

Kajetan Dąbrowa

**Synteza, struktura i właściwości
kompleksujące nowych
receptorów anionów**

Praca doktorska przedstawiona

Radzie Naukowej

Instytutu Chemii Organicznej

Polskiej Akademii Nauk

Promotor: Prof. dr hab. Janusz Jurczak

A-21-6
K-c-125
K-g-152
K-c-124
K-g-150

Warszawa 2013



B. Orig. 353/13

Panu Profesorowi **Januszowi Jurczakowi**
bardzo dziękuję za zaproponowanie
tematu pracy, cenne dyskusje oraz pomoc i opiekę
w czasie jej wykonywania.

Mgr Jarosławowi Grandzie
oraz Mgr Filipowi Ulatowskiemu
pragnę szczególnie podziękować za
inspirujące dyskusje na temat chemi oraz
niezwykłą otwartość w dzieleniu się
tajnikami warsztatu badawczego

Mojemu studentowi, Patrykowi, jestem wdzięczny za to,
że wielokrotnie wyręczał mnie w żmudnych obowiązkach.

Wszystkim kolegom i koleżankom z Zespołu
dziękuję za pomoc i wspaniałą atmosferę.

Mojemu Dziadkowi Krystynowi Dąbrowa
za cenne poprawki edytorskie.

Moim Bliskim za cierpliwość okazaną w trakcie pisania tej pracy.

Część doświadczalna niniejszej pracy powstała w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w latach 2008-2012. Wyniki badań opisanych w pracy zostały częściowo opublikowane i zaprezentowane:

Publikacje:

Kajetan Dąbrowa, Marcin Pawlak, Piotr Duszewski, Janusz Jurczak

“Unclosed Cryptands”: A Point of Departure for Developing Potent Neutral Anion Receptors
Org. Lett. **2012**, 14, 6298-6301.

Konferencje:

- “4th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry”, 21-25 czerwca 2009, Maastricht, poster.
- “Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików ChemSession’10”, 14 maja 2010, Warszawa, poster.
- “Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików ChemSession’12”, 10 maja 2012, Warszawa, poster.
- Challenges in Organic Materials & Supramolecular Chemistry (ISACS 6) 2-5 września 2011, Pekin, poster.
- "4th International Summer School Supramolecular Systems in Chemistry & Biology" 12-15 września, Ratyżbona, poster i prezentacja ustna.
- “6th International Symposium Supramolecular Systems in Chemistry and Biology”, 5-8 wrzesień 2012, Strasburg, poster.
- “Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików ChemSession’13”, 17 maja 2013, Warszawa, poster.
- “Challenges in Organic Materials and Supramolecular Chemistry”, 18-21 czerwca 2013, Kioto, poster.

Badania były współfinansowane ze środków projektu: Ventures/2010-5/1 pt.
„Fotochemiczna kontrola kompleksowania anionów przez syntetyczne receptory”
realizowanego w ramach programu „VENTURES” Fundacji na rzecz Nauki Polskiej.

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI FUNDUSZ
ROZWOJU REGIONALNEGO



INNOWACYJNA
GOSPODARKA
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



Fundacja na rzecz
Nauki Polskiej

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Ar	– grupa arylowa
B3LYP	– potencjał korelacyjno-wymienny Becka oraz Lee-Yang-Parr
DCE	– 1,2-dichloroetan
DCM	– chlorek metylenu
DFT	– teoria funkcjonałów gęstości (ang. density functional theory)
DMF	– <i>N,N'</i> -dimetyloformamid
DMSO	– dimetylosulfotlenek
EI	– jonizacja elektronami (ang. Electron Impact)
EKW	– ekwiwalent
EPS	– powierzchnia potencjału elektrostatycznego
ESI	– jonizacja typu elektrosprej (ang. ElectroSpray Ionisation)
HS	– powierzchnia Hirshfelda
Me	– grupa metylowa
Ph	– grupa fenylowa
RAS	– rentgenowska analiza strukturalna
RT	– temperatura pokojowa
TBA	– kation tetra- <i>n</i> -butyloamoniowy
TEA	– kation tetraetyloamoniowy
TFA	– kwas trifluorooctowy
THF	– tetrahydrofuran
TLC	– chromatografia cienkowarstwowa
TMA	– kation tetrametyloamoniowy
TPA	– kation tetra- <i>n</i> -propyloamoniowy
T.T.	– temperatura topnienia

SPIS TREŚCI

1. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	11
2. CZĘŚĆ LITERATUROWA:	13
Elektrycznie obojętne kryptandy jako receptory anionów.....	13
2.1 Wstęp	13
2.2 Techniki używane w reakcjach makrocyklizacji.....	15
2.2.1 Wprowadzenie	15
2.2.2 Technika dużych rozcieńczeń (H.R.).....	16
2.2.3 Technika templatowa.....	17
2.2.4 Technika wysokich ciśnień.....	19
2.2.5 Techniki wykorzystujące samoorganizację pod wpływem rozpuszczalnika	20
2.3 Neutralne kryptandy zdolne do wiązania anionów	21
2.3.1 Wprowadzenie	21
2.3.2 Kryptandy zawierające zwornikowe atomy węgla	21
2.3.3 Kryptandy zawierające zwornikowy atom azotu	29
2.3.4 Konkluzje	40
3. BADANIA WŁASNE	42
3.1 Wprowadzenie.....	42
3.2 Synteza.....	44
3.2.1 Rozważania retrosyntetyczne	44
3.2.2 Synteza α,ω -diestrów	47
3.2.2 Synteza α,ω -diamin	49
3.2.3 Makrocyklizacja	52
3.3 Badania strukturalne ligandów	57
3.3.1 Struktury RAS receptorów na bazie 2-aminorezorcyny	59

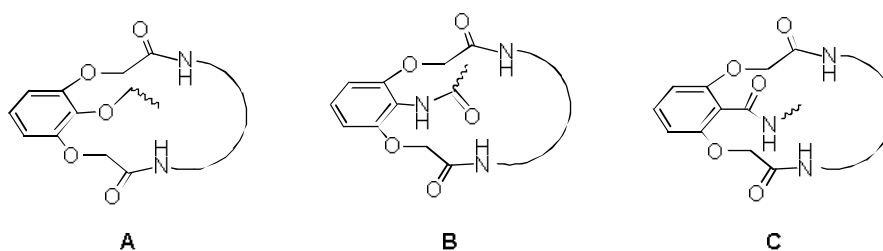
3.3.2	Struktury RAS receptorów na bazie kwasu γ -rezorcynowego	78
3.3.3	Powierzchnie Hirshfelda.....	91
3.4	Właściwości kompleksujące	99
3.5	Konformacja wolnych receptorów w roztworze.....	112
4.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	115
5.	CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA.....	119
5.1.	Uwagi ogólne.....	119
5.2	Synteza α,ω -diestrów.....	120
5.2.1	Synteza α,ω -diestrów (Procedura A).....	122
5.2.2	Synteza tioamidowych analogów α,ω -diestrów (Procedura B)	123
5.3	Synteza α,ω -diamiń	124
5.3.1	Synteza mono-Boc-zabezpieczonych α,ω -diamiń (Procedura C).....	127
5.3.2	Synteza pochodnych kwasu dipikolinowego (Procedura D).....	128
5.3.3	Deprotekcja grup amidowych (Procedura E)	130
5.4	Synteza receptorów	131
5.4.1	Reakcja makrocyklizacji (Procedura F).....	131
5.2.6	Deprotekcja funkcji benzylowych (Procedura G).....	139
5.4	Dane krystalograficzne	141
5.4	Właściwości kompleksujące receptorów	149
5.4.1	Uwagi ogólne	149
5.4.2	Miareczkowania ^1H NMR.....	149
5.4.3	Eksperymenty Joba.....	150
5.5	Obliczenia DFT.....	186
6.	LITERATURA	187

1. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Pomimo rozwoju technik obliczeniowych, ciągle nie jesteśmy w stanie zaprojektować *de novo* wysoce selektywnych receptorów anionów, efektywnych w założonych warunkach i w wybranym przez nas rozpuszczalniku. Obecnie projektowanie receptora odbywa się na podstawie zgromadzonych danych doświadczalnych oraz przesłanek teoretycznych, łączących jego oczekiwane właściwości kompleksujące ze strukturą. Jednak jego rzeczywiste, często nieoczekiwane powinowactwo do anionów wyznaczane jest dopiero w realnym doświadczeniu, co w konsekwencji prowadzi do niekorzystnego podejścia iteracyjnego.

Zapotrzebowanie na omawiane tu receptory jest znaczne, przede wszystkim w analizie zawartości toksycznych anionów (np. fluorków, arsenianów, itp.) w wodzie pitnej oraz w procesach ich usuwania ze środowiska, a także w technologii rozdziału promieniotwórczych anionów z odpadów nuklearnych. Kolejną, równie ważną dziedziną zastosowań receptorów jest transport anionów przez membrany i związane z nim badania komórkowe oraz terapeutyczne takich chorób jak np. mukowicydoza, związana z defektem kanałów przewodzących aniony chlorkowe. W celu realizacji założonych zamierzeń tego typu konieczne jest opracowanie wyspecjalizowanych receptorów, co z kolei wymaga zaawansowanych badań podstawowych.

W toku badań prowadzonych w Zespole VIII IChO PAN¹⁻⁵ oraz w Pracowni Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej UW⁶ przez moich poprzedników, stwierdzono, że elektrycznie obojętne makrocykliczne receptory anionów są w stanie silnie, a przy tym wysoce selektywnie, wiązać różnego typu ujemnie naładowane cząsteczki gościa. Szczególnie obiecujące w tej dziedzinie są nasze ostatnie badania nad makrocyklicznymi receptorami anionów, zawierającymi podstawnik lariatowy,^{4,5} rozumiany jako łańcuchowe ramię przyłączone do jednego z atomów węgla makropierścienia (Rysunek 1.1).



Rysunek 1.1

Mając na względzie fakt, że aniony wiązane są głównie w luce makrocyklicznej, obecność tego podstawnika, dzięki jego dużej swobodzie konformacyjnej oraz ewentualnemu dodatkowemu miejscu wiążącemu, potrafi w znacznym stopniu zmodyfikować właściwości kompleksujące całego układu. Wstępne badania dowiodły, że obecność eterowego atomu tlenu w receptorze typu A wpływa niekorzystnie na kompleksowanie anionów.³ Zamiana funkcji eterowej na amidową z oczywistego powodu (obecność dodatkowego donora wiązania wodorowego) wpłynęła pozytywnie na powinowactwo do anionów. Należało oczekiwać, że zmiana usytuowania funkcji amidowej w ramieniu lariatowym (występująca w potencjalnym receptorze typu C) może wnieść nową jakość do omawianego powinowactwa, w odniesieniu do różnych anionów, co może z kolei znaleźć odbicie w selektywności tych układów. Na podstawie tego rozumowania, projektowanie takich lariatowych związków makrocyklicznych tworzących nową rodzinę receptorów anionów stało się jednym z głównych wyzwań syntetycznych w mojej pracy.

Ważnym wyzwaniem współczesnej chemii supramolekularnej jest także poszukiwanie receptorów zdolnych do efektywnego oddziaływania z anionami w wysoce wymagających (konkurencyjnych) rozpuszczalnikach, takich jak mieszaniny DMSO z wodą lub z metanolem. Aby zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia dostatecznie silnych oddziaływań tego typu należało wziąć pod uwagę modyfikacje struktury również w nielariatowej części makropierścienia. Ta konstatacja spowodowała włączenie tej problematyki do moich badań syntetycznych.

Po zrealizowaniu celów syntetycznych zaplanowałem wszechstronne badania strukturalne otrzymanych receptorów w ciele stałym (metodą Rentgenowskiej Analizy Strukturalnej – RAS) oraz badania ich właściwości kompleksotwórczych w roztworze (techniką miareczkowania NMR).

Ze względu na podobieństwo strukturalne opisanych powyżej lariatowych receptorów do kryptandów (stąd zaproponowana przez nas nazwa – „niedomknięte kryptandy”, po angielsku „unclosed cryptands”)⁷ postanowiłem część literatury poświęcić ostatnim osiągnięciom w syntezie, badaniach strukturalnych i kompleksotwórczych neutralnych kryptandów.

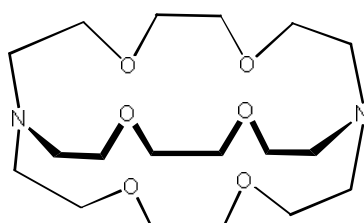
2. CZĘŚĆ LITERATUROWA:

Elektrycznie obojętne kryptandy jako receptory anionów

2.1 Wstęp

Supramolekularna chemia anionów początkowo rozwijała się równolegle do wariantu kationowego, wkrótce jednak nastąpiło jej zahamowanie, związane przede wszystkim z dużym strukturalnym zróżnicowaniem anionów. Od dwudziestu lat obserwuje się renesans zainteresowania tą dziedziną, szczególnie w odniesieniu do elektrycznie obojętnych receptorów anionów, co znajduje swoje odzwierciedlenie w dużej liczbie prac monograficznych (książki^{8,9} i przeglądy literaturowe¹⁰⁻²¹). Jak wynika z tytułu niniejszego opracowania, zajmę się w nim wyłącznie elektrycznie obojętymi receptorami anionów, zdolnymi do oddziaływania z ujemnie naładowanymi cząsteczkami, głównie za pomocą wiązań wodorowych.

Pojęcie kryptandu zostało wprowadzone przez Lehna w 1969 roku, w przełomowej publikacji zatytuowanej „Les Cryptates” zamieszczonej w Tetrahedronie.²² Autorzy opisali w niej inkluzję kationów metali, głównie ziem alkalicznych, we wnętrzu (tzw. „krypcie”) cząsteczki gospodarza – bicyklicznego polieteru połączonego dwoma zwornikowymi atomami azotu (Rysunek 2.1).

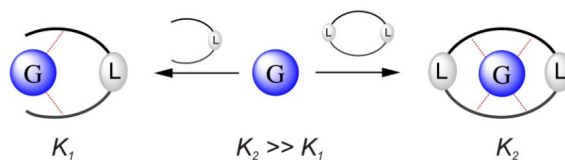


Rysunek 2.1

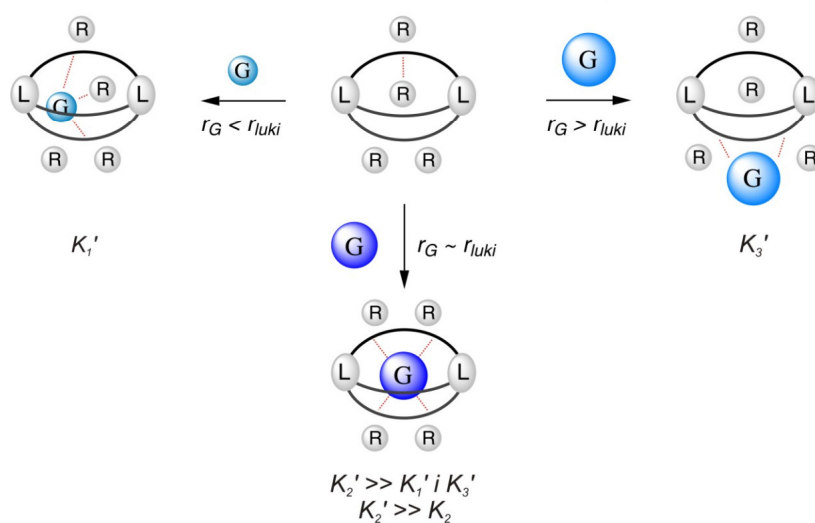
Selektywność wiązania kationu jest zależna od dopasowania geometrycznego kryptandu – większa liczba podjednostek glikolowych pozwalała na inkluzję kationów o większych rozmiarach. W wyniku związania gościa przez kryptand, powstaje kompleks typu inkluzyjnego, tzw. kryptat, który zapewnia ekranowanie cząsteczki gościa od wpływu środowiska zewnętrznego, przy czym stopień ekranowania zależy od trwałości powstałego kryptatu. W przypadku wystarczająco trwałych kompleksów, możliwe jest ich całkowite odseparowanie od przeciwjonu i rozpuszczalnika. Proces wiązania gościa we wnęce kryptandu jest wysoce selektywny, co wynika z jej ściśle określonego rozmiaru i ograniczonej możliwości dopasowania geometrycznego do kształtu i wielkości

gościa. W przypadku zbliżonych rozmiarów wnęki i gościa wytworzony kompleks będzie bardzo trwały i będziemy mogli mówić o wystąpieniu tzw. makrobicyklicznego efektu kryptatowego (Schemat 2.1).

Efekt makrocycliczny:



Efekt makrocycliczny kryptatowy:



(G) - cząsteczka gościa (R) - cząsteczka rozpuszczalnika (L) - grupa zwornikowa

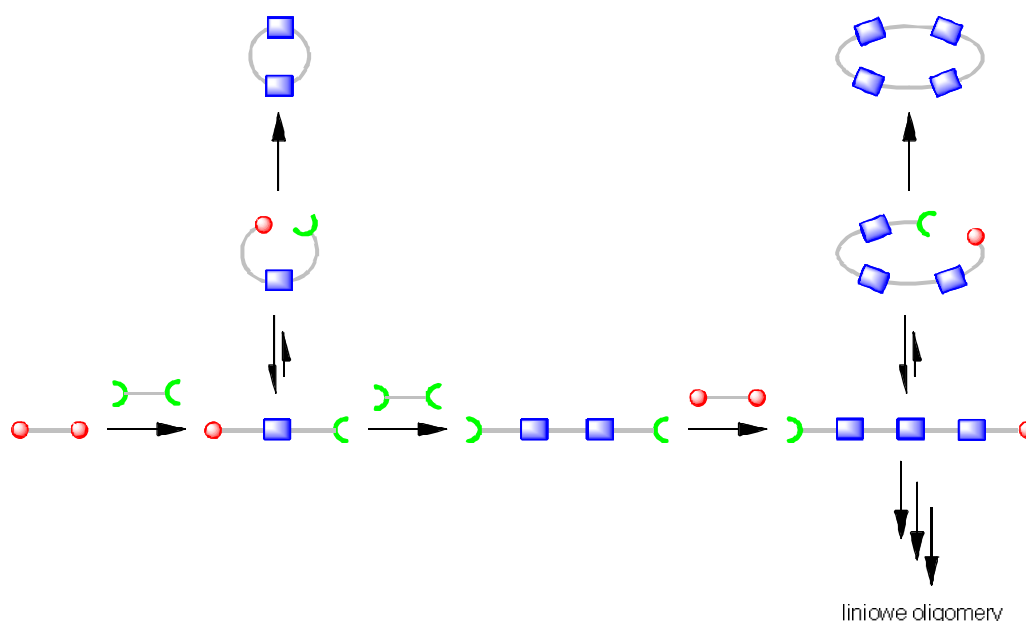
Schemat 2.1

W sytuacji braku dopasowania, molekula gościa będzie wiązana na krawędzi kryptandu (gdy rozmiar gościa jest większy od rozmiaru wnęki) albo we wnęce, ale z dodatkowymi cząsteczkami rozpuszczalnika lub przeciwjonu (gdy rozmiar gościa jest mniejszy od rozmiaru wnęki). Zwykle w obu tych przypadkach powstały kompleks nie będzie zbyt trwały. Natomiast dla odpowiednich kompleksów z układami monomakrocyclicznymi, obserwuje się na ogół wytworzenie kontaktowej pary jonowej – przeciwjon wiązany jest nad lub pod płaszczyzną makropierścienia. W konsekwencji, stałe trwałości dla tej samej cząsteczki gościa zwykle będą większe dla układu makrobicyklicznego niż dla monomakrocyclicznego.

2.2 Techniki używane w reakcjach makrocyklizacji

2.2.1 Wprowadzenie

Obecnie w syntezie układów mono- i policyklicznych wykorzystuje się szerokie spektrum różnego typu reakcji chemicznych, z których najczęściej stosowane są – amidowanie, estryfikacja, iminowanie, reakcja Mannicha, O- oraz N-alkilowanie, metateza z zamknięciem pierścienia (RCM), samoorganizacja pod wpływem kationów metali (tworzenie MOF-ów), itp. Typowy przebieg tego typu reakcji przedstawiony jest na Schemacie 2.2.

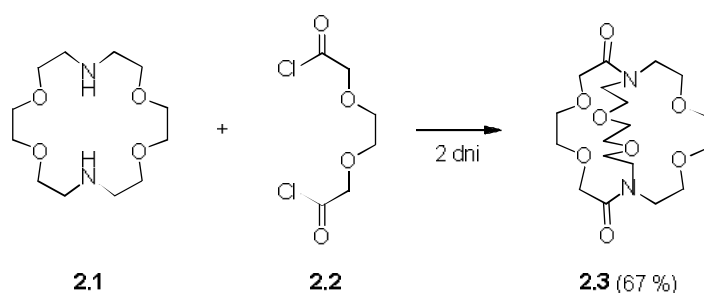


Schemat 2.2

W naszym przypadku celem reakcji jest produkt makrocykliczny, który można otrzymać na dwa sposoby – albo poprzez wymuszenie korzystnej z punktu widzenia zamknięcia pierścienia konformacji (dodanie templaty, użycie wysokiego ciśnienia lub samoorganizacja pod wpływem rozpuszczalnika) albo poprzez zmniejszenie prawdopodobieństwa spotkania drugiej cząsteczki w procesie międzycząsteczkowym (technika dużych rozcieńczeń lub wysokich ciśnień). Można także stosować łącznie dwie metody, np. dużych rozcieńczeń z dodatkiem templaty, ale już zastosowanie łącznie dużych rozcieńczeń i wysokich ciśnień mija się z sensem.

2.2.2 Technika dużych rozcieńczeń (H.R.)

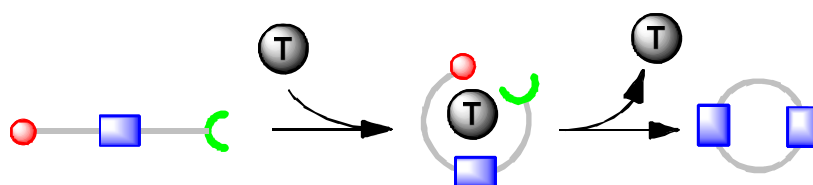
Metoda ta po raz pierwszy została zastosowana przez Ruggiego²³ na początku zeszłego wieku w toku badań nad reakcją laktamizacji. W celu ograniczenia udziału produktów liniowych, stężenia reagentów w trakcie reakcji muszą być stale utrzymywane na niskim poziomie ($\sim 10^{-5}$ M). Ważne jest również aby pożądaný produkt cykliczny nie reagował następczo z cząsteczkami substratów lub czynił to ze znacznie mniejszą szybkością. Od strony technicznej wygląda to w ten sposób, że do dużej objętości bezwodnego rozpuszczalnika dodaje się ze stałą szybkością, równomolowe ilości obu reagentów, najczęściej α,ω -diamin oraz α,ω -dichlorków kwasowych, chociaż używa się często także aktywnych α,ω -diestrów. Ilość rozpuszczalnika można ograniczyć przez zmniejszenie szybkości wkrapiania, przy czym ważne jest aby substraty oraz rozpuszczalnik były wysokiej czystości, gdyż przy tak niskich stężeniach reagentów, zanieczyszczenia w nich obecne mogą diametralnie zmienić dystrybucję produktów, np. katalizować tworzenie produktów liniowych. Technika H.R. została wielokrotnie, z powodzeniem zastosowana do otrzymania szerokiej gamy związków makrocyklicznych – włączając w to diazokoronandy, cyklamy oraz bardziej złożone struktury, w tym kryptandy. W celu otrzymania kryptandów w warunkach H.R. najczęściej stosuje się reakcję makrocyklicznych II-rzędowych diamin z α,ω -dichlorkami kwasowymi. Jak wspomniałem wcześniej, pierwszy taką syntezę przeprowadził Lehn ze współpracownikami.^{17,18} Makrocykl **2.1** (otrzymany w analogicznych warunkach H.R.) został poddany reakcji z dichlorkiem kwasowym **2.2**, dając bicykliczny diamid **2.3** z dobrą wydajnością (Schemat 2.3).



Schemat 2.3

2.2.3 Technika templatowa

Pojęcie templaty wywodzi się z architektury, gdzie oznacza tymczasowy element stosowany w trakcie budowy konstrukcji, który jest następnie usuwany po jej zakończeniu.²⁴ Według bardziej ogólnej definicji, słowo templat oznacza zaś „coś co pomaga ukształtować formę danej rzeczy, służy jako wzór”. Do chemii supramolekularnej pojęcie to zostało wprowadzone w 1963 roku przez Buscha²⁵ i oznacza indywiduum chemiczne, które faworyzuje tworzenie ściśle określonego, zazwyczaj cyklicznego produktu (Schemat 2.4).



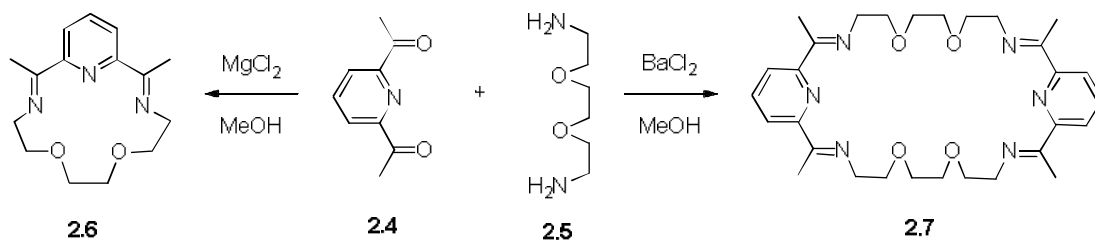
Schemat 2.4

Dobry templat powinien spełniać określone warunki:

- ułatwiać przyjęcia przez reagenty odpowiedniej orientacji w przestrzeni, dzięki czemu prawdopodobieństwo zajścia reakcji w zadanym kierunku wzrasta;
- promować oddziaływania pomiędzy reagentami (zwiększenie szybkości reakcji);
- faworyzować tworzenie tylko jednego produktu (wysoka selektywność);
- łatwo ulegać usunięciu z produktu reakcji.

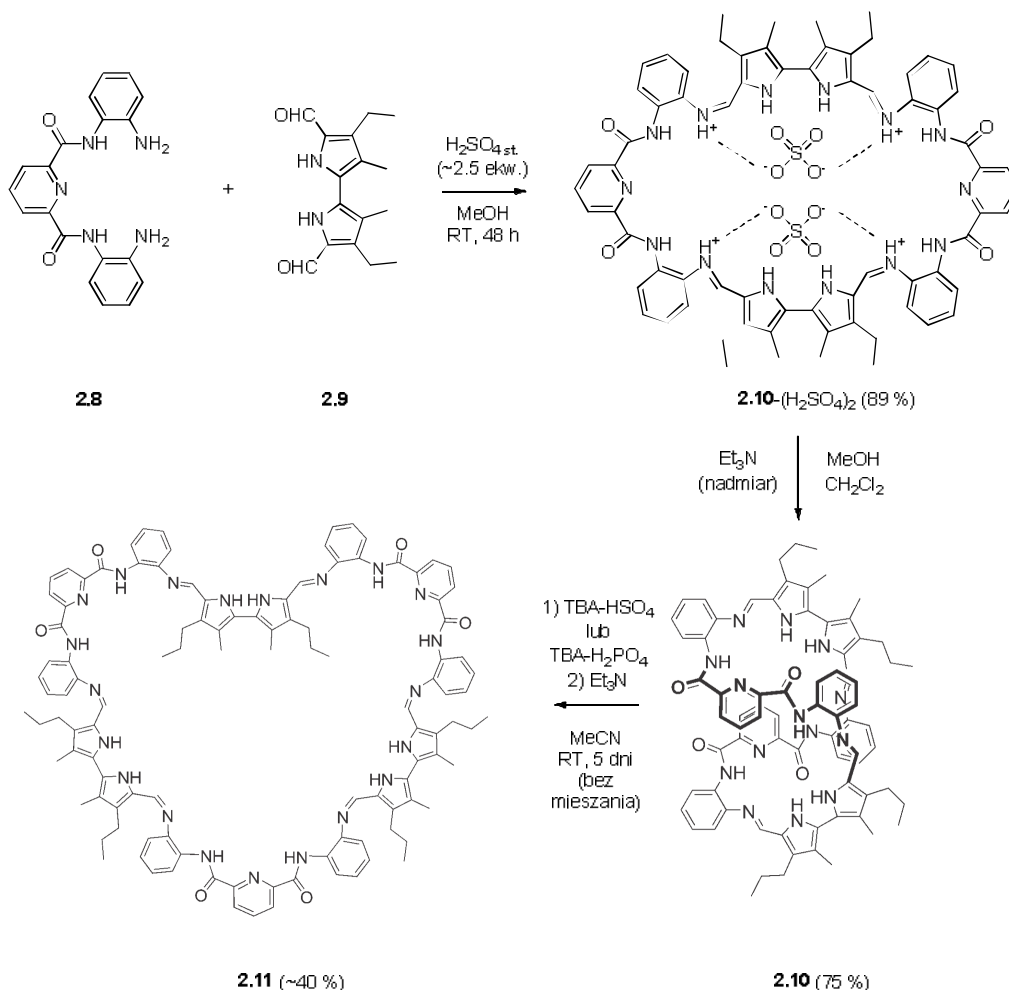
Templaty można podzielić na termodynamiczne i kinetyczne.^{26,27} Pierwsze z nich mają zastosowanie w przypadku reakcji odwracalnych, gdzie przesuwają stan równowagi na korzyść określonego produktu – często też stabilizują stan przejściowy, który do nich prowadzi. Templaty kinetyczne są natomiast stosowane w przypadku reakcji nieodwracalnych, gdzie stabilizują zazwyczaj wszystkie kluczowe stany przejściowe, prowadzące do oczekiwanego produktu. Templatami mogą być związki jonowe (kationy i aniony) lub cząsteczki obojętne. Najlepiej poznane i najczęściej stosowane są templaty kationowe.²⁴ Oprócz wpływu na stałą szybkości reakcji, użycie templatów różniących się wielkością może powodować powstanie produktów cyklicznych o różnej stechiometrii. Jest to szczególnie widoczne w kondensacji Schiffa diamin ze związkami dikarbonyłowymi, w wyniku której zastosowanie mniejszego kationu magnezowego prowadzi do związku

makrocyklicznego **2.6** o stechiometrii 1:1, a w przypadku większego kationu barowego do produktu makrocyklicznego **2.7** o stechiometrii 2:2 (Schemat 2.5).²⁸



Schemat 2.5

W literaturze nie znalazłem żadnego przykładu użycia tempatu anionowego w syntezie kryptandu. Znany jest jednak przykład templatowania anionem siarczanowym reakcji monomakrocyklizacji przy wykorzystaniu odwracalnej reakcji iminowania, co zostało pokazane przez Sesslera i współpracowników²⁹ (Schemat 2.6).

