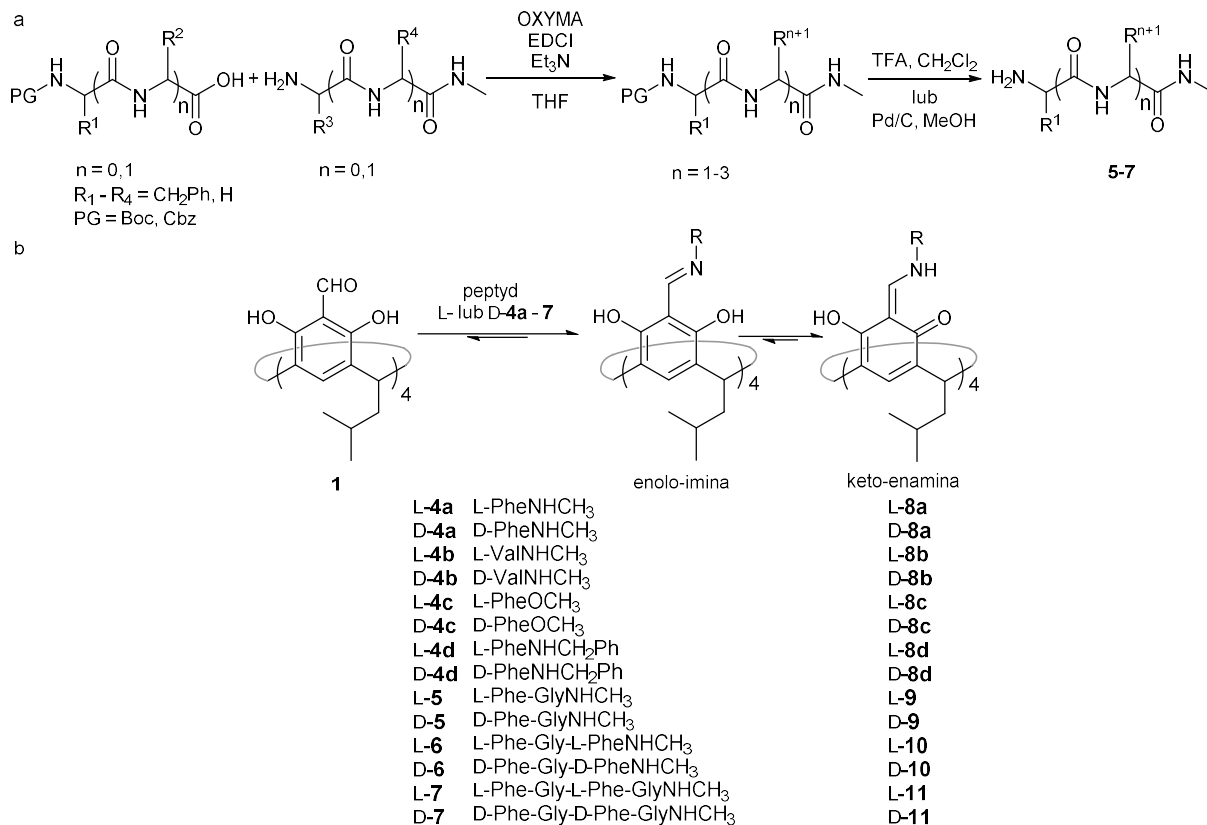
Rozpoczynając pracę doktorską założyłam, że tetraformylorezorcyn[4]aren **1** może być także dobrym blokiem budulcowym do konstrukcji kapsuł opartych na peptydach. Dzięki obecności grupy aldehydowej i częściowo podwójnemu charakterowi łączących wiązań, taki blok budulcowy ma znacząco inną geometrię niż wcześniej wykorzystywany niemodyfikowany rezorcyn[4]aren. Chemiczny charakter grupy aldehydowej umożliwia reakcję z peptydami na różne sposoby, np. z utworzeniem imin, hydrazonów lub karbazonów, co otwiera szerokie możliwości modyfikacji strukturalnych (zarówno grup łącznikowych, jak i zwrotu łańcucha peptydowego). Ponadto, odwracalny charakter reakcji grupy aldehydowej z aminami pozwala na zastosowanie założeń dynamicznej chemii kowalencyjnej i np. na syntezę na drodze sortowania. Sortowanie to proces rozpoznawania cząsteczek w złożonych mieszaninach.²⁷ Może zachodzić dwojako: jako samorozpoznanie – wybór takiej samej cząsteczki, lub samodyskryminacja – wybór cząsteczki o przeciwnej chiralności. Chiralne sortowanie jest ciekawym, a jednocześnie dość rzadko obserwowanym typem sortowania, gdyż enancjomery są bardzo podobne i rozróżnienie ich wymaga specyficznych miejsc rozpoznania i oddziaływania. Spodziewałam się, że wykorzystanie procesów sortowania w syntezie peptydowych, samoasocjujących kapsuł może być szczególnie użyteczne z dwóch powodów: (1) samoasocjacja, jako proces stabilizujący i porządkujący, powinna promować sortowanie, (2) ze względu na trudności z projektowaniem i przewidywaniem struktur takich kapsuł samoczynne dobieranie się cząsteczek w procesie sortowania może prowadzić do otrzymania nie tylko zaprojektowanych, ale też innych kapsuł, o strukturze nieprzewidzianej przez eksperymentatora. Z drugiej jednak strony, zdawałam sobie sprawę z ryzyka tego podejścia, ponieważ sortowanie cząsteczek labilnych konformacyjnie (tutaj peptydów) jest zwykle nieefektywne.

Podsumowując doniesienia literaturowe przed rozpoczęciem doktoratu, stwierdziłam, że synteza **polarnych i chiralnych kontenerów molekularnych** bazujących na **peptydach** na drodze **dynamicznej chemii kowalencyjnej** oraz poprzez **sortowanie** nie jest znana. Chociaż, z osobna, niektóre z tych elementów były już w pewnym stopniu zbadane. Na przykład, peptydy były przyłączane do odpowiedniego sztywnego szkieletu, ale za pomocą reakcji nieodwracalnych (przykłady powyżej). Klatki i kapsuły supramolekularne zawierające cysteinę jako jeden z elementów strukturalnych były syntezowane za pomocą dynamicznej chemii kowalencyjnej.^{28,29} Natomiast chiralne sortowanie dla tak złożonych organicznych układów nie było do tej pory opisane.

8. BADANIA WŁASNE

Iminy

Na początkowym etapie pracy przeprowadziłam reakcje tetraformylozorcyn[4]arenu **1** z amidami metylowymi aminokwasów w celu otrzymania odpowiednich imin. Ponieważ spodziewałam się kawitandów lub kapsuł supramolekularnych stabilizowanych poprzez wiązania wodorowe, jako środowisko reakcji zaproponowałam rozpuszczalnik niepolarny (chloroform), a jako reagentów używałam pochodnych aminokwasów hydrofobowych **4a,b** (fenyloalanina, walina). Reakcje przebiegały bez katalizatora a produkty **L-8a,b** powstawały ilościowo (Rysunek 4b). Widma NMR wskazywały we wszystkich przypadkach na obecność kawitanda (niezasocjowana półsfera) w postaci jednego diastereoizomeru o symetrii C_4 . Stwierdziłam również, że, tak jak w przypadku prostych amin, otrzymane związki tautomerują i występują wyłącznie w formie keto-enaminowej. Po zmieszaniu w chloroformie związków o przeciwnej chiralności, **L-8a** i **D-8a**, na widmie 1H NMR zaobserwowałam nowy zestaw sygnałów oraz prawie całkowity zanik sygnałów pochodzących od kawitandów. Widma dwuwymiarowe (w tym ROESY oraz DOSY) pozwoliły ustalić, że jest to dimeryczna kapsuła supramolekularna (**L-8a**)(**D-8a**) o symetrii S_8 , w której jedna z hemisfer zawiera pochodne aminokwasu L a druga D. W kapsule tej łańcuchy peptydowe są połączone siecią wiązań wodorowych.



Rysunek 4. (a) Synteza amidów metylowych peptydów, (b) synteza kawitandów i kapsuł opartych na wiązaniach iminowych.

Stosując standardowe procedury syntezy peptydów w roztworze³⁰ zsyntetyzowałam peptydy zawierające od 2 do 4 reszt aminokwasowych (związki **5-7**, **Rysunek 4a**) zawierające naprzemiennie aminokwas hydrofobowy (Phe), zapewniający rozpuszczalność w chloroformie, oraz glicynę (Gly), skierowaną do środka luki i mieszczącą się wewnątrz kapsuły. Dla wszystkich otrzymanych peptydów otrzymałam homochiralne lub heterochiralne kapsuły. Należy zauważyć, że dobór sekwencji aminokwasowej oraz chiralności ma kluczowe znaczenie. Prowadzone przez magistrantkę Agatę Konopczyńską niezależne prace nad analogicznymi reakcjami z użyciem peptydów o zamienionej sekwencji (np. Gly-Phe-NHMe zamiast Phe-Gly-NHMe) nie prowadziły do uzyskania kapsuł, a nawet nie pozwoliły na efektywne otrzymanie kawitandów.

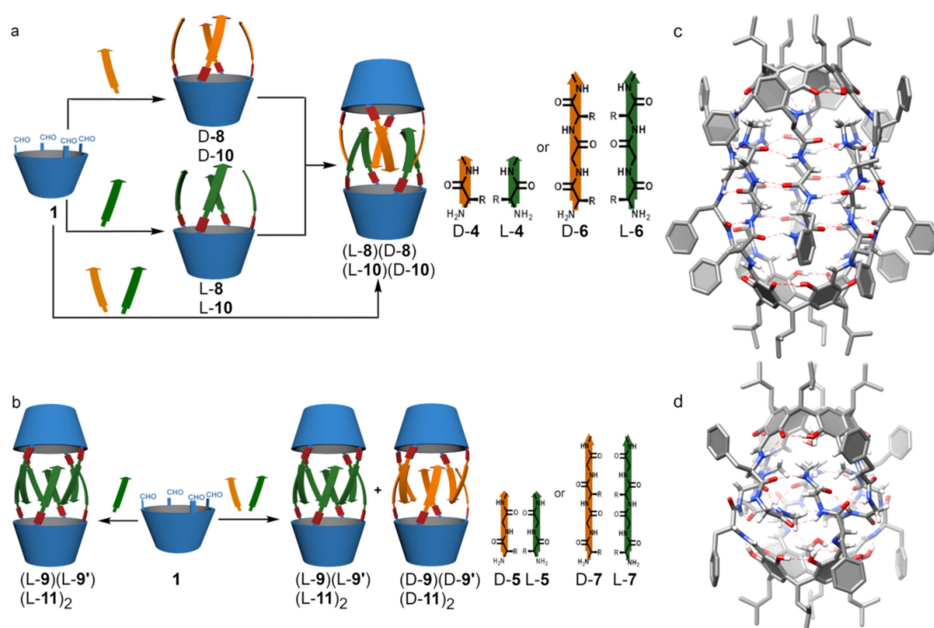
W przypadku dipeptydów **5** oraz tetrapeptydów **7** powstające kapsuły są homochiralne, tzn. w obu hemisferach występują tylko aminokwasy L lub tylko D. Z kolei tripeptyd **6** tworzy kapsuły heterochiralne (L-**10**)(D-**10**), analogicznie do wcześniej opisanej kapsuły (L-**8a**)(D-**8a**). Wszystkie otrzymane kapsuły scharakteryzowałam w roztworze (widma NMR, w tym DOSY, ECD oraz MS), a dla trzech z nich określona została również struktura w ciele stałym (struktury określili dr M. Wierzbicki oraz prof. K. Rissanen). W wyniku tych badań stwierdziłam, że kapsuły są tworzone i stabilizowane przez system wiązań wodorowych analogiczny do występującego w naturalnych β -karkach oraz zawierają luki o objętości do 883 Å³. Dzięki zastosowaniu odpowiedniego szkieletu makrocyklicznego i reakcji odwracalnych, kapsuły wykazują się wysokim stopniem samoorganizacji, pomimo użycia bardzo krótkich peptydów. Homochiralna kapsuła dipeptydowa (L-**9**)₂ jest unikalna strukturalnie, ponieważ, mimo że składa się z dwóch chemicznie identycznych hemisfer, na widmie NMR są obecne dwa zestawy sygnałów. Analiza dwuwymiarowych widm NMR oraz wyznaczona struktura w ciele stałym świadczą o tym, że obie formy tautomeryczne są obecne w jednej kapsule, jedna hemisfera występuje w formie keto-enaminowej, a druga enolo-iminowej. W strukturze tej łańcuchy peptydowe są częściowo zawinięte do wnętrza, jest ona bardzo zatłoczona i nieporowata. Przykład ten pokazuje jak duże są zdolności adaptacyjne otrzymanych związków, asocjacja jest możliwa nawet, gdy istnieje konieczność zmiany formy tautomerycznej. W oparciu o dane strukturalne wyjaśniłam kluczową zależność efektywności samoasocjacji od chiralności i od sekwencji aminokwasowej. Wyjaśnienie to opiera się na stabilności odpowiednich motywów wiążących oraz na preferencji łańcuchów bocznych do układania się na zewnątrz/wewnątrz luki. Było ono jednak możliwe dopiero po uzyskaniu pełnych danych strukturalnych dla pozytywnych prób, natomiast było trudne do przewidzenia przed wykonaniem eksperymentów.

Dla wszystkich badanych peptydów tworzących kapsuły zaobserwowałam praktycznie ilościowe chiralne sortowanie (odpowiednio homo- lub heterochiralne). Biorąc pod uwagę, że w każdej kapsule jest osiem miejsc przyłączenia peptydów i każdy z nich może występować jako D- lub L-enancjomer, a dodatkowo w każdym z ośmiu pierścieni mogą powstawać dwa inherentnie chiralne

diastereoizomery, statystyczna wydajność takich kapsuł jest poniżej 1 %, a zatem sortowanie jest bardzo efektywne. W eksperymentach kontrolnych z estrem **4c** lub amidem benzylowym **4d**, które nie mogą tworzyć tak uporządkowanego systemu wiązań wodorowych i nie asocjują w dimery otrzymywałam skomplikowane mieszaniny produktów, co pokazuje, że asocjacja jest siłą napędową chiralnego sortowania. Dodatkowo przeprowadziłam eksperymenty sortowania dla peptydów o tej samej chiralności, ale o różnej długości, otrzymując posortowane produkty. Pokazuje to, jak ważna jest pełna komplementarność motywów wiążących (wszystkie donory i akceptory wiązań wodorowych są zaangażowane) dla efektywnego sortowania.

Ponieważ w każdej z otrzymanych kapsuł łańcuch boczny feniloalaniny jest skierowany na zewnątrz, a atomy wodoru glicyny są skierowane do wnętrza luki, sprawdziłam możliwość zastąpienia reszty glicyny resztą D- lub L-alaniny. Otrzymałam tripeptydy o sekwencji (L, L, L) oraz (L, D, L). Okazało się, że grupa metylowa tworzy zawadę steryczną i kapsuły z takich peptydów nie powstają.

Dla otrzymanych kapsuł zbadałam właściwości kompleksujące. Kapsuły tripeptydowe i tetrapeptydowe są porowate i posiadają luki, w których próbowałam skompleksować różne cząsteczki gości (hydrofobowych i hydrofilowych). Jednak wiązania iminowe okazały się być na tyle niestabilne, że w większości przypadków obserwowałam niszczenie kapsuł podczas prób kompleksowania.



Rysunek 5. (a, b) Otrzymywanie heterochiralnych i homochiralnych kapsuł klasycznie i na drodze chiralnego sortowania.

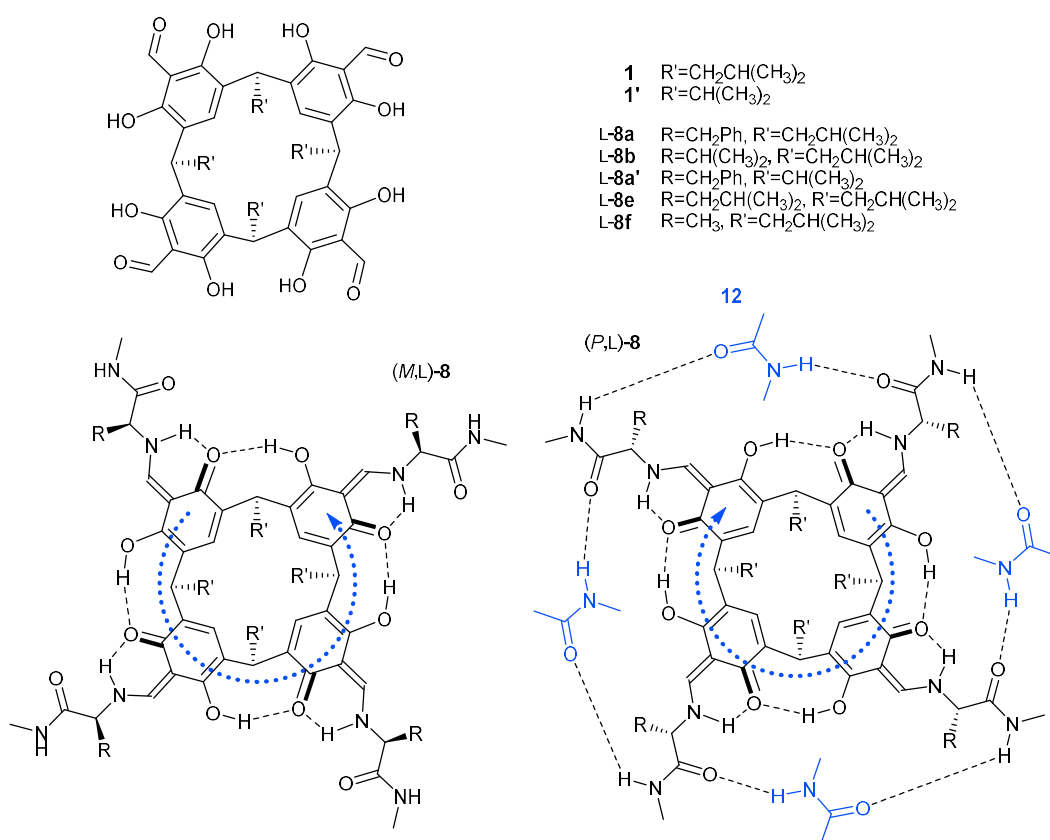
(c, d) Struktury w ciele stałym kapsuł (L-10)(D-10) i (L-9)₂.

Kapsuły iminowe i ich właściwości zostały opisane w pracy:

"Dynamic Formation of Hybrid Peptidic Capsules by Chiral Self-sorting and Self-assembly" H. Jędrzejewska, M. Wierzbicki, P. Cmoch, K. Rissanen, A. Szumna, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 13760–13764.

Zmiana chiralności inherentnej

C₄-symetryczne produkty reakcji tetraformylorezorcyn[4]arenu **1** z aminami mogą występować jako dwa enancjomery (lub diastereoizomery dla chiralnych amin), gdyż powstające z pierścieni rezorcyny keto-enaminy mogą być skręcone zgodnie (izomer *P*) lub przeciwnie (izomer *M*) do ruchu wskazówek zegara. W badanych przeze mnie iminach obserwowałam powstawanie tylko jednego izomeru. Aby ustalić, który diastereoizomer jest preferowany zsyntezowałam szereg amidów metylowych aminokwasów **4a,b,e,f**, przeprowadziłam je w kawitandy **8a,b,e,f** (Rysunek 6) oraz zarejestrowałam ich widma ECD. Widma ECD otrzymanych kawitandów są podobne, a główne pasma mają takie same znaki, co świadczy o tym, że we wszystkich przypadkach otrzymywany jest ten sam inherentnie chiralny diastereoizomer.

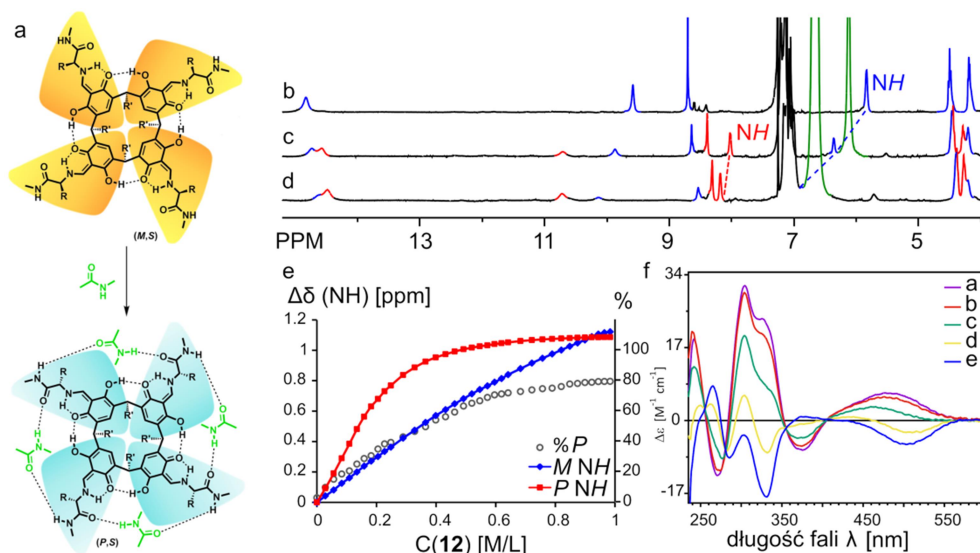


Rysunek 6. Struktury związków **8** oraz zmiana ich chiralności inherentnej podczas asocjacji z *N*-metyloacetamidem.

W celu określenia chiralności inherentnej (*P* lub *M*) kawitandów przeprowadziłam obliczenia kwantowo-mechaniczne widm ECD z użyciem metody TD DFT na poziomie B3LYP/6-31G(d). Jako model wykorzystałam fragment struktury heterochiralnej kapsuły (**L-8a**)(**D-8a**), określonej wcześniej w ciele stałym. Kawitand **L-8a** stanowi jedną z jej półsfery i w kapsule tworzy izomer o chiralności inherentnej *P*. Okazało się, że widmo ECD obliczone dla kawitanda **L-8a** z wykorzystaniem geometrii pochodzącej ze struktury zasocjowanej kapsuły (**L-8a**)(**D-8a**) jest znacząco różne od jego widma eksperymentalnego. Na podstawie tych obliczeń postawiłam hipotezę, że podczas samoasocjacji

następuje zmiana chiralności inherentnej. Hipotezę tę potwierdziłam poprzez badania w ciele stałym i w roztworze.

Dla homologicznego związku L-8a' otrzymałam kryształy i na podstawie analizy rentgenowskiej ustaliłam, że w formie niezasocjowanej L-8a' istnieje jako (M,L)-8a' (struktura krystalograficzna określona samodzielnie). W oparciu o geometrię diastereoizomeru (M,L)-8a' obliczyłam widmo ECD i stwierdziłam, że odpowiada ono widmom eksperymentalnym. Zatem chiralność inherentna kawitandów w postaci niezasocjowanej to (M,L), a po asocjacji w kapsuły (P,L).



Rysunek 7. (a) Schemat asocjacji L-8 z 12. Widma ¹H NMR: (b) (M,L)-8a (32,5mM), (c) L-8a + 12 (11 ekw.), (d) L-8a + 12 (30 ekw.). (e) Zmiany proporcji diastereoizomerów L-8a i przesunięć chemicznych protonów NH wyznaczone miareczkowaniem NMR (niebieski – (M,L)-8a, czerwony – (P,L)-8a, zielony – 12), (f) miareczkowanie ECD (a – L-8a (0,1 mM), b – L-8a + 12 (68 mM), c – L-8a + 12 (131 mM), d – L-8a + 12 (267 mM), e – L-8a + 12 (534 mM)).

Ze względu na fakt, że kawitandy asocjują heterochiralnie tworząc kapsuły, które sumarycznie są achiralne, nie było możliwe bezpośrednie śledzenie procesów zmiany chiralności podczas tworzenia kapsuł za pomocą ECD. Dlatego wykonałam eksperymenty miareczkowania używając *N*-metyloacetamidu 12 - analogu, który posiada odpowiednie miejsca wiążące, by asocjować z L-8a, a jednocześnie jest achiralny i jego widmo UV nie posiada pasm w obserwowanym zakresie (235-600 nm). Miareczkowanie związku L-8a za pomocą 12 pod kontrolą ¹H NMR pokazało, że oddziaływania są słabe, ale na widmach zaobserwowałam pojawianie się drugiego zestawu sygnałów pochodzących od L-8a, a także przesuwanie sygnałów od protonów amidowych, świadczące o asocjacji z acetamidem 12 (Rysunek 7b-e). Wyniki miareczkowania pod kontrolą ECD również świadczą o stopniowym przekształcaniu diastereoizomeru (M) w (P) pod wpływem dodawania *N*-metyloacetamidu, co jest obserwowane jako inwersja znaków efektów Cottona (Rysunek 7f). Skalę czasową zachodzącego procesu izomeryzacji oszacowałam jako kilkadziesiąt sekund. Z jednej strony na widmach EXSY nie są obserwowane sygnały wymiany, co pozwala stwierdzić, że wymiana jest znacznie wolniejsza niż kilka

sekund. Z drugiej zaś strony widma NMR mierzone bezpośrednio po dodaniu kolejnej porcji związku **12** oraz po 24 godzinach były identyczne, co świadczy o tym, że izomeryzacja i równowagowanie zachodzi podczas transferu próbki do aparatu (ok. 1 min).

W celu potwierdzenia, że zmiany na widmach ECD nie wynikają z labilności konformacyjnej ramion aminokwasowych, przeprowadziłam obliczenia optymalizacji geometrii dla różnych konformacji, w wyniku których otrzymałam kilka struktur kawitandów. Dla obu diastereoizomerów L-**8a** tylko dwie konformacje o najniższej energii miały znaczący udział w populacji. Obliczone widma ECD dla różnych konformerów różnią się nieznacznie, co potwierdza, że obserwowane przeze mnie podczas miareczkowania zmiany wynikają ze zmiany chiralności inherentnej związku L-**8a** podczas asocjacji.

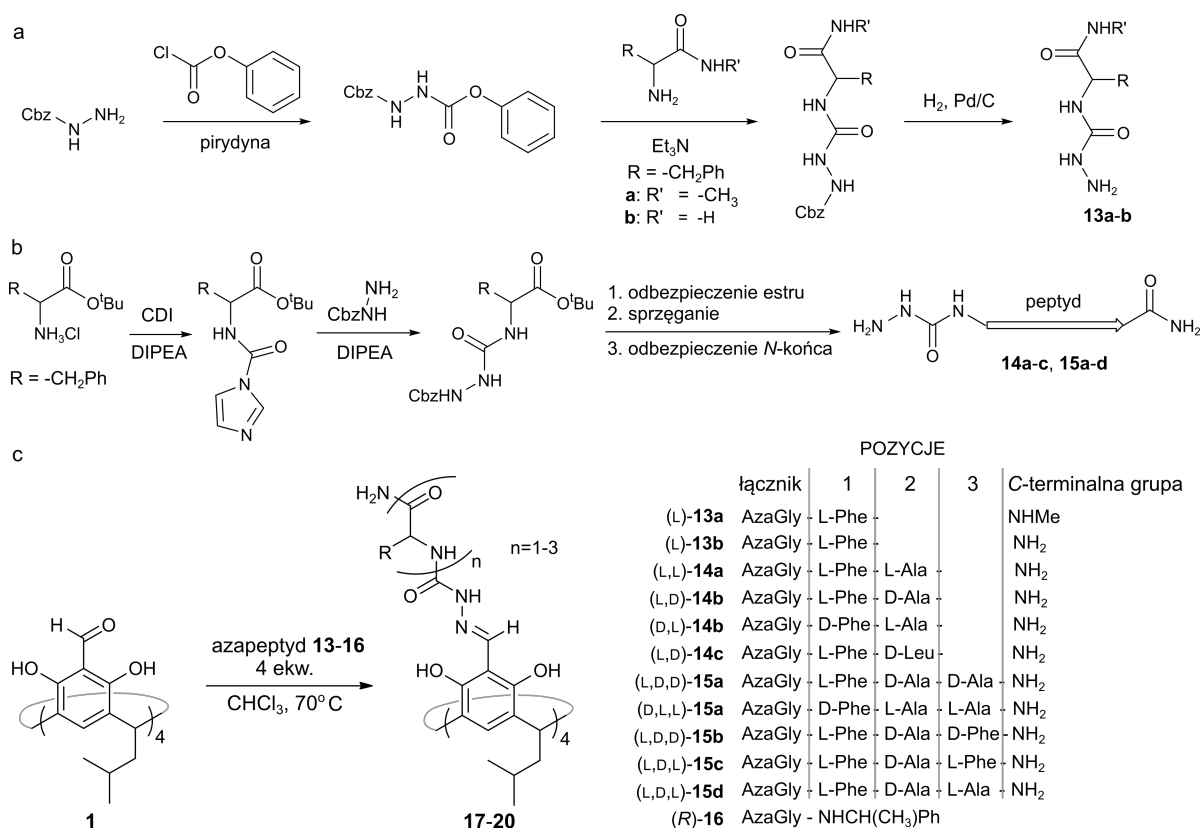
Zaprezentowane wyniki świadczą o możliwości sterowania chiralnością inherentną cząsteczek w układach supramolekularnych. Nie jest to parametr niezmienny, ale dynamiczny. Jednocześnie pokazuje to jak daleko idące zmiany w cząsteczce może wywołać samoasocjacja, jeżeli jest korzystnym energetycznie procesem.

Badania nad przełączaniem chiralności inherentnej zostały opisane w pracy:

"Switching of inherent chirality driven by self-assembly" H. Jędrzejewska, M. Kwit, A. Szumna, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 13799–13801.

Semikarbazony

Jedną z głównych zalet aminokwasów jako bloków budulcowych jest funkcjonalny charakter. To różnego rodzaju grupy obecne w łańcuchach bocznych pozwalają białkom pełnić różnorodne funkcje katalityczne. Jednym z moich celów było również stworzenie kapsuły o funkcjonalnym wnętrzu. Jednak otrzymane dotychczas kapsuły iminowe mają średnicę mniejszą od naturalnych β -beczek i nie można ich otrzymać w wariancie z resztami aminokwasów skierowanymi do wnętrza. Ponadto kapsuły iminowe okazały się zbyt mało stabilne, aby można było w nich np. kompleksować cząsteczki gości lub zmienić środowisko reakcji na bardziej polarne. Dlatego postanowiłam zmienić ugrupowanie łączące szkielet makrocycliczny z peptydami. Zaproponowałam hydrazyd na *N*-końcu peptydu, tzw. azaglicynę. Semikarbazon, który zostaje utworzony w reakcji azaglicyny z grupą aldehydową jest na tyle długim, sztywnym i płaskim łącznikiem, iż jego zastosowanie powinno w znaczącym stopniu zmienić geometrię otrzymywanych kapsuł. Modelowanie pokazało, że łącznik semikarbazonowy będzie wystarczający do zwiększenia średnicy kapsuł tak, by odpowiadały rozmiarom naturalnych ośmio-łańcuchowych β -beczek. Dzięki temu liczyłam na otrzymanie kapsuł z łańcuchami bocznymi aminokwasów wewnątrz luki, co umożliwiłoby dalszą funkcjonalizację kapsuł.

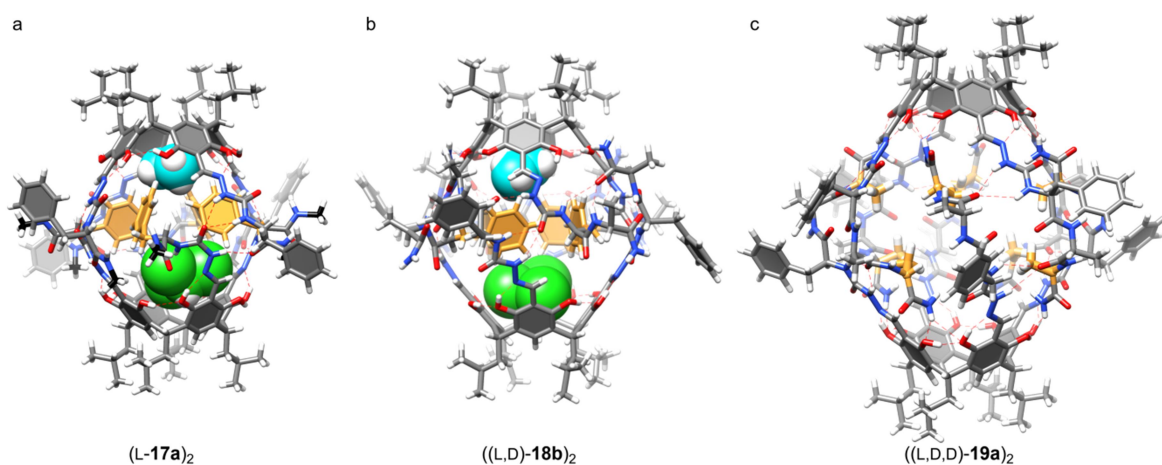


Rysunek 8. (a, b) Synteza azapeptydów **13-15**, (c) synteza kawitandów i kapsuł z łącznikiem semikarbazonowym.

Pierwszym zaproponowanym przeze mnie azapeptydem był AzaGly-L-PheNHMe **L-13a**, który otrzymałam poprzez reakcję amidu fenylalaniny z estrem aktywnym Cbz-hydrazyny (Rysunek 8a). Produkt **L-17a** otrzymany w wyniku reakcji **L-13a** z tetraformylzinc porphyrinem **1** był słabo rozpuszczalny w chloroformie, prawdopodobnie tworzył polimeryczne niekwalencyjne asocjaty. Otrzymałam monokryształ związku **L-17a** i określiłam strukturę krystalograficzną (Rysunek 9a). Stwierdziłam, że w ciele stałym związek ten jednak tworzy dimeryczne kapsuły supramolekularne, ale o dwóch nierównocennych hemisferach. W jednej z hemisfer w ugrupowaniu semikarbazonowym występuje *cis*-amid, a łańcuchy boczne fenylalaniny są skierowane do środka. Na podstawie tej struktury zaproponowałam modyfikację peptydu i zastąpienie C-końcowego amidu metylowego amidem pierwszorzędowym. Produkt reakcji azapeptydu **L-13b** z **1** jest dobrze rozpuszczalny w chloroformie. Na podstawie widm NMR stwierdziłam, że tworzy on kapsułę supramolekularną (**L-17b**)₂. Związek ten występuje w formie enolo-iminowej, a obserwowany pojedynczy zestaw sygnałów i typowe przesunięcia chemiczne dla wszystkich protonów świadczą o tym, że kapsuła ma dwie takie same hemisfery, a wszystkie łańcuchy boczne aminokwasów są skierowane na zewnątrz.

Postanowiłam wydłużyć sekwencję peptydową i zbadać wpływ chiralności aminokwasów na możliwości asocjacji oraz na ułożenie grup bocznych. N-końcowy fragment azapeptydowy zsyntetyzowałam używając karbonylodiimidazolu jako odczynnika sprzęgającego. Następnie używając standardowych procedur sprzęgania w roztworze otrzymałam odpowiednie peptydy **14-15** oraz

związek referencyjny **16** (Rysunek 8b). Azapeptyd AzaGly-L-Phe-L-AlaNH₂ (L,L)-**14a** w reakcji z **1** tworzy słabo rozpuszczalny produkt/produkty. Natomiast po zmianie L-Ala na D-Ala powstaje dobrze zdefiniowana dimeryczna kapsuła ((L,D)-**18b**)₂, w której wszystkie łańcuchy boczne aminokwasów są skierowane na zewnątrz, a na widmach NMR widoczny jest jeden zestaw sygnałów. Otrzymałam monokryształ ((L,D)-**18b**)₂ i określiłam strukturę krystalograficzną (Rysunek 9b). Stwierdziłam, że jest ona analogiczna do (L-**17a**)₂, tzn. ma dwie różne hemisfery z czterema resztami fenyloalaniny skierowanymi do środka. Stwierdziłam, że w ciele stałym istotną rolę odgrywają oddziaływania pomiędzy kapsułami oraz preferowany jest bardziej zwarty, mniej porowaty układ, natomiast w roztworze nie ma tych preferencji. Dlatego struktura w roztworze jest inna niż w ciele stałym.



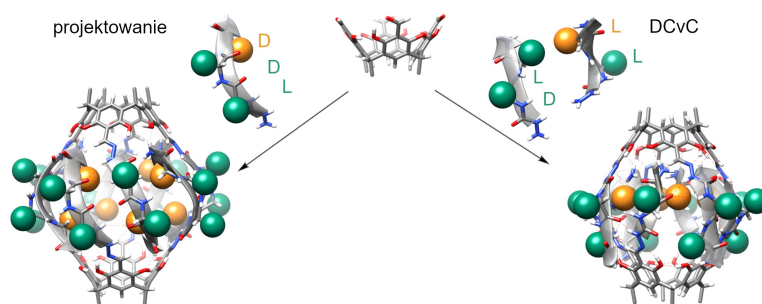
Rysunek 9. Struktury w ciele stałym kapsuł (a) (L-**17a**)₂ i (b) ((L,D)-**18b**)₂ (pomarańczowy – łańcuchy boczne skierowane do środka, czarny – grupa CH₃ w amidzie metylowym, zielony – chloroform, niebieski – metanol) oraz (c) model kapsuły ((L,D,D)-**19a**)₂.

Analiza dotychczasowych wyników pozwoliła mi przypuszczać, że przy wydłużeniu sekwencji peptydowej uda się skierować łańcuchy boczne aminokwasów do wnętrza kapsuły również w roztworze. Dlatego zsyntetyzowałam azapeptydy **15a-d**. W peptydzie (L,D,D)-**15a** połączenie heterochiralne L-Phe-D-Ala powinno zapewniać skierowanie reszt na zewnątrz i dobrą rozpuszczalność, a połączenie homochiralne D-Ala-D-Ala powodować, że C-końcowe reszty alaniny będą skierowane do wnętrza kapsuły. Otrzymałam kapsułę (**19a**)₂, dla której nietypowe przesunięcie chemiczne grupy metylowej (0,57 ppm), a także korelacja widoczna na widmie ROESY potwierdzają, że, zgodnie z oczekiwaniami, łańcuchy boczne alaniny są skierowane do wnętrza kapsuły. Zmiana C-końcowego aminokwasu na fenyloalaninę prowadzi do powstawania słabo uporządkowanej, gorzej rozpuszczalnej kapsuły (**19b**)₂, natomiast zmiana chiralności na L-aminokwas powoduje utworzenie monomerów lub związków nierozpuszczalnych w chloroformie.

Dla otrzymanych kapsuł zaproponowałam modele zgodne z wnioskami wyciągniętymi na podstawie widm NMR (Rysunek 9c). Dla takich modeli obliczyłam objętości luki i stwierdziłam, że pomimo skierowania niektórych reszt aminokwasowych do środka, jest w nich miejsce do

kompleksowania małych cząsteczek. Wszystkie kawitandy i kapsuły scharakteryzowałam również za pomocą ECD oraz wykonałam odpowiednie obliczenia teoretyczne. Pozwoliło mi to określić chiralność inherentną, stabilność termiczną (widma temperaturowe ECD) oraz potwierdzić, że asocjacja powoduje znaczący wzrost intensywności odpowiednich pasm CD, co jest związane z usztywnieniem i uporządkowaniem konformacji. Tę konkluzję potwierdziłam badając odnośny kawitand **R-20** niezdolny do asocjacji. Jego widma ECD mają o dwa rzędy wielkości niższą intensywność pasm niż widma kapsuł. Dodatkowo, wniosek ten potwierdzają dużo mniejsze intensywności pasm w widmach ECD kapsuł w metanolu, w którym asocjacja nie zachodzi.

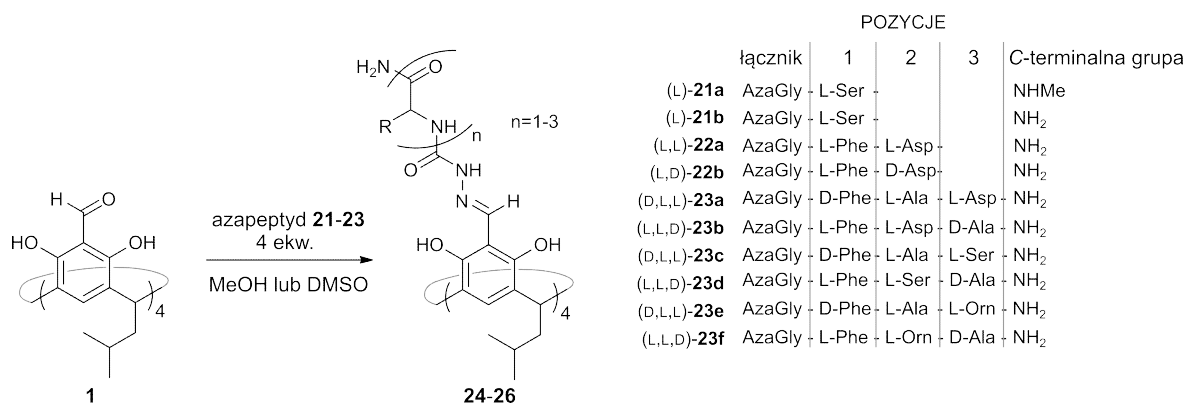
Odwracalność reakcji tworzenia semikarbazonów była dotąd stwierdzona tylko w wariacie katalitycznym. W swojej pracy zbadałam odwracalność tworzenia semikarbazonów w wariacie niekatalitycznym oraz możliwości zastosowania dynamicznej chemii kowalencyjnej do tworzenia kapsuł zawierających azapeptydy. Dla najkrótszej sekwencji w reakcji tetraformylrezorcynarenu **1** z racemicznym azapeptydem **13b** nie zaobserwowałam chiralnego sortowania. Dla dipeptydu *rac*-**14b** zaobserwowałam znaczącą amplifikację produktu **(18b)₂** (choć nieilościową), natomiast dla tripeptydu *rac*-**15a** widmo NMR mieszaniny reakcyjnej jest identyczne jak dla pojedynczego enancjomeru, co świadczy o efektywnym chiralnym sortowaniu. W reakcji tetraformylrezorcyn[4]arenu **1** z mieszaniną diastereoizomerów (L,L)-**14a** i (D,L)-**14b** zaobserwowałam efektywne sortowanie, jednak widmo ¹H NMR było zupełnie inne niż dla produktów **18a** i **(18b)₂**. Stwierdziłam, że w tej reakcji powstaje nowa kapsuła będąca heterodimerem ((L,L)-**18a**)((D,L)-**18b**) (Rysunek 10 po prawej). W kapsule tej cztery łańcuchy boczne alaniny są skierowane do środka. Małe efekty na widmie ECD w porównaniu z innymi kapsułami świadczą o przeciwnym skręceniu dwóch hemisfer. Takiej kapsuły nie można otrzymać poprzez zmieszanie produktów **18a** i **(18b)₂**, powstaje ona tylko na drodze sortowania.



Rysunek 10. Otrzymywanie kapsuł z łącznikiem semikarbazonowym klasycznie oraz na drodze dynamicznej chemii kowalencyjnej.

Podjęłam również próby umieszczenia w sekwencji peptydowej aminokwasów z dodatkowymi grupami funkcyjnymi (seryna, ornityna, kwas asparaginowy, Rysunek 11), jednak produkty reakcji

tych peptydów z tetraformylrezorcyn[4]arenem **1** są rozpuszczalne tylko w rozpuszczalnikach polarnych i nie tworzą kapsuł.



Rysunek 11. Synteza kawitandów zawierających polarne aminokwasy.

Podsumowując pracę nad kapsułami semikarbazonowymi stwierdziłam, że zastosowanie takiego łącznika spowodowało poszerzenie kapsuł do rozmiaru naturalnych ośmio-łańcuchowych β -beczek. Stosując homo- oraz heterochiralne sekwencje peptydowe otrzymałam kapsuły z resztami aminokwasowymi skierowanymi do wnętrza luki, co jest pierwszym krokiem do funkcjonalizacji wnętrza kapsuł w celu selektywnego kompleksowania gości lub prowadzenia procesów katalitycznych jak w miejscu aktywnym enzymu.

Synteza kapsuł semikarbazonowych i ich właściwości zostały opisane w pracy:

“Peptide-based capsules with chirality-controlled functionalized interiors – rational design and amplification from dynamic combinatorial libraries” H. Jędrzejewska, A. Szumna, *Chem. Sci.*, **2019**, DOI: 10.1039/c8sc05455j.

Praca przeglądowa

Dla większości otrzymanych przeze mnie kapsuł supramolekularnych obserwowałam chiralne sortowanie. Na podstawie przeglądu literatury wyciągnęłam wnioski, że, o ile zjawisko ogólnego sortowania jest dość dobrze opisane, o tyle jego szczególny przypadek – chiralne sortowanie jest znacznie mniej znane, a przykłady są rozproszone w czasopiśmie z różnych dziedzin. Dlatego tej tematyce poświęciłam pracę przeglądową. W pracy opisałam nieliczne przykłady chiralnego sortowania dla cząsteczek i układów organicznych, dla naturalnych makromolekuł (peptydów i kwasów nukleinowych) oraz znacznie bardziej rozpowszechnione przykłady dla kompleksów z metalami. W przeglądzie zaproponowałam modele geometryczne i reguły tłumaczące obserwowane przypadki samorozpoznania lub samodyskryminacji oraz ułatwiające dalsze projektowanie struktur. Opisane przykłady zostały podzielone ze względu na rodzaj oddziaływań: oddziaływania elektrostatyczne, π - π , wiązania wodorowe, koordynacyjne i dynamiczne wiązania kowalencyjne. Pokazałam przykłady prostych związków, związków makrocyclicznych, węzłów, klatek, kapsuł

supramolekularnych i helikatów. W podsumowaniu przedstawiłam właściwości strukturalne związków, które pozwalają na wydajne chiralne sortowanie, oraz perspektywy zastosowania tego procesu.

"Making a Right or Left Choice: Chiral Self-Sorting as a Tool for the Formation of Discrete Complex Structures" H. Jędrzejewska, A. Szumna, *Chem. Rev.*, **2017**, 117, 4863–4899.

9. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W swojej pracy podjęłam się otrzymania nowych chiralnych kontenerów o potencjalnie polarnym i funkcjonalnym wnętrzu z wykorzystaniem biokompatybilnych bloków budulcowych – peptydów. W wyniku pracy otrzymałam nowe kapsuły oparte na szkielecie rezorcynarenowym i zawierające krótkie peptydy. Kapsuły te powstają na drodze tworzenia wiązań odwracalnych (iminowych oraz semikarbazonowych) oraz następczej niekowalencyjnej dimeryzacji z wykorzystaniem motywów wiążących charakterystycznych dla β -beczek. Wykazałam kluczową zależność zdolności do asocjacji oraz struktury kapsuł od drobnych zmian w sekwencji peptydowej (łańcuch boczny aminokwasu polarny/niepolarny, aminokwas o chiralności D/L) oraz, w oparciu o dane eksperymentalne (NMR, ECD, obliczenia DFT, krystalografia), wyjaśniłam podstawy strukturalne tych zależności. W wyniku procesu optymalizacji zarówno motywu wiążącego jak i sterowanej chiralnością pozycji łańcuchów bocznych otrzymałam kapsuły z łańcuchami bocznymi aminokwasów skierowanymi do wnętrza.

Poza realizacją założonych na początku celów pracy, dodatkowo zaobserwowałam kilka procesów które są nierozzerwalnie związane z korzyściami termodynamicznymi płynącymi z asocjacji. Wykazałam, że większość zsyntetyzowanych przeze mnie kapsuł można otrzymać w reakcjach chiralnego sortowania. Jest to obserwacja nieoczywista, ponieważ sortowanie jest zwykle efektywne tylko w przypadku dobrze zdefiniowanych i sztywnych bloków budulcowych lub/i ortogonalnych typów oddziaływań. W przypadku peptydowych kapsuł enancjomeryczne peptydy są konformacyjnie labilne i tworzą analogiczne oddziaływania. Jednak asocjacja otrzymanych kawitandów w dimeryczne, dobrze zdefiniowane kapsuły jest procesem na tyle korzystnym termodynamicznie, że umożliwia efektywne chiralne sortowanie nawet tak wymagających substratów. Co więcej, stwierdziłam też, że w niektórych przypadkach umożliwia ona kombinatoryczne podejście do syntezy kapsuł, tzn. w wyniku reakcji z mieszaniną substratów powstają selektywnie nowe hybrydowe kapsuły, które ani nie zostały zaprojektowane, ani nie mogą być otrzymane z pojedynczych substratów. Dodatkowo wykazałam, że asocjacja może wymuszać zmianę formy tautomerycznej asocjujących cząsteczek na tę mniej stabilną oraz zmianę chiralności inherentnej całego systemu wiązań o charakterze częściowo podwójnym.

Chociaż moja praca pozwoliła na opracowanie reguł, które umożliwiają efektywną syntezę porowatych kapsuł z wykorzystaniem peptydów, ciągle jeszcze niektóre zagadnienia wymagają dalszych badań. Jednym z problemów jest znalezienie odpowiednich cząsteczek gości i opracowanie strategii kompleksowania (kontrola otwierania i zamykania kapsuł). Wyzwaniem jest też ciągle synteza kapsuł z łańcuchami bocznymi polarnych aminokwasów umieszczonymi we wnętrzu luki.

Łańcuchy te mogą uczestniczyć w tworzeniu wiązań wodorowych i stanowią silną konkurencję dla motywów wiążących kapsuły, szczególnie w niepolarnym środowisku. Wydaje się, że jest to przyczyną omawianych wyżej niepowodzeń w syntezie semikarbazonowych kapsuł bazujących na polarnych aminokwasach. Rozwiązaniem zarówno tego problemu, jak i problemu kompleksowania może być utworzenie komplementarnych oddziaływań we wnętrzu kapsuł, np. z gościem. Badania w tym kierunku będą kontynuowane w przyszłości, a wyniki tej pracy stanowią dla nich podstawę strukturalną.

10. LITERATURA CYTOWANA

- ¹ D. Zhang, T. K. Ronson, J. R. Nitschke, *Acc. Chem. Res.*, **2018**, 51, 2423–2436.
- ² A. Galan, P. Ballester, *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, 45, 1720–1737.
- ³ Q. Zhang, L. Catti, K. Tiefenbacher, *Acc. Chem. Res.*, **2018**, 51, 2107–2114.
- ⁴ K. Hermann, Y. Ruan, A. M. Hardin, C. M. Hadad, J. D. Badjić, *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44, 500–514.
- ⁵ C. Deraedt, D. Astruc, *Coordin. Chem. Rev.*, **2016**, 324, 106–122.
- ⁶ D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 1154–1196.
- ⁷ S. J. Dalgarno, N. P. Power, J. L. Atwood, *Coordin. Chem. Rev.*, **2008**, 252, 825–841.
- ⁸ R. A. Bilbeisi, J.-C. Olsen, L. J. Charbonnière, A. Trabolsi, *Inorg. Chim. Acta*, **2014**, 417, 79–108.
- ⁹ D. Ajami, J. Rebek Jr., *Acc. Chem. Res.*, **2013**, 46, 990–999.
- ¹⁰ M. J. Hardie, *Chem. Lett.*, **2016**, 45, 1336–1346.
- ¹¹ A. C. Schulze, I. M. Oppel, *Top. Curr. Chem.*, **2012**, 319, 79–98.
- ¹² Y. Jin, Q. Wang, P. Taynton, W. Zhang, *Acc. Chem. Res.*, **2014**, 47, 1575–1586.
- ¹³ M. Mastalerz, *Acc. Chem. Res.*, **2018**, 51, 2411–2422.
- ¹⁴ P.-N. Cheng, J. D. Pham, J. S. Nowick, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 5477–5492.
- ¹⁵ K. Sato, M. P. Hendricks, L. C. Palmer, S. I. Stupp., *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 47, 7539–7551.
- ¹⁶ S. Sur, F. Tantakitti, J. B. Matsona, S. I. Stupp, *Biomater. Sci.*, **2015**, 3, 520–532.
- ¹⁷ R. Song, X. Wu, B. Xue, Y. Yang, W. Huang, G. Zeng, J. Wang, W. Li, Y. Cao, W. Wang, J. Lu, H. Dong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, 223–231.
- ¹⁸ S. Marchesan, C. D. Easton, K. E. Styan, L. J. Waddington, F. Kushkaki, L. Goodall, K. M. McLean, J. S. Forsythe, P. G. Hartley, *Nanoscale*, **2014**, 6, 5172–5180.
- ¹⁹ C. G. Pappas, P. W. J. M. Frederix, T. Mutasa, S. Fleming, Y. M. Abul-Haija, S. M. Kelly, A. Gachagan, D. Kalafatovic, J. Trevino, R. V. Ulijn, S. Bai, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 8465–8468.
- ²⁰ A. M. Garcia, D. Iglesias, E. Parisi, K. E. Styan, L. J. Waddington, C. Deganutti, R. De Zorzi, M. Grassi, M. Melchionna, A. V. Vargiu, S. Marchesan, *Chem*, **2018**, 4, 1862–1876.
- ²¹ A. Moure, S. V. Luis, I. Alfonso, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 5496–5500.
- ²² N. Sakai, J. Mareda, S. Matile, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41, 1354–1365.
- ²³ L. Baldini, F. Sansone, G. Faimani, C. Massera, A. Casnati, R. Ungaro, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 869–886.
- ²⁴ B. Kuberski, A. Szumna, *Chem. Commun.*, **2009**, 1959–1961.
- ²⁵ M. Wierzbicki, A. Szumna, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 3860–3862.
- ²⁶ M. Grajda, M. Wierzbicki, P. Cmoch, A. Szumna, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 11597–11601.
- ²⁷ A. X. Wu, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 4831–4835.
- ²⁸ N. Ponnuswamy, F. B. L. Coughon, J. M. Clough, G. Dan Pantoş, J. K. M. Sanders, *Science*, **2012**, 338, 783–785.
- ²⁹ A. R. Stefankiewicz, M. R. Sambrook, J. K. M. Sanders, *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 2326–2329.
- ³⁰ R. Subirós-Funosas, R. Prohens, R. Barbas, A. El-Faham, F. Albericio, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 9394–9403.

11. PRZEDRUK PUBLIKACJI I OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW

Dynamic Formation of Hybrid Peptidic Capsules by Chiral Self-Sorting and Self-Assembly**

*Hanna Jędrzejewska, Michał Wierzbicki, Piotr Cmoch, Kari Rissanen, and Agnieszka Szumna**

Supporting Information

© Wiley-VCH 2014

69451 Weinheim, Germany

Dynamic Formation of Hybrid Peptidic Capsules by Chiral Self-Sorting and Self-Assembly**

*Hanna Jędrzejewska, Michał Wierzbicki, Piotr Cmoch, Kari Rissanen, and Agnieszka Szumna**

anie_201407802_sm_miscellaneous_information.pdf

Table of contents

General information.....	2
Synthetic procedures for peptides	2
Synthesis of capsules.....	4
Analytical data for compounds.....	5
Possible inherently chiral diastereoisomeric products.....	6
Analytical data for hemispheres and capsules.....	6
L-6a	6
(L-6a)(D-6a).....	8
L-6b	12
(L-6b)(D-6b).....	12
6c.....	15
6d	15
(L-7)(L-7').....	17
L-8	21
(L-8)(D-8).....	22
(L-9) ₂	26
Crystallographic data.....	32
Details of crystal structure analyses and explanation of CHECKCIF alerts	36
Explanation of level A and B alerts for the crystal structure of (L-6a)(D-6a).....	37
Explanation of level A and B alerts for the crystal structure of (D-7)(D-7').....	39
Explanation of level A and B alerts for the crystal structure of (L-8)(D-8).....	40
CheckCIF for the structure (L-6a)(D-6a).....	41
CheckCIF for the structure (D-7)(D-7')	44
CheckCIF for the structure (L-8)(D-8).....	46
References	49

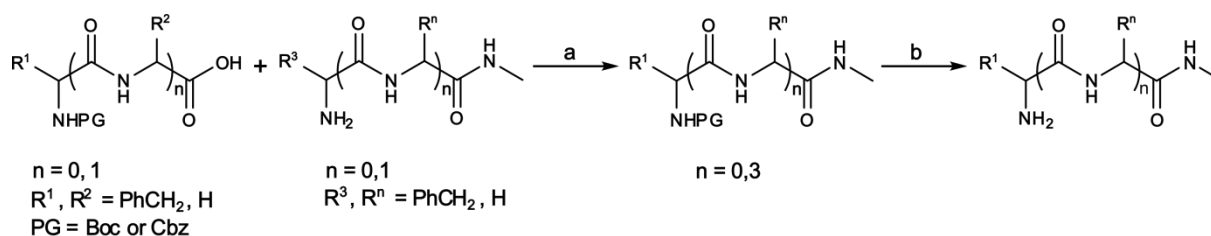
General information

All solvents and chemicals used were purchased from Sigma Aldrich, TCI Europe N. V., Roth, Chem Impex Inc. and Euriso-top, were of reagent grade and were used without further purification. High resolution ESI mass spectra were recorded on a SYNAPT spectrometer. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded at 298 K on Bruker 400 MHz and Varian 600 MHz instruments with residual solvent signal as internal standard. All 2D NMR spectra were recorded at 298 K on Varian 600 MHz with residual solvent signal as internal standard. Specific rotations were measured on Jasco P-2000 polarimeter.

Synthetic procedures for peptides

Synthesis of *N*-methylamides:

N-methylamides of amino acids were synthesized according to literature procedures.^[1,2]



(a) Oxyma, TEA, EDC, THF, 0°C - RT; (b) 1) TFA, DCM 2) 1M NaOH or Pd/C, H₂, MeOH

General coupling procedure:

Peptides were synthesized according to the standard protocols for the solution synthesis.^[3] To *N*-protected amino acid or peptide (5 mmol) in THF (40 ml) was added Oxyma (5 mmol). The mixture was vigorously stirred and cooled to 0°C. Then, *N*-methylamide of amino acid or peptide (5 mmol), TEA (5 mmol) and EDC (5 mmol) was added to the solution. After 1 hour, the ice bath was removed and the reaction stirred at room temperature overnight. The products precipitated from THF solution. The precipitate was collected by filtration, washed with water, saturated aqueous solution of NaHCO₃, 5% citric acid and again water. The product was dried and *N*-protecting group was removed:

General Boc removal procedure:

To the suspension of peptide (1 mmol) in DCM (9 ml) TFA (1 ml) was added and reaction stirred at room temperature (conversion was monitored using TLC plates). The solvents were evaporated under reduced pressure and DCM was added to the residue. pH of the solution was adjusted to pH=7 with 1 M NaOH and the layers were separated. Aqueous layer was washed with DCM and combined organic layers were evaporated to dryness.

General Cbz removal procedure:

To the suspension of peptide (1 mmol) in methanol under argon, palladium on activated charcoal was added (10% Pd basis, 50 mg). Hydrogen from the balloon was bubbled through the solution at room temperature to complete conversion. The

catalyst was removed by filtration through celite, the filtrate was concentrated under reduced pressure and dried.

Synthesis of capsules

Synthesis of hemispheres 6a - 9:

To tetraformylresorcin[4]arene **1** (0.1 mmol, 82.4 mg) in chloroform (4 ml) was added enantiomerically pure *N*-methylamide peptide (0.4 mmol). The reaction was stirred for 24 hours at room temperature, washed with 5% citric acid, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The resulting sample was analyzed by NMR.

Synthesis of capsules by self-assembly:

The L-hemisphere (0.02 mmol) and D-hemisphere (0.02 mmol), obtained as presented above, were combined in CDCl₃ (1 ml), stirred for 1 hour and analyzed by NMR.

Synthesis of capsules by self-sorting:

To tetraformylresorcin[4]arene **1** (0.1 mmol, 82.4 mg) in chloroform (4 ml) was added *N*-methylamide L-peptide (2 equiv.) and *N*-methylamide D-peptide (2 equiv.) and the reaction was stirred for 24 hours at room temperature. Then the mixture was washed with 5% citric acid, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The resulting solid was analyzed by NMR.

Analytical data for compounds

Tetraformylresorcin[4]arene **1**

Analytical data in agreement with literature data.^[4]

LPheNMe L-**2a**

Analytical data in agreement with literature data.^[1]

LValNMe L-**2b**

Analytical data in agreement with literature data.^[5]

LPheOMe L-**2c**

Analytical data in agreement with literature data.^[6]

LPheNCH₂Ph L-**2d**

Analytical data in agreement with literature data.^[7]

LPheGlyNMe L-**3**

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.71 (3H, s); 2.83 (1H, dd, *J*=7.2, 13.4 Hz); 3.03 (1H, dd, *J*=6.1, 13.4 Hz); 3.60 (1H, dd, *J*=6.1, 7.2 Hz); 3.72 (1H, d, *J*=16.6 Hz); 3.81 (1H, d, *J*=16.6 Hz); 7.17-7.38 (5H, m).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 26.3; 42.1; 43.3; 57.8; 127.9; 129.6; 130.4; 138.8; 172.0; 171.1.

Anal. calc for C₁₂H₁₇N₃O₂(H₂O)_{0.25}: C, 60.11; H, 7.36; N, 17.52. Found: C, 60.11; H, 7.36; N, 17.55.

Yield (2 steps) 67%, [α]_D²² = +22.4 degcm³g⁻¹dm⁻¹ (c = 0.01 gcm⁻³ in methanol)

LPheGlyLPheNMe L-**4**

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.68 (3H, s); 2.73 (1H, br dd); 2.87 (1H, dd, *J*=8.8, 13.8 Hz); 3.03 (1H, dd, *J*=5.3, 13.4 Hz); 3.15 (1H, dd, *J*=5.8, 13.8 Hz); 3.57 (1H, br dd); 3.59 (1H, d, *J*=16.5 Hz); 3.84 (1H, d, *J*=16.5 Hz); 4.55 (1H, dd, *J*=5.8, 8.8 Hz); 7.14-7.33 (10H, m).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 26.3; 38.8; 42.0; 43.4; 56.3; 57.6; 127.8 (two signals); 129.5; 129.6; 130.2; 130.4; 138.5; 138.9; 171.3; 173.8; 177.5.