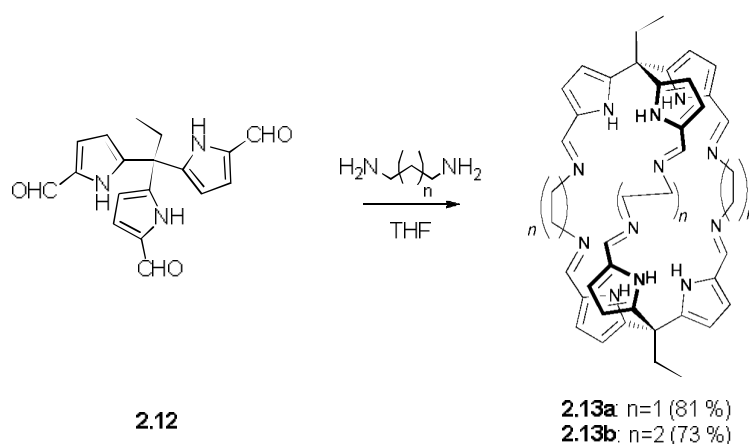


Schemat 2.6

Co interesujące, jedynie zastosowanie siarczanu (w postaci kwasu) pozwoliło na otrzymanie czystego związku makrocyklicznego **2.10** o stechiometrii 1:1. Użycie innych

kwasów Brøndsteda (HCl, HBr, CH₃CO₂H, CF₃CO₂H, HNO₃, H₃PO₄) prowadziło do powstania liniowych oligomerów lub do produktu **2.11**, zanieczyszczonego tymi oligomerami. Możliwa była również, po dodaniu wodorosiarczanu lub diwodorofosforanu TBA, interkonwersja mniejszego makropierścienia **2.10** w większy **2.11**.

Równie interesujący przykład templatowania, tym razem za pomocą cząsteczki obojętnej, będącej jednocześnie substratem reakcji kondensacji Schiffa, pokazali Fox i Beer.³⁰ W wyniku reakcji formylotripirolu **2.12** z 1,3-diaminopropanem, bądź 1,4-diaminobutanem otrzymali oni odpowiednie iminowe kryptandy **2.13a** i **b** z bardzo dobrymi wydajnościami (Schemat 2.7).



Schemat 2.7

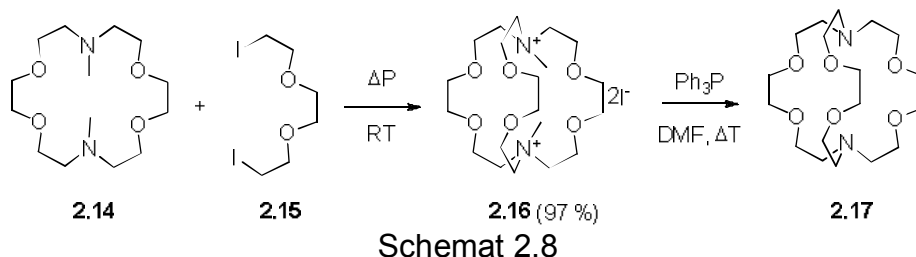
Rentgenowska Analiza Strukturalna (RAS) kryształów kompleksów **2.13** z diaminami wskazuje, na całkowitą inkorporację cząsteczek gościa we wnęce kryptandów. Po zakończeniu reakcji, templat jest usuwany z kryptandu poprzez proste wymycie metanolem.

2.2.4 Technika wysokich ciśnień

Założeniem tej metody jest prowadzenie reakcji makrocyklizacji w niewysokiej temperaturze (zazwyczaj RT) pod ciśnieniem od kilku do kilkunastu kbar. Przy tak wysokim ciśnieniu możliwe staje się otrzymanie z bardzo dużymi wydajnościami związków makrocyklicznych o wysokim stopniu czystości. Często jest to jedyna droga prowadząca do skutecznego otrzymywania ważnych, kosztownych, bądź nietrwałych termicznie związków. Warto przy tym pamiętać, że zastosowanie techniki wysokociśnieniowej jest także korzystne ze względów entropowych, niezwykle istotnych dla procesów preorganizacyjnych. Kolejnym czynnikiem, decydującym o zaletach tej metody, jest wzrost szybkości procesów o ujemnej objętości aktywacji (ΔV^\ddagger), która powiązana jest z entalpią

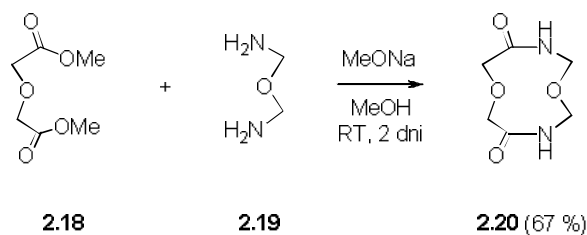
swobodną aktywacji. W przypadku prowadzenia reakcji w tych warunkach, procesy o ujemnych wartościach objętości aktywacji są przyspieszane, a reakcje uboczne o dodatniej objętości aktywacji (np. polimeryzacja) będą hamowane, co w rezultacie zwiększa czystość produktu finalnego. Pozostałe czynniki wpływające na wysoką wydajność produktów makrocyclizacji to ograniczające dyfuzję zwiększenie lepkości rozpuszczalnika, co w konsekwencji zmniejsza szybkość procesów międzycząsteczkowych, a także relatywne zwiększenie szybkości obrotu wokół wiązań pojedynczych C-C, C-N oraz C-O – co zwiększa prawdopodobieństwo przyjęcia przez układ korzystnej, pseudocyklicznej konformacji. Jednakże, poważne utrudnienia stosowania tej metody wiążą się z koniecznością posiadania odpowiedniej aparatury oraz ograniczoną skalą syntezy.

Jedną z reakcji, która została z powodzeniem przeprowadzona w warunkach wysokiego ciśnienia jest reakcja czwartorzędowania III-rzędowych amin, prowadząca po następczym demetylowaniu do dizaakoronandu **2.17**, znana jako Metoda ICHO PAN 1 (Schemat 2.8).³¹



2.2.5 Techniki wykorzystujące samoorganizację pod wpływem rozpuszczalnika

W latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku zespół Tabushiego^{32,33} opublikował prace opisujące zastosowanie reakcji podwójnego amidowania estrów etylowych kwasów dikarboksylowych do syntezy związków makrocyclicznych zawierających tlen, azot lub siarkę. Reakcja prowadzona była we wrzącym etanolu i nie wymagała użycia techniki H.R., jednak jej wydajności nie były wysokie. Na podstawie obserwacji Tabushiego, zmieniając estery etylowe na metylowe, opracowano w naszym Zespole dogodny sposób syntezy związków makrocyclicznych, nazwany metodą syntezy ICHO PAN 2.^{34,35} Polega ona na kondensacji α,ω -diamin z estrami metylowymi kwasów α,ω -dikarboksylowych w metanolu z dodatkiem metanolanu sodu, prowadzonej w temperaturze pokojowej i przy stężeniu reagentów 0.05-0.1 M (Schemat 2.9).



Schemat 2.9

Czynnikami decydującymi o wysokich wydajnościach tego procesu są: zastosowanie metanolu jako rozpuszczalnika oraz obecność w cząsteczce diestru heteroatomu w pozycji α do grupy karbonylowej, a także występowanie dodatkowych heteroatomów w cząsteczce α,ω -diaminy.³⁶ Na podstawie tych obserwacji przyjęto, że za wysoką wydajność makrocyclizacji odpowiada utworzenie wiązań wodorowych pomiędzy rozpuszczalnikiem a heteroatomami pochodzącymi z różnych fragmentów substratów, czego efektem jest przyjęcie przez cząsteczkę pośredniego aminoestru korzystnej konformacji pseudopierścieniowej. Dodatek metanolanu sodu jako mediatora reakcji powoduje jej przyspieszenie i jest konieczny w przypadku mało reaktywnych diestrów.³⁷

2.3 Neutralne kryptandy zdolne do wiązania anionów

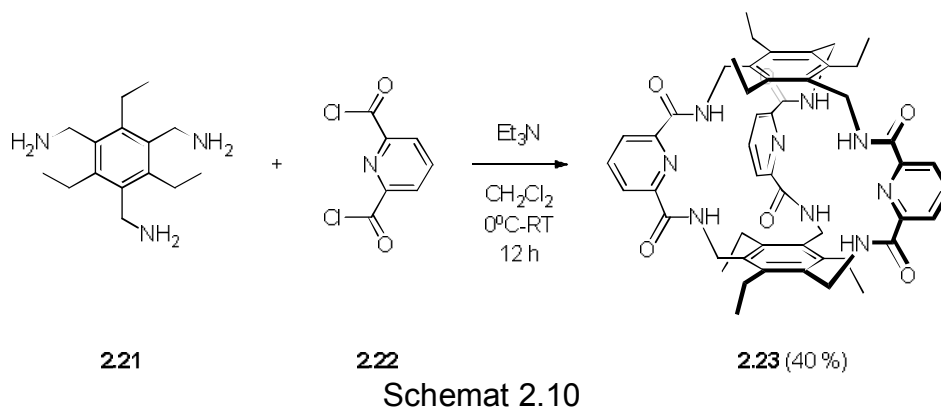
2.3.1 Wprowadzenie

W literaturze nie znalazłem zbyt wielu przykładów elektrycznie obojętnych kryptandów, zdolnych do wiązania anionów. Większość z nich została opisana na przestrzeni ostatnich kilku lat. Jak wspomniałem wcześniej w moim eseju literaturowym przedstawiam wyłącznie kryptandy, które oddziałują z anionami za pomocą wiązań wodorowych. Ponadto postanowiłem nie uwzględniać w moim przeglądzie tzw. kryptandów pochodnych kaliks[4]piroli (znanych pod angielską nazwą - strapped calix[4]pyrroles).

Zastanawiając się nad sposobem prezentacji tytułowych kryptandów doszedłem do wniosku, że najwygodnie będzie podzielić je na dwie grupy, w zależności od rodzaju zwornikowych atomów – węgla lub azotu. W pierwszej kolejności postanowiłem opisać kryptandy posiadające zwornikowe atomy węgla, natomiast w drugiej zwornikowe atomy azotu.

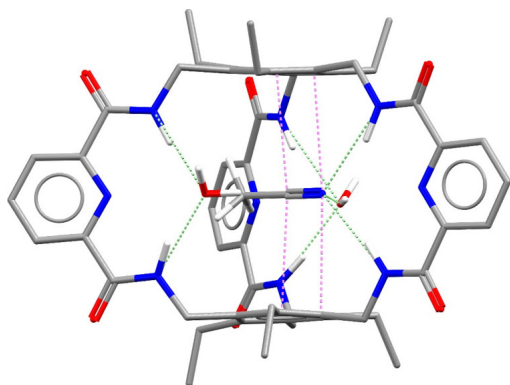
2.3.2 Kryptandy zawierające zwornikowe atomy węgla

Badania nad neutralnymi kryptandami anionów zapoczątkował Anslyn,³⁸ który w 1997 roku opublikował syntezę i wstępne badania właściwości kompleksujących C_3 -symetrycznego kryptandu **2.23** (Schemat 2.10).



Autor prawdopodobnie zastosował technikę H.R. (brak informacji na temat syntezy w komunikacie) z użyciem preorganizowanych bloków budulcowych^{27,28} - cyklofanu **2.21** oraz dichlorku kwasu dipikolinowego **2.22**, otrzymując symetryczny kryptand **2.23** z umiarkowaną wydajnością. Badania RAS wykazały, że kryptand **2.23** jest zdolny do enkapsulowania cząsteczek zawierających płaskie ugrupowania wiązań wielokrotnych, takich jak elektrycznie obojętny acetonitryl (Rysunek 2.2a) czy też anion octanowy (Rysunek 2.2b).

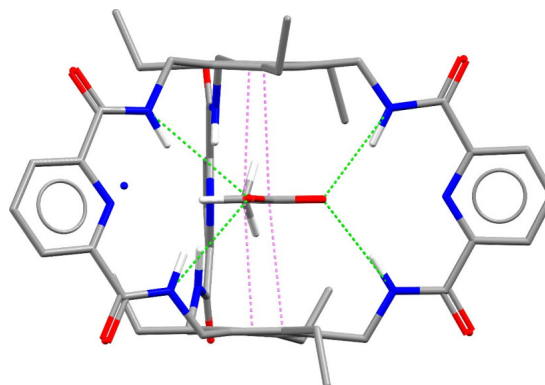
a)



$$d_{\text{centroidy cyklofanów}} = 7.0 \text{ \AA}$$

2.23@MeCN

b)



$$d_{\text{centroidy cyklofanów}} = 6.8 \text{ \AA}$$

2.23@CH₃CO₂-TMA

Rysunek 2.2

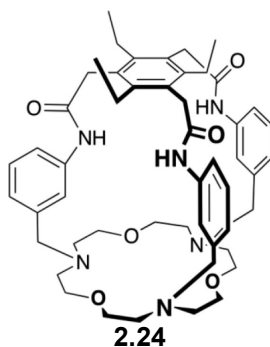
W obu przypadkach enkapsulowane cząsteczki ułożone są równolegle względem zwornikowych ugrupowań cyklofanowych, przy czym w przypadku kompleksu z octanem obserwuje się skrócenie odległości pomiędzy nimi. Sugeruje to, że oddziaływanie pomiędzy elektronami π gościa i gospodarza jest korzystne, co potwierdzają również wyniki miareczkowania ¹H NMR w mieszaninie CD₃CN / CD₂Cl₂ (Tabela 2.1).

Tabela 2.1. Stałe trwałości K_a [M^{-1}] kompleksów receptora **2.23** z różnymi anionami^a

	Cl^-	Br^-	CN^-	NO_3^-	$CH_3CO_2^-$	HSO_4^-	$H_2PO_4^-$
K_a [M^{-1}]	40	15	115	300	770	< 5	25

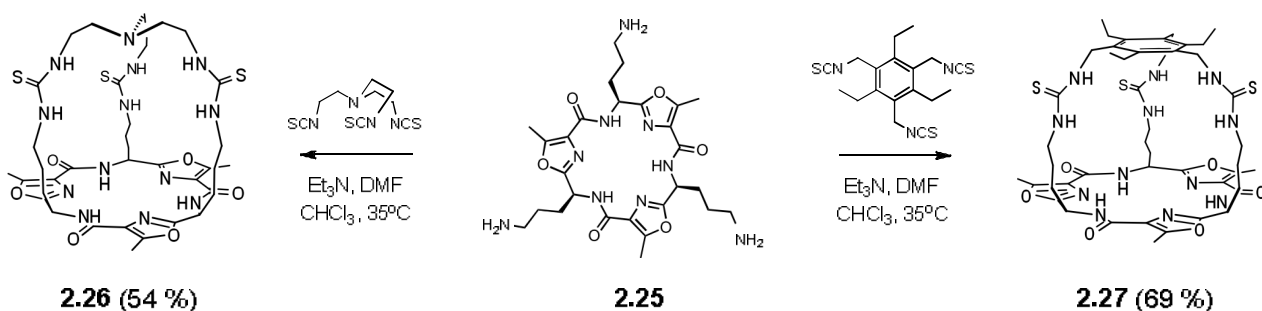
^a Stałe trwałości wyznaczono techniką miareczkowania 1H NMR w mieszaninie CD_2Cl_2 - CD_3CN ($1/3$ v/v) w 298K; aniony w postaci soli TBA; model wiązania 1:1, szacowany błąd < 15%.

Stała trwałości dla trygonalnego azotanu ($pK_{a,woda} = -1.4$) jest dużo większa niż analogiczna stała dla bardziej zasadowych anionów - tetragonalnego diwodorofosforanu ($pK_{a,woda} = 2$) czy liniowego cyjanku ($pK_{a,woda} = 9.2$), przy czym ten ostatni nie jest w stanie wysycić wszystkich miejsc wiążących gospodarza. Na podstawie analogii do struktury kompleksu z octanem, można przypuszczać, że anion azotanowy o symetrii D_{3h} jest wiązany przez wszystkie sześć protonów amidowych. Stałe trwałości dla pozostałych anionów są w przybliżeniu skorelowane z ich zasadowością. Analiza powierzchni potencjału elektrostatycznego (EPS) kryptandu **2.23** wskazuje, że obecność sześciu elektrodonorowych podstawników etylowych w pierścieniu cyklofanu jest niekorzystna z punktu widzenia wiązania anionu. Dodatnia energia oddziaływania pomiędzy elektronami π gościa i gospodarza wynika prawdopodobnie z małej przewagi oddziaływań dyspersyjnych względem odpychających oddziaływań elektrostatycznych. Jest to zgodne z obliczeniami teoretycznymi dla dimerów podstawionych arenów w fazie gazowej.^{39,40} W celu wzmocnienia oddziaływania z anionem, korzystniejsze byłoby oddalenie grup wiążących od pierścieni cyklofanowych albo wprowadzenie do nich podstawników wyciągających elektrony (EWG). Koncepcja ta w części znajduje potwierdzenie w opublikowanej w tym roku pracy Romańskiego i Piątka.⁴¹ Otrzymali oni selektywny na aniony azotanowy i azotynowy kryptand **2.24**, w którym miejsca wiążące aniony (protony grup amidowych) oddalone są od pierścienia cyklofanowego (Rysunek 2.3). Kryptand **2.24**, pomimo zdredukowanej o połowę, w stosunku do kryptandu Anslyna, liczby miejsc wiążących jest znacznie lepszym receptorem na anion azotanowy ($K_a = 280 M^{-1}$), operującym w znacznie bardziej konkurencyjnym rozpuszczalniku (DMSO).



Rysunek 2.3

W 2011 roku w grupie Jolliffe,⁴² stosując technikę H.R., otrzymano z dobrymi wydajnościami, kryptandy **2.26** oraz **2.27**. Autorzy wykorzystali do tego celu reakcję pomiędzy odpowiednimi tri-izotiocyanianami oraz cyklicznym peptydem **2.25**, prowadzoną w bezwodnym chloroformie (Schemat 2.11).



Schemat 2.11

Hybrydowy kryptand **2.26**, posiadający dwie różne grupy zwornikowe (węglową i azotową), dzięki swojej dużej zdolności do dopasowania się do różnego typu anionów, bardzo silnie je wiąże, jednak z małą selektywnością (Tabela 2.2).

Tabela 2.2. Stałe trwałości K_a [M^{-1}] kompleksów receptorów **2.26** oraz **2.27** z różnymi anionami^a

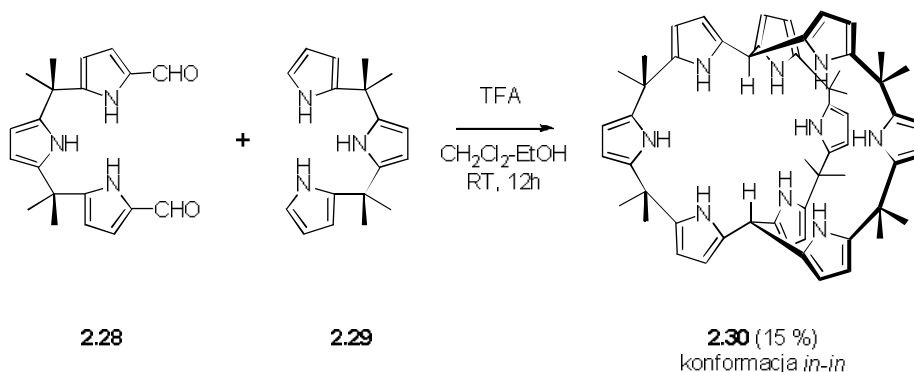
Receptor	F ⁻	Cl ⁻	Br ⁻	NO ₃ ⁻	CH ₃ CO ₂ ⁻	HSO ₄ ⁻	H ₂ PO ₄ ⁻
2.26	>10000 ^b	>10000	2700	<10	>10000	<10	- ^d
2.27	- ^c	87	11	<10	>10000	<10	- ^d

^a Stałe trwałości wyznaczone techniką miareczkowania ¹H NMR w DMSO-*d*₆ + 0.5% H₂O w 298K; aniony w postaci soli TBA; model wiązania 1:1, szacowany błąd < 15%; ^b wolna wymiana; ^c deprotonacja receptora; ^d rozszerzenie pików po dodaniu 2 ekw. anionu uniemożliwiło wyznaczenie stałej.

Natomiast kryptand **2.27**, charakteryzujący się obydwojema węglowymi grupami zwornikowymi, jest znacznie bardziej sztywny niż **2.26**, co sumarycznie obniża siłę

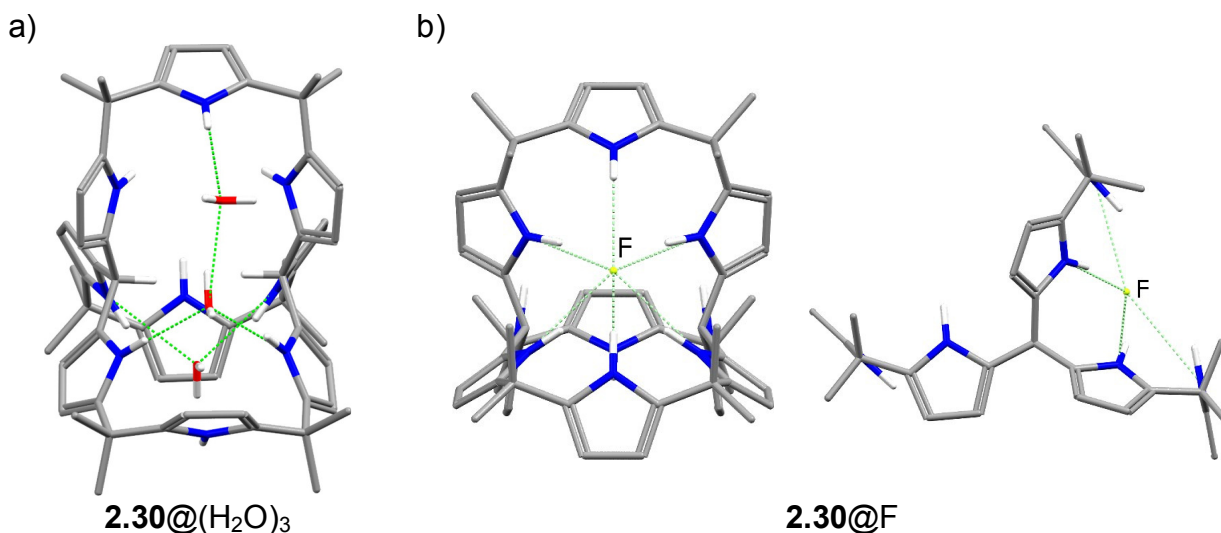
oddziaływania z anionami, jednak z drugiej strony zwiększa selektywność – spośród badanych anionów jedynie octan jest silnie wiązany ($K_a > 10000 \text{ M}^{-1}$).

W 2001 roku Sesler i współpracownicy⁴³ przeprowadzili reakcję Mannicha pomiędzy pochodnymi pirolu **2.28** i **2.29**, katalizowaną kwasem trifluoroctowym (TFA), otrzymując z niską wydajnością kryptand **2.30** (Schemat 2.13).



Schemat 2.13

W trakcie tej reakcji mogą powstać trzy różne izomery produktu (*in-in*, *in-out* lub *out-out*), w zależności od tego czy atomy wodoru połączone ze zwornikowymi atomami węgla skierowane są do wnętrza (*in*), czy na zewnątrz (*out*) kryptandu. Wyniki ¹H NMR oraz RAS uzyskane dla kryształu trihydratu **2.30**, jednoznacznie wykazały, że w reakcji powstaje wyłącznie izomer typu *in-in* (Rysunek 2.3).

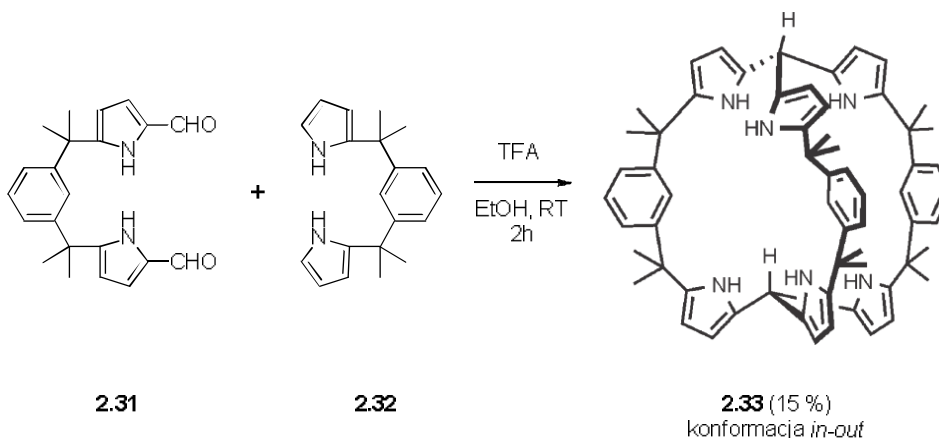


Rysunek 2.3

Kryptand **2.30** posiada dziewięć donorów wiązań wodorowych jednak, jak wskazują wyniki RAS oraz ¹H NMR w chlorku metylenu, maksymalnie sześć z nich uczestniczy w wiązaniu anionu (Rysunek 2.3b). W przypadku każdego badanego anionu (H₂PO₄⁻, Br⁻, SCN⁻, NO₃⁻

oraz F⁻) zaobserwowano powolną kinetykę kompleksowania (w skali czasu NMR) oraz tworzenie się kilku kompleksów o różnej stechiometrii. Z powyższych względów wiarygodne stałe trwałości udało się wyznaczyć jedynie dla fluorku oraz dla azotanu, przy czym zdecydowanie silniej wiązany jest fluorek. Jak zauważyli autorzy, cała procedura miareczkowania musiała być przeprowadzona w ochronnej atmosferze gazu obojętnego, gdyż na powietrzu kryptand ulegał degradacji. Dwa lata później udało się ustalić strukturę produktu tej degradacji, która jednoznacznie dowiodła, że atomy wodoru przy zwornikowych atomach węgla są bardzo podatne na utlenienie i w celu przeciwdziałania temu procesowi powinny być zabezpieczone innym atomem lub grupą.⁴⁴ Podobny przypadek został zaobserwowany w naszym Zespole⁴⁵ podczas badań nad receptorami anionów pochodnymi *bis*-7-aminoindolu.

White i współpracownicy⁴⁶ powrócili do koncepcji Sesslera⁴³ i otrzymali kryptand **2.33** posiadający mniejszą liczbę miejsc wiążących aniony. Syntezę tę zrealizowali poprzez modyfikację obu substratów **2.31** oraz **2.32**, polegającą na zastąpieniu centralnego fragmentu pirolowego cząsteczką benzenu (Schemat 2.14). Podobnie jak dla kryptandu **2.30**, spośród trzech możliwych stereoizomerów otrzymano z niską wydajnością jeden z nich, a mianowicie C_{3v}-symetryczny kryptand **2.33**, tym razem o konformacji *in-out*.

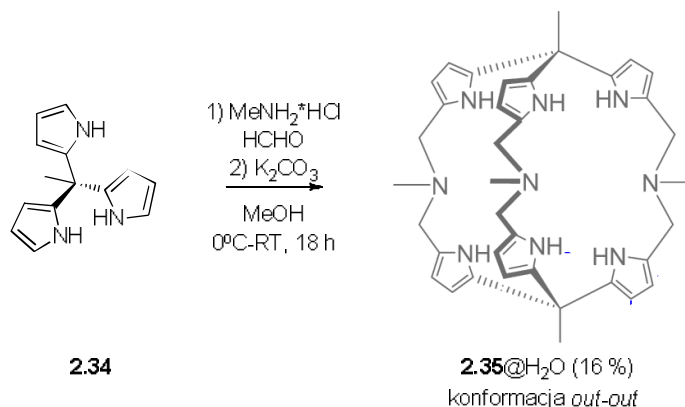


Schemat 2.14

Wstępne badania zdolności kompleksotwórczych kryptandu **2.33**, przeprowadzone w chlorku metylenu po pod kontrolą ¹H NMR, wykazały, że dla typowej grupy anionów, zmianę przesunięcia chemicznego zaobserwowano jedynie dla anionu fluorkowego. Zakładając powolną kinetykę kompleksowania, autorzy w prosty sposób⁴⁷ wyznaczyli stałą trwałości dla tego anionu ($K_a = 1562 \pm 163 \text{ M}^{-1}$). Co ciekawe, zmiana rozpuszczalnika z chlorku metylenu na acetonitryl spowodowała znaczny wzrost stałej trwałości ($K_a > 10000 \text{ M}^{-1}$), przekraczający limit detekcji⁴⁸ metody miareczkowania ¹H NMR.