Anal. calc for C₂₁H₂₆N₄O₃(H₂O)_{0.3}: C, 65.03; H, 6.91; N, 14.45. Found: C, 65.03; H, 7.03; N, 14.45.

[α]_D²² = +9.5 degcm³g⁻¹dm⁻¹ (c = 0.01 g cm⁻³ in methanol)

LPheGlyLPheGlyNMe L-**5**

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.71 (3H, s); 2.81 (1H, dd, *J*=5.6, 13.4 Hz); 2.93-3.10 (2H, m); 3.19 (1H, dd, *J*=6.1, 13.9 Hz); 3.58-3.66 (1H, m); 3.67-3.93 (4H, m); 4.52 (1H, dd, *J*=6.1, 8.7 Hz); 7.19-7.32 (10H, m).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 26.4; 38.2; 41.8; 43.3; 43.5; 56.8; 57.5; 127.9 (two signals); 129.58; 129.65; 130.3; 130.4; 138.4; 138.6; 171.8; 172.0; 174.0; 176.9.

Anal. calc for C₂₃H₂₉N₅O₄(H₂O)_{1.2}(CH₂Cl₂)_{0.5} (CH₂Cl₂ also found in NMR spectra): C, 56.05; H, 6.48; N, 13.91. Found: C, 56.20; H, 6.48; N, 13.86.

[α]_D²² = +7.1 degcm³g⁻¹dm⁻¹ (c = 0.01 gcm⁻³ in methanol)

Unnatural D-peptides have the same spectroscopic characteristics and [α]_D²² of opposite sign.

Possible inherently chiral diastereoisomeric products

Table S1. Possible inherently chiral diastereoisomeric products of reaction of tetraformylresorcin[4]arene 1 with chiral optically pure (S)-amine. Species in the same column are identical.

<i>M(S),M(S),M(S),M(S)</i>	<i>M(S),M(S),M(S),P(S)</i>	<i>M(S),M(S),P(S),P(S)</i>	<i>M(S),P(S),M(S),P(S)</i>	<i>M(S),P(S),P(S),P(S)</i>	<i>P(S),P(S),P(S),P(S)</i>
	<i>M(S),M(S),P(S),M(S)</i>	<i>M(S),P(S),P(S),M(S)</i>	<i>P(S),M(S),P(S),M(S)</i>	<i>P(S),M(S),P(S),P(S)</i>	
	<i>M(S),P(S),M(S),M(S)</i>	<i>P(S),P(S),M(S),M(S)</i>		<i>P(S),P(S),M(S),P(S)</i>	
	<i>P(S),M(S),M(S),M(S)</i>	<i>P(S),M(S),M(S),P(S)</i>		<i>P(S),P(S),P(S),M(S)</i>	

Analytical data for hemispheres and capsules

L-6a

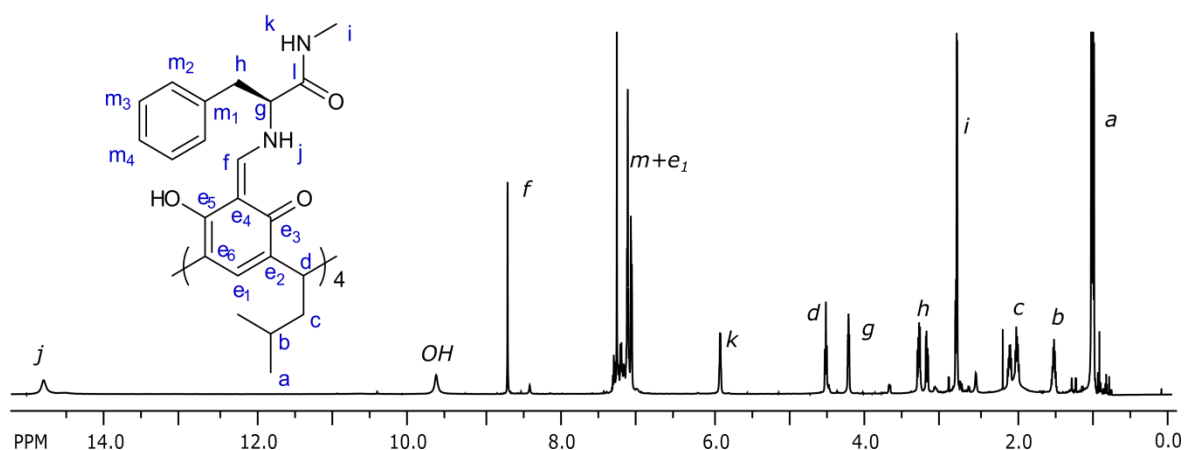


Figure S1. ^1H NMR spectrum of L-6a (CDCl_3 , 600 MHz).

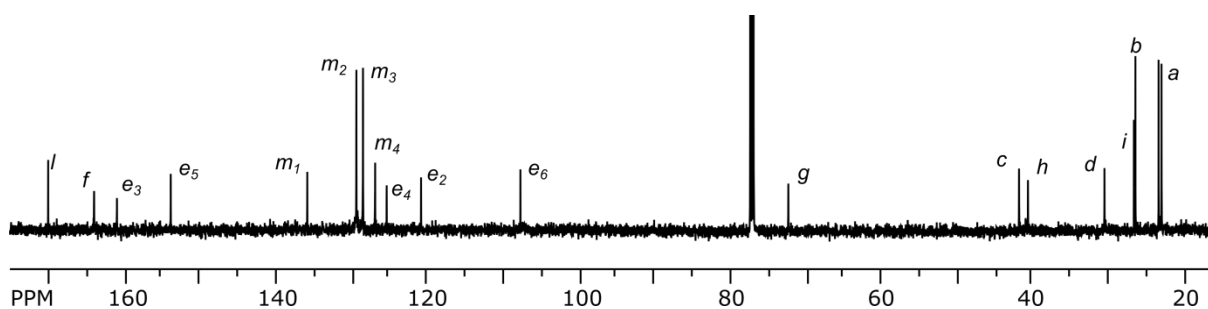


Figure S2. ^{13}C NMR spectrum of L-6a (CDCl_3 , 150 MHz).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (12H, d, $J=6.6$ Hz, a); δ 0.99 (12H, d, $J=6.6$ Hz, a'); 1.49 (4H, m, b); 1.95-2.00 (4H, m, c); 2.04-2.11 (4H, m, c'); 2.77 (12H, d, $J=4.9$ Hz, i); 3.17 (4H, dd, $J=4.5, 13.6$ Hz, h); 3.28 (4H, dd, $J=7.0, 13.6$ Hz, h'); 4.20 (4H, dd, $J=4.5, 7.0$ Hz, g); 4.50 (4H, dd, $J=8.0, 8.1$ Hz, d); 5.90 (4H, q, $J=4.9$ Hz, k); 7.05-7.33 (24H, m, $m+e_1$); 8.70 (4H, s, f); 9.64 (4H, br s, OH); 14.82 (4H, br s, j);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 22.6, *a*; 23.0, *a'*; 26.1, *b*; 26.3, *i*; 30.2, *d*; 40.4, *h*; 41.6, *c*; 72.2, *g*; 107.7, *e*₆; 120.9, *e*₂; 125.4, *e*₄; 127.0, *m*₄; 128.6, *m*; 129.5, *m*; 129.6, *e*₁; 136.0, *m*₁; 154.1, *e*₅; 161.2, *e*₃; 164.2, *f*; 170.3, *l*.

Yield 95%, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +383.8 \text{ deg cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 0.01 \text{ g cm}^{-3}$ in chloroform)

HRMS (ESI): m/z calc for $\text{C}_{88}\text{H}_{105}\text{N}_8\text{O}_{12}$ 1465.7852, found 1465.7834 ($|\Delta| = 1.8 \text{ ppm}$).

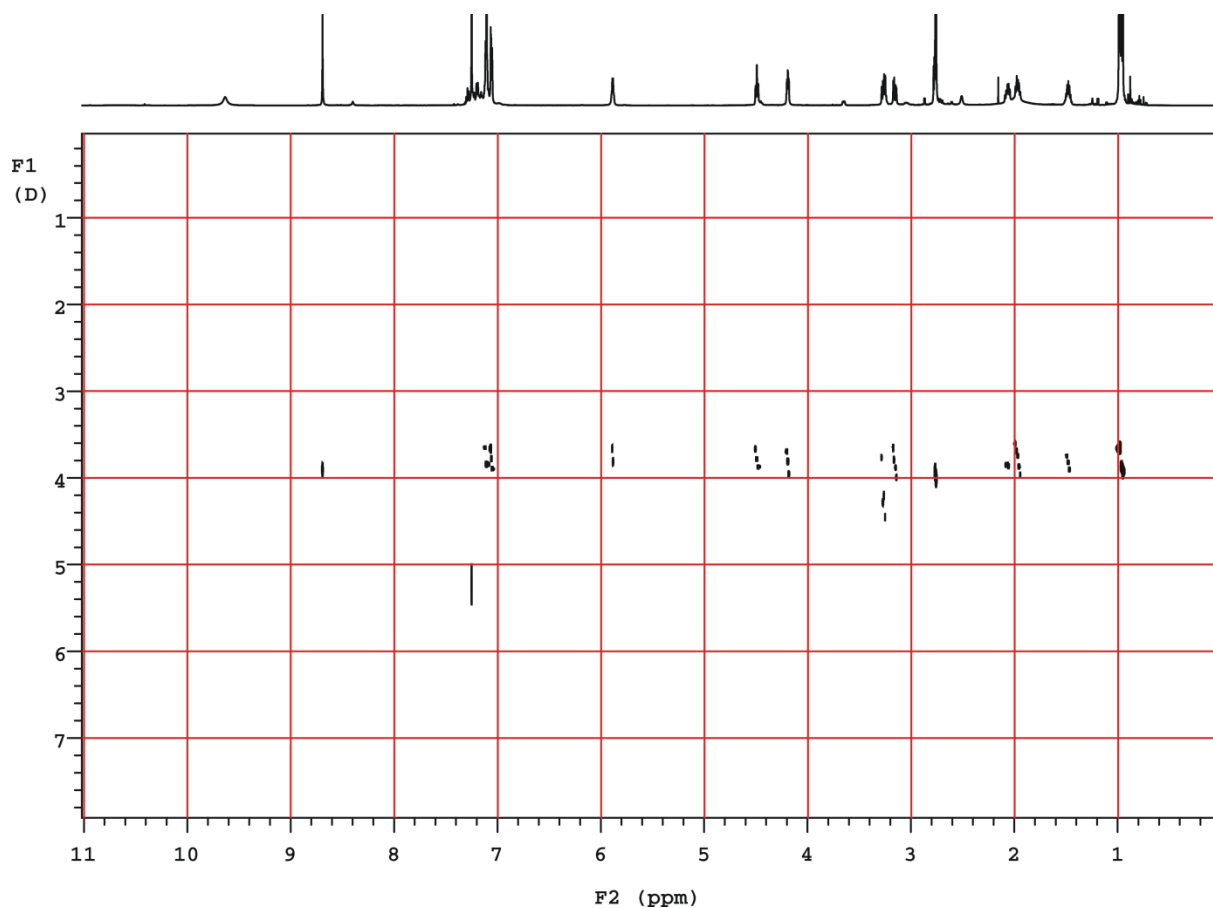


Figure S3. DOSY spectrum of L-6a (CDCl_3 , 600 MHz).

(L-6a)(D-6a)

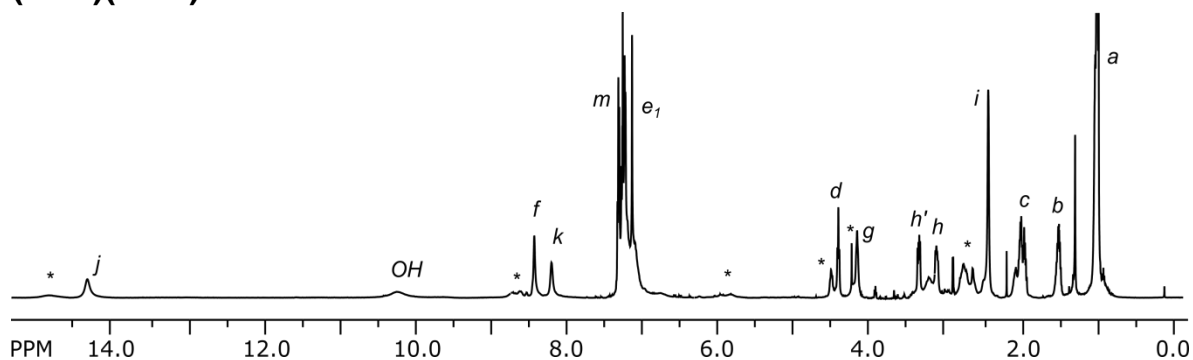


Figure S4. ^1H NMR spectrum of (L-6a)(D-6a) (CDCl_3 , 600 MHz), (* – non-assembled hemisphere.).

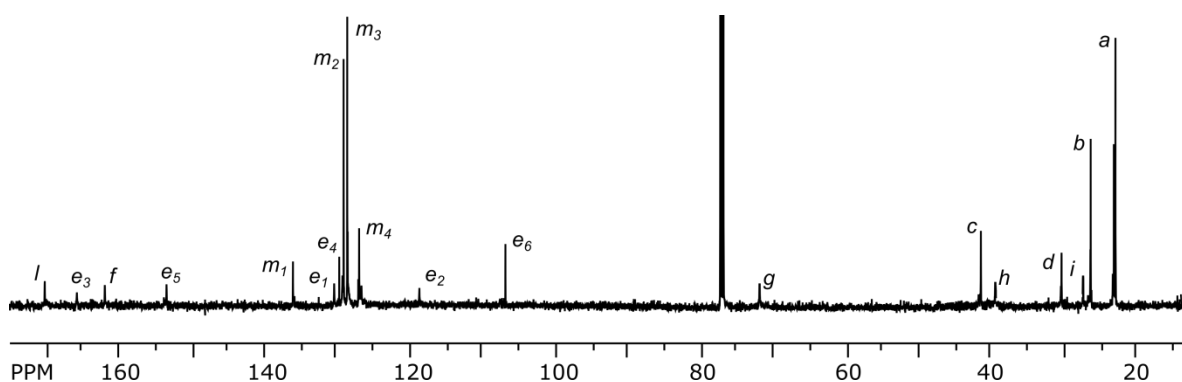


Figure S5. ^{13}C NMR spectrum of (L-6a)(D-6a) (CDCl_3 , 150 MHz).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (12H, d, $J=7.3$ Hz, a); 0.97 (12H, d, $J=7.2$ Hz, a'); 1.44-1.53 (4H, m, b); 1.89-2.03 (8H, m, c); 2.42 (12H, s, i); 3.10 (4H, dd, $J=6.9$, 12.8 Hz, h); 3.33(4H, dd, $J=6.9$, 13.7 Hz, h'); 4.15 (4H, t, $J=6.5$ Hz, g); 4.40 (4H, t, $J=7.8$ Hz, d); 7.05-7.35 (24H, m, $m+e_1$); 8.20 (4h, br s, k); 8.43 (4H, s, f); 10.25 (4H, br s, OH); 14.35 (4H, br s, j);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 22.7, a; 22.9, a'; 26.0, b; 26.1, i; 30.1, d; 39.2, h; 41.2, c; 71.8, g; 106.9, e₆; 118.8, e₂; 127.1, m₄; 128.7, m; 129.2, m; 129.8, e₄; 130.5, e₁; 136.2, m₁; 153.7, e₅; 162.2, f; 166.0, e₃; 170.5, l.

Yield 95%, self-sorting: yield 93%.

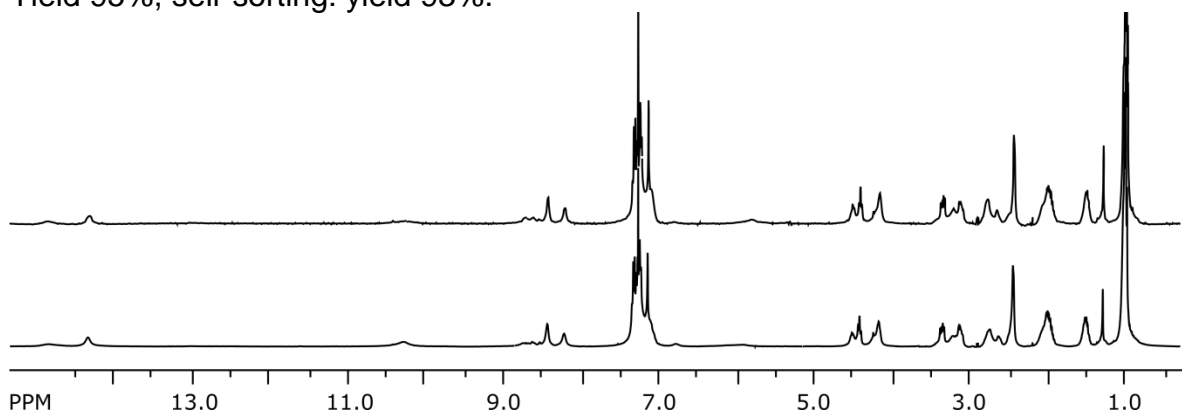


Figure S6. Comparison of ^1H NMR spectra of (L-6a)(D-6a) obtained by self-assembly of D-6a and L-6a (top) and by self-sorting (bottom) (CDCl_3 , 400 MHz).

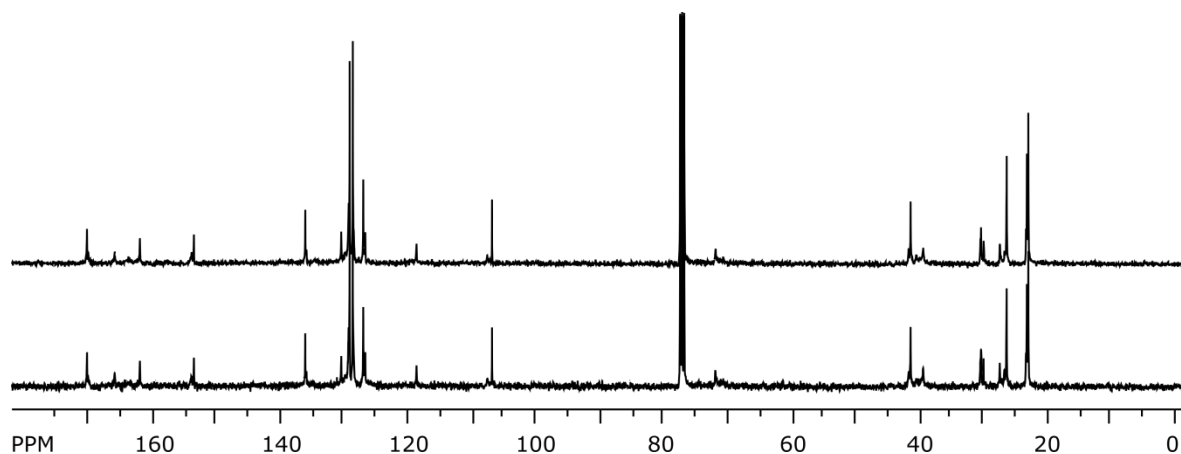
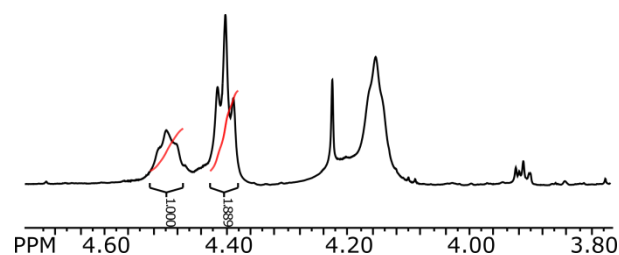


Figure S7. Comparison of ^{13}C NMR spectra of (L-6a)(D-6a) obtained by self-assembly of D-6a and L-6a (top) and by self-sorting (bottom) (CDCl_3 , 100 MHz).



$$[L]_0 = [D]_0 = 0.0303 \text{ M}$$

$$[L] = [D] = \frac{[L]_0}{2.889} \approx 0.0105 \text{ M}$$

$$[DL] = \frac{[L]_0}{2.889} \times 1.889 \approx 0.0198 \text{ M}$$

$$K_{dim} = \frac{[DL]}{[L] \times [D]} \approx 180 \text{ M}^{-1}$$

Figure S8. Calculation of dimerization constant using ^1H NMR spectrum of (L-6a)(D-6a) (CDCl_3 , 400 MHz).

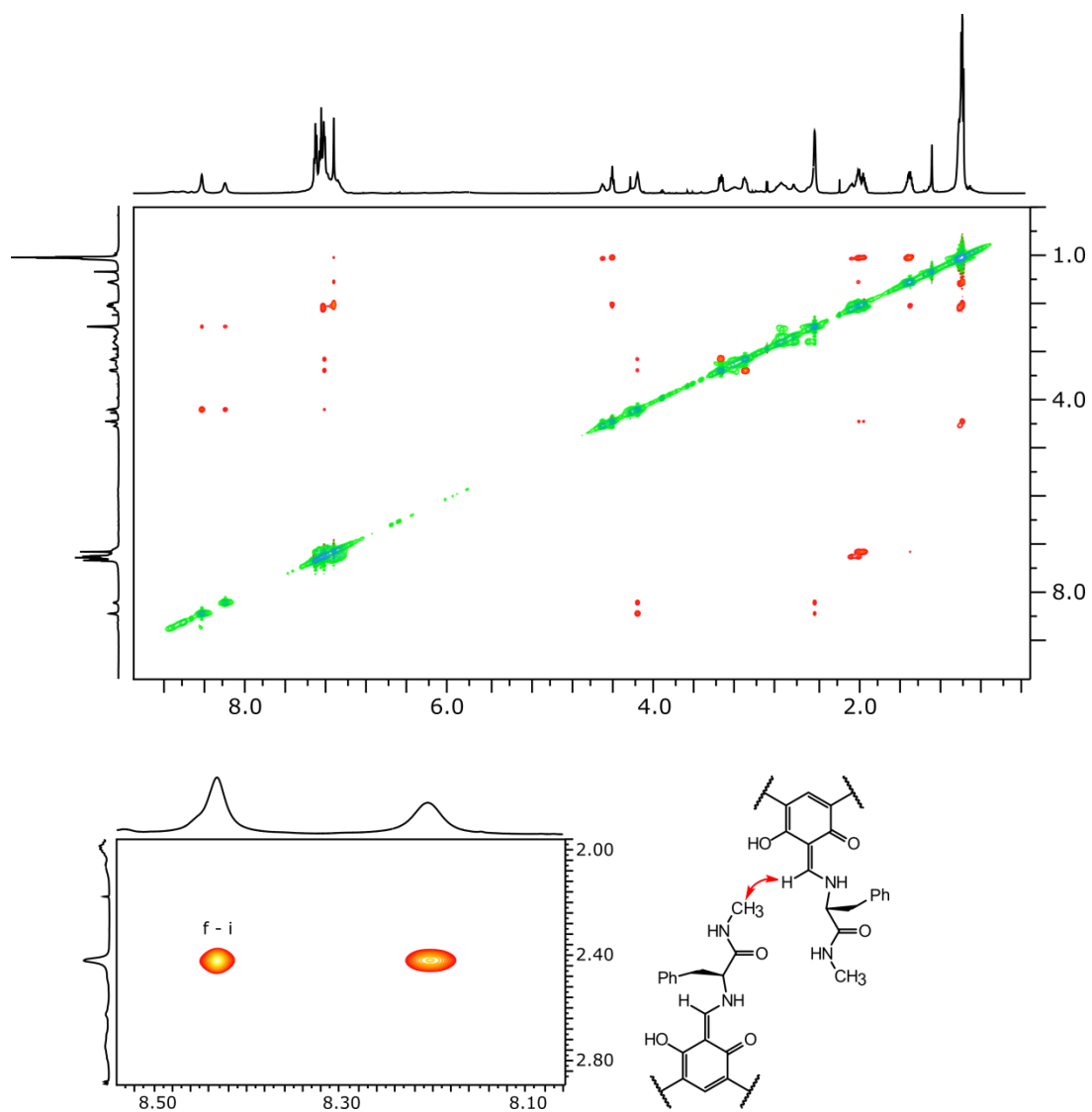


Figure S9. ROESY spectrum of (L-6a)(D-6a) (CDCl_3 , 600 MHz): full spectrum (top), most indicative signal (bottom).

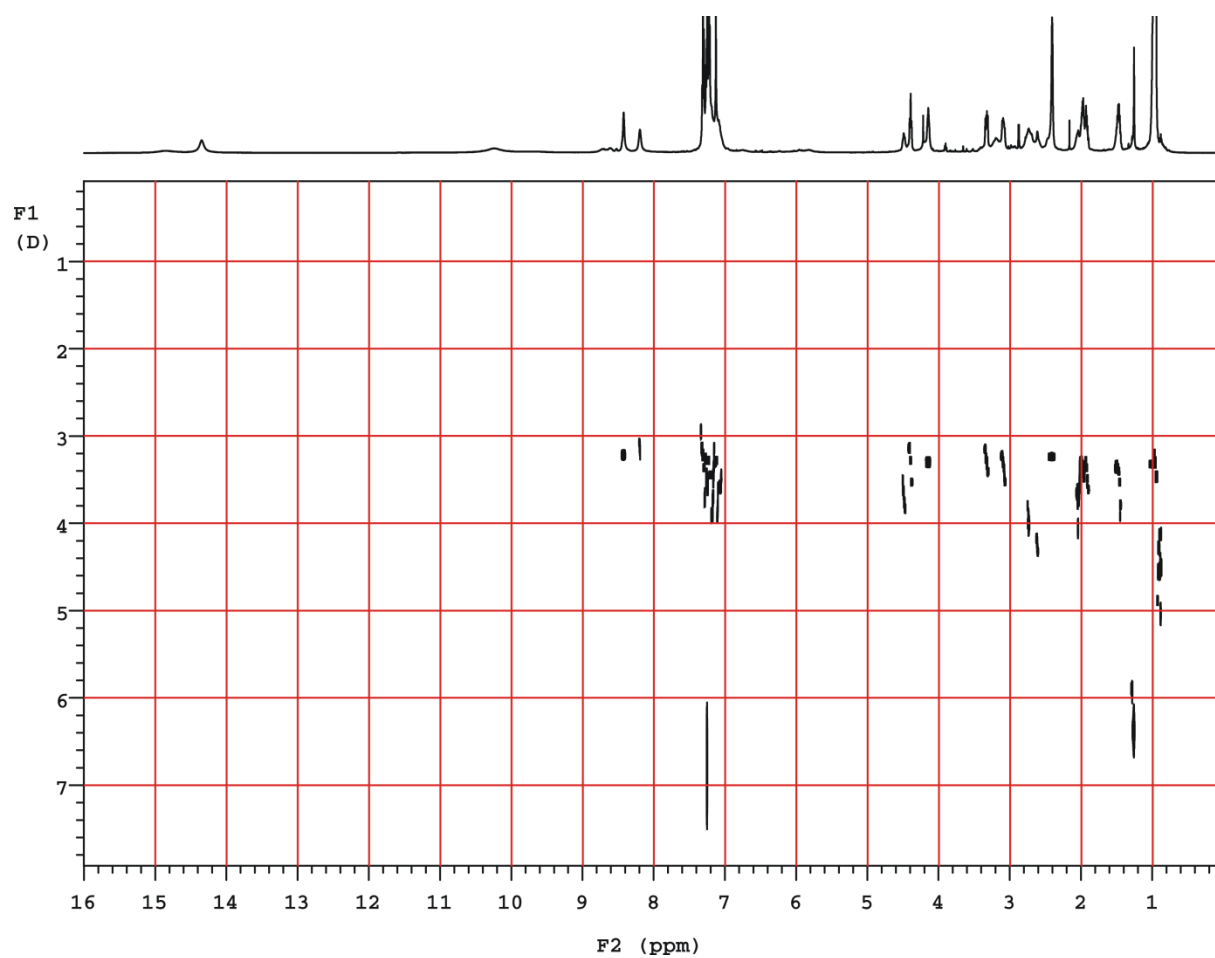


Figure S10. DOSY spectrum of (L-6a)(D-6a) (CDCl_3 , 600 MHz).

L-6b

The enantiomerically pure product was not soluble in CDCl_3 . In DMSO L-6b exists as a mixture of diastereoisomers.

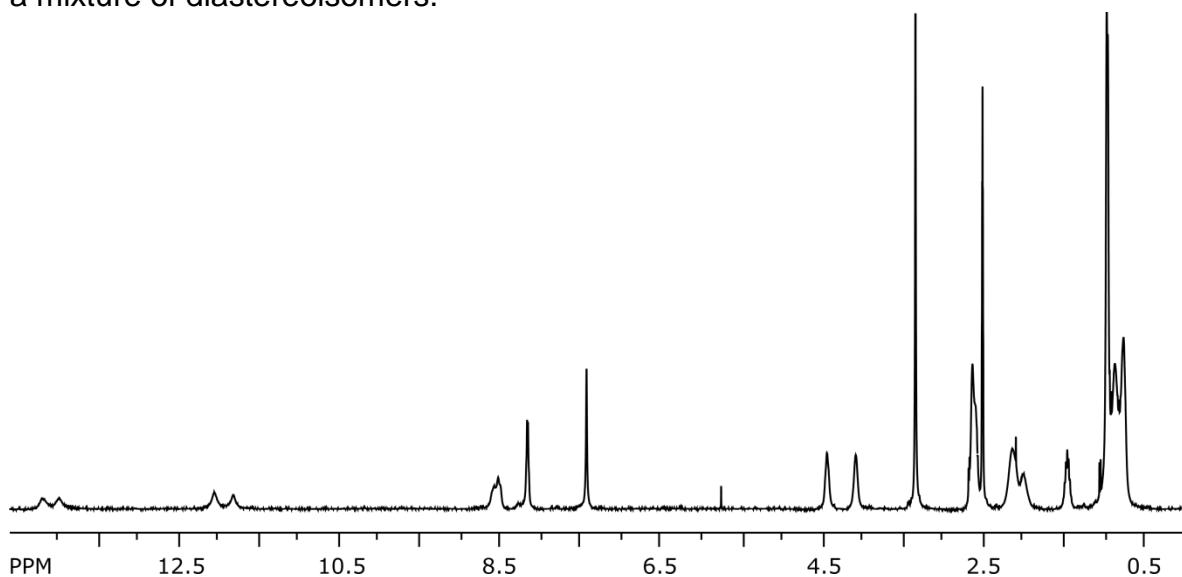


Figure S11. ^1H NMR spectrum of L-6b (DMSO- d_6 , 400 MHz).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.73 (12H, m); 0.84 (12H, m); 0.94 (24H, d, $J=5.1$ Hz); 1.38-1.47 (4H, m); 1.92-2.03 (4H, m); 2.05-2.18 (8H, m); 2.53-2.66 (12H, m); 4.03-4.11 (4H, m); 4.39-4.47 (4H, m); 7.43 (4H, br s); 8.16 (4H, br q); 8.48-8.62 (4H, m); 11.83 (2H, br s); 12.07 (2H, br s); 14.00 (2H, br s); 14.19 (2H, br s).

Yield 100%, $[\alpha]_D^{22} = -122.2 \text{ deg cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 0.01 \text{ g cm}^{-3}$ in methanol)

HRMS (ESI): m/z calc for $\text{C}_{72}\text{H}_{106}\text{N}_8\text{O}_{12}$ 637.39596, found 637.39660 ($|\Delta| = 1.0$ ppm).

(L-6b)(D-6b)

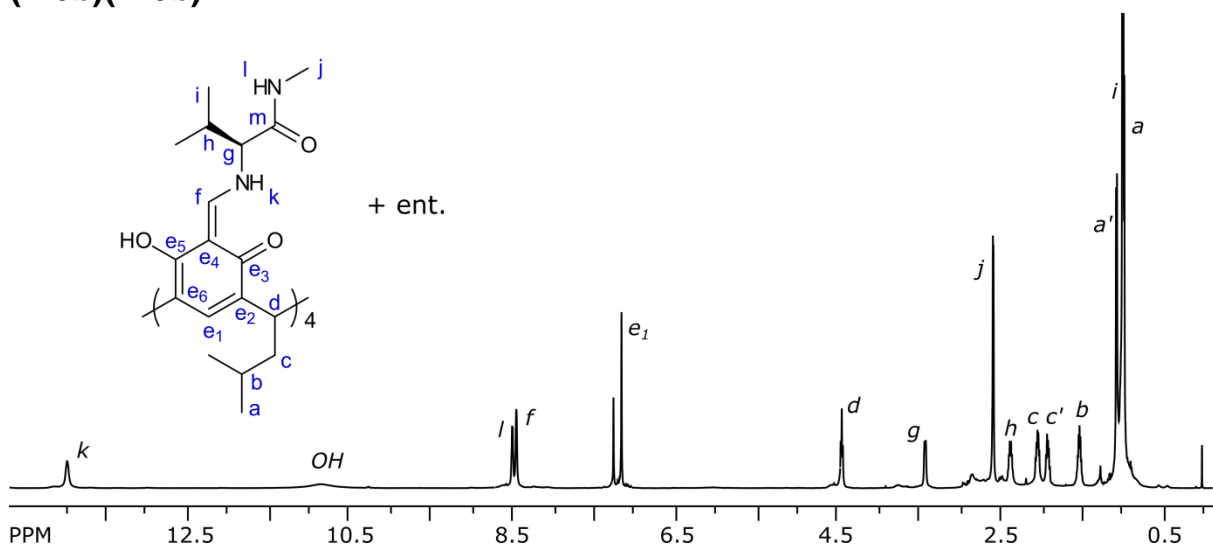


Figure S12. ^1H NMR spectrum of (L-6b)(D-6b) (CDCl_3 , 600 MHz).

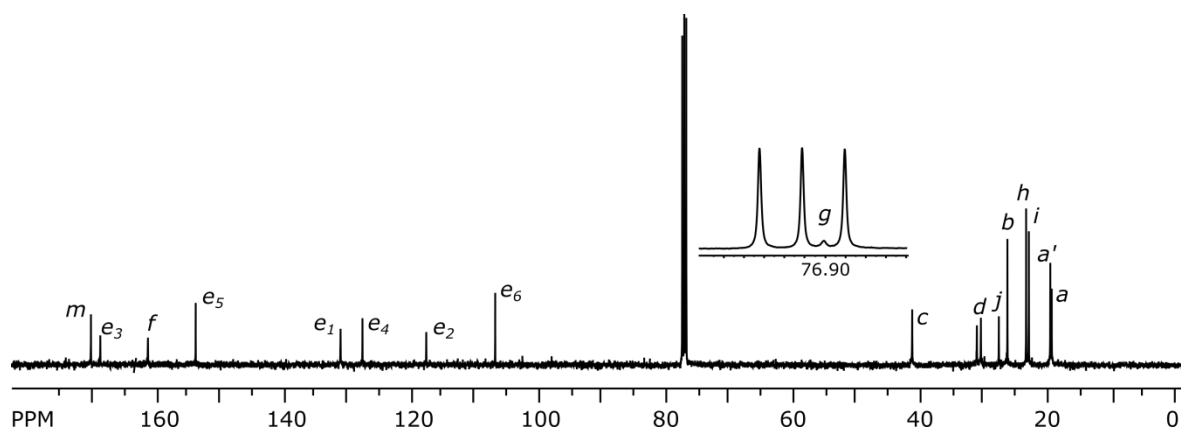


Figure S13. ^{13}C NMR spectrum of (L-6b)(D-6b) (CDCl_3 , 150 MHz).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (12H, d, $J=7$ Hz, a); 0.98 (24H, d, $J=6.8$ Hz, i); 1.05 (12H, d, $J=6.6$ Hz, a'); 1.48-1.54 (4H, m, b); 1.87-1.93 (4H, m, c); 2.00-2.06 (4H, m, c'); 2.33-2.39 (4H, m, h); 2.58 (12H, d, $J=4.3$ Hz, j); 3.42 (4H, d, $J=8.4$ Hz, g); 4.44 (4H, dd, $J=7.7, 8.1$ Hz, d); 7.16 (4H, s, e₁); 8.46 (4H, s, f); 8.51 (4H, br q, l); 10.88 (4H, br s, e₅-OH); 14.00 (4H, br s, k).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 19.1, a; 19.3, a'; 22.7, i; 23.1, h; 26.1, b; 27.4, k; 30.3, d; 41.1, c; 76.9, g; 106.8, e₆; 117.7, e₂; 127.7, e₄; 131.1, e₁; 154.0, e₅; 161.6, f; 168.9, e₃; 170.6, m.

Yield 100%, self-sorting: yield 97%.

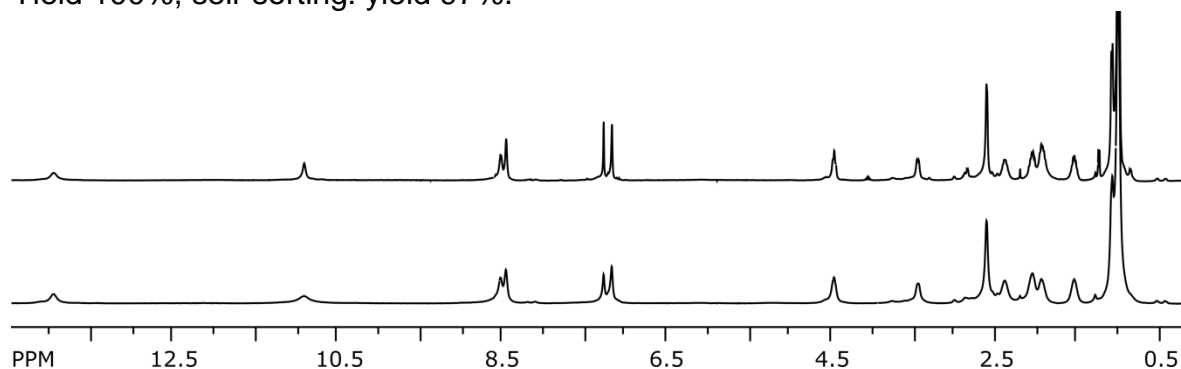


Figure S14. Comparison of ^1H NMR spectra of (L-6b)(D-6b) obtained by self-assembly of D-6b and L-6b (top) and by self-sorting (bottom) (CDCl_3 , 400 MHz).

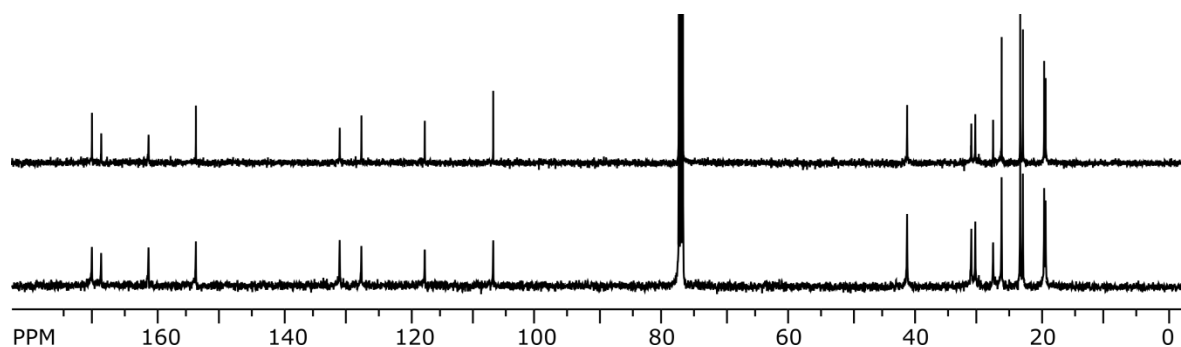


Figure S15. Comparison of ^{13}C NMR spectra of (L-6b)(D-6b) obtained by self-assembly of D-6b and L-6b (top) and obtained by self-sorting (bottom) (CDCl_3 , 100 MHz).

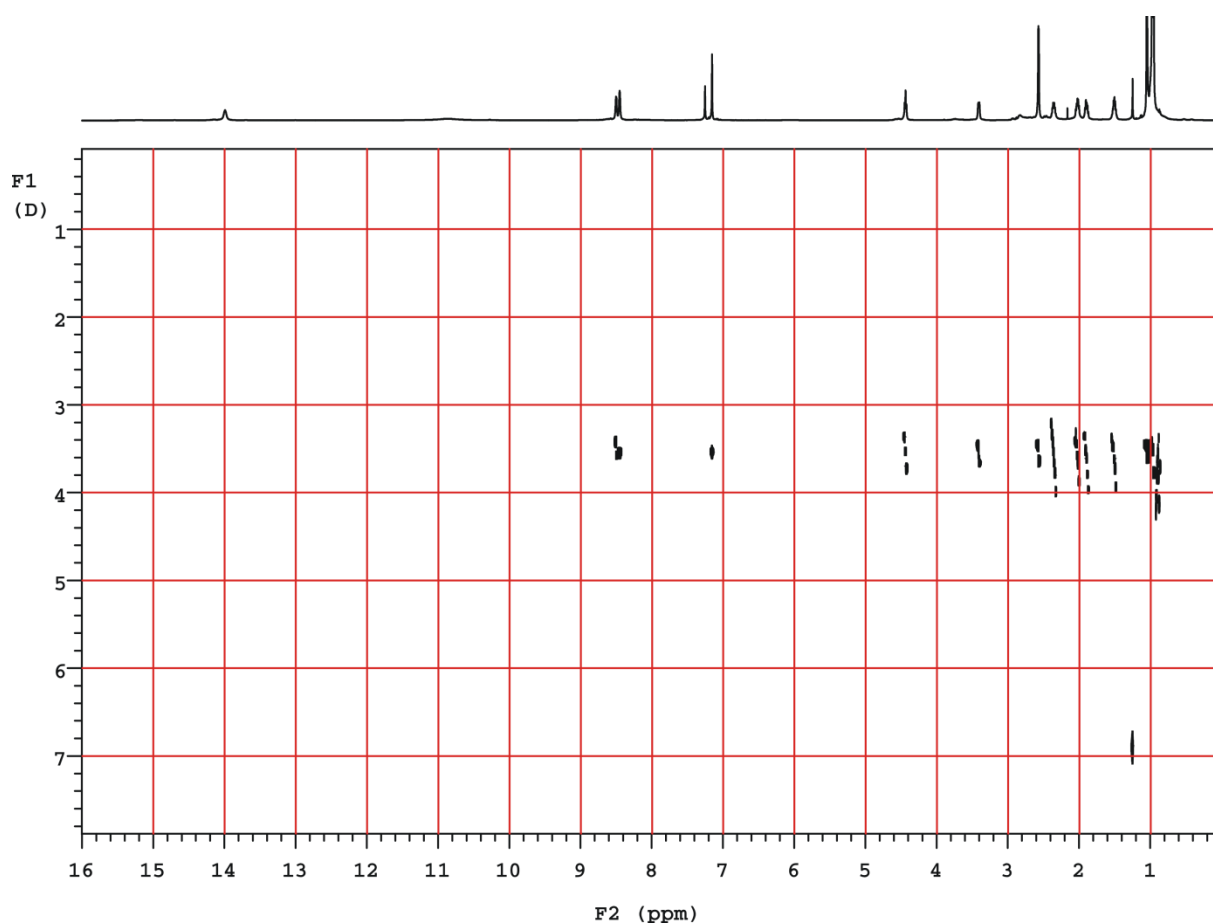


Figure S16. DOSY spectrum of (L-6b)(D-6b) (CDCl_3 , 600 MHz).

6c

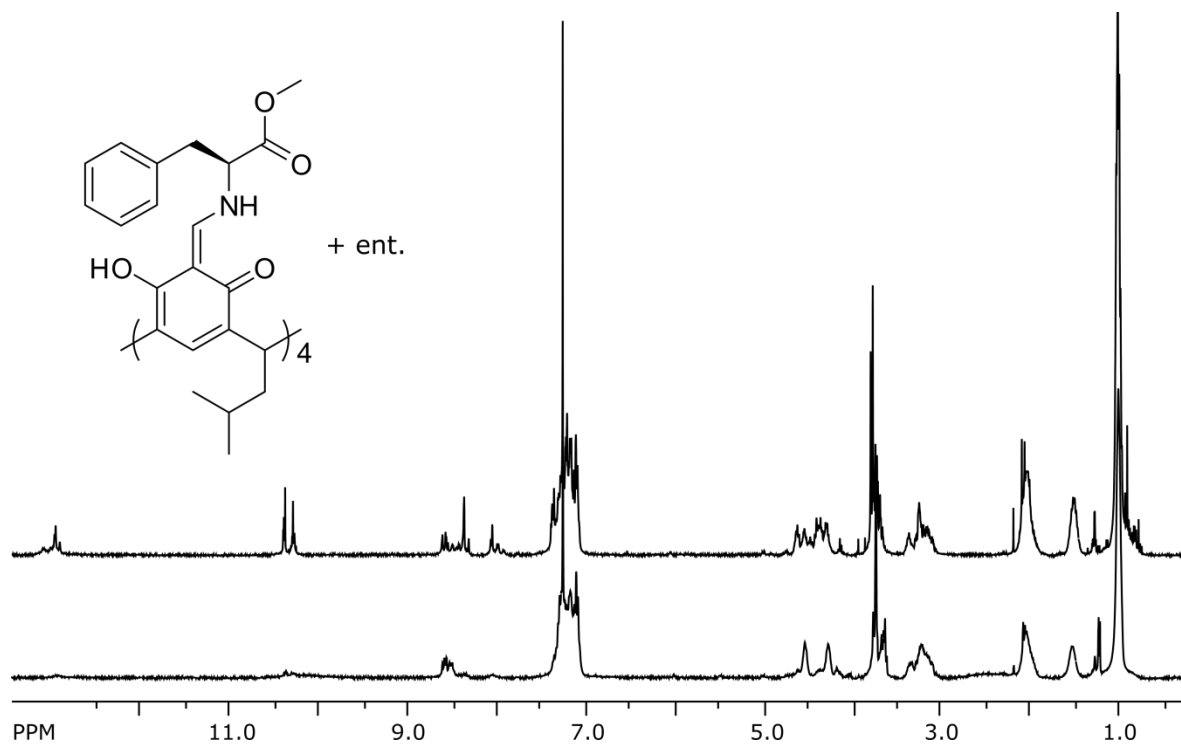


Figure S17. ¹H NMR spectra of **1** + L-2c (top) and self-sorting mixture **1** + L-2c+D-2c (bottom) (CDCl₃, 400 MHz).

6d

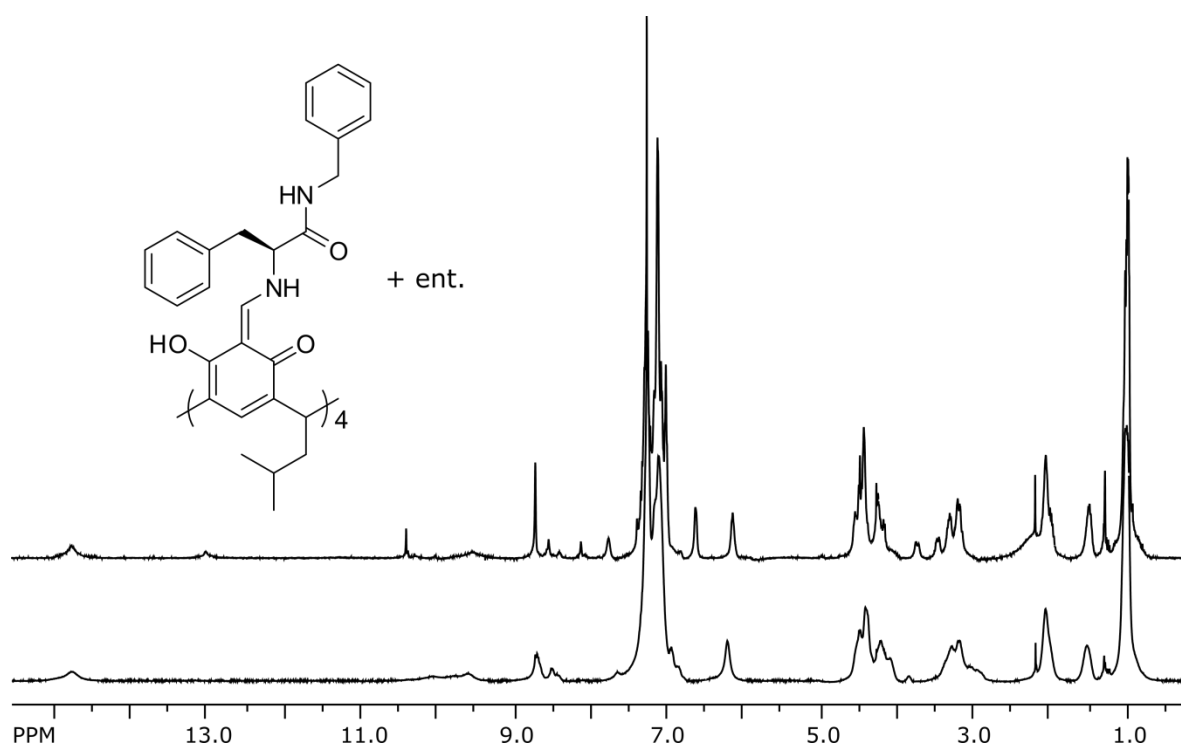


Figure S18. ¹H NMR spectra of **1** + L-2d (top) and self-sorting mixture **1** + L-2d+D-2d (bottom) (CDCl₃, 400 MHz).

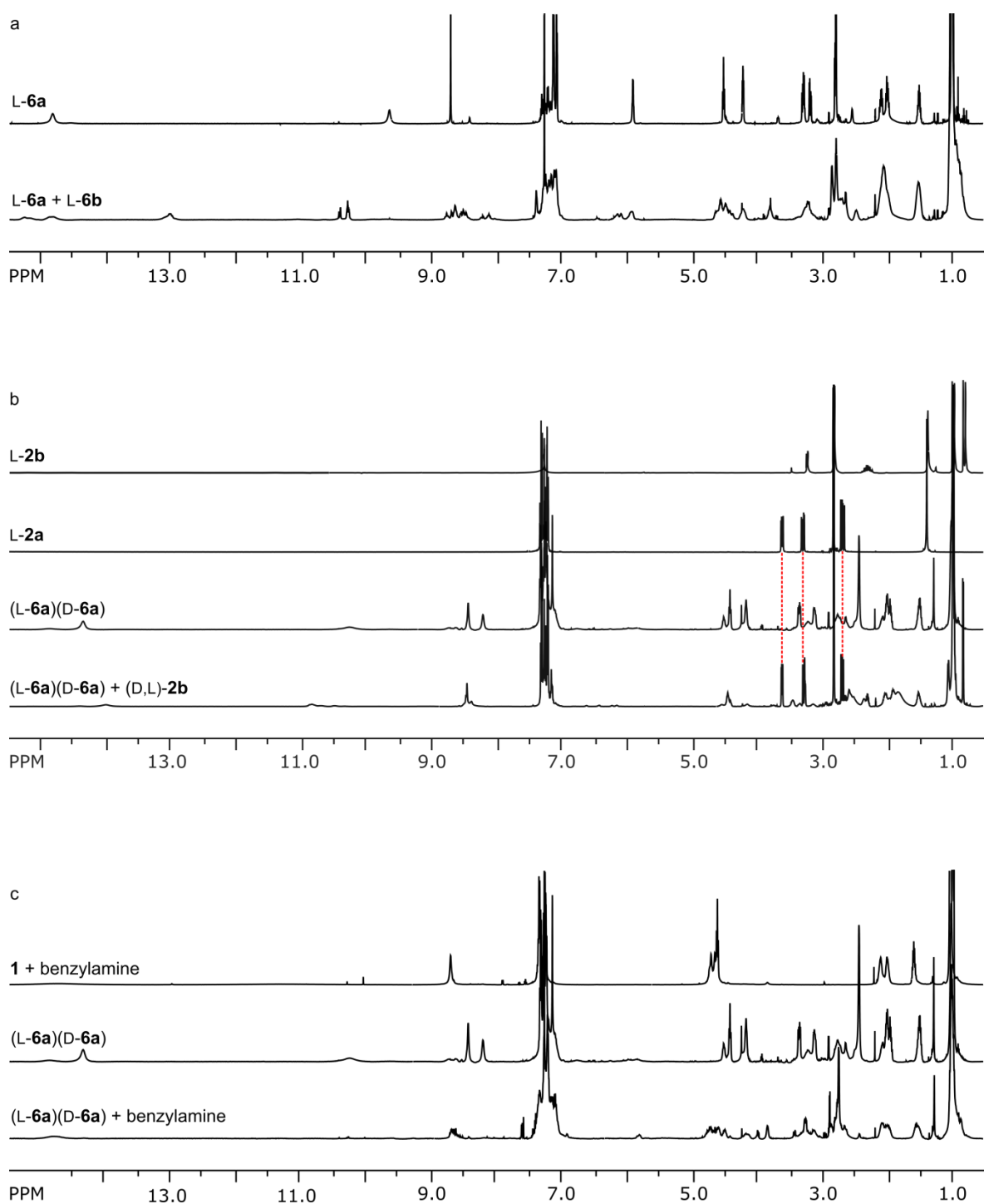


Figure S19. Scrambling experiments. ^1H NMR spectra of: a) hemisphere L-6a and mixture of hemispheres L-6a and L-6b; b) amide 2a, amide 2b, capsule (L-6a)(D-6a) and mixture of capsule (L-6a)(D-6a) with amide 2b (red dashed lines indicate release of amide 2a); c) product of reaction of tetraformylresorcinarene 1 with benzylamine, capsule (L-6a)(D-6a) and mixture of capsule (L-6a)(D-6a) with benzylamine. Spectra of mixtures were measured after a - 4 days, b - 3 hours and c - 30 minutes after mixing the components at r.t. (CDCl_3 , 600 MHz).

(L-7)(L-7')

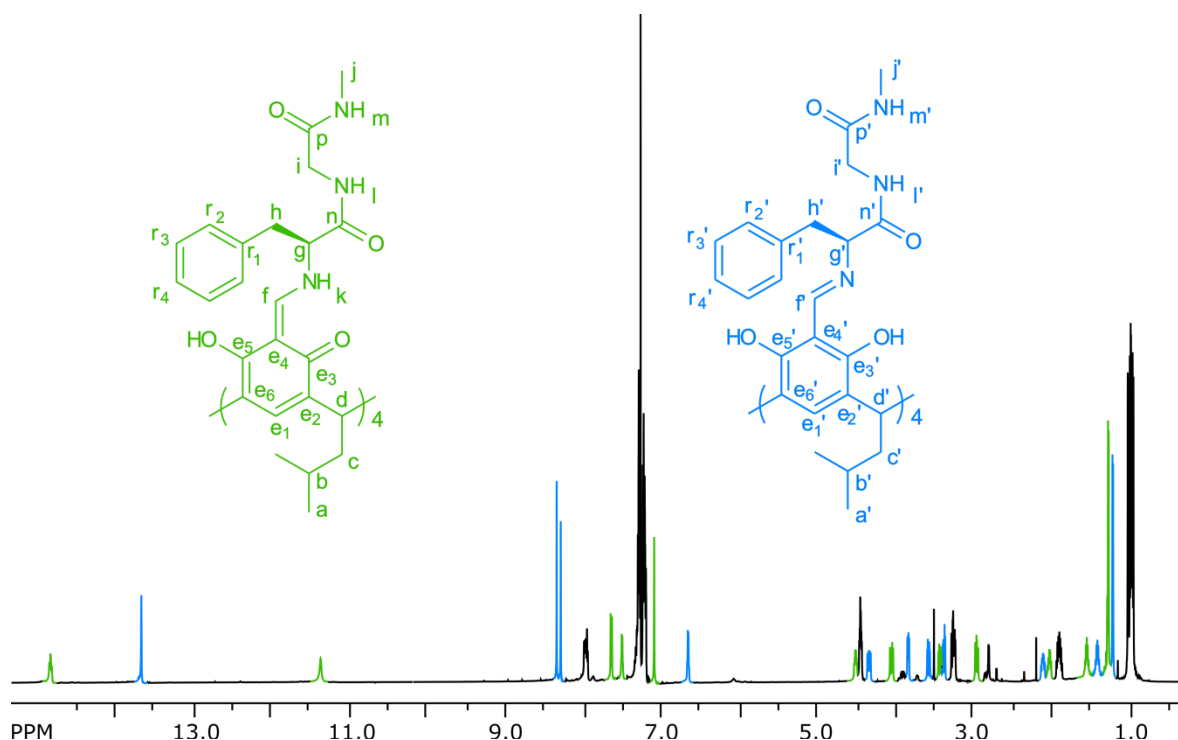


Figure S20. ^1H NMR spectrum of (L-7)(L-7') with denoted keto-enamine form (green), enol-imine form (blue) and overlapping signals (black) (CDCl_3 , 600 MHz).

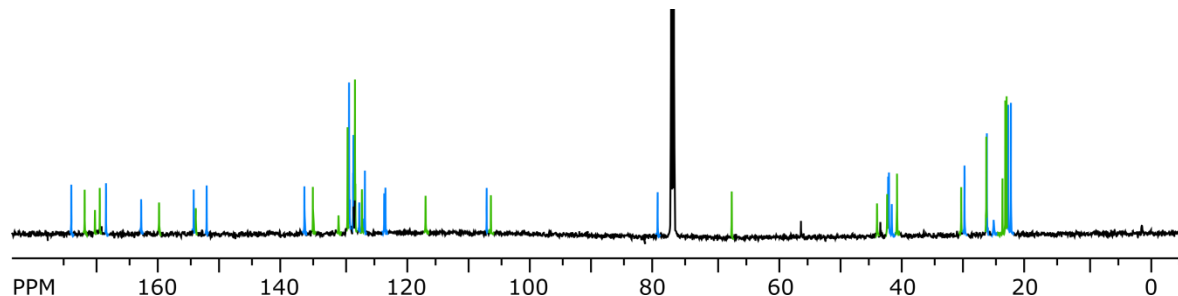


Figure S21. ^{13}C NMR spectrum of (L-7)(L-7') with denoted keto-enamine form (green), enol-imine form (blue) and overlapping signals (black) (CDCl_3 , 150 MHz).

Keto-enamine hemisphere:

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (12H, d, $J=6.7$ Hz, a); 0.99 (12H, d, $J=6.6$ Hz, a); 1.24 (12H, d, $J=4.6$ Hz, j); 1.48-1.55 (4H, m, b); 1.84-1.91 (4H, m, c); 1.97-2.04 (4H, m, c); 2.94 (4H, dd, h); 3.22 (4H, dd, h); 3.41 (4H, dd, i); 4.03 (4H, dd, i); 4.42-4.45 (4H, m, d); 4.47-4.52 (4H, m, g); 7.09 (4H, s, e₁); 7.19-7.22+7.27-7.31 (20H, m, r); 7.50 (4H, br q, m); 7.64 (4H, d, $J=10.6$ Hz, f); 7.95 (4H, br dd, l); 11.38 (4H, br s, e₅-OH); 14.85 (4H, br t, k).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 22.9, a; 23.1, a; 23.5, j; 26.14, b; 30.2, d; 40.6, c; 42.2, h; 43.9, i; 67.4, g; 106.4, e₆; 117.0, e₂; 127.3, r₄; 128.4, e₄; 128.5, r₃; 129.7, r₂; 131.1, e₁; 135.3, r₁; 154.3, e₅; 160.2, f; 169.8, n; 170.6, e₃; 172.3, p.

Enol-imine hemisphere:

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 0.92 (12H, d, $J=6.6$ Hz, a'); 0.95 (12H, d, $J=6.7$ Hz, a''); 1.18 (12H, d, $J=4.7$ Hz, j'); 1.35-1.42 (4H, m, b'); 1.83-1.90 (4H, m, c'); 2.05-2.11 (4H, m, c''); 3.24 (4H, dd, h'); 3.36 (4H, dd, h''); 3.55 (4H, dd, i'); 3.82 (4H, dd, g'); 4.32 (4H, dd, i''); 4.41-4.44 (4H, m, d'); 6.65 (4H, br q, m'); 7.19-7.22+7.27-7.31 (20H, m, r'); 7.23 (4H, s, e_1'); 7.98 (4H, br dd, l'); 8.29 (4H, s, $e_5'-\text{OH}$); 8.34 (4H, s, f'); 13.68 (4H, s, $e_3'-\text{OH}$).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 22.2, a' ; 22.6, a'' ; 24.9, j' ; 26.06, b' ; 29.7, d' ; 41.5, i' ; 41.9, c' ; 42.1, h' ; 79.4, g' ; 107.1, e_4' ; 123.5, e_6' ; 123.7, e_2' ; 126.9, r_4' ; 127.8, e_1'' ; 128.7, r_3'' ; 129.4, r_2'' ; 136.7, r_1'' ; 152.5, e_5'' ; 154.6, e_3'' ; 163.1, f' ; 168.8, n' ; 174.4, p' .

Yield 94%, self-sorting: yield 94%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -768.4 \text{ deg cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 0.01 \text{ g cm}^{-3}$ in chloroform)

HRMS (ESI): $m/z = 1693.73$ [$\text{C}_{96}\text{H}_{116}\text{N}_{12}\text{O}_{16}+\text{H}$] $^+$, isotope profile agrees.

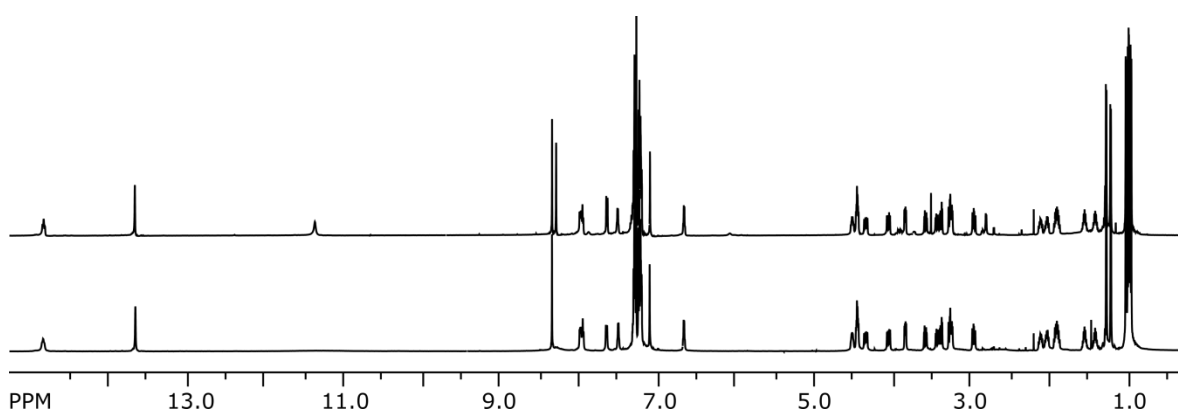


Figure S22. Comparison of ^1H NMR spectra of (L-7)(L-7') (obtained by reaction 1+ L-3, top) and self-sorting mixture (obtained by reaction 1+ L-3 + D-3, bottom) (CDCl_3 , 600 MHz).