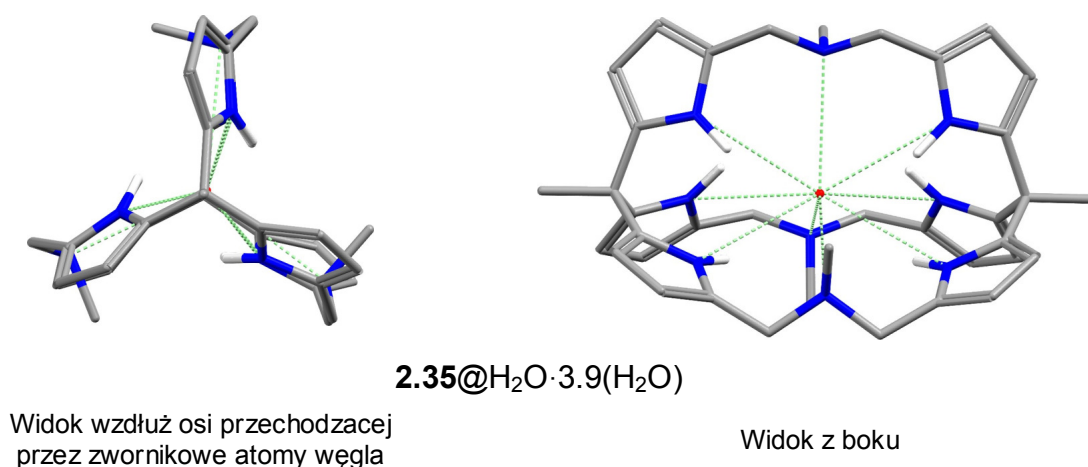
Autorzy sugerują, że jest to spowodowane większym stopniem dysocjacji pary jonowej ($\text{TBA}^+ \text{F}^-$) w bardziej polarnym medium. Wiązanie anionu fluorkowego we wnęce kryptandu zostało dodatkowo potwierdzone na drodze spektroskopii mas (ESI-MS – tryb jonów ujemnych) oraz poprzez obliczenia metodą mechaniki molekularnej.

Mani i współpracownicy⁴⁹, w wyniku reakcji Mannicha pomiędzy 1,1,1-tripiroletanem **2.34**, a chlorowodorkiem metyloaminy i formaldehydem otrzymali z akceptowalną wydajnością C_3 -symetryczny kryptand **2.35** (Schemat 2.15).



Schemat 2.15

Wyniki badań NMR sugerowały, że kryptand **2.35** występuje w postaci konformeru out-out, co ostatecznie zostało potwierdzone wynikami RAS, otrzymanymi dla kryształu jego monohydratu (Rysunek 2.4).



Rysunek 2.4

Otrzymana struktura wskazuje, że we wnęce kryptandu enkapsulowana jest cząsteczka wody, a w jej wiązanie zaangażowanych jest aż 12 wiązań wodorowych ($d_{\text{N}\dots\text{O}} = 3.19\text{-}3.32 \text{ \AA}$). Dziewięć z nich pochodzi od protonów grup pirolowych, skierowanych do wnętrza wnęki, a trzy pozostałe pochodzą od trzeciorzędowych grup aminowych.

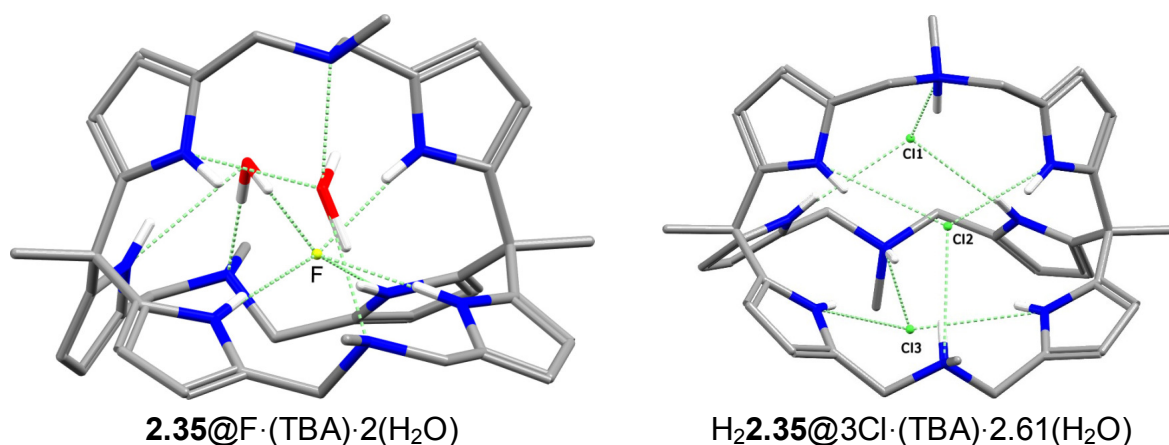
Pomimo, że wiązania wodorowe są relatywnie słabe, to ich duża liczba zapewnia bardzo silne związanie cząsteczki gościa. Znaczna odległość pomiędzy zwornikowymi atomami węgla ($d_{C...C} = 8.88 \text{ \AA}$) sugeruje, że kryptand jest zdolny do enkapsulowania także cząsteczek gości o większych rozmiarach. Jednakże wyniki miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR w DMSO temu przeczą (Tabela 2.4)

Tabela 2.4. Stałe trwałości K_a [M^{-1}] kompleksów receptora **2.35** z różnymi anionami^a

	F^-	Cl^-	Br^-	HSO_4^-	H_2PO_4^-
K_a	$> 10000^b$	~ 69	~ 15	~ 30	~ 11

^a Stałe trwałości wyznaczone techniką miareczkowania ^1H NMR w $\text{DMSO-}d_6 + 0.5\% \text{ H}_2\text{O}$ w 298K; aniony w postaci soli TBA; model wiązania 1:1, szacowany błąd $\sim 30\text{-}50\%$ dla postulowanego modelu wiązania 1:1 (kryptand-anion) ^b wolna wymiana, szacowany błąd $< 10\%$.

Podobnie jak w poprzednich przykładach, autorzy zaobserwowali enkapsulowanie jedynie anionu fluorkowego. Przeprowadzone badania ^{19}F NMR potwierdziły ten fakt oraz pokazały, że anion fluorkowy jest wiązany z podobną siłą przez wszystkie sześć protonów pirolowych. W przypadku pozostałych anionów stałe kompleksowania są znacznie mniejsze ($K_a < 70 \text{ M}^{-1}$). Ponadto nie obserwuje się wzrostu stałych kompleksowania, wynikającego z potencjalnego dodatkowego oddziaływania elektrostatycznego w przypadku bardziej zasadowych anionów, zdolnych do protonowania wolnych grup aminowych w kryptandzie (np. HSO_4^- lub H_2PO_4^-). Bardzo duży błąd ($\sim 30\text{-}50\%$) wyznaczania stałych trwałości dla anionów innych niż fluorek, jednoznacznie świadczy, że przyjęty przez autorów prosty model wiązania kryptand:anion 1:1 nie jest poprawny. Prawdopodobnie w tym przypadku mamy do czynienia z wiązaniem anionu na obrzeżach kryptandu i wynikającą z tego wyższą stechiometrią kompleksowania (2:1, 1:2, itp.), co potwierdzają struktury kompleksów wyznaczone metodą RAS (Rysunek 2.5).

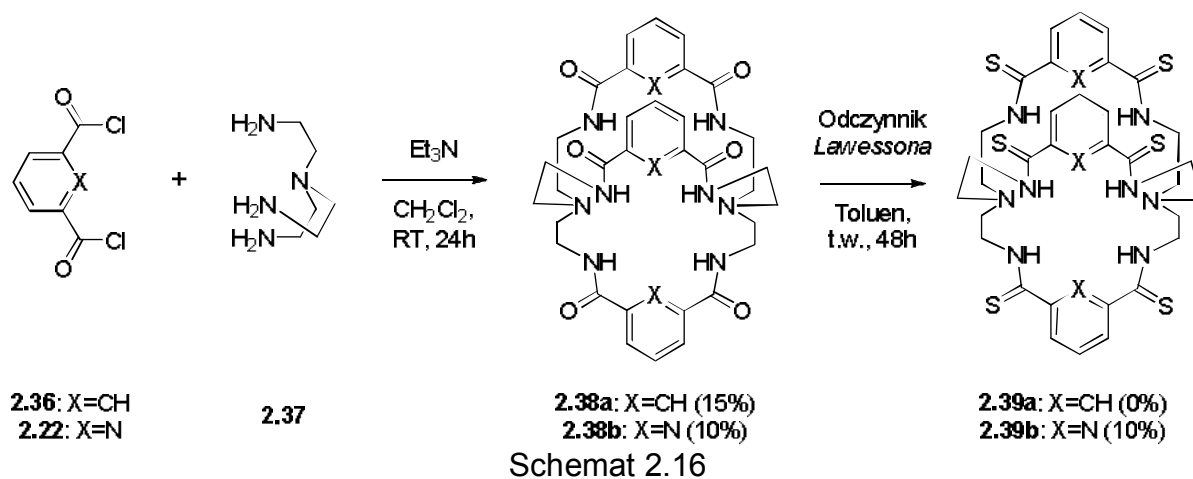


Rysunek 2.5

Analiza kryształu kompleksu **2.35** z fluorkiem TBA wskazuje na enkapsulowanie anionu we wnęce kryptandu, przy czym dwie cząsteczki wody są związane na jego obrzeżach, dodatkowo usztywniają i stabilizują kompleks. Anion fluorkowy związany jest za pomocą czterech silnych wiązań wodorowych, trzech pochodzących od pirolu ($d_{N...F} = 2,70-2,86 \text{ \AA}$, $\angle = 169-173^\circ$) oraz jednego od cząsteczki wody ($d_{O...F} = 2,80 \text{ \AA}$, $\angle = 172^\circ$). Zaobserwowano przy tym zmniejszenie odległości pomiędzy zwornikowymi atomami węgla ($\Delta d_{C...C} = -1 \text{ \AA}$), co oznacza, że kryptand zmniejszył swoją objętość tak aby lepiej dopasować się do cząsteczki sferycznego fluorku. W przypadku anionów o większych rozmiarach, niezależnie od możliwości wystąpienia dodatkowych oddziaływań elektrostatycznych, obserwuje się wiązanie na obrzeżach kryptandu, co potwierdzają wyniki RAS kompleksu z anionem chlorkowym ($V_{CPK} = 23,7 \text{ \AA}^3$). Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że luka w kryptandzie jest za mała aby możliwe było enkapsulowanie bardziej rozbudowanych anionów, takich jak siarczan ($V_{CPK} = 58,9 \text{ \AA}^3$) czy diwodorofosforan ($V_{CPK} = 62,5 \text{ \AA}^3$).

2.3.3 Kryptandy zawierające zwornikowy atom azotu

Bowman-James i współpracownicy^{14,50-64} prowadzą od 2003 roku intensywne badania nad mono-, bi- oraz tricyklicznymi amidowymi receptorami anionów, otrzymywanych głównie z *tris*-2-aminoetyloaminy **2.37** (trenu) oraz kwasu dipikolinowego. Na początku badań grupa ta otrzymała z niską wydajnością bicykliczne kryptandy **2.38a** oraz **2.38b**, wykorzystując do tego celu reakcję dichlorków kwasu dipikolinowego **2.22** lub izoftalowego **2.36** z trenem **2.37** w warunkach H.R. (Schemat 2.16).^{58,59} Otrzymane kryptandy poddano następcej reakcji z odczynnikiem *Lawesson*a, jednak tylko w przypadku pochodnej dipikolinowej **2.38b** udało się otrzymać heksatioamidowy analog **2.39b**, również z bardzo niską wydajnością.⁵²



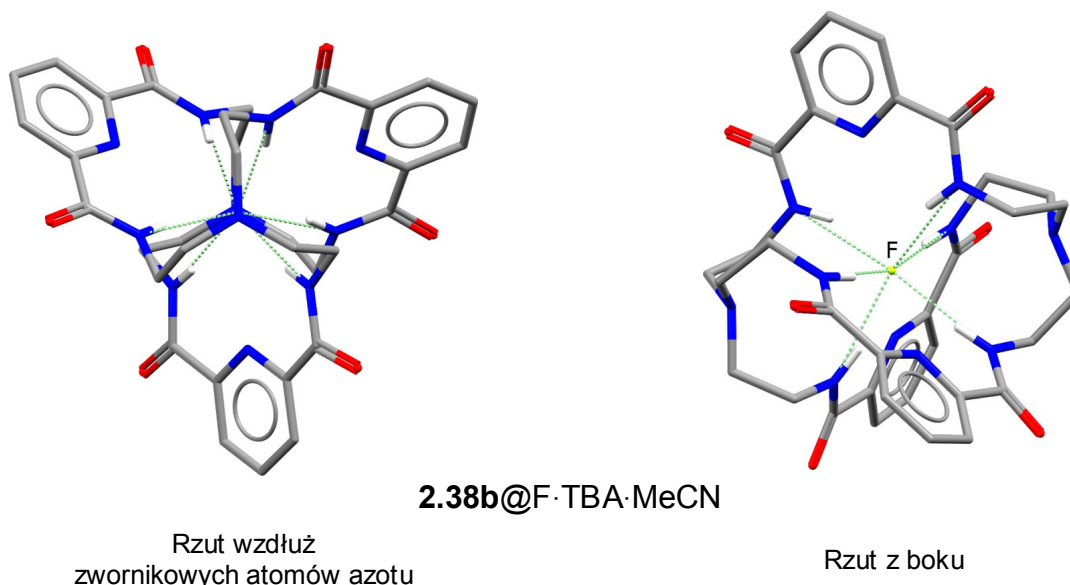
W toku badań otrzymano także kryptand **2.40**, analog kryptandu **2.38b**, o większym rozmiarze makropierścieni, stosując zamiast trenu, tris(3-aminopropyl)aminę (trpn).⁵⁷ Stałe trwałości dla wszystkich kryptandów tego typu zebrano w Tabeli 2.5.

Tabela 2.5. Stałe trwałości K_a [M^{-1}] kompleksów receptorów **2.38a-b**, **2.39b** oraz **2.40** z różnymi anionami^a

Receptor	F ⁻	Cl ⁻	Br ⁻	NO ₃ ⁻	CH ₃ CO ₂ ⁻	HSO ₄ ⁻	H ₂ PO ₄ ⁻
2.38a	33000 ^b	820	<10	<10	46	- ^c	- ^c
2.38b	>100000 ^b	2951	40	85	2399	68	1995
2.39b	32000 ^b	35	<10	<10	13000	49	2512
2.40	>100000 ^b	180	7	<5	130	2700	170

^a Stałe trwałości wyznaczone techniką miareczkowania ¹H NMR w DMSO-*d*₆ w 298K; aniony w postaci soli TBA; model wiązania 1:1 potwierdzony wykresami JOBA, szacowany błąd < 15%; ^b wolna wymiana; ^c wyznaczenie stałej trwałości niemożliwe z powodu rozszerzenia/zaniku pików.

Wszystkie badane receptory wykazują duże powinowactwo do anionu fluorkowego, który w każdym przypadku jest najmocniej wiązany. Badania ¹H NMR wskazują na powolną kinetykę tego procesu, co umożliwiło wyznaczenie stałych trwałości bezpośrednio ze stosunku całek sygnałów dla formy wolnej i skompleksowanej. Ostatecznie obserwacje te zostały potwierdzone wynikami RAS (Rysunek 2.6).

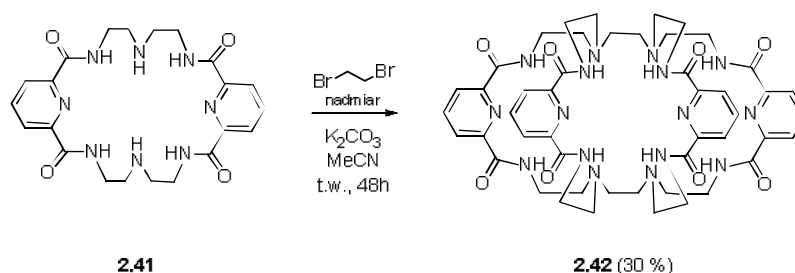


Rysunek 2.6

Anion fluorkowy enkapsulowany jest idealnie w centroidzie wnęki kryptandu za pomocą sześciu silnych wiązań wodorowych pochodzących od amidowych protonów grup pirydyniowych ($d_{N-F} = 2,82 - 2,89 \text{ \AA}$, $\angle = 158-164^\circ$). Wartości stałych trwałości wskazują na słabsze powinowactwo do anionów (z wyjątkiem HSO_4^- , który wiązany jest najmocniej) większego kryptandu **2.40**, w stosunku do jego mniejszych analogów. Kryptand heksatioamidowy **2.39b**, wbrew oczekiwaniom, wiąże słabiej aniony (oprócz CH_3CO_2^-) niż jego heksaamidowy analog **2.38b**. Warto nadmienić, że stałe trwałości dla kompleksów anionów z monocyklicznym prekursorem kryptandu **2.39b** są większe.⁶² Fakt anormalnego zachowania kryptandu **2.39b** tłumaczyć można istnieniem silnych wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych, które powodują przyjęcie niekorzystnej, z punktu widzenia wiązania anionu, konformacji. Podobny proces został zaobserwowany przez innych badaczy, zarówno w układach acyklicznych,⁶⁵ makrocyclicznych,⁶⁶⁻⁶⁸ oraz bicyklicznych.⁶⁹

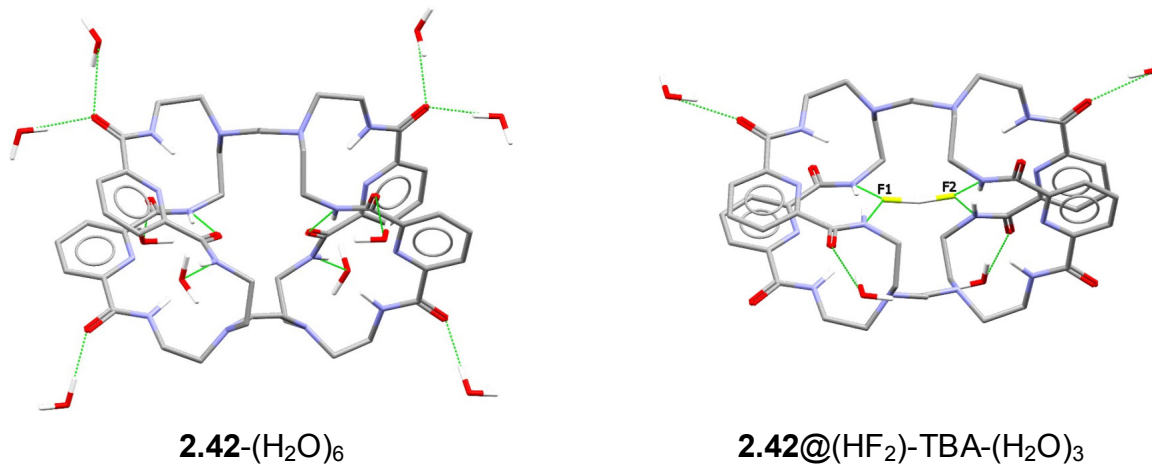
W toku dalszych badań Bowman-James i współpracownicy przystąpili do otrzymania kryptandów o większym rozmiarze wnęki i wyższym stopniu złożoności. Reakcja amin z bardzo reaktywnymi chlorkami kwasowymi nie nadawała się do tego celu, gdyż w jej wyniku tworzą się zazwyczaj prostsze produkty kontroli kinetycznej. Jedną z metod pozwalającą na otrzymanie bardziej złożonych układów jest przeprowadzenie analogicznej reakcji pod kontrolą termodynamiczną (podwyższenie temperatury i wydłużenie czasu reakcji), przy wykorzystaniu mniej reaktywnych substratów (np. estrów metylowych kwasów karboksylowych) z nadzieją, że finalny produkt reakcji będzie tym oczekiwanym. Drugą z możliwości jest zastosowanie metody wieloetapowej („step-by-step”). Obie te metody zostały wykorzystane w grupie Bowman-James.

Pierwszy, bardziej złożony tricykliczny kryptand **2.42** otrzymano z umiarkowaną wydajnością (30 %) w wyniku reakcji podwójnego *N*-alkilowania związku makrocyclicznego **2.41** z nadmiarem 1,2-dibromoetanu (27 ekwiwalentów), prowadzonej w bezwodnym acetonitrylu, w obecności węglanu potasu (Schemat 2.17).⁵⁵



Schemat 2.17

Związek **2.41** otrzymano z sumaryczną wydajnością 9.4%, wychodząc z dietylenotriaminy jako jednego z substratów. Otrzymane monokryształy wolnego kryptandu **2.42** oraz jego kompleksu z liniowym bifluorkiem (HF_2^-) poddano RAS, której wyniki wskazują na podobną w obu przypadkach pseudo- D_2 -symetryczną konformację (Rysunek 2.7).



Rysunek 2.7

W przypadku kryształu heksahydratu, dwa spośród czterech fragmentów pirydyniowych przyjmują konformację *syn,anti*. Konformacja tego typu jest bardzo rzadko spotykana w układach obojętnych⁷⁰, a jej stabilizacja wynika z szeregu silnych wiązań wodorowych pomiędzy receptorem a wodą krystalizacyjną ($d_{N-O-O} = 2.77-2.93 \text{ \AA}$, $< 153-174^\circ$) oraz, co może ważniejsze, z powodu utworzenia dwóch wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych ($d_{O-N} = 2.91 \text{ \AA}$, $< 158^\circ$) pomiędzy dwoma pirydyniowymi fragmentami kryptandu. Struktura kompleksu z bifluorkiem wskazuje na enkapsulowanie anionu za pomocą czterech krótkich wiązań wodorowych ($d_{N-F} = 2.72-2.75 \text{ \AA}$, $< 152^\circ$), pochodzących od czterech różnych grup pirydyniowych, które tym razem znajdują się w najbardziej stabilnej konformacji *syn,syn*. Właściwości kompleksujące kryptandu **2.42**, wyznaczone w DMSO, zebrane są w Tabeli 2.6.

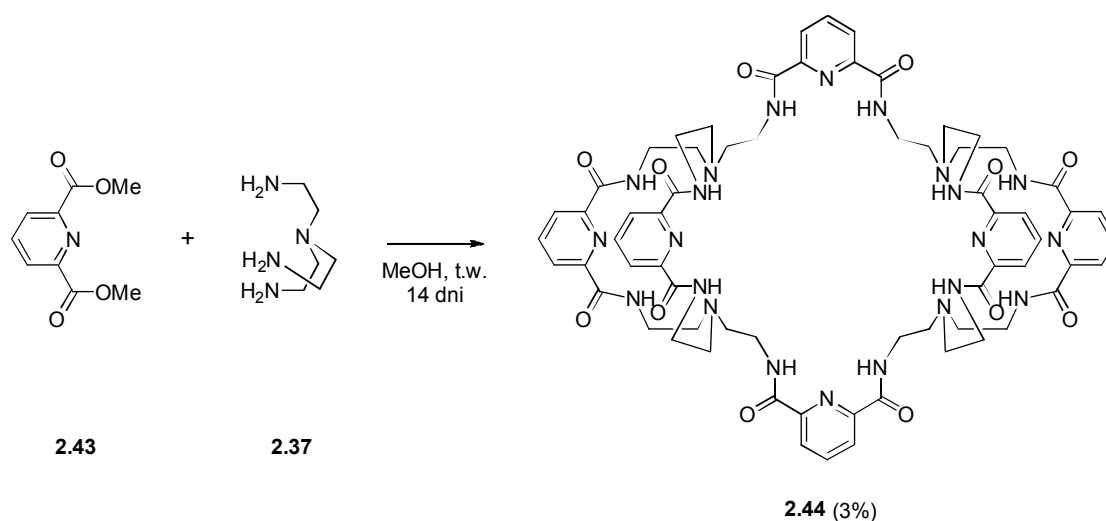
Tabela 2.6. Stałe trwałości K_a [M^{-1}] kompleksów receptora **2.42** z różnymi anionami^a

	F^-	Cl^- , Br^- , I^-	HF_2^-	N_3^-	HSO_4^- , NO_3^-	$CH_3CO_2^-$	$H_2PO_4^-$
K_a [M^{-1}]	- ^b	< 1	5495	339	< 1	100	741

^a Stałe trwałości wyznaczone techniką miareczkowania 1H NMR w DMSO- d_6 w 298K; aniony w postaci soli TBA; model wiązania 1:1 potwierdzony wykresami JOBA, szacowany błąd < 15%; ^b wyznaczenie stałej trwałości niemożliwe z powodu rozszerzenia/zaniku pików.

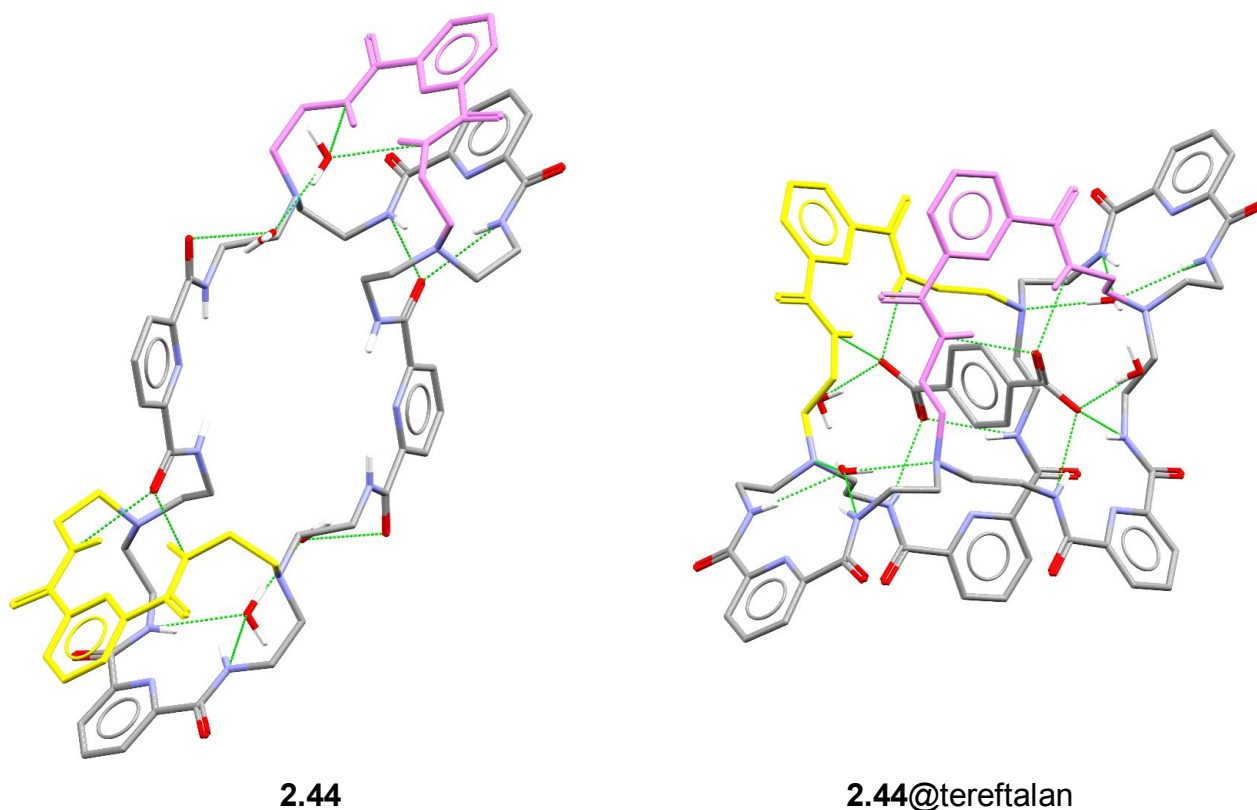
Wyniki potwierdzają preferencję receptora wobec liniowych anionów (HF_2^- , N_3^-), przy czym pozostałe badane aniony (z wyjątkiem H_2PO_4^-) wiązane są słabo lub wcale ($K_a < 1 \text{ M}^{-1}$). W przypadku fluorku wyznaczenie stałej trwałości nie było możliwe, prawdopodobnie z powodu deprotonowania receptora.

Kolejnym przedstawicielem rodziny tricyklicznych kryptandów jest związek **2.44**, który otrzymano z bardzo niską wydajnością (3%) w wyniku ogrzewania diestru metylowego kwasu dipikolinowego **2.43** z trenem **2.37** w metanolu, przez okres 14 dni (Schemat 2.18).⁶³



W wyniku reakcji, obok kryptadu **2.44** wyodrębniono także z wydajnością (10 %) otrzymany wcześniej kryptand **2.42**. Badania RAS kryształu solwatu **2.44** (woda, etanol), wykazały, że w stanie wolnym, kryptand przyjmuje wydłużoną, cylindryczną konformację, stabilizowaną przez dwa wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe o umiarkowanej sile ($d_{\text{O-N}} = 2.88\text{-}3.07 \text{ \AA}$, $\angle = 153\text{-}159^\circ$) utworzone pomiędzy karbonylowym atomem tlenu, a protonami amidowymi dwóch sąsiadujących grup pirydyniowych (Rysunek 2.8a).

Struktura kompleksu kryptandu **2.44** z dianionem tereftalanowym wskazuje natomiast, że związanie dianionu we wnęce kryptandu spowodowało drastyczną zmianę jego konformacji (Rysunek 2.8b - w kolorze żółtym i fioletowym oznaczyłem fragmenty, które uległy translacji). Dokładniejsza analiza kompleksu z dianionem dowodzi, że dwie grupy pirydyniowe nie uczestniczą w jego wiązaniu, natomiast są one zaangażowane w wiązanie dwóch cząsteczek wody. Sam anion jest zaś dodatkowo „domykany” przez dwa silne wiązania wodorowe pochodzące od kolejnych dwóch cząsteczek wody.