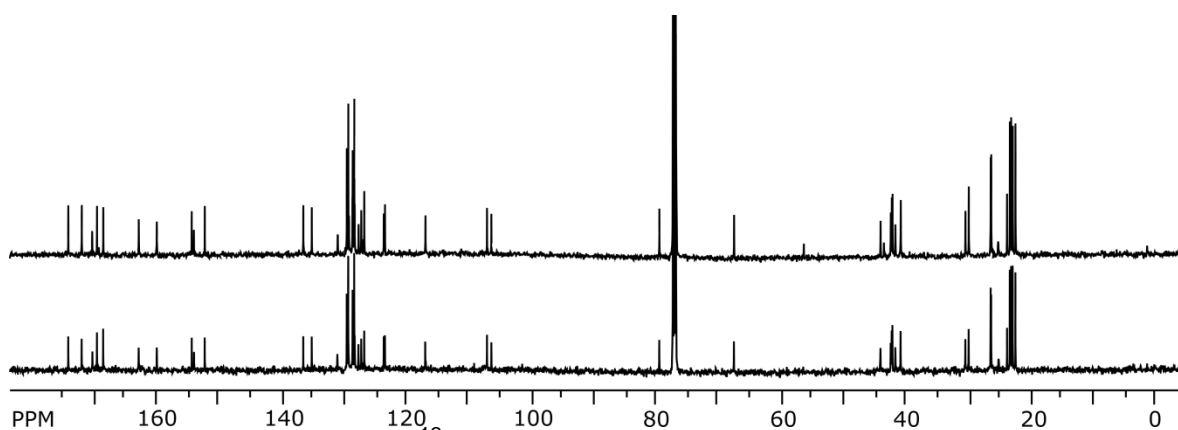


Figure S23. Comparison of ^{13}C NMR spectra of (L-7)(L-7') (obtained by reaction 1+ L-3, top) and self-sorting mixture (obtained by reaction 1+ L-3 + D-3, bottom) (CDCl_3 , 150 MHz).

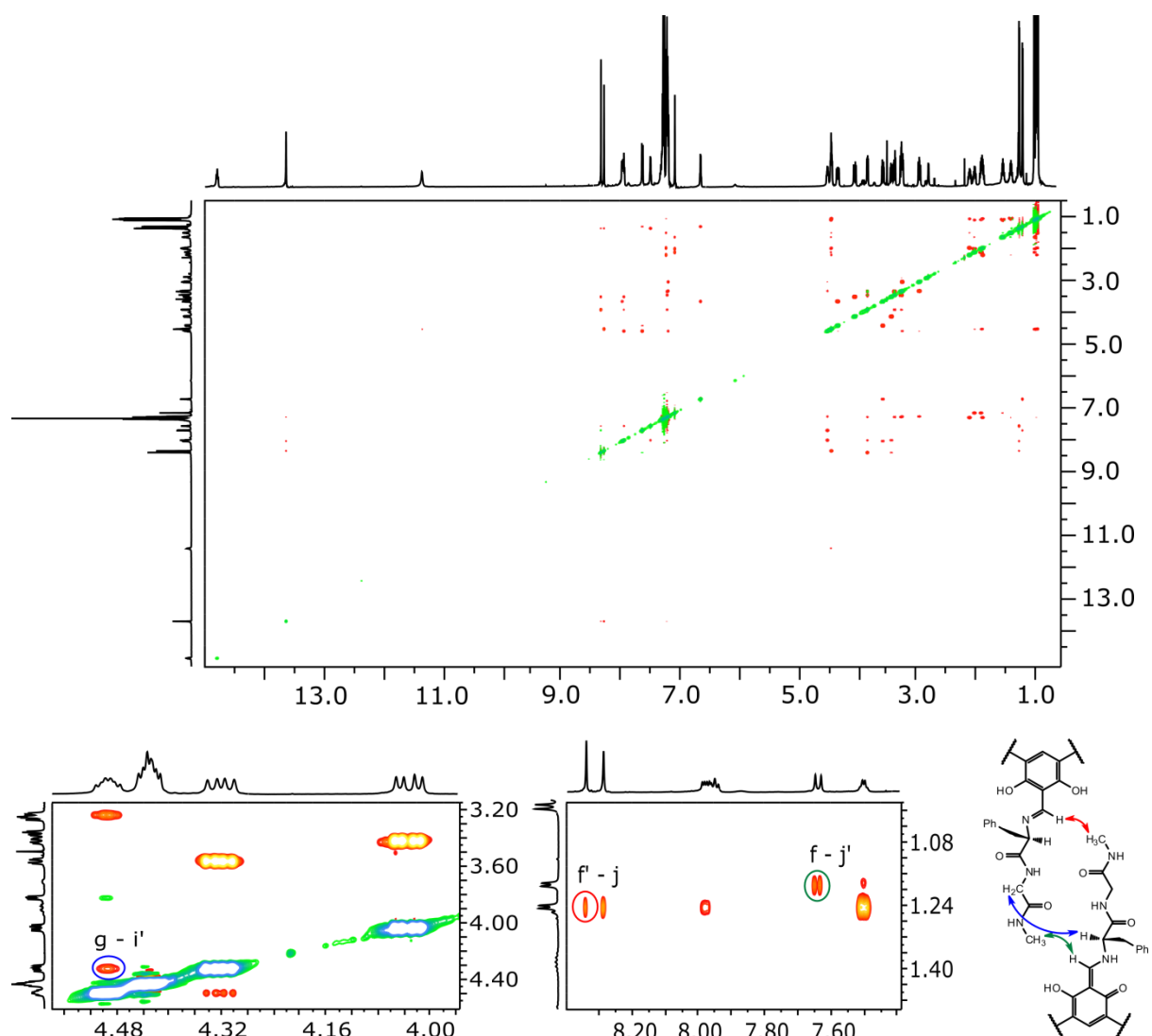


Figure S24. ROESY spectrum of (L-7)(L-7'): full spectrum (top), most indicative signals (bottom) (CDCl₃, 600 MHz).

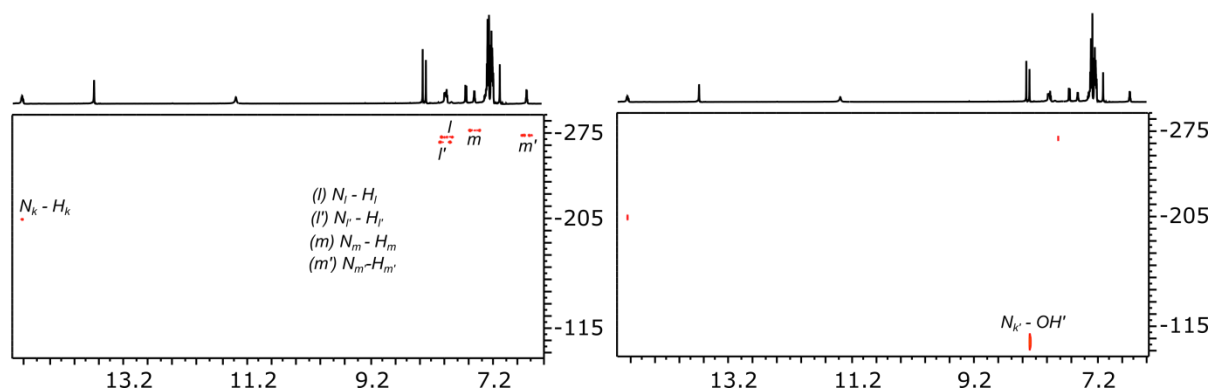


Figure S25. ¹H-¹⁵N HSQC (left) and HMBC (right) spectra of (L-7)(L-7') (CDCl₃, 600 MHz).

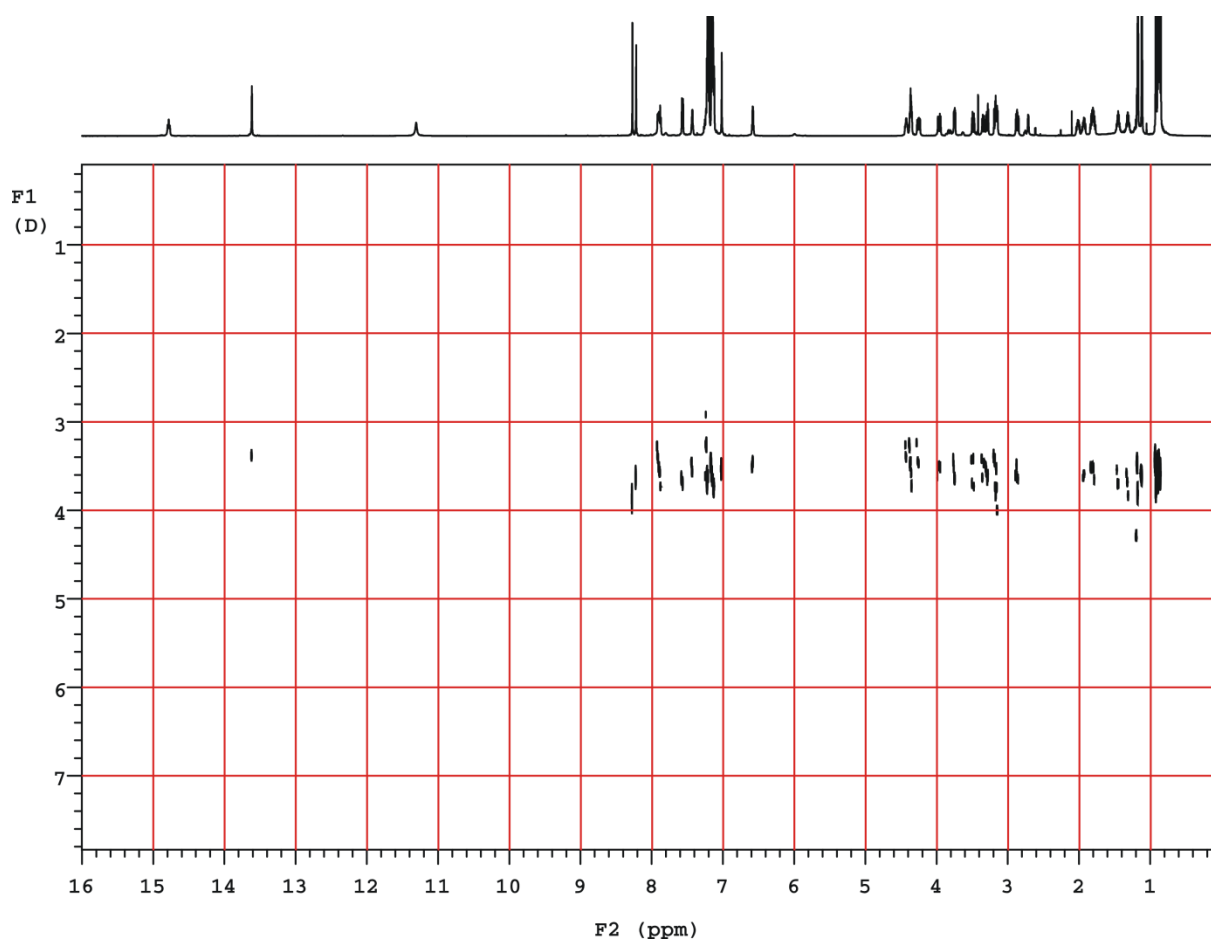


Figure S26. DOSY spectrum of (L-7)(L-7') (CDCl_3 , 600 MHz).

L-8

Not soluble in CDCl_3 . In DMSO L-8 exists as a mixture of diastereoisomers.

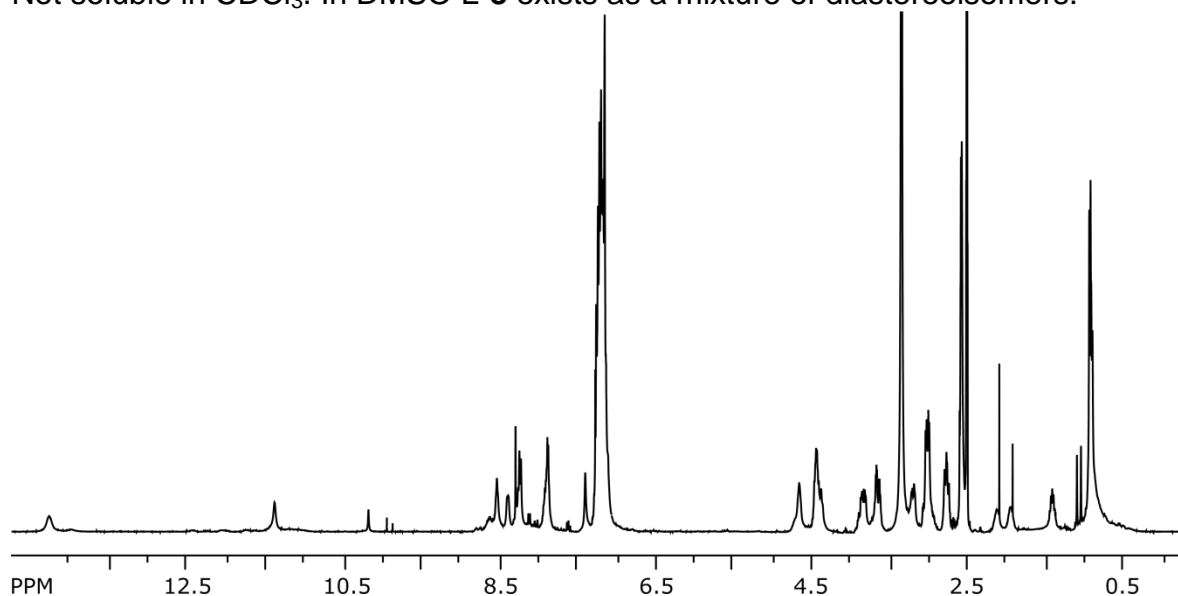
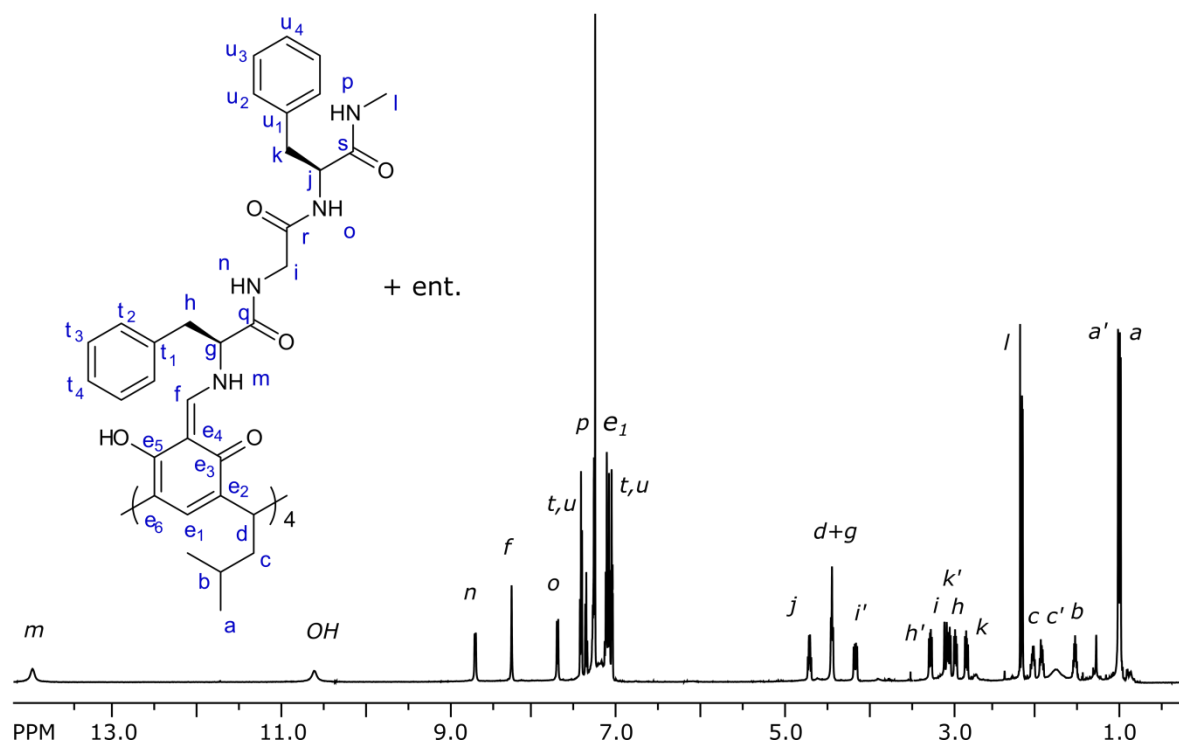
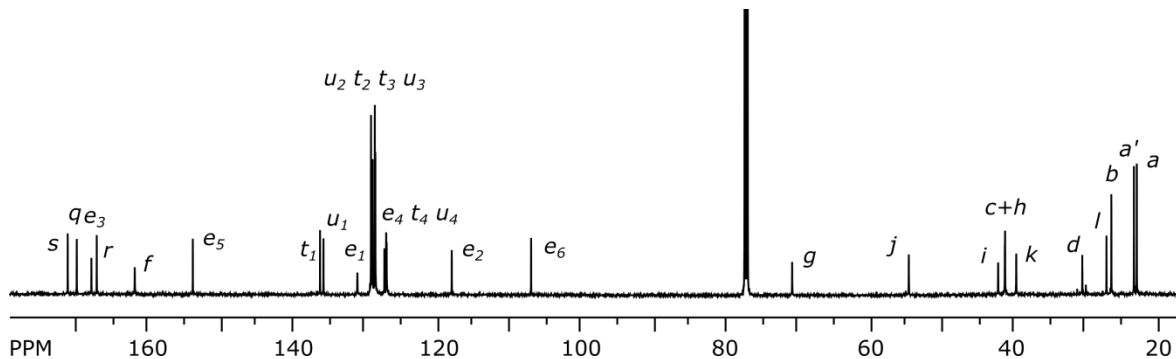


Figure S27. ^1H NMR spectrum of L-8 in DMSO-d_6 (DMSO-d_6 , 400 MHz).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.88 (12H, d, $J=6.6$ Hz); 0.91 (12H, d, $J=7.1$ Hz); 1.35-1.43 (4H, m); 1.87-1.97 (4H, m); 2.05-2.15 (4H, m); 2.56 (12H, d, $J=4.0$ Hz); 2.70-2.80 (4H, m); 2.96-4.04 (8H, m); 3.14-3.22 (4H, m); 3.59-3.68 (4H, m); 3.77-3.88 (4H, m); 4.33-4.47 (8H, m); 4.61-4.69 (4H, m); 7.10-7.29 (40H, m); 7.40 (4H, s); 7.88 (4H, br q); 8.23 (4H, d); 8.39 (4H, br d); 8.53 (4H, br t); 11.39 (4H, br s); 14.29 (4H, br s).

Yield 92%, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -97.8 \text{ deg cm}^3\text{g}^{-1}\text{dm}^{-1}$ ($c = 0.01 \text{ gcm}^{-3}$ in chloroform)

(L-8)(D-8)**Figure S28.** ^1H NMR spectrum of (L-8)(D-8) (CDCl_3 , 600 MHz).**Figure S29.** ^{13}C NMR spectrum of (L-8)(D-8) (CDCl_3 , 150 MHz).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 0.97 (12H, d, $J=6.7$ Hz, a); 0.99 (12H, d, $J=6.7$ Hz, a'); 1.48-1.55 (4H, m, b); 1.88-1.94 (4H, m, c); 1.99-2.05 (4H, m, c'); 2.14 (12H, d, $J=4.7$ Hz, l); 2.81 (4H, dd, $J=8.5, 13.5$ Hz, k); 2.94 (4H, dd, $J=7.0, 13.3$ Hz, h); 3.02 (4H, dd, $J=6.6, 13.5$ Hz, k'); 3.06 (4H, d, $J=16.6$ Hz, i); 3.25 (4H, dd, $J=7.7, 13.4$ Hz, h'); 4.14 (4H, dd, $J=8.1, 16.6$ Hz, i'); 4.41-4.44 (8H, m, d+g); 4.69 (4H, m, j); 7.05-7.15, 7.27-7.45 (10H, m, t+u); 7.12 (4H, s, e₁); 7.29 (4H, br q, p); 7.71 (4H, br d, o); 8.26 (4H, s, f); 8.70 (4H, br d, n); 10.62 (4H, br s, e₅-OH); 14.00 (4H, br s, m).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 22.6, a; 23.0, a'; 26.2, b; 26.9, l; 30.2, d; 39.5, k; 41.0, c+h; 41.9, i; 54.3, j; 70.6, g; 107.0, e₆; 118.0, e₂; 127.09, 127.16, t₄+u₄; 127.4, e₄; 128.66, u₃; 128.74, t₃; 129.0, t₂; 129.3, u₂; 131.2, e₁; 135.8, 136.3, t₁+u₁; 154.1, e₅; 162.2, f; 167.4, r; 168.2, e₃; 170.2, q; 171.5, s.

Yield 88%, self-sorting: yield 70%.

HRMS (ESI): m/z calc for $\text{C}_{132}\text{H}_{153}\text{N}_{16}\text{O}_{20}$ 2282.1447, found 2282.1519 ($|\Delta|=3.2$ ppm).

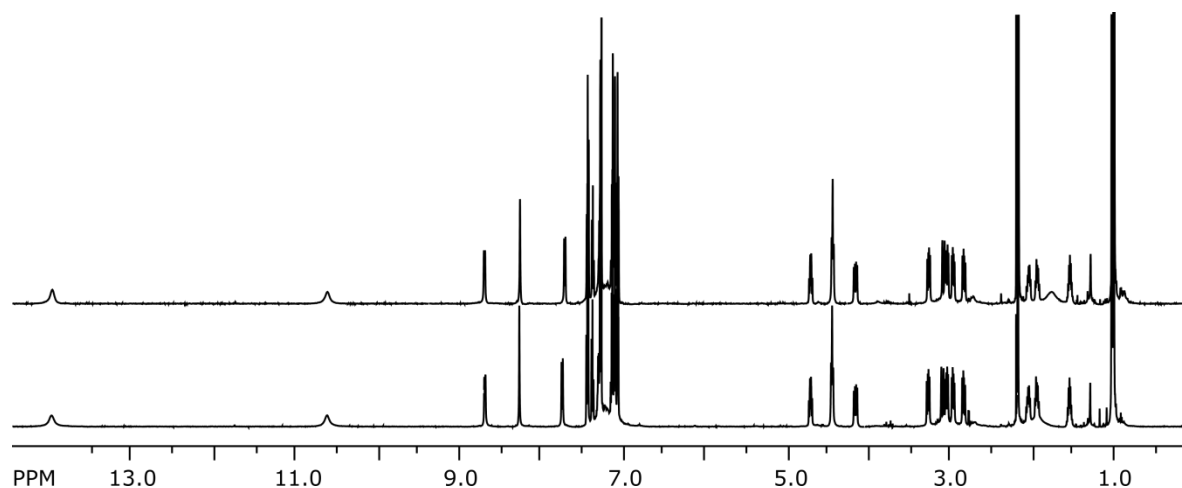


Figure S30. Comparison of ¹H NMR spectra of (L-8)(D-8) obtained by self-assembly of D-8 and L-8 (top) and by self-sorting (bottom) (CDCl₃, 600 MHz).

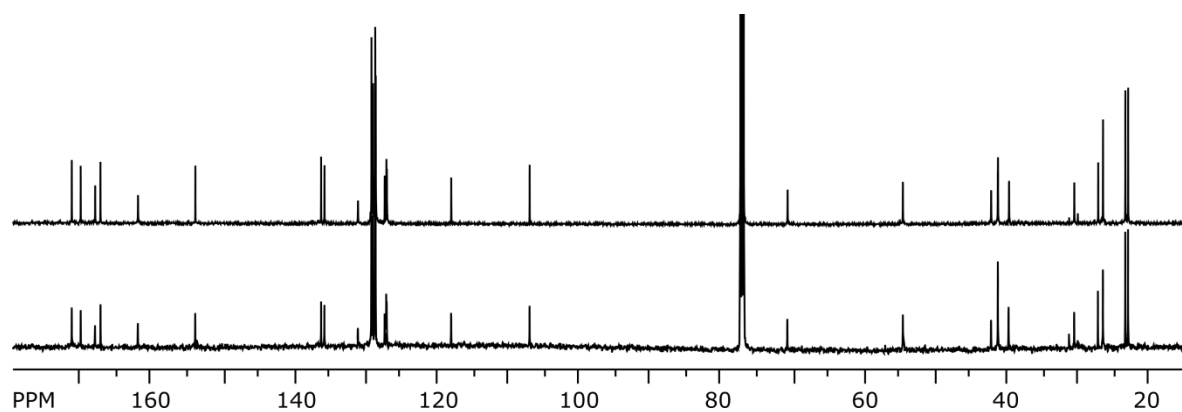


Figure S31. Comparison of ¹³C NMR spectra of (L-8)(D-8) obtained by self-assembly of D-8 and L-8 (top) and by self-sorting (bottom) (CDCl₃, 150 MHz).

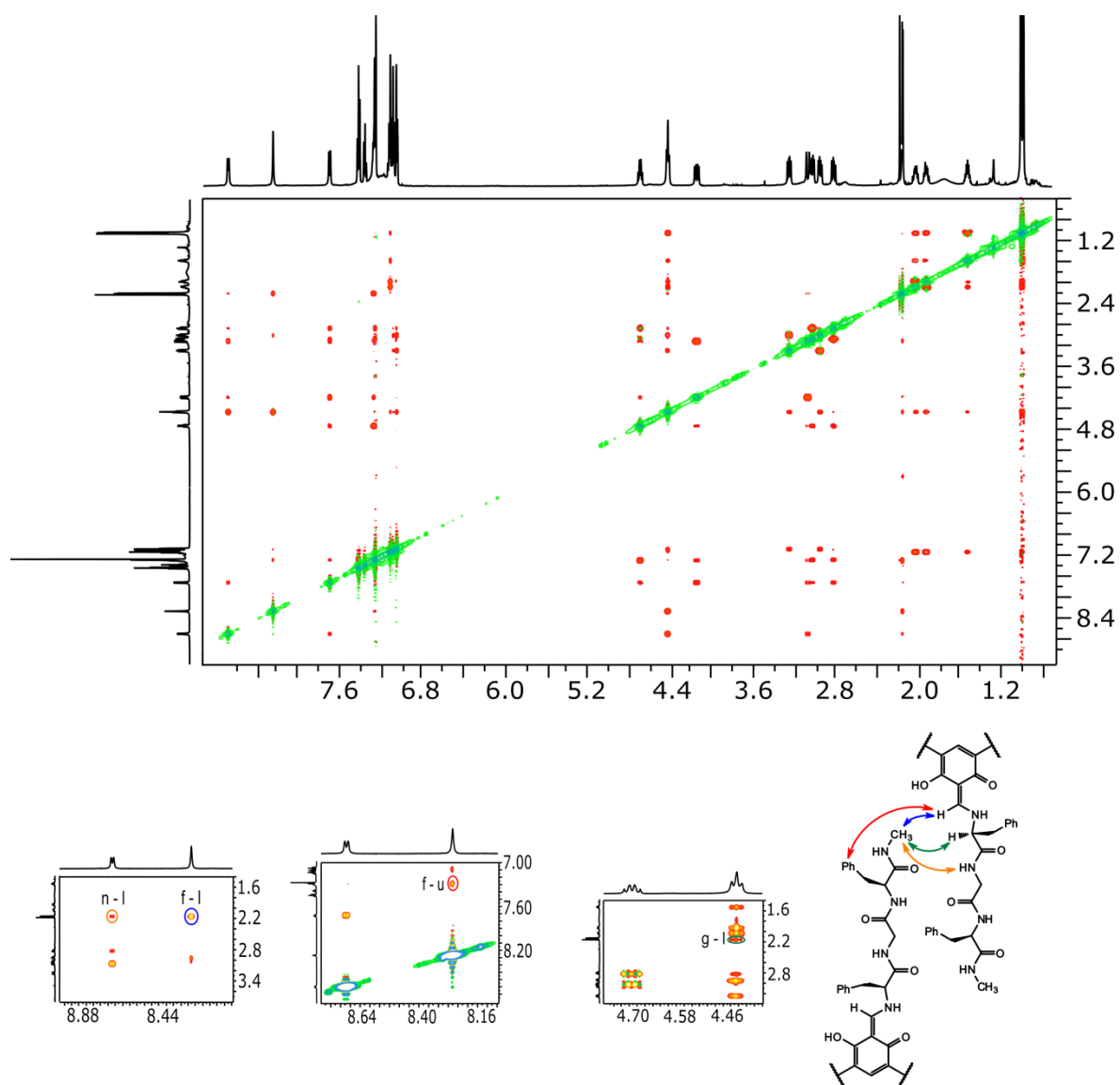


Figure S32. ROESY spectrum of (L-8)(D-8): full spectrum (top), most indicative signals (bottom) (CDCl_3 , 600 MHz).

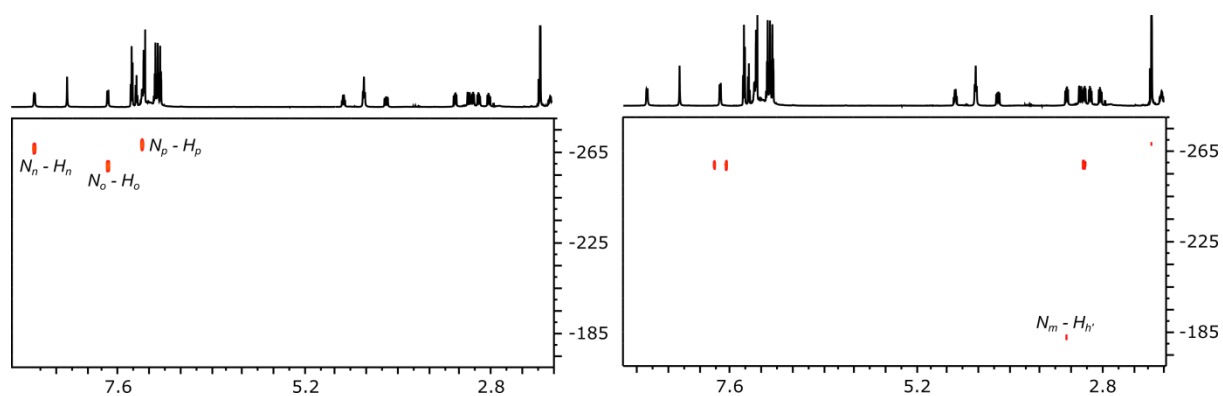


Figure S33. ^1H - ^{15}N HSQC (left) and HMBC (right) spectra of (L-8)(D-8) (CDCl_3 , 600 MHz).

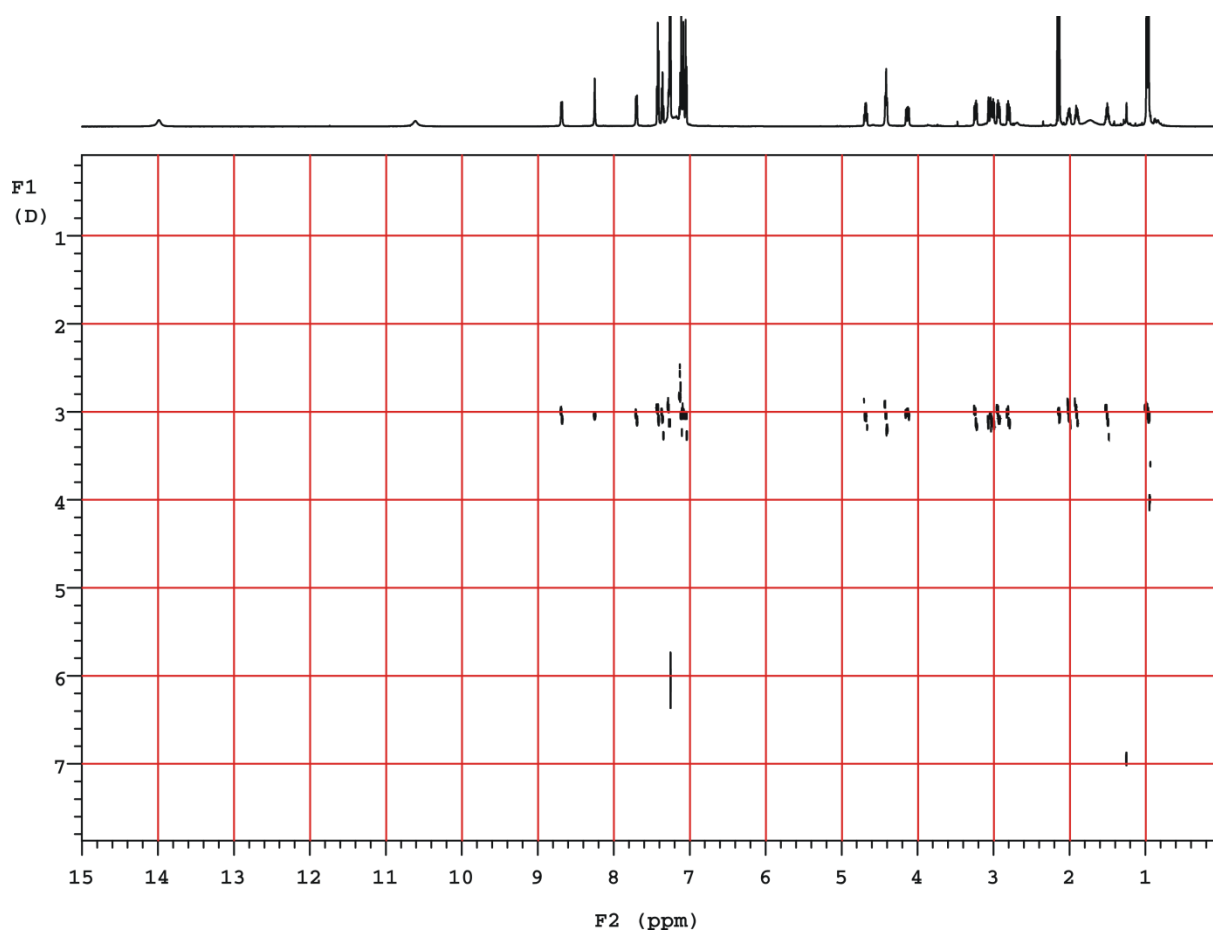


Figure S34. DOSY spectrum of (L-8)(D-8) (CDCl_3 , 600 MHz).

(L-9)₂

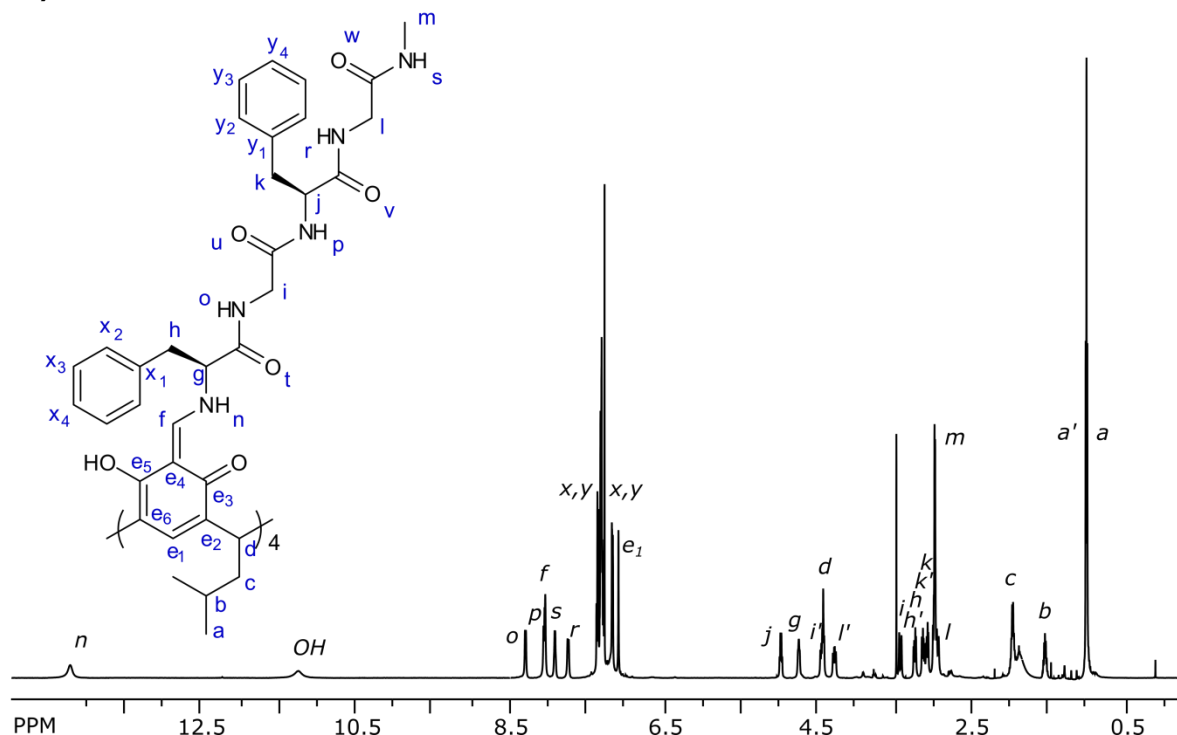


Figure S35. ¹H NMR spectrum of (L-9)₂ (CDCl₃, 600 MHz).

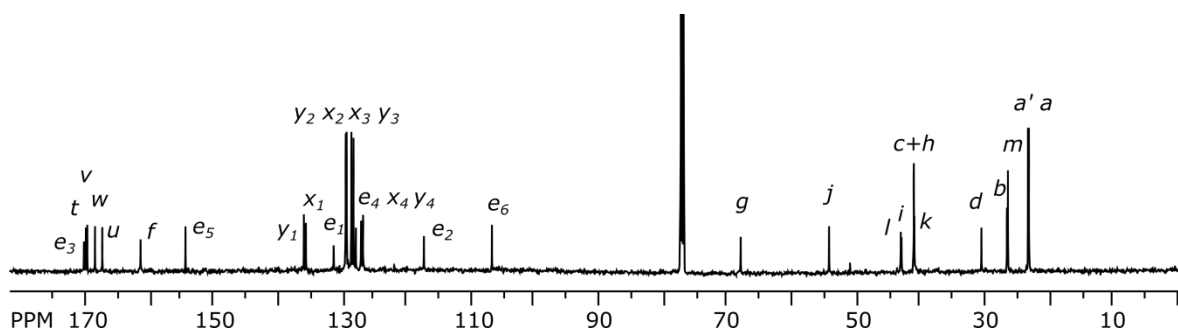


Figure S36. ¹³C NMR spectrum of (L-9)₂ (CDCl₃, 150 MHz).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.97 (12H, d, *J*=6.5 Hz, *a*); 0.98 (12H, d, *J*=6.5 Hz, *a'*); 1.48-1.55 (4H, m, *b*); 1.91-1.97 (8H, m, *c*); 2.92 (4H, d, *J*=14.5 Hz, *l*); 2.95 (12H, br d, *m*); 2.96 (4H, br dd, *k*); 3.05 (4H, dd, *J*=5.7, 13.4 Hz, *k'*); 3.10 (4H, dd, *J*=8.8, 13.7 Hz, *h*); 3.21 (4H, dd, *J*=5.3, 13.7 Hz, *h'*); 3.40 (4H, d, *J*=17.3 Hz, *i*); 4.26 (4H, dd, *J*=9.2, 14.5 Hz, *l'*); 4.41 (4H, t, *J*=7.7 Hz, *d*); 4.44 (4H, dd, *J*=7.5, 17.3 Hz, *i'*); 4.73 (4H, br dd, *g*); 4.96 (4H, br ddd, *j*); 7.08 (4H, s, *e*₁); 7.15-7.17, 7.27-7.37 (10H, m, *x+y*); 7.73 (4H, br d, *r*); 7.91 (4H, br q, *s*); 8.03 (4H, s, *f*); 8.05 (4H, br d, *p*); 8.29 (4H, br d, *o*); 11.25 (4H, br s, *e*₅-OH); 14.23 (4H, br s, *n*).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 22.9, *a*; 23.0, *a'*; 26.2, *b*; 26.3, *m*; 30.3, *d*; 40.77, *k*; 40.85, *c+h*; 42.8, *l*; 42.9, *i*; 54.1, *j*; 67.9, *g*; 106.7, *e*₆; 117.3, *e*₂; 126.8, *y*₄; 127.2, *x*₄; 128.0, *e*₄; 128.3, *y*₃; 128.7, *x*₃; 129.4, *x*₂; 129.6, *y*₂; 131.4, *e*₁; 135.8, *x*₁; 136.1, *y*₁; 154.6, *e*₅; 161.6, *f*; 167.6, *u*; 168.7, *w*; 169.9, *v*; 170.1, *t*; 170.4, *e*₃.

Yield 92%, self-sorting: yield 90%.

[α]_D²² = -813.1 deg cm³ g⁻¹ dm⁻¹ (*c* = 0.01 g cm⁻³ in chloroform).

HRMS (ESI): *m/z* = 1266.60 [C₁₄₀H₁₆₄N₂₀O₂₄+Na+H]²⁺, isotope profile agrees.

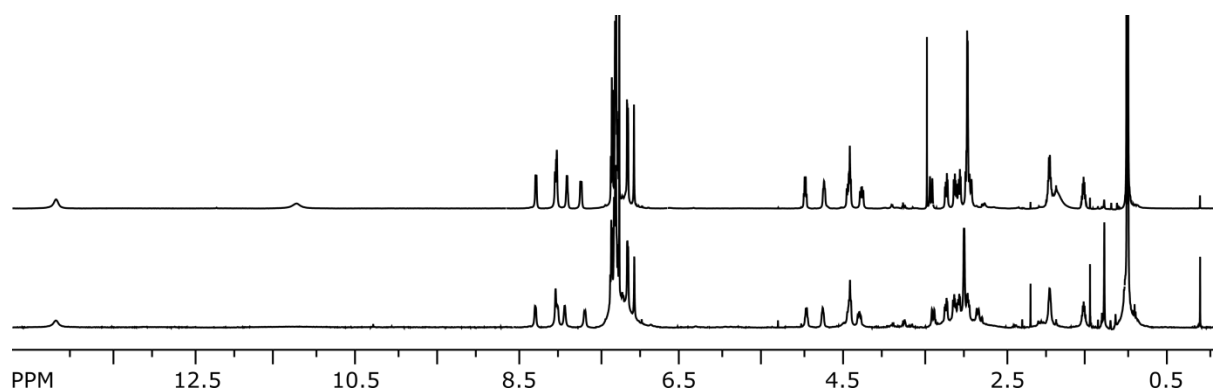


Figure S37. Comparison of ¹H NMR spectra of (L-9)₂ (obtained by reaction 1 + L-5 , top) and self-sorting mixture (obtained by reaction 1 + L-5 + D-5, bottom) (CDCl₃, 600 MHz).

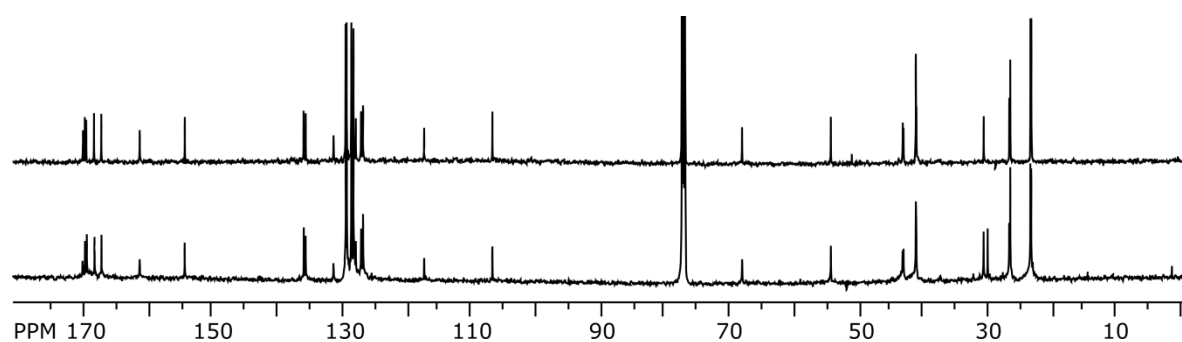


Figure S38. Comparison of ¹³C NMR spectra of (L-9)₂ (obtained by reaction 1 + L-5 , top) and self-sorting mixture (obtained by reaction 1 + L-5 + D-5, bottom) (CDCl₃, 150 MHz).

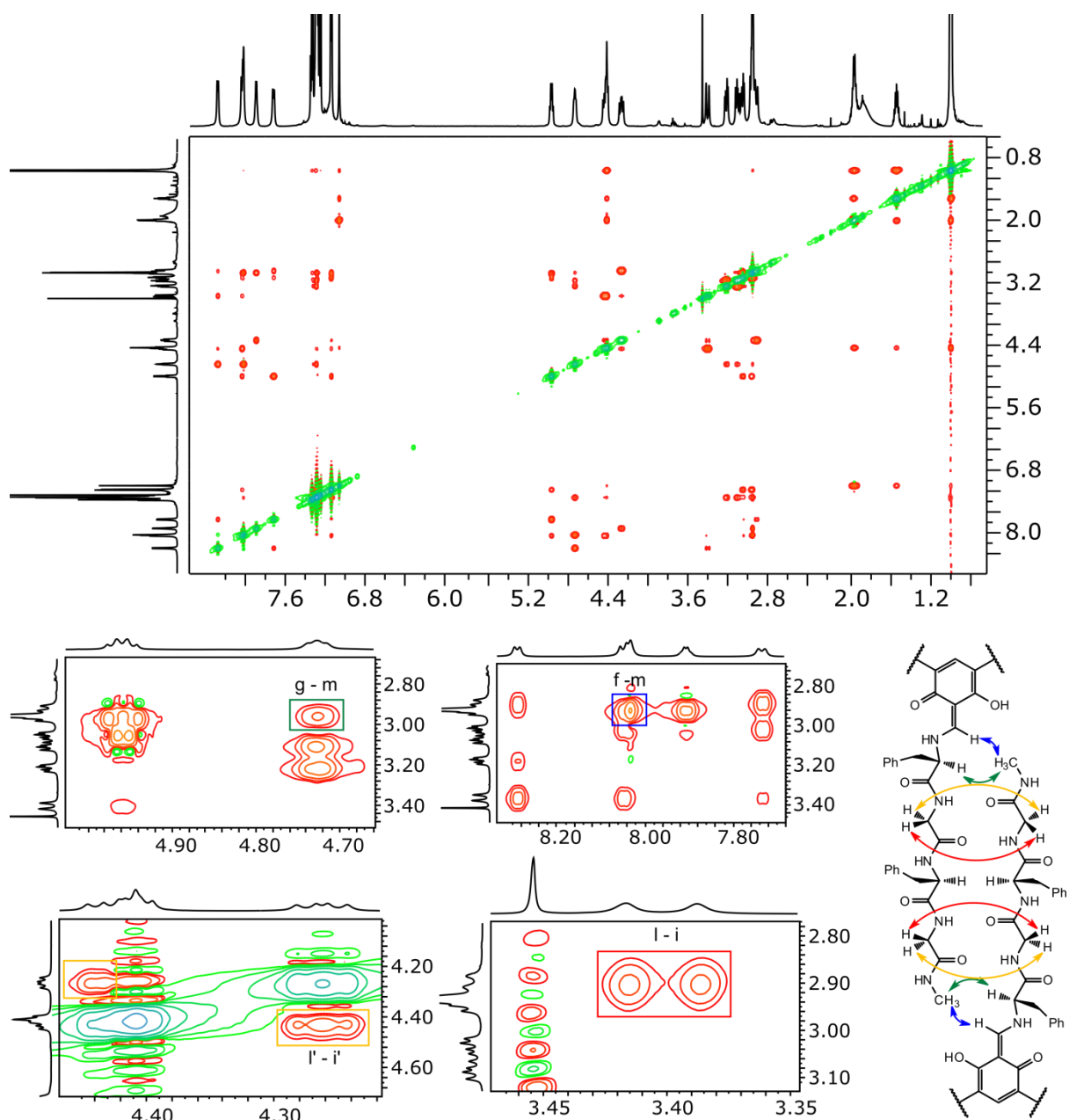


Figure S39. ROESY spectrum of $(L-9)_2$: full spectrum (top), most indicative signals (bottom) ($CDCl_3$, 600 MHz).

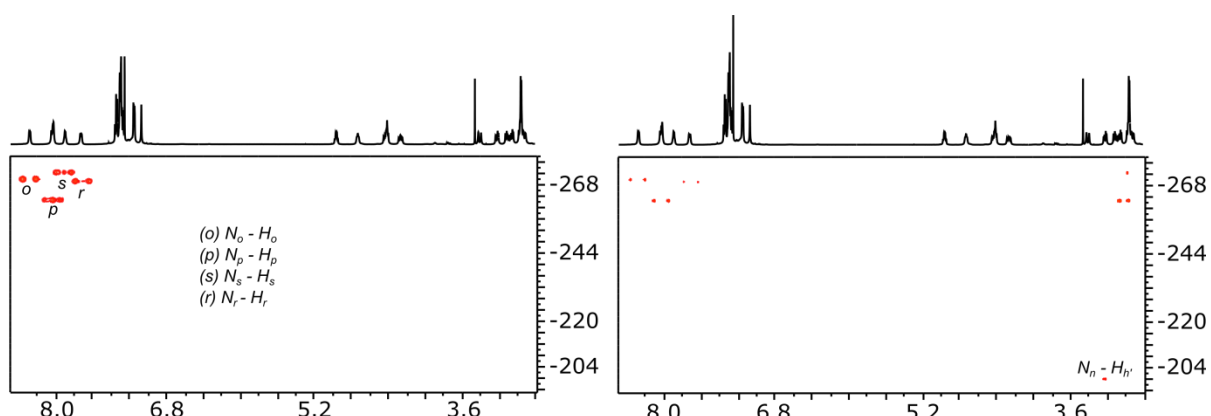


Figure S40. 1H - ^{15}N HSQC (left) and HMBC (right) spectra of $(L-9)_2$ ($CDCl_3$, 600 MHz).

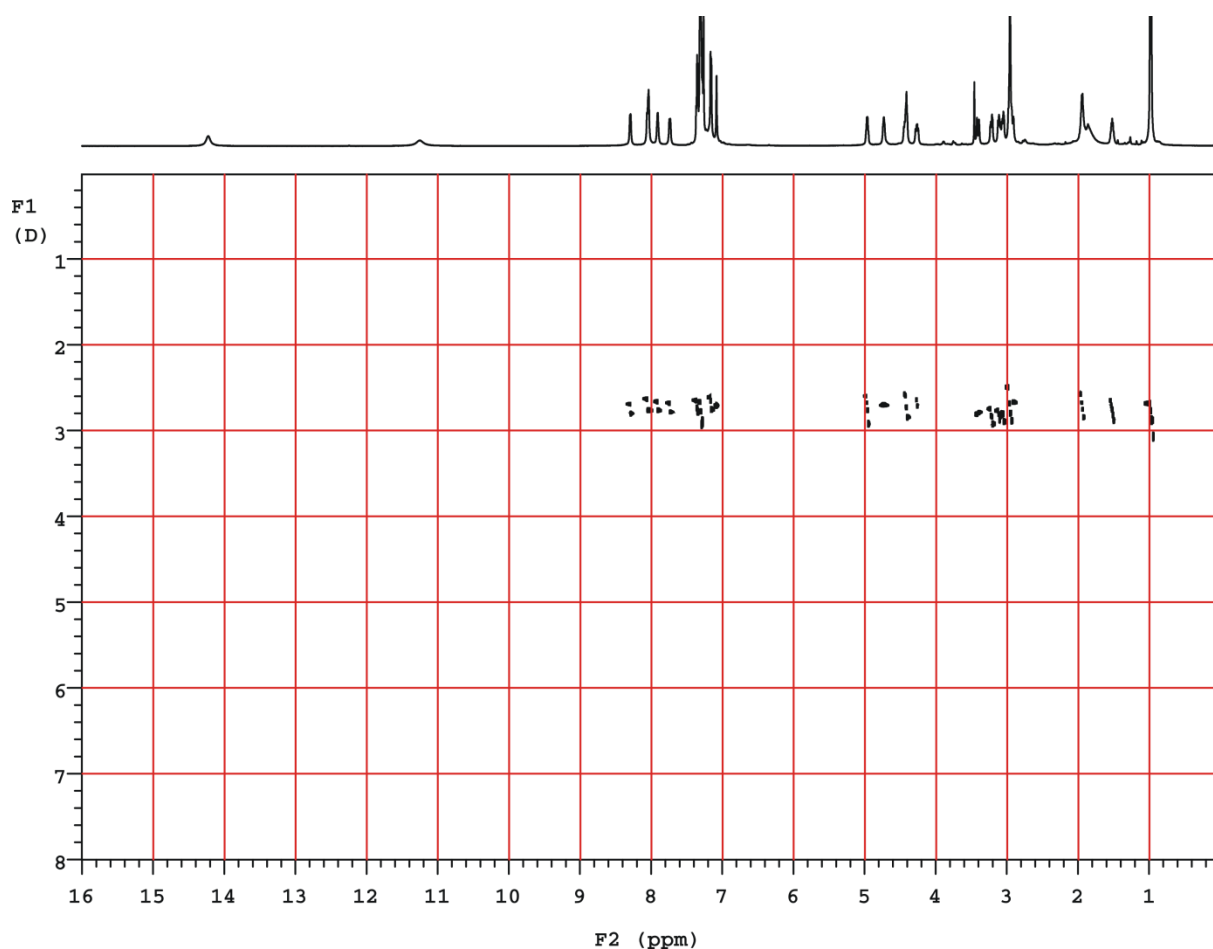


Figure S41. DOSY spectrum of (L-9)₂ (CDCl₃, 600 MHz).

Table S2. Diffusion coefficients for capsules obtained by DOSY (CDCl₃, 600 MHz, 298 K).

Compound	Diffusion coefficient ($\times 10^{-10} / \text{m}^2 \text{s}^{-1}$)
L-6a	3.78±0.04
(L-6a)(D-6a)	3.25±0.08
(L-6b)(D-6b)	3.53±0.05
(L-7)(L-7')	3.41±0.09
(L-8)(D-8)	3.09±0.05
(L-9) ₂	2.75±0.06

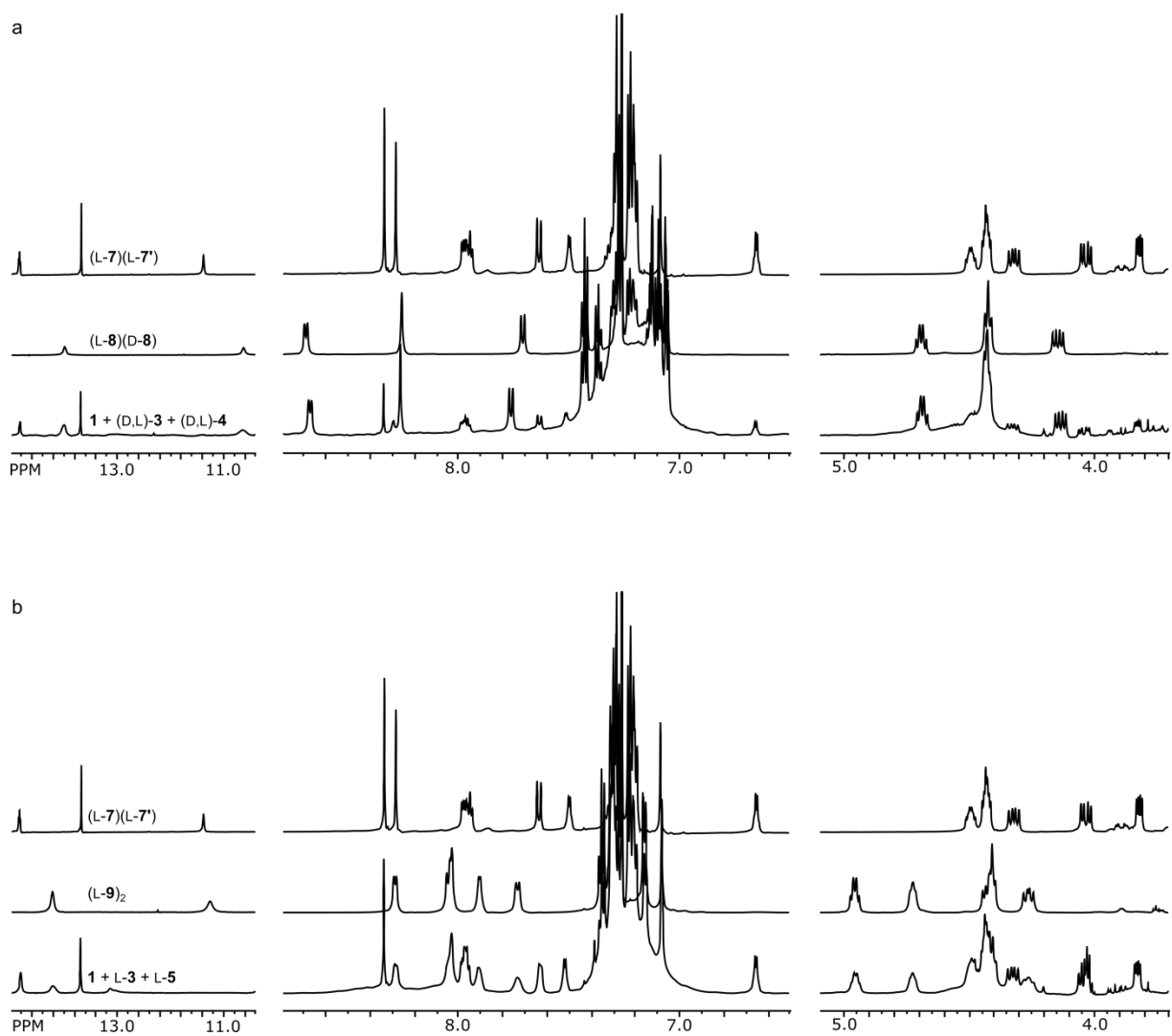


Figure S42. Self-sorting between peptides of different lengths. Fragments of ^1H NMR spectra of: a) self-sorting mixture of tetraformylresorcinarene **1** with dipeptide **3** and tripeptide **4**; b) self-sorting mixture of tetraformylresorcinarene **1** with dipeptide **3** and tetrapeptide **5**. Spectra were measured after 48 hours of stirring at room temperature (CDCl_3 , 600 MHz).

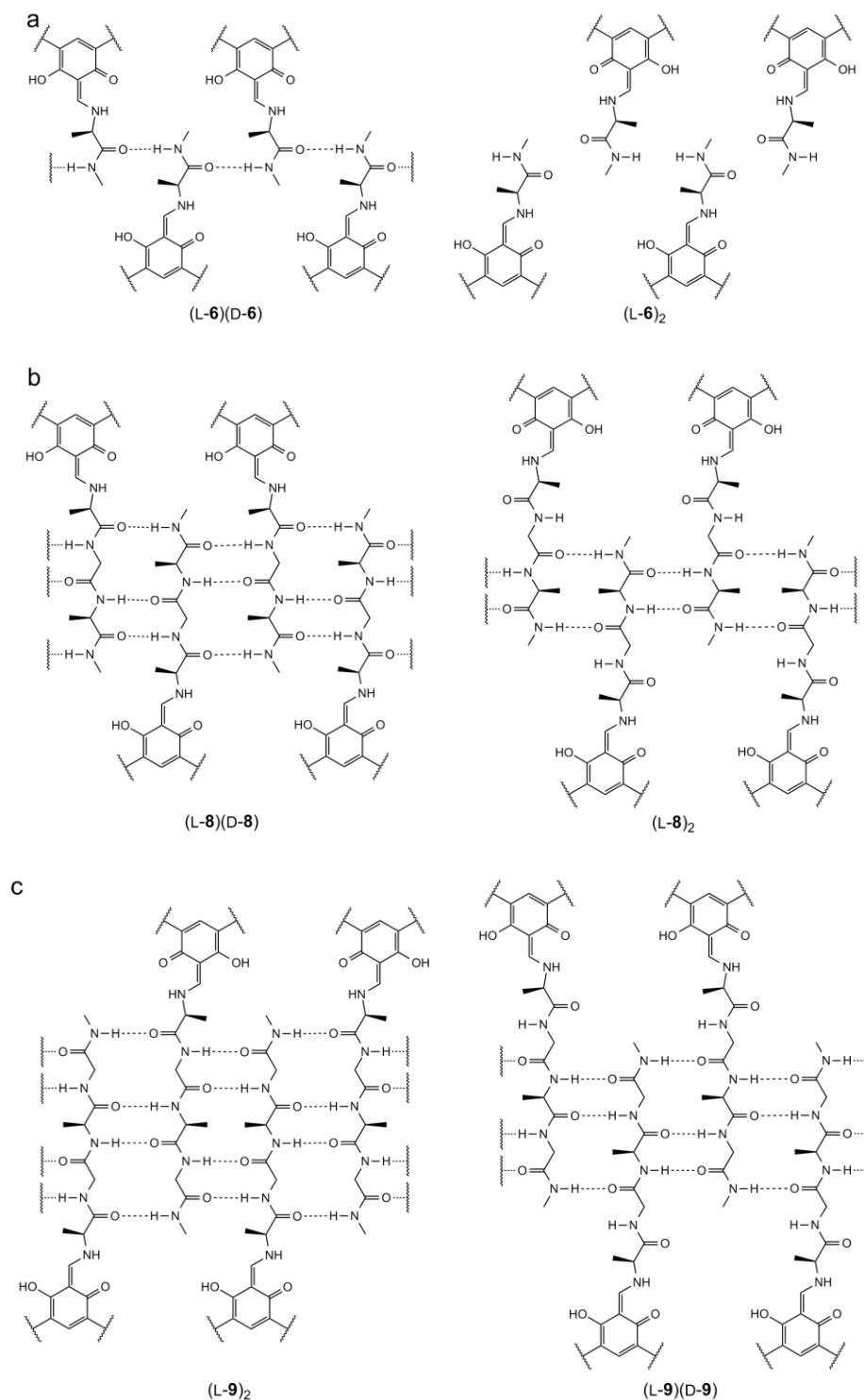


Figure S43. Tentative explanation of observed homo- vs. heterochiral selectivity based on complementarity of binding motifs for capsules **6**, **8** and **9** (phenyl rings in phenylalanine residues omitted for clarity, the view is from the outside of the capsule). The motifs were constructed assuming that the amino acid side chains have to be placed outside the capsule. This assumption determines arrangement of peptide chains. In case of amino acid amides and tripeptides heterochiral binding motif is favorable, for tetrapeptide homochiral binding motif is favorable due to better complementarity.

Crystallographic data

CCDC 1006724, CCDC 1006726 and CCDC 1006725 contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Table S3. Crystal data of (L-6a)(D-6a), *rac*-(D-7)(D-7') and (L-8)(D-8).

Crystal data			
Moiety formula	(L-6a)(D-6a)·(toluene) ₇	(D-7)(D-7')·(CH ₃ OH) ₂ ·(CHCl ₃) ₆	(L-8)(D-8)(cyclohexane) ₁₀
Empirical formula	(C ₈₈ H ₁₀₄ N ₈ O ₁₂) ₇ ·(C ₇ H ₈) ₇	(C ₁₉₂ H ₂₃₂ N ₂₄ O ₃₂)·(CH ₃ OH) ₂ ·(CHCl ₃) ₆	(C ₂₆₄ H ₃₀₄ N ₃₂ O ₄₀)·(C ₆ H ₁₂) ₁₀
Formula weight	3576.60	4163.38	5406.93
Temperature (K)	173	173	123
Wavelength (Å)	1.54178	1.54178	1.54178
Crystal system	Triclinic	Tetragonal	Tetragonal
Space group	P-1	P4/n	P4/ncc
Unit cell dimensions a/b/c (Å)	18.2906 (3) 19.0481 (6) 19.3459 (4)	21.1685(3) 21.1685(3) 29.0274(5)	22.5044(7) 22.5044(7) 69.756(4)
Unit cell angles α/β/γ (°)	106.131 (1) 115.742 (1) 97.812 (1)	90 90 90	90 90 90
Unit cell volume (Å ³)	5569.87(20)	13007.3(4)	35328(3)
Z	1	2	4
Calculated density (g/cm ³)	1.203	1.247	1.019
Absorption coefficient (mm ⁻¹)	0.604	3.96	0.533
F(000)	2168	5080	11648
θ range for data collection (°)	67.21 – 3.63	72.02 – 3.32	61.76 – 3.21
Index ranges	-21 < h < 20 -18 < k < 22 -22 < l < 20	-26 < h < 24 -26 < k < 22 -35 < l < 35	-25 < h < 12 -24 < k < 10 -69 < l < 77
Reflections collected	40948	54171	49547
Independent reflections	18440 (R _{int} = 0.0356)	12689 (R _{int} = 0.0736)	13587 (R _{int} = 0.0714)
Completeness to θ _{max}	0.947	0.989	0.865
Refinement statistics			
Final R indices [$>2\sigma(I)$]	0.0970	0.1073	0.1690
R indices [all data]	0.1137	0.1356	0.2441
Goodness-of-fit	1.858	1.102	1.240
Extinction coefficient	-	0.00035(11)	0.00064(9)
Largest diff. peak and hole (e Å ⁻³)	0.96 / -0.62	0.32 / -0.35	0.34 / -0.33

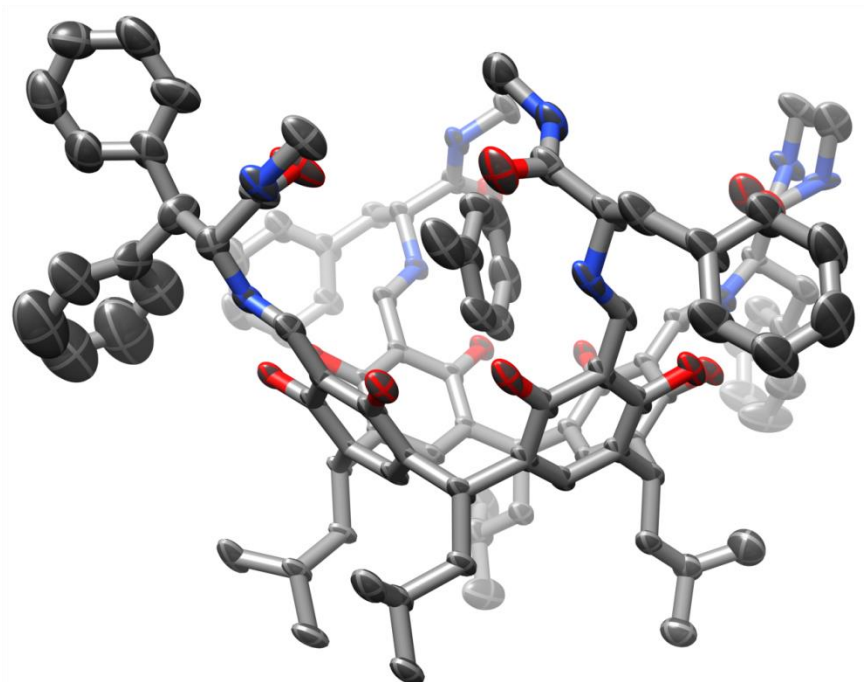


Figure S44. ORTEP representation of crystallographically independent part of (L-6a)(D-6a) capsule. Thermal ellipsoids are depicted at 50% probability. Hydrogen atoms removed for clarity. One toluene molecule inside the cavity, other solvent molecules removed with SQUEEZE.

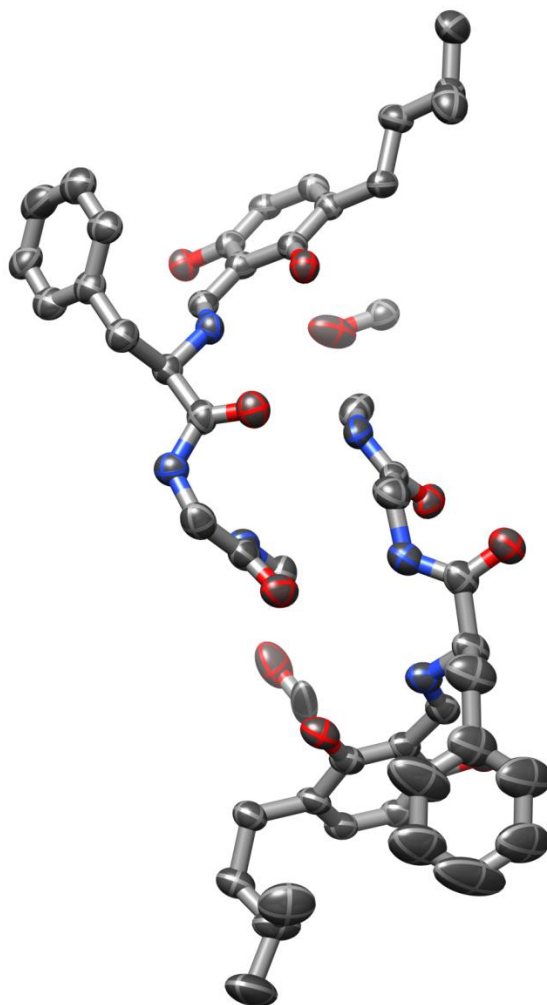


Figure S45. ORTEP representation of crystallographically independent part of (D-7)(D-7') capsule. Thermal ellipsoids are depicted at 50% probability. Hydrogen atoms removed for clarity. Two methanol molecules are well positioned inside the cavity, other solvent molecules are removed with SQUEEZE.

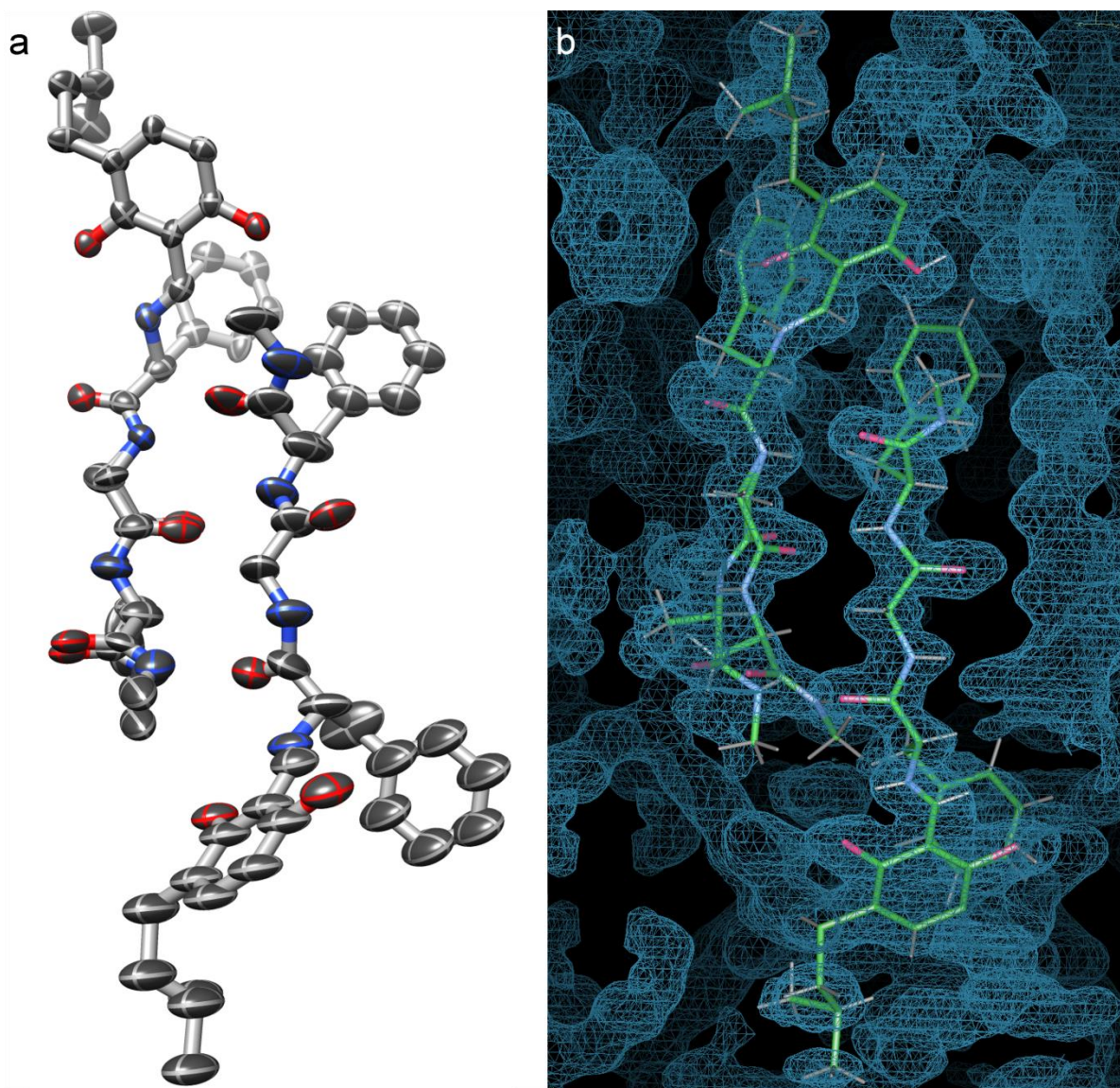


Figure S46. a) ORTEP representation of crystallographically independent part of (L-8)(D-8) capsule. Thermal ellipsoids are depicted at 30% probability. Hydrogen atoms removed for clarity; b) $2F_o-F_c$ electron density map contoured at $0.43 \text{ e}/\text{\AA}^3$.

Details of crystal structure analyses and explanation of CHECKCIF alerts

Data collection and data quality:

The samples of capsules were crystallized by the diffusion method using chloroform/toluene for (L-**6a**)(D-**6a**), chloroform/methanol for *rac*-(D-**7**)(D-**7'**) and 1,2-dichloroethane/cyclohexane for (L-**8**)(D-**8**). Prior to the measurement crystals were transferred quickly from mother liquor to immersion oil and frozen to avoid solvent loss. Data were collected using an Agilent SuperNova diffractometer and structures were solved and refined using the SHELX2013 software suite. For all the crystals of peptidic capsules, crystal lattices contained substantial voids (intramolecular and intermolecular) that were filled with highly disordered solvent molecules. All the crystals were found to be weakly diffracting and as a result, reflections did not extend out as far in theta as what would normally be considered desirable for small molecules. This led to some level A alert being generated by the CHECKCIF program.

Refinement and treatment of disorder

All non-hydrogen atoms that were not disordered were refined anisotropically. Hydrogen atoms were positioned using geometrical restraints. In all cases procedures were applied in order to remove highly disordered solvent molecules present in intracapsular and intercapsular voids. For (L-**6a**)(D-**6a**) and (D-**7**)(D-**7'**) SQUEEZE procedure, as implemented in PLATON was used.^[8] For (L-**8**)(D-**8**) solvent masking procedure implemented in OLEX2 was used.^[9] A comment relating to the use of these routines appears in the “refinement special details” section of each cif file and it is also given below.

Among the capsules, (L-**8**)(D-**8**) gave the weakest diffraction. In order to prove the validity of the model, in addition to classical ORTEP presentation (Fig. S42a), we present experimental electron density (Fig. S42b). For this structure one of phenylalanine side chains (-CH₂Ph) is highly disordered due to location in the intracapsular channel that is filled with disordered solvent. Position of this group could not be found in the electron density map. The position of this side chain does not influence the binding motif and the structure of the core of the capsule. Therefore, for the chemical correctness, position of the -CH₂Ph was modelled, but not refined. This group is depicted in Fig. 4c with a blue shadow.

Molecular surfaces of the capsules' interiors were calculated in the Chimera program using MSMS method with a probe size of 1.4 Å (<http://www.cgl.ucsf.edu/chimera>).

Cavity sizes for structure (L-**6a**)(D-**6a**) and (L-**8**)(D-**8**) were calculated using the Swiss PDB Viewer program (<http://www.expasy.org/spdbv/>).

Explanation of level A and B alerts for the crystal structure of (L-6a)(D-6a)

CHEMW03_ALERT_2_A ALERT: The ratio of given/expected molecular weight as calculated from the `_atom_site*` data lies outside the range 0.90 <> 1.10

From the CIF: `_cell_formula_units_Z` 4
From the CIF: `_chemical_formula_weight` 1009.29
TEST: Calculate formula weight from `_atom_site_*`

atom	mass	num	sum
C	12.01	47.50	570.52
H	1.01	56.00	56.45
N	14.01	4.00	56.03
O	16.00	6.00	95.99

Calculated formula weight 778.99

PLAT043_ALERT_1_A Calculated and Reported Mol. Weight Differ by .. 460.65 Check

PLAT051_ALERT_1_A Mu(calc) and Mu(CIF) Ratio Differs from 1.0 by . 18.88 %

PLAT602_ALERT_2_A VERY LARGE Solvent Accessible VOID(S) in Structure ! Info

DIFMX01_ALERT_2_B The maximum difference density is > 0.1*ZMAX*1.00

`_refine_diff_density_max` given = 0.980

Test value = 0.800

Crystal system given = triclinic

PLAT049_ALERT_1_B Calculated Density less than 1.0 gcm-3 0.9289

All the above alerts are caused by the use of the SQUEEZE procedure in the refinement of disordered solvent molecules. Solvent molecules are not present in the atom list, but are taken into account in the UNIT parameter. This difference causes discrepancies between some reported and calculated parameters.

PLAT019_ALERT_1_B `_diffrn_measured_fraction_theta_full/_max` < 1.0 0.967 Why ?

The crystals were found to be weakly diffracting and as a result, reflections did not extend out as far in theta as what would normally be considered desirable for small molecules.

PLAT097_ALERT_2_B Large Reported Max. (Positive) Residual Density 0.98 eA-3

SQUEEZE procedure was used to deal with the solvent molecule. Due to the imperfection of the process some residual density remained in the structure.

PLAT201_ALERT_2_B Isotropic non-H Atoms in Main Residue(s) 9 Why ?

PLAT220_ALERT_2_B Large Non-Solvent C `Ueq(max)/Ueq(min)` Range 8.2 Ratio

PLAT222_ALERT_3_B Large Non-Solvent H `Uiso(max)/Uiso(min)` .. 8.3 Ratio

These atoms are six atoms of a phenyl group and three atoms of an amide part. They are disordered and could not be satisfactorily refined anisotropically even with use of the ISOR command.

PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for C25 -- C26 .. 7.7 su

PLAT414_ALERT_2_B Short Intra D-H..H-X H38 .. H53 .. 1.82 Ang.

PLAT414_ALERT_2_B Short Intra D-H..H-X H68 .. H83 .. 1.88 Ang.

PLAT414_ALERT_2_B Short Intra D-H..H-X H98 .. H114 .. 1.83 Ang.

H38 H68 and H98 atoms are hydroxyl group hydrogens which were added with a HFIX command suitable for atoms involved in hydrogen bonding. The conformation they were assigned is not entirely correct and brings them in close proximity to

nearby methylene hydrogens. The conformational freedom in the actual structure allows for a slightly different location of hydroxyl hydrogens and excludes any possibility of clashes.

PLAT415_ALERT_2_B Short Inter D-H..H-X H10E .. H44A .. 1.95 Ang.

H10E atom is a hydrogen geometrically added to a methylene group connected to a disordered phenyl ring. H44A is a part of a disordered amide moiety. As such it is reasonable to believe that they do not clash in the actual structure.

Explanation of level A and B alerts for the crystal structure of (D-7)(D-7')

CHEMW03_ALERT_2_A ALERT: The ratio of given/expected molecular weight as calculated from the _atom_site* data lies outside the range 0.90 <> 1.10

From the CIF: _cell_formula_units_Z 8
From the CIF: _chemical_formula_weight 1221.13
TEST: Calculate formula weight from _atom_site_*
atom mass num sum
C 12.01 48.50 582.53
H 1.01 60.00 60.48
N 14.01 6.00 84.04
O 16.00 8.50 135.99
Cl 35.45 0.00 0.00

Calculated formula weight 863.05

PLAT043_ALERT_1_A Calculated and Reported Mol. Weight Differ by .. 2865.08 Check

PLAT051_ALERT_1_A Mu(calc) and Mu(CIF) Ratio Differs from 1.0 by . 87.55 %

PLAT602_ALERT_2_A VERY LARGE Solvent Accessible VOID(S) in Structure ! Info

PLAT049_ALERT_1_B Calculated Density less than 1.0 gcm-3 0.8814

This alert is caused by the use of the SQUEEZE procedure in the refinement of disordered solvent molecules. Solvent molecules are not present in the atom list, but are taken into account in the UNIT parameter. This difference causes discrepancies between some reported and calculated parameters.

PLAT413_ALERT_2_A Short Inter XH3 .. XHn H24A .. H20G .. 1.83 Ang.

PLAT413_ALERT_2_B Short Inter XH3 .. XHn H24C .. H20F .. 1.90 Ang.

These atoms come from two methyl groups. The hydrogens were placed geometrically and therefore their real positions may vary by rotation.

PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for C29 -- C30 .. 16.6 su

PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for C129 -- C130 .. 9.5 su

PLAT241_ALERT_2_B High Ueq as Compared to Neighbors for C29 Check

PLAT330_ALERT_2_B Large Average Phenyl C-C Dist. C26 -C31 1.43 Ang.

These alerts are generated by the possible disorder or substantial thermal mobility of the phenylalanine side chain (as indicated by large thermal parameters) that could not be satisfactorily modelled.

PLAT414_ALERT_2_B Short Intra D-H..H-X H2O .. H9 .. 1.85 Ang.

PLAT414_ALERT_2_B Short Intra D-H..H-X H102 .. H109 .. 1.87 Ang.

H2O and H102 atoms are hydroxyl group hydrogens which were added with a HFIX command suitable for atoms involved in hydrogen bonding. The conformation they were assigned is not entirely correct and brings them in close proximity to nearby methylene hydrogens. The conformational freedom in the actual structure allows for a slightly different location of hydroxyl hydrogens and excludes any possibility of clashes.

Explanation of level A and B alerts for the crystal structure of (L-8)(D-8)

CHEMW03_ALERT_2_A ALERT: The ratio of given/expected molecular weight as calculated from the `_atom_site*` data lies outside the range 0.90 <> 1.10

From the CIF: `_cell_formula_units_Z` 4

From the CIF: `_chemical_formula_weight` 5406.93

TEST: Calculate formula weight from `_atom_site_*`
atom mass num sum

C 12.01 240.00 2882.64

H 1.01 292.00 294.34

N 14.01 32.00 448.22

O 16.00 40.00 639.96

Calculated formula weight 4265.16

PLAT043_ALERT_1_A Calculated and Reported Mol. Weight Differ by .. 1141.87 Check

PLAT051_ALERT_1_A Mu(calc) and Mu(CIF) Ratio Differs from 1.0 by . 16.17 %

PLAT602_ALERT_2_A VERY LARGE Solvent Accessible VOID(S) in Structure ! Info

PLAT049_ALERT_1_B Calculated Density less than 1.0 gcm⁻³ 0.8019

All the above alerts are caused by the use of the SQUEEZE procedure in the refinement of disordered solvent molecules. They are not present in the atom list, but are taken into account in the UNIT parameter. This difference causes discrepancies between some reported and calculated parameters.

RFACR01_ALERT_3_A The value of the weighted R factor is > 0.45

Weighted R factor given 0.501

PLAT026_ALERT_3_A Ratio Observed / Unique Reflections too Low 29 % PLAT084_ALERT_3_A

High wR2 Value (i.e. > 0.25) 0.50 Why?

RFACG01_ALERT_3_B The value of the R factor is > 0.15

R factor given 0.169

Crystal system given = tetragonal

THETM01_ALERT_3_B The value of sine(theta_max)/wavelength is less than 0.575

Calculated sin(theta_max)/wavelength = 0.5714

PLAT019_ALERT_1_B `_diffrn_measured_fraction_theta_full/_max` < 1.0 0.865

PLAT082_ALERT_2_B High R1 Value 0.17 Why ?

PLAT340_ALERT_3_B Low Bond Precision on C-C Bonds 0.0148 Ang.

The above alerts come from very weak diffraction of the crystals and subsequent poor quality of the data.

PLAT234_ALERT_4_A Large Hirshfeld Difference N64 -- C65A .. 0.32 Ang.

PLAT234_ALERT_4_A Large Hirshfeld Difference C1 -- C11 .. 0.45 Ang.

PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for N60 -- C59 .. 7.1 su

PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for C53 -- C58 .. 7.9 su

PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for C55 -- C56 .. 9.9 su

PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for C56 -- C57 .. 7.9 su

PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for C57 -- C74 .. 9.8 su

PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for C61 -- C62 .. 7.9 su

PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for C80 -- C85 .. 9.8 su

PLAT234_ALERT_4_B Large Hirshfeld Difference C65A -- C66A .. 0.30 Ang.

PLAT241_ALERT_2_B High Ueq as Compared to Neighbors for C1 Check

PLAT241_ALERT_2_B High Ueq as Compared to Neighbors for C24 Check

PLAT242_ALERT_2_B Low Ueq as Compared to Neighbors for N14 Check

These alerts are generated by disorder or substantial thermal mobility of some parts of the structure (as indicated by large thermal parameters) that was modelled, but additional disorder is still possible.

CheckCIF for the structure (L-6a)(D-6a)

checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found.

Datablock: hj29exp

Bond precision: C-C = 0.0043 A Wavelength=1.54178

Cell: a=18.2906(3) b=19.0481(6) c=19.3459(4)

alpha=106.131(1) beta=115.742(1) gamma=97.812(1)

Temperature: 173 K

Calculated Reported

Volume 5569.9(2) 5569.9(2)

Space group P -1 P -1

Hall group -P 1 -P 1

Moiety formula C88 H104 N8 O12, C7 H8 ?

Sum formula C95 H112 N8 O12 C65 H76 N4 O6

Mr 1557.93 1009.29

Dx,g cm⁻³ 0.929 1.204

Z 2 4

Mu (mm⁻¹) 0.490 0.604

F000 1668.0 2168.0

F000' 1672.86

h,k,lmax 21,22,22 21,22,22

Nref 19476 18440

Tmin,Tmax

Tmin'

Correction method= Not given

Data completeness= 0.947 Theta(max)= 66.125

R(reflections)= 0.0970(13788) wR2(reflections)= 0.2718(18440)

S = 1.858 Npar= Npar = 975

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format

test-name ALERT_alert-type_alert-level.

Click on the hyperlinks for more details of the test.

Alert level A

CHEMW03_ALERT_2_A ALERT: The ratio of given/expected molecular weight as calculated from the _atom_site* data lies outside the range 0.90 <> 1.10

From the CIF: _cell_formula_units_Z 4

From the CIF: _chemical_formula_weight 1009.29

TEST: Calculate formula weight from _atom_site_*
atom mass num sum

C 12.01 47.50 570.52

H 1.01 56.00 56.45

N 14.01 4.00 56.03

O 16.00 6.00 95.99

Calculated formula weight 778.99

PLAT043_ALERT_1_A Calculated and Reported Mol. Weight Differ by .. 460.65 Check

PLAT051_ALERT_1_A Mu(calc) and Mu(CIF) Ratio Differs from 1.0 by . 18.88 %

PLAT602_ALERT_2_A VERY LARGE Solvent Accessible VOID(S) in Structure ! Info

Alert level B

DIFMX01_ALERT_2_B The maximum difference density is > 0.1*ZMAX*1.00

_refine_diff_density_max given = 0.962

Test value = 0.800

Crystal system given = triclinic

PLAT019_ALERT_1_B _diffn_measured_fraction_theta_full/_max < 1.0 0.967 Why ?

PLAT049_ALERT_1_B Calculated Density less than 1.0 gcm⁻³ 0.9289

PLAT097_ALERT_2_B Large Reported Max. (Positive) Residual Density 0.96 eA⁻³

PLAT220_ALERT_2_B Large Non-Solvent C Ueq(max)/Ueq(min) Range 7.6 Ratio
PLAT222_ALERT_3_B Large Non-Solvent H Uiso(max)/Uiso(min) .. 7.6 Ratio
PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for C25 -- C26 .. 8.5 su
PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for C54 -- C55A .. 10.0 su
PLAT415_ALERT_2_B Short Inter D-H..H-X H10D .. H44A .. 2.04 Ang.

Alert level C

DIFMN02_ALERT_2_C The minimum difference density is < -0.1*ZMAX*0.75
_refine_diff_density_min given = -0.617
Test value = -0.600
DIFMN03_ALERT_1_C The minimum difference density is < -0.1*ZMAX*0.75
The relevant atom site should be identified.
DIFMX02_ALERT_1_C The maximum difference density is > 0.1*ZMAX*0.75
The relevant atom site should be identified.
RFACR01_ALERT_3_C The value of the weighted R factor is > 0.25
Weighted R factor given 0.272
PLAT041_ALERT_1_C Calc. and Reported SumFormula Strings Differ Please Check
PLAT052_ALERT_1_C Info on Absorption Correction Method Not Given . Please Do !
PLAT053_ALERT_1_C Minimum Crystal Dimension Missing (or Error) ... Please Check
PLAT054_ALERT_1_C Medium Crystal Dimension Missing (or Error) ... Please Check
PLAT055_ALERT_1_C Maximum Crystal Dimension Missing (or Error) ... Please Check
PLAT068_ALERT_1_C Reported F000 Differs from Calcd (or Missing)... Please Check
PLAT084_ALERT_3_C High wR2 Value (i.e. > 0.25) 0.27 Why ?
PLAT098_ALERT_2_C Large Reported Min. (Negative) Residual Density -0.62 eA-3
PLAT234_ALERT_4_C Large Hirshfeld Difference C19 -- C20 .. 0.19 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C Large Hirshfeld Difference C106 -- C207 .. 0.16 Ang.
PLAT241_ALERT_2_C High Ueq as Compared to Neighbors for C20 Check
PLAT241_ALERT_2_C High Ueq as Compared to Neighbors for C49 Check
PLAT242_ALERT_2_C Low Ueq as Compared to Neighbors for C25 Check
PLAT242_ALERT_2_C Low Ueq as Compared to Neighbors for C55A Check
PLAT244_ALERT_4_C Low 'Solvent' Ueq as Compared to Neighbors of C2T Check
PLAT309_ALERT_2_C Single Bonded Oxygen (C-O > 1.3 Ang) O43A Check
PLAT340_ALERT_3_C Low Bond Precision on C-C Bonds 0.0043 Ang.
PLAT360_ALERT_2_C Short C(sp3)-C(sp3) Bond C25 - C26 ... 1.43 Ang.

Alert level G

FORMU01_ALERT_2_G There is a discrepancy between the atom counts in the
_chemical_formula_sum and the formula from the _atom_site* data.
Atom count from _chemical_formula_sum:C65 H76 N4 O6
Atom count from the _atom_site data: C47.5 H56 N4 O6
CELLZ01_ALERT_1_G Difference between formula and atom_site contents detected.
CELLZ01_ALERT_1_G ALERT: Large difference may be due to a
symmetry error - see SYMMG tests
From the CIF: _cell_formula_units_Z 4
From the CIF: _chemical_formula_sum C65 H76 N4 O6
TEST: Compare cell contents of formula and atom_site data
atom Z*formula cif sites diff
C 260.00 190.00 70.00
H 304.00 224.00 80.00
N 16.00 16.00 0.00
O 24.00 24.00 0.00
PLAT003_ALERT_2_G Number of Uiso or Uij Restrained non-H Atoms ... 8 Why ?
PLAT007_ALERT_5_G Number of Unrefined Donor-H Atoms 13 Why ?
PLAT045_ALERT_1_G Calculated and Reported Z Differ by 0.50 Ratio
PLAT154_ALERT_1_G The su's on the Cell Angles are Equal 0.00100 Degree
PLAT230_ALERT_2_G Hirshfeld Test Diff for C208 -- C209 .. 6.7 su
PLAT230_ALERT_2_G Hirshfeld Test Diff for C211 -- C212 .. 5.1 su
PLAT301_ALERT_3_G Main Residue Disorder Percentage = 8 Note
PLAT309_ALERT_2_G Single Bonded Oxygen (C-O > 1.3 Ang) O7 Check
PLAT309_ALERT_2_G Single Bonded Oxygen (C-O > 1.3 Ang) O37 Check
PLAT309_ALERT_2_G Single Bonded Oxygen (C-O > 1.3 Ang) O97 Check
PLAT333_ALERT_2_G Check Large Av C6-Ring C-C Dist. C91 -C96 1.42 Ang.
PLAT720_ALERT_4_G Number of Unusual/Non-Standard Labels 3 Note
PLAT793_ALERT_4_G The Model has Chirality at C11 R Verify
PLAT793_ALERT_4_G The Model has Chirality at C23 R Verify
PLAT793_ALERT_4_G The Model has Chirality at C41B R Verify
PLAT793_ALERT_4_G The Model has Chirality at C53 R Verify
PLAT793_ALERT_4_G The Model has Chirality at C71 R Verify
PLAT793_ALERT_4_G The Model has Chirality at C83 R Verify
PLAT793_ALERT_4_G The Model has Chirality at C101 R Verify

PLAT793_ALERT_4_G The Model has Chirality at C114 R Verify
PLAT860_ALERT_3_G Number of Least-Squares Restraints 52 Note
4 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
9 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
22 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
24 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected
16 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
24 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
6 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
12 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
1 ALERT type 5 Informative message, check

PLATON version of 05/02/2014; check.def file version of 05/02/2014

CheckCIF for the structure (D-7)(D-7')

checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.
THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: 157_END

Bond precision: C-C = 0.0057 A Wavelength=1.54184

Cell: a=21.1685(3) b=21.1685(3) c=29.0274(5)

alpha=90 beta=90 gamma=90

Temperature: 173 K

Calculated Reported

Volume 13007.3(4) 13007.3(4)

Space group P 4/n P 4/n

Hall group -P 4a -P 4a

Moiety formula

4(C96 H116 N12 O16), C4

H16 O4

?

Sum formula C388 H480 N48 O68 C51.50 H63 Cl9 N6 O8.50

Mr 6904.20 1221.13

Dx,g cm-3 0.881 1.247

Z 1 8

Mu (mm-1) 0.493 3.964

F000 3688.0 5080.0

F000' 3699.23

h,k,lmax 26,26,35 26,26,35

Nref 12831 12689

Tmin,Tmax

Tmin'

Correction method= Not given

Data completeness= 0.989 Theta(max)= 72.019

R(reflections)= 0.1073(7843) wR2(reflections)= 0.3363(12689)

S = 1.102 Npar= Npar = 594

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format

test-name_ALERT_alert-type_alert-level.

Click on the hyperlinks for more details of the test.

Alert level A

CHEMW03_ALERT_2_A ALERT: The ratio of given/expected molecular weight as calculated from the _atom_site* data lies outside the range 0.90 <> 1.10

From the CIF: _cell_formula_units_Z 8

From the CIF: _chemical_formula_weight 1221.13

TEST: Calculate formula weight from _atom_site_*

atom mass num sum

C 12.01 48.50 582.53

H 1.01 60.00 60.48

N 14.01 6.00 84.04

O 16.00 8.50 135.99

Cl 35.45 0.00 0.00

Calculated formula weight 863.05

PLAT043_ALERT_1_A Calculated and Reported Mol. Weight Differ by .. 2864.84 Check

PLAT051_ALERT_1_A Mu(calc) and Mu(CIF) Ratio Differs from 1.0 by . 87.55 %

PLAT602_ALERT_2_A VERY LARGE Solvent Accessible VOID(S) in Structure ! Info

Alert level B

Crystal system given = tetragonal

PLAT049_ALERT_1_B Calculated Density less than 1.0 gcm-3 0.8814

PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for C29 -- C30 .. 16.1 su
PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for C129 -- C130 .. 8.8 su
PLAT241_ALERT_2_B High Ueq as Compared to Neighbors for C29 Check

Alert level C

RFACG01_ALERT_3_C The value of the R factor is > 0.10
R factor given 0.107
RFACR01_ALERT_3_C The value of the weighted R factor is > 0.25
Weighted R factor given 0.336
PLAT031_ALERT_4_C Refined Extinction Parameter within Range 3.182 Sigma
PLAT041_ALERT_1_C Calc. and Reported SumFormula Strings Differ Please Check
PLAT052_ALERT_1_C Info on Absorption Correction Method Not Given . Please Do !
PLAT053_ALERT_1_C Minimum Crystal Dimension Missing (or Error) ... Please Check
PLAT054_ALERT_1_C Medium Crystal Dimension Missing (or Error) ... Please Check
PLAT055_ALERT_1_C Maximum Crystal Dimension Missing (or Error) ... Please Check
PLAT068_ALERT_1_C Reported F000 Differs from Calcd (or Missing)... Please Check
PLAT082_ALERT_2_C High R1 Value 0.11 Why ?
PLAT084_ALERT_3_C High wR2 Value (i.e. > 0.25) 0.34 Why ?
PLAT220_ALERT_2_C Large Non-Solvent C Ueq(max)/Ueq(min) Range 3.2 Ratio
PLAT230_ALERT_2_C Hirshfeld Test Diff for C26 -- C27 .. 6.3 su
PLAT230_ALERT_2_C Hirshfeld Test Diff for C28 -- C29 .. 5.2 su
PLAT230_ALERT_2_C Hirshfeld Test Diff for C107 -- C108 .. 7.0 su
PLAT241_ALERT_2_C High Ueq as Compared to Neighbors for C31 Check
PLAT241_ALERT_2_C High Ueq as Compared to Neighbors for C129 Check
PLAT242_ALERT_2_C Low Ueq as Compared to Neighbors for C11 Check
PLAT242_ALERT_2_C Low Ueq as Compared to Neighbors for C26 Check
PLAT242_ALERT_2_C Low Ueq as Compared to Neighbors for C28 Check
PLAT242_ALERT_2_C Low Ueq as Compared to Neighbors for C30 Check
PLAT250_ALERT_2_C Large U3/U1 Ratio for Average U(i,j) Tensor 2.1 Note
PLAT340_ALERT_3_C Low Bond Precision on C-C Bonds 0.0057 Ang.

Alert level G

FORMU01_ALERT_2_G There is a discrepancy between the atom counts in the
_chemical_formula_sum and the formula from the _atom_site* data.
Atom count from _chemical_formula_sum:C51.5 H63 C19 N6 O8.5
Atom count from the _atom_site data: C48.5 H60 N6 O8.5
CELLZ01_ALERT_1_G Difference between formula and atom_site contents detected.
CELLZ01_ALERT_1_G ALERT: Large difference may be due to a
symmetry error - see SYMMG tests
From the CIF: _cell_formula_units_Z 8
From the CIF: _chemical_formula_sum C51.50 H63 C19 N6 O8.50
TEST: Compare cell contents of formula and atom_site data
atom Z*formula cif sites diff
C 412.00 388.00 24.00
H 504.00 480.00 24.00
Cl 72.00 0.00 72.00
N 48.00 48.00 0.00
O 68.00 68.00 0.00

PLAT002_ALERT_2_G Number of Distance or Angle Restraints on AtSite 4 Note
PLAT003_ALERT_2_G Number of Uiso or Uij Restrained non-H Atoms ... 1 Why ?
PLAT007_ALERT_5_G Number of Unrefined Donor-H Atoms 10 Why ?
PLAT045_ALERT_1_G Calculated and Reported Z Differ by 0.13 Ratio
PLAT072_ALERT_2_G SHELXL First Parameter in WGHT Unusually Large. 0.20 Why ?
PLAT302_ALERT_4_G Anion/Solvent Disorder Percentage = 100 Note
PLAT793_ALERT_4_G The Model has Chirality at C16 R Verify
PLAT793_ALERT_4_G The Model has Chirality at C109 R Verify
PLAT793_ALERT_4_G The Model has Chirality at C116 R Verify
PLAT860_ALERT_3_G Number of Least-Squares Restraints 8 Note

4 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
4 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
23 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
13 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected
12 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
21 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
5 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
5 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
1 ALERT type 5 Informative message, check

PLATON version of 05/02/2014; check.def file version of 05/02/2014

CheckCIF for the structure (L-8)(D-8)

checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.
THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: trip

Bond precision: C-C = 0.0148 A Wavelength=1.54178

Cell: a=22.5044(10) b=22.5044(10) c=69.756(4)

alpha=90 beta=90 gamma=90

Temperature: 123 K

Calculated Reported

Volume 35328(4) 35328(4)

Space group P 4/n c c P 4/n c c

Hall group -P 4a 2ac -P 4a 2ac

Moiety formula

C108 H140 N16 O20, C128

H140 N16 O20, 4(C H3)

C132 H152 N16 O20, C108

H140 N16 O20

Sum formula C240 H292 N32 O40 C324 H424 N32 O40

Mr 4265.06 5406.93

Dx,g cm⁻³ 0.802 0.000

Z 4 4

Mu (mm⁻¹) 0.447 0.533

F000 9104.0 11648.0

F000' 9131.63

h,k,lmax 25,25,79 25,24,77

Nref 13846 13587

Tmin,Tmax 0.882,0.938 0.761,0.852

Tmin' 0.868

Correction method= GAUSSIAN

Data completeness= 0.981 Theta(max)= 61.757

R(reflections)= 0.1690(3959) wR2(reflections)= 0.5010(13587)

S = 1.240 Npar= Npar = 574

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format

test-name_ALERT_alert-type_alert-level.

Click on the hyperlinks for more details of the test.

Alert level A

CHEMW03_ALERT_2_A ALERT: The ratio of given/expected molecular weight as calculated from the _atom_site* data lies outside the range 0.90 <> 1.10

From the CIF: _cell_formula_units_Z 4

From the CIF: _chemical_formula_weight 5406.93

TEST: Calculate formula weight from _atom_site*
atom mass num sum

C 12.01 240.00 2882.64

H 1.01 292.00 294.34

N 14.01 32.00 448.22

O 16.00 40.00 639.96

Calculated formula weight 4265.16

RFACR01_ALERT_3_A The value of the weighted R factor is > 0.45

Weighted R factor given 0.501

PLAT026_ALERT_3_A Ratio Observed / Unique Reflections too Low 29 %

PLAT043_ALERT_1_A Calculated and Reported Mol. Weight Differ by .. 1141.87 Check

PLAT051_ALERT_1_A Mu(calc) and Mu(CIF) Ratio Differs from 1.0 by . 16.17 %

PLAT084_ALERT_3_A High wR2 Value (i.e. > 0.25) 0.50 Why ?

PLAT234_ALERT_4_A Large Hirshfeld Difference N64 -- C65A .. 0.32 Ang.
PLAT234_ALERT_4_A Large Hirshfeld Difference C1 -- C11 .. 0.45 Ang.
PLAT602_ALERT_2_A VERY LARGE Solvent Accessible VOID(S) in Structure ! Info

Alert level B

RFACG01_ALERT_3_B The value of the R factor is > 0.15
R factor given 0.169
Crystal system given = tetragonal
THETM01_ALERT_3_B The value of sine(theta_max)/wavelength is less than 0.575
Calculated sin(theta_max)/wavelength = 0.5714
PLAT019_ALERT_1_B _diffn_measured_fraction_theta_full/_max < 1.0 0.865 Why ?
PLAT049_ALERT_1_B Calculated Density less than 1.0 gcm⁻³ 0.8019
PLAT082_ALERT_2_B High Rl Value 0.17 Why ?
PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for N60 -- C59 .. 7.1 su
PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for C53 -- C58 .. 7.9 su
PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for C55 -- C56 .. 9.9 su
PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for C56 -- C57 .. 7.9 su
PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for C57 -- C74 .. 9.8 su
PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for C61 -- C62 .. 7.9 su
PLAT230_ALERT_2_B Hirshfeld Test Diff for C80 -- C85 .. 9.8 su
PLAT234_ALERT_4_B Large Hirshfeld Difference C65A -- C66A .. 0.30 Ang.
PLAT241_ALERT_2_B High Ueq as Compared to Neighbors for C1 Check
PLAT241_ALERT_2_B High Ueq as Compared to Neighbors for C24 Check
PLAT242_ALERT_2_B Low Ueq as Compared to Neighbors for N14 Check
PLAT340_ALERT_3_B Low Bond Precision on C-C Bonds 0.0148 Ang.
PLAT414_ALERT_2_B Short Intra D-H..H-X H1 .. H24 .. 1.84 Ang.
PLAT416_ALERT_2_B Short Intra D-H..H-D H51 .. H60 .. 1.62 Ang.

Alert level C

PLAT041_ALERT_1_C Calc. and Reported SumFormula Strings Differ Please Check
PLAT068_ALERT_1_C Reported F000 Differs from Calcd (or Missing)... Please Check
PLAT220_ALERT_2_C Large Non-Solvent C Ueq(max)/Ueq(min) Range 3.2 Ratio
PLAT222_ALERT_3_C Large Non-Solvent H Uiso(max)/Uiso(min) .. 4.1 Ratio
PLAT230_ALERT_2_C Hirshfeld Test Diff for N60 -- C61 .. 5.3 su
PLAT230_ALERT_2_C Hirshfeld Test Diff for C75 -- C76 .. 5.2 su
PLAT230_ALERT_2_C Hirshfeld Test Diff for C79 -- C80 .. 5.3 su
PLAT230_ALERT_2_C Hirshfeld Test Diff for C84 -- C85 .. 6.4 su
PLAT230_ALERT_2_C Hirshfeld Test Diff for N22B -- C20B .. 6.1 su
PLAT230_ALERT_2_C Hirshfeld Test Diff for C3 -- C24_c .. 6.5 su
PLAT230_ALERT_2_C Hirshfeld Test Diff for C24 -- C3_a .. 6.6 su
PLAT234_ALERT_4_C Large Hirshfeld Difference O63 -- C62 .. 0.21 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C Large Hirshfeld Difference O67A -- C66A .. 0.20 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C Large Hirshfeld Difference N64 -- C62 .. 0.17 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C Large Hirshfeld Difference N64 -- C65B .. 0.24 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C Large Hirshfeld Difference N68A -- C66A .. 0.22 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C Large Hirshfeld Difference C53 -- C74_f .. 0.20 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C Large Hirshfeld Difference C57 -- C58 .. 0.17 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C Large Hirshfeld Difference C69A -- C70A .. 0.22 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C Large Hirshfeld Difference C74 -- C75 .. 0.20 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C Large Hirshfeld Difference C74 -- C53_d .. 0.20 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C Large Hirshfeld Difference C76 -- C78 .. 0.25 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C Large Hirshfeld Difference C83 -- C84 .. 0.23 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C Large Hirshfeld Difference O21B -- C20B .. 0.21 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C Large Hirshfeld Difference N10 -- C11 .. 0.22 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C Large Hirshfeld Difference C7 -- C24 .. 0.18 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C Large Hirshfeld Difference C15 -- C16 .. 0.22 Ang.
PLAT241_ALERT_2_C High Ueq as Compared to Neighbors for C56 Check
PLAT241_ALERT_2_C High Ueq as Compared to Neighbors for C85 Check
PLAT241_ALERT_2_C High Ueq as Compared to Neighbors for C12 Check
PLAT241_ALERT_2_C High Ueq as Compared to Neighbors for C15 Check
PLAT241_ALERT_2_C High Ueq as Compared to Neighbors for C36 Check
PLAT242_ALERT_2_C Low Ueq as Compared to Neighbors for N64 Check
PLAT242_ALERT_2_C Low Ueq as Compared to Neighbors for C76 Check
PLAT242_ALERT_2_C Low Ueq as Compared to Neighbors for N10 Check
PLAT242_ALERT_2_C Low Ueq as Compared to Neighbors for N22B Check
PLAT242_ALERT_2_C Low Ueq as Compared to Neighbors for C7 Check
PLAT242_ALERT_2_C Low Ueq as Compared to Neighbors for C11 Check
PLAT242_ALERT_2_C Low Ueq as Compared to Neighbors for C19 Check
PLAT242_ALERT_2_C Low Ueq as Compared to Neighbors for C20B Check
PLAT242_ALERT_2_C Low Ueq as Compared to Neighbors for C37 Check

PLAT250_ALERT_2_C Large U3/U1 Ratio for Average U(i,j) Tensor 3.0 Note
PLAT363_ALERT_2_C Long C(sp3)-C(sp2) Bond C36 - C37 ... 1.68 Ang.
PLAT413_ALERT_2_C Short Inter XH3 .. XHn H24 .. H27C .. 2.10 Ang.
PLAT414_ALERT_2_C Short Intra D-H..H-X H52 .. H74 .. 1.90 Ang.
PLAT790_ALERT_4_C Centre of Gravity not Within Unit Cell: Resd. # 1 Note
C108 H140 N16 O20

Alert level G

FORMU01_ALERT_1_G There is a discrepancy between the atom counts in the
_chemical_formula_sum and _chemical_formula_moiety. This is
usually due to the moiety formula being in the wrong format.
Atom count from _chemical_formula_sum: C324 H424 N32 O40
Atom count from _chemical_formula_moiety:C240 H292 N32 O40
FORMU01_ALERT_2_G There is a discrepancy between the atom counts in the
_chemical_formula_sum and the formula from the _atom_site* data.
Atom count from _chemical_formula_sum:C324 H424 N32 O40
Atom count from the _atom_site data: C240 H292 N32 O40
CELLZ01_ALERT_1_G Difference between formula and atom_site contents detected.
CELLZ01_ALERT_1_G ALERT: Large difference may be due to a
symmetry error - see SYMMG tests
From the CIF: _cell_formula_units_Z 4
From the CIF: _chemical_formula_sum C324 H424 N32 O40
TEST: Compare cell contents of formula and atom_site data
atom Z*formula cif sites diff
C 1296.00 960.00 336.00
H 1696.00 1168.00 528.00
N 128.00 128.00 0.00
O 160.00 160.00 0.00
PLAT002_ALERT_2_G Number of Distance or Angle Restraints on AtSite 38 Note
PLAT003_ALERT_2_G Number of Uiso or Uij Restrained non-H Atoms ... 2 Why ?
PLAT005_ALERT_5_G No iucr_refine_instructions_details in the CIF Please Do !
PLAT007_ALERT_5_G Number of Unrefined Donor-H Atoms 14 Why ?
PLAT042_ALERT_1_G Calc. and Reported MoietyFormula Strings Differ Please Check
PLAT072_ALERT_2_G SHELXL First Parameter in WGHT Unusually Large. 0.20 Why ?
PLAT230_ALERT_2_G Hirshfeld Test Diff for N72A -- C73A .. 8.0 su
PLAT230_ALERT_2_G Hirshfeld Test Diff for C69A -- C86A .. 6.3 su
PLAT301_ALERT_3_G Main Residue Disorder Percentage = 13 Note
PLAT309_ALERT_2_G Single Bonded Oxygen (C-O > 1.3 Ang) O3 Check
PLAT309_ALERT_2_G Single Bonded Oxygen (C-O > 1.3 Ang) O13 Check
PLAT343_ALERT_2_G Check sp? Angle Range in Main Residue for .. C26
PLAT344_ALERT_2_G Check sp? Angle Range in Solvent/Ion for ... C27
PLAT773_ALERT_2_G Check long C-C Bond in CIF: C26 -- C27 . 1.79 Ang.
PLAT790_ALERT_4_G Centre of Gravity not Within Unit Cell: Resd. # 2 Note
C128 H140 N16 O20
PLAT790_ALERT_4_G Centre of Gravity not Within Unit Cell: Resd. # 3 Note
C H3
PLAT793_ALERT_4_G The Model has Chirality at C11 S Verify
PLAT793_ALERT_4_G The Model has Chirality at C19 S Verify
PLAT793_ALERT_4_G The Model has Chirality at C24 S Verify
PLAT793_ALERT_4_G The Model has Chirality at C61 R Verify
PLAT793_ALERT_4_G The Model has Chirality at C69A R Verify
PLAT793_ALERT_4_G The Model has Chirality at C74 R Verify
PLAT793_ALERT_4_G The Model has Chirality at C69B R Verify
PLAT860_ALERT_3_G Number of Least-Squares Restraints 189 Note
PLAT952_ALERT_5_G Reported and Calculated Lmax Values Differ by .. 2 Check
9 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
19 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
46 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
29 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected
10 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
52 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
9 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
29 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
3 ALERT type 5 Informative message, check

PLATON version of 05/02/2014; check.def file version of 05/02/2014

References

- [1] L. Samulis, N. C. O. Tomkinson, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4263-4267.
- [2] Z. Liu, J. Hu, J. Sun, G. He, Y. Li, G. Zhang, *J. Polym. Sci. A Polym.* **2010**, *48*, 3573–3586.
- [3] R. Subirós-Funosas, R. Prohens, R. Barbas, A. El-Faham, F. Albericio, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9394 – 9403.
- [4] M. Grajda, M. Wierzbicki, P. Cmoch, A. Szumna, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11597–11601.
- [5] H. J. Rowley, S. C. Yau, B. M. Kariuki, A. R. Kennedy, N. C. O. Tomkinson, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2198-2205.
- [6] A. Imramovský, R. Jordab, K. Pauka, E. Řezníčková, J. Dušek, J. Hanusek, V. Kryštof, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *68*, 253-259.
- [7] J. Escorihuela, B. Altava, M. I. Burguete, S. V. Luis, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 551-558.
- [8] A. L. Spek, *Acta Cryst.* **2009**, *D65*, 148-155.
- [9] O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339-341.



Cite this: *Chem. Commun.*, 2015,
51, 13799

Received 10th July 2015,
Accepted 22nd July 2015

DOI: 10.1039/c5cc05728k

www.rsc.org/chemcomm

Switching of inherent chirality driven by self-assembly†

Hanna Jędrzejewska,^{‡a} Marcin Kwit^b and Agnieszka Szumna^{*a}

ELECTRONIC SUPPLEMENTARY INFORMATION

Switching of inherent chirality driven by self-assembly

Hanna Jędrzejewska,^a Marcin Kwit^b and Agnieszka Szumna^{a*}

^a*Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland.*

^b*Adam Mickiewicz University, Dept. Chem., Umultowska 89B 6, 61-614 Poznań, Poland.*

Table of contents

General information.....	3
Synthesis and analytical data for compounds.....	3
1b.....	3
(S)-2c.....	4
(S)-2d	5
(S)-2e	5
NMR titration	6
ECD titration	8
Ab initio calculations	9
Crystallographic data.....	15
References.....	17

General information

All solvents and chemicals used were purchased from Sigma Aldrich, TCI Europe N. V., Roth, Chem Impex Inc. and Euriso-top, were of reagent grade and were used without further purification. High resolution ESI mass spectra were recorded on a SYNAPT spectrometer. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded at 298 K on Bruker 400 MHz instrument with residual solvent signal as internal standard. J values are given in Hz. ECD spectra were recorded on Jasco J-715 spectropolarimeter.

Synthesis and analytical data for compounds

1b

Isopropyl resorcin[4]arene was synthesized according to standard literature procedure (0.1 mol of resorcinol was used).¹ (9.85 g, 30 %).

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 8.99 (8 H, s, OH), 7.45 (4 H, s, C(6)H), 6.15 (4 H, s, C(6)H), 3.72 (4 H, d, J 11.3, C(6)CH), 3.11-3.02 (4 H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.85 (24 H, d, J 6.3, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) 151.4, 125.7, 123.4, 102.5, 41.7, 29.1, 21.6.

HRMS (ESI): m/z calc for $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{O}_8\text{Na}$ 679.3247, found 679.3232 ($|\Delta|$ =2.2 ppm).

Isopropyl tetraformylresorcin[4]arene was synthesized according to literature procedure (0.8 mmol of resorcin[4]arene was used).² (215 mg, 35 %). Acetone used to precipitation resides in the cavity and its complete removal is impossible.

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 13.13 (4 H, br s, f), 10.30 (4 H, s, e), 8.34 (4 H, br s, g), 7.39 (4 H, br s, d), 3.94 (4 H, d, J 11.4, c), 2.79-2.70 (4 H, m, b), 1 (12 H, d, J 6.3, a), 0.98 (12 H, J 6.1, a').

δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) 195.6, 156.5, 156.3, 132.4, 123.1, 123.0, 110.8, 40.3, 29.9, 21.34, 21.33.

HRMS (ESI): m/z calc for $\text{C}_{44}\text{H}_{47}\text{O}_{12}$ 767.3068, found 767.3054 ($|\Delta|$ =1.8 ppm).

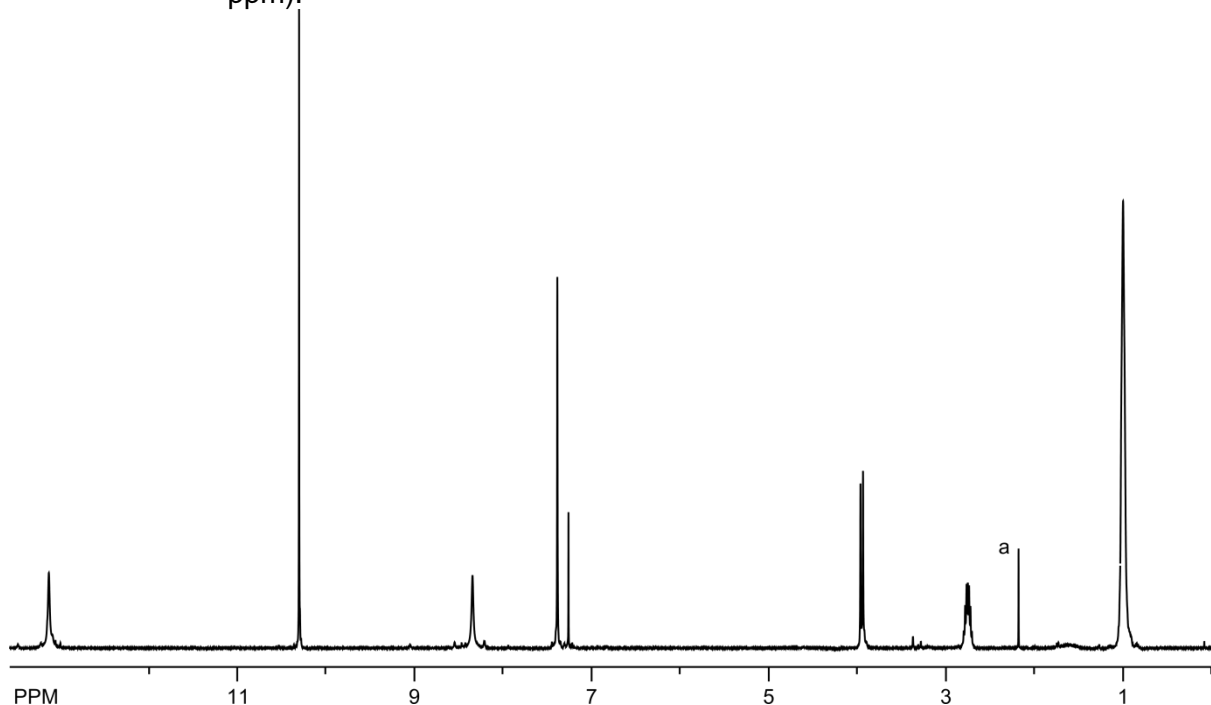
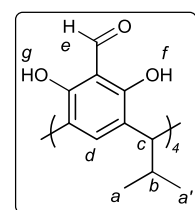


Figure S1. ^1H NMR spectrum of **1b** (400 MHz, CDCl_3 , a - acetone).

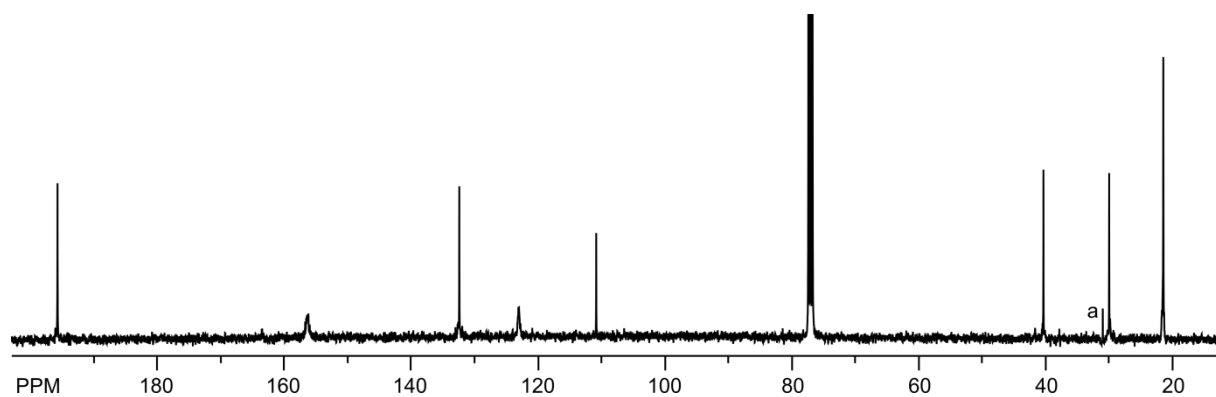
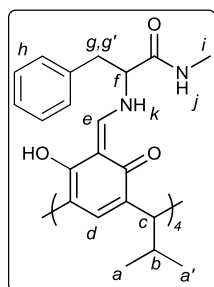


Figure S2. ^{13}C NMR spectrum of **1b** (100 MHz, CDCl_3 , a - acetone).

(S)-2c

Was synthesized according to literature procedure (0.1 mmol of **1b** was used).³ (132.5 mg, 94 %).



δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 14.85 (4 H, br s, *k*), 9.48 (4 H, br s, OH), 8.72 (4 H, s, *e*), 7.19-7.05 (24 H, m, *d*), 5.81 (4 H, br q, *j*), 4.21 (4 H, d, J_1 4.4, J_2 6.4, *f*), 3.98 (4 H, d, J 11.5, *c*), 3.30 (4 H, dd, J_1 6.4, J_2 13.6, *g*), 3.16 (4 H, dd, J_1 4.4, J_2 13.6, *g'*), 2.79 (12 H, d, J 4.6, *l*), 2.80-2.70 (4 H, m, *b*), 1.00 (12 H, d, J 6.2, *a*), 0.96 (12 H, d, J 6.2, *a'*).

δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) 170.4, 164.4, 161.0, 154.3, 136.0, 130.2, 129.5, 128.6, 127.0, 125.0, 121.0, 108.0, 72.5, 41.2, 40.5, 29.5, 26.3, 21.57, 21.55.

HRMS (ESI): m/z calc for $\text{C}_{84}\text{H}_{97}\text{N}_8\text{O}_{12}$ 1409.7226, found 1409.7208

($|\Delta|$ =1.3 ppm).