Rysunek 2.8

Silne powinowactwo kryptandu **2.44** do dikarboksylianów znalazło swoje odzwierciedlenie w dużych stałych trwałości jego kompleksów w roztworze (Tabela 2.7).

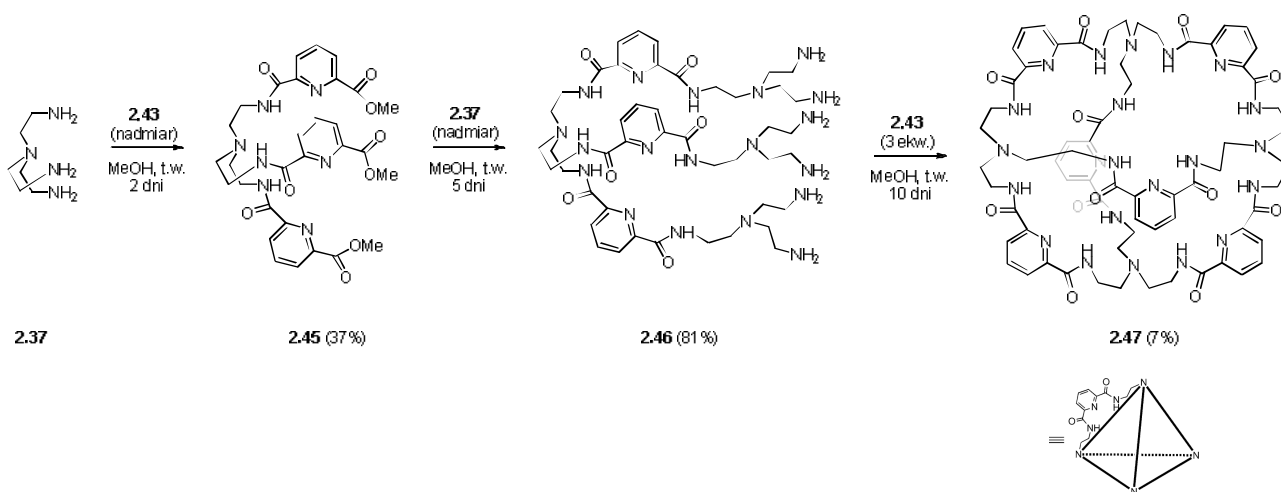
Tabela 2.7. Stałe trwałości K_a [M^{-1}] kompleksów receptora **2.44** z różnymi anionami^a

	$CH_3CO_2^-$	$C_6H_5CO_2^-$	$^{-}O_2C(CH_2)_nCO_2^{-}$ $n=0-5$	$^{-}O_2C-C_6H_4-CO_2^{-}$ <i>o-, m-, p-</i>	$^{-}O_2C-C_6H_4-C_6H_4-CO_2^{-}$
K_a [M^{-1}]	452	246	> 10000 ^b	> 10000 ^b	27500 ^b

^a Stałe trwałości wyznaczone techniką miareczkowania 1H NMR w $DMSO-d_6$ w 298K; aniony w postaci soli TBA; model wiązania 1:1 potwierdzony wykresami JOBA, szacowany błąd < 15%; ^b wolna wymiana.

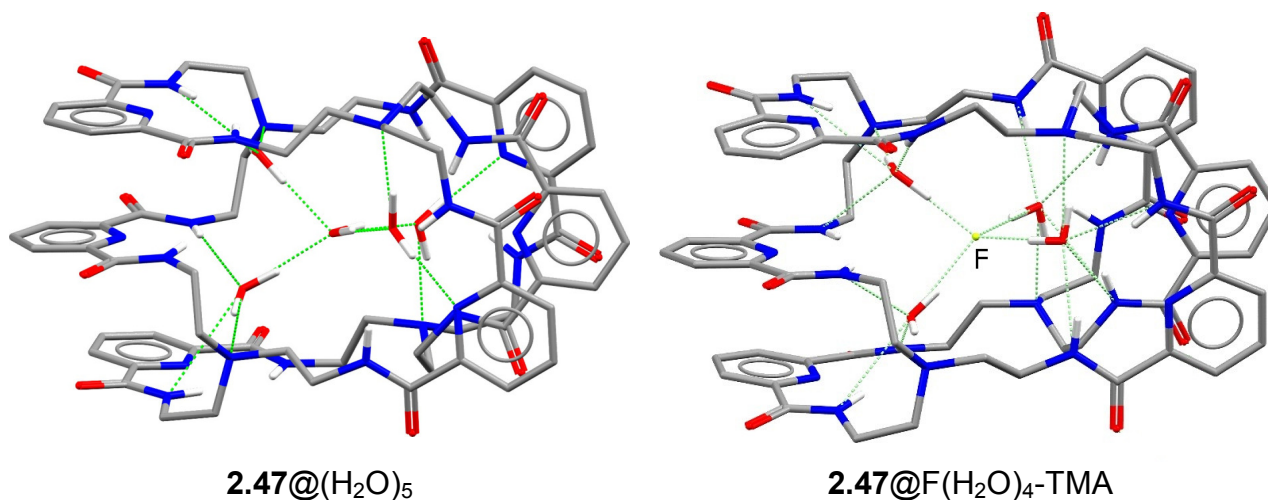
Stałe trwałości dla alifatycznych i aromatycznych dikarboksylianów w DMSO są bardzo wysokie ($K_a > 10000 M^{-1}$), a tylko dla 4,4'-bifenyłodikarboksylianu możliwe było wyznaczenie wiarygodnej wartości K_a . W każdym przypadku zaobserwowano powolną kinetykę kompleksowania, co sugeruje, że enkapsulacja anionu zachodzi również w roztworze. Stałe trwałości dla monokarboksylianów są znacznie mniejsze, jednak w przypadku tak dużego receptora nie można wykluczyć kompleksów o innej stechiometrii.

Kolejny interesujący tetracykliczny kryptand **2.47**, posiadający potencjalnie 12 miejsc wiążących aniony, otrzymano w grupie Bowman-James, stosując tym razem metodę step-by-step z sumaryczną wydajnością 2.1% (Schemat 2.19).⁶⁴



Schemat 2.19

Na podstawie badań RAS trzech kryształów (dwa solваты oraz kompleks z anionem fluorkowym) stwierdzono, że w ciele stałym kryptand przyjmuje symetrię tetraedru (T_d) (Rysunek 2.9). Intensywne badania NMR (^1H , ^{13}C oraz ^{19}F) dowiodły natomiast, że w roztworze (DMSO) kryptand przyjmuje symetrię zbliżoną do C_3 -symetrycznego tetraedru.



Rysunek 2.9

Analiza RAS kryształów dwóch innych pochodnych kryptandu **2.47** – pentahydratu oraz kompleksu z fluorkiem, dowodzi całkowitego enkapsulowania tych indywidualów w jego wnętrzu. W przypadku pentameru centralna cząsteczka wody związana jest tylko przez cztery sąsiednie cząsteczki wody, z którymi tworzy cztery silne wiązania ($d_{\text{O} \cdots \text{O}} = 2.65\text{-}2.75$ Å), po dwa jako akceptor i po dwa jako donor wiązania wodorowego. Cztery cząsteczki wody stabilizowane są we wnętrzu kryptandu, głównie za pomocą wiązań wodorowych

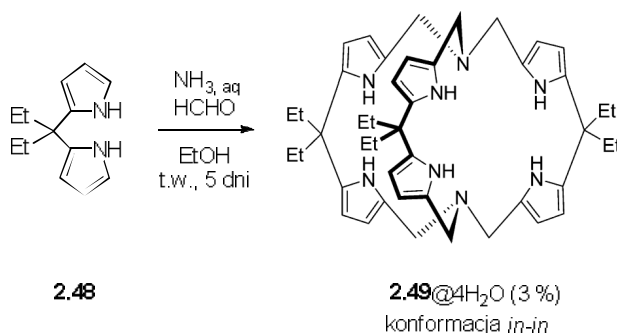
pomiędzy zwornikowymi atomami azotu ($d_{O-N} = 2.79-3.05 \text{ \AA}$). Struktura kompleksu z anionem fluorkowym jest bardzo podobna do struktury pentameru, anion również nie jest bezpośrednio wiązany przez kryptand, lecz przez cztery cząsteczki wody, z którymi tworzy bardzo silne wiązania wodorowe ($d_{O-F} = 2.58-2.62 \text{ \AA}$, $\angle = 160-177^\circ$). Z kolei molekuly wody są enkapsulowane w luce kryptandu za pomocą 12 relatywnie słabych wiązań wodorowych ($d_{D-A} = 2.85-3.21 \text{ \AA}$, $\angle = 124-177^\circ$). Analiza stałych trwałości wyznaczonych techniką miareczkowania $^1\text{H NMR}$ w DMSO dowodzi, że zgodnie z przewidywaniami najsilniej wiązany jest anion fluorkowy oraz prawdopodobnie anion diwodorofosforanowy (w tym przypadku możliwe jest protonowanie zwornikowych atomów azotu przez anion i wynikająca z tego skomplikowana stechiometria kompleksowania). Pozostałe aniony wiązane są z normalną siłą wynikającą z ich zasadowości (Tabela 2.8).

Tabela 2.8. Stałe trwałości $K_a [M^{-1}]$ kompleksów receptorów **2.47** z różnymi anionami^a

	F^-	Cl^-	Br^-	NO_3^-	$CH_3CO_2^-$	HSO_4^-	$H_2PO_4^-$
$K_a [M^{-1}]$	$\sim 10000^b$	850	100	< 10	1380	70	760 (K_1) 4900 (K_2)

^a Stałe trwałości wyznaczono techniką miareczkowania $^1\text{H NMR}$ w DMSO- d_6 w 298K; aniony w postaci soli TBA; szacowany błąd $< 10\%$; ^b wolna wymiana.

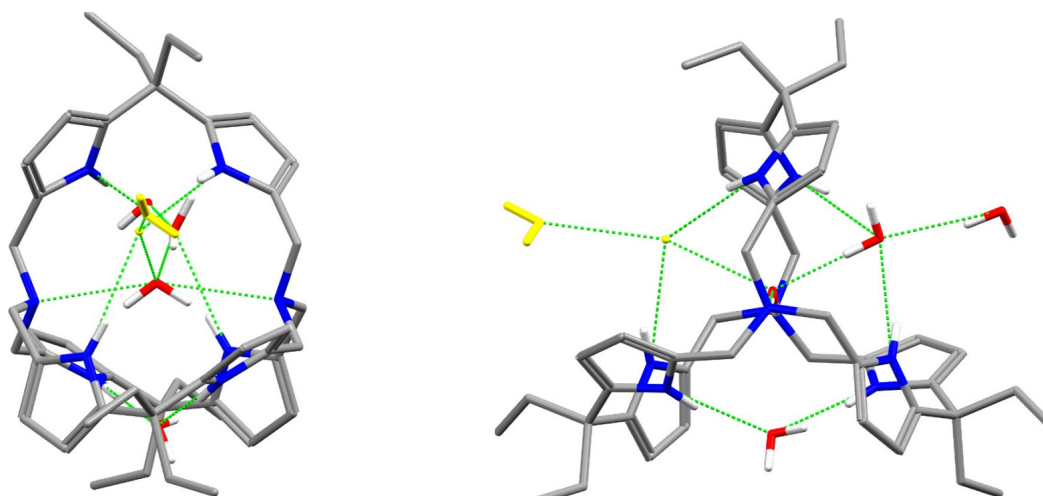
W 2010 roku w grupie Mani'ego rozpoczęto prace nad nowymi makrocyklicznymi receptorami anionów, powstałymi w wyniku reakcji Mannicha z udziałem *tris*-(piroilo- α -metylo)amin.⁷¹ Tematyka została następnie rozwinięta w kierunku ich kryptandowych analogów, które autor nazwał azakryptandami.⁴⁹ Pierwszy z tej serii, kryptand **2.49** otrzymano w formie tetrahydratu z bardzo niską wydajnością (Schemat 2.20).



Schemat 2.20

Niestety, próby optymalizacji warunków reakcji (zamiana wodnego roztworu amoniaku na stały NH_4Cl , obniżenie temperatury i skrócenie czasu reakcji) zakończyły się niepowodzeniem. Analiza RAS monokryształu tetrahydratu **2.49** wykazała, że kryptand

występuje tylko w jednej konformacji *in-in*, w której pary elektronowe na obu zwornikowych atomach azotu skierowane są do wnętrza luki (Rysunek 2.11).



Widok z przodu

2.49@4H₂O

Widok z przodu

Rysunek 2.11

We wnęce kryptandu znajduje się jedna cząsteczka wody, utrzymywana za pomocą wiązań wodorowych z akceptorowymi, zwornikowymi atomami azotu. Kolejne trzy cząsteczki wody wiązane są na obrzeżach kryptandu, przy czym dwie z nich, wspólnie z enkapsulowaną cząsteczką wody, zaangażowane są w tworzenie liniowego pentameru (cząsteczki wody z sąsiedniej komórki asymetrycznej oznaczono kolorem żółtym). Wysoka stabilność tetrahydratu **2.49** wskazuje, że makrobicykliczny efekt kryptatowy występuje dopiero po usunięciu cząsteczek wody z wnętrza i obrzeży kryptandu. Z powodu ograniczonej rozpuszczalności receptora **2.49** w DMSO, jego właściwości kompleksujące wyznaczono techniką miareczkowania pod kontrolą ¹H NMR w acetonie-*d*₆ (Tabela 2.10).

Tabela 2.10. Stałe trwałości K_a [M⁻¹] kompleksów receptora **2.49** z różnymi anionami^a

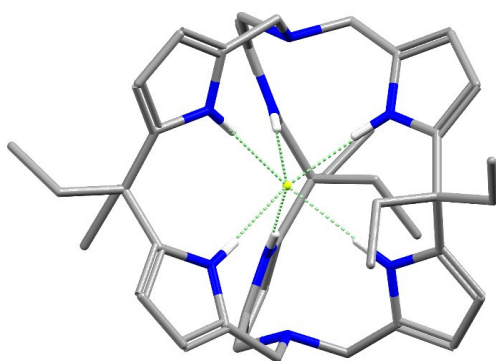
	F ⁻	Cl ⁻	Br ⁻	NO ₃ ⁻	HSO ₄ ⁻	H ₂ PO ₄ ⁻
K_a [M ⁻¹]	> 10000 ^b	422	51	26	64 ^c	103 ^c

^a Stałe trwałości wyznaczone techniką miareczkowania ¹H NMR w acetonie-*d*₆ w 298K; aniony w postaci soli TBA; postulowany model wiązania 1:1 (kryptand-anion); szacowany błąd < 10%; ^b wolna wymiana; $\Delta\delta_{\max}$ oznacza maksymalne teoretyczne przesunięcie chemiczne [ppm]; ^c szacowany błąd < 15%.

Jak wynika z Tabeli 2.10, kryptand **2.49**, podobnie jak jego analogi, wykazuje największe powinowactwo do anionu fluorkowego ($K_a > 10000$ M⁻¹), który jest ok. 23 razy silniej wiązany niż anion chlorkowy ($K_a = 422$ M⁻¹).

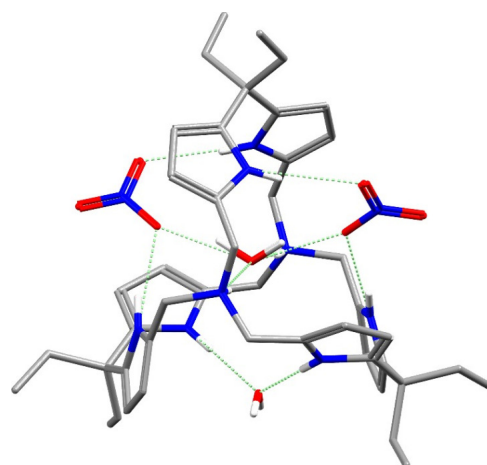
Aniony o jeszcze większym rozmiarze (Br^-) lub innej niż sferyczna geometrii (NO_3^- , HSO_4^- , H_2PO_4^-) są wiązane z podobnymi stałymi trwałości (K_a w zakresie 26 do 103 M^{-1}), niezależnie od ich zasadowości. Dane te, w połączeniu z wynikami uzyskanymi z ^{19}F NMR oraz RAS, po raz kolejny dowodzą, że jedynie najmniejszy anion fluorkowy jest enkapsulowany we wnęce kryptandu, a w jego wiązaniu uczestniczą, w równym stopniu, wszystkie protony pirolowe (Rysunek 2.12a).

a)



2.49@F-TBA

b)

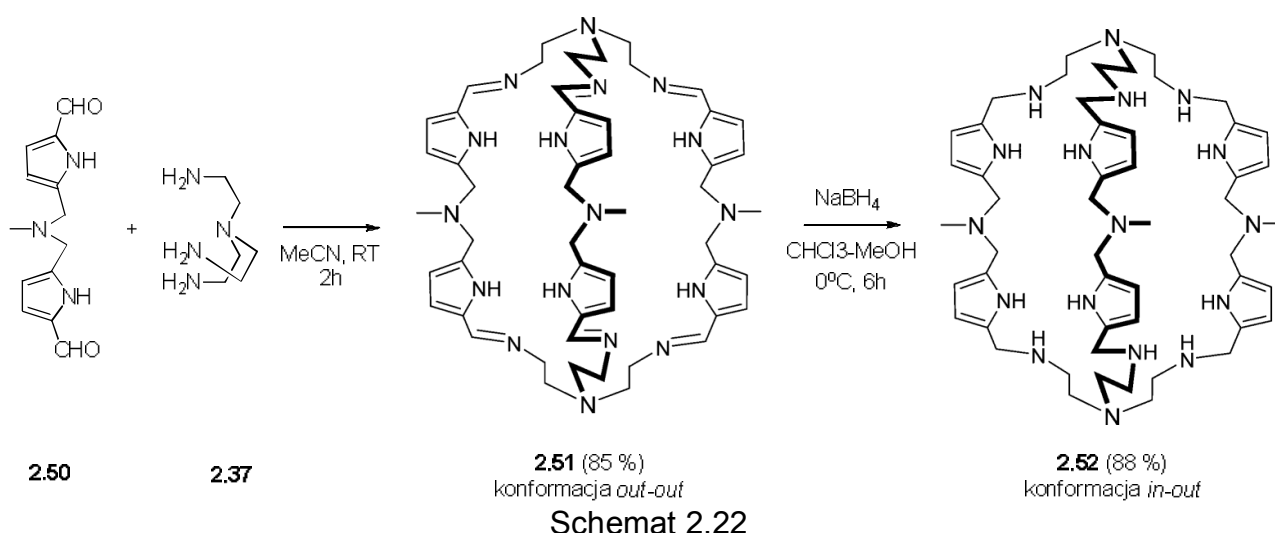


$\text{H}_2\mathbf{2.49} \cdot (\text{NO}_3)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_5$

Rysunek 2.12

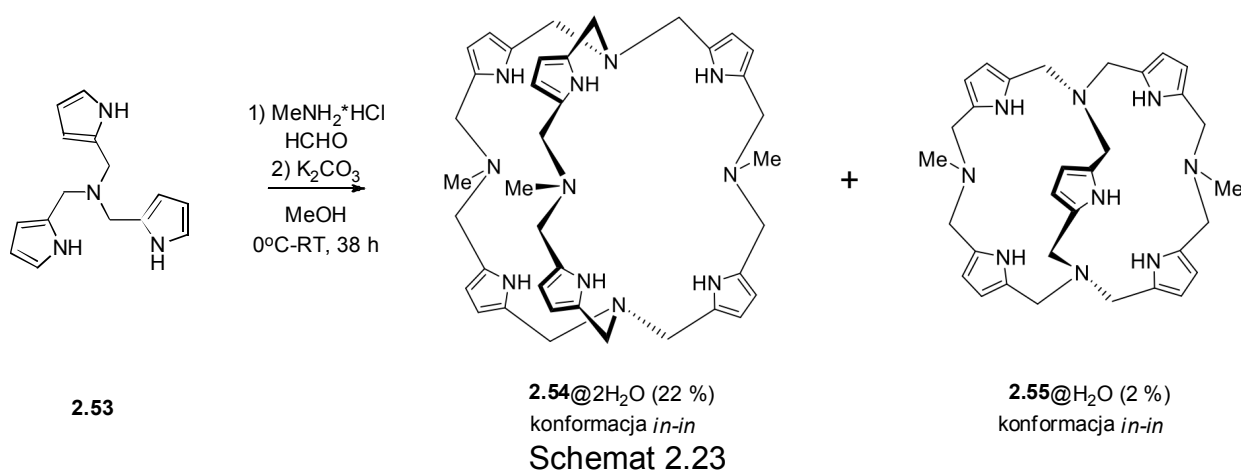
Niskie stałe trwałości dla pozostałych anionów wskazują na ich wiązanie na obrzeżach kryptandu, co ostatecznie znalazło potwierdzenie w wynikach RAS dla kompleksów kryptandu **2.49** z tymi anionami (przykładowo Rysunek 2.12b). W obu przypadkach pokazanych na Rysunku 2.12, kryptand **2.49** zachował konformację *in-in*, jednak dla kryptatu z anionem fluorkowym odległość pomiędzy zwornikowymi atomami azotu uległa znacznemu wydłużeniu ($\Delta d = + 1.8 \text{ \AA}$) w stosunku do modelowego tetrahydratu **2.49**, co świadczy o dużej zdolności geometrycznego dopasowania kryptandu do struktury specyficznego gościa jakim jest anion fluorkowy.

Rozwijając koncepcję syntezy azakryptandów, zespół Maniego⁷² otrzymał w wyniku kondensacji Schiffa, dwa nowe receptory **2.51** i **2.52**. W reakcji dipirolodialdehydu **2.50** z trenem **2.37**, bez udziału jakiegokolwiek templaty, otrzymano z bardzo dobrą wydajnością iminowy kryptand **2.51**, który następnie poddano redukcji otrzymując, z równie wysoką wydajnością kryptand **2.52** (Schemat 2.22).



Autorzy nie opisali jednak właściwości kompleksotwórczych żadnego z otrzymanych kryptandów. Natomiast na podstawie struktury RAS iminowego kryptandu **2.51** stwierdzono, że występuje on w konformacji *out-out*. W odróżnieniu od poprzednich przykładów, nie zaobserwowano enkapsulowania wody we wnęce kryptandu. Zamiast tego, trzy cząsteczki wody wiązane są na obrzeżach kryptandu za pomocą dwóch wiązań wodorowych z protonami grup pirolowych oraz dwóch wiązań z atomem azotu.

Ostatnio Mani i współpracownicy⁷³ opublikowali syntezę i wstępne właściwości kompleksotwórczych wysoce elastycznego kryptandu **2.54**. W wyniku reakcji Mannicha pomiędzy tripiroloaminą **2.53**, a chlorowodorkiem metyloaminy oraz aldehydem mrówkowym, oprócz oczekiwanego produktu, otrzymano również kryptand o mniejszym rozmiarze makropierścieni (Schemat 2.23).



Zarówno **2.54** jak i **2.55** posiadają identyczną konformację *in-in*, co zostało potwierdzone wynikami badań RAS oraz NMR.

Porównanie struktur obu hydratów wskazuje na enkapsulowanie wody we wnękach kryptandów. Wstępne wyniki kompleksowania, przeprowadzone w dwóch różnych rozpuszczalnikach (CDCl_3 i $\text{DMSO-}d_6$), świadczą o preferencyjnym, jak zwykle, wiązaniu anionu fluorkowego względem innych anionów (Tabela 2.11).

Tabela 2.11. Stałe trwałości K_a [M^{-1}] kompleksów receptora **2.54** z różnymi anionami^a

	F^-	Cl^-	Br^-	HSO_4^-	H_2PO_4^-	NO_3^-
K_a [M^{-1}] (CDCl_3)	> 10000 ^b	< 3	- ^e	- ^f	- ^f	- ^e
K_a [M^{-1}] ($\text{DMSO-}d_6$)	- ^{b,c}	- ^d	- ^d	- ^{b,c}	- ^{b,c}	- ^d

^a Stałe trwałości wyznaczone techniką miareczkowania ^1H NMR w 298K; aniony w postaci soli TBA; postulowany model wiązania 1:1 (kryptand-anion); ^b wolna wymiana; ^c nie wyznaczono stałej; ^d nie przeprowadzono eksperymentu; ^e brak wiązania ($K < 1 \text{ M}^{-1}$); ^f deprotonacja receptora.

Analiza stałych trwałości wskazuje, że kryptand **2.54** w ogóle nie wiąże innych anionów (Cl^- , Br^- , NO_3^-), nawet w chloroformie. Natomiast bardziej zasadowe aniony powodują w tym rozpuszczalniku deprotonowanie receptora. Przy czym, w bardziej konkurencyjnym DMSO, dla anionów fluorkowego, siarczanowego oraz diwodorofosforanowego obserwuje się powolną kinetykę ich wiązania, jednak odpowiednie stałe trwałości nie zostały wyznaczone. Autorom tej ciekawej pracy udało się otrzymać trzy krystaliczne kompleksy kryptandu **2.54** z tetraedrycznymi oksoanionami (SO_4^{2-} , $\text{H}_x\text{PO}_4^{3-x}$, oraz $\text{H}_x\text{AsO}_4^{3-x}$, dla $x = 0-3$) dla których przeprowadzili badania RAS. Każdy z badanych anionów był silnie związany z elektrycznie naładowaną, w wyniku protonowania, wnęką kryptandu.

2.3.4 Konkluzje

Jak wspomniałem na wstępie, istnieje niewiele przykładów efektywnych elektrycznie obojętnych kryptandów zdolnych do kompleksowania innych niż fluorki anionów. Dzieje się tak nawet w chloroformie uchodzącym za jeden z najmniej konkurencyjnych rozpuszczalników, pomimo występowania w kryptandach dużej liczby wysoce aktywnych donorów wiązań wodorowych (pirole, amidy, tioamidy). Wyłączając selektywność w stosunku do anionu fluorkowego, niezwykle rzadko spotyka się kryptandy selektywne w stosunku do innych anionów. Znany jest jeden przypadek⁵⁵ kryptandu selektywnego na HF_2^- i N_3^- oraz jeden przypadek⁴² kryptandu selektywnego na anion octanowy. Ze względu na powyższe fakty, trwają bardzo usilne poszukiwania kryptandów selektywnych na inne aniony, dlatego rośnie rola efektywnych metod syntezy tych związków. Synteza kryptandów może wydawać się na pierwszy rzut oka prosta:

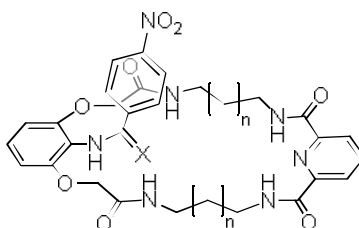
w wielu przypadkach najprostsza wydaje się metoda jednoetapowa, z użyciem dobrze zaplanowanych prekursorów. Jest to jednak złudne wrażenie, w rezultacie stosowania tej metody otrzymujemy bowiem związki z bardzo niskimi wydajnościami (przeważnie od 3 do 5 %). Zdecydowana większość realnie otrzymywanych układów ma symetryczną strukturę, opartą głównie na zwornikowych atomach azotu, wywodzących się z trenu. Jest rzeczą niesłychanie trudną uzyskanie hybrydowych połączeń, w których jednym z elementów zwornikowych jest tren, drugim zaś inny azotowy, bądź węglowy prekursor.

Ponadto, jeżeli chce się uzyskać kryptand o zadanej wielkości wnęki i określonej liczbie miejsc wiążących (donorów wiązania wodorowego) to powinno się używać wieloetapowej syntezy typu step-by-step, co wiąże się nie tylko z dużym nakładem pracy ale także z bardzo niską całkowitą wydajnością produktu. Biorąc pod uwagę fakt, że praktycznie każdy otrzymany z ogromnym nakładem pracy kryptand, jest zazwyczaj potencjalnym receptorem ukierunkowanym na jeden anion (rozmiar wnęki, liczba miejsc wiążących) to ekonomia ich syntezy jest główną barierą rozwoju tej tematyki. Te fakty skłoniły nas do rozważenia innego sposobu podejścia do prezentowanego wyżej zagadnienia, co zmaterializowało się w koncepcji wprowadzonych przez nas, niedomkniętych kryptandów, którym poświęcona jest także moja praca doktorska.

3. BADANIA WŁASNE

3.1 Wprowadzenie

Przystępując do realizacji dysertacji, miałem pełną świadomość osiągnięć moich kolegów,¹⁻⁶ których prace doktorskie dostarczyły mi materiału do przemyśleń związanych z przygotowaniem planu badań własnych. W wyniku tych przemyśleń postanowiłem rozpocząć badania własne od wyznaczenia wpływu wielkości makropierścieni receptorów lariatowych na ich powinowactwo do anionów. W tym celu otrzymałem dwa szeregi receptorów – amidowe **3.1a-c** oraz tioamidowe **3.2a-c**, oba na bazie bloków budulcowych wywodzących się z 2-aminorezorcyny i kwasu dipikolinowego, połączone łańcuchami alkilowymi o zmiennej długości (Rysunek 3.1).



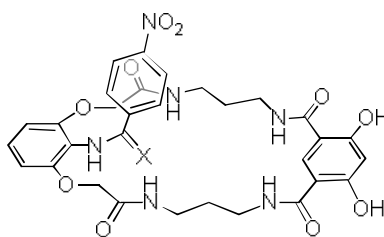
3.1a-c: X=O; n=1-3

3.2a-c: X=S; n=1-3

Rysunek 3.1

Oczekiwałem, że wprowadzenie atomu siarki do podstawnika lariatowego pozytywnie wpłynie na właściwości kompleksotwórcze receptorów typu **3.2**, w stosunku do analogicznych receptorów **3.1**, zarówno ze względu na większą kwasowość grupy tioamidowej (i wynikającą z tego większą zdolność do tworzenia silnych wiązań wodorowych z anionem), jak i poprzez ograniczenie siły wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych (atom siarki w tioamidzie jest słabszym akceptorem wiązania wodorowego niż atom tlenu w grupie amidowej). Dodatkowo, receptory **3.2** powinny charakteryzować się znacznie lepszą rozpuszczalnością niż ich odpowiedniki **3.1**, szczególnie w halogenowanych niepolarnych rozpuszczalnikach.

W kolejnym etapie pracy otrzymałem związki **3.3** oraz **3.4**, zawierające zamiast fragmentu dipikolinowego, resztę 2,4-dihydroksyizoftalową (Rysunek 3.2). Grupa ta zapewnia preorganizację miejsc wiążących, ale w przeciwieństwie do fragmentu dipikolinowego, dysponuje dodatkowym miejscem wiążącym (w postaci protonu aromatycznego H6). Obecność dwóch grup hydroksylowych powinna również pozytywnie wpływać na rozpuszczalność całego układu w polarnych rozpuszczalnikach.

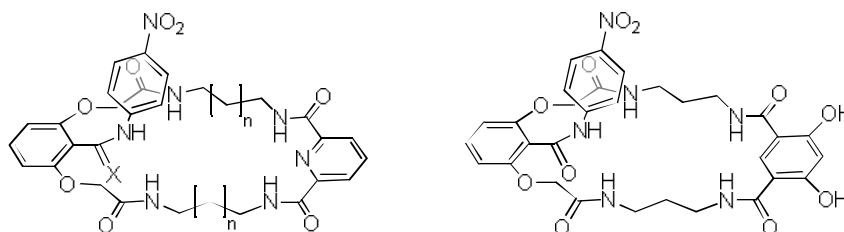


3.3: X=O

3.4: X=S

Rysunek 3.2

Następnie postanowiłem rozszerzyć nasze spojrzenie na właściwości kompleksujące lariatowych receptorów. W związku z czym podjąłem próby znalezienia innego sposobu połączenia ramienia lariatowego z pierścieniem aromatycznym wbudowanym w makrocykl. Do zrealizowania tego założenia wybrałem „odwrócenie” funkcji amidowej w podstawniku lariatowym i na tej podstawie zaplanowałem syntezę receptorów **3.5-7**, analogicznych do receptorów **3.1-4** (Rysunek 3.3).



3.5a-b: X=O; n=1-2

3.6a-b: X=S; n=1-2

3.7

Rysunek 3.3

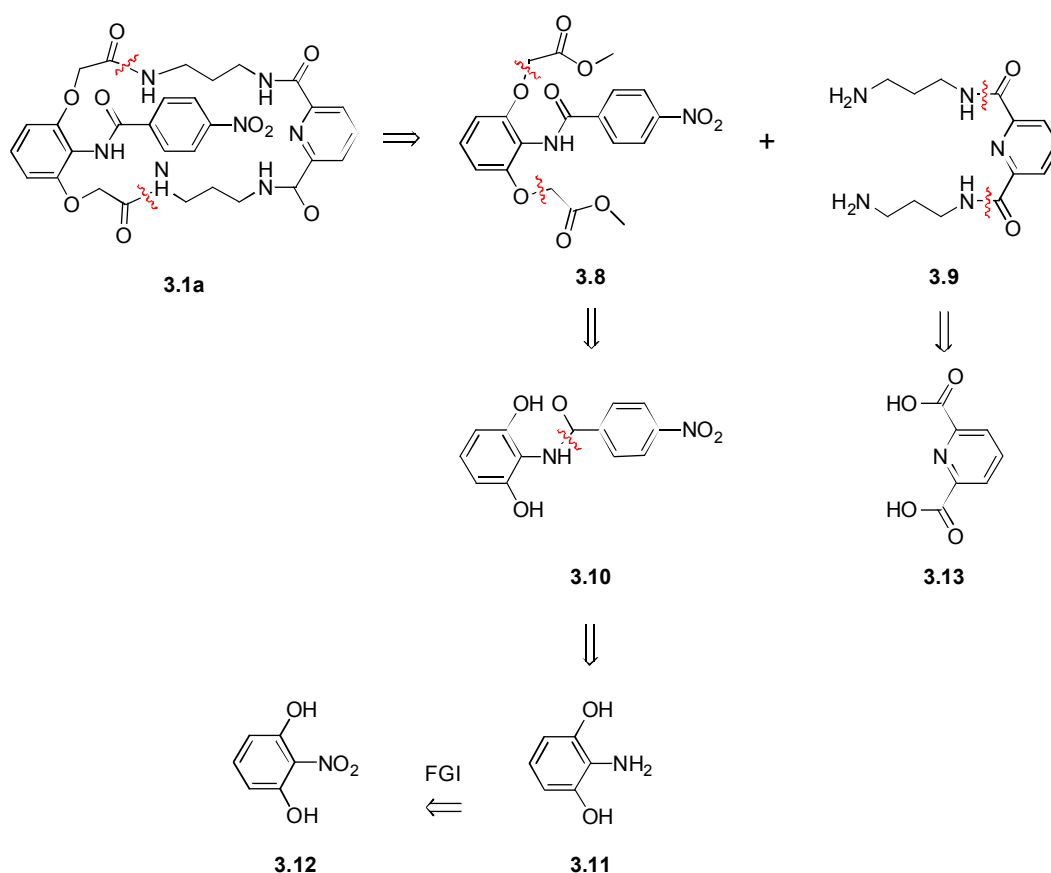
Przedstawione powyżej receptory miały być zastosowane do wszystkich badań modelowych dotyczących struktury i właściwości kompleksotwórczych oraz stanowić punkt wyjścia do syntezy i badań innych, specjalnych receptorów o podobnej strukturze.

Opis badań własnych skonstruowany jest w ten sposób, że w pierwszym podrozdziale pokazane są syntezy wszystkich używanych przeze mnie makrocyklicznych receptorów lariatowych. Następny podrozdział poświęcony jest ich badaniom strukturalnym, natomiast ostatni z podrozdziałów dotyczy badań ich właściwości kompleksotwórczych.

3.2 Synteza

3.2.1 Rozważania retrosyntetyczne

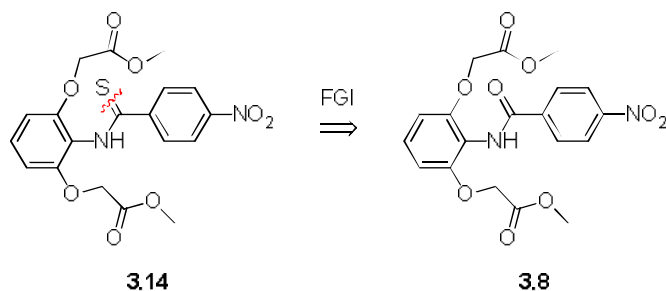
W analizie retrosyntetycznej wszystkich badanych przeze mnie receptorów, kluczowe jest pierwsze rozłączenie prowadzące do α,ω -diamin i α,ω -diestrów, co dobrze współgra z wynikami badań prowadzonych dotychczas w naszym Zespole. Dla obu prekursorów, diestrowego i diaminowego, dalsze kroki retrosyntetyczne prowadzone są równolegle. Całość przeprowadzonych przez mnie rozważań retrosyntetycznych egzemplifikuje analiza związku **3.1a** pokazana na Schemacie 3.1.



Schemat 3.1

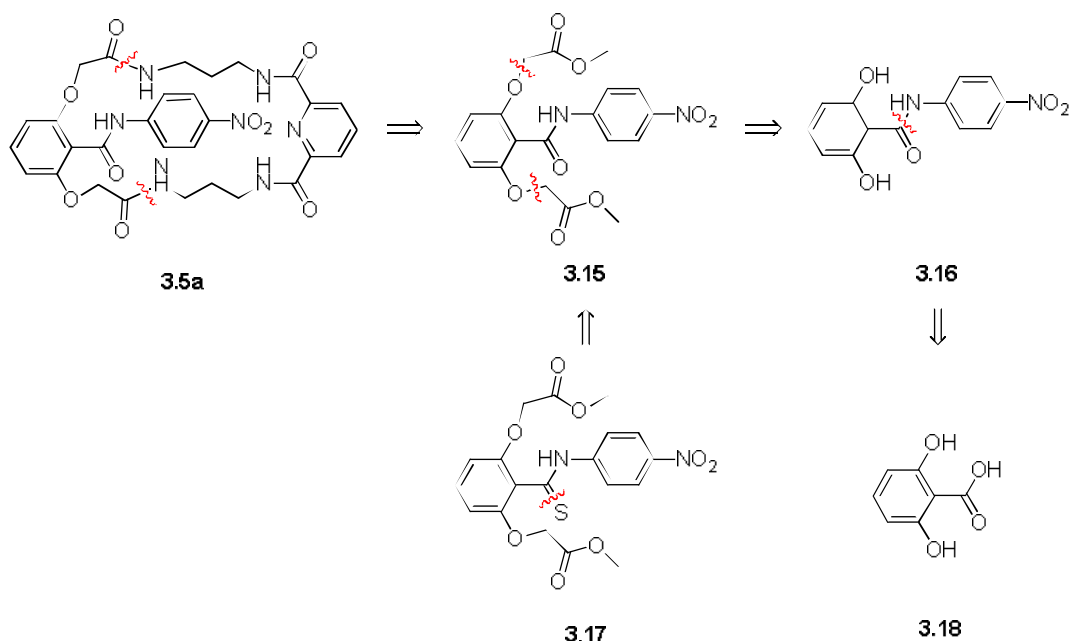
Pierwsze rozłączenie prowadzi do diestru **3.8** oraz diaminu **3.9**. Rozłączenie diestru **3.8** prowadzi do difenolu **3.10**, który po rozłączeniu wiązania amidowego prowadzi do 2-aminorezorcyny **3.11**, a ta z kolei po zastosowaniu transformacji FGI (konwersja grupy aminowej w nitrową) prowadzi do handlowo dostępnej 2-nitrorezorcyny **3.12**. Równolegle, rozłączenie funkcji amidowych w diaminie **3.9** prowadzi bezpośrednio do handlowo dostępnego kwasu dipikolinowego **3.13**. Analiza retrosyntetyczna dla innych związków makrocyklicznych jest analogiczna, z tą różnicą, że dla receptorów **3.2** i **3.4** dochodzi

jeszcze jeden etap prostej transformacji FGI (konwersji funkcji tioamidowej w amidową) co przedstawiłem na Schemacie 3.2.



Schemat 3.2

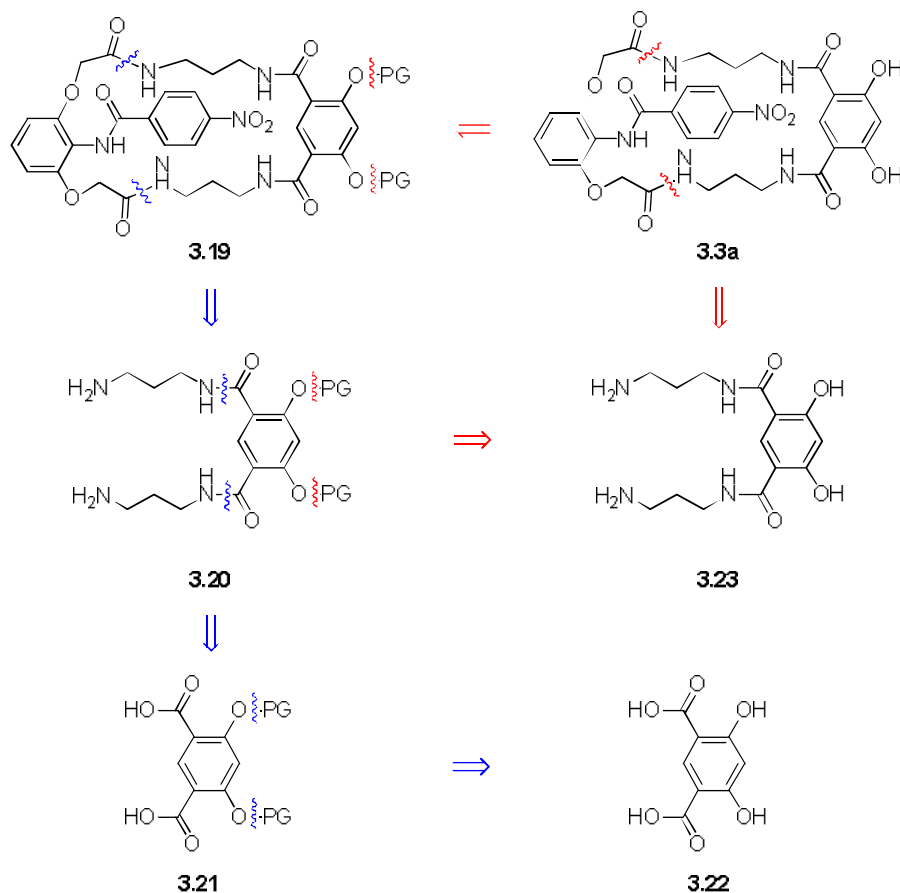
Analiza retrosyntetyczna receptorów **3.5-6** różni się w niewielkim stopniu od analizy przeprowadzonej dla **3.1a**, co wynika z obecności odwróconej funkcji amidowej w diestrze **3.15**, dla którego analizę retrosyntetyczną przedstawiłem na Schemacie 3.3.



Schemat 3.3

Analogicznie jak dla związku **3.8**, kolejne rozłączenia diestru **3.15** prowadzą do difenolu **3.16** i handlowo dostępnego kwasu 2,6-dihydroksybenzoesowego **3.18**. Podobnie jak poprzednio, w przypadku tioamidowych receptorów **3.6** dochodzi jeszcze etap z użyciem transformacji FGI (przekształcenie atomu siarki w atom tlenu).

W przypadku receptorów **3.3**, **3.4** oraz **3.7**, posiadających dodatkowe funkcje hydroksylowe, możliwe są dwa rozłączenia zakładające odblokowanie tych funkcji, przed lub po etapie makrocyklizacji (Schemat 3.4).

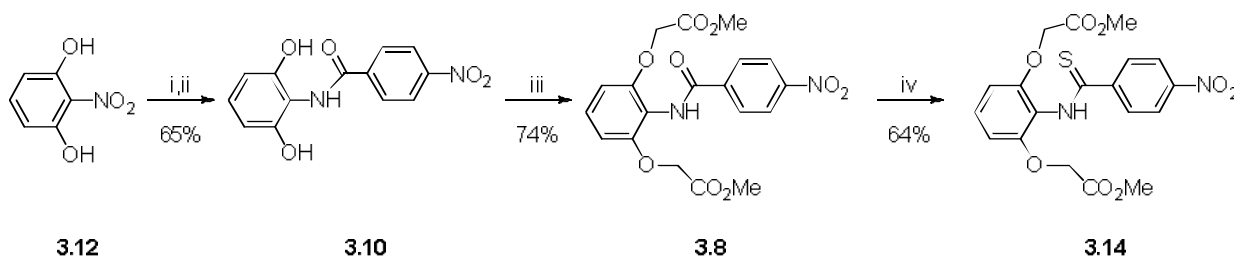


Schemat 3.4

Oba kierunki retrosyntetyczne prowadzą do tego samego kluczowego retronu **3.20**, który z kolei prowadzi, po amidowaniu i usunięciu grup zabezpieczających, do znanego w literaturze związku **3.22**. Postanowiłem zbadać obie drogi, jednak od początku droga **3.3a** \Rightarrow **3.19** \Rightarrow **3.20** \Rightarrow **3.21** \Rightarrow **3.22** wydawała mi się zdecydowanie bardziej atrakcyjna.

3.2.2 Synteza α,ω -diestrów

α,ω -Diestery **3.8** i **3.14** otrzymałem w wyniku pokazanych poniżej przekształceń chemicznych z sumarycznymi wydajnościami wynoszącymi odpowiednio: 48% dla **3.8** oraz 31% dla **3.14** (Schemat 3.5).

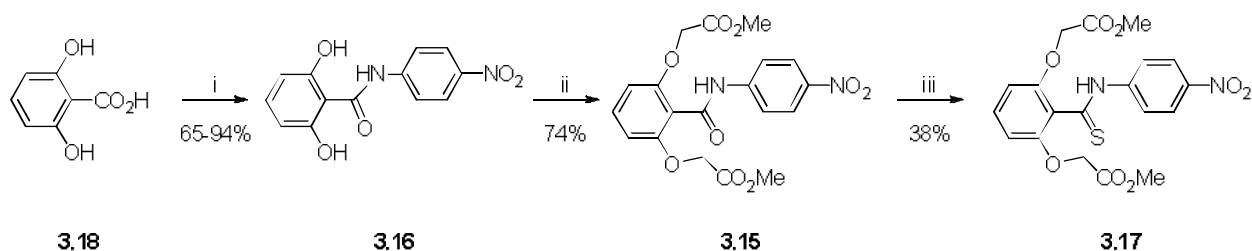


- i) H_2 , Pd/C, MeOH, 25°C, 24h
 ii) $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COCl}$ (1.05 ekw.), DMF, t.w., 24h
 iii) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (2 ekw.), K_2CO_3 (2 ekw.), KI (0.2 ekw.), 2-butanon, t.w., 48h
 iv) Odczynnik *Lawessona* (3eq), toluen, t.w., 24h

Schemat 3.5

W pierwszym etapie, handlowo dostępną 2-nitrorezorcynę **3.12** poddałem reakcji uwodornienia w obecności katalizatora palladowego osadzonego na węglu, a następnie surowy produkt użyłem do reakcji z chlorkiem kwasu *p*-nitrobenzoesowego w gorącym DMF, otrzymując amid **3.10** z dobrą sumaryczną wydajnością. W kolejnym etapie związek **3.10** przekształciłem w α,ω -diester **3.8**, w wyniku reakcji z bromooctanem metylu, w obecności węgla potasu. Co jest warte odnotowania, użycie innych zasad (np. pirydyny, TEA) powodowało selektywne *O*-alkilowanie tylko jednej z grup fenolowych. Podwyższenie temperatury reakcji (przy zmianie rozpuszczalnika z 2-butanonu na DMF) nie prowadziło do *O*-alkilowania drugiej grupy fenolowej, lecz do *N*-alkilowania w grupie amidowej. W celu otrzymania tioamidowego analogu α,ω -diestru **3.8**, traktowałem go odczynnikiem *Lawessona*, otrzymując z dobrą wydajnością związek **3.13**.

Odwrócone α,ω -diestery **3.15** oraz **3.17** otrzymałem w wyniku zamieszczonych poniżej przekształceń chemicznych z sumarycznymi wydajnościami wynoszącymi odpowiednio: 48-69% dla **3.15** oraz 18-26% dla **3.17** (Schemat 3.6).

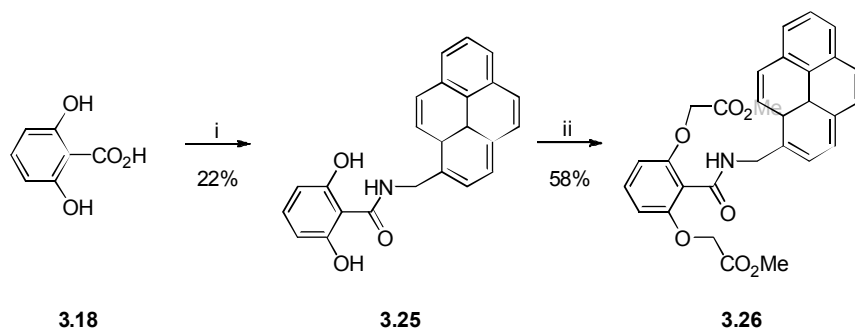


- i) $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$, Ph_3PCl_2 (1.5 ekw.), MeCN, t.w., 1h
 ii) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (2 ekw.), K_2CO_3 (2 ekw.), KI (0.2 ekw.), 2-butanon, t.w., 48h
 iii) Odczynnik *Lawesson* (3 ekw.), toluen, t.w., 24h

Schemat 3.6

Realizację tej syntezy rozpocząłem od otrzymania amidu **3.16**, co okazało się kluczowe dla powodzenia całego przedsięwzięcia. Z powodu niskich reaktywności substratów (zabudowany sterycznie kwas 2,6-dihydroksybenzoesowy oraz słabo nukleofilowa *p*-nitroanilina) reakcja zachodziła dopiero w podwyższonej temperaturze; można ją było przeprowadzić tylko poprzez chlorek kwasowy generowany *in-situ* z wysoce oksofilowych odczynników – dichlorku trifenylfosfiny (Ph_3PCl_2)^{74,75} lub tańszego trichlorku fosforu (PCl_3)⁷⁶⁻⁷⁸. W drugim przypadku reakcja była bardzo wrażliwa na stechiometrię i szybkość dodawania PCl_3 oraz obecność śladowych ilości wody w układzie, co czyniło ją mało powtarzalną. Generowanie chlorku kwasowego przy użyciu innych reagentów (TCCA, COCl_2 , SOCl_2), wykorzystanie promieniowania mikrofalowego czy też użycie odczynników sprzęgających (DCC, EDAC) również nie prowadziło do pożądanego produktu. Ostatecznie związek **3.16** otrzymałem z dobrą wydajnością stosując dichlorkek trifenylfosfiny i krystalizację surowego produktu z acetonitrylu.

Ostatni potrzebny α,ω -diester **3.26** otrzymałem w wyniku zamieszczonych poniżej przekształceń chemicznych, niestety z niską sumaryczną wydajnością 13% (Schemat 3.7).



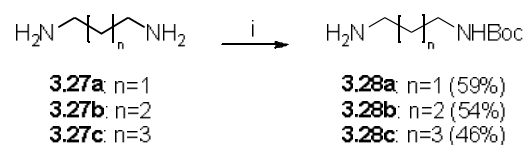
- i) SOCl_2 , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 1h, potem chloroworodek 1-pirenometylenoaminy, $0\text{-}25^\circ\text{C}$, 24h
 ii) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (2 ekw.), K_2CO_3 (2 ekw.), KI (0.2 ekw.), 2-butanon, t.w., 48h

Schemat 3.7

Związek **3.18** niestety nie ulegał reakcji amidowania w opracowanych wcześniej przeze mnie warunkach z udziałem Ph_3PCl_2 i 1-pirenometylenoaminy. Zamiast pożądanego produktu otrzymywałem chlorowoderek 1-pirenmetylenoaminy oraz dużą ilość bliżej niezidentyfikowanych produktów ubocznych. Z tego względu postanowiłem wygenerować chlorek kwasowy związku **3.18**, za pomocą chlorku tionylu, który przereagowałem z chlorowodorkiem 1-pirenmetylenoaminy w obecności TEA, otrzymując amid **3.25** z niską wydajnością. Nieprzereagowaną aminę odzyskiwałem w całości podczas oczyszczania produktu metodą chromatografii kolumnowej. Finalny produkt **3.26** otrzymałem już z dobrą wydajnością, stosując opisane przez mnie wcześniej warunki.

3.2.2 Synteza α,ω -diamin

Potrzebne α,ω -diaminy **3.9** oraz **3.20** otrzymałem w wyniku zamieszczonych poniżej przekształceń chemicznych z sumarycznymi wydajnościami wynoszącymi odpowiednio: 29 % dla **3.9a**, 31 % dla **3.9b**, 34 % dla **3.9c** oraz 93% dla **3.20** (Schematy 3.8-3.10). Syntezę rozpocząłem od otrzymania monozabezpieczonych α,ω -diamin **3.28** (Schemat 3.8).

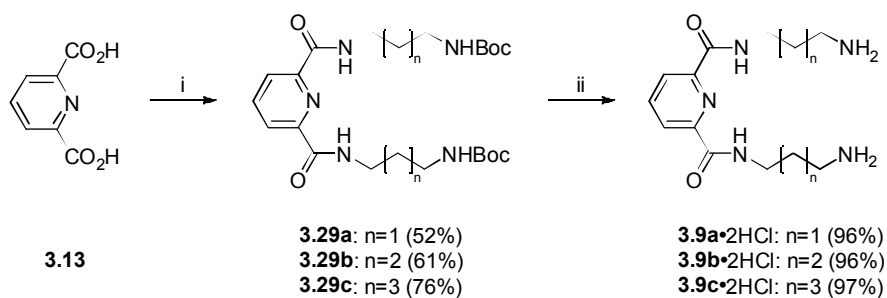


i) $\text{PhOOCO-tetf-C}_4\text{H}_9$ (1 ekw.), EtOH, t.w., 48h

Schemat 3.8

Związki te otrzymałem zgodnie z przepisem literaturowym^{79,80} z dobrymi wydajnościami, w wyniku reakcji odpowiednich symetrycznych diamin **3.27** z karbaminianem fenolu, we wrzących alkoholach.

W kolejnym kroku syntetycznym, kwas dipikolinowy **3.13** przekształciłem w dichlorek kwasowy przy użyciu chlorku tionylu, a następnie produkt ten poddałem reakcji z monozabezpieczonymi diaminami **3.28a-c**, otrzymując związki **3.29a-c** z dobrymi wydajnościami. W ostatnim etapie odbezpieczyłem funkcje aminowe przy użyciu suchego chlorowodoru⁸¹ (Schemat 3.9).

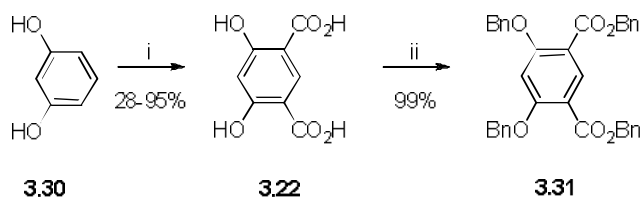


i) SOCl_2 , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 1h, potem **3.28a-c**, Et_3N , 0°C - 25°C , 24h
 ii) HCl (6 ekw.) w MeOH (25% r.), 0°C - 25°C , 2h

Schemat 3.9

Użycie innych popularnych w tego typu reakcjach odczynników, kwasu trifluorooctowego (TFA)⁸² lub kwasu ortofosforowego (V),⁸³ powodowało hydrolizę grup amidowych.

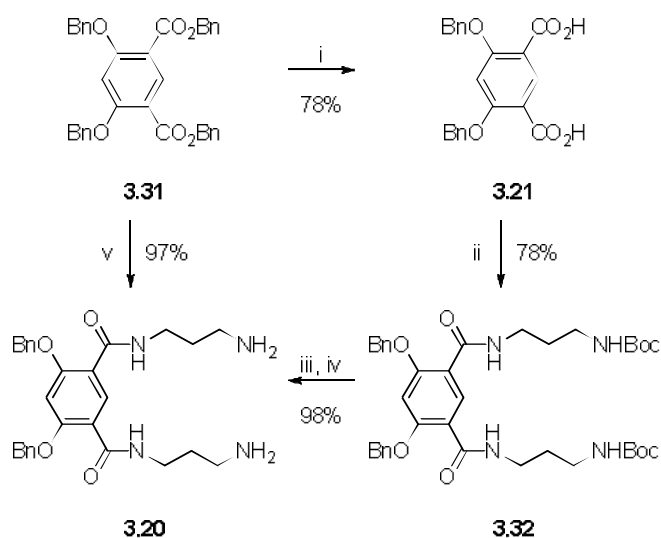
Syntezę zabezpieczonej α,ω -diaminy **3.20** rozpocząłem od otrzymania związku **3.22** zgodnie z przepisem literaturowym,⁸⁴ polegającym na ogrzewaniu w zamkniętym naczyniu rezorcyny z wodorowęglanem potasu (Schemat 3.10).



i) KHCO_3 , b.r., 220°C , 2h
 ii) BnBr , K_2CO_3 (4.2 ekw.), DMF , t.w., 24h

Schemat 3.10

Niskoefektywną metodę oczyszczania produktu **3.22** poprzez krystalizację, zastąpiłem własną procedurą, polegającą na przemyciu warstwy organicznej (THF) solanką, co pozwoliło na otrzymanie bardzo czystego ($\geq 95\%$ wg $^1\text{H NMR}$) związku **3.22** z ilościową wydajnością. Bezpośrednie amidowanie związku **3.22** nie prowadziło do pożądaných produktów, z tego względu postanowiłem zabezpieczyć wszystkie funkcje fenolowe i karboksylowe, stosując reakcję wyczerpującego O-benzylowania, otrzymując po krystalizacji z eteru dietylowego, produkt **3.31** z ilościową wydajnością. Następnie związek ten poddałem zasadowej hydrolizie, stosując nadmiar wodorotlenku sodu we wrzącej mieszaninie wody i metanolu, otrzymując dikwas **3.21** z dobrą wydajnością. Postępując analogicznie jak w przypadku syntezy związków **3.29a** oraz **3.9a**, otrzymałem finalny związek **3.20** z doskonałą całkowitą wydajnością 74 % (Schemat 3.11).

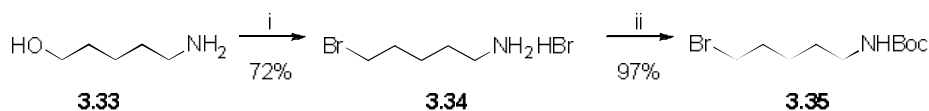


- i) NaOH (6 ekw.), H₂O/MeOH 4:1 v/v, t.w., 24h
 ii) SOCl₂, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C-25°C, 24h
 iii) HCl (6 ekw.) w MeOH (25% r.), 0-25°C, 24h
 iv) MeONa (2eq), MeOH, 0-25°C, 1h
 v) **3.27a** (20 ekw.), TBA-Cl (1% mol), b.r., 0°C-25°C, 1h

Schemat 3.11

W trakcie tych badań okazało się jednak, że związek **3.31** można przekształcić z praktycznie ilościową wydajnością bezpośrednio w diamid **3.20**, stosując nadmiar 1,3-diaminopropanu oraz katalityczne ilości chlorku TBA (1% mol). Co ciekawe, metoda ta nie funkcjonuje w przypadku szeroko stosowanych estrów metylowych kwasów dikarboksylowych, takich jak dipikolinowego czy ftalowego, gdzie w analogicznych warunkach otrzymuje się znaczne ilości produktów makrocyklicznych i oligomerów.