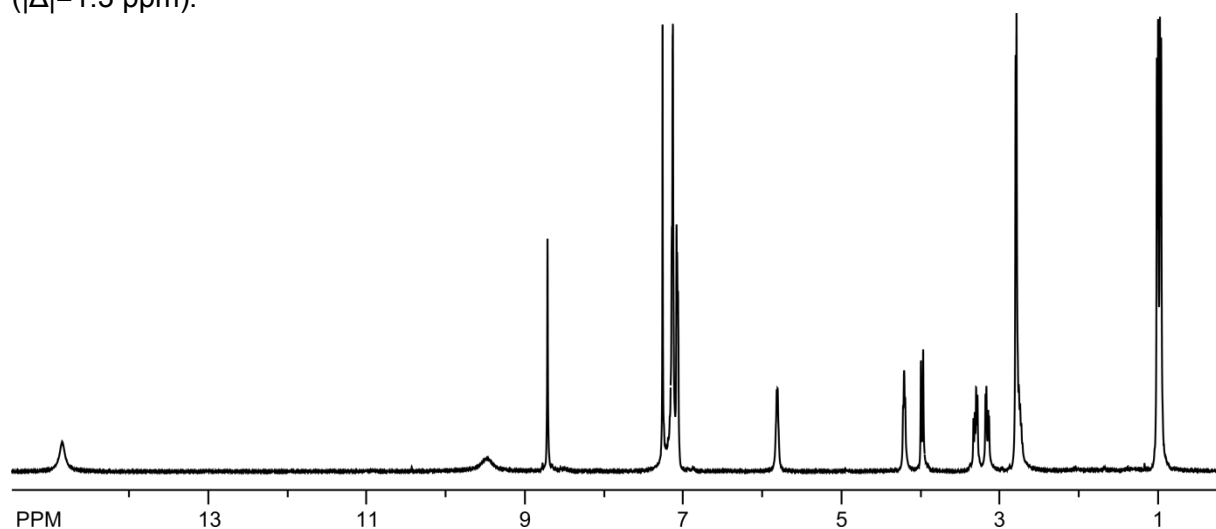


Figure S3. ^1H NMR spectrum of (S)-**2c** (400 MHz, CDCl_3).

NMR titration

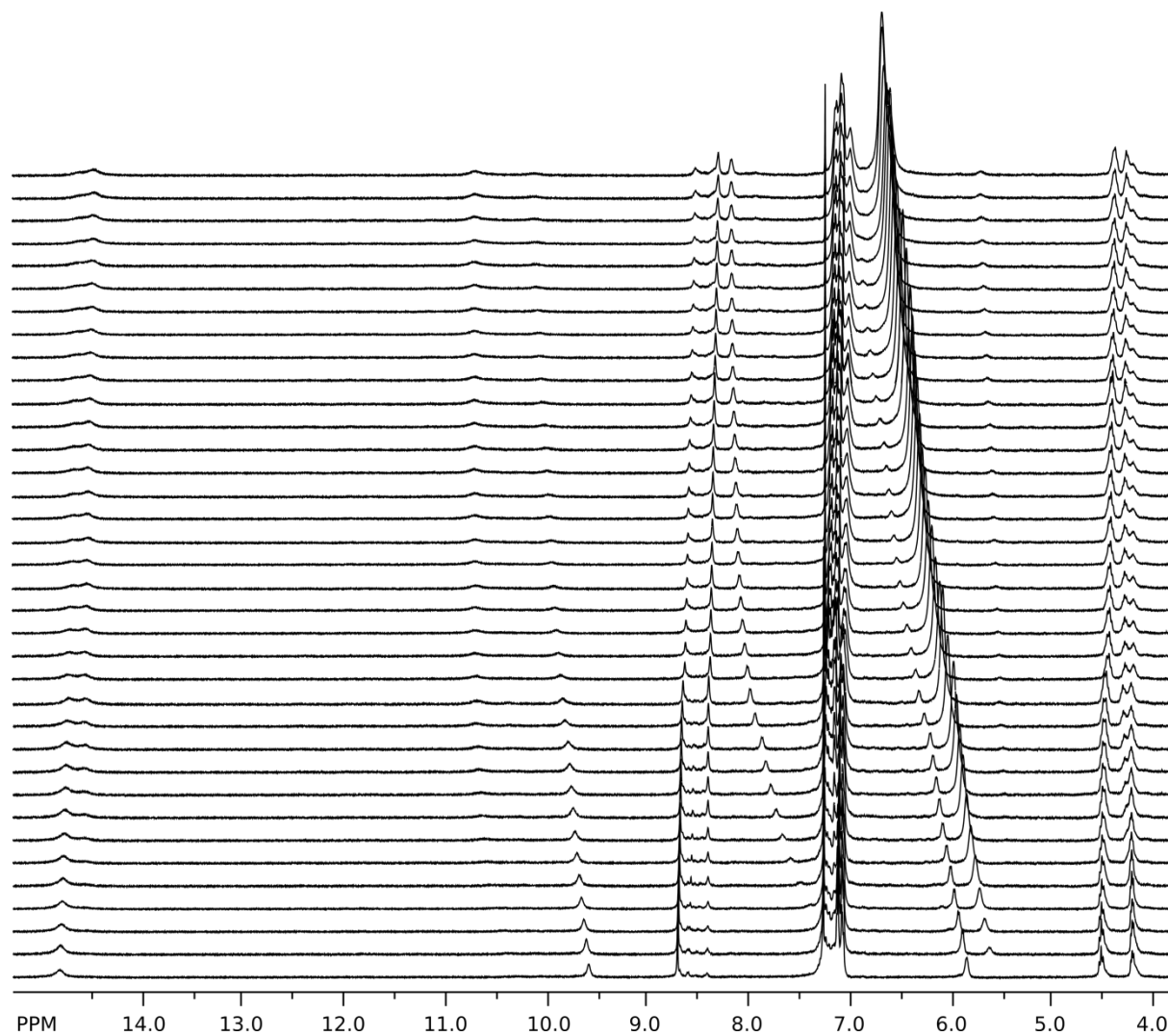


Figure S5. ^1H NMR spectra of (S)-2a titrated with 3 (400 MHz, CDCl_3 , 298 K).

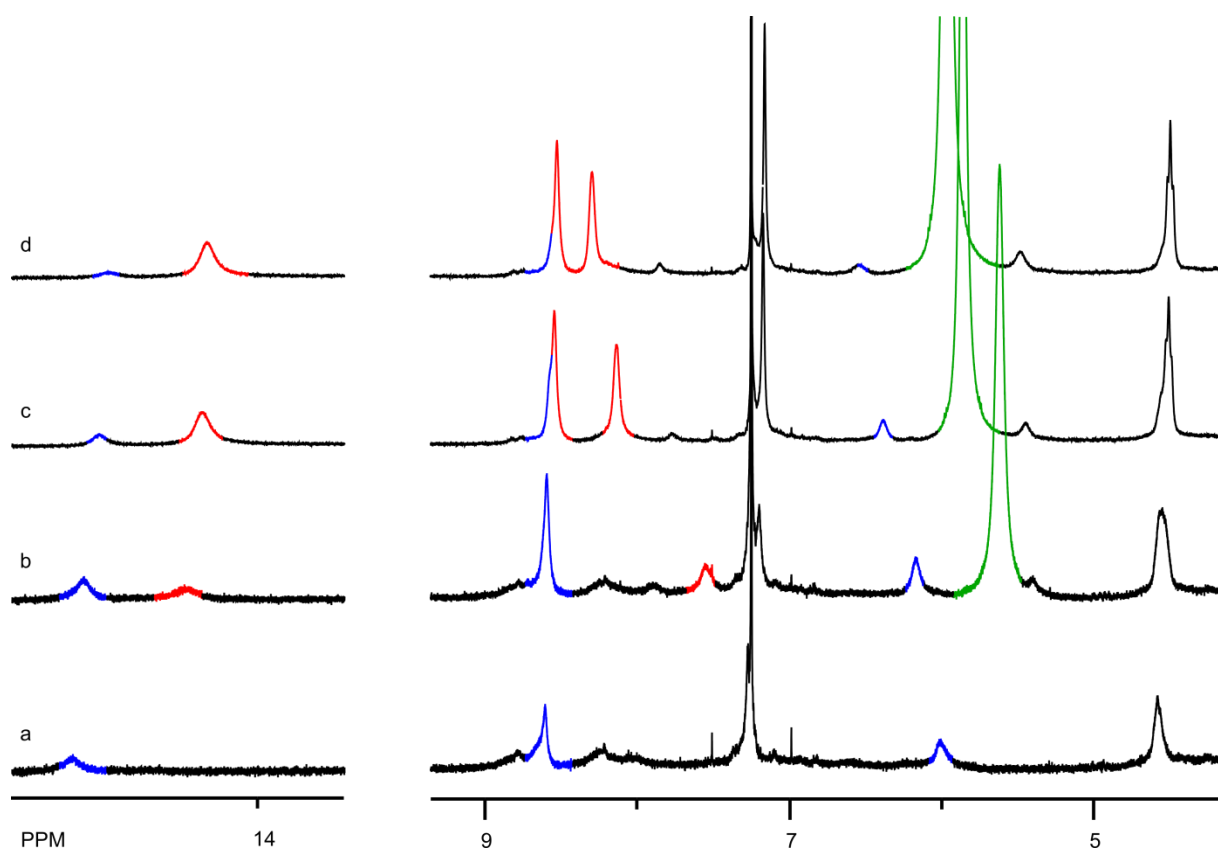


Figure S6. Partial ^1H NMR spectra of (*S*)-**2b** titrated with **3**; a) (*S*)-**2b** (13 mM); b) (*S*)-**2b** + **3** (6 equiv.); c) (*S*)-**2b** + **3** (15 equiv.); d) (*S*)-**2b** + **3** (23 equiv.). (*S*)-**2b** is poorly soluble in chloroform and only qualitative NMR titration was possible. The spectra show gradual transformation of (*M,S*)-**2b** (blue) into (*P,S*)-**2b** (red) upon addition of **3** (green) (400 MHz, CDCl_3 , 298 K).

ECD titration

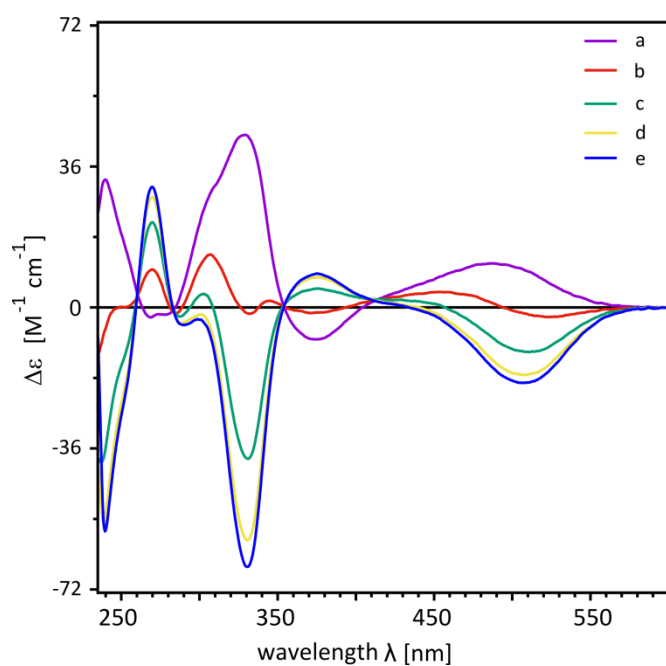


Figure S7. ECD titration of (S)-**2b** with **3** in CHCl₃ at 298 K (a – (S)-**2b** (0.1 mM), b – (S)-**2b** + **3** (75 mM), c – (S)-**2b** + **3** (143 mM), d – (S)-**2b** + **3** (262 mM), e – (S)-**2b** + **3** (408 mM)).

Ab initio calculations

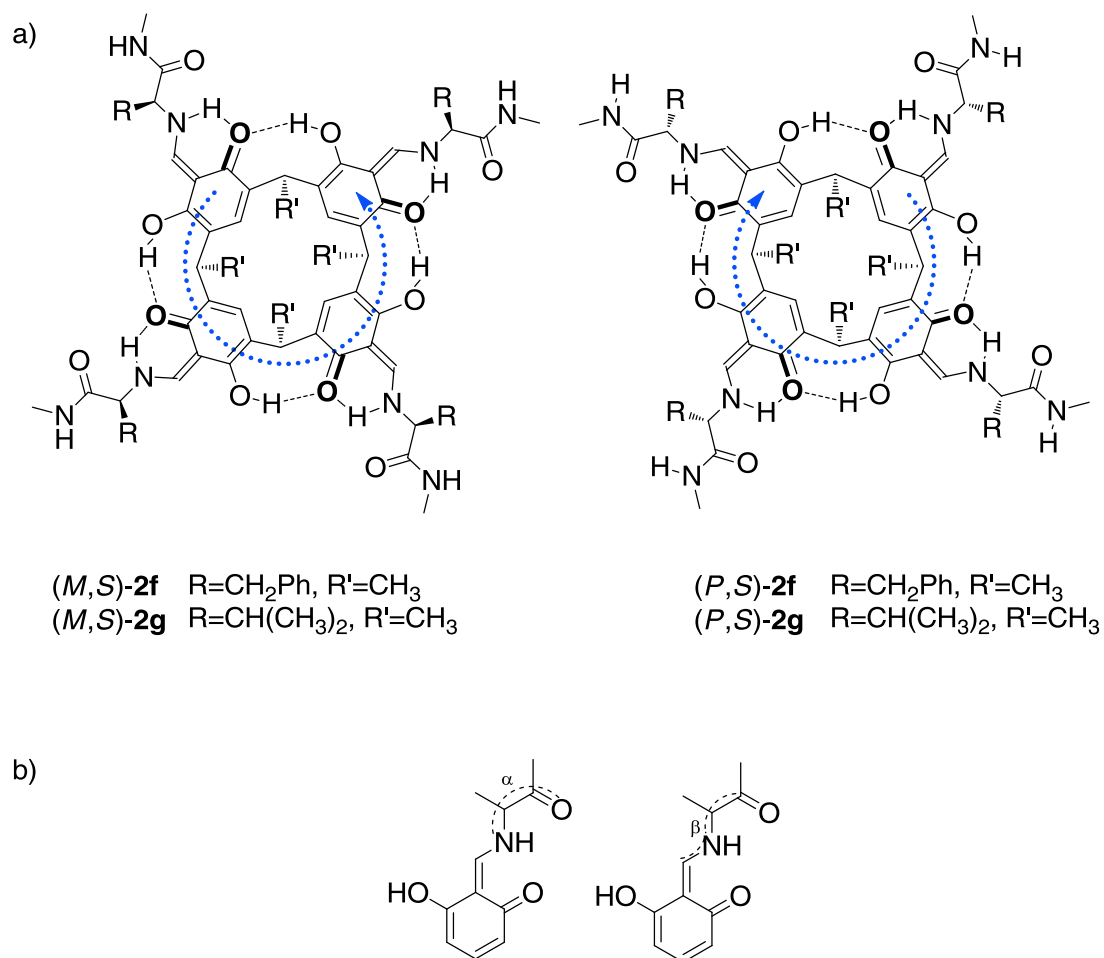


Figure S8. a) chemical structures of model compounds that were used for theoretical calculations; b) torsion angles that were varied during conformational search.

To simplify theoretical calculations some fragments of the original structures were modified and model compounds **2f** and **2g** were used for theoretical calculations (**Figure S8a**). Aliphatic chains at lower rim (R') were shortened since their lengths have negligible influence on UV-VIS and ECD spectra (Fig. 2a, compare compounds (S) -**2a** and (S) -**2c**). (S) -**2g** has lower flexibility of the side chains than the other amino acids and lacks additional chromophores. The geometry of the initial structures was taken from the crystal structures of $((S)$ -**2a**)/ $((R)$ -**2a**) and (S) -**2c** and optionally symmetrized to C_4 symmetric structure. Conformational search was performed by 60° rotation about two bonds (**Figure S8b**) and assuming C_4 symmetry (simplification based on the observed symmetry in NMR spectra). Using this approach 36 starting structures were generated, which converged into a set of eight conformations for each of the diastereoisomers (Tables below)

All calculations were performed within the density functional theory (DFT) approach using Gaussian 09 program suite.⁴ Geometry was optimized with the B3LYP functional, employing the 6-31G(d,p) basis set. Solvent effects were considered within the SCRF theory using the polarized continuum model (PCM) approach to model the interaction with the solvent. Excited electronic states were determined at the B3LYP/6-31G(d) level by means of the time-dependent DFT (TD DFT) approach (100 excited states in each case). The ECD spectra

were simulated by overlapping Gaussian functions for each transition where the width of the band at 1/e height is fixed at 0.16 eV and the resulting intensities of the combined spectra were scaled to the experimental values (using the lowest energy bands in UV-VIS spectra as references). Presentation of molecular orbitals was performed by using the GaussView program.

Table S1. Conformational analysis for (*M,S*)-**2g**.

input		output			
α	β	α	β	Conf. No. (population percentage)	ΔG [kcal/mol]
-45.85	-143.54	-40.9	-144.2	1 (72 %)	0
-105.85	-143.54	169.5	-109.4	2 (28 %)	0.56133728
-166.85	-143.54	169.5	-109.4	2	
134.15	-143.54	169.5	-109.4	2	
74.15	-143.54	169.5	-109.4	2	
14.15	-143.54	-40.9	-144.2	1	
-45.85	-83.54	-40.9	-144.2	1	
-105.85	-83.54	-40.9	-144.2	1	
-166.85	-83.54	169.5	-109.4	2	
134.15	-83.54	169.5	-109.4	2	
74.15	-83.54	-40.9	-144.2	1	
14.15	-83.54	-40.9	-144.2	1	
-45.85	-23.54	-41.5	-30.6	3 (< 0.01 %)	10.36314981
-105.85	-23.54	-41.5	-30.6	3	
-166.85	-23.54	169.5	-109.4	2	
134.15	-23.54	169.5	-109.4	2	
74.15	-23.54	169.5	-109.4	2	
14.15	-23.54	-41.5	-30.6	3	
-45.85	36.46	-57.5	41.0	4 (< 0.01 %)	8.93821671
-105.85	36.46	-57.5	41.0	4	
-166.85	36.46	-144.3	48.6	5 (< 0.01 %)	14.96899417
134.15	36.46	105.6	57.5	6 (< 0.01 %)	25.47607661
74.15	36.46	105.6	57.5	6	
14.15	36.46	-57.5	41.0	4	
-45.85	96.46	105.6	57.5	6	
-105.85	96.46	105.6	57.5	6	
-166.85	96.46	160.4	131.6	7 (< 0.01 %)	9.18290219
134.15	96.46	160.4	131.6	7	
74.15	96.46	160.4	131.6	7	
14.15	96.46	105.6	57.5	6	
-45.85	156.46	-40.9	-144.2	1	
-105.85	156.46	169.5	-109.4	2	
-166.85	156.46	169.5	-109.4	2	
134.15	156.46	158.7	150.0	8 (< 0.01 %)	9.55712705
74.15	156.46	-40.9	-144.2	1	
14.15	156.46	-40.9	-144.2	1	

Table S2. Conformational analysis for (*P,S*)-**2g**.

input		output			
α	β	α	β	Conf. No. (population percentage)	ΔG [kcal/mol]
-44.82	-135.87	-40.8	-139.5	1 (60.9 %)	0
-104.82	-135.87	-40.8	-139.5	1	
-164.82	-135.87	167.2	-103.9	2 (39.1 %)	0.26196
135.18	-135.87	167.2	-103.9	2	
75.18	-135.87	167.2	-103.9	2	
15.18	-135.87	-40.8	-139.5	1	
-44.82	-75.87	-40.8	-139.5	1	
-104.82	-75.87	-71.4	-88.9	3 (< 0.01 %)	4.53387804
-164.82	-75.87	167.2	-103.9	2	
135.18	-75.87	167.2	-103.9	2	
75.18	-75.87	167.2	-103.9	2	
15.18	-75.87	-40.8	-139.5	1	
-44.82	-15.87	-49.1	-7.0	4 (< 0.01 %)	3.88618118
-104.82	-15.87	-59.9	37.4	5 (< 0.01 %)	7.12466549
-164.82	-15.87	167.2	-103.9	2	
135.18	-15.87	167.2	-103.9	2	
75.18	-15.87	167.2	-103.9	2	
15.18	-15.87	-49.1	-7.0	4	
-44.82	44.13	-59.9	37.4	5	
-104.82	44.13	-147.0	49.7	6 (< 0.01 %)	10.47829592
-164.82	44.13	-147.0	49.7	6	
135.18	44.13	157.8	137.8	7 (< 0.01 %)	10.52147571
75.18	44.13	157.8	137.8	7	
15.18	44.13	-59.9	37.4	5	
-44.82	104.13	-59.9	37.4	5	
-104.82	104.13	167.2	-103.9	2	
-164.82	104.13	157.8	137.8	7	
135.18	104.13	157.8	137.8	7	
75.18	104.13	157.8	137.8	7	
15.18	104.13	-40.8	-139.5	1	
-44.82	164.13	-40.8	-139.5	1	
-104.82	164.13	167.2	-103.9	2	
-164.82	164.13	167.2	-103.9	2	
135.18	164.13	157.8	137.8	7	
75.18	164.13	-40.8	-139.5	1	
15.18	164.13	-40.8	-139.5	1	

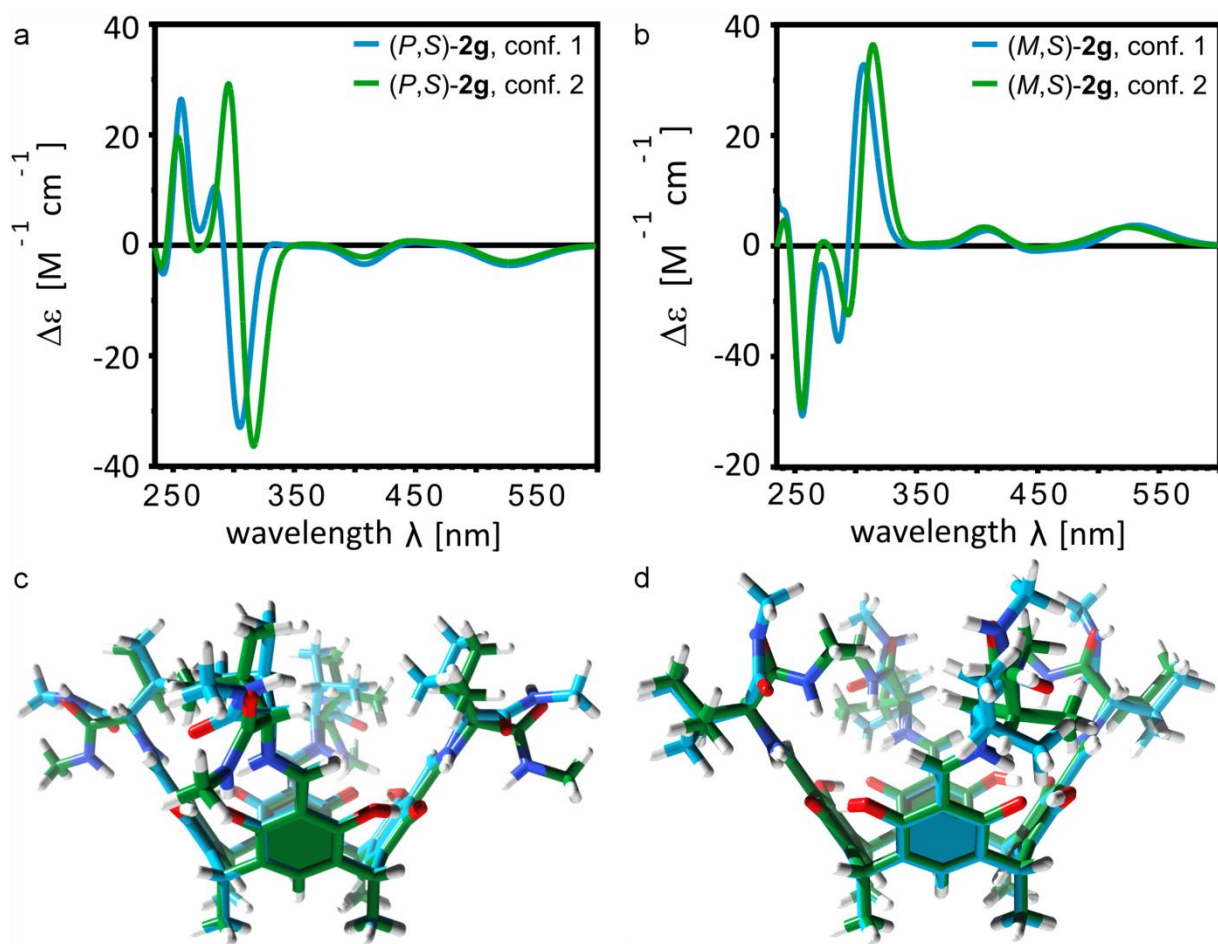


Figure S9. TD DFT calculated ECD spectra of different conformers of (S)-2g (a,b); comparison of conformers of (P,S)-2g (c) and (M,S)-2g (d).

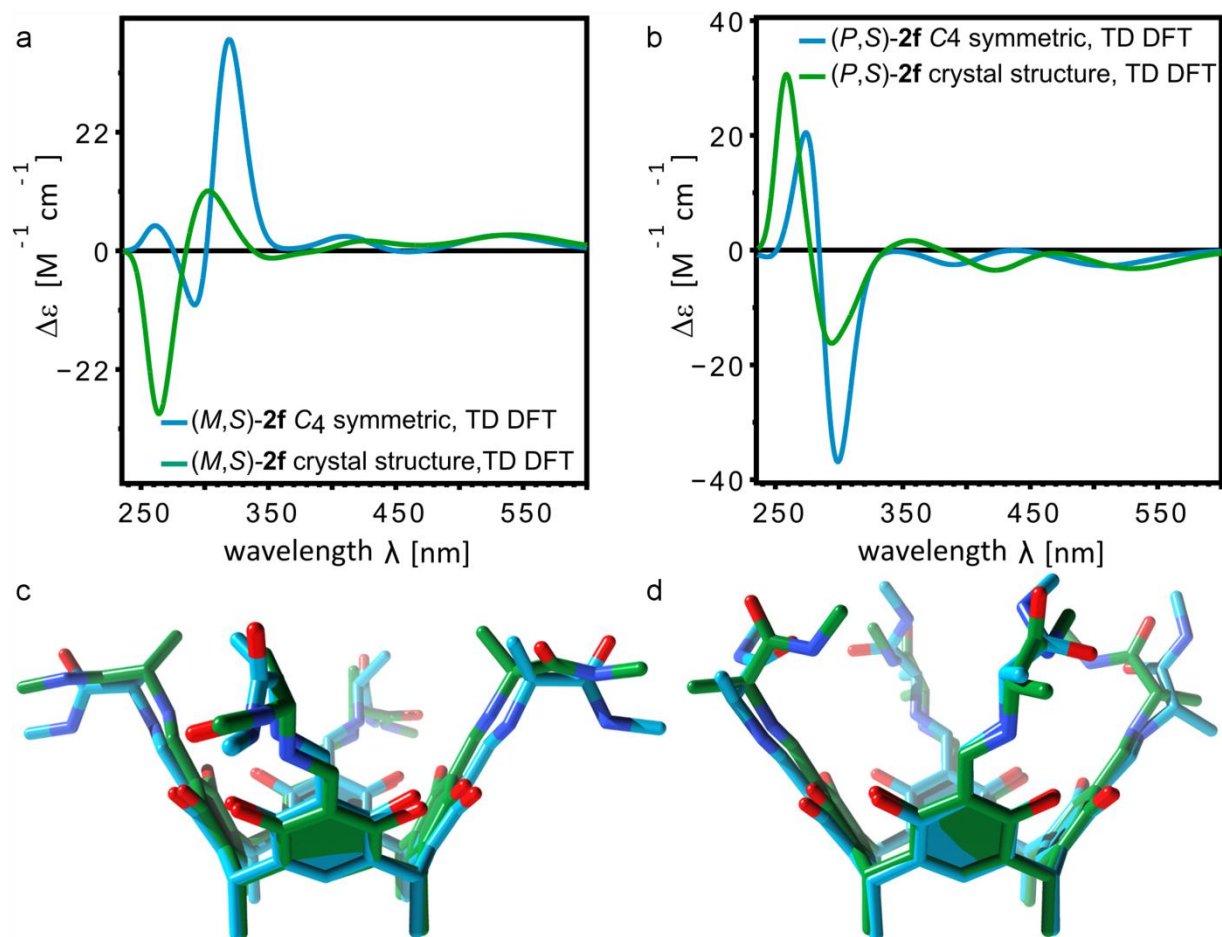


Figure S10. Influence of symmetry on ECD spectra. Comparison of C_4 symmetric and C_1 symmetric conformers of: (a, b) (M,S) -**2f** (RMSD = 1.099 Å) and (c, d) (P,S) -**2f** (RMSD = 1.245 Å).

Crystallographic data

CCDC 1405961 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Table S3. Crystal data for (S)-**2c**.

Crystal data	
Moiety formula	((S)- 2c)·(ethyl acetate) _{2.5}
Empirical formula	(C ₈₄ H ₉₆ N ₈ O ₁₂)·(C ₄ H ₈ O ₂) _{2.5}
Formula weight	1629.95
Temperature (K)	99.97(15)
Wavelength (Å)	1.54178
Crystal system	monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁
Unit cell dimensions <i>a</i> / <i>b</i> / <i>c</i> (Å)	18.7521(4) 23.0271(4) 25.3314(4)
Unit cell angles α / β / γ (°)	90 89.8645(19) 90
Unit cell volume (Å ³)	10938.2(4)
<i>Z</i>	4
Calculated density (g/cm ³)	0.990
Absorption coefficient (mm ⁻¹)	0.551
<i>F</i> (000)	3488
θ range for data collection (°)	70.26 – 3.50
Index ranges	-22 < <i>h</i> < 22 -28 < <i>k</i> < 26 -30 < <i>l</i> < 30
Reflections collected	145750
Independent reflections	37151 (<i>R</i> _{int} = 0.1170)
Completeness to θ_{\max}	0.994
Refinement statistics	
Final <i>R</i> indices [$>2\sigma(I)$]	0.0677
<i>R</i> indices [all data]	0.0991
Goodness-of-fit	0.907
Extinction coefficient	-
Largest diff. peak and hole (e Å ⁻³)	0.304 / -0.291

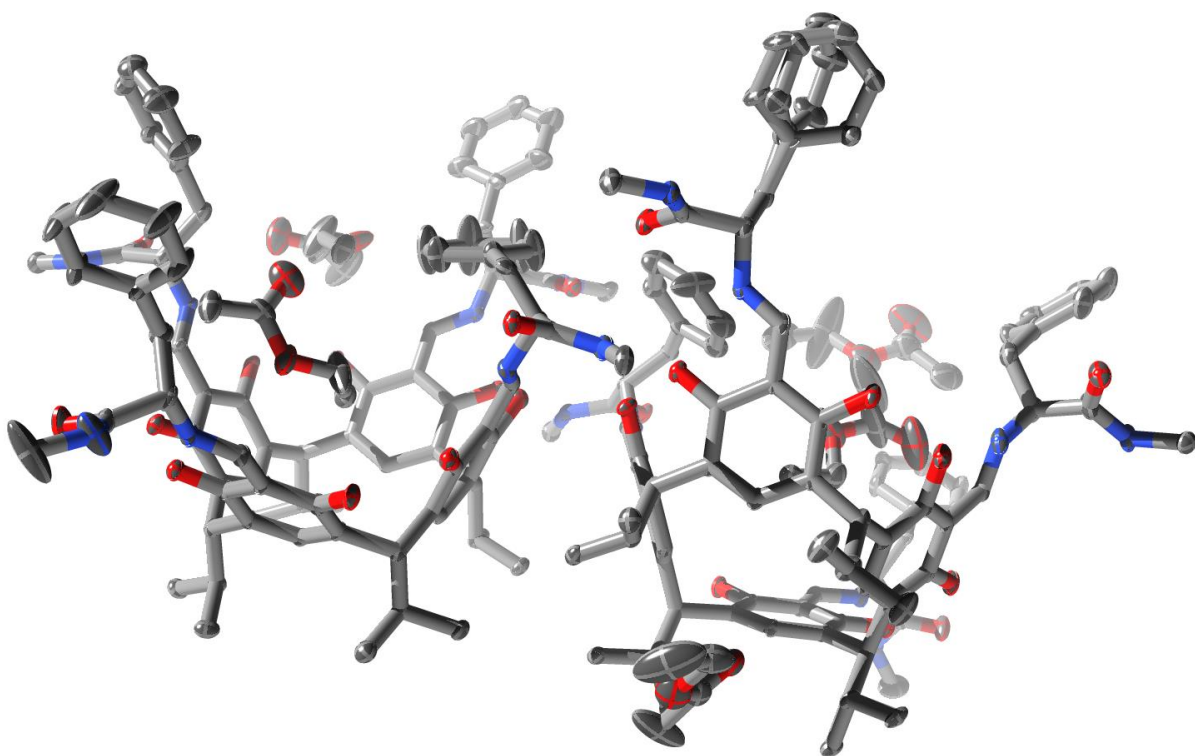



Figure S11. ORTEP representation of crystallographically independent part of (S)-2c. Thermal ellipsoids are depicted at 50% probability. Hydrogen atoms removed for clarity.

References



-
- ¹ X. Liu and R. Warmuth, *Nat. Protoc.*, 2007, **2**, 1288.
- ² M. Grajda, M. Wierzbicki, P. Cmoch and A. Szumna, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 11597.
- ³ H. Jędrzejewska, M. Wierzbicki, P. Cmoch, K. Rissanen and A. Szumna, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 13760.
- ⁴ Gaussian 09, Revision B.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.



Cite this: DOI: 10.1039/c8sc05455j

 All publication charges for this article have been paid for by the Royal Society of Chemistry

Peptide-based capsules with chirality-controlled functionalized interiors – rational design and amplification from dynamic combinatorial libraries†

Hanna Jędrzejewska  and Agnieszka Szumna *

Electronic Supplementary Information

Peptide-based capsules with chirality-controlled functionalized interiors –
rational design and amplification from dynamic combinatorial libraries

Hanna Jędrzejewska and Agnieszka Szumna

Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland.

Table of content

General information	3
Synthetic procedures for peptides	3
Synthesis of AzaGly-PheNHMe 4a and AzaGly-PheNH ₂ 4b	3
Synthesis of Cbz-AzaGly-PheOH 5'	3
General coupling procedure.....	4
General CBz removal procedure	4
Synthesis of AzaGly-(<i>R</i>)-1-phenylethylamine 9	4
Synthesis of capsules and cavitands.....	5
Synthesis of capsules (10b) ₂ , (11b) ₂ , (11c) ₂ , (11a)(11b), (12a) ₂ , 12c	5
Synthesis of cavitands 10a , 11a , 12b , 12d	5
Synthesis of cavitand 13	5
Analytical data for compounds	6
Analytical data for cavitands and capsules	9
10a	9
(10b) ₂	11
11a	14
(11b) ₂	16
(11c) ₂	20
(D,L- 11b)(L,L- 11a).....	24
(12a) ₂	27
12b	31
12c	32
12d	34
13	35
Crystallographic data.....	36
Details of crystal structure analyses and explanation of CHECKCIF alerts.....	38
Explanation of level A alerts for the crystal structure of (L- 10a) ₂	38
Explanation of level A alerts for the crystal structure of (L,D- 11b) ₂	38
Ab initio calculations	40

General information

All solvents and chemicals used were purchased from Sigma Aldrich, TCI Europe N. V., Roth, Chem Impex Inc. and Euriso-top, were of reagent grade and were used without further purification. High resolution ESI mass spectra were recorded on a SYNAPT spectrometer. ECD spectra were recorded on Jasco J-715 spectropolarimeter. Specific rotations were measured on Jasco P-2000 polarimeter. $[\alpha]_D^{22}$ are given in $\text{deg cm}^3 \text{g}^{-1} \text{dm}^{-1}$.

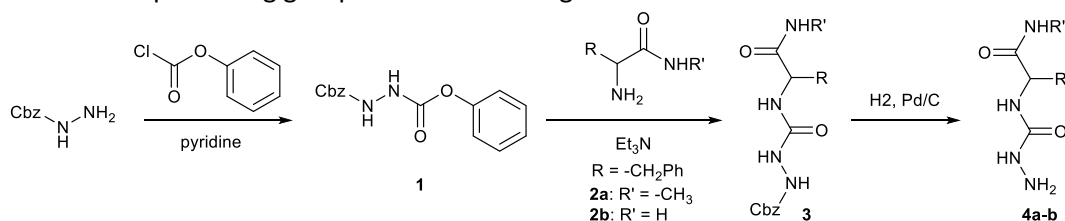
^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded at 298 K on Bruker 400 MHz, Varian 500 MHz and Varian 600 MHz instruments with residual solvent signal as internal standard. All 2D NMR spectra were recorded at 298 K on Varian 600 MHz with residual solvent signal as internal standard. J values are given in Hz. NMR DOSY experiments were performed on a Varian VNMRS-600 spectrometer equipped with a 5-mm PFG AutoXID ($^1\text{H}/^{15}\text{N}$ - ^{31}P) probe at temperature 298 K. The samples for measurements were prepared by dissolution of *ca.* 10-20 mg of each substance in 0.6 ml of appropriate solvent (CDCl_3 or DMSO-D_6). The gradient strength was calibrated using 1% H_2O in 99% D_2O sample and corrected for gradient non-uniformity using procedure implemented in Varian software.¹

DOSY experiments were run with the ONESHOT or DPFGDSTE (with convection compensation) pulse sequences for measurements in DMSO-D_6 and CDCl_3 solutions, respectively. The gradient strengths were incremented as a square dependence in the range from 6 to 55 G/cm. 64 transients were recorded for each increment with 2.5 s acquisition time and 1 s relaxation delay (overall experiment time of 60 min). Duration of magnetic field gradients (δ) was 2 ms, whereas diffusion delay (Δ) was chosen as 80-100 ms in CDCl_3 and 220-250 ms in DMSO-D_6 , respectively. Other parameters include the following: a sweep width of 12 000 Hz, 32K data points. The data were processed using Varian DOSY software.²

Synthetic procedures for peptides

Synthesis of AzaGly-PheNHMe **4a** and AzaGly-PheNH₂ **4b**³

N^{ϵ} -Cbz-hydrazide (2.493 g, 15 mmol) and pyridine (2.73 mL, 2.2 equiv) were dissolved, with stirring, in DCM (10 mL) and phenyl chloroformate (2.45 g, 1.1 equiv) in DCM (10 mL) was added dropwise over 30 min at 0 °C. The mixture was stirred overnight at room temperature, and DCM was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc (350 mL) and washed with 10% aqueous citric acid (50 mL), water (100 mL), 10% aqueous K_2CO_3 (50 mL), and water (50 mL). The organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to give phenyl *N*-(Benzyloxycarbonylamino)carbamate **1** (1.432 g, 5 mmol) and Phe-NHMe **2a** (980 mg, 1.1 equiv) (or Phe-NH₂ **2b**, 903 mg) were dissolved in chloroform (20 mL) and triethylamine (4.2 mL, 6 equiv) was added. The mixture was stirred for 7 days at rt. White precipitate was collected by filtration, washed with chloroform, 5 % citric acid, water, saturated NaHCO_3 and water. The product **3** was dried and *N*-protecting group was removed to give **4a-b**.



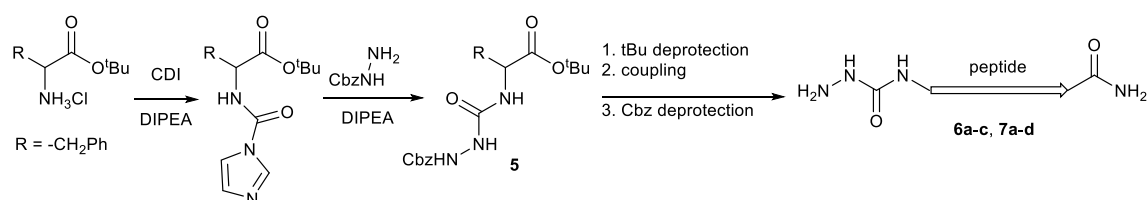
Synthesis of Cbz-AzaGly-PheOH **5**⁴

To a suspension of phenylalanine *tert*-butyl ester hydrochloride (10.0 mmol, 1.0 equiv) in DCM (20 mL) at 20 °C were added DIPEA (diisopropylethylamine, 2.5 equiv) and CDI (carbonyldiimidazole, 1.1 equiv). The reaction mixture was stirred for 2 hours at rt, and the organic layer was washed with water, NaHCO_3 and brine solution. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure to give oily mono substituted imidazole derivative. This compound (1.0 equiv) was

dissolved in dry DCM (20 mL) and reacted with N^α -Cbz-hydrazide (1.0 equiv) in the presence of DIPEA (1.0 equiv) at 20 °C overnight. The reaction mixture was poured into a separatory funnel, washed with water, 1 M HCl, brine solution, dried over $MgSO_4$, and evaporated under reduced pressure to give Cbz-AzaGly-Phe- O^t Bu **5**. **5** was dissolved in trifluoroacetic acid (20 mL) and stirred for 3 hours at rt. After completion of the reaction TFA was evaporated and 30 mL of ethyl acetate was added. White precipitate of **5'** was collected by filtration and dried.

General coupling procedure

Peptides were synthesized according to the standard protocols for the solution synthesis.⁵ To *N*-protected amino acid or peptide in THF (or DMF for tripeptides) was added Oxyma (1.1 equiv). The mixture was vigorously stirred and cooled to 0°C. Then, amide of amino acid or peptide (1 equiv), triethylamine (1.1 equiv) and EDCI (1.1 equiv) was added to the solution. After 1 hour, the ice bath was removed and the reaction stirred at room temperature overnight. Solvents were evaporated under reduced pressure and the residues were suspended in water. The precipitate was collected by filtration, washed with water, saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, 5% citric acid and again water. The product was dried and *N*-protecting group was removed.

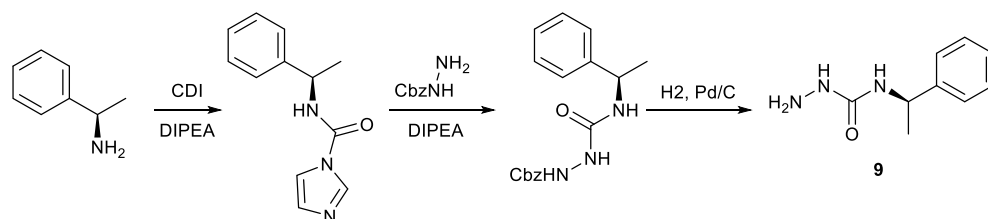


General Cbz removal procedure

To the suspension of *N*-protected azapeptide in methanol under argon, palladium on activated charcoal was added (10% Pd basis, 50 mg per 1 mmol of azapeptide). Hydrogen from the balloon was bubbled through the solution at room temperature to complete conversion. The catalyst was removed by filtration through celite, the filtrate was concentrated under reduced pressure and dried.

Synthesis of AzaGly-(*R*)-1-phenylethylamine **9**

To a solution of (*R*)-1-phenylethylamine (10.0 mmol, 1.0 equiv) in DCM (20 mL) at 20 °C were added DIPEA (diisopropylethylamine, 1.2 equiv) and CDI (carbonyldiimidazole, 1.1 equiv). The reaction mixture was stirred for 2 hours at rt, and the organic layer was washed with water, $NaHCO_3$ and brine solution. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure to give oily mono substituted imidazole derivative. This compound (1.0 equiv) was dissolved in dry DCM (20 mL) and reacted with N^α -Cbz-hydrazide (1.0 equiv) in the presence of DIPEA (1.0 equiv) at 20 °C overnight. The reaction mixture was poured into a separatory funnel, washed with water, 1 M HCl, brine solution, dried over $MgSO_4$, and evaporated under reduced pressure to give Cbz-AzaGly-(*R*)-1-phenylethylamine. To the solution of Cbz-AzaGly-(*R*)-1-phenylethylamine in methanol under argon, palladium on activated charcoal was added (10% Pd basis, 50 mg per 1 mmol). Hydrogen from the balloon was bubbled through the solution at room temperature to complete conversion. The catalyst was removed by filtration through celite, the filtrate was concentrated under reduced pressure and dried.



Synthesis of capsules and cavitands

Synthesis of capsules (10b)₂, (11b)₂, (11c)₂, (11a)(11b), (12a)₂, 12c

To tetraformylresorcin[4]arene **8** (0.1 mmol, 82.4 mg) in chloroform (4 ml) was added azapeptide (0.4 mmol). The reaction was stirred for 24 hours at 70° C in a sealed tube, washed with 5% citric acid, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The resulting sample was analysed by NMR.

Synthesis of cavitands 10a, 11a, 12b, 12d

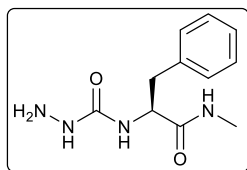
To tetraformylresorcin[4]arene **8** (0.1 mmol, 82.4 mg) in methanol (4 ml) was added azapeptide (0.4 mmol). The reaction was stirred for 24 hours at 70° C in a sealed tube and evaporated to dryness. If the product precipitated from methanol the precipitate was collected by filtration and dried. The resulting sample was analysed by NMR.

Synthesis of cavitand 13

To tetraformylresorcin[4]arene **8** (0.1 mmol, 82.4 mg) in chloroform (4 ml) was added azapeptide **9** (0.4 mmol). The reaction was stirred for 24 hours at 70° C in a sealed tube. The product, which precipitated from chloroform, was collected by filtration and dried. The resulting sample was analysed by NMR.

Analytical data for compounds

4a AzaGly-L-PheNHMe



Yield (after 3 steps) 61 %

$[\alpha]_D^{22} + 12.3 \pm 0.7$ (c 0.01 g cm⁻³ in methanol)

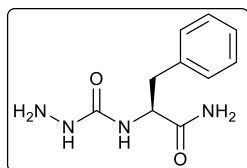
Elemental analysis Found: C, 55.6; H, 6.8; N, 23.3. Calc. for C₁₁H₁₆N₄O₂: C, 55.9; H, 6.8; N, 23.7 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.87 (q, 1H, $J = 4.6$ Hz), 7.1-7.28 (m, 5H + s, 1H), 6.5 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.43 (br s, 2H), 4.34 (ddd, 1H, $J_1 = 5.6$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, $J_3 = 8.1$ Hz), 2.91 (dd, 1H, $J_1 = 5.6$ Hz, $J_2 = 13.6$ Hz), 2.81 (dd, 1H, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 13.6$ Hz), 2.55 (d, 3H, $J = 4.6$ Hz).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 172.1, 159.4, 137.9, 129.2, 128.1, 126.2, 54.1, 38.8, 25.5.

HR MS (ESI): m/z calc for [C₁₁H₁₆N₄O₂Na]⁺ 259.1171, found 259.1162 ($|\Delta| = 3.5$ ppm)

4b AzaGly-L-PheNH₂



Yield (after 3 steps) 60 %

$[\alpha]_D^{22} + 13.8 \pm 0.2$ (c 0.01 g cm⁻³ in methanol)

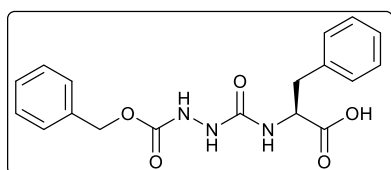
Elemental analysis Found: C, 53.9; H, 6.3; N, 24.8. Calc. for C₁₀H₁₄N₄O₂: C, 54.0; H, 6.3; N, 25.2 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.40 (br s, 1H), 7.16-7.28 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 7.00 (br s, 1H), 6.44 (br d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 4.35 (ddd, 1H, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 5.3$ Hz, $J_3 = 7.9$ Hz), 4.05 (br s, 2H), 2.95 (dd, 1H, $J_1 = 5.3$ Hz, $J_2 = 13.8$ Hz), 2.83 (dd, 1H, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 13.8$ Hz).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 173.7, 159.4, 137.9, 129.2, 128.0, 126.2, 53.7, 38.6.

HR MS (ESI): m/z calc for [C₁₀H₁₄N₄O₂Na]⁺ 245.1014, found 245.1005 ($|\Delta| = 3.7$ ppm)

5' Cbz-AzaGly-L-PheOH



Yield (after 3 steps) 80 %

$[\alpha]_D^{22} + 35.6 \pm 0.2$ (c 0.01 g cm⁻³ in DMSO)

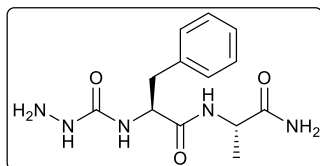
Elemental analysis Found: C, 60.4; H, 5.2; N, 11.5. Calc. for C₁₈H₁₉N₃O₅: C, 60.5; H, 5.4; N, 11.8 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.71 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.16-7.38 (m, 10H), 6.33 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 5.06 (s, 2H), 4.38 (ddd, 1H, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, $J_3 = 7.3$ Hz), 3.01 (dd, 1H, $J_1 = 5.2$ Hz, $J_2 = 13.8$ Hz), 2.94 (dd, 1H, $J_1 = 7.3$ Hz, $J_2 = 13.8$ Hz).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 173.3, 157.4, 156.6, 137.2, 136.7, 129.3, 128.3, 128.1, 127.9, 127.7, 126.4, 65.8, 53.7, 37.3.

HR MS (ESI): m/z calc for [C₁₈H₁₉N₃O₅Na]⁺ 380.1222, found 380.1210 ($|\Delta| = 3.2$ ppm)

6a AzaGly-L-Phe-L-AlaNH₂



$[\alpha]_D^{22} 3.1 \pm 0.3$ (c 0.01 g cm⁻³ in DMSO)

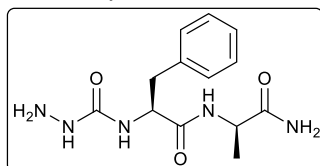
Elemental analysis Found: C, 53.0; H, 6.4; N, 23.5. Calc. for C₁₃H₁₉N₅O₃: C, 53.2; H, 6.5; N, 23.9 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.00 (d, 1H, $J = 7.6$), 7.14-7.28 (m, 5H + s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (br s, 1H), 6.44 (br d, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.20 (dq, 1H, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz), 4.05 (br s, 2H), 2.98 (dd, 1H, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 13.8$ Hz), 2.83 (dd, 1H, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 13.8$ Hz), 1.21 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 174.0, 171.4, 159.5, 137.7, 129.3, 128.0, 126.2, 54.0, 47.9, 38.2, 18.3.

HR MS (ESI): m/z calc for [C₁₃H₁₉N₅O₃Na]⁺ 316.1386, found 316.1374 ($|\Delta| = 3.8$ ppm)

6b AzaGly-L-Phe-D-AlaNH₂



$[\alpha]_D^{22} + 24.8 \pm 0.4$ (c 0.01 g cm⁻³ in methanol)

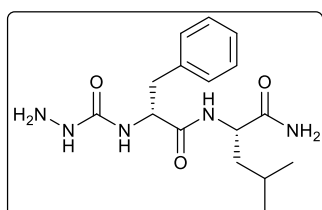
Elemental analysis Found: C, 52.8; H, 6.5; N, 23.6. Calc. for C₁₃H₁₉N₅O₃: C, 53.2; H, 6.5; N, 23.9 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.08 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.13-7.31 (m, 5H + s, 1H + s, 1H), 6.96 (br s, 1H), 6.51 (d, 1H, J = 7.0), 4.36 (ddd, 1H, J_1 = 5.9 Hz, J_2 = 8.0 Hz, J_3 = 7.0 Hz), 4.31 (br s, 2H), 4.13 (dq, 1H, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 7.8 Hz), 2.91 (dd, 1H, J_1 = 5.9 Hz, J_2 = 13.6 Hz), 2.85 (dd, 1H, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 13.6 Hz), 1.11 (d, 3H, J = 7.2 Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 174.1, 171.3, 159.5, 137.6, 129.2, 128.0, 126.2, 54.3, 47.8, 38.3, 17.9.

HR MS (ESI): m/z calc for $[\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3\text{Na}]^+$ 316.1386, found 316.1378 ($|\Delta|$ = 2.5 ppm)

6c AzaGly-D-Phe-L-LeuNH₂



$[\alpha]_D^{22}$ - 40.8 \pm 0.05 (c 0.01 gcm⁻³ in DMF)

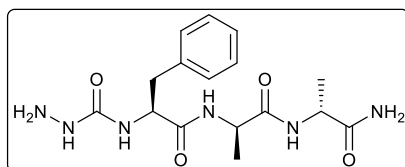
Elemental analysis Found: C, 57.3; H, 7.5; N, 20.7. Calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$: C, 57.3; H, 7.5; N, 20.9 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.09 (s, 1H, J = 8.4 Hz), 7.34 (s, 1H), 7.16-7.27 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.49 (br d, 1H), 4.35-4.41 (m, 1H), 4.04-4.12 (m, 1H + br s, 2H), 2.80-2.94 (m, 2H), 1.30-1.44 (m, 2H), 1.19-1.27 (m, 1H), 0.78 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.72 (d, 3H, J = 6.4 Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 174.3, 171.7, 159.7, 137.4, 129.2, 128.1, 126.2, 54.5, 50.8, 38.4, 23.9, 23.2, 21.2.

HR MS (ESI): m/z calc for $[\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{Na}]^+$ 358.1855, found 358.1848 ($|\Delta|$ = 2.0 ppm)

7a AzaGly-L-Phe-D-Ala-D-AlaNH₂



$[\alpha]_D^{22}$ + 67.8 \pm 0.8 (c 0.01 gcm⁻³ in methanol)

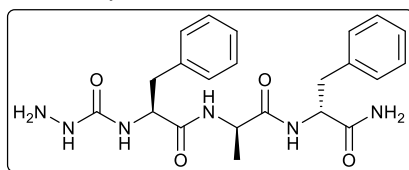
Elemental analysis Found: C, 52.4; H, 6.6; N, 22.7. Calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4$: C, 52.7; H, 6.6; N, 23.1 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.30 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.17-7.30 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 7.00 (br s, 1H), 6.93 (br s, 1H), 6.49 (br d, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.13 (m, 1H + 1H), 2.91 (dd, 1H, J_1 = 5.9 Hz, J_2 = 13.6 Hz), 2.85 (dd, 1H, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 13.6 Hz), 1.23 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.14 (d, 3H, J = 7.2 Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 174.3, 172.3, 171.6, 159.7, 137.5, 129.2, 128.1, 126.3, 54.4, 48.6, 48.2, 38.1, 17.8, 17.5.

HR MS (ESI): m/z calc for $[\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4\text{Na}]^+$ 387.1757, found 387.1749 ($|\Delta|$ = 2.1 ppm)

7b AzaGly-L-Phe-D-Ala-D-PheNH₂



$[\alpha]_D^{22}$ + 52.4 \pm 0.1 (c 0.01 gcm⁻³ in methanol)

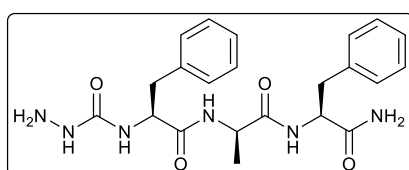
Elemental analysis Found: C, 59.7; H, 6.3; N, 18.8. Calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$: C, 56.0; H, 6.4; N, 19.1 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.34 (d, 1H, J = 6.7 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.15-7.30 (m, 10H + s, 1H), 7.05 (s, 1H + s, 1H), 6.51 (br d, 1H), 4.26-4.37 (m, 1H + 1H), 4.13 (br s, 2H), 4.01 (dq, 1H, J_1 = 6.7 Hz, J_2 = 7.2 Hz), 3.05 (dd, 1H, J_1 = 4.4 Hz, J_2 = 13.8 Hz), 2.80-2.94 (m, 1H + 1H + 1H), 1.02 (d, 3H, J = 7.2 Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 173.1, 172.6, 171.8, 159.9, 138.3, 137.5, 129.2, 129.0, 128.1, 128.0, 126.3, 126.1, 54.5, 54.2, 48.9, 37.9, 36.9, 17.3.

HR MS (ESI): m/z calc for $[\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4\text{Na}]^+$ 463.2070, found 463.2061 ($|\Delta|$ = 1.9 ppm)

7c AzaGly-L-Phe-D-Ala-L-PheNH₂



$[\alpha]_D^{22}$ + 28.7 \pm 0.1 (c 0.01 gcm⁻³ in methanol)

Elemental analysis Found: C, 59.7; H, 6.5; N, 18.8. Calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$: C, 56.0; H, 6.4; N, 19.1 %

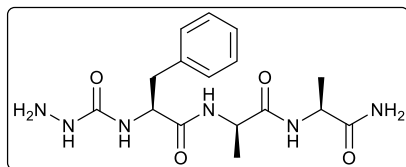
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.14 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.34 (s, 1H), 7.09-7.27 (m, 10H + s, 1H + s, 1H), 6.50 (br d, 1H), 4.33-4.41 (m, 1H + 1H), 4.15 (dq, 1H, 1H, J_1 = 7.1 Hz, J_2 = 7.5 Hz), 4.12 (br s, 2H), 3.05

(dd, 1H, $J_1 = 4.2$ Hz, $J_2 = 13.6$ Hz), 2.82-2.93 (m, 1H + 1H), 2.76 (dd, 1H, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 13.6$ Hz), 0.90 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 173.0, 171.7, 171.4, 159.5, 138.2, 137.6, 129.2, 129.1, 128.0, 127.9, 126.2, 126.1, 54.2, 53.9, 48.0, 38.5, 37.4, 17.8.

HR MS (ESI): m/z calc for $[\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4\text{Na}]^+$ 463.2070, found 463.2062 ($|\Delta| = 1.7$ ppm)

7d AzaGly-L-Phe-D-Ala-L-AlaNH₂



$[\alpha]_D^{22} + 33.3 \pm 0.4$ (c 0.01 gcm^{-3} in methanol)

Elemental analysis Found: C, 52.5; H, 6.6; N, 23.0. Calc. for

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4$: C, 52.7; H, 6.6; N, 23.1 %

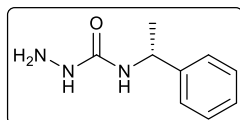
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.17 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 8.00 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.16-7.29 (m, 5H + s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.97 (s,

1H), 6.51 (br d, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.08-4.23 (m, 1H + 1H + br s, 2H), 2.91 (dd, 1H, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 13.6$ Hz), 2.85 (dd, 1H, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 13.6$ Hz), 1.20 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.11 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 174.2, 171.63, 171.60, 159.6, 137.6, 129.2, 128.1, 126.3, 54.4, 48.2, 48.1, 38.3, 18.0, 17.7.

HR MS (ESI): m/z calc for $[\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4\text{Na}]^+$ 387.1757, found 387.1743 ($|\Delta| = 3.6$ ppm)

9 AzaGly-(R)-1-phenylethylamine



Yield (after 3 steps) 70 %

$[\alpha]_D^{22} + 11.4 \pm 1.1$ (c 0.01 gcm^{-3} in methanol)

Elemental analysis Found: C, 60.6; H, 7.4; N, 23.0. Calc. for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$: C, 60.3; H, 7.3; N, 23.4 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.18-7.33 (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 6.59 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 4.74-4.83 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 1.36 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 159.4, 145.6, 128.1, 126.4, 125.8, 48.2, 23.1.

HR MS (ESI): m/z calc for $[\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{ONa}]^+$ 202.0956, found 202.0939 ($|\Delta| = 8.4$ ppm)

Analytical data for cavitands and capsules

10a

Yield 69 % (precipitate from methanol)

$[\alpha]_D^{22} + 77.0 \pm 0.1$ (c 0.006 gcm⁻³ in DMF)

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 10.64 (br s, 4H, OH), 10.29 (s, 4H, g), 10.02 (br s, 4H, OH), 8.34 (s, 4H, f), 7.95 (q, 4H, $J = 4.4$ Hz, l), 7.43 (s, 4H, e₁), 7.14-7.27 (m, 20H, k), 6.71 (d, 4H, $J = 6.5$ Hz, h), 4.57 (t, 4H, $J = 7.0$ Hz, d), 4.33-4.37 (m, 4H, i), 3.00 (dd, 4H, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 13.4$ Hz, j₁), 2.87 (dd, 4H, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 13.4$ Hz, j₂), 2.59 (d, 12H, $J = 4.4$ Hz, m), 2.04-2.10 (m, 8H, c), 1.35-1.41 (m, 4H, b), 0.94 (d, 24H, $J = 6.4$ Hz, a).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆): δ 171.8 (o), 153.7 (n), 151.12, 151.06 (e₃ + e₅), 141.0 (f), 137.9 (k₁), 129.2 (k₂), 128.1 (k₃), 127.0 (e₁), 126.3 (k₄), 123.6 (e₂ + e₆), 106.9 (e₄), 54.8 (i), 42.5 (c), 38.0 (j), 30.7 (d), 25.9 (b), 25.5 (m), 22.7 (a).

HR MS (ESI): m/z calc for [C₉₂H₁₁₂N₁₆O₁₆Na]⁺ 1719.8340, found 1719.8334 ($|\Delta| = 0.3$ ppm)

Diffusion coefficient obtained by DOSY 1.28×10^{-10} m²s⁻¹ in DMSO.

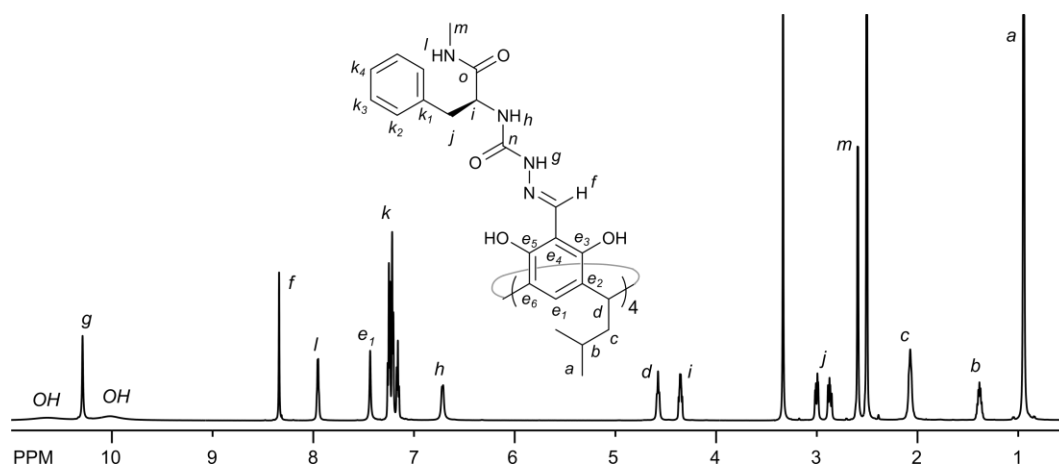


Figure S1. ¹H NMR spectrum of **10a** (DMSO-d₆, 600 MHz).