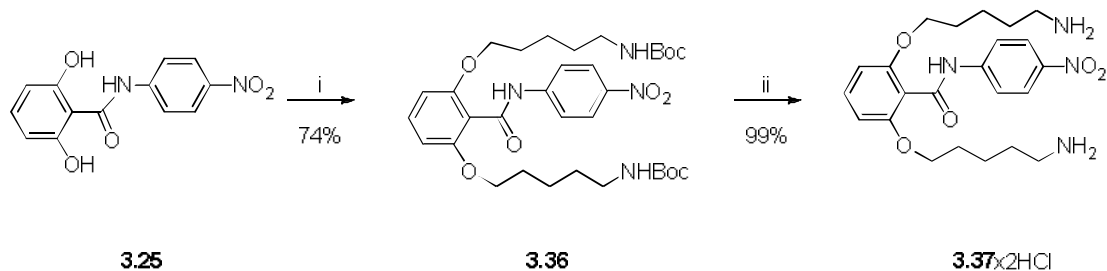
Do syntezy α,ω -diaminy **3.37**, musiałem zastosować monozabezpieczoną bromoaminę **3.35**, którą otrzymałem zgodnie z sekwencją reakcji pokazaną na Schemacie 3.12.⁸⁵



- i) HBr (2.2 ekw.) w CH₃CO₂H (33% r.), 105°C, 24h
 ii) Boc₂O (1.1 ekw.), NaHCO₃-CH₂Cl₂ 1:1 v/v, 25°C, 24h

Schemat 3.12

Wyjściowy amid **3.25** potraktowałem odczynnikami **3.35**, otrzymując z dobrą wydajnością produkt **3.36**, który po ilościowym zdjęciu zabezpieczenia funkcji aminowych, dawał z sumaryczną wydajnością 51% oczekiwaną α,ω -diaminę **3.37** (Schemat 3.13).



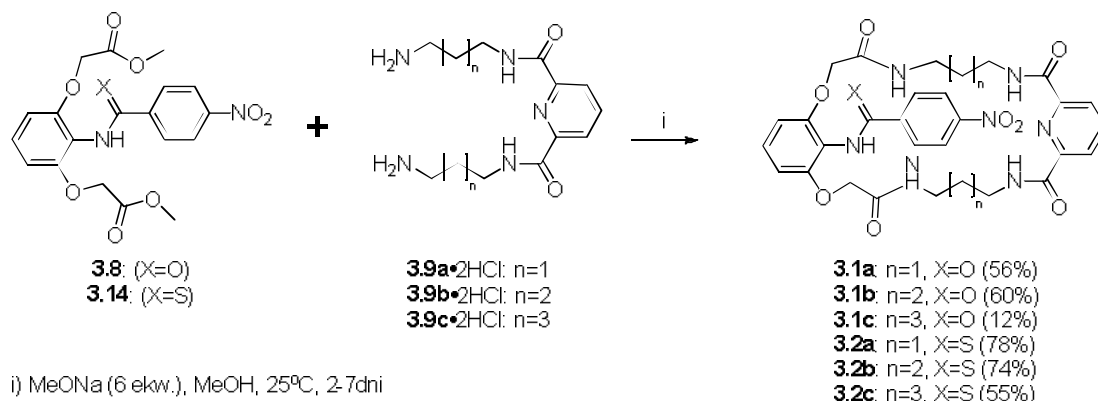
i) **3.35** (2.05 ekw.), K_2CO_3 (2.1 ekw.), KI (0.2 ekw.), aceton, t.w., 24h
 ii) $SOCl_2$ (4.5 ekw.), MeOH, 0°C-25°C, 24h

Schemat 3.13

3.2.3 Makrocyklizacja

Do prowadzenia reakcji makrocyklizacji zastosowałem opracowaną w Zespole VIII metodę ICHOPAN-2,^{34,35,86} która polega na kondensacji odpowiednich α,ω -diamin z α,ω -diestrami metylowymi, prowadzonej w metanolu z nadmiarem metanolanu sodu, w temperaturze pokojowej i przy stężeniu reagentów wynoszącym ok. 0.1 M. Do moich celów zmodyfikowałem tę metodę, stosując w większości przypadków zamiast wolnych α,ω -diamin ich chlorowodorki, które są trwalsze i łatwiejsze w operowaniu. Dodatkowo, w warunkach reakcji, podczas zobojętniania chlorowodorków, generowany jest chlorek sodu, który może służyć jako templat, zwiększając udział produktu cyklicznego. Dalsze modyfikacje polegały na zastosowaniu niższego stężenia reagentów (0.025-0.05 M) oraz nadmiaru metanolanu sodu wynoszącego 3-5 ekw. w przeliczeniu na dwie reagujące grupy estrowe, w zależności od tego czy używałem wolnych diamin, czy ich chlorowodorków. Zazwyczaj, koniec reakcji obserwowałem po 2-3 dniach, co sygnalizowane było zanikiem plamki (TLC) odpowiedniego α,ω -diestru.

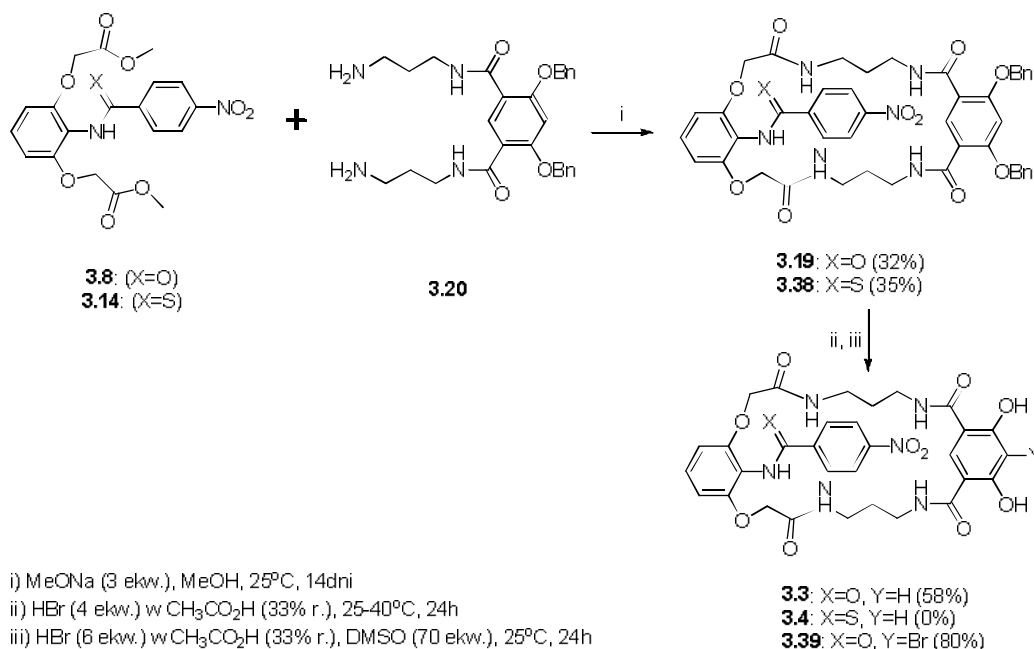
Związki makrocykliczne **3.1a-c** oraz **3.2a-c** otrzymałem wychodząc odpowiednio z α,ω -diestrów **3.8** lub **3.14** oraz chlorowodorków α,ω -diamin **3.9a-c** (Schemat 3.14).



Schemat 3.14

Najlepsze rezultaty makrocyklizacji uzyskałem stosując α,ω -diaminy o trójwęglowym i czterowęglowym łańcuchu alifatycznym (56 % i 78 % dla **3.1a** i **3.2a** oraz 60% i 74% dla **3.1b** i **3.2b**), a najgorsze dla α,ω -diamin o najdłuższym, pięciowęglowym łańcuchu (12 % dla **3.1c** oraz 55 % dla **3.2c**).

Związki makrocykliczne **3.19** oraz **3.38** otrzymałem z umiarkowanymi wydajnościami stosując α,ω -diaminę **3.20** oraz odpowiednio α,ω -diester **3.8** bądź **3.14** (Schemat 3.15).



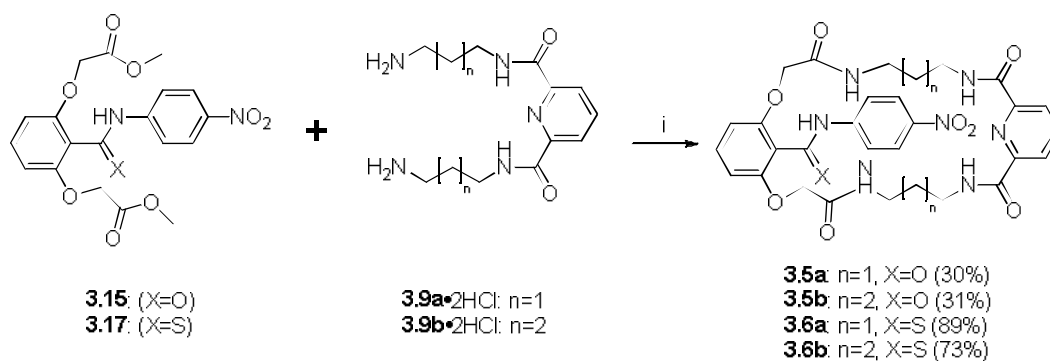
Schemat 3.15

W celu skrócenia liczby etapów prowadzących do związku **3.3**, zgodnie z procedurą przedstawioną przeze mnie w rozdziale 3.2.1, przeprowadziłem reakcję diestru **3.8**

z diaminą **3.23**, posiadającą wolne grupy hydroksylowe. Tak jak podejrzewałem, analiza produktów reakcji wykazała, że tworzenie w tych warunkach związku makrocyklicznego nie jest uprzywilejowane, prawdopodobnie ze względu na deprotonację obu grup hydroksylowych przez silnie zasadowy metanolan sodu. Powoduje to niekorzystną zmianę geometrii terminalnych grup aminowych, które ze względu na odpychanie pomiędzy dwoma ujemnymi ładunkami, skierowane są prostopadle, a nie równolegle. Takie ułożenie faworyzuje produkt liniowy, kosztem produktu cyklicznego, który powstaje w minimalnych ilościach (4 %). Było to dla mnie wskazówką aby funkcje hydroksylowe odbezpieczyć dopiero po etapie makrocyklizacji.

Przeprowadzone na związku modelowym wstępne próby odbezpieczenia funkcji hydroksylowych wykazały, że metoda reduktywnego debenzylowania, przy użyciu wodoru cząsteczkowego i katalizatora palladowego, nie działa dla tego typu związków. Pomimo optymalizacji warunków reakcji (temperatura, rozpuszalnik) oraz przetestowania innych katalizatorów (5 i 20 % Pd/C oraz 10-20% Pd(OH)₂/C^{87,88}), a także dodatków (cykloheksen⁸⁹, HCl⁹⁰) nie otrzymywałem pożądanego produktu. Dopiero zastosowanie 33% roztworu kwasu bromowodorowego⁹¹ w lodowatym kwasie octowym spowodowało odbezpieczenie grup hydroksylowych. Wstępne próby deprotekcji makrocyklu **3.19** na kwaśno (HBr/AcOH) wykazały, że w tym układzie związek jest bardzo słabo rozpuszczalny, co uniemożliwia skuteczne przeprowadzenie tej reakcji. W celu uzyskania homogenicznego roztworu dodałem niewielką ilość DMSO, obserwując natychmiastowe rozpuszczenie substratów, przy widocznej zmianie barwy mieszaniny reakcyjnej. Analiza danych literaturowych⁹²⁻⁹⁴ wykazała, że w tych warunkach może się tworzyć bromek bromodimetylosulfonianowy, który jest łagodnym czynnikiem bromującym, co zaowocowało nieoczekiwanym otrzymaniem związku makrocyklicznego **3.39** z bardzo dobrą wydajnością (81%, Schemat 3.15). Jednak w toku dalszej pracy okazało się, że przeprowadzenie reakcji bez udziału DMSO ale w wyższej temperaturze oraz ze znacznie większym nadmiarem kwasu octowego, powoduje powstawanie makrocyklu **3.3** z umiarkowaną wydajnością (58 %). Niestety, w żadnym przypadku nie udało mi się odbezpieczyć funkcji hydroksylowych w tioamidowym makrocyklu **3.38**, obserwowałem powstawanie tylko niezidentyfikowanych, wysoce polarnych produktów.

Związki makrocykliczne **3.5a-b** oraz **3.6a-b** otrzymałem wychodząc z α,ω -diestrów **3.15** lub **3.17** oraz odpowiednich chlorowodorków α,ω -diamin **3.9a** lub **3.9b** (Schemat 3.16).

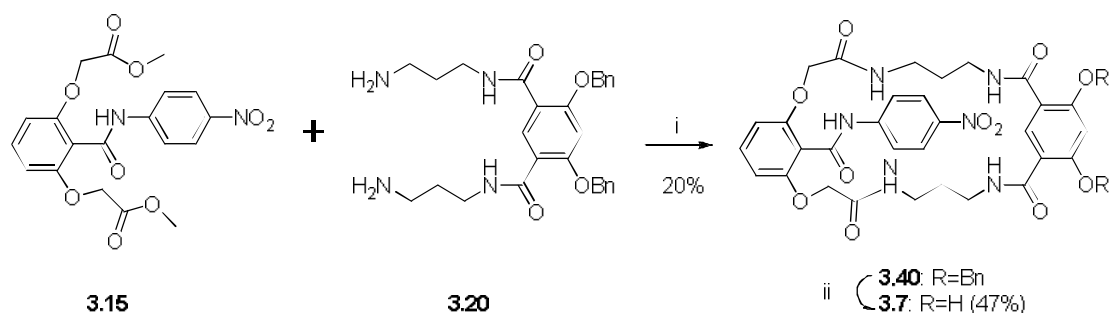


i) MeONa (6 ekw.), MeOH, 25°C, 2-7dni

Schemat 3.16

Najlepsze wydajności makrocyklizacji uzyskałem wychodząc z tioamidowego diestru **3.17** (89 % dla **3.6a** i 73 % **3.6b**), podczas gdy dla amidowego diestru **3.15** wydajności makrocyklizacji były znacznie niższe (30% dla **3.5a** i 31% dla **3.5b**).

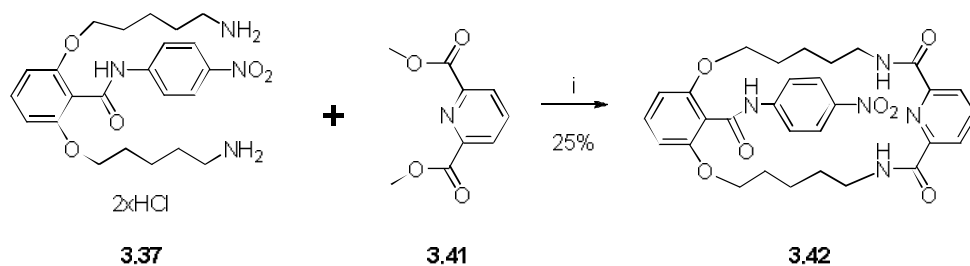
Związek **3.40** otrzymałem z niską wydajnością (20 %) wychodząc z α,ω -diestru **3.15** i z wolnej α,ω -diaminy **3.20**. Odbezpieczenie grup hydroksylowych przeprowadziłem metodą HBr/AcOH, bez dodatku DMSO, w temperaturze pokojowej, otrzymując związek makrocykliczny **3.7** z umiarkowaną wydajnością (Schemat 3.17).



i) MeONa (3 ekw.), MeOH, 25°C, 2-7dni
 ii) HBr (4 ekw.) w CH₃CO₂H (33% r.), 0-25°C, 24h

Schemat 3.17

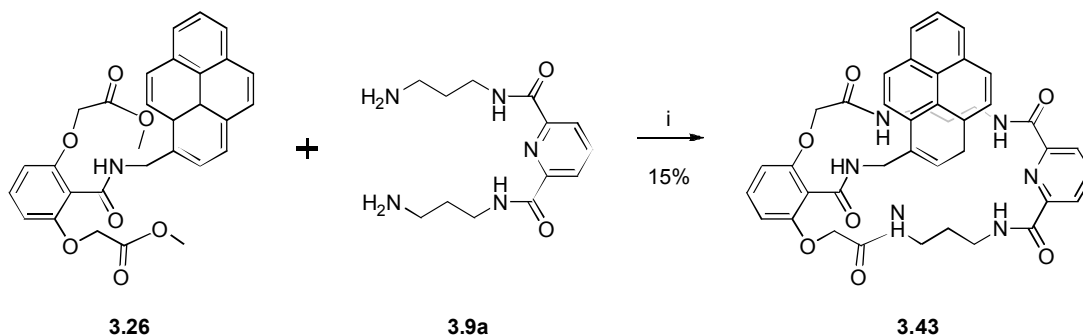
Syntezę związku **3.42** przeprowadziłem wychodząc z dichlorowodorku α,ω -diaminy **3.37** oraz diestru metylowego kwasu 2,6-dipikolinowego **3.41**, otrzymując właściwy produkt z niską wydajnością (Schemat 3.18).



i) MeONa (5 ekw.), MeOH, 25°C, 7dni

Schemat 3.18

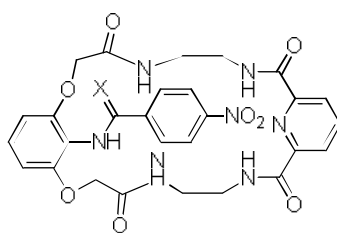
Pirenową pochodną makrocykliczną **3.43** otrzymałem niestety z niską wydajnością (15 %), w standardowych dla metody ICHOPAN-2 warunkach, wychodząc z α,ω -diesteru **3.26** oraz wolnej α,ω -diaminy **3.9a** (Schemat 3.19).



i) MeONa (3 ekw.), MeOH, 25°C, 7dni

Schemat 3.19

Do niezbędnych porównań użyłem dwóch receptorów **3.44a** oraz **3.44b**, otrzymanych wcześniej w naszym Zespole⁵ (Rysunek 3.4).



3.44a X=O

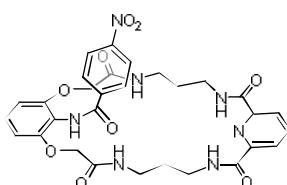
3.44b X=S

Rysunek 3.4

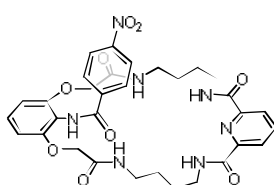
Ponadto, podjąłem próby otrzymania azowych analogów receptorów **3.1a** oraz **3.5a**, wykorzystując do tego celu reakcję reduktywnego sprzężenia grupy nitrowej w podstawniku lariatowym (jako reduktora używałem „sprawdzonego” dla mniejszych systemów układu Pb/CH₃CO₂NH₄/MeOH).⁹⁵ Niestety, zamiast pożądaných produktów otrzymywałem bliżej niezidentyfikowane związki uboczne.

3.3 Badania strukturalne ligandów

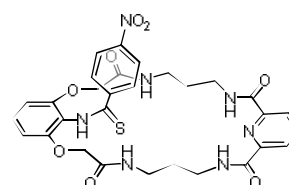
Spośród 15 nowych, otrzymanych przeze mnie makrocyklicznych receptorów anionów, których synteza przedstawiona została w poprzednim podrozdziale, udało mi się dla 12 otrzymać monokryształy odpowiednie do RAS. Ponadto, dla niektórych z nich, otrzymałem po kilka różnych solwatów, co powoduje, że w sumie opisuje 15 nowych struktur. Wszystkie one należą do dwóch grup, pierwszej wywodzącej się z 2-aminorezorcyny (Rysunek 3.5) oraz drugiej z kwasu γ -rezorcynowego (Rysunek 3.6).



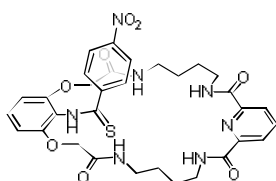
3.1a (monohydrat)



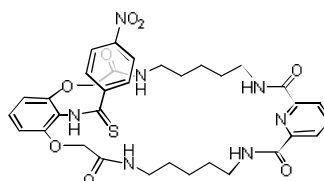
3.1b (tetrahydrat)



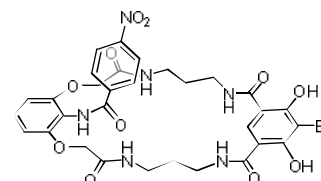
3.2a (wolny ligand)



3.2b (solwat H₂O, 2DCA)
3.2b' (solwat 2MeCN)

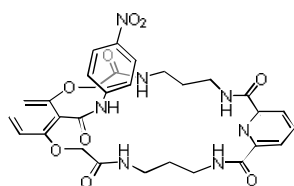


3.2c (wolny ligand)

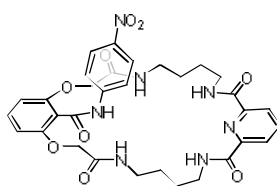


3.39 (solwat H₂O, 2DMSO-*d*₆)
3.39' (solwat H₂O, 2MeOH)

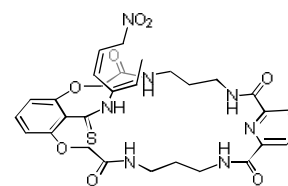
Rysunek 3.5



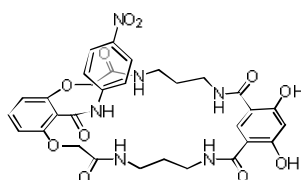
3.5a (solwat MeOH)



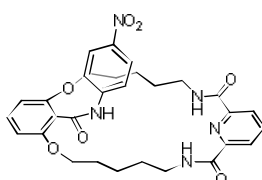
3.5b' (tetrahydrat)
3.5b'' (solwat H₂O, DMSO-*d*₆)



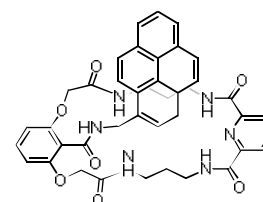
3.6a (monohydrat)



3.7 (solwat H₂O, MeOH)



3.39 (wolny ligand)



3.43 (monohydrat)

Rysunek 3.6

Dodatkowe informacje zawierające szczegółowe dane krystalograficzne każdego kryształu zamieściłem w części Eksperymentalnej. W opisach struktur, ewentualną możliwość wystąpienia wiązań wodorowych (zarówno wewnątrz- jak i międzycząsteczkowych), oceniłem zgodnie z wytycznymi IUPAC⁹⁶. W projekcjach struktur usuwałem ewentualny nieporządek, a także alkilowe i aromatyczne atomy wodoru. Do wygenerowania rysunków kryształów (również w modelu CPK⁹⁷ – inaczej „space fill”) użyłem programów CSD Mercury, POV-Ray oraz CorelDraw. Wszystkie podawane długości wiązań wodorowych dotyczą odległości pomiędzy donorem i akceptorem wiązania wodorowego (np. NH...O). W przypadku opisu oddziaływań międzycząsteczkowych typu $\pi \cdots \pi$ lub CH... π , podawane wartości dotyczą odległości pomiędzy płaszczyzną i centroidem lub dwoma płaszczyznami wyznaczonymi, przez pierścienie aromatyczne, grupy amidowe lub nitrowe. W kolorze zielonym oznaczyłem średnie długości oddziaływań międzycząsteczkowych, natomiast kolor czerwony wskazuje na najkrótsze znalezione wiązanie z tej grupy.

Większość monokryształów otrzymałem w ostatnim roku pracy, dzięki zastosowaniu metody szybkiej dyfuzji wody do roztworów wolnego receptora w DMSO lub do roztworów receptora z anionami, w mieszaninie DMSO – woda. Stosowana wcześniej przeze mnie metoda tzw. powolnej dyfuzji DMSO, a tak naprawdę powolnej absorpcji pary wodnej z otoczenia, pozwoliła na otrzymanie jedynie 4 monokryształów, po relatywnie długim czasie (minimum 5-6 miesięcy). W metodzie szybkiej dyfuzji wody, monokryształy otrzymywane były często w czasie 1-2 tygodni i pozwoliły na otrzymanie bardzo ciekawych struktur, np. oktamerów wody (dla receptorów **3.1b** oraz **3.5b**) oraz rzadko występujących, tzw. „wiązań chalcogenkowych”,⁹⁸ pomiędzy dwoma atomami siarki w grupach tioamidowych (dla receptorów **3.2b** oraz **3.6a**). Niestety, pomimo wielu prób nie udało mi się uzyskać struktur kompleksów z anionami, co prawdopodobnie wynika z dwóch powodów: użycia jako przeciwjonu kationu *tetra-n*-butyloamoniowego (TBA), posiadającego długie łańcuchy alkilowe, o relatywnie dużej liczbie stopni swobody oraz prowadzenia większości krystalizacji w niekorzystnej, z punktu widzenia energetycznego, mieszaninie DMSO – woda. Ten drugi powód wymaga komentarza; wiadomo, że energia hydratacji anionów w wodzie jest wyższa niż w DMSO, co przy dużym powinowactwie DMSO do wody utrudnia powstawanie kompleksów.^{99,100}

Próby przeprowadzenia krystalizacji kompleksów receptora z anionami w innych rozpuszczalnikach lub w ich mieszaninach, zgodnie z danymi literaturowymi¹⁰¹ (testowałem: metanol, etanol, *n*-butanol, aceton, 2-butanon, tetrahydrofuran, acetonitryl,

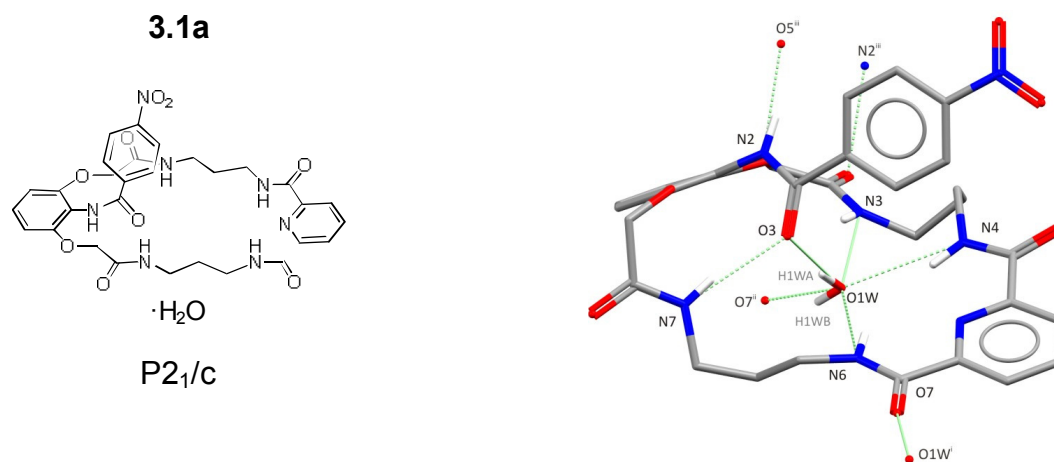
chloroform oraz chlorek metylenu), w większości przypadków prowadziły do bezpostaciowego osadu, nie nadającego się do analizy RAS. W przypadku dwóch ostatnich rozpuszczalników metoda wytrącania *n*-pentanem, *n*-heksanem lub eterem dietylowym, stosowana z powodzeniem w naszym Zespole,^{4,5} również nie przyniosła pozytywnego efektu. Bardziej „egzotyczne” metody krystalizacji, jak np. opisana niedawno metoda krystalizacji w żelu,¹⁰² również nie zdała egzaminu. Nie mniej jednak, jak dowodzą badania aktualnie prowadzone w naszym Zespole, użycie mniej rozbudowanych kationów (np. Me_4N^+) lub kationów z podstawnikami aromatycznymi (np. Ph_4P^+), ma pozytywny wpływ na otrzymywanie kompleksów związków makrocyklicznych z anionami.

3.3.1 Struktury RAS receptorów na bazie 2-aminorezorcyny

W tym i kolejnym podrozdziale (3.3.2) opiszę systematycznie wszystkie otrzymane w toku pracy struktury.

- Monokryształ **3.1a**·H₂O

Pierwszym odpowiednim dla RAS monokryształem, jaki udało mi się otrzymać metodą powolnej dyfuzji, był monohydrat związku **3.1a** (Rysunek 3.7).