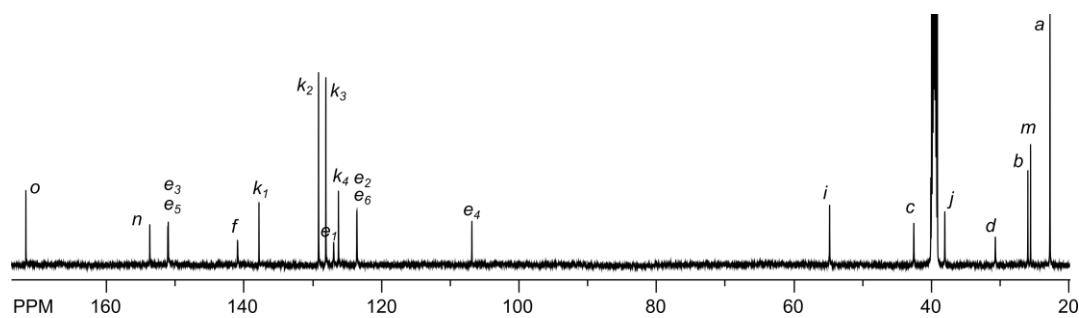


Figure S2. ¹³C NMR spectrum of **10a** (DMSO-d₆, 150 MHz).

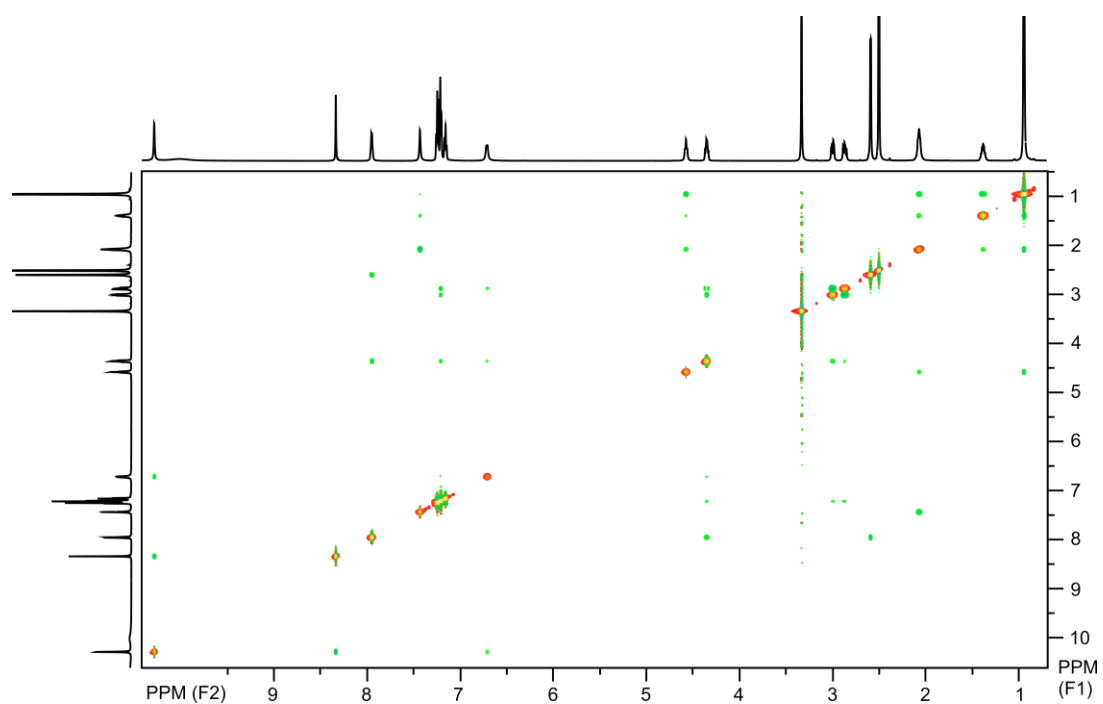


Figure S3. ROESY spectrum of **10a** (DMSO- d_6 , 600 MHz).

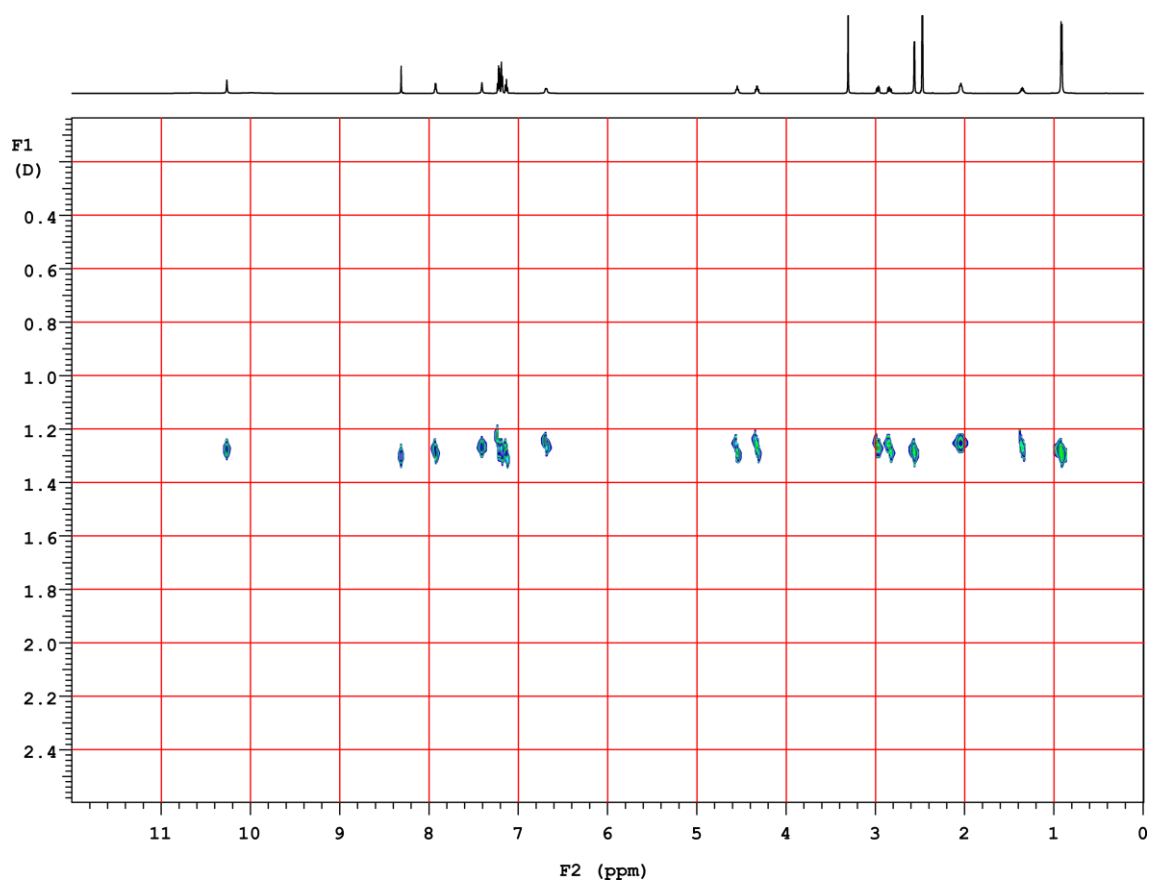


Figure S4. DOSY spectrum of **10a** (DMSO- d_6 , 600 MHz).

(10b)₂

Yield 78 %

$[\alpha]_D^{22} + 26.7 \pm 0.2$ (c 0.009 g cm⁻³ in DMF)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 12.56 (s, 4H, *e*₅-OH), 9.94 (s, 4H, *g*), 9.39 (s, 4H, *e*₃-OH), 8.56 (s, 4H, *f*), 8.29 (s, 4H, *l*₂), 7.26-7.33 (m, 20H, *k*), 7.15 (s, 4H, *e*₁), 6.00 (s, 4H, *l*₁), 5.47 (d, 4H, *J* = 7.7 Hz, *h*), 4.93 (ddd, 4H, *J*₁ = 7.7 Hz, *J*₂ = 4.9 Hz, *J*₃ = 5.9 Hz, *i*), 4.44 (t, 4H, *J* = 8.0 Hz, *d*), 3.25 (dd, 4H, *J*₁ = 4.9 Hz, *J*₂ = 13.8 Hz, *j*₁), 3.09 (dd, 4H, *J*₁ = 5.9 Hz, *J*₂ = 13.8 Hz, *j*₂), 2.10 (dd, 8H, *J*₁ = 8.0 Hz, *J*₂ = 6.9 Hz, *c*), 1.49-1.56 (m, 4H, *b*), 1.01 (d, 12H, *J* = 6.6 Hz, *a*₁), 1.00 (d, 12H, *J* = 6.6 Hz, *a*₂).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 174.5 (*n*), 153.8 (*m*), 151.4 (*e*₅), 151.3 (*e*₃), 143.3 (*f*), 136.2 (*k*₁), 129.9 (*k*₂), 128.3 (*k*₃), 127.0 (*k*₄), 125.2 (*e*₁), 123.8 (*e*₂), 123.6 (*e*₆), 107.1 (*e*₄), 53.9 (*i*), 41.4 (*c*), 40.9 (*j*), 30.6 (*d*), 26.1 (*b*), 22.7 (*a*).

HR MS (ESI): *m/z* calc for [C₈₈H₁₀₃N₁₆O₁₆]⁻ 1639.7738, found 1639.7740 ($|\Delta|$ = 0.1 ppm)

Diffusion coefficient obtained by DOSY 3.35×10^{-10} m²s⁻¹ in chloroform.

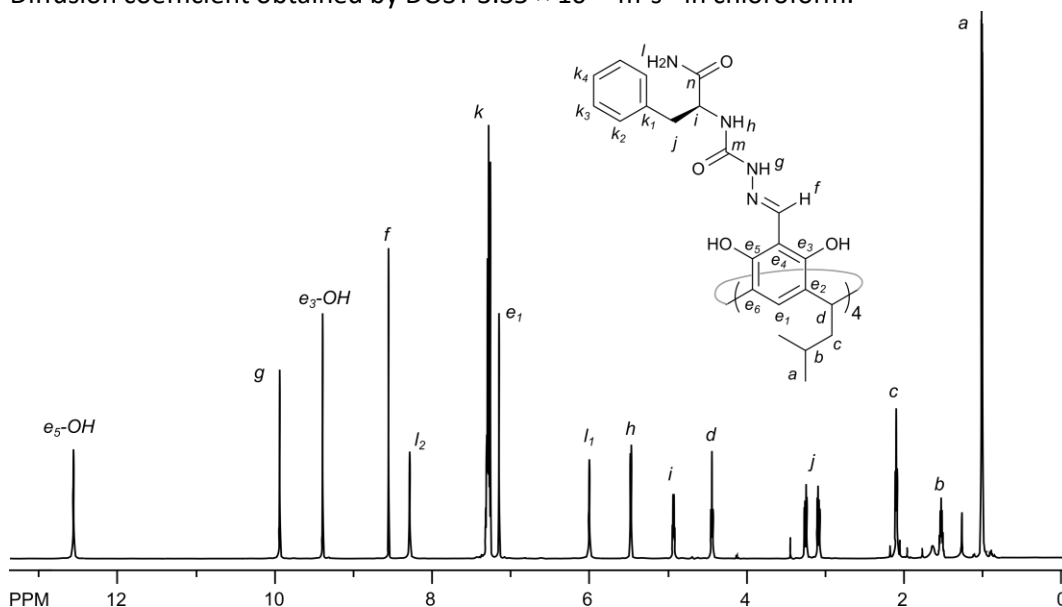


Figure S5. ¹H NMR spectrum of (10b)₂ (CDCl₃, 600 MHz).

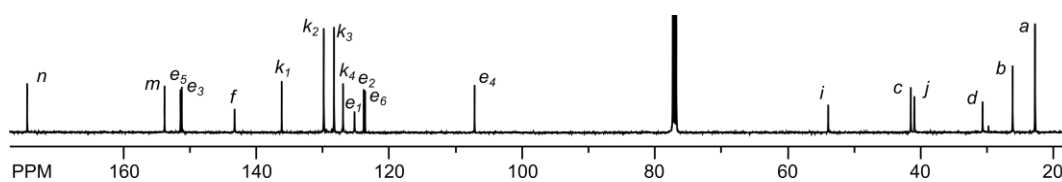


Figure S6. ¹³C NMR spectrum of (10b)₂ (CDCl₃, 150 MHz).

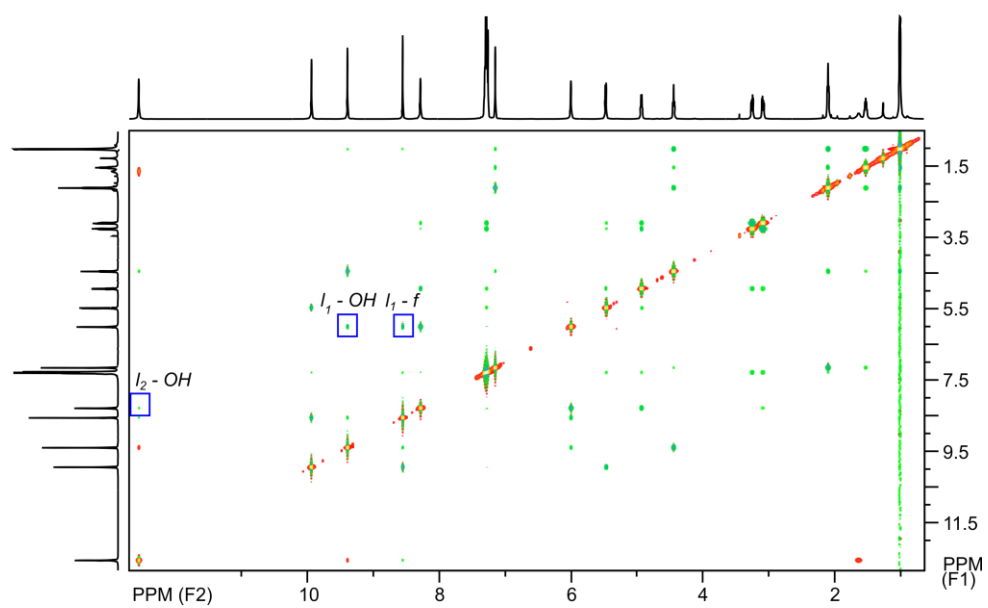


Figure S7. ROESY spectrum of $(10b)_2$ ($CDCl_3$, 600 MHz, most indicative signals in frames).

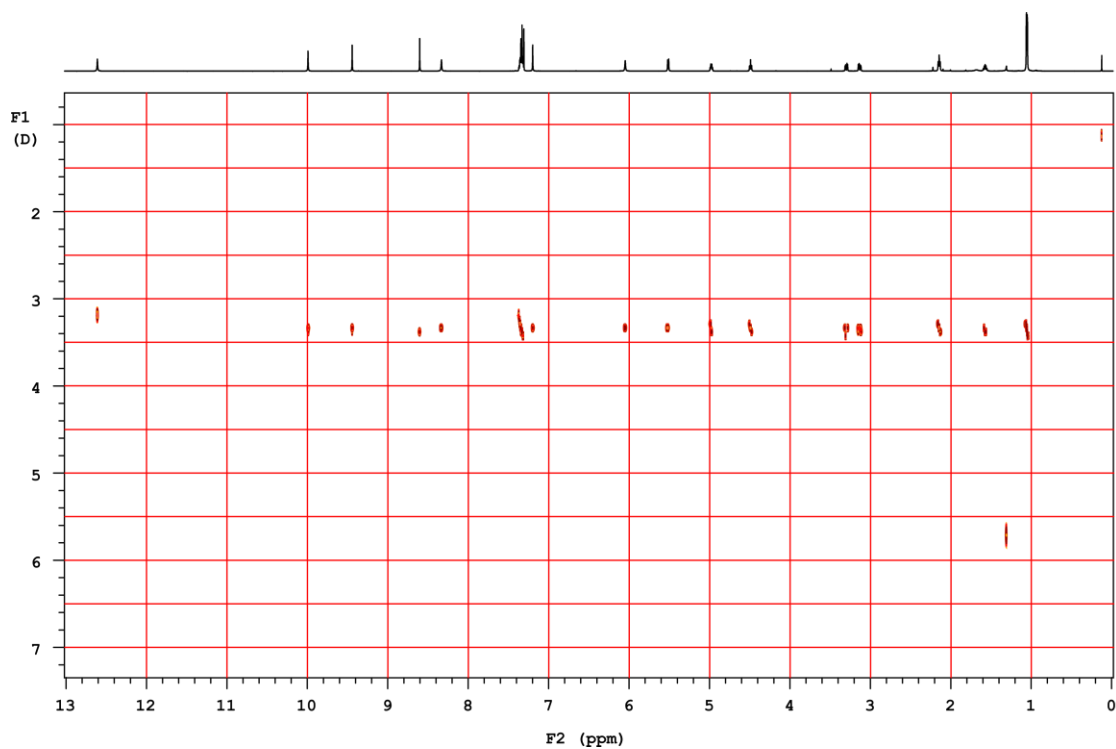


Figure S8. DOSY spectrum of $(10b)_2$ ($CDCl_3$, 600 MHz).

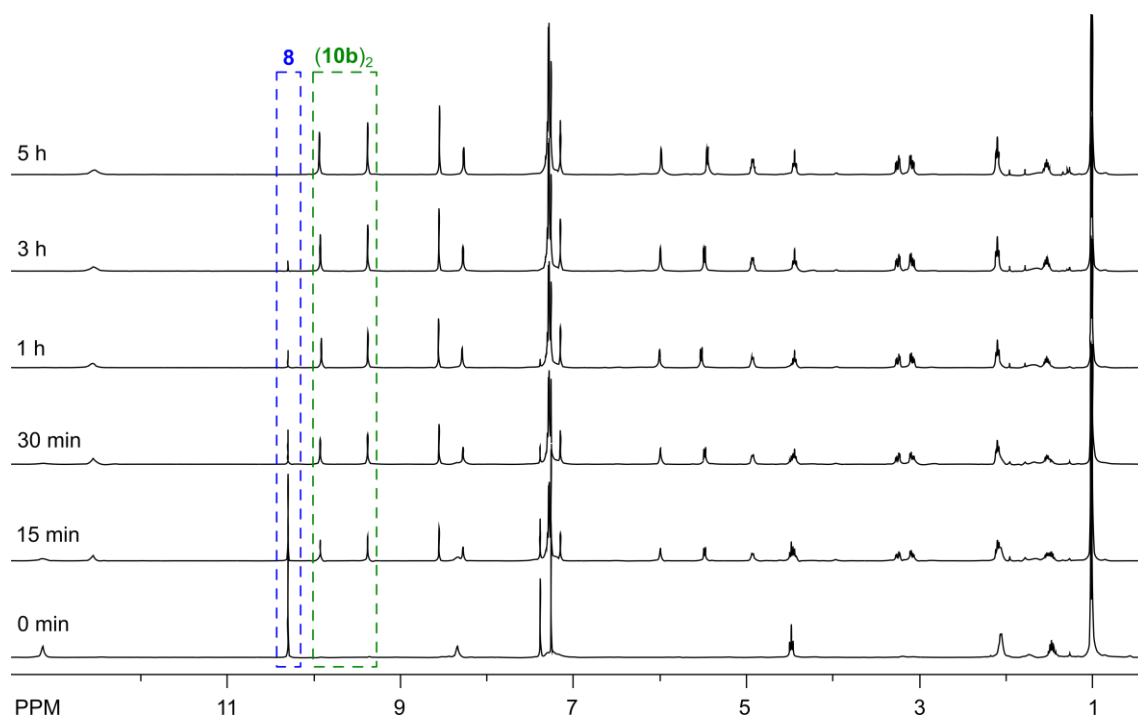


Figure S9. Reaction kinetics of **8** with L-**4b** (CDCl_3 , 400 MHz).

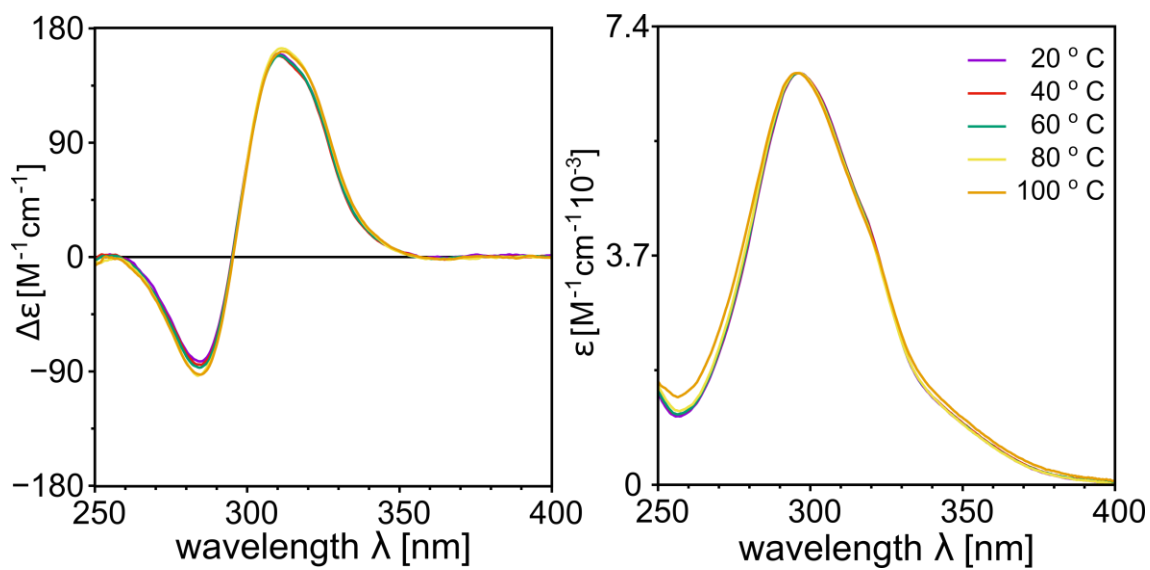


Figure S10. Temperature-dependent ECD and UV spectra of $(\mathbf{10b})_2$ in tetrachloroethane.

11a

Yield 67 % (precipitate from reaction in methanol)

$[\alpha]_D^{22} + 29.1 \pm 0.3$ (c 0.005 gcm⁻³ in DMF)

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 10.34 (s, 4H, *g*), 10.20 (br s, 8H, *OH*), 8.35 (s, 4H, *f*), 8.14 (d, 4H, *J* = 7.1 Hz, *l*), 7.43 (s, 4H, *e*₁), 7.14-7.27 (m, 20H, *k* + *s*, 4H, *o*₂), 7.02 (s, 4H, *o*₁), 6.71 (br s, 4H, *h*), 4.59 (br t, 4H, *d*), 4.41 (m, 4H, *i*), 4.21-4.27 (m, 4H, *m*), 3.03-3.08 (m, 4H, *j*₁), 2.84-2.89 (m, 4H, *j*₂), 2.03-2.09 (m, 8H, *c*), 1.35-1.41 (m, 4H, *b*), 2.23 (d, 12H, *J* = 7.0 Hz, *n*), 0.94 (d, 24H, *J* = 6.3 Hz, *a*).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆): δ 174.1 (*s*), 171.1 (*r*), 153.9 (*p*), 151.1 (*e*₃ + *e*₅), 141.2 (*f*), 137.8 (*k*₁), 129.3 (*k*₂), 128.1 (*k*₃), 127.1 (*e*₁), 126.3 (*k*₄), 123.6 (*e*₂ + *e*₆), 106.9 (*e*₄), 54.8 (*i*), 48.0 (*m*), 42.6 (*c*), 37.7 (*j*), 30.7 (*d*), 25.9 (*b*), 22.7 (*a*), 18.4 (*n*).

HR MS (ESI): *m/z* calc for [C₁₀₀H₁₂₄N₂₀O₂₀Na]⁺ 1947.9198, found 1947.9225 (|Δ| = 1.4 ppm)

Diffusion coefficient obtained by DOSY 1.40 × 10⁻¹⁰ m²s⁻¹ in DMSO.

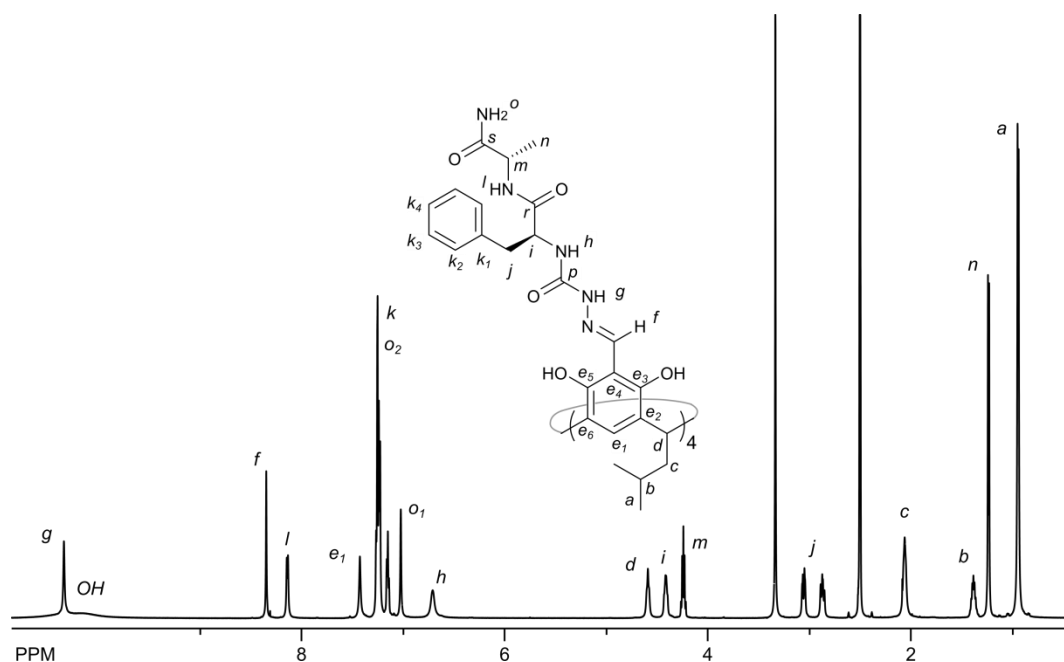


Figure S11. ¹H NMR spectrum of **11a** (DMSO-d₆, 600 MHz).

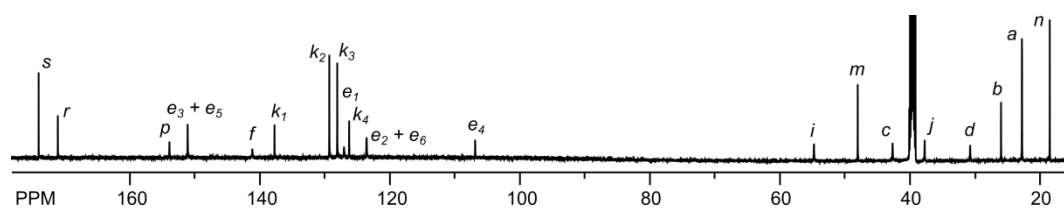


Figure S12. ¹³C NMR spectrum of **11a** (DMSO-d₆, 150 MHz).

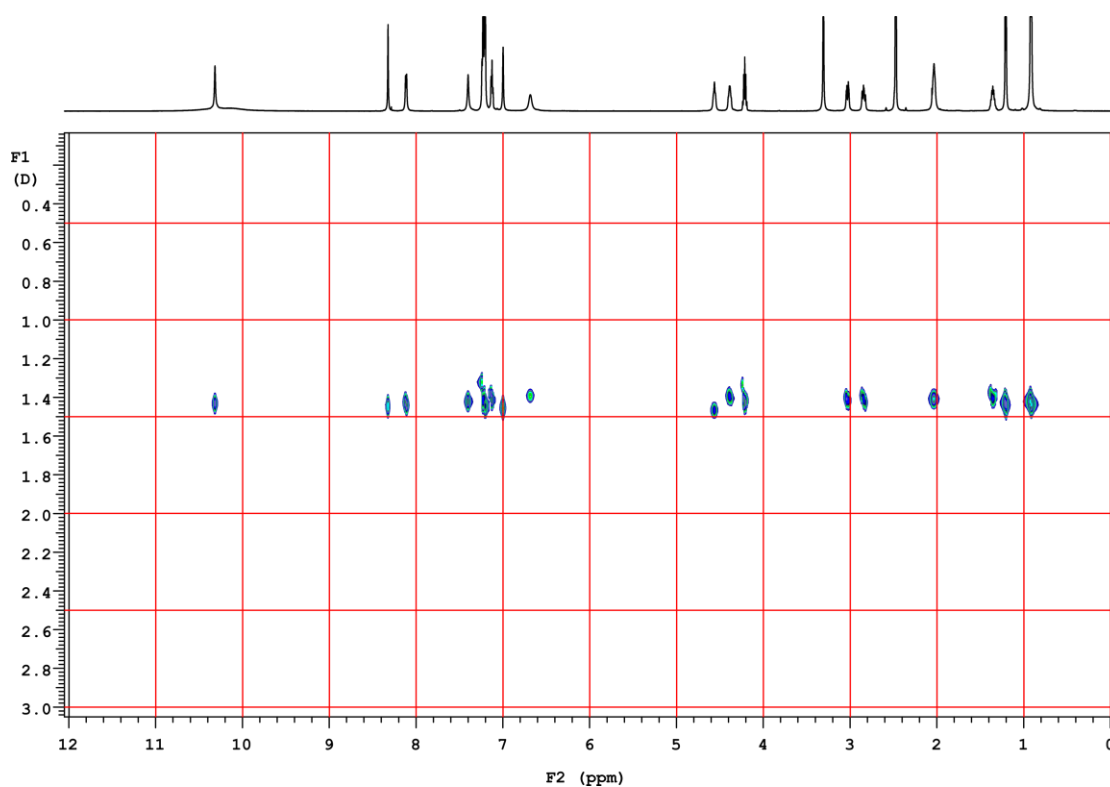


Figure S13. DOSY spectrum of **11a** (DMSO- d_6 , 600 MHz).

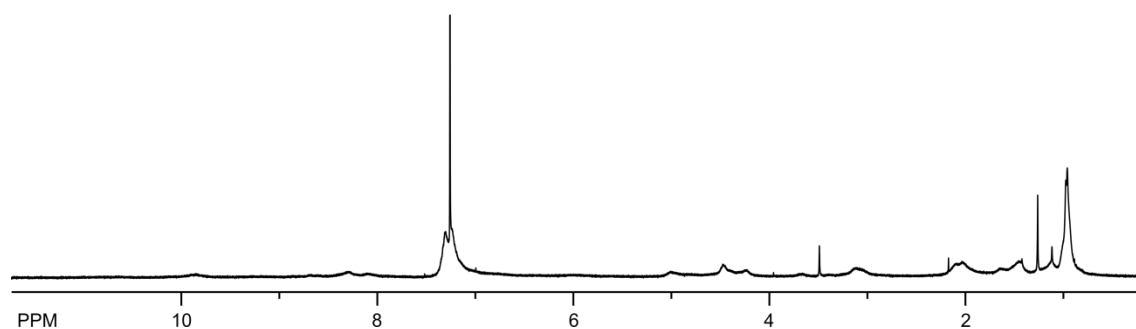


Figure S14. ^1H NMR spectrum of **11a** (CDCl_3 , 400 MHz).

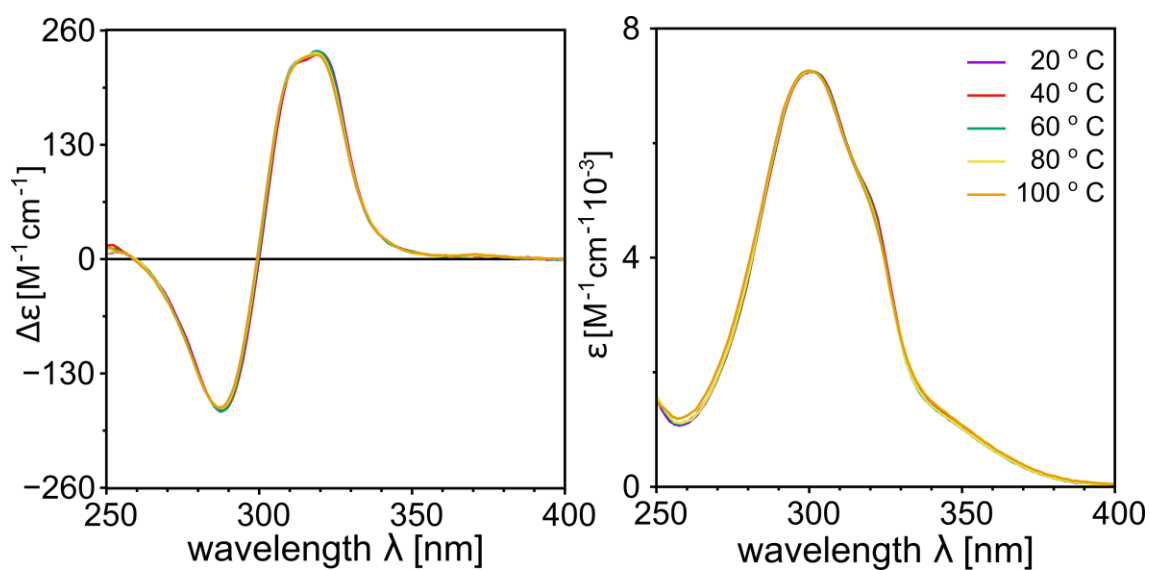


Figure S15. Temperature-dependent ECD and UV spectra of $(\mathbf{11a})_2$ in tetrachloroethane.

(11b)₂

Yield 65 %

$[\alpha]_D^{22} + 26.0 \pm 0.3$ (c 0.005 gcm⁻³ in DMF)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): (broaden peaks, no coupling constants) δ 13.86 (s, 4H, e₅-OH), 10.04 (s, 4H, g), 8.81 (s, 4H, e₃-OH), 8.04 (s, 4H, l + s, 4H, f), 7.91 (s, 4H, o₂), 7.23-7.38 (m, 20H, k + s, 4H, h), 7.20 (s, 4H, e₁), 5.75 (s, 4H, o₁), 5.40 (m, 4H, i), 4.47 (br t, 4H, d), 4.09 (m, 4H, m), 3.08 (m, 4H, j₁), 2.93 (m, 4H, j₂), 2.11 (m, 4H, c₁), 1.99 (m, 4H, c₂), 1.45 (m, 4H, b), 0.97 (d, 24H, J = 6.1 Hz, a).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 173.0 (r), 171.8 (s), 154.4 (p), 152.0, 150.8 (e₃ and e₅), 138.0 (f), 135.9 (k₁), 129.5 (k₂), 128.7 (k₃), 127.1 (k₄), 125.3 (e₁), 123.9, 123.3 (e₂ and e₆), 106.6 (e₄), 53.9 (i), 49.6 (m), 42.2 (c), 41.1 (j), 30.3 (d), 26.1 (b), 22.8 (a₁), 22.6 (a₂), 19.0 (n).

HR MS (ESI): m/z calc for [C₁₀₀H₁₂₂N₂₀O₂₀]²⁻ 961.4567, found 961.4584 (| Δ | = 1.8 ppm)

Diffusion coefficient obtained by DOSY $\times 3.20 \cdot 10^{-10}$ m²s⁻¹ in chloroform.

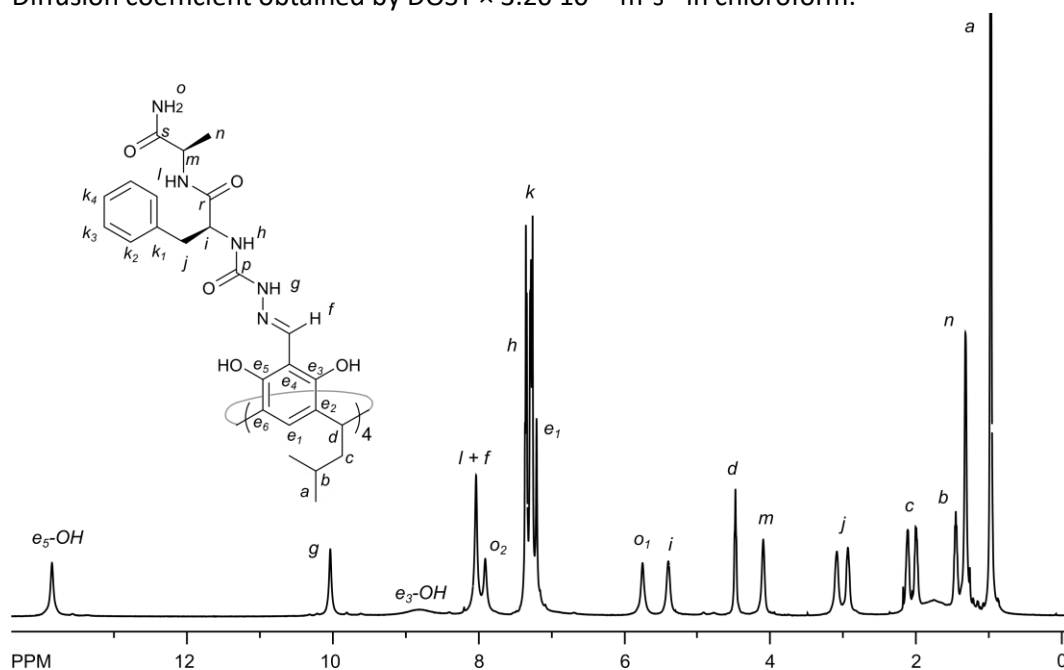


Figure S16. ¹H NMR spectrum of (11b)₂ (CDCl₃, 600 MHz).

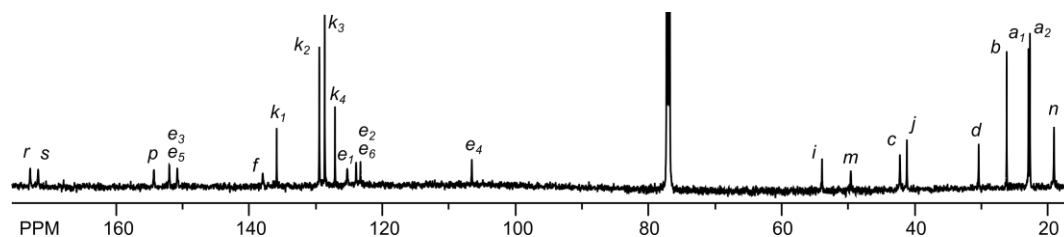


Figure S17. ¹³C NMR spectrum of (11b)₂ (CDCl₃, 150 MHz).

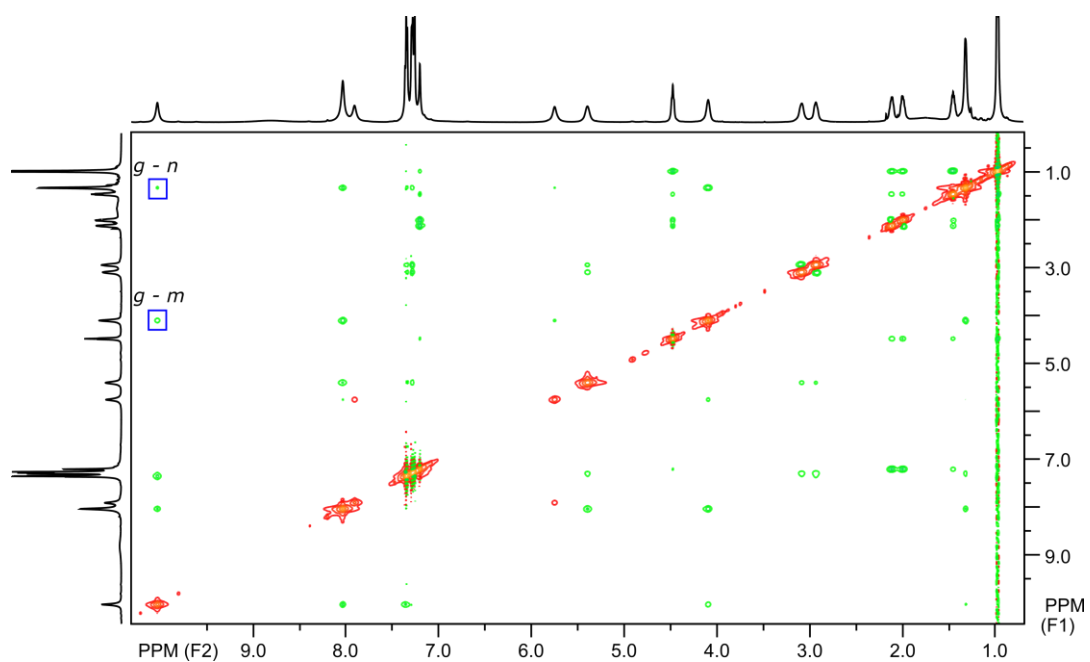


Figure S18. ROESY spectrum of **(11b)₂** (CDCl₃, 600 MHz, most indicative signals in frames).

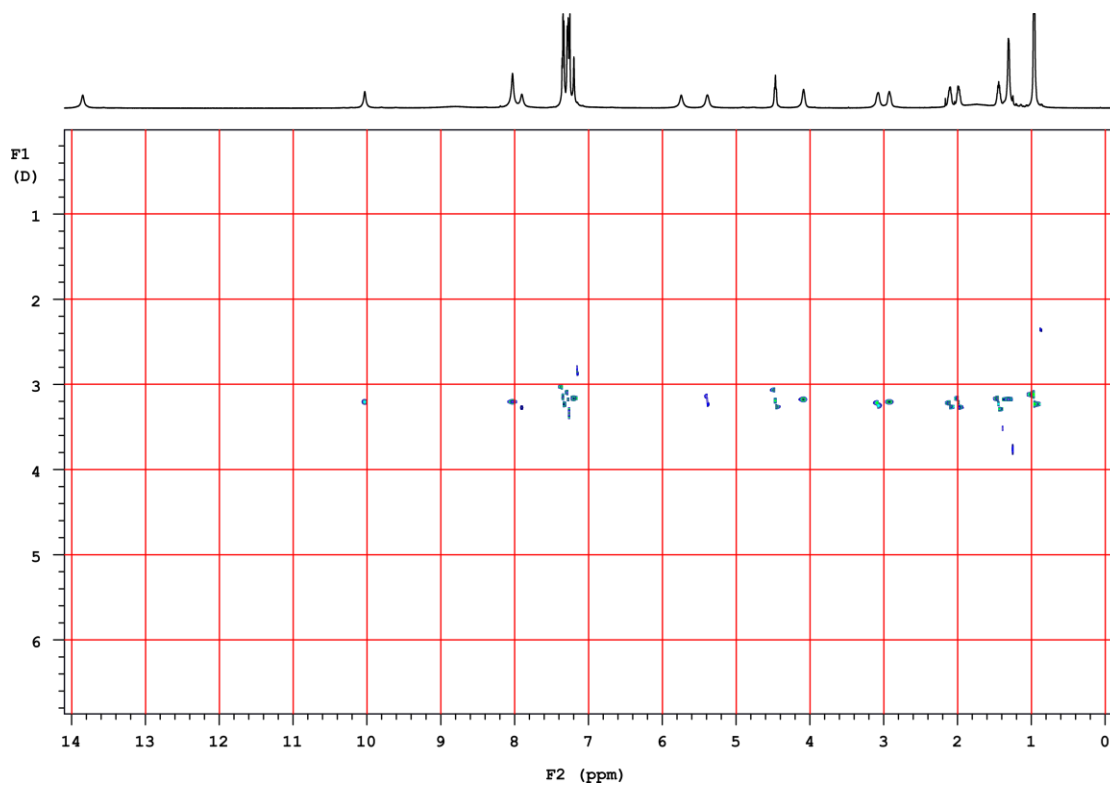


Figure S19. DOSY spectrum of **(11b)₂** (CDCl₃, 600 MHz).

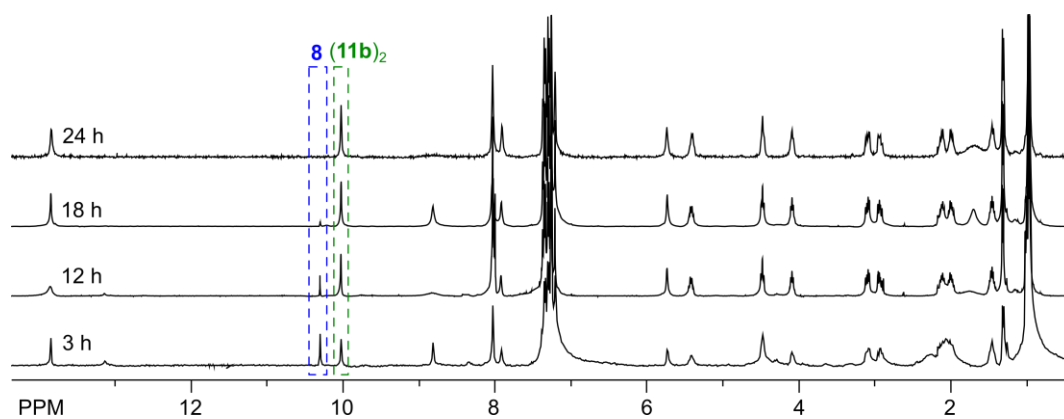


Figure S20. Reaction kinetics of **8** with (L,D)-**6b** (CDCl_3 , 400 MHz).

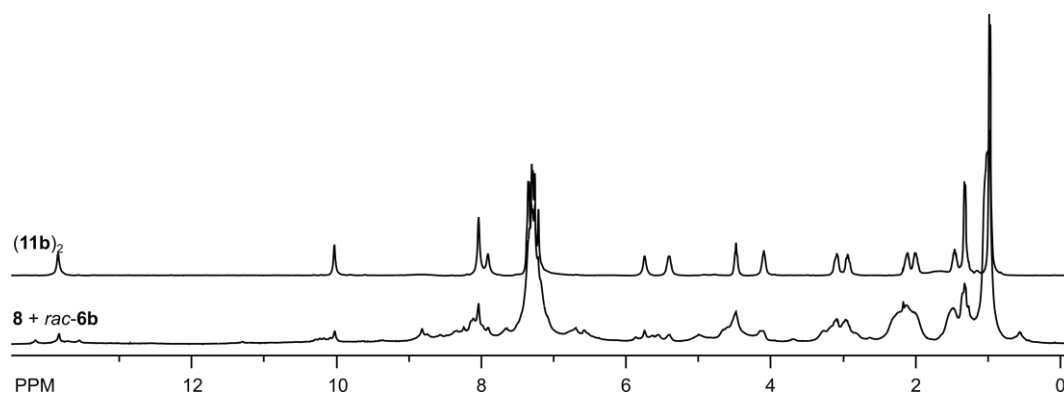


Figure S21. Chiral self-sorting of peptides in reaction of **8** with *rac*-**6b** (^1H NMR spectra, CDCl_3 , 400 MHz).

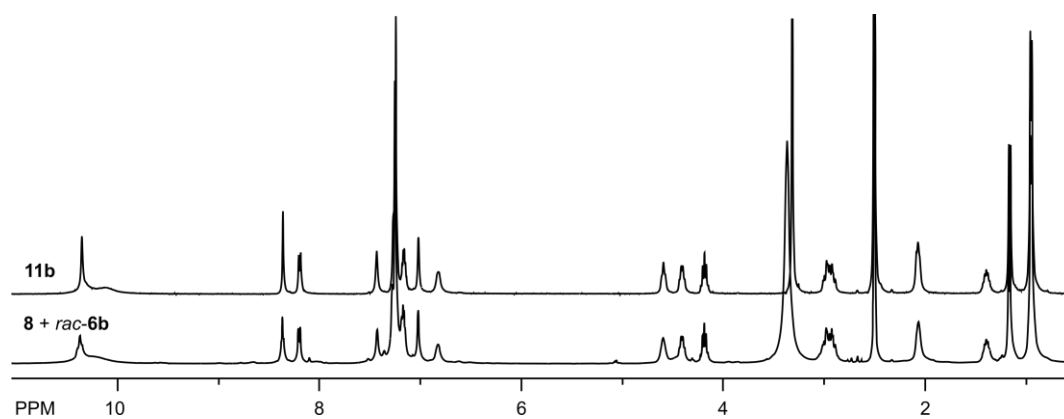


Figure S22. Chiral self-sorting of peptides in reaction of **8** with *rac*-**6b** (^1H NMR spectra, DMSO-d_6 , 400 MHz).

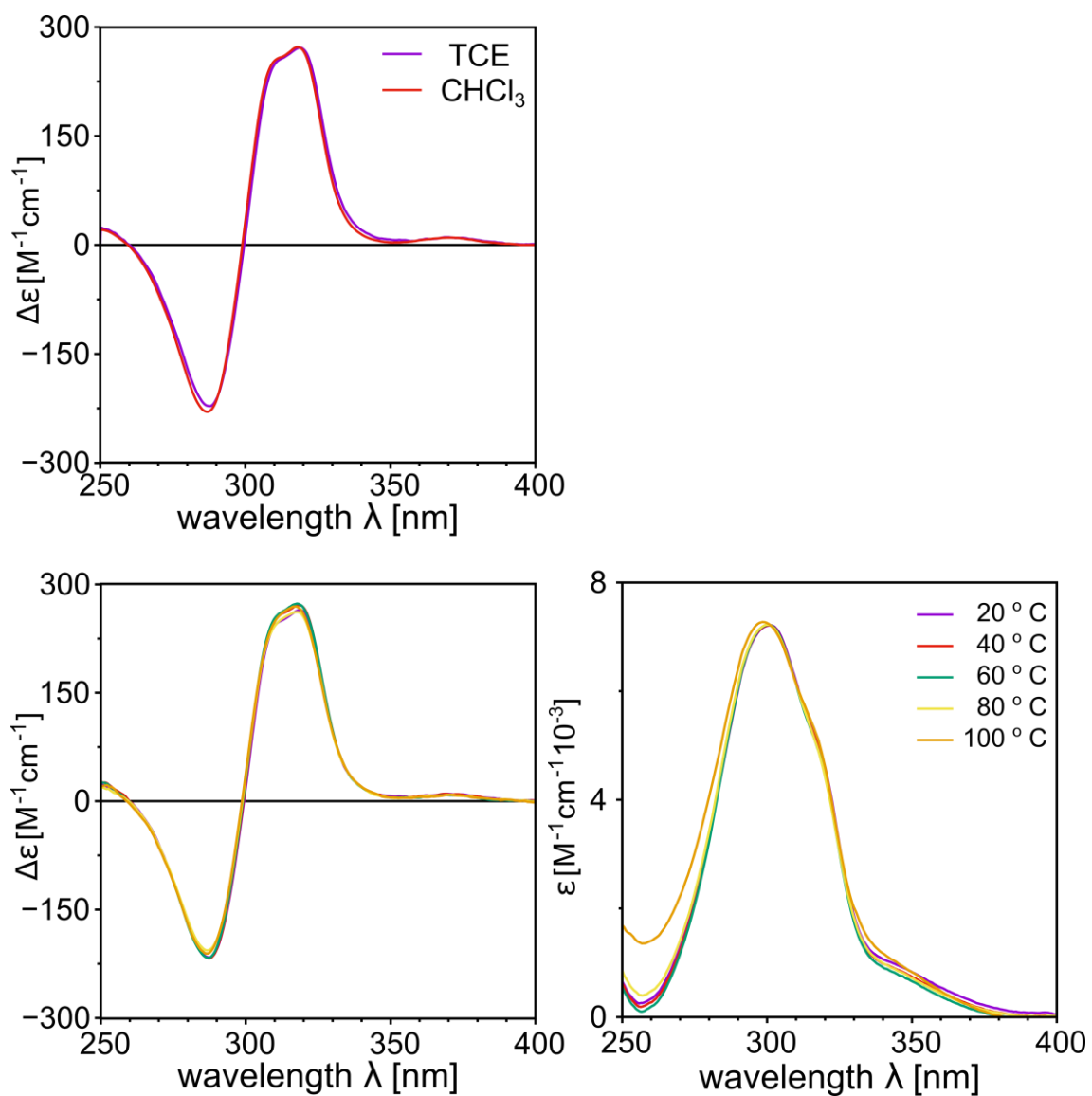


Figure S23. ECD spectra of **(11b)₂** in tetrachloroethane and chloroform (top), temperature-dependent ECD and UV spectra of **(11b)₂** in tetrachloroethane (bottom).

(11c)₂

Yield 90 %

$[\alpha]_D^{22} - 9.3 \pm 0.1$ (c 0.005 g cm⁻³ in DMF)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 14.19 (s, 4H, e₅-OH), 9.95 (s, 4H, g), 9.12 (s, 4H, e₃-OH), 8.07 (s, 4H, f), 7.86 (s, 4H, l), 7.81 (s, 4H, q₂), 7.23-7.44 (m, 20H, k + s, 4H, h), 7.18 (s, 4H, e₁), 5.93 (s, 4H, q₁), 5.41-5.50 (m, 4H, i), 4.51 (t, 4H, J = 7.2 Hz, d), 4.21-4.30 (m, 4H, m), 2.92-3.14 (m, 8H, j), 2.09-2.19 (m, 4H, c₂), 1.94-2.02 (m, 4H, o), 1.78-1.86 (m, 4H, c₁), 1.45-1.55 (m, 8H, n), 1.31-1.42 (m, 4H, b), 0.98 (d, 24H, J = 6.5 Hz, a), 0.92 (d, 12H, J = 5.0 Hz, p₂), 0.88 (d, 12H, J = 4.6 Hz, p₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.8 (s), 172.2 (t), 154.0 (r), 152.1, 151.1 (e₃, e₅), 138.2 (f), 136.2 (k₁), 129.5 (k₂), 128.7 (k₃), 127.1 (k₄), 125.1 (e₁), 124.0, 123.7 (e₂, e₆), 107.0 (e₄), 54.1 (i), 52.3 (m), 43.1 (c), 42.0 (j), 41.3 (n), 30.5 (d), 26.1 (b), 24.4 (o), 22.9 (p₂), 22.6 (a), 22.5 (p₁).

HR MS (ESI): m/z calc for [C₁₁₂H₁₄₆N₂₀O₂₀]²⁻ 1045.5506, found 1045.5524 (|Δ| = 1.7 ppm)

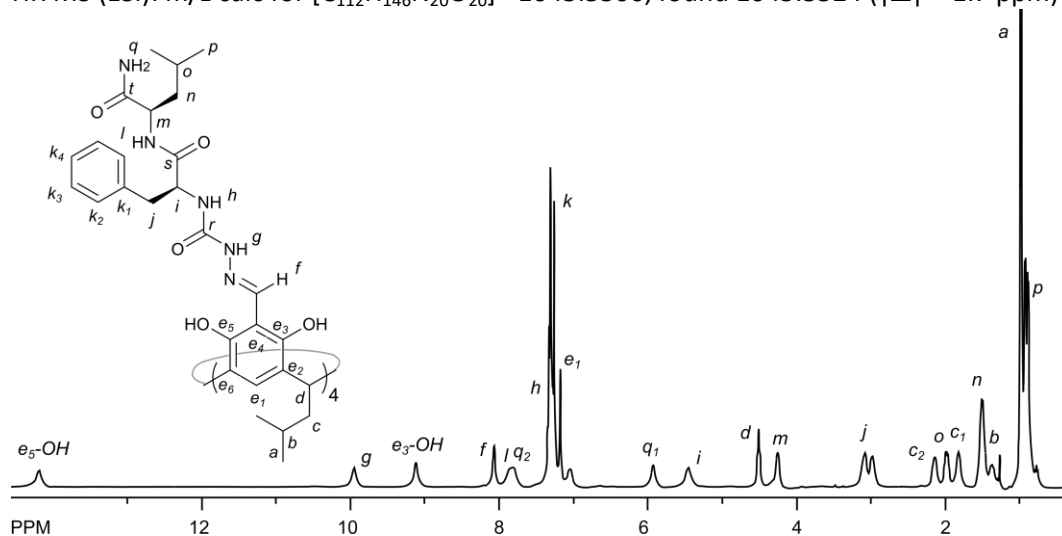


Figure S24. ¹H NMR spectrum of (11c)₂ (CDCl₃, 400 MHz).

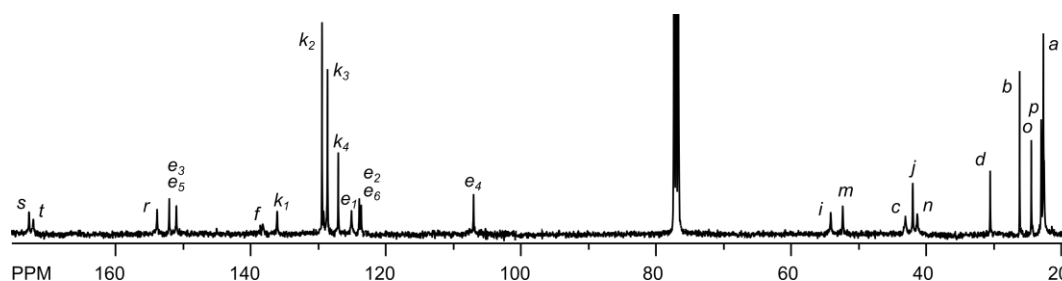


Figure S25. ¹³C NMR spectrum of (11c)₂ (CDCl₃, 100 MHz).

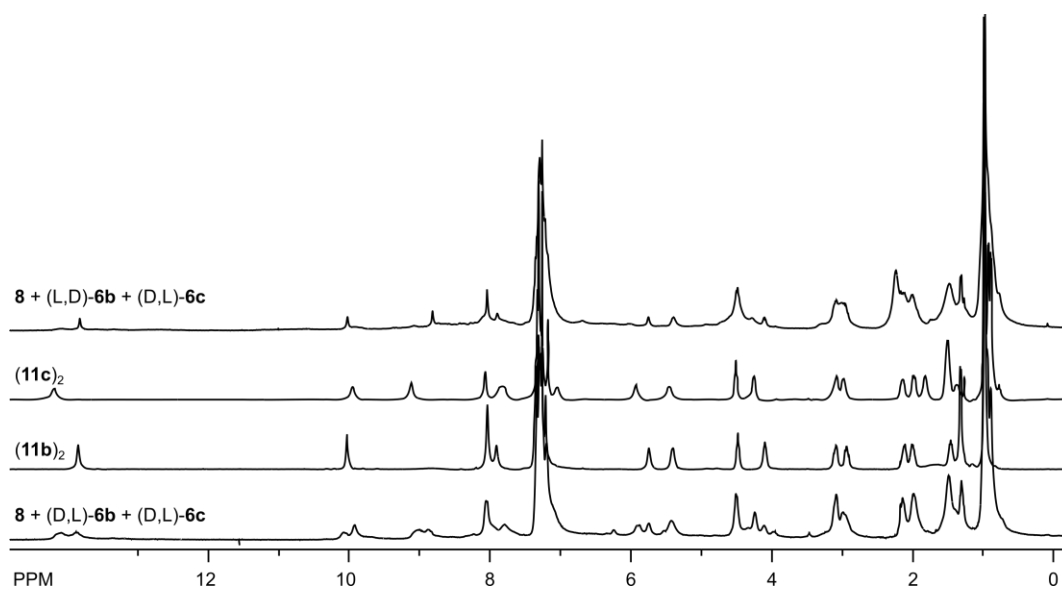


Figure S26. Self-sorting reaction of **8** with mixture of pseudoenantiomers **6b** and **6c** (¹H NMR, CDCl₃, 400 MHz).