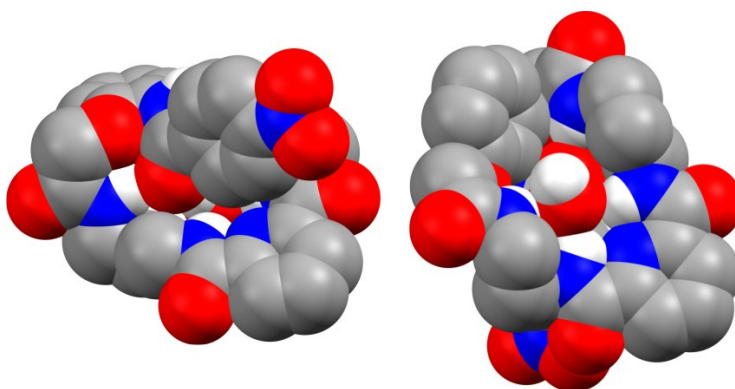
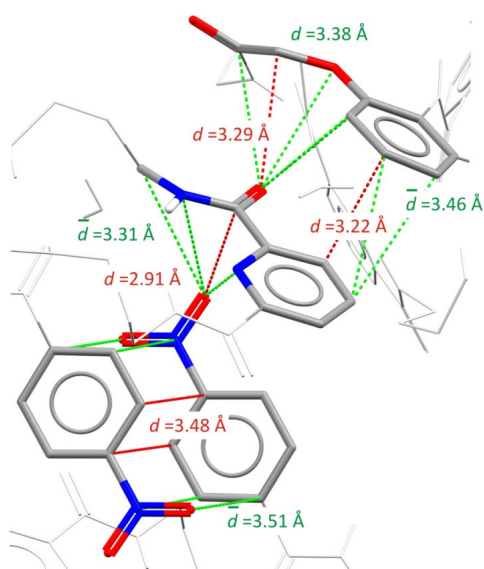


Rysunek 3.7^a

Związek ten krystalizuje w układzie jednoskośnym, w grupie przestrzennej P2₁/c. Wyniki RAS wskazują, że wszystkie cztery protony amidowe makropierścienia skierowane są do środka luki, przy czym trzy z nich uczestniczą w relatywnie słabym wiązaniu

^a Kody symetrii: i = 1-x, ½-y, ½-z; ii = 1-x, -½-y, ½-z; iii = 1-x, 1-y, 1-z.

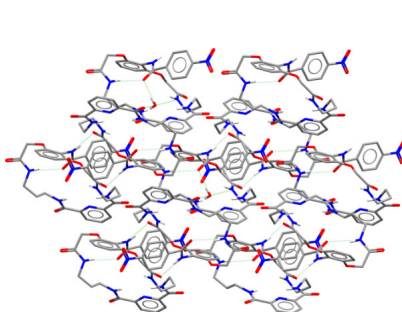
cząsteczki wody usytuowanej wewnątrz niej ($d = 3.05, 3.40 \text{ \AA}$, $\angle = 142, 153^\circ$), natomiast czwarty proton tworzy słabe wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe z karbonylowym atomem tlenu podstawnika lariatowego ($d = 2.98 \text{ \AA}$, $\angle = 167^\circ$). Cząsteczka wody jest również stabilizowana przez dwa silne wiązania wodorowe z karbonylowymi atomami tlenu – podstawnika lariatowego ($d = 2.80 \text{ \AA}$, $\angle = 170^\circ$) oraz grupy amidowej w sąsiedniej cząsteczce receptora ($d = 2.78 \text{ \AA}$, $\angle = 158^\circ$). Proton amidowy w podstawniku lariatowym skierowany jest na zewnątrz makropierścienia i tworzy silne międzycząsteczkowe wiązanie wodorowe ($d = 2.77 \text{ \AA}$, $\angle = 166^\circ$) z karbonylowym atomem tlenu sąsiedniej cząsteczki receptora. Struktura jest dodatkowo stabilizowana przez silne oddziaływania $\pi \cdots \pi$ pomiędzy dwoma równoległymi podstawnikami lariatowymi ($d = 3.28 \text{ \AA}$, $\angle = 0^\circ$), przy czym grupa nitrowa jest minimalnie wychylona ($\angle = 6.4^\circ$) od płaszczyzny pierścienia aromatycznego (Rysunek 3.8).



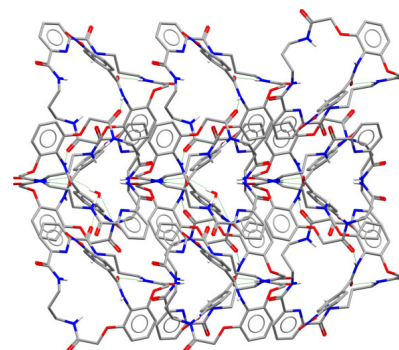
Oddziaływania $\pi \cdots \pi$ oraz $\text{CH} \cdots \pi$ w kryształach (lewa strona),
reprezentacja struktury w modelu CPK (prawa strona)



- widok wzdłuż osi a



- widok wzdłuż osi b

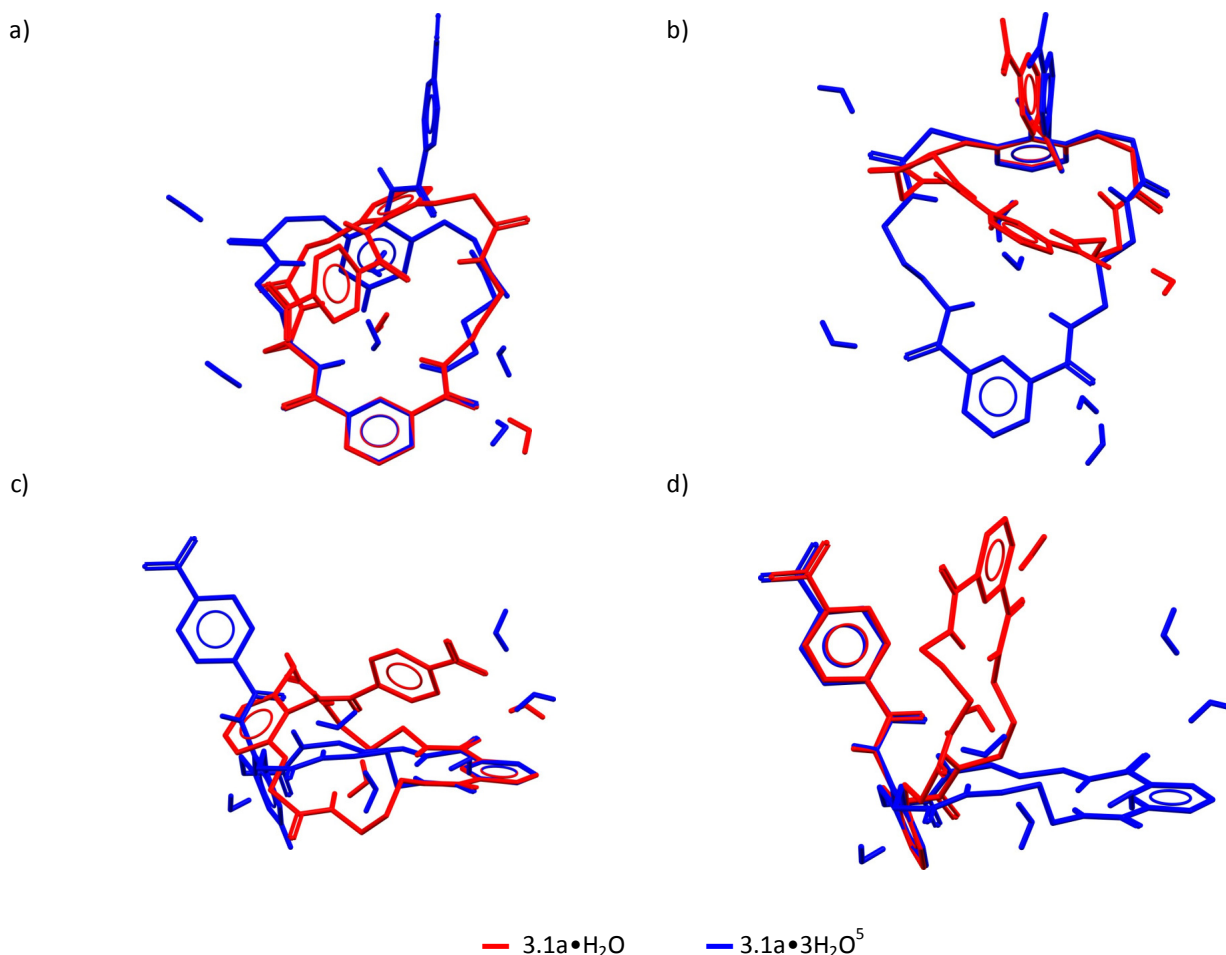


- widok wzdłuż osi c

Rysunek 3.8

Atomy tlenu grupy nitrowej dodatkowo oddziałują z pierścieniem aromatycznym pirydyny ($d = 3.07 \text{ \AA}$) oraz z atomem węgla grupy amidowej przy pirydynie ($d = 2.93 \text{ \AA}$), ułożonymi w dwóch sąsiednich cząsteczkach receptora.

W strukturze trihydratu receptora **3.1a**, opisanej wcześniej przez Pawlaka,⁵ w luce makrocyklicznej znajduje się dimer wody ($d_{O-H...O} = 2.86 \text{ \AA}$, $\angle = 154^\circ$), który jest związany z receptorem poprzez sieć trzech wiązań wodorowych ($d = 2.83 \text{ \AA}$, $\angle = 146^\circ$ oraz $d = 3.14 \text{ \AA}$, $\angle = 172^\circ$). Trzecia molekula wody „spina” dwie cząsteczki receptora poprzez silne wiązania wodorowe z karbonyłowymi atomami tlenu grup amidowych, odpowiednio przy rezorcynie i pirydynie ($d = 2.83\text{-}2.87 \text{ \AA}$, $\angle = 166\text{-}176^\circ$). Zwiększenie rozmiaru cząsteczki gościa (dimer vs monomer wody) powoduje znaczne wychylenie podstawnika lariatowego od centroidu makropierścienia (Rysunek 3.9).



Nałożenie struktur poprzez pierścień pirydyny (rzuty a) i c)) oraz poprzez pierścień rezorcyny (b) i d)). W obu rzutach widoczna jest dodatkowo woda krystalizacyjna.

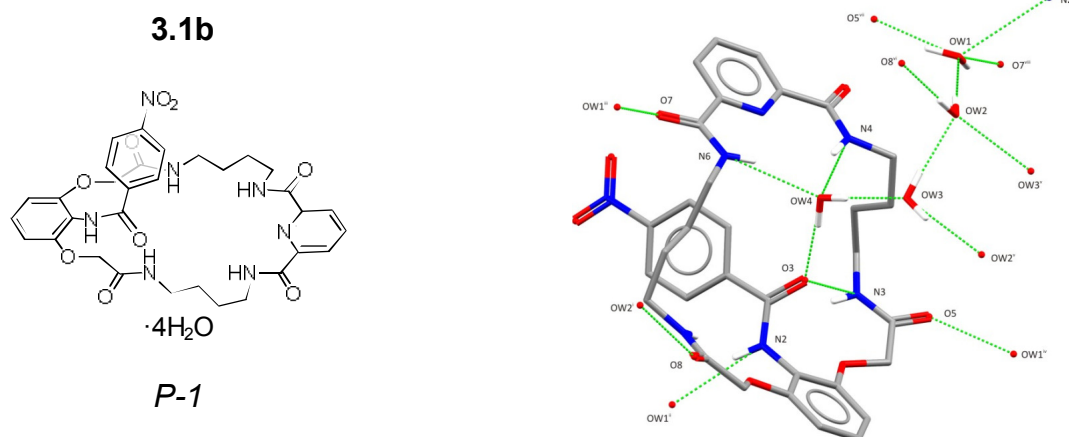
Rysunek 3.9

Niemniej jednak, dokładna analiza struktur obu hydratów uwidacznia pewne podobieństwa. Pierwszym z nich jest podobne położenie podstawnika lariatowego

względem pierścienia rezorcyny oraz siła i geometria wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego (Rysunek 3.9b,d) pomiędzy karbonylowym atomem tlenu podstawnika lariatowego a protonem jednej z grup amidowych przy rezorcynie ($d = 2.98 \text{ \AA}$ vs 3.08 \AA oraz $\angle = 167^\circ$ vs 166° , odpowiednio dla monohydratu i trihydratu). Dodatkowo widoczne jest podobne ułożenie cząsteczek wody w lukach makrocyklicznych oraz przy karbonylowym atomie tlenu grup amidowych przy pirydynie (Rysunek 3.9a,c). Obserwacje te mogą wskazywać, że cząsteczki tego typu receptorów są w stanie, przy zachowaniu pewnych wspólnych motywów strukturalnych, efektywnie dopasować się do cząsteczki lub układu cząsteczek gościa o zmiennym kształcie i rozmiarze.

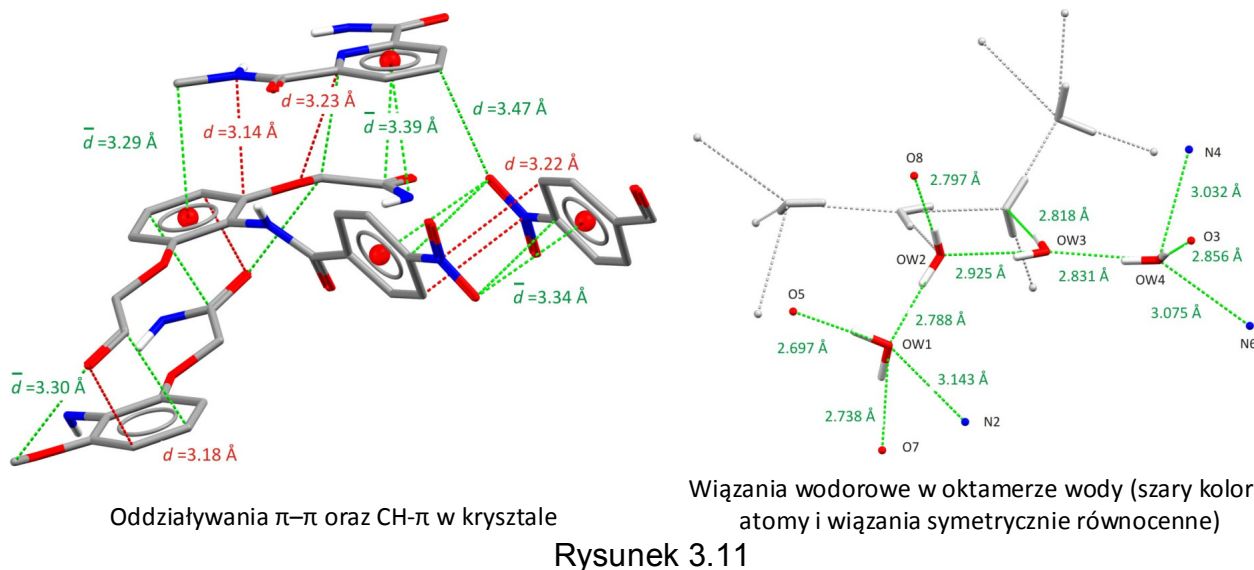
o Monokryształ **3.1b**·4H₂O

Monokryształ tetrahydratu **3.1b** otrzymałem po ponad rocznym oczekiwaniu, od momentu nastawienia krystalizacji, stosując technikę powolnej dyfuzji wody do roztworu receptora i soli diwodorofosforan-TBA w mieszaninie DMSO – woda (Rysunek 3.10).

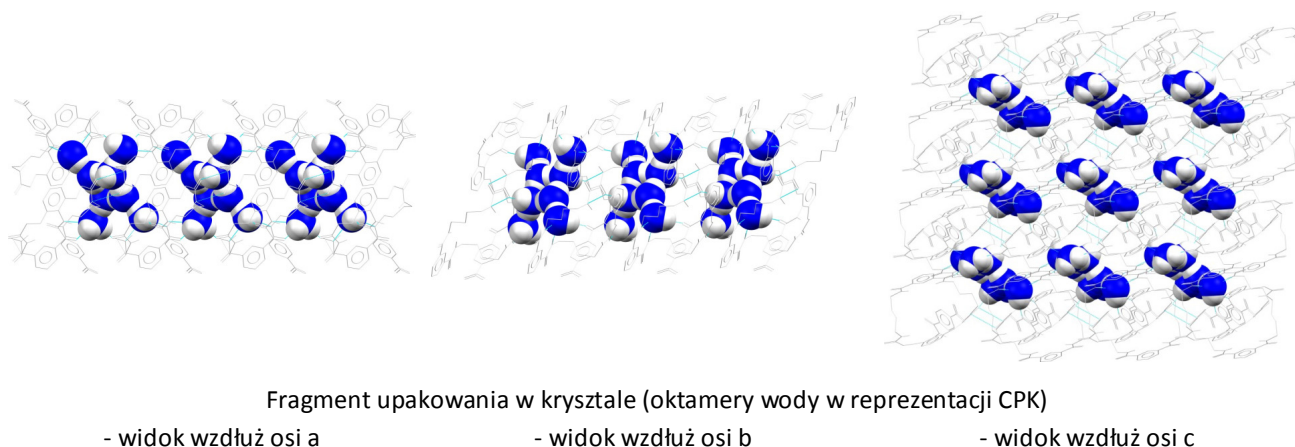


Receptor wykrył w grupie przestrzennej *P*-1, jako racemat i zawiera w komórce elementarnej dwa enancjomery **3.1b** oraz osiem cząsteczek wody. Dokładna analiza wykazała, że osiem cząsteczek wody, znajdujących się w dwóch sąsiednich jednostkach asymetrycznych (niezależnych częściach komórki elementarnej),¹⁰³ tworzy dyskretną strukturę typu klastra,¹⁰⁴ tzw. oktameru wody (Rysunek 3.11).

^a Kody symetrii: i = 1-x, -y, 2-z; ii = 1+x, -1+y, z; iii = x, -1+y, z; iv = 1+x, y, z; v = 1-x, 1-y, 2-z; vi = 1-x, -y, 2-z; vii = -1+x, y, z; viii = x, 1+y, z; ix = -1+x, 1+y, z.



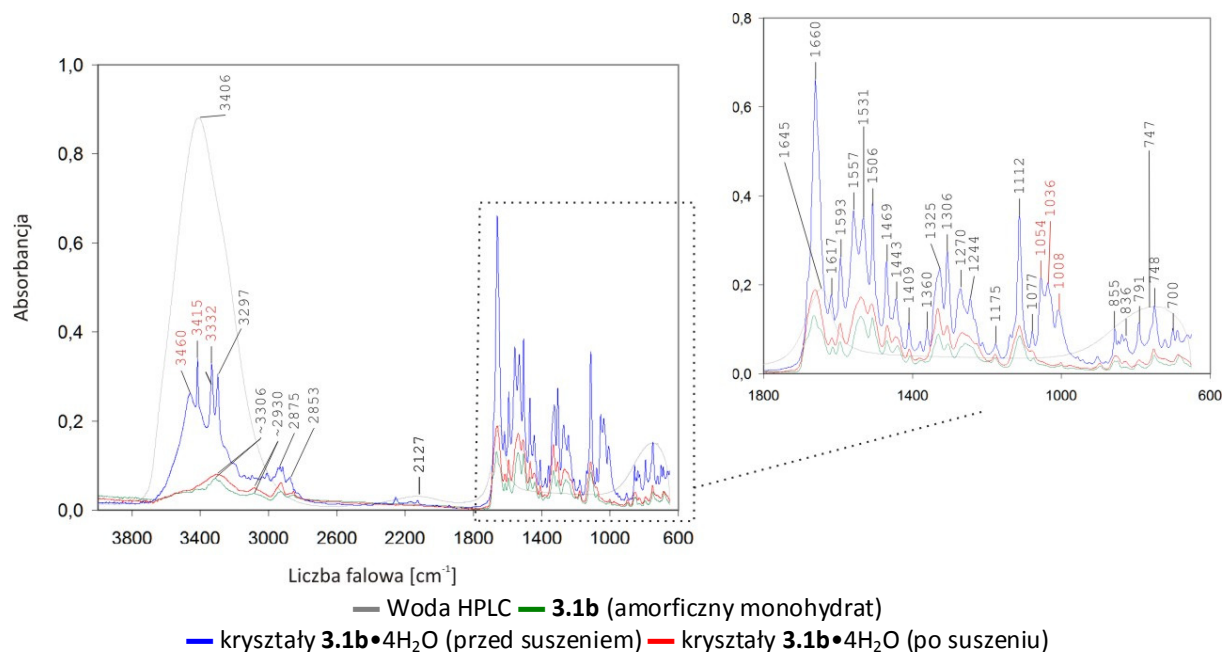
Oktamer składa się z płaskiego cyklicznego tetrameru o symetrii D_{2h} ($d = 2.92 \text{ \AA}$, $\angle = 167^\circ$ oraz $d = 2.82 \text{ \AA}$, $\angle = 173^\circ$) oraz z czterech, związanych z nim cząsteczek wody, przy czym dwie znajdują się w płaszczyźnie pierścienia ($d = 2.83 \text{ \AA}$, $\angle = 172^\circ$), a dwie pozostałe nad i pod płaszczyznę tetrameru ($d = 2.79 \text{ \AA}$, $\angle = 172^\circ$). Oktamer stabilizowany jest we wnęce wytworzonej przez osiem receptorów, przy czym oddziałują one ze sobą jedynie za pomocą słabych wiązań $\pi \cdots \pi$ oraz $\text{CH} \cdots \pi$ (Rysunek 3.12).



Dodatkowo, klaster wody stabilizowany jest przez oddziaływania dyspersyjne z hydrofobowymi łańcuchami *n*-butylowymi ($d_{\min} = 3.62 \text{ \AA}$), znajdującymi się w najtrwalszej konformacji antiperiplananej ($\angle_{\text{C-C-C}} = 169$ oraz 174°), w której terminalne reszty amidowe są maksymalnie oddalone od siebie. Warto wspomnieć, że taka odległość oddziałujących elementów jest podobna do tych, wyznaczonych eksperymentalnie dla klatratów propanu ($d_{\text{sr.}} = 3.69 \text{ \AA}$)¹⁰⁵ oraz do wartości teoretycznych dla klatratów metanu,

zbudowanych z cyklicznych tetramerów ($d_{\text{sr.}} = 3.70 \text{ \AA}$).¹⁰⁶ Średnia długość wiązania wodorowego wynosi 2.87 \AA dla tetrameru oraz 2.84 \AA dla oktameru (lub 2.89 \AA , jeśli uwzględni się kontakty z receptorem). Wszystkie wymienione wartości zbliżone są do średniej długości wiązania O...O w ciekłej wodzie (2.85 \AA).^{107,108} Warto przy tym wspomnieć, że podawane w literaturze średnie długości wiązań wodorowych dla pierścienia tetrameru wynoszą odpowiednio: 2.78 \AA dla izolowanego pierścienia w fazie gazowej,¹⁰⁹ 2.74 \AA dla minimum globalnego z obliczeń *ab initio*^{110,111} oraz $2.76 - 2.94 \text{ \AA}$ w ciele stałym.¹¹²⁻¹¹⁹ Strukturę wiązań wodorowych w tetramerze można zapisać w notacji grafowej¹²⁰⁻¹²² jako $R^2_4(8)$, gdzie indeks górny oznacza liczbę akceptorów, indeks dolny liczbę donorów, a w nawiasie podana jest liczba atomów tworzących pierścień. Obliczenia *ab initio* wskazują, że tetramer o symetrii D_{2h} jest o 44 kJ/mol mniej trwały od minimum globalnego o symetrii S_4 ,^{110,111} co świadczy o dużej kompensacji energetycznej tej konformacji przez sieć krystaliczną.

W celu dodatkowego potwierdzenia obecności cząsteczek wody w strukturze kryształu postanowiłem wykonać cztery widma FT-IR dla: amorficznego monohydratu **3.1b**, zmielonej porcji kryształów **3.1b**·4H₂O, przed i po suszeniu pod wysoką próżnią, a także dla ciekłej wody używanej do krystalizacji (Rysunek 3.13).



Rysunek 3.13

Wszystkie pomiary zostały wykonane w temperaturze pokojowej, przy wykorzystaniu wysokorozdzielczej techniki osłabionego całkowitego odbicia w podczerwieni (ATR) na kryształach selenku cynku (ZnSe). Widma porównawcze w KBr były w pełni zgodne

z widmami otrzymanymi techniką ATR, jednak charakteryzowały się znacznie gorszą jakością. Analiza widm dla wysuszonych kryształów tetrahydratu **3.1b** oraz dla amorficznego **3.1b** wskazuje na ich duże podobieństwo. Dodatkowo, widma **3.1b** w formie krystalicznej i amorficznej wskazują na nieobecność pików charakterystycznych dla wolnych grup amidowych (3600 cm^{-1}) lub hydroksylowych ($\sim 3720\text{ cm}^{-1}$ dla ciekłej wody oraz $\sim 3220\text{ cm}^{-1}$ dla lodu). Obserwacje te są zgodne z wynikami uzyskanymi z RAS (Rysunki 3.10 i 3.11). Co więcej, widmo IR zmielonych kryształów tetrahydratu **3.1b** wskazuje na obecność pasm absorpcji, charakterystycznych dla form wody w różnych stanach skupienia – ciekłej wody ($\sim 3400\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$) oraz pierścienia tetrameru osadzonego w matrycy gazu szlachetnego (3416 cm^{-1}).¹²³ Kolorem czerwonym oznaczyłem maksima dla pików, które zanikają po suszeniu kryształów tetrahydratu **3.1b**. Po wysuszeniu kryształów **3.1b**, zniknęły również trzy ostre i dosyć intensywne piki w zakresie $1060\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$ – jednak na obecnym etapie badań nie jestem w stanie ich przyporządkować żadnemu wiązaniu chemicznemu występującemu w analizowanej strukturze. Duża intensywność pików w zakresie $3500\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ może wskazywać na wysoką stabilność termiczną struktury krystalicznej tetrahydratu **3.1b**, co skłoniło mnie do podjęcia próby potwierdzenia tych obserwacji poprzez przeprowadzenie dodatkowych badań RAS w temperaturze pokojowej. Zazwyczaj eksperymenty RAS wykonywane są w kriogenicznym zakresie temperatur (ok. 100 K), co ogranicza problemy związane z nieporządkiem dynamicznym (drgania wiązań chemicznych), jak i z rozpadem kryształu, spowodowanym ulatnianiem się cząsteczek rozpuszczalnika „uwięzionego” w jego sieci krystalicznej. Rozwiązanie struktury w temperaturze pokojowej wykazało, że zgodnie z przewidywaniami, oktamer wody jest stabilny nawet w tak „wysokiej temperaturze” (położenia atomów w kryształce oraz parametry czynnika rozbieżności, tzw. R-factor są bardzo zbliżone).

Woda jest niezbędna dla przebiegu większości procesów chemicznych i biologicznych występujących w Naturze. Struktura ciekłej wody nie jest w pełni poznana i stanowi jeden z nierozwiązanych problemów współczesnej nauki.¹²⁴ Żaden z dotychczas opracowanych modeli teoretycznych nie jest w stanie poprawnie opisać wszystkich nietypowych właściwości wody, takich jak większa gęstość formy ciekłej niż stałej, wysoka temperatura wrzenia, czy też wysokie napięcie powierzchniowe. Według najnowszych badań,^{125,126,127,128} strukturę ciekłej wody można opisać jako losową sieć wiązań wodorowych z agregatami klastrów wody o różnej wielkości (z przewagą małych klastrów

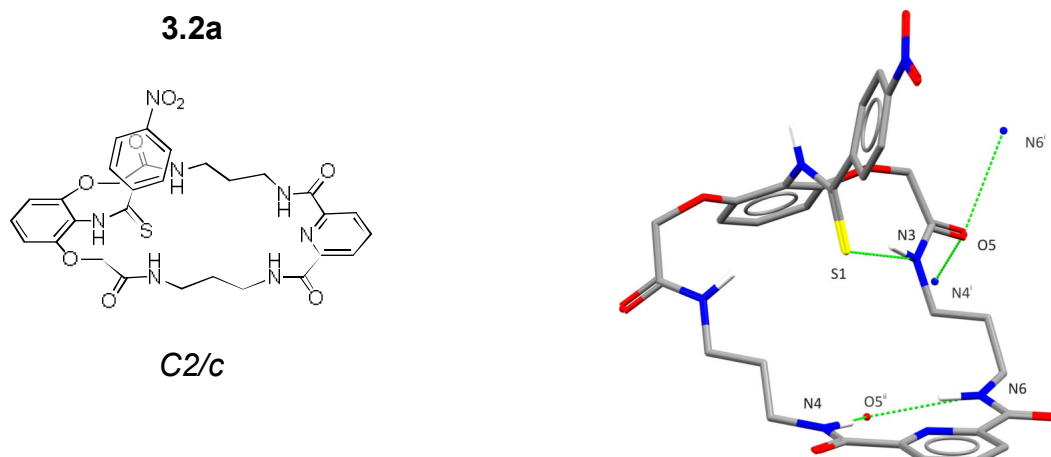
$(\text{H}_2\text{O})_n$, dla $n \leq 10$), przypominających, w zależności od stopnia kordynacji wody, struktury lodu typu I_n, II lub III. Co więcej, w strukturze heksagonalnego lodu można wyodrębnić struktury bicyklicznych oktamerów wody, które powstają w wyniku agregacji cyklicznych tetramerów.¹²⁹ Obliczenia DFT oraz terahercowa wibracyjno-rotacyjno-tunelowa (VRT) spektroskopia wskazują, że wraz ze wzrostem rozmiaru klastra, średnia długość wiązania O...O maleje niemal eksponencjalnie,¹³⁰ przy czym jednocześnie rośnie liczba struktur o zbliżonej, minimalnej energii. Na przykład, dla tetrameru¹¹¹ wyznaczono trzy minima: o symetrii S_4 , C_s oraz D_{2h} , dla heksameru^{127,128,131} cztery minima, a dla oktameru wyznaczono aż sześć takich struktur,¹³² przy czym najtrwalsze są klastry typu klatki o symetrii D_{2d} oraz S_4 . Dzięki postępowi w dziedzinie obliczeń równoległych, w ostatnich latach udało się przeprowadzić wysokiej jakości obliczenia *ab initio* oraz DFT dla dużych klastrów wody¹³³⁻¹³⁵ – $(\text{H}_2\text{O})_n$, dla $n=20,25,30$. Wyniki obliczeń wskazują, że klastry tego typu składają się z mniejszych klastrów, głównie sprzężonych pierścieni tetrameru, pentameru oraz heksameru.