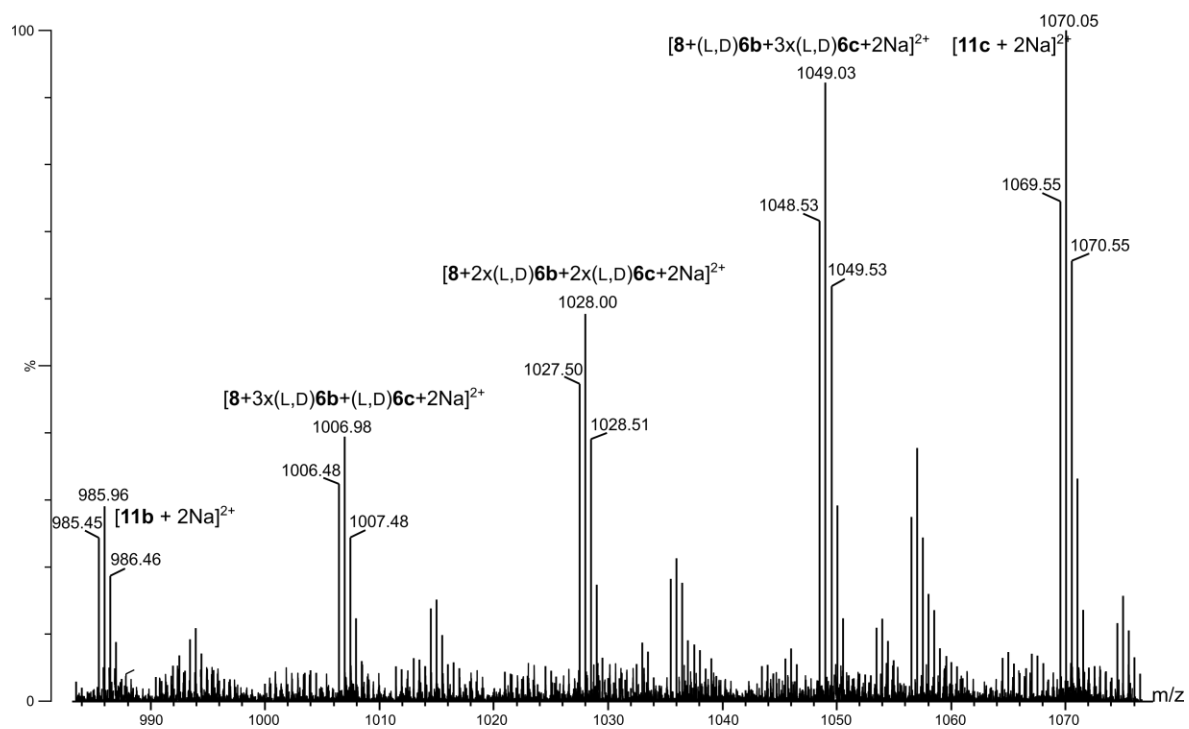
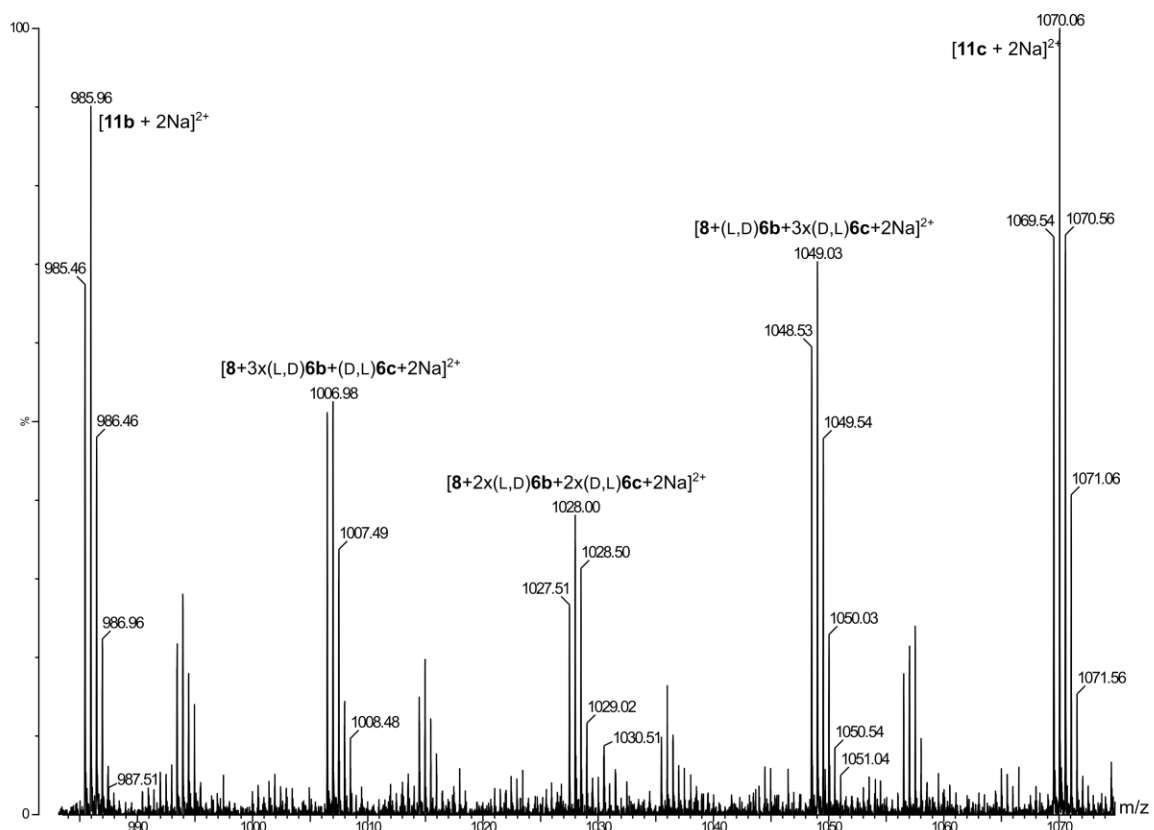


Figure S27. Self-sorting reaction of **8** with mixture of pseudoenantiomers (L,D)-**6b** and (D,L)-**6c** and comparison with reaction of **8** with mixture of (L,D)-**6b** and (L,D)-**6c** (ESI MS).

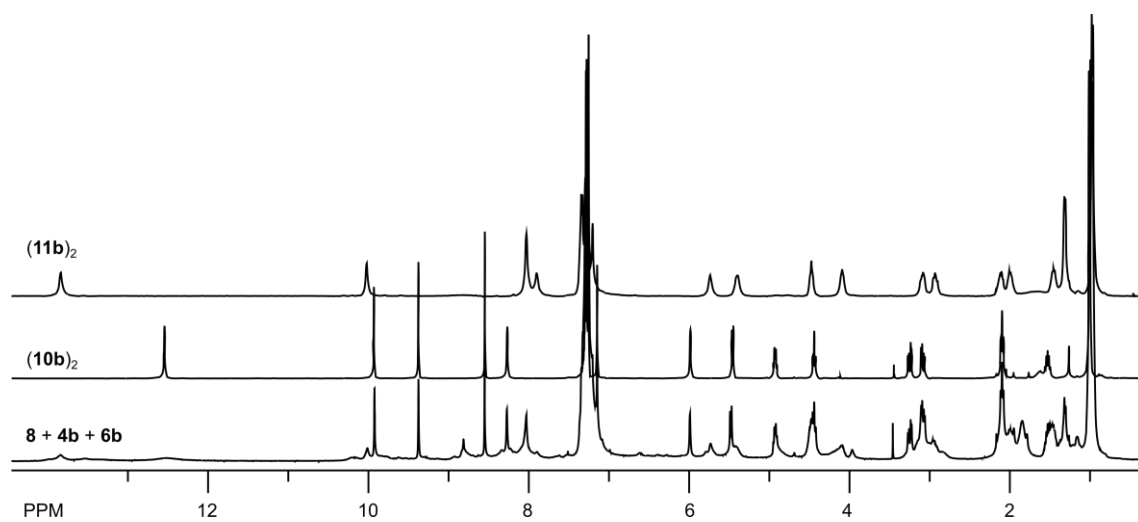


Figure S28. Self-sorting of peptides of different length (reaction of **8** with L-**4b** and (L,D)-**6b**) (^1H NMR spectra, CDCl_3 , 400 MHz).

(D,L-11b)(L,L-11a)

Yield of self-sorting reaction 60 %

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 12.46 (br s, 4H, $e_5\text{-OH}$), 12.22 (br s, 4H, $e_5\text{-OH}$), 10.29 (s, 4H, g'), 9.94 (s, 4H, g), 9.39 (br s, 4H, $e_3\text{-OH}$), 9.38 (br s, 4H, $e_3\text{-OH}$), 8.51 (s, 4H, f'), 8.48 (s, 4H, o_2), 8.45 (s, 4H, f), 8.12 (s, 4H, o_2'), 7.14-7.35 (m, 20H, $k + m$, 20H, $k' + d$, 4H, $l' + s$, 4H, e_1), 7.13 (s, 4H, e_1'), 6.96 (d, 4H, $J = 7.0$ Hz, l), 6.47 (d, 4H, $J = 5.9$ Hz, h), 5.97 (d, 4H, $J = 7.5$ Hz, h'), 5.82 (s, 4H, o_1), 5.76 (s, 4H, o_1'), 5.19-5.22 (m, 4H, i), 4.78-4.90 (m, 12H, $m' + i' + m$), 4.48 (t, 4H, $J = 8.0$ Hz, d), 4.40 (t, 4H, $J = 7.9$ Hz, d'), 3.20 (dd, 4H, $J_1 = 6.4$ Hz, $J_2 = 14.2$ Hz, j_1), 3.00-3.12 (m, 12H, $j_1' + j_2' + j_2$), 2.02-2.17 (m, 16H, $c + c'$), 1.45-1.59 (m, 8H, $b + b'$), 1.34 (d, 12H, $J = 6.7$ Hz, n), 1.03 (d, 12H, $J = 6.6$ Hz, a_1), 1.01 (d, 12H, $J = 6.6$ Hz, a_2), 0.98 (d, 12H, $J = 6.5$ Hz, a_1'), 0.97 (d, 12H, $J = 6.5$ Hz, a_2'), 0.62 (d, 12H, $J = 6.8$ Hz, n').

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 176.1 (s'), 175.6 (s), 170.4 (r'), 170.2 (r), 154.3 (e_5'), 153.8 (e_5), 151.27 (p), 151.21 (p'), 151.0 ($e_3 + e_3'$), 143.3 (f), 142.4 (f'), 136.3 (k_1'), 136.1 (k_1), 130.1 (k_2), 129.7 (k_2'), 128.24, 128.23 ($k_3 + k_3'$), 126.9, 126.8 ($k_4 + k_4'$), 125.1 (e_1), 125.0 (e_1'), 124.4, 123.9, 123.8, 123.5 ($e_2 + e_2' + e_6 + e_6'$), 107.4 (e_4), 107.0 (e_4'), 53.9 (i'), 52.9 (i), 48.9 (m), 47.6 (m'), 41.5 (j'), 41.3, 41.2 ($c + c'$), 39.8 (j), 30.7 (d), 30.6 (d'), 26.1, 26.0 ($b + b'$), 22.76 (a_1), 22.71 (a_2), 22.67 (a_1'), 22.64 (a_2'), 21.0 (n), 19.2 (n').

Diffusion coefficient obtained by DOSY $3.25 \times 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ in chloroform.

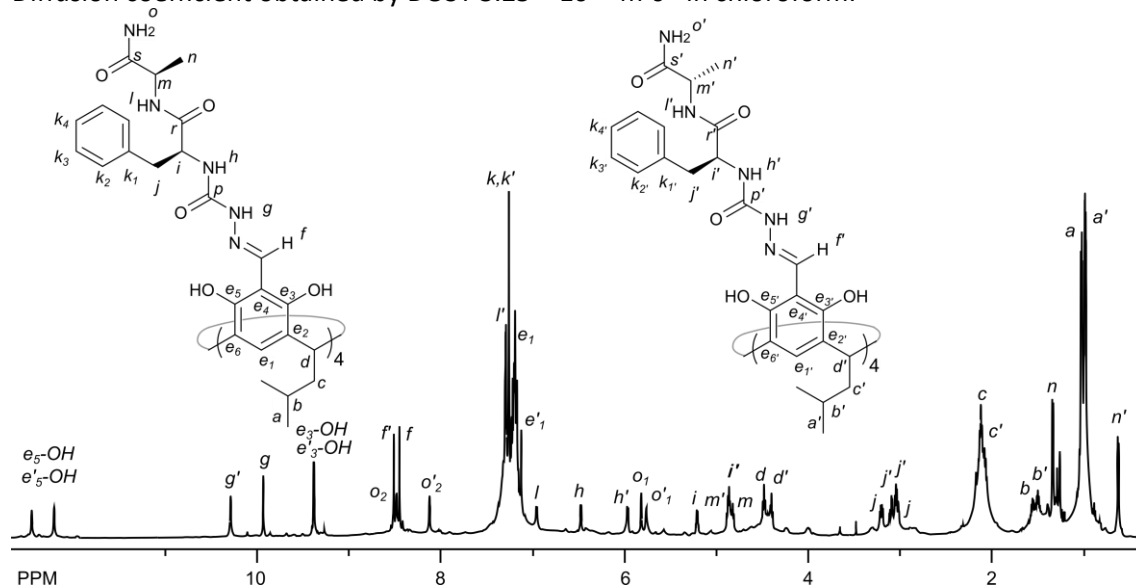


Figure S29. ^1H NMR spectrum of (D,L-11b)(L,L-11a) (CDCl_3 , 600 MHz).

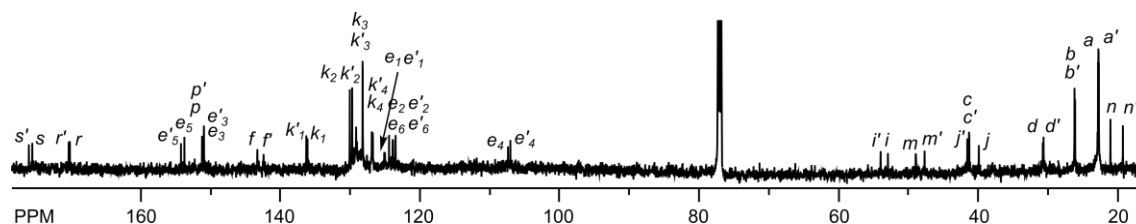


Figure S30. ^{13}C NMR spectrum of (D,L-11b)(L,L-11a) (CDCl_3 , 150 MHz).

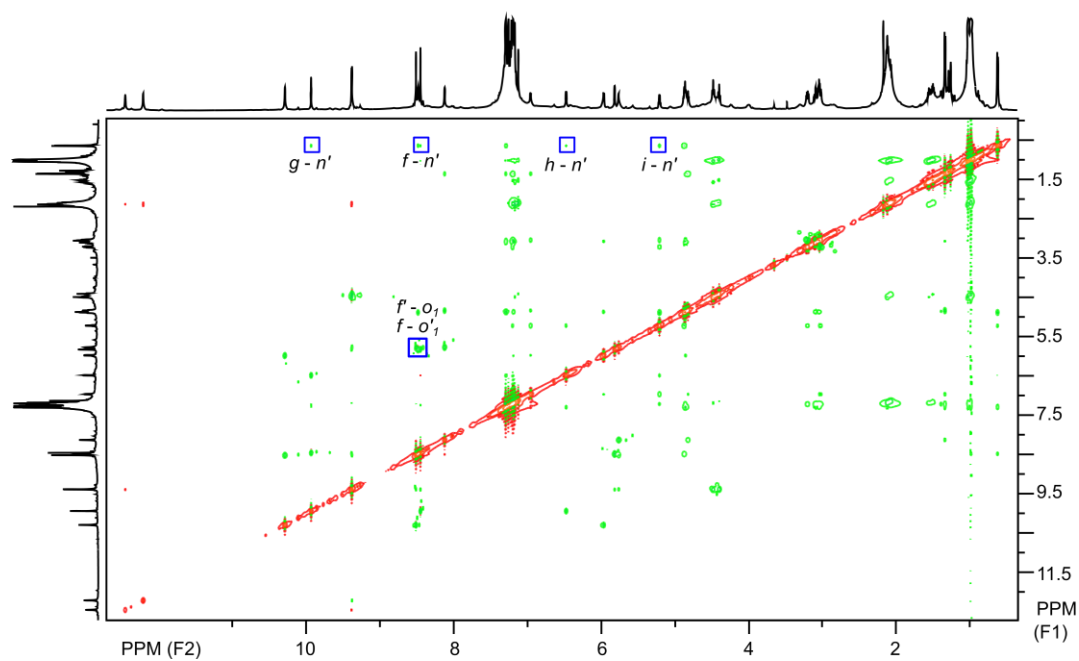


Figure S31. ROESY spectrum of (D,L-11b)(L,L-11a) (CDCl_3 , 600 MHz, most indicative signals in frames).

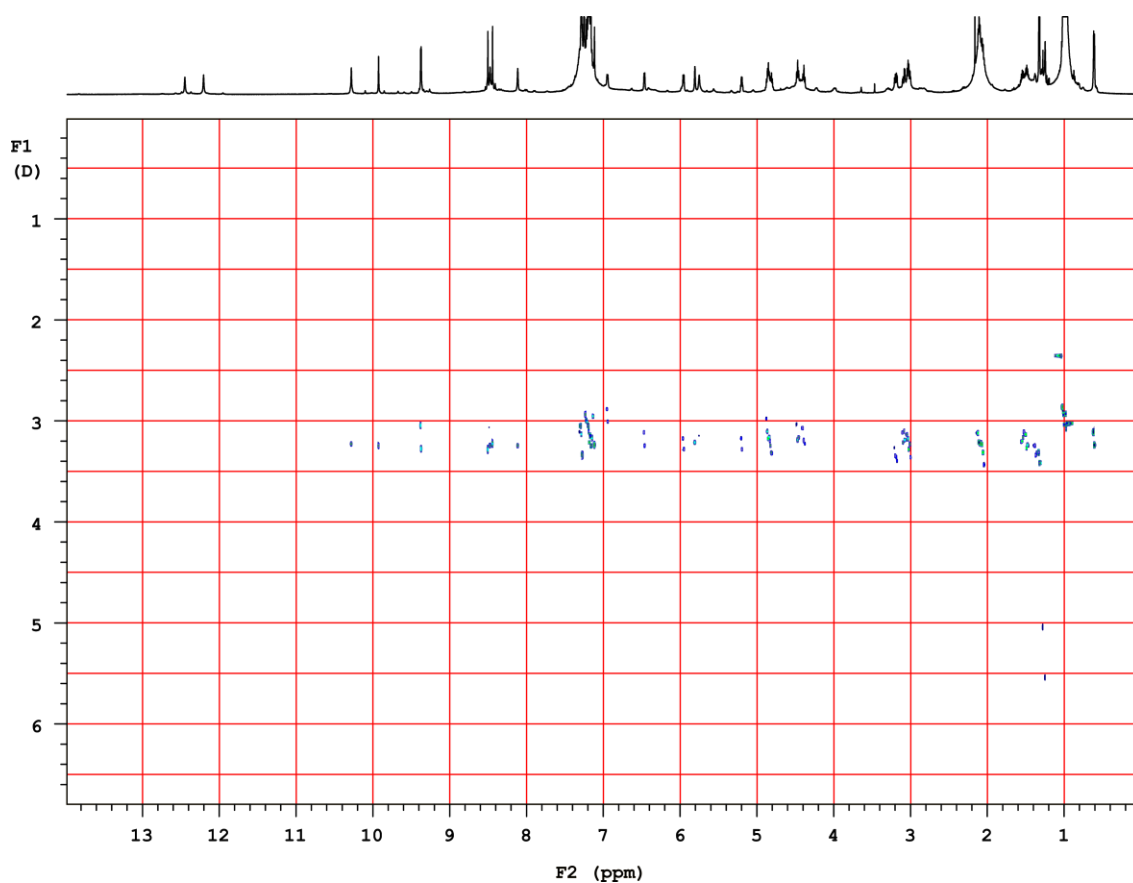


Figure S32. DOSY spectrum of (D,L-11b)(L,L-11a) (CDCl_3 , 600 MHz).

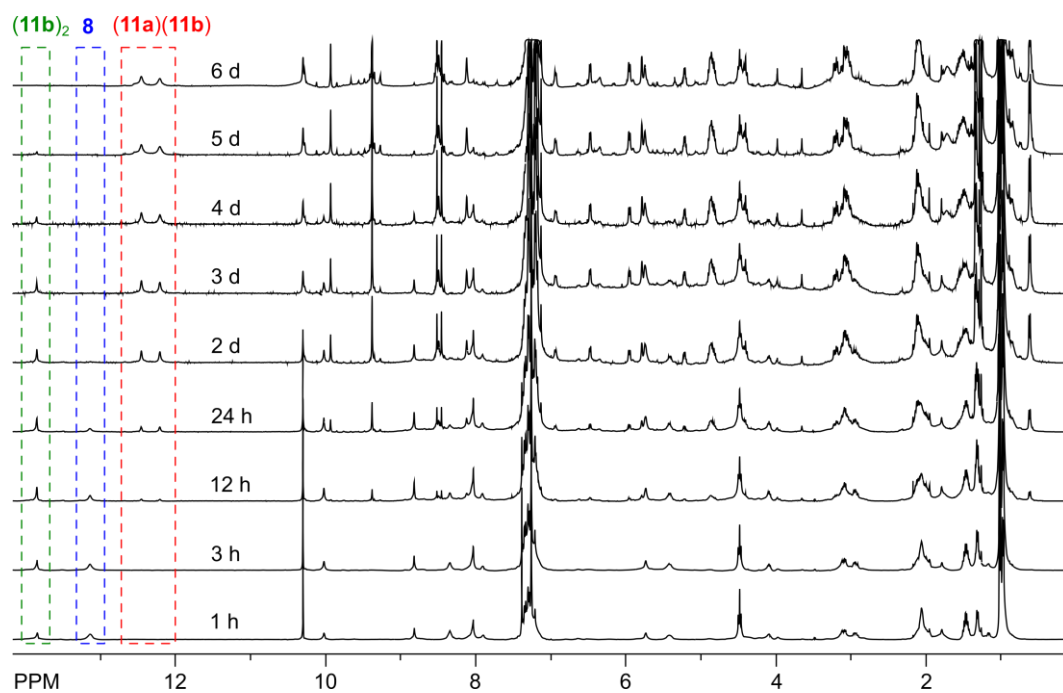


Figure S33. Self-sorting of peptides in reaction of **8** with (L,L)-**11a** and (D,L)-**11b** (^1H NMR spectra, CDCl_3 , 400 MHz).

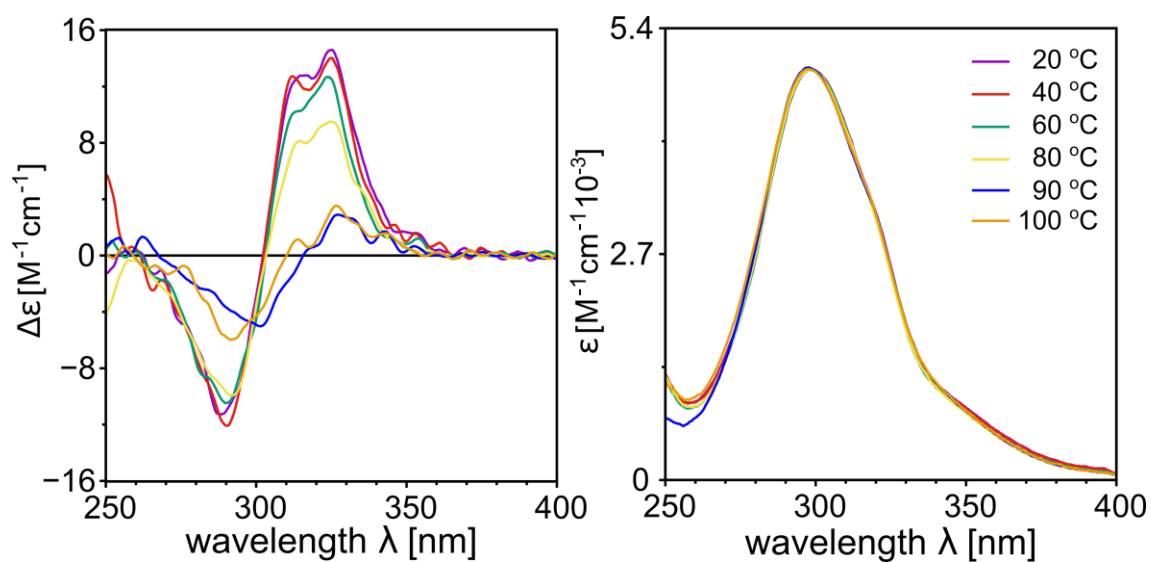


Figure S34. Temperature-dependent ECD and UV spectra of (D,L)-**11b**/(L,L)-**11a** in tetrachloroethane.

(12a)₂

Yield 68 %

$[\alpha]_D^{22} - 63.8 \pm 0.1$ (c 0.009 g cm⁻³ in DMF)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 12.46 (s, 4H, *e*₅-OH), 9.91 (s, 4H, *g*), 9.36 (s, 4H, *e*₃-OH), 8.51 (s, 4H, *s*₂), 8.44 (s, 4H, *f*), 7.21-7.33 (m, 20H, *k*, + *s*, 4H, *l*), 7.16 (s, 4H, *e*₁), 7.01 (d, 4H, *J* = 7.8 Hz, *o*), 6.48 (s, 4H, *J* = 4.6 Hz, *h*), 5.82 (s, 4H, *s*₁), 5.18-5.22 (m, 4H, *i*), 4.80-4.86 (m, 4H, *p*), 4.64-4.69 (m, 4H, *m*), 4.47 (t, 4H, *J* = 7.7 Hz, *d*), 3.19 (d, 8H, *J* = 4.3 Hz, *j*), 2.11 (dd, 8H, *J*₁ = 6.3 Hz, *J*₂ = 7.7 Hz, *c*), 1.51-1.57 (m, 4H, *b*), 1.41 (d, 12H, *J* = 6.3 Hz, *n*), 1.011 (d, 12H, *J* = 6.2 Hz, *a*₁), 1.008 (d, 12H, *J* = 6.1 Hz, *a*₂), 0.57 (d, 12H, *J* = 5.9 Hz, *r*).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 175.9 (*w*), 170.9 (*v*), 170.3 (*u*), 153.9 (*t*), 151.3, 151.2 (*e*₃ and *e*₅), 143.3 (*f*), 136.3 (*k*₁), 130.1 (*k*₂), 128.1 (*k*₃), 126.9 (*k*₄), 125.0 (*e*₁), 124.4, 123.9 (*e*₂ and *e*₆), 107.3 (*e*₄), 53.2 (*i*), 49.4 (*m*), 47.5 (*p*), 41.2 (*c*), 40.3 (*j*), 30.6 (*d*), 26.1 (*b*), 22.7 (*a*), 20.6 (*n*), 19.4 (*r*).

HR MS (ESI): *m/z* calc for [C₁₁₂H₁₄₂N₂₄O₂₄]²⁻ 1103.5310, found 1103.5303 ($|\Delta|$ = 0.5 ppm)

Diffusion coefficient obtained by DOSY 3.0×10^{-10} m²s⁻¹ in chloroform.

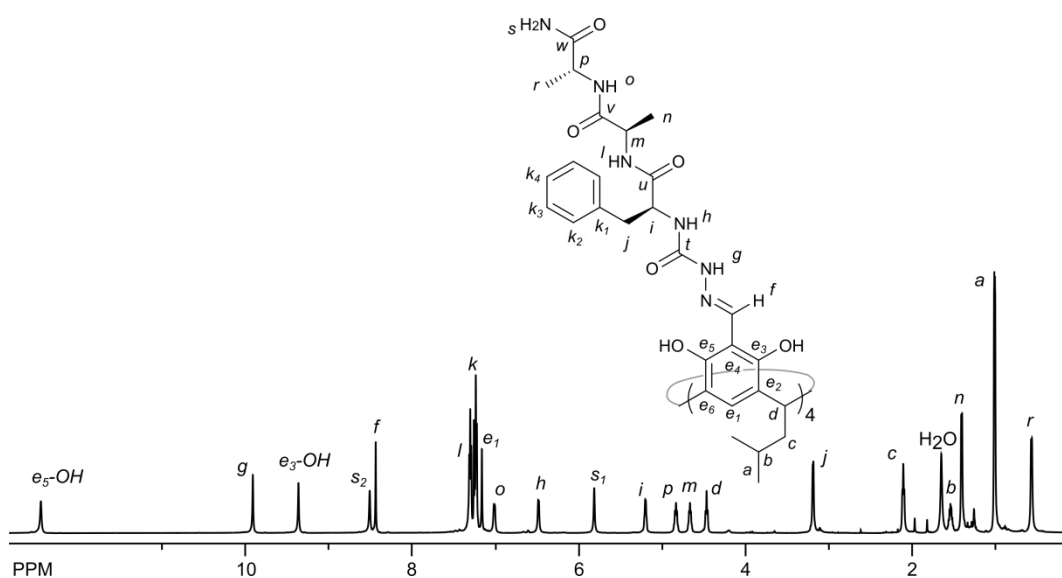


Figure S35. ¹H NMR spectrum of (12a)₂ (CDCl₃, 600 MHz).

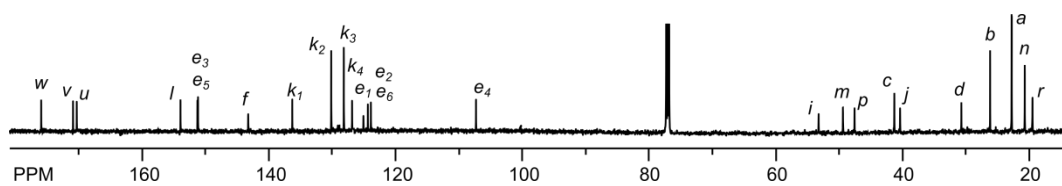


Figure S36. ¹³C NMR spectrum of (12a)₂ (CDCl₃, 150 MHz).

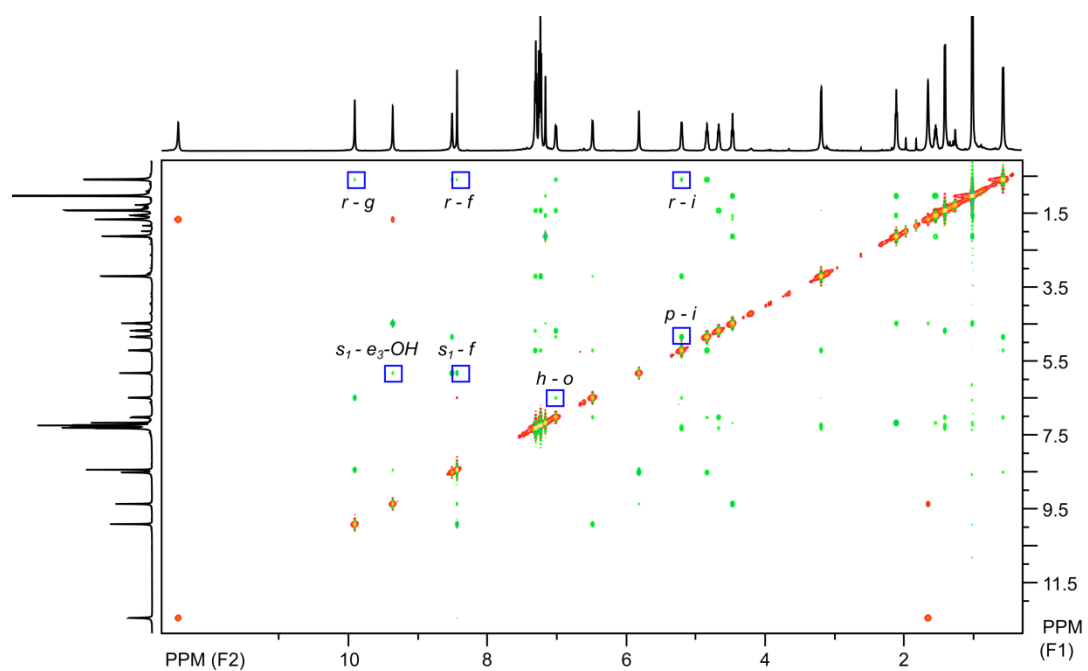


Figure S37. ROESY spectrum of $(12a)_2$ ($CDCl_3$, 600 MHz, most indicative signals in frames).

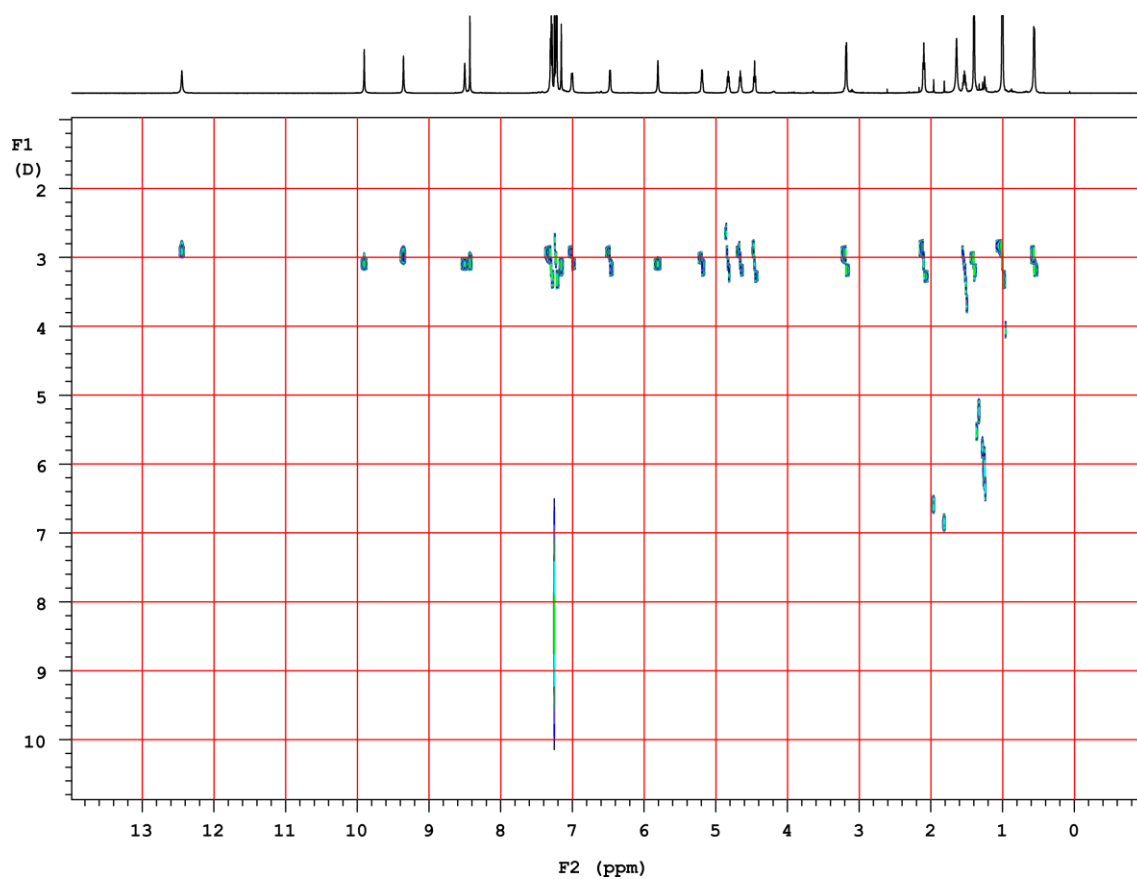


Figure S38. DOSY spectrum of $(12a)_2$ ($CDCl_3$, 600 MHz).

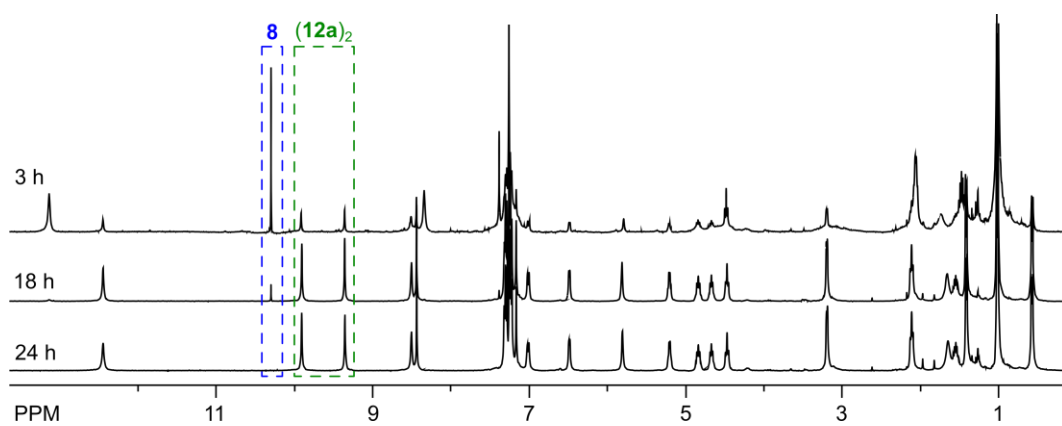


Figure S39. Reaction kinetics of **8** with L-**7a** (CDCl_3 , 400 MHz).

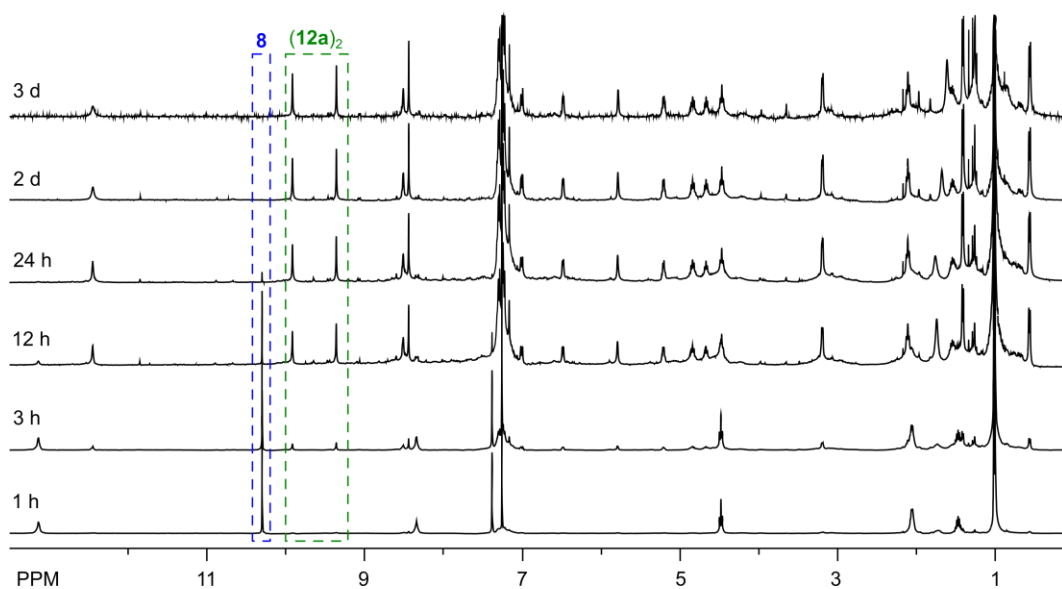


Figure S40. Chiral self-sorting of peptides in reaction of **8** with *rac*-**7a** (^1H NMR spectra, CDCl_3 , 400 MHz).

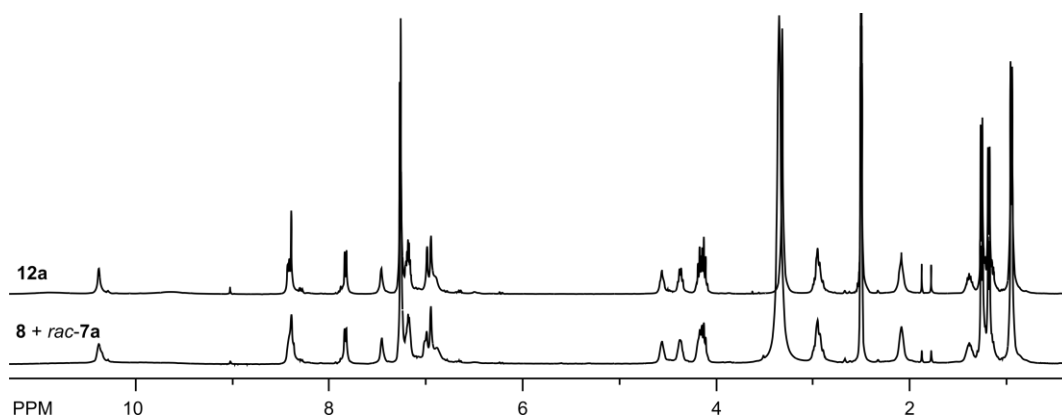


Figure S41. Chiral self-sorting of peptides in reaction of **8** with *rac*-**7a** (reaction in chloroform, 2 days, ^1H NMR spectra, DMSO-d_6 , 400 MHz).

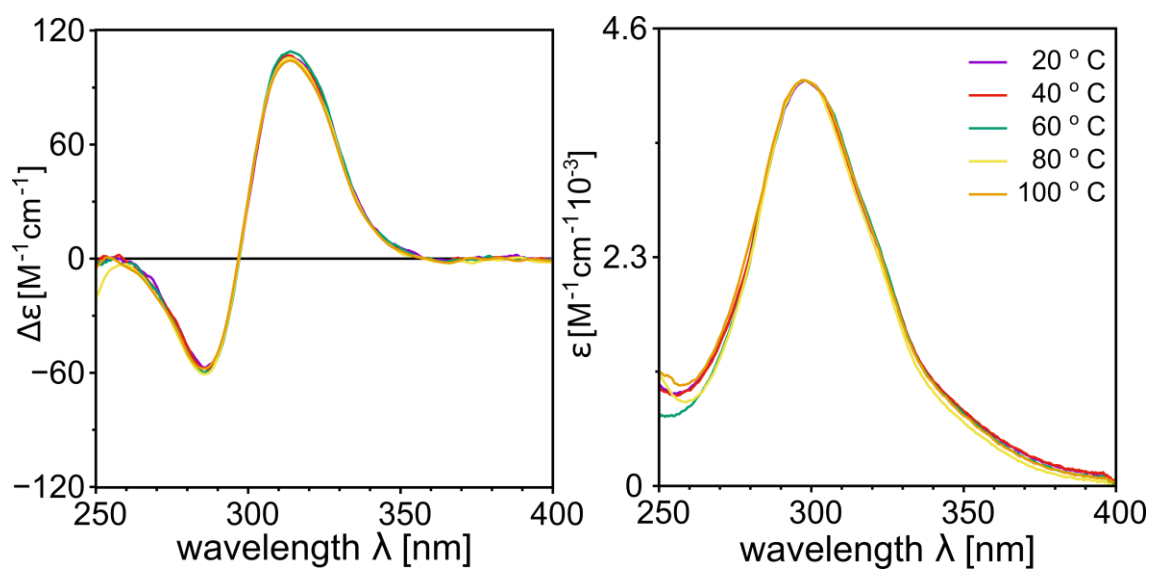


Figure S42. Temperature-dependent ECD and UV spectra of **(12a)₂** in tetrachloroethane.

12b

Yield 66 % (precipitate from reaction in methanol)

$[\alpha]_D^{22} - 49.9 \pm 0.7$ (c 0.009 gcm⁻³ in DMF)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11.16 (br s, 4H), 10.46 (s, 4H), 9.31 (br s, 4H), 8.51 (d, 4H, $J = 5.1$ Hz), 8.42 (s, 4H), 7.85 (d, 4H, $J = 8.3$ Hz), 7.49 (s, 4H), 7.12-7.30 (m, 20H + m, 20H + s, 4H), 7.10 (s, 4H), 7.04 (s, 4H), 4.54 (t, 4H, $J = 6.1$ Hz), 4.36-4.41 (m, 4H), 4.28-4.33 (m, 4H), 4.03-4.09 (m, 4H), 3.05-3.11 (m, 4H), 2.88-2.97 (m, 4H + m, 8H), 2.04-2.14 (m, 8H), 1.32-1.40 (m, 4H), 1.06 (d, 12H, $J = 7.1$ Hz), 0.93 (d, 24H, $J = 6.3$ Hz).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 173.1, 172.5, 171.9, 154.5, 151.1, 150.9, 141.4, 138.2, 137.6, 129.3, 129.0, 128.14, 128.07, 127.0, 126.4, 126.2, 123.9, 123.7, 106.8, 55.3, 54.2, 49.0, 42.3, 37.3, 36.9, 30.6, 25.9, 22.7, 22.6, 17.4.

HR MS (ESI): m/z calc for [C₁₃₆H₁₅₈N₂₄O₂₄]²⁻ 1255.5935, found 1255.5973 ($|\Delta| = 3.0$ ppm)

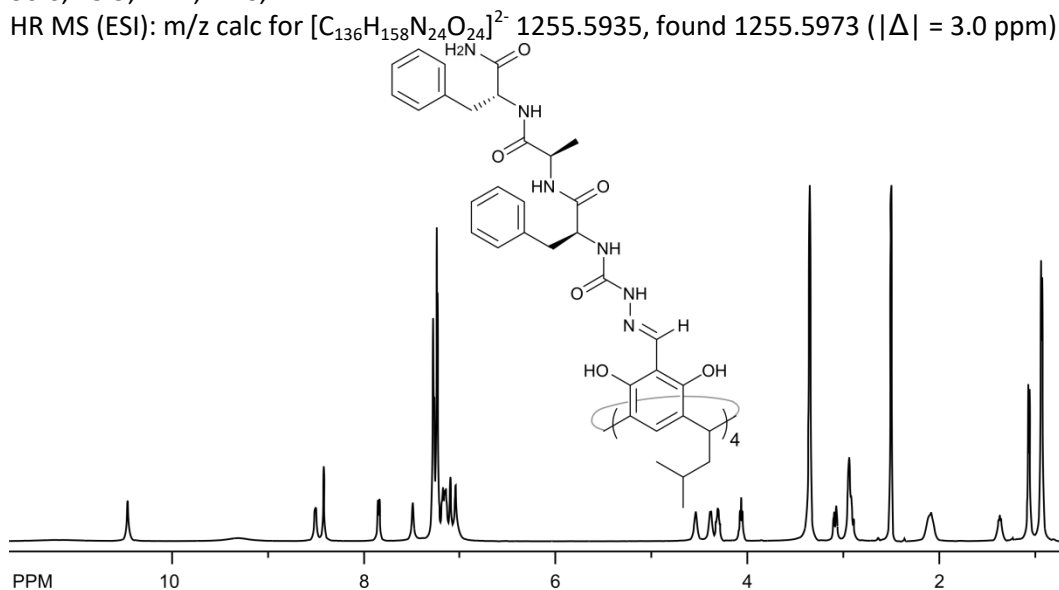


Figure S43. ¹H NMR spectrum of **12b** (DMSO-d₆, 500 MHz).

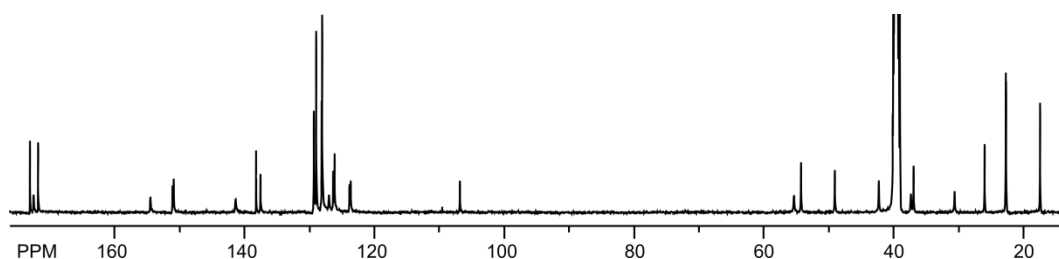


Figure S44. ¹³C NMR spectrum of **12b** (DMSO-d₆, 125 MHz).

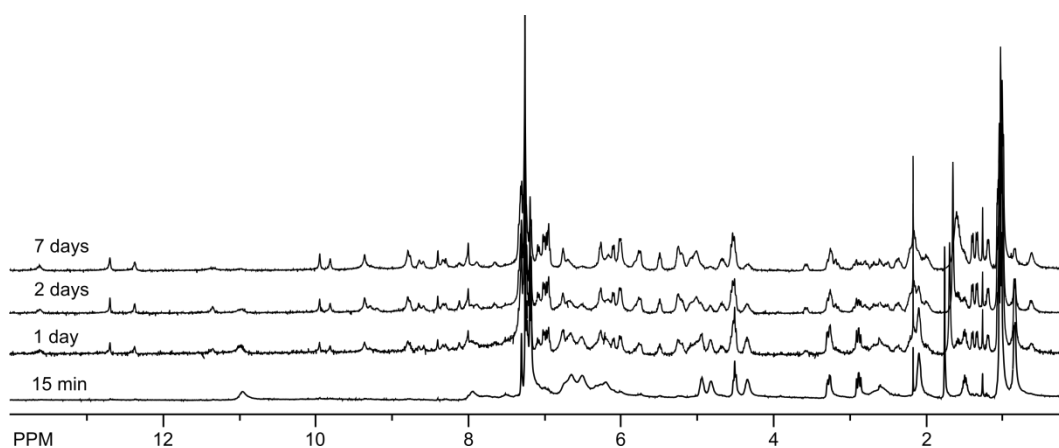


Figure S45. ¹H NMR spectra of **12b** precipitate from methanol after dissolution in chloroform (CDCl₃, 400 MHz).

12c (two sets of signals)

Yield 55 %

$[\alpha]_D^{22} - 44.3 \pm 0.2$ (c 0.01 g cm⁻³ in DMF)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 12.25 (s, 4H, e₅-OH), 9.88 (s, 4H, g), 8.71 (s, 4H, e₃-OH), 8.47 (s, 4H, f), 8.41 (s, 4H, t₂), 8.06 (d, 4H, J = 9.0 Hz, o), 7.67 (d, 4H, J = 8.6 Hz, l), 6.86-7.39 (m, 40H, k + s), 7.16 (s, 4H, e₁), 5.83 (br d, 4H, h), 5.79 (s, 4H, t₁), 5.01-5.07 (m, 4H, i), 4.51-4.58 (m, 8H, p + m), 4.33-4.36 (m, 4H, d), 2.88-2.96 (m, 8H, r₁ + j₁), 2.83 (dd, 4H, J₁ = 6.7 Hz, J₂ = 13.5 Hz, j₂), 2.73 (dd, 4H, J₁ = 9.6 Hz, J₂ = 13.4 Hz, r₂), 2.16-2.23 (m, 4H, c₁), 1.79-1.87 (m, 4H, c₂), 1.41-1.49 (m, 4H, b), 0.94-1.02 (m, 24H, a), 0.64 (d, 12H, J = 6.5 Hz, n).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 173.8 (y), 171.3 (w), 171.1 (v), 156.7 (u), 152.2, 151.4 (e₃ and e₅), 144.6 (f), 136.62 (k₁), 136.3 (s₁), 129.9 (k₂), 129.61 (s₂), (128.7, 128.3, 128.2, 128.0 (k₃, k₃', s₃ and s₃')), (127.0, 126.9, 126.7, 127.6 (k₄, k₄', s₄ and s₄')), 126.6 (e₂ or e₆), 123.4 (e₁), 122.9 (e₂ or e₆), 105.6 (e₄), 53.1 (i), 52.9 (p), 48.3 (m), 41.7 (c), 40.5 (j), 39.9 (r), 31.1 (d), 26.00 (b), 23.5 (a), 20.0 (n).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 11.98 (s, 4H, e₅'-OH), 9.34 (s, 4H, g'), 8.65 (s, 4H, e₃'-OH), 8.63 (s, 4H, f'), 8.13 (s, 4H, t₂'), 7.52 (d, 4H, J = 9.0 Hz, l'), 6.86-7.39 (m, 40H, k' + s'), 6.81 (s, 4H, e₁'), 6.76 (d, 4H, J = 8.7 Hz, o'), 6.02 (s, 4H, t₁'), 5.59 (d, 4H, J = 9.0 Hz, h'), 5.33-5.38 (m, 4H, p'), 4.66-4.71 (m, 4H, m'), 4.37-4.31 (m, 4H, i'), 4.28-4.32 (m, 4H, d'), 3.35 (dd, 4H, J₁ = 9.7 Hz, J₂ = 13.2 Hz, j₁'), 3.20 (dd, 4H, J₁ = 4.1 Hz, J₂ = 13.6 Hz, r₁'), 3.06 (dd, 4H, J₁ = 4.9 Hz, J₂ = 13.2 Hz, j₂'), 2.91-2.94 (m, 4H, r₂'), 2.16-2.23 (m, 4H, c₁'), 1.79-1.87 (m, 4H, c₂'), 1.41-1.49 (m, 4H, b'), 0.94-1.02 (m, 24H, a'), 0.83 (d, 12H, J = 6.8 Hz, n').

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 175.0 (y'), 172.0 (w'), 171.6 (v'), 154.9 (u'), 150.9, 150.7 (e₃' and e₅'), 145.5 (f'), 136.8 (k₁'), 136.58 (s₁'), 129.64 (s₂'), 129.5 (k₂'), (128.7, 128.3, 128.2, 128.0 (k₃, k₃', s₃ and s₃')), 127.1 (e₁'), (127.0, 126.9, 126.7, 127.6 (k₄, k₄', s₄ and s₄')), 123.9, 122.5 (e₂' and e₆'), 108.1 (e₄'), 56.7 (i'), 53.1 (p'), 47.0 (m'), 42.0 (c'), 40.2 (r'), 39.2 (j'), 30.3 (d'), 26.00 (b'), 22.1 (a'), 14.4 (n').

HR MS (ESI): m/z calc for [C₁₃₆H₁₅₈N₂₄O₂₄]²⁻ 1255.5935, found 1255.5962 (|Δ| = 2.2 ppm)

Diffusion coefficient obtained by DOSY 3.7×10^{-10} m²s⁻¹ in chloroform.

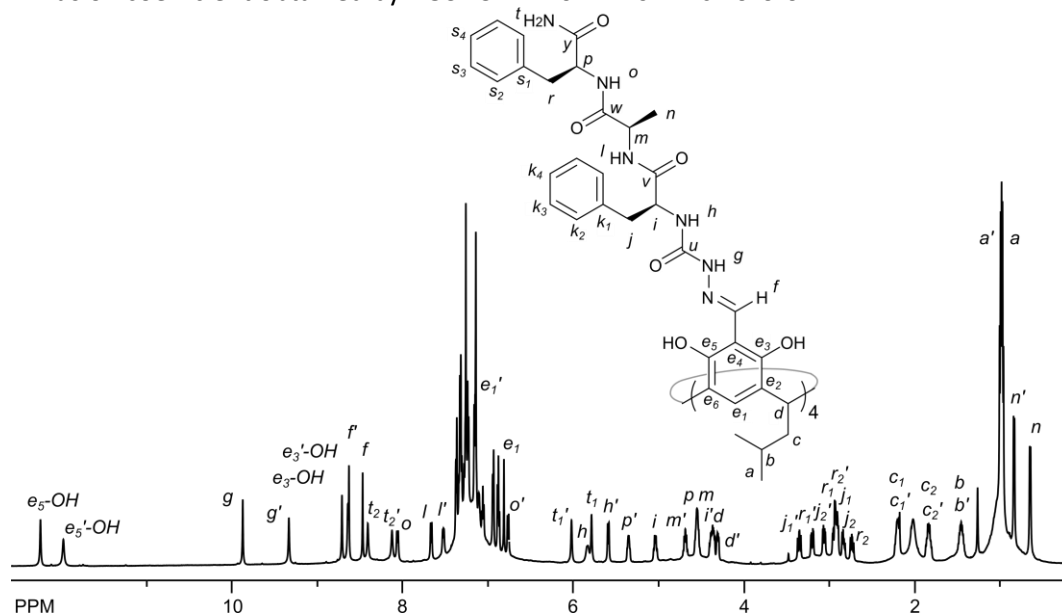


Figure S46. ¹H NMR spectrum of 12c (CDCl₃, 600 MHz).

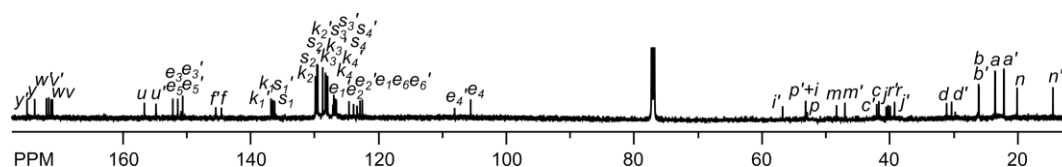


Figure S47. ¹³C NMR spectrum of 12c (CDCl₃, 150 MHz).

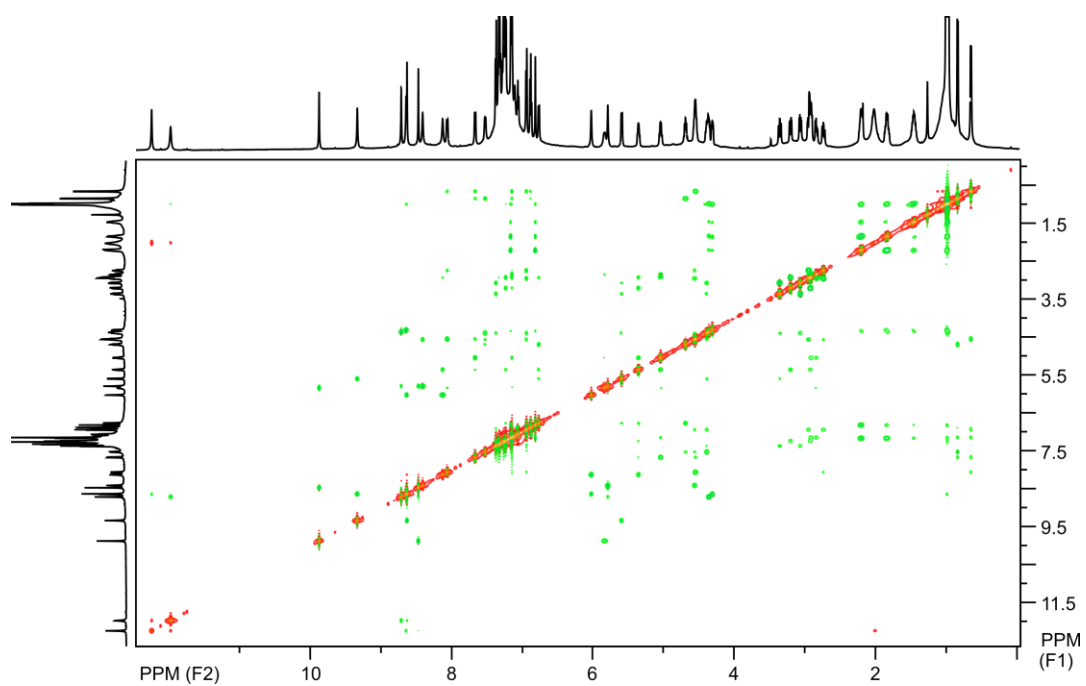


Figure S48. ROESY spectrum of **12c** (CDCl_3 , 600 MHz).

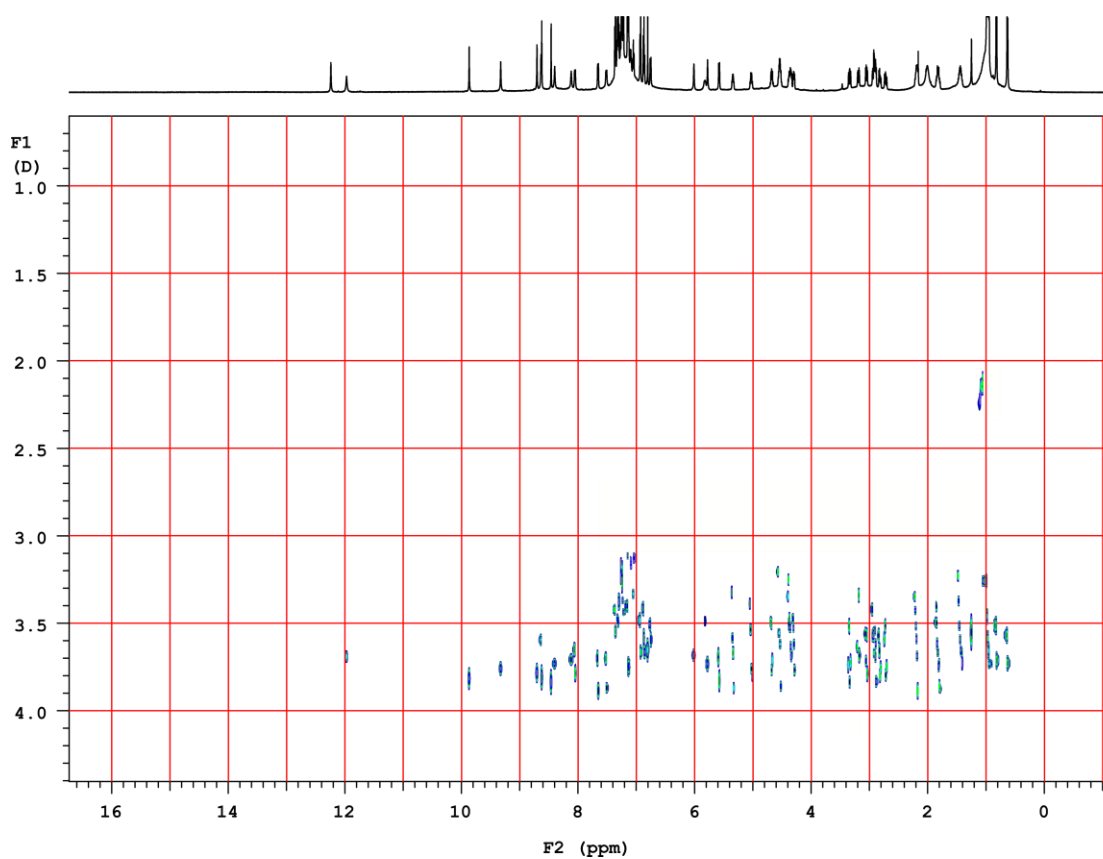


Figure S49. DOSY spectrum of **12c** (CDCl_3 , 600 MHz).

12d

Yield 100 % (in DMSO)

$[\alpha]_D^{22} + 30.7 \pm 0.1$ (c 0.01 gcm⁻³ in DMF)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.35 (s, 8H), 8.37 (s, 4H), 8.27 (d, 4H, $J = 7.4$ Hz), 7.95 (d, 4H, $J = 7.6$ Hz), 7.45 (s, 4H), 7.15-7.28 (m, 20H + s, 4H + s, 4H), 6.97 (s, 4H), 6.85 (br d, 4H), 4.57 (t, 4H, $J = 7.7$ Hz), 4.33-4.40 (m, 4H), 4.20-4.28 (m, 4H), 4.11-4.19 (m, 4H), 2.88-3.02 (m, 8H), 2.05-2.11 (m, 8H), 1.34-1.43 (m, 4H), 1.22 (d, 12H, $J = 7.2$ Hz), 1.15 (d, 12H, $J = 7.0$), 0.94 (d, 24H, $J = 6.5$ Hz).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 174.3, 171.7, 171.4, 159.5, 154.1, 151.2, 141.6, 137.6, 129.3, 128.2, 127.0, 126.4, 123.7 (2 C), 106.8, 55.3, 48.3 (2 C), 42.5, 37.7, 30.6, 26.0, 22.7, 18.0, 17.8.

HR MS (ESI): m/z calc for [C₁₁₂H₁₄₂N₂₄O₂₄]²⁻ 1103.5309, found 1103.5331 ($|\Delta| = 2.0$ ppm)

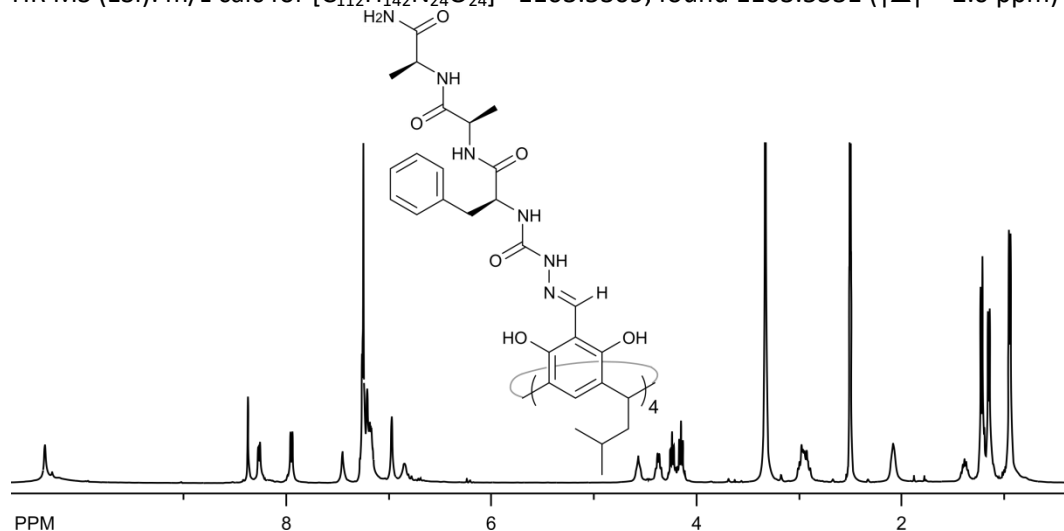


Figure S50. ¹H NMR spectrum of **12d** (DMSO-d₆, 500 MHz).

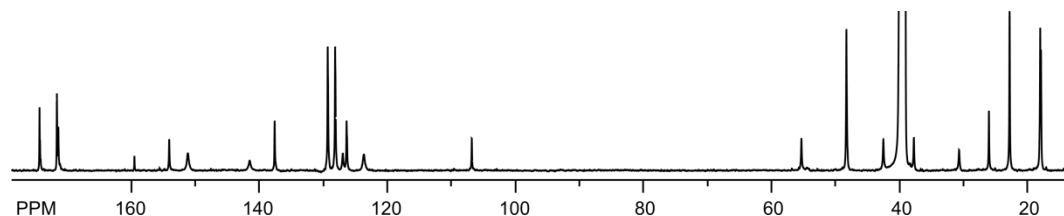


Figure S51. ¹³C NMR spectrum of **12d** (DMSO-d₆, 125 MHz).

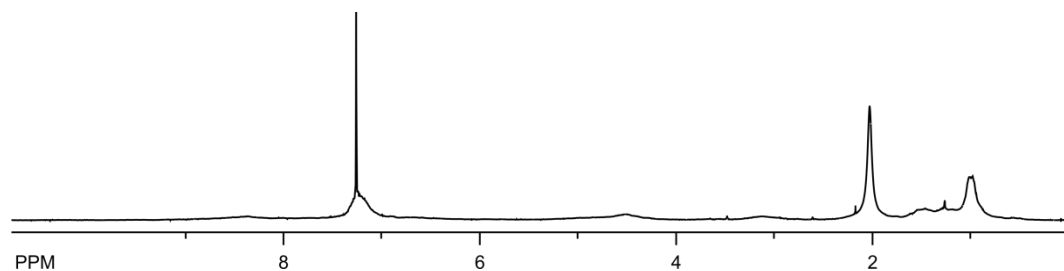


Figure S52. ¹H NMR spectrum of **12d** (CDCl₃, 400 MHz).

13

Yield 56 % (precipitate from chloroform)

$[\alpha]_D^{22} - 70.7 \pm 0.1$ (c 0.005 gcm⁻³ in DMF)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.51 (br s, 8H, OH), 10.11 (s, 4H, g), 8.39 (s, 4H, f), 7.43 (s, 4H, h), 7.20-7.39 (m, 20H, k + s, 1H, e₁), 4.81-4.90 (m, 4H, i), 4.53 (t, 4H, J = 7.7 Hz, d), 2.04-2.11 (m, 8H, c), 1.41 (d, 12H, J = 6.9 Hz, j), 1.34-1.40 (m, 4H, b), 0.93 (d, 24H, J = 6.5 Hz, a).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 153.7 (l), 151.0 (e₃ + e₅), 145.1 (k₁), 140.9 (f), 128.2 (k₂), 126.7 (e₁), 126.6 (k₄), 125.9 (k₃), 123.6 (e₂ + e₆), 106.9 (e₄), 48.8 (i), 42.3 (c), 40.2 (j), 30.7 (d), 25.9 (b), 22.7 (a).

HR MS (ESI): m/z calc for [C₈₄H₉₉N₁₂O₁₂]⁻ 1467.7505, found 1467.7504 (| Δ | = 0.1 ppm)

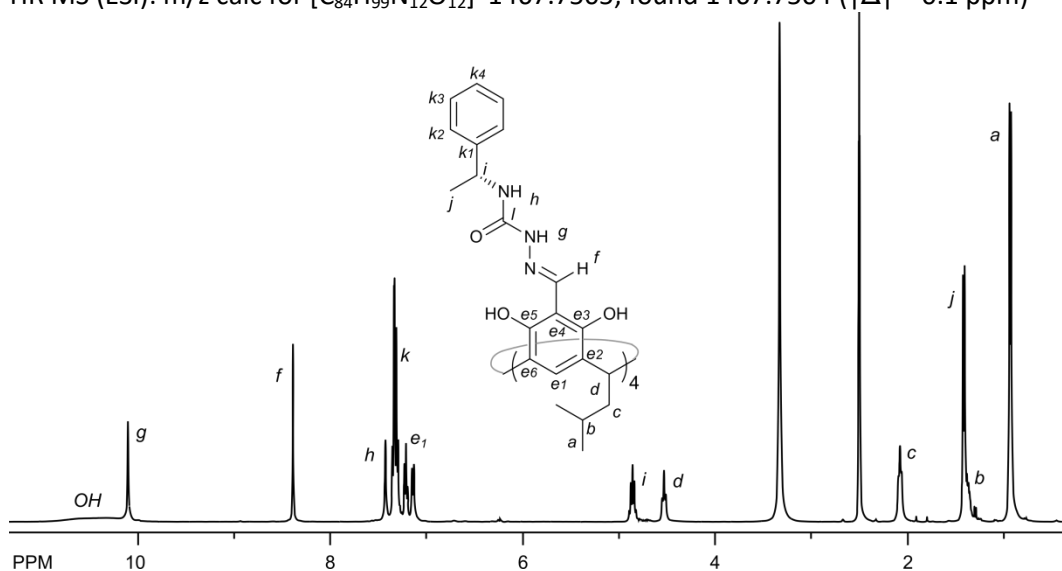


Figure S53. ¹H NMR spectrum of **13** (DMSO-d₆, 400 MHz).

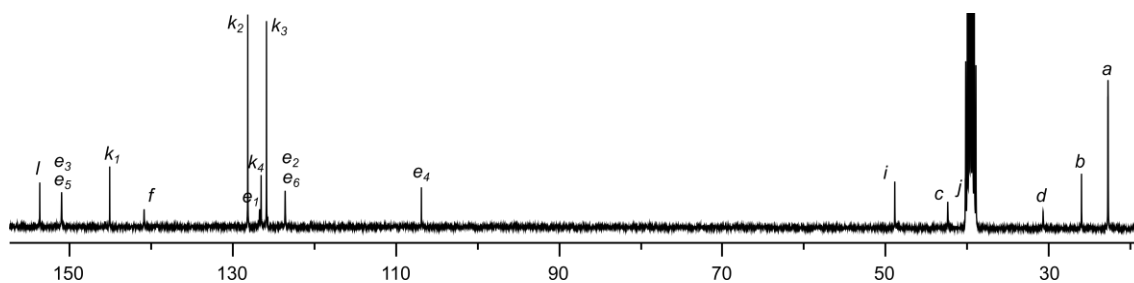


Figure S54. ¹³C NMR spectrum of **13** (DMSO-d₆, 100 MHz).

Crystallographic data

CCDC 1883372 and CCDC 1883373 contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Table S1. Crystal data of (L-**10a**)₂ and (L,D-**11b**)₂.

Crystal data		
Moiety formula	(L- 10a) ₄ (MeOH) ₂ (CHCl ₃) ₂	(L,D- 11b) ₂ (MeOH)(CHCl ₃)
Empirical formula	(C ₃₆₈ H ₄₄₈ N ₆₄ O ₆₄)(C ₂ H ₈ O ₂)(C ₂ Cl ₆ H ₂)	(C ₂₀₀ H ₂₄₈ N ₄₀ O ₄₀)(CH ₄ O)(CCl ₃ H)
Formula weight	7094.72	403.77
Temperature (K)	173	173
X-ray source	P13, Petra III, Hamburg	beamline 1911, MaxLab, Lund
Wavelength (Å)	0.68880	0.8000
Crystal system	triclinic	monoclinic
Space group	P-1	C2
Unit cell dimensions a/b/c (Å)	22.497(5) 31.279(6) 36.562(7)	36.060 35.480 22.490
Unit cell angles α/β/γ (°)	67.29(3) 79.62(3) 88.00(3)	90 101.5 90
Unit cell volume (Å ³)	23329(8)	28196.3
Z	4	4
Calculated density (g/cm ³)	1.009	0.943
Absorption coefficient (mm ⁻¹)	0.095	0.127
F(000)	7524	8496
θ range for data collection (°)	24.55 – 0.59	24.931 – 0.915
Index ranges	-26 < h < 27 -34 < k < 37 0 < l < 44	-36 < h < 36 -36 < k < 34 -23 < l < 23
Reflections collected	266161	91523
Independent reflections	78521 (R _{int} = 0.0578)	29386 (R _{int} = 0.0979)
Completeness to θ _{max}	0.915	0.878
Refinement statistics		
Final R indices [>2σ(I)]	0.0731	0.0986
R indices [all data]	0.0977	0.1194
Goodness-of-fit	1.128	1.139
Extinction coefficient	-	-
Largest diff. peak and hole (e Å ⁻³)	0.81 / -0.42	0.39 / -0.35

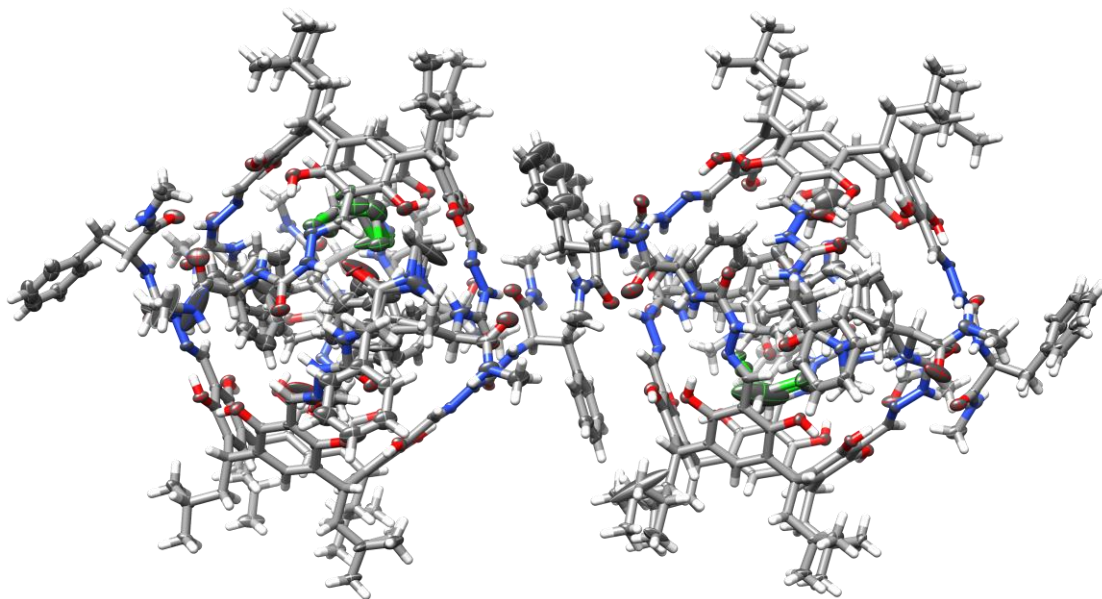


Figure S55. ORTEP representation of crystallographically independent part of (L-10a)₂ capsule. Thermal ellipsoids are depicted at 50% probability.

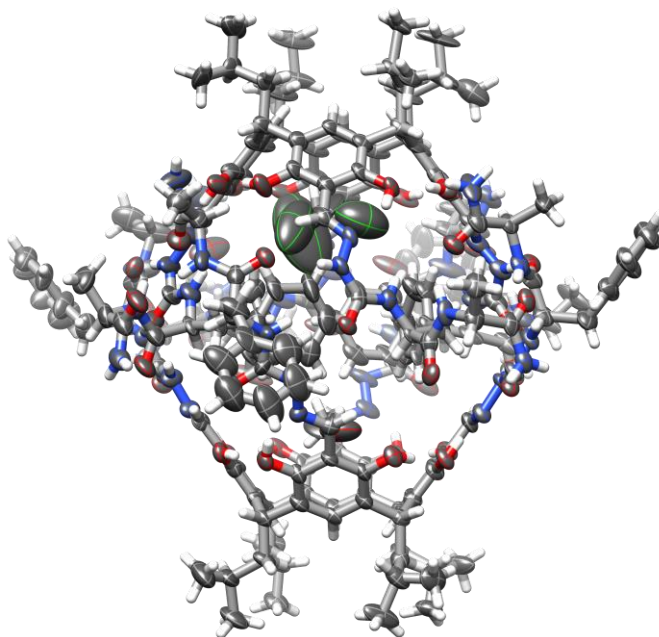


Figure S56. ORTEP representation of crystallographically independent part of (L,D-11b)₂ capsule. Thermal ellipsoids are depicted at 30% probability.

Details of crystal structure analyses and explanation of CHECKCIF alerts

Data collection and data quality:

The samples of capsules were crystallized by the diffusion method using chloroform/methanol mixture. Prior to the measurement crystals were transferred quickly from mother liquor to immersion oil and frozen to avoid solvent loss. Data were collected using synchrotron beamlines (P13, Petra III, Hamburg for (L-**10a**)₂, 1911, MaxLab, Lund for (L,D-**11b**)₂). The structures were solved using SHELXS⁶ ((L-**10a**)₂) or by molecular replacement using the PHASER⁷ module of the CCP4 suite⁸ ((L,D-**11b**)₂). For all the crystals of peptidic capsules, crystal lattices contained substantial voids (intramolecular and intermolecular) that were filled with highly disordered solvent molecules. All the crystals were found to be weakly diffracting and as a result, reflections did not extend out as far in theta as what would normally be considered desirable for small molecules. This led to some level A alert being generated by the CHECKCIF program.

Refinement and treatment of disorder

All non-hydrogen atoms that were not disordered were refined anisotropically. Hydrogen atoms were positioned using geometrical restraints. In all cases procedures were applied in order to remove highly disordered solvent molecules present in intracapsular and intercapsular voids. Solvent masking procedure implemented in OLEX2 was used.⁹

Explanation of level A alerts for the crystal structure of (L-10a)₂

Alert level A

PLAT029_ALERT_3_A _diffn_measured_fraction_theta_full value Low . 0.915 Why?

The crystals were found to be weakly diffracting and as a result, reflections did not extend out as far in theta as what would normally be considered desirable for small molecules.

```
PLAT213_ALERT_2_A Atom N4B_18 has ADP max/min Ratio ..... 5.7 prolat
PLAT213_ALERT_2_A Atom C5B_18 has ADP max/min Ratio ..... 16.4 prolat
PLAT213_ALERT_2_A Atom C6C_13 has ADP max/min Ratio ..... 5.3 prolat
PLAT213_ALERT_2_A Atom C12B_2 has ADP max/min Ratio ..... 5.2 prolat
PLAT213_ALERT_2_A Atom C1A_22 has ADP max/min Ratio ..... 8.8 oblate
PLAT213_ALERT_2_A Atom C2A_22 has ADP max/min Ratio ..... 5.4 prolat
PLAT214_ALERT_2_A Atom C21C_26 (Anion/Solvent) ADP max/min Ratio 8.1 prolat
```

These atoms are disordered and could not be satisfactorily refined anisotropically.

```
PLAT413_ALERT_2_A Short Inter XH3 .. XHn H10_16 ..H1AA_26 . 1.88 Ang.
x,y,z = 1_555 Check
```

H1AA_26 is hydrogen in CH₃ group in methanol molecule, this group can rotate.

PLAT602_ALERT_2_A VERY LARGE Solvent Accessible VOID(S) in Structure ! Info

The above alert is caused by the use of the solvent masking procedure in the refinement of disordered solvent molecules.

Explanation of level A alerts for the crystal structure of (L,D-11b)₂

Alert level A

THETM01_ALERT_3_A The value of sine(theta_max)/wavelength is less than 0.550
Calculated sin(theta_max)/wavelength = 0.5269

The above alert comes from weak diffraction of the crystals and subsequent poor quality of the data.

PLAT029_ALERT_3_A _diffn_measured_fraction_theta_full value Low . 0.878 Why?

The crystals were found to be weakly diffracting and as a result, reflections did not extend out as far in theta as what would normally be considered desirable for small molecules.

```
PLAT213_ALERT_2_A Atom N65A has ADP max/min Ratio ..... 6.4 prolat
PLAT213_ALERT_2_A Atom C67B has ADP max/min Ratio ..... 5.2 oblate
```

These atoms are disordered and could not be satisfactorily refined anisotropically.

PLAT260_ALERT_2_A Large Average Ueq of Residue Including C12S 0.752 Check

PLAT260_ALERT_2_A Large Average Ueq of Residue Including O10S 0.324 Check

These alerts are generated by substantial thermal mobility of solvent molecules (as indicated by large thermal parameters), additional disorder is still possible.

PLAT413_ALERT_2_A Short Inter XH3 .. XHn H14C ..H19G . 1.86 Ang.

1-x,y,2-z = 2_657 Check

These atoms come from two methyl groups. The hydrogens were placed geometrically and therefore their real positions may vary by rotation.

PLAT430_ALERT_2_A Short Inter D...A Contact O64 ..O69B . 2.36 Ang.

-x,y,2-z = 2_557 Check

These atoms are disordered and could not be satisfactorily modelled.

Ab initio calculations

All calculations were performed within the density functional theory (DFT) approach using Gaussian 09 program suite.¹⁰ Geometry was optimized with the B3LYP functional, employing the 6-31G+(d,p) basis set. Solvent effects were considered within the SCRF theory using the polarized continuum model (PCM) approach to model the interaction with the solvent. Excited electronic states were determined at the B3LYP/6-31G+(d,p) level by means of the time-dependent DFT (TD DFT) approach (100 excited states in each case). The ECD spectra were simulated by overlapping Gaussian functions for each transition where the width of the band at 1/e height is fixed at 0.2 eV and the resulting intensities of the combined spectra were scaled to the experimental values (using UV-VIS spectra as references). Presentation of molecular orbitals was performed by using the GaussView program. Model compounds without any additional chromophores deriving from amino acids were used for theoretical calculations. Aliphatic chains at lower rim were shortened since their lengths have negligible influence on UV-VIS and ECD spectra.

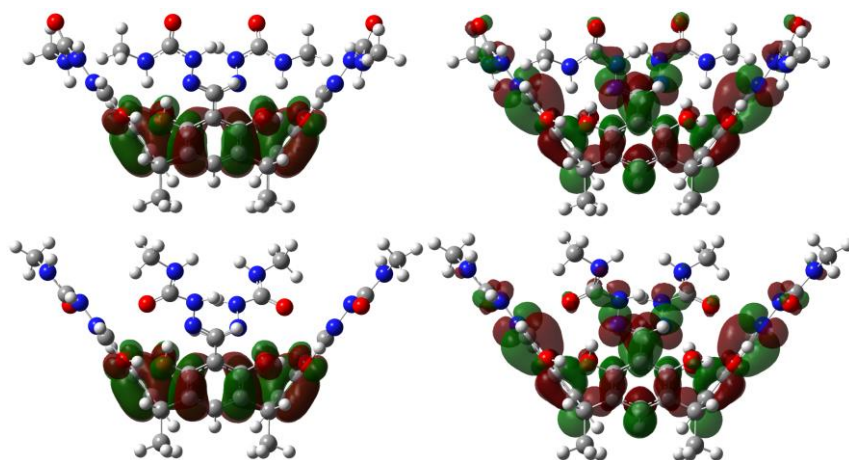


Figure S57. HOMO (left) and LUMO (right) orbitals of C_4 symmetrical AzaGlyNMe cavitands with *cis* (up) and *trans* (bottom) configuration.

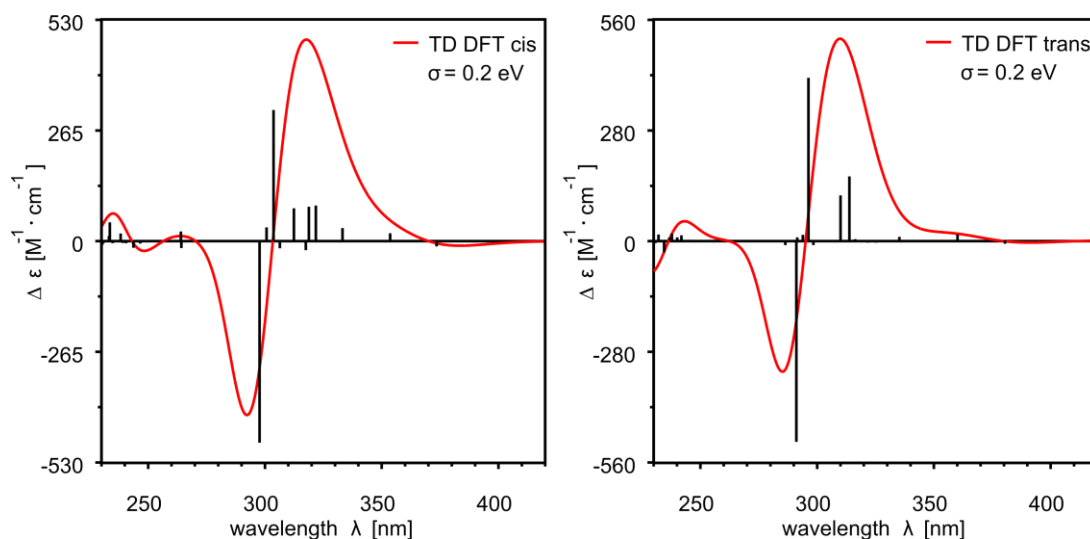


Figure S58. Calculated ECD spectra of C_4 symmetrical AzaGlyNMe cavitands with *cis* (left) and *trans* (right) configuration.

Atomic coordinates for calculated geometries

AzaGlyNMe cavitand *cis*

Total energy = -3267.96273939 a.u.

	x	y	z				
O				O	3.90470700	2.98758100	0.34382100
O	-0.43378200	4.95724800	0.51778400	C	0.48752300	4.07601900	1.02486600

C	1.76598600	3.97442000	0.42963000	H	2.61851800	6.02187100	-2.85058500
C	2.69108900	3.04138000	0.96211200	H	4.37866000	1.67161800	2.43528200
C	2.36492300	2.25693500	2.08202200	H	1.78852300	-0.81149600	3.47072400
C	1.07615500	2.39584100	2.61185200	H	4.52621500	-3.11061300	-1.19122000
C	0.11499400	3.28052300	2.11443900	H	6.02187100	-2.61851800	-2.85058500
C	2.14875300	4.76019100	-0.73173400	H	1.67161800	-4.37866000	2.43528200
N	1.38653100	5.68906000	-1.21842000	H	-1.78852300	0.81149600	3.47072400
N	1.79923900	6.33884400	-2.34059000	H	-4.52621500	3.11061300	-1.19122000
C	1.12145800	7.41518700	-2.91411000	H	-6.02187100	2.61851800	-2.85058500
O	1.51751100	7.87330100	-3.98312000	H	-1.67161800	4.37866000	2.43528200
C	3.38708700	1.29517600	2.70245300	H	-0.81149600	-1.78852300	3.47072400
C	3.35445200	1.30255800	4.24373700	H	-3.11061300	-4.52621500	-1.19122000
O	4.95724800	0.43378200	0.51778400	H	-2.61851800	-6.02187100	-2.85058500
O	2.98758100	-3.90470700	0.34382100	H	-4.37866000	-1.67161800	2.43528200
C	4.07601900	-0.48752300	1.02486600	H	-0.01910300	5.42224100	-0.25471300
C	3.97442000	-1.76598600	0.42963000	H	4.33026900	2.11083900	0.44911200
C	3.04138000	-2.69108900	0.96211200	H	2.11083900	-4.33026900	0.44911200
C	2.25693500	-2.36492300	2.08202200	H	-4.33026900	-2.11083900	0.44911200
C	2.39584100	-1.07615500	2.61185200	H	-5.42224100	-0.01910300	-0.25471300
C	3.28052300	-0.11499400	2.11443900	H	5.42224100	0.01910300	-0.25471300
C	4.76019100	-2.14875300	-0.73173400	H	0.01910300	-5.42224100	-0.25471300
N	5.68906000	-1.38653100	-1.21842000	H	-2.11083900	4.33026900	0.44911200
N	6.33884400	-1.79923900	-2.34059000	H	3.49676000	2.32107900	4.61746900
C	7.41518700	-1.12145800	-2.91411000	H	4.15909100	0.67355300	4.63667500
O	7.87330100	-1.51751100	-3.98312000	H	2.41433500	0.92840200	4.65894000
C	1.29517600	-3.38708700	2.70245300	H	-3.49676000	-2.32107900	4.61746900
C	1.30255800	-3.35445200	4.24373700	H	-4.15909100	-0.67355300	4.63667500
O	-4.95724800	-0.43378200	0.51778400	H	-2.41433500	-0.92840200	4.65894000
O	-2.98758100	3.90470700	0.34382100	H	-2.32107900	3.49676000	4.61746900
C	-4.07601900	0.48752300	1.02486600	H	-0.67355300	4.15909100	4.63667500
C	-3.97442000	1.76598600	0.42963000	H	-0.92840200	2.41433500	4.65894000
C	-3.04138000	2.69108900	0.96211200	H	2.32107900	-3.49676000	4.61746900
C	-2.25693500	2.36492300	2.08202200	H	0.67355300	-4.15909100	4.63667500
C	-2.39584100	1.07615500	2.61185200	H	0.92840200	-2.41433500	4.65894000
C	-3.28052300	0.11499400	2.11443900	C	-0.67043100	9.06657500	-2.66925300
C	-4.76019100	2.14875300	-0.73173400	H	-1.68577400	9.04819900	-2.26637800
N	-5.68906000	1.38653100	-1.21842000	H	-0.17113400	9.98896300	-2.34738900
N	-6.33884400	1.79923900	-2.34059000	H	-0.71687100	9.06478800	-3.75879700
C	-7.41518700	1.12145800	-2.91411000	C	9.06657500	0.67043100	-2.66925300
O	-7.87330100	1.51751100	-3.98312000	H	9.04819900	1.68577400	-2.26637800
C	-1.29517600	3.38708700	2.70245300	H	9.98896300	0.17113400	-2.34738900
C	-1.30255800	3.35445200	4.24373700	H	9.06478800	0.71687100	-3.75879700
O	0.43378200	-4.95724800	0.51778400	C	-9.06657500	-0.67043100	-2.66925300
O	-3.90470700	-2.98758100	0.34382100	H	-9.04819900	-1.68577400	-2.26637800
C	-0.48752300	-4.07601900	1.02486600	H	-9.98896300	-0.17113400	-2.34738900
C	-1.76598600	-3.97442000	0.42963000	H	-9.06478800	-0.71687100	-3.75879700
C	-2.69108900	-3.04138000	0.96211200	C	0.67043100	-9.06657500	-2.66925300
C	-2.36492300	-2.25693500	2.08202200	H	1.68577400	-9.04819900	-2.26637800
C	-1.07615500	-2.39584100	2.61185200	H	0.17113400	-9.98896300	-2.34738900
C	-0.11499400	-3.28052300	2.11443900	H	0.71687100	-9.06478800	-3.75879700
C	-2.14875300	-4.76019100	-0.73173400	N	-0.03673900	-7.87330100	-2.22541200
N	-1.38653100	-5.68906000	-1.21842000	N	0.03673900	7.87330100	-2.22541200
N	-1.79923900	-6.33884400	-2.34059000	N	7.87330100	-0.03673900	-2.22541200
C	-1.12145800	-7.41518700	-2.91411000	N	-7.87330100	0.03673900	-2.22541200
O	-1.51751100	-7.87330100	-3.98312000	H	-0.08132500	7.56528300	-1.27212700
C	-3.38708700	-1.29517600	2.70245300	H	7.56528300	0.08132500	-1.27212700
C	-3.35445200	-1.30255800	4.24373700	H	-7.56528300	-0.08132500	-1.27212700
H	0.81149600	1.78852300	3.47072400	H	0.08132500	-7.56528300	-1.27212700
H	3.11061300	4.52621500	-1.19122000				

AzaGlyNMe cavitand *trans*

Total energy = -3267.94214265 a.u.

	x	y	z				
O	-1.24720300	4.79836100	-0.65133400	C	-1.21579300	3.04718600	-2.25549900
O	-4.69049200	1.49710500	-0.49292200	C	-3.62648300	3.75023400	0.58732000
C	-1.82422700	3.66597000	-1.15463300	N	-3.13645600	4.82267400	1.11411700
C	-2.99615400	3.13226000	-0.56640500	N	-3.75023400	5.35693300	2.20795400
C	-3.56180800	1.95025300	-1.10745200	C	-3.32890800	6.60906400	2.66686300
C	-2.99125400	1.32464200	-2.22873200	O	-2.38240600	7.21435000	2.18661700
C	-1.82435700	1.89315500	-2.75586100	C	-3.62462800	0.07257300	-2.84882300
				C	-3.59142800	0.08722200	-4.39000100

O	-4.79836100	-1.24720300	-0.65133400	H	1.41222500	1.36991900	-3.61552300
O	-1.49710500	-4.69049200	-0.49292200	H	3.26820800	4.52278600	0.98534300
C	-3.66597000	-1.82422700	-1.15463300	H	5.01973500	4.68034400	2.44263800
C	-3.13226000	-2.99615400	-0.56640500	H	0.08963700	4.68572400	-2.58436600
C	-1.95025300	-3.56180800	-1.10745200	H	1.36991900	-1.41222500	-3.61552300
C	-1.32464200	-2.99125400	-2.22873200	H	4.52278600	-3.26820800	0.98534300
C	-1.89315500	-1.82435700	-2.75586100	H	4.68034400	-5.01973500	2.44263800
C	-3.04718600	-1.21579300	-2.25549900	H	4.68572400	-0.08963700	-2.58436600
C	-3.75023400	-3.62648300	0.58732000	H	-1.78321600	5.12719600	0.12389200
N	-4.82267400	-3.13645600	1.11411700	H	-4.79965300	0.52595400	-0.58947800
N	-5.35693300	-3.75023400	2.20795400	H	-0.52595400	-4.79965300	-0.58947800
C	-6.60906400	-3.32890800	2.66686300	H	4.79965300	-0.52595400	-0.58947800
O	-7.21435000	-2.38240600	2.18661700	H	5.12719600	1.78321600	0.12389200
C	-0.07257300	-3.62462800	-2.84882300	H	-5.12719600	-1.78321600	0.12389200
C	-0.08722200	-3.59142800	-4.39000100	H	1.78321600	-5.12719600	0.12389200
O	4.79836100	1.24720300	-0.65133400	H	0.52595400	4.79965300	-0.58947800
O	1.49710500	4.69049200	-0.49292200	H	-4.07030000	0.99603500	-4.76732600
C	3.66597000	1.82422700	-1.15463300	H	-4.13291000	-0.77900400	-4.78265000
C	3.13226000	2.99615400	-0.56640500	H	-2.57884600	0.05426600	-4.80175300
C	1.95025300	3.56180800	-1.10745200	H	4.07030000	-0.99603500	-4.76732600
C	1.32464200	2.99125400	-2.22873200	H	4.13291000	0.77900400	-4.78265000
C	1.89315500	1.82435700	-2.75586100	H	2.57884600	-0.05426600	-4.80175300
C	3.04718600	1.21579300	-2.25549900	H	0.99603500	4.07030000	-4.76732600
C	3.75023400	3.62648300	0.58732000	H	-0.77900400	4.13291000	-4.78265000
N	4.82267400	3.13645600	1.11411700	H	0.05426600	2.57884600	-4.80175300
N	5.35693300	3.75023400	2.20795400	H	-0.99603500	-4.07030000	-4.76732600
C	6.60906400	3.32890800	2.66686300	H	0.77900400	-4.13291000	-4.78265000
O	7.21435000	2.38240600	2.18661700	H	-0.05426600	-2.57884600	-4.80175300
C	0.07257300	3.62462800	-2.84882300	C	-3.68966800	8.30112600	4.40148000
C	0.08722200	3.59142800	-4.39000100	H	-4.53124000	8.66838900	4.99318800
O	1.24720300	-4.79836100	-0.65133400	H	-2.82646100	8.13761700	5.05918700
O	4.69049200	-1.49710500	-0.49292200	H	-3.41705700	9.05588500	3.66296100
C	1.82422700	-3.66597000	-1.15463300	C	-8.30112600	-3.68966800	4.40148000
C	2.99615400	-3.13226000	-0.56640500	H	-8.66838900	-4.53124000	4.99318800
C	3.56180800	-1.95025300	-1.10745200	H	-8.13761700	-2.82646100	5.05918700
C	2.99125400	-1.32464200	-2.22873200	H	-9.05588500	-3.41705700	3.66296100
C	1.82435700	-1.89315500	-2.75586100	C	8.30112600	3.68966800	4.40148000
C	1.21579300	-3.04718600	-2.25549900	H	8.66838900	4.53124000	4.99318800
C	3.62648300	-3.75023400	0.58732000	H	8.13761700	2.82646100	5.05918700
N	3.13645600	-4.82267400	1.11411700	H	9.05588500	3.41705700	3.66296100
N	3.75023400	-5.35693300	2.20795400	C	3.68966800	-8.30112600	4.40148000
C	3.32890800	-6.60906400	2.66686300	H	4.53124000	-8.66838900	4.99318800
O	2.38240600	-7.21435000	2.18661700	H	2.82646100	-8.13761700	5.05918700
C	3.62462800	-0.07257300	-2.84882300	H	3.41705700	-9.05588500	3.66296100
C	3.59142800	-0.08722200	-4.39000100	N	4.09958000	-7.08634700	3.70689000
H	-1.36991900	1.41222500	-3.61552300	N	-4.09958000	7.08634700	3.70689000
H	-4.52278600	3.26820800	0.98534300	N	-7.08634700	-4.09958000	3.70689000
H	-4.68034400	5.01973500	2.44263800	N	7.08634700	4.09958000	3.70689000
H	-4.68572400	0.08963700	-2.58436600	H	-4.63421400	6.41650300	4.24273000
H	-1.41222500	-1.36991900	-3.61552300	H	-6.41650300	-4.63421400	4.24273000
H	-3.26820800	-4.52278600	0.98534300	H	6.41650300	4.63421400	4.24273000
H	-5.01973500	-4.68034400	2.44263800	H	4.63421400	-6.41650300	4.24273000
H	-0.08963700	-4.68572400	-2.58436600				

12c

Total energy = -8397.41625016 a.u.

	x	y	z				
				N	9.22700000	19.56900000	-23.96100000
C	8.45700000	17.42100000	-24.96600000	N	10.18200000	20.36500000	-23.31600000
C	7.19800000	17.95300000	-25.27600000	H	11.08200000	19.98900000	-23.09700000
C	6.23200000	17.15100000	-25.89900000	C	9.88900000	21.63100000	-22.99300000
C	6.52700000	15.81800000	-26.21400000	O	10.74600000	22.34700000	-22.41500000
H	5.78800000	15.20600000	-26.69000000	N	8.68500000	22.13200000	-23.28700000
C	7.78600000	15.28700000	-25.90700000	H	8.00400000	21.56300000	-23.74500000
C	8.75200000	16.08900000	-25.28500000	C	8.36400000	23.52400000	-22.93600000
O	6.89800000	19.31400000	-24.95500000	H	7.60900000	23.24800000	-22.22900000
H	7.66200000	19.71900000	-24.53600000	C	9.40100000	24.43400000	-22.25000000
O	10.03900000	15.54700000	-24.97500000	H	8.91600000	25.31400000	-21.88500000
H	9.93800000	14.80800000	-24.37100000	H	10.15600000	24.71100000	-22.95600000
C	9.51500000	18.30000000	-24.27400000	C	10.05000000	23.67900000	-21.07600000
H	10.47800000	17.89700000	-24.04100000	C	11.44000000	23.50800000	-21.03400000

H	12.05000000	23.90200000	-21.81900000	H	10.23800000	17.03400000	-17.53600000
C	12.03000000	22.82100000	-19.96400000	C	9.08600000	13.93200000	-16.14000000
H	13.09200000	22.69200000	-19.93300000	O	9.10100000	13.11300000	-15.18600000
C	11.23000000	22.30500000	-18.93600000	N	8.55800000	15.14900000	-15.96700000
H	11.68200000	21.78200000	-18.11900000	H	8.54700000	15.80100000	-16.72500000
C	9.83900000	22.47600000	-18.97700000	C	7.99300000	15.52700000	-14.66400000
H	9.22900000	22.08100000	-18.19300000	H	8.67800000	16.33500000	-14.52100000
C	9.25000000	23.16200000	-20.04700000	C	8.06300000	14.57500000	-13.45600000
H	8.18700000	23.29300000	-20.07800000	H	9.05600000	14.19000000	-13.36200000
C	7.35400000	24.09000000	-23.95000000	H	7.80300000	15.11000000	-12.56600000
O	6.52900000	23.32200000	-24.51200000	H	7.37800000	13.76600000	-13.60000000
N	7.35300000	25.39600000	-24.23600000	C	6.78100000	16.45300000	-14.88100000
H	8.00800000	26.00700000	-23.79100000	O	6.95500000	17.68400000	-15.07100000
C	6.38900000	25.93600000	-25.20800000	C	4.39600000	10.72800000	-26.67400000
H	6.54500000	26.95000000	-24.90800000	H	4.29900000	9.67400000	-26.51400000
C	4.89000000	25.59800000	-25.11500000	C	4.43700000	11.01500000	-28.18600000
H	4.55900000	25.72500000	-24.10600000	H	4.53500000	12.06800000	-28.34700000
H	4.33600000	26.25000000	-25.75600000	H	3.53300000	10.66800000	-28.63900000
H	4.73300000	24.58400000	-25.41700000	C	5.63900000	10.28600000	-28.81600000
C	7.08400000	26.12500000	-26.56900000	H	6.54400000	10.63400000	-28.36400000
O	6.45500000	25.89500000	-27.63400000	C	5.49800000	8.77000000	-28.58300000
C	8.31200000	13.99100000	-26.55200000	H	4.59300000	8.42200000	-29.03400000
H	9.35800000	13.89200000	-26.35400000	H	6.33300000	8.26300000	-29.02000000
C	8.08200000	14.04400000	-28.07400000	H	5.47200000	8.57200000	-27.53100000
H	7.03500000	14.14100000	-28.27400000	C	5.67600000	10.57200000	-30.32800000
H	8.60300000	14.88400000	-28.48400000	H	4.77100000	10.22400000	-30.78000000
C	8.61000000	12.74900000	-28.71900000	H	5.77300000	11.62600000	-30.49000000
H	8.08800000	11.90900000	-28.31000000	H	6.51100000	10.06600000	-30.76700000
C	8.38200000	12.80300000	-30.24100000	C	0.94000000	11.15600000	-25.19200000
H	8.74900000	11.90300000	-30.68900000	C	2.20900000	10.63300000	-25.48300000
H	7.33600000	12.90000000	-30.44200000	C	3.19300000	11.45600000	-26.04700000
H	8.90300000	13.64300000	-30.65000000	C	2.90900000	12.79900000	-26.32200000
C	10.11600000	12.60900000	-28.43000000	H	3.66100000	13.42800000	-26.75200000
H	10.63700000	13.45000000	-28.83900000	C	1.64200000	13.32100000	-26.03500000
H	10.27400000	12.57200000	-27.37200000	C	0.65700000	12.50000000	-25.46900000
H	10.48300000	11.71000000	-28.87700000	O	2.47200000	9.38400000	-25.22800000
C	6.72600000	11.80800000	-23.90000000	H	1.79800000	8.81900000	-24.84300000
C	7.62500000	12.65100000	-24.56600000	O	-0.63600000	13.03400000	-25.17400000
C	7.56100000	12.78300000	-25.96000000	H	-0.55000000	13.75000000	-24.54000000
C	6.59600000	12.07100000	-26.68700000	C	-0.14300000	10.25500000	-24.57200000
H	6.54800000	12.17000000	-27.75200000	H	-1.11100000	10.65800000	-24.35300000
C	5.69700000	11.22800000	-26.01900000	N	0.11800000	8.97100000	-24.30600000
C	5.76300000	11.09600000	-24.62700000	N	-0.88300000	8.15400000	-23.76700000
O	8.52000000	13.31200000	-23.89100000	H	-1.78900000	8.53400000	-23.57900000
H	8.56300000	13.22200000	-22.93600000	C	-0.63200000	6.86700000	-23.50500000
O	4.84800000	10.23300000	-23.94600000	O	-1.53300000	6.13500000	-23.01800000
H	4.16100000	9.95000000	-24.55500000	N	0.57800000	6.35800000	-23.75800000
C	6.79200000	11.66500000	-22.36900000	H	1.29300000	6.93800000	-24.14900000
H	6.10600000	11.01800000	-21.86200000	C	0.86100000	4.94700000	-23.45800000
N	7.67500000	12.32700000	-21.69500000	H	1.56800000	5.18000000	-22.68900000
N	7.72500000	12.20400000	-20.30200000	C	-0.22700000	4.01800000	-22.89100000
H	7.08200000	11.60100000	-19.82900000	H	0.22500000	3.11600000	-22.53600000
C	8.63400000	12.89200000	-19.60300000	H	-0.93200000	3.78400000	-23.66100000
O	9.44500000	13.64800000	-20.19800000	C	-0.95200000	4.72100000	-21.72800000
N	8.68000000	12.77800000	-18.27100000	C	-0.22400000	5.18000000	-20.62300000
H	8.03600000	12.17700000	-17.79700000	H	0.83700000	5.04200000	-20.58500000
C	9.67800000	13.53600000	-17.50500000	C	-0.88400000	5.82000000	-19.56400000
H	10.15800000	12.65800000	-17.12400000	H	-0.32800000	6.17100000	-18.72100000
C	10.71900000	14.42600000	-18.21000000	C	-2.27300000	6.00000000	-19.61100000
H	11.43100000	13.80900000	-18.71700000	H	-2.77700000	6.48600000	-18.80300000
H	10.22500000	15.05800000	-18.91800000	C	-3.00200000	5.54200000	-20.71700000
C	11.44300000	15.29500000	-17.16600000	H	-4.06300000	5.68000000	-20.75200000
C	12.50000000	14.75900000	-16.41800000	C	-2.34100000	4.90300000	-21.77600000
H	12.80200000	13.74400000	-16.57200000	H	-2.89900000	4.55400000	-22.62000000
C	13.15900000	15.55100000	-15.46800000	C	1.93200000	4.41800000	-24.43000000
H	13.96400000	15.14200000	-14.89700000	O	2.79800000	5.20200000	-24.90000000
C	12.76000000	16.88000000	-15.26700000	N	1.94200000	3.12600000	-24.77400000
H	13.26500000	17.48600000	-14.54200000	H	1.25400000	2.50500000	-24.39900000
C	11.70400000	17.41700000	-16.01400000	C	2.96400000	2.62000000	-25.70000000
H	11.40200000	18.43200000	-15.86200000	C	4.45700000	2.93600000	-25.49000000
C	11.04400000	16.62500000	-16.96500000	H	4.64300000	3.96200000	-25.73700000

H	4.71800000	2.76300000	-24.46800000	C	3.87200000	18.43100000	-28.69400000
C	2.36200000	2.50000000	-27.11200000	H	2.95400000	18.06800000	-28.28200000
O	3.06400000	2.77200000	-28.12000000	C	3.87700000	18.20100000	-30.21700000
C	1.13800000	14.64000000	-26.65000000	H	3.78400000	17.15500000	-30.42000000
H	0.08500000	14.73200000	-26.48200000	H	3.05500000	18.72500000	-30.65900000
C	1.41800000	14.63700000	-28.16500000	H	4.79500000	18.56400000	-30.63000000
H	0.91100000	13.81200000	-28.61900000	C	4.00600000	19.93700000	-28.40300000
H	2.47000000	14.54700000	-28.33300000	H	4.92400000	20.30000000	-28.81600000
C	0.91000000	15.95300000	-28.78300000	H	3.18400000	20.46100000	-28.84500000
H	1.41600000	16.77900000	-28.32900000	H	4.00300000	20.09800000	-27.34500000
C	1.18800000	15.94900000	-30.29700000	H	5.04800000	2.30600000	-26.12100000
H	0.68200000	15.12300000	-30.75100000	H	2.78100000	1.59500000	-25.45500000
H	0.83600000	16.86300000	-30.72700000	N	1.09300000	2.10600000	-27.26700000
H	2.24100000	15.85800000	-30.46600000	H	0.53500000	1.89000000	-26.46600000
C	-0.60500000	16.08200000	-28.53900000	C	0.52700000	1.99300000	-28.59600000
H	-0.79800000	16.08400000	-27.48700000	H	1.10000000	1.27000000	-29.17500000
H	-0.95800000	16.99700000	-28.96800000	C	-0.92500000	1.53200000	-28.53700000
H	-1.11100000	15.25600000	-28.99400000	C	0.56000000	3.33100000	-29.32100000
C	2.63900000	16.72400000	-23.87400000	H	-0.97700000	0.55600000	-28.05300000
C	1.76200000	15.90600000	-24.59900000	H	-1.51300000	2.25100000	-27.96800000
C	1.86800000	15.82600000	-25.99300000	C	-1.60200000	1.38400000	-29.87800000
C	2.85200000	16.56400000	-26.66400000	O	0.10800000	3.42400000	-30.49300000
H	2.93500000	16.50400000	-27.73000000	C	-2.93700000	0.96500000	-29.94600000
C	3.73100000	17.38200000	-25.93900000	C	-0.89700000	1.66600000	-31.05500000
C	3.62200000	17.46300000	-24.54400000	H	-3.48600000	0.74600000	-29.03100000
O	0.84800000	15.21900000	-23.97500000	C	-3.56600000	0.82900000	-31.19000000
H	0.77600000	15.27400000	-23.02000000	C	-1.52600000	1.53000000	-32.29800000
O	4.51500000	18.30100000	-23.80600000	H	0.14100000	1.99200000	-31.00200000
H	5.21900000	18.60500000	-24.38300000	H	-4.60400000	0.50300000	-31.24200000
C	2.52200000	16.81000000	-22.34100000	C	-2.86000000	1.11100000	-32.36600000
H	3.19000000	17.43700000	-21.78800000	H	-0.97600000	1.75000000	-33.21300000
N	1.61800000	16.12300000	-21.72100000	H	-3.34900000	1.00500000	-33.33400000
N	1.51700000	16.19400000	-20.32600000	N	3.55300000	12.26800000	-14.97500000
H	2.14200000	16.77900000	-19.80900000	H	3.68300000	13.24200000	-14.78800000
C	0.58800000	15.47800000	-19.68400000	C	4.70300000	11.40900000	-15.17500000
O	-0.20000000	14.74300000	-20.33500000	H	4.70400000	10.62000000	-14.42300000
N	0.49700000	15.54100000	-18.35100000	C	4.67200000	10.76500000	-16.55700000
H	1.12300000	16.12700000	-17.83600000	C	6.00000000	12.19600000	-15.05800000
C	-0.52100000	14.75100000	-17.64300000	H	3.63800000	10.61000000	-16.86400000
H	-1.01800000	15.61100000	-17.24400000	H	5.16900000	11.41700000	-17.27400000
C	-1.53500000	13.88400000	-18.41200000	C	5.35400000	9.42100000	-16.65000000
H	-2.23300000	14.51600000	-18.91900000	O	5.96900000	13.43000000	-14.81500000
H	-1.01500000	13.28100000	-19.12900000	C	5.38800000	8.73600000	-17.87000000
C	-2.28700000	12.97300000	-17.42500000	C	5.95400000	8.86100000	-15.51600000
C	-1.78400000	11.70100000	-17.12100000	H	4.92100000	9.17200000	-18.75400000
H	-0.87900000	11.36100000	-17.57500000	C	6.02100000	7.49000000	-17.95600000
C	-2.47100000	10.87400000	-16.22100000	C	6.58700000	7.61500000	-15.60200000
H	-2.08800000	9.90200000	-15.99000000	H	5.92800000	9.39500000	-14.56600000
C	-3.65800000	11.31900000	-15.62500000	H	6.04700000	6.95600000	-18.90600000
H	-4.18200000	10.68900000	-14.93800000	C	6.62100000	6.93000000	-16.82200000
C	-4.16000000	12.59200000	-15.92900000	H	7.05300000	7.17900000	-14.71800000
H	-5.06600000	12.93300000	-15.47400000	H	7.11400000	5.96000000	-16.88900000
C	-3.47400000	13.42000000	-16.82900000	N	5.54400000	15.94700000	-14.86700000
H	-3.85800000	14.39000000	-17.06100000	H	5.40500000	14.96700000	-14.71600000
C	0.03400000	14.31000000	-16.27600000	C	4.40300000	16.81600000	-15.07000000
O	-0.01200000	15.09600000	-15.29500000	H	4.38300000	17.57800000	-14.29100000
N	0.56400000	13.09000000	-16.13100000	C	4.47300000	17.50800000	-16.42700000
H	0.60000000	12.46400000	-16.91100000	C	3.10000000	16.03100000	-15.01500000
C	1.09500000	12.67000000	-14.82700000	H	5.51600000	17.66900000	-16.69900000
H	0.41100000	11.85300000	-14.73000000	H	3.99300000	16.88300000	-17.17900000
C	0.98600000	13.58100000	-13.59000000	C	3.79600000	18.85800000	-16.49100000
H	1.22300000	13.01900000	-12.71100000	O	3.12100000	14.78900000	-14.81300000
H	1.66900000	14.39900000	-13.68700000	C	3.20000000	19.28500000	-17.68300000
H	-0.01300000	13.95900000	-13.51300000	C	3.76700000	19.68000000	-15.35900000
C	2.31800000	11.75800000	-15.04000000	H	3.22300000	18.64400000	-18.56400000
O	2.15700000	10.53200000	-15.27200000	C	2.57400000	20.53500000	-17.74200000
C	5.05000000	17.90600000	-26.53500000	C	3.14100000	20.93000000	-15.41800000
H	5.14300000	18.95200000	-26.33200000	H	4.23200000	19.34700000	-14.43100000
C	5.05500000	17.67700000	-28.05800000	H	2.10800000	20.86800000	-18.67000000
H	4.96200000	16.63100000	-28.26200000	C	2.54400000	21.35800000	-16.61000000
H	5.97300000	18.04100000	-28.47100000	H	3.11700000	21.57100000	-14.53700000

H	2.05600000	22.33200000	-16.65600000	H	14.29300000	28.36100000	-30.12100000
N	8.35700000	26.53600000	-26.61900000	C	12.63500000	27.79100000	-31.38600000
H	8.85600000	26.72000000	-25.77300000	H	10.82000000	27.17700000	-32.38800000
C	9.01000000	26.71300000	-27.89900000	H	13.18800000	27.94500000	-32.31300000
H	8.47100000	27.45800000	-28.48400000	N	1.12000000	4.51600000	-28.65400000
C	10.45000000	27.18300000	-27.72100000	N	1.81600000	16.72400000	-15.19600000
C	9.04100000	25.40900000	-28.68400000	N	7.29100000	11.51400000	-15.22900000
H	10.45900000	28.13600000	-27.19200000	N	8.45100000	24.19200000	-28.10900000
H	11.00600000	26.44300000	-27.14500000	H	7.69100000	24.26100000	-27.46200000
C	11.21600000	27.39600000	-29.00500000	H	1.79800000	17.66000000	-15.54900000
O	9.57200000	25.37200000	-29.82400000	H	7.32100000	10.58600000	-15.60400000
C	12.54700000	27.82800000	-28.96300000	H	1.80000000	4.40500000	-27.92900000
C	10.59400000	27.16200000	-30.23800000	H	0.84700000	5.34800000	-28.90000000
H	13.03100000	28.01000000	-28.00300000	H	8.06300000	11.93400000	-14.99400000
C	13.25700000	28.02500000	-30.15400000	H	1.03700000	16.30200000	-14.98600000
C	11.30400000	27.35900000	-31.42800000	H	8.77700000	23.37400000	-28.34100000
H	9.55800000	26.82600000	-30.27000000				

¹ M. Nilsson, M. A. Connell, A. L. Davis and G. A. Morris, *Anal. Chem.*, 2006, **78**, 3040.

² C. S. Johnson, *Prog. Nucl. Magn. Reson.*, 1999, **34**, 203.

³ L. Dufau, A. S. Marques Ressurreição, R. Fanelli, N. Kihal, A. Vidu, T. Milcent, J.-L. Soulier, J. Rodrigo, A. Desvergne, K. Leblanc, G. Bernadat, B. Crousse, M. Reboud-Ravaux and S. Onger, *J. Med. Chem.*, 2012, **55**, 6762.

⁴ N. E. Abo-Dya, S. Biswas, A. Basak, I. Avan, K. A. Alamry and A. R. Katritzky, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 3541.

⁵ R. Subirós-Funosas, R. Prohens, R. Barbas, A. El-Faham and F. Albericio, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 9394.

⁶ G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* 2008, **A64**, 112.

⁷ A. J. McCoy, R. W. Grosse-Kunstleve, P. D. Adams, M. D. Winn, L. C. Storoni and R. J. Read, *J. Appl. Crystallogr.*, 2007, **40**, 658.

⁸ M. D. Winn, C. C. Ballard, K. D. Cowtan, E. J. Dodson, P. Emsley, P. R. Evans, R. M. Keegan, E. B. Krissinel, A. G. W. Leslie and A. McCoy, *Acta Crystallogr.*, 2011, **D67**, 235.

⁹ O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard and H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.*, 2009, **42**, 339.

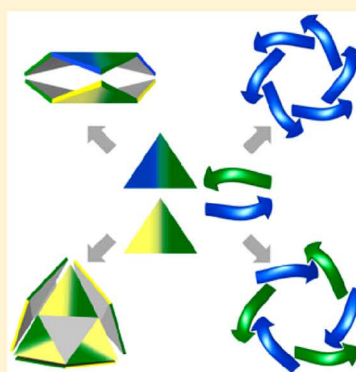
¹⁰ Gaussian 09, Revision E.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

Making a Right or Left Choice: Chiral Self-Sorting as a Tool for the Formation of Discrete Complex Structures

Hanna Jędrzejewska and Agnieszka Szumna*

Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland

ABSTRACT: This review discusses chiral self-sorting—the process of choosing an interaction partner with a given chirality from a complex mixture of many possible racemic partners. Chiral self-sorting (also known as chiral self-recognition or chiral self-discrimination) is fundamental for creating functional structures in nature and in the world of chemistry because interactions between molecules of the same or the opposite chirality are characterized by different interaction energies and intrinsically different resulting structures. However, due to the similarity between recognition sites of enantiomers and common conformational lability, high fidelity homochiral or heterochiral self-sorting poses a substantial challenge. Chiral self-sorting occurs among natural and synthetic molecules that leads to the amplification of discrete species. The review covers a variety of complex self-assembled structures ranging from aggregates made of natural and racemic peptides and DNA, through artificial functional receptors, macrocycles, and cages to catalytically active metal complexes and helix mimics. The examples involve a plethora of reversible interactions: electrostatic interactions, π - π stacking, hydrogen bonds, coordination bonds, and dynamic covalent bonds. A generalized view of the examples collected from different fields allows us to suggest suitable geometric models that enable a rationalization of the observed experimental preferences and establishment of the rules that can facilitate further design.





INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ

POLSKIEJ AKADEMII NAUK

mgr inż. Hanna Jędrzejewska
Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk
ul. Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa
Telefon: +48 (22) 343 21 10
Email: hanna.jedrzejewska@icho.edu.pl

Oświadczenie

Oświadczam, że mój wkład w powstanie artykułów wchodzących w skład rozprawy doktorskiej:

- "Peptide-based capsules with chirality-controlled functionalized interiors – rational design and amplification from dynamic combinatorial libraries" H. Jędrzejewska, A. Szumna, *Chem. Sci.*, **2019**, DOI:10.1039/c8sc05455j, był następujący: projektowanie sekwencji peptydów, synteza wszystkich peptydów, kawitandów i kapsuł, rejestracja widm ^1H NMR, interpretacja widm NMR i ECD, obliczenia TD DFT, modele kapsuł w roztworze, krystalizacja i rozwiązanie struktur kapsuł w ciele stałym, przygotowanie grafik i wstępnej wersji manuskryptu.
- "Making a Right or Left Choice: Chiral Self-Sorting as a Tool for the Formation of Discrete Complex Structures" H. Jędrzejewska, A. Szumna, *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 4863–4899, był następujący: opracowanie koncepcji przeglądu i selekcja artykułów, przygotowanie grafik i wstępnej wersji manuskryptu.
- "Switching of inherent chirality driven by self-assembly" H. Jędrzejewska, M. Kwit., A. Szumna, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 13799–13801, był następujący: synteza wszystkich związków, rejestracja widm ^1H NMR, interpretacja widm NMR i ECD, obliczenia TD DFT, krystalizacja i rozwiązanie struktury kawitanda w ciele stałym, przygotowanie grafik i części eksperymentalnej manuskryptu.
- "Dynamic Formation of Hybrid Peptidic Capsules by Chiral Self-sorting and Self-assembly" (H. Jędrzejewska, M. Wierzbicki, P. Cmoch, K. Rissanen, A. Szumna, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 13760-13764) był następujący: projektowanie sekwencji peptydów, synteza peptydów, kawitandów i kapsuł, rejestracja widm ^1H NMR, interpretacja widm NMR, przygotowanie grafik i części eksperymentalnej manuskryptu.

Hanna Jędrzejewska

Hanna Jędrzejewska

Powyższy opis wkładu doktorantki w powstanie artykułów jest zgodny ze stanem faktycznym.

Agnieszka Szumna

Agnieszka Szumna



INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ

POLSKIEJ AKADEMII NAUK

dr hab. Agnieszka Szumna, prof. nadzw.
Kierownik Zespołu "Rozpoznanie Molekularne"
Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk
ul. Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa
Telefon: +48 (22) 343 22 03
Email: agnieszka.szumna@icho.edu.pl

2 stycznia, 2019

Oświadczenie

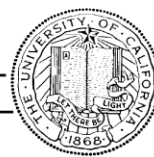
Oświadczam, że mój wkład w powstanie artykułów:

- "Peptide-based capsules with chirality-controlled functionalized interiors – rational design and amplification from dynamic combinatorial libraries" H. Jędrzejewska, A. Szumna, *Chem. Sci.*, 2019, DOI:10.1039/c8sc05455j,
- "Making a Right or Left Choice: Chiral Self-Sorting as a Tool for the Formation of Discrete Complex Structures" H. Jędrzejewska, A. Szumna, *Chem. Rev.*, 2017, **117**, 4863–4899,
- "Switching of inherent chirality driven by self-assembly" H. Jędrzejewska, M. Kwit., A. Szumna, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 13799–13801,
- "Dynamic Formation of Hybrid Peptidic Capsules by Chiral Self-sorting and Self-assembly" H. Jędrzejewska, M. Wierzbicki, P. Cmoch, K. Rissanen, A. Szumna, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 13760–13764,

był następujący: konsultacja wyników i wskazówki do dalszej pracy, a także przygotowanie ostatecznej wersji manuskryptów.

Agnieszka Szumna

Agnieszka Szumna



Michał Wierzbicki
Postdoctoral Scholar
Department of Chemistry
University of California, Irvine

4302C Natural Sciences 1
University of California, Irvine
Irvine, CA 92697-2025
wierzbim@uci.edu

18.02.2019

Oświadczenie

Niniejszym oświadczam, że mój wkład w powstanie artykułu "Dynamic Formation of Hybrid Peptidic Capsules by Chiral Self-sorting and Self-assembly" (H. Jędrzejewska, M. Wierzbicki, P. Cmoch, K. Rissanen, A. Szumna, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 13760-13764) był następujący: rozwiązanie i udoładnienie struktur kapsuł w ciele stałym, oraz korekta manuskryptu.

Michał Wierzbicki

Oświadczenie

Oświadczam, że mój wkład w powstanie artykułu:

"Dynamic Formation of Hybrid Peptidic Capsules by Chiral Self-sorting and Self-assembly" H. Jędrzejewska, M. Wierzbicki, P. Cmoch, K. Rissanen, A. Szumna, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 13760-13764

był następujący: optymalizacja i rejestracja heterojądrowych eksperymentów NMR.

Handwritten signature of Robert Cmocho in black ink.

UNIVERSITY OF JYVÄSKYLÄ

DEPARTMENT OF
CHEMISTRY



Professor Kari Rissanen, FRSC
Department of Chemistry
Nanoscience Center
University of Jyväskylä
Finland
Puh. +358-14-2602672
FAX. +358-14-2602651
E-mail: kari.t.rissanen@jyu.fi

18.2.2019

TO WHOM IT MAY CONCERN

Statement of contribution

Hereby I certify that my contribution to the paper:

“Dynamic Formation of Hybrid Peptidic Capsules by Chiral Self-sorting and Self-assembly” (H. Jędrzejewska, M. Wierzbicki, P. Cmoch, K. Rissanen, A. Szumna, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 13760-13764)

was as follows: performing one single crystal X-ray diffraction experiment and the data processing for it.

Jyväskylä, 18th February, 2019

Kari Rissanen, Dr., Dr. hc. Professor, FRSC
Head of the Organic Chemistry

Postal address:
P.O. Box 35
FI-40014 University of Jyväskylä
Finland
Street address:
Survontie 9
FI-40500 Jyväskylä

Telephone:
+358 14 260 1211
Office:
+358 14 260 2500
Telefax:
+358 14 260 2501

www.jyu.fi
BIC :
0245894-7



Poznań, dnia 19 lutego 2019 roku

Oświadczenie

Oświadczam, że mój wkład w powstanie artykułu: "*Switching of inherent chirality driven by self-assembly*" (H. Jędrzejewska, M. Kwit, A. Szumna, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 13799-13801) był następujący:
- rejestracja widm VCD i interpretacja wyników pomiarów.

Z poważaniem,

Marcin Kwit



dr hab. Marcin Kwit, prof. UAM
ul. Umultowska 89B, 61-614 Poznań
tel. +48 61 829 16-89
marcin.kwit@amu.edu.pl

B. Org - 409/19

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

Org.-B.409/19



80000000338321