Z powyższych danych wynika jasno, że wiedza zdobyta w toku badań nad małymi klastrami wody może być bardzo przydatna do opracowania nowego modelu teoretycznego wody, poprawnie opisującego jej wszystkie nietypowe właściwości.¹⁰⁴ W literaturze opisano wiele klastrów wody, począwszy od najprostrzego dimeru obecnego w atmosferze,¹³⁶ przez bardziej skomplikowane struktury jak tetramery,^{112,113,115-118,137} heksamery,^{127,128,131,138,139} czy też przywoływany przeze mnie oktamer.¹⁴⁰⁻¹⁵⁰ Prawie wszystkie opisane do tej pory klastry stabilizowane są w organicznych kryształach metali (MOF). Stabilizacja klastrów, przez układy nie zawierające metalu, zarówno dyskretnych, jak i polimerycznych, jest niezwykle rzadka. W literaturze udało mi się znaleźć jedynie trzy takie przypadki – polimer sprzężonych tetramerów stabilizowany przez pochodną imidazolową estru kwasu cyjamonowego,¹¹⁶ dyskretny heksamer (w konformacji krzesłowej) stabilizowany przez neutralny kryptand,⁵⁴ oraz dyskretny cykliczny oktamer, stabilizowany przez kaliks[4]rezorcynareny.¹⁴¹ Co ciekawe, w środkowym przykładzie, kryptand zawiera w strukturze fragmenty 2,6-di-karbamoilopirydyniowe, które obecne są również w strukturze opisywanego przeze mnie receptora **3.1b**. Może to świadczyć, o potencjalnie dużej roli tej jednostki w procesie stabilizacji klastrów wody, co prawdopodobnie związane jest ze zdolnością tej grupy do tworzenia dwóch silnych wiązań wodorowych, zarówno w charakterze akceptora jak i donora.

Podsumowując, oktamer znajdujący się w kryształach **3.1b** stanowi pierwszy przykład takiego typu klastra stabilizowanego przez sieć silnych i kierunkowych wiązań wodorowych pochodzących (podobnie jak w białkach) od grup amidowych, jak i przez znacznie słabsze wiązania wodorowe typu $\text{CH}\cdots\pi$ oraz oddziaływania dyspersyjne $\text{H}\cdots\text{H}$. Co ciekawe, receptor **3.5b**, będący izomerem geometrycznym receptora **3.1b**, jest również w stanie stabilizować oktamer wody, jednak upakowanie receptora **3.5b** w kryształach oraz długości poszczególnych wiązań wodorowych są różne.

○ Monokryształ **3.2a**

Monokryształ odpowiedni dla RAS otrzymałem w wyniku dyfuzji *n*-pentanu do roztworu **3.2a** w dichlorometanie (Rysunek 3.14).

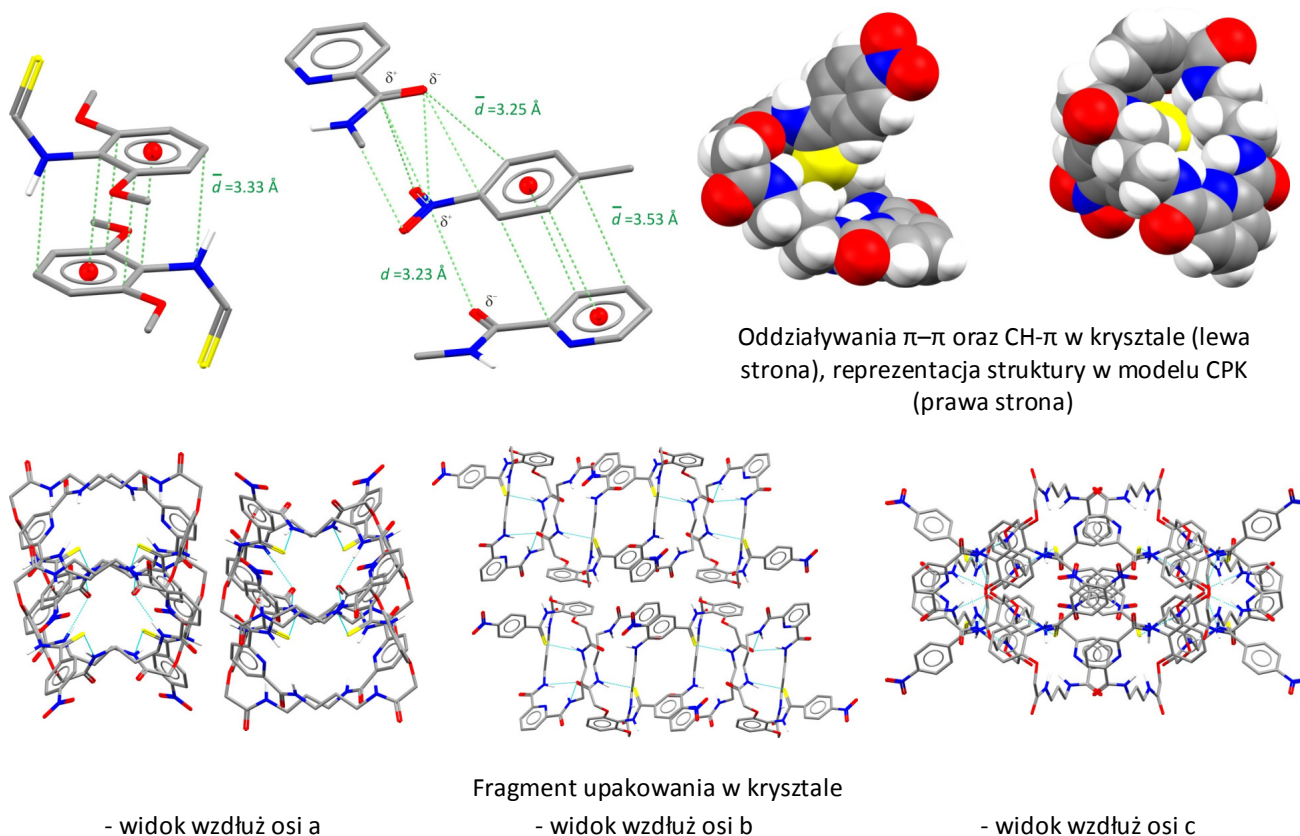


Rysunek 3.14^a

Analiza kryształu wskazuje, że receptor krystalizuje bez cząsteczek rozpuszczalnika, jako racemat, w grupie przestrzennej *C2/c* i zawiera w komórce elementarnej osiem cząsteczek. Wszystkie protony amidowe makropierścienia skierowane są do wnętrza luki, podobnie jak tiokarbonylowy atom siarki, który tworzy z jednym z protonów amidowych relatywnie słabe wiązanie wodorowe ($d_{\text{S1-N3}} = 3.41 \text{ \AA}$, $\angle = 158^\circ$). Nadspodziewanie kwaśny proton amidowy w podstawniku lariatowym, jak również trzy karbonylowe atomy tlenu w makropierścieniu, nie uczestniczą w żadnych wiązaniach wodorowych. Jedynie karbonylowy atom tlenu (O5), w grupie amidowej zaangażowanej w wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe z atomem siarki, tworzy względnie słabe wiązania wodorowe z protonami amidowymi podstawnika pirydyniowego

^a Kody symetrii: i = $\frac{1}{2}-x, -\frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}-z$; ii = $\frac{1}{2}-x, \frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}-z$.

($d_{S1...N3} = 2.98, 3.11 \text{ \AA}$, $\angle = 152, 150^\circ$). Wydaje się, że struktura krystaliczna stabilizowana jest głównie za pomocą oddziaływań $\pi \cdots \pi$ oraz $CH \cdots \pi$ o charakterze lokalnym,^{40,151,152} np. elektrooddatni atom azotu grupy nitrowej silnie oddziałuje z elektroujemnym karbonylowym atomem tlenu podstawnika lariatowego (Rysunek 3.15).



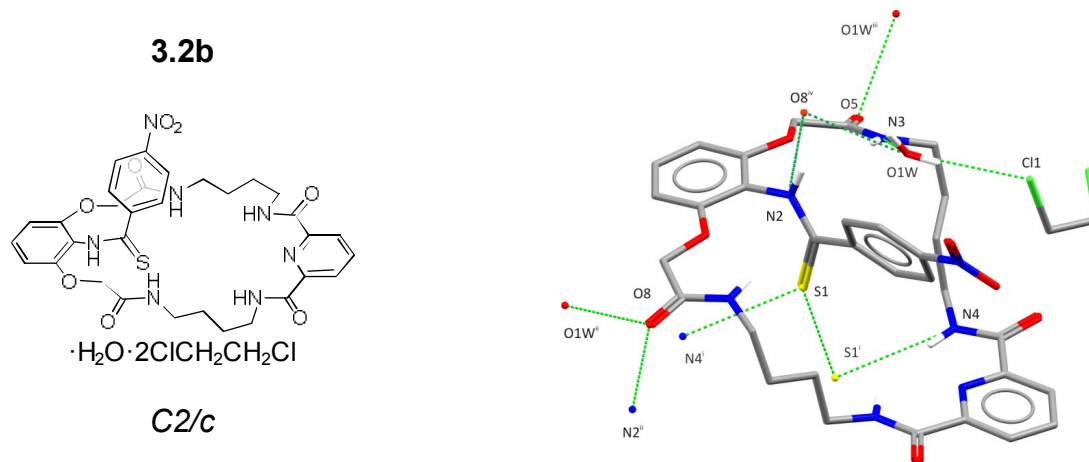
Rysunek 3.15

- o Monokryształy **3.2b**·H₂O·2DCE oraz **3.2b**·2MeCN

Monokryształy obu solwatów **3.2b**, odpowiednio dla RAS, otrzymałem w wyniku powolnej dyfuzji rozpuszczalnika z roztworów receptora, odpowiednio w 1,2-dichloroetanie (DCE) lub acetonitrylu. Sieci krystaliczne obu solwatów wykazują daleko idące podobieństwo, co związane jest z występowaniem identycznego motywu strukturalnego – dimeru **3.2b**. Z tego względu, postanowiłem opisać bardziej szczegółowo jedynie strukturę solwatu z wodą i DCE (Rysunek 3.16). Niemniej jednak, istnieją pomiędzy nimi pewne ciekawe różnice, które opiszę pod koniec akapitu.

Analiza monokryształu **3.2b**·H₂O·2DCE wskazuje, że wszystkie protony amidowe makropierścienia skierowane są do wnętrza luki, a lariatowy proton amidowy – na zewnątrz. W przeciwieństwie do analogu **3.2a** o mniejszym makropierścieniu,

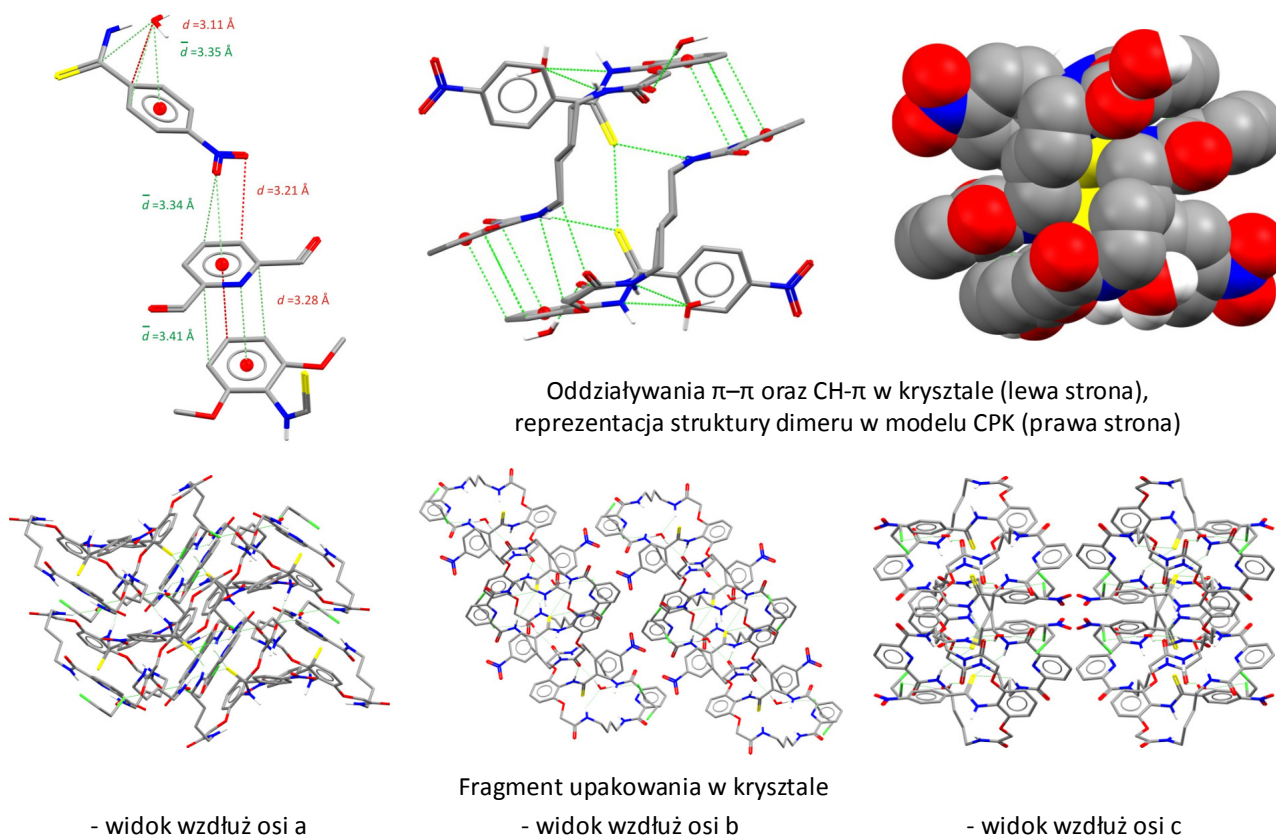
receptor **3.2b** nie tworzy wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego z udziałem atomu siarki, lecz proton grupy tioamidowej zaangażowany jest w silne międzycząsteczkowe wiązanie z karbonylowym atomem tlenu, ulokowanym w sąsiednim receptorze ($d_{N2...O8'} = 2.82 \text{ \AA}$, $\angle = 177^\circ$).

Rysunek 3.16^a

Głębsza analiza uwidacznia duży udział cząsteczek rozpuszczalników w stabilizacji sieci krystalicznej. Cząsteczka wody zaangażowana jest w trzy wiązania wodorowe, z których dwa „spinają” sąsiednie molekuly receptora ($d_{O8...O1W} = 2.87 \text{ \AA}$, $\angle = 158^\circ$, $d_{N3...O1W} = 2.93 \text{ \AA}$, $\angle = 140^\circ$), a trzecie wiąże cząsteczkę 1,2-dichloroetanu ($d_{Cl1...O1W} = 3.46 \text{ \AA}$, $\angle = 168^\circ$). Natomiast drugi atom chloru pełni rolę akceptora wiązania wodorowego z metylenowymi protonami łańcucha alkilowego ($d_{Cl1...O1W} = 3.52 \text{ \AA}$, $\angle = 140^\circ$). Druga cząsteczka DCE jest nieuporządkowana, jednak pozycje atomów chloru i węgla wskazują, że jest ona zaangażowana w wiązanie halogenowe z pierścieniem rezorcyny oraz w szereg słabych wiązań wodorowych z łańcuchem alkilowym oraz z pierwszą cząsteczką DCE. Cały układ stabilizowany jest również przez oddziaływania $\pi \cdots \pi$ oraz $CH \cdots \pi$ o charakterze lokalnym,^{40,151,152} odpowiednio pomiędzy grupą nitrową i pierścieniem pirydynowym oraz karbonylowym atomem tlenu podstawnika pirydynowego i protonami pierścienia pirydynowego (Rysunek 3.17). Dalsza analiza wskazuje na występowanie ciekawego, wysoce kierunkowego i niespotykanego krótkiego wiązania pomiędzy tiokarbonyłowymi atomami siarki ($d_{S...S'} = 3.210 \text{ \AA}$, $\angle_{C=S...S} = 153^\circ$, $\angle_{C=S...S=C} = 180^\circ$). Wiązanie to jest o 0.57 \AA krótsze niż suma promieni van der Waalsa atomów siarki (3.78 \AA),¹⁵³ co czyni je

^a Kody symetrii: i = $\frac{1}{2}-x, \frac{1}{2}-y, -z$; ii = $\frac{1}{2}-x, -\frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}-z$; iii = $x, 1-y, \frac{1}{2}+z$; iv = $\frac{1}{2}-x, \frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}-z$.

najkrótszym znanym oddziaływaniem pomiędzy organicznymi diwalencyjnymi atomami siarki.^a W literaturze opisane są oddziaływania pomiędzy atomami siarki, jednak dotyczą one diwalencyjnych atomów siarki.¹⁵⁴⁻¹⁵⁹ Przypadki oddziaływań z udziałem monowalencyjnych atomów siarki są natomiast głównie przedmiotem badań teoretycznych,^{98,160} dążących do odpowiedzi na pytanie dlaczego wiązania tego typu powstają.

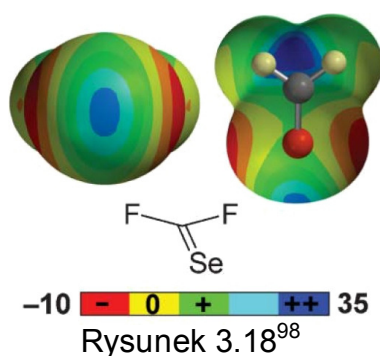


Rysunek 3.17

Jak wykazały pionierskie badania przeprowadzone przez Murray-Rusty'ego¹⁶¹⁻¹⁶³ oraz przez Brincka,^{164,165} niektóre z kowalencyjnie związanych atomów halogenu posiadają zarówno obszary o dodatnim (tzw. „dziury sigma”, ang. σ -hole),¹⁶⁶⁻¹⁶⁹ jak i ujemnym potencjale elektrostatycznym, ulokowanym odpowiednio na przedłużeniu tego wiązania oraz ekwatorialnie, „po jego bokach”.

^a Przeszukanie bazy CSD (v5.34 + poprawki Feb 2013) pod kątem oddziaływań typu C=S...S=C wykazało wprawdzie istnienie struktury (ABIZES), o nieznacznie krótszym wiązaniu (3.176 Å) ale dotyczy to oddziaływań pomiędzy skoordynowanymi do metalu grupami rodankowymi S=C=N⁻.

W ostatnim czasie „odkryto”, że kowalencyjnie związane atomy pierwiastków grupy V i VI wykazują również zdolność do tworzenia dziur σ , a w konsekwencji „wiązań pniktogenowych” (ang. „pnictogen bonds”)^{167,170} i „wiązań chalcogenkowych” (ang. „chalcogen bonds”),^{98,156,171,172} analogicznych do wiązań halogenowych. W danej grupie obserwuje się wzrost energii oddziaływania w miarę wzrostu masy atomu zaangażowanego w te wiązania, co wiąże się z narastającym wpływem oddziaływań polaryzacyjnych i dyspersyjnych. Niektórzy autorzy^{173,174} postulują (posiłkując się obliczeniami *ab initio*), że również wiązania wodorowe można traktować jako szczególny przypadek oddziaływań za pomocą dziur σ . Przykładową anizotropowość powierzchni potencjału elektrostatycznego dla modelowego związku $F_2C=Se$ zamieściłem na Rysunku 3.18, gdzie niebieski elipsoidalny obszar, znajdujący się na przedłużeniu wiązania C=Se, wskazuje na dziurę σ , a znajdujące się w położeniu ekwatorialnym czerwone powierzchnie, na obszary o ujemnym potencjale.¹⁶⁷



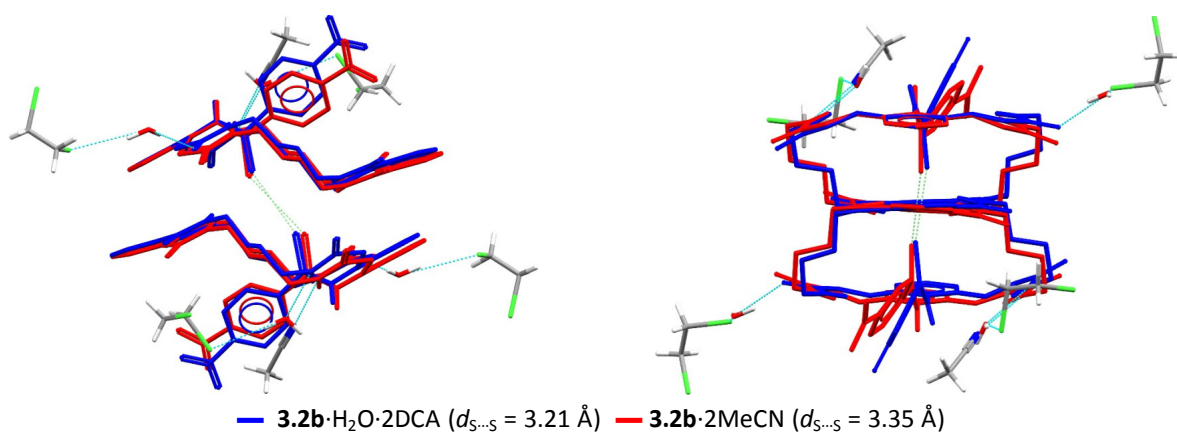
Obecność obszarów o dodatnim i ujemnym potencjale umożliwia oddziaływanie omawianych atomów, zarówno z nukleofilami oraz elektrofilami, jak i z odpowiednio ułożonymi cząsteczkami tego samego związku.¹⁷⁵⁻¹⁷⁷

Jak wskazują przeprowadzone przeze mnie obliczenia dla dimeru **3.2b** w fazie gazowej,^a oddziaływanie pomiędzy atomami siarki jest korzystne ($\Delta E_{int.} \sim -2$ kJ/mol), przy czym

^a W celu wyznaczenia energii tego oddziaływania konieczne jest użycie baz z dużą liczbą funkcji polaryzacyjnych i dyfuzyjnych, np. rozszerzonej bazy korelacyjno - konsystentnej Dunninga – aug-cc-PVTZ. Niestety, takie obliczenia dla bardziej złożonych struktur są niezwykle kosztowne obliczeniowo, z tego względu zamiast pełnej struktury dimeru **3.2b**, użyłem jego reprezentatywnego fragmentu. Odpowiednie koordynaty atomów wczytałem z pliku cif solwatu **3.2b** z wodą i DCE, przy czym położenia protonów optymalizowałem na poziomie DFT B3LYP cc-PVTZ, zaś energię oddziaływania obliczyłem stosując funkcjonal B3LYP i bazę aug-cc-PVTZ (nie wyznaczałem poprawki energii na BSSE).

można przypuszczać, że rzeczywista energia tego oddziaływania w fazie stałej jest większa (bardziej ujemna). Spowodowane jest to korzystną konformacją dimeru (head-to-tail), która umożliwia wystąpienie szeregu dodatkowych stabilizujących oddziaływań dyspersyjnych ($\pi\cdots\pi$ oraz $\text{CH}\cdots\pi$) oraz wiązań wodorowych ($d_{\text{N4}\cdots\text{S1}} = 3.45 \text{ \AA}$, $\angle = 142^\circ$). Wymienionych oddziaływań nie uwzględniałem w obliczeniach. Geometria wiązania $\text{C}=\text{S}\cdots\text{S}=\text{C}$ (ze sprzężonymi elektronowo naprzeciwległe ułożonymi podstawnikami lariatowymi) wskazuje, że dziury σ znajdują się po stronie elektronoakceptorowego podstawnika lariatowego, a obszar o ujemnym potencjale, po stronie elektronodonorowego podstawnika rezorcynowego. Dane te są zgodne z wynikami obliczeń teoretycznych, przeprowadzonych dla wielu kompleksów oddziaływujących za pomocą dziur σ .¹⁶⁸

Jak wspomniałem na wstępie, struktura solwatu **3.2b** z acetonitrylem wskazuje na istnienie analogicznego dimeru z wiązaniem chalcogenkowym, co sugeruje, że rozpuszczalnik nie determinuje powstania tego typu struktury. Rola rozpuszczalnika ogranicza się do modulacji siły oddziaływania $\text{S}\cdots\text{S}$, które w solwacie z acetonitrylem jest o 0.14 \AA dłuższe niż w solwacie z H_2O i DCE (Rysunek 3.19).

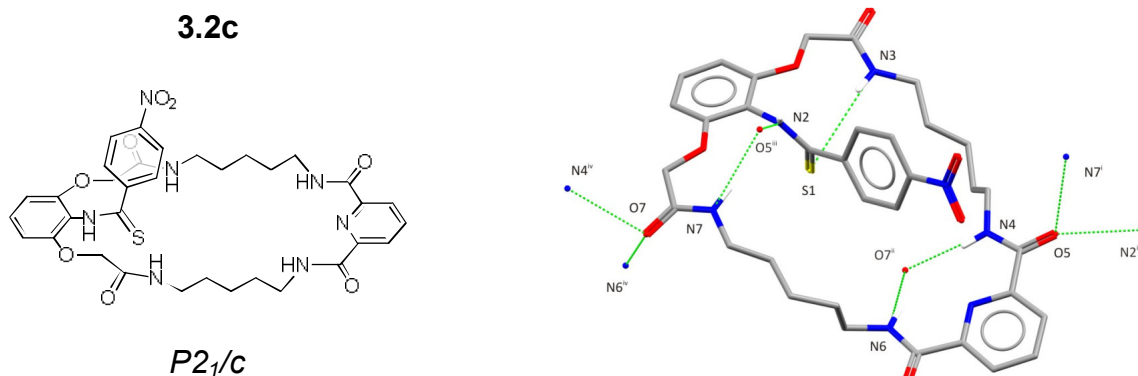


Rysunek 3.19

Cząsteczka acetonitrylu może tworzyć tylko jedno wiązanie wodorowe, co zmienia sposób ułożenia cząsteczek dimeru **3.2b** w sieci krystalicznej i w efekcie zmniejsza siłę oddziaływania pomiędzy nimi (długość wiązania wodorowego wydłuża się o 0.1 \AA w stosunku do solwatu z H_2O i DCE). Co jest przy tym interesujące, cząsteczka acetonitrylu wpasowuje się idealnie w miejsce cząsteczki wody, o czym świadczą identyczne parametry obu wiązań wodorowych ($d = 2.93 \text{ \AA}$, $\angle = 140^\circ$). Możliwość zastąpienia cząsteczki wody, bez znaczącej zmiany struktury gospodarza, została już opisana w literaturze.^{178,179}

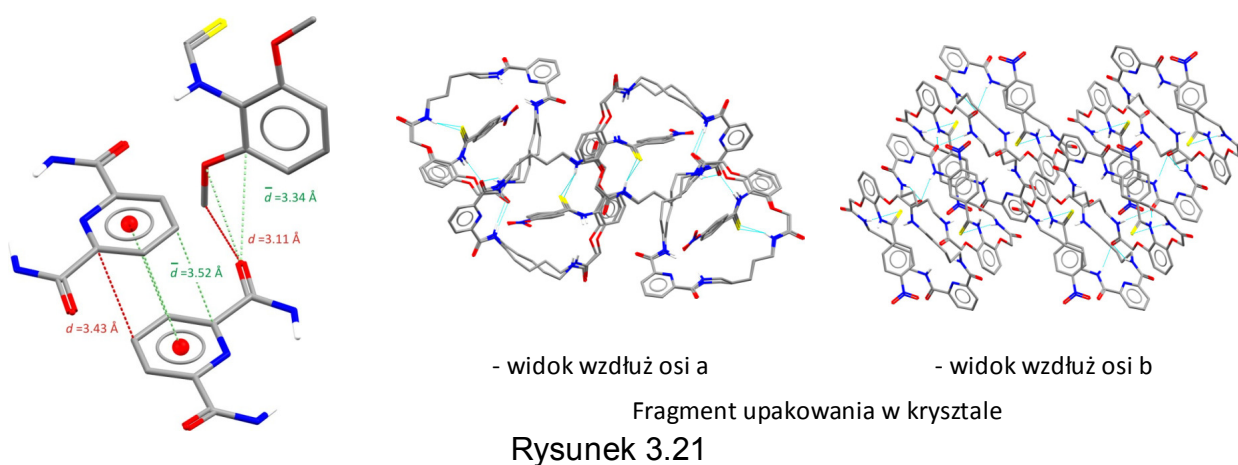
o Monokryształ **3.2c**

Monokryształ odpowiedni dla RAS otrzymałem techniką powolnej dyfuzji rozpuszczalnika z roztworu **3.2c** w 1,2-dichloroetanie (Rysunek 3.20).



Rysunek 3.20^a

Wyniki RAS wskazują, że receptor krystalizuje w grupie przestrzennej *P2₁/c*, bez rozpuszczalnika, przy czym tioamidowy atom siarki zaangażowany jest w bardzo słabe wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe ($d_{S1-N3} = 3.79 \text{ \AA}$, $\angle = 158^\circ$). Sieć krystaliczna stabilizowana jest przez międzycząsteczkowe wiązania wodorowe pomiędzy grupami amidowymi czterech sąsiadujących cząsteczek receptora ($d_{N4/N6-O7''} = 2.93\text{-}2.96 \text{ \AA}$, $\angle = 155\text{-}158^\circ$, $d_{N2/N7-O5'} = 2.85\text{-}3.03 \text{ \AA}$, $\angle = 150\text{-}154^\circ$), z czego dwa z nich są symetrycznie równocenne. Dodatkowa stabilizacja układu wynika z oddziaływań typu $\pi \cdots \pi$ pomiędzy naprzeciwległe ułożonymi pierścieniami pirydyny ($d_{\min} = 3.43 \text{ \AA}$) oraz ze szczególnie silnego wiązanie typu $CH \cdots \pi$ pomiędzy tlenem karbonylowym podstawnika pirydyniowego a grupą OCH_2 przy pierścieniu rezorcyny ($d_{\min} = 3.11 \text{ \AA}$) (Rysunek 3.21).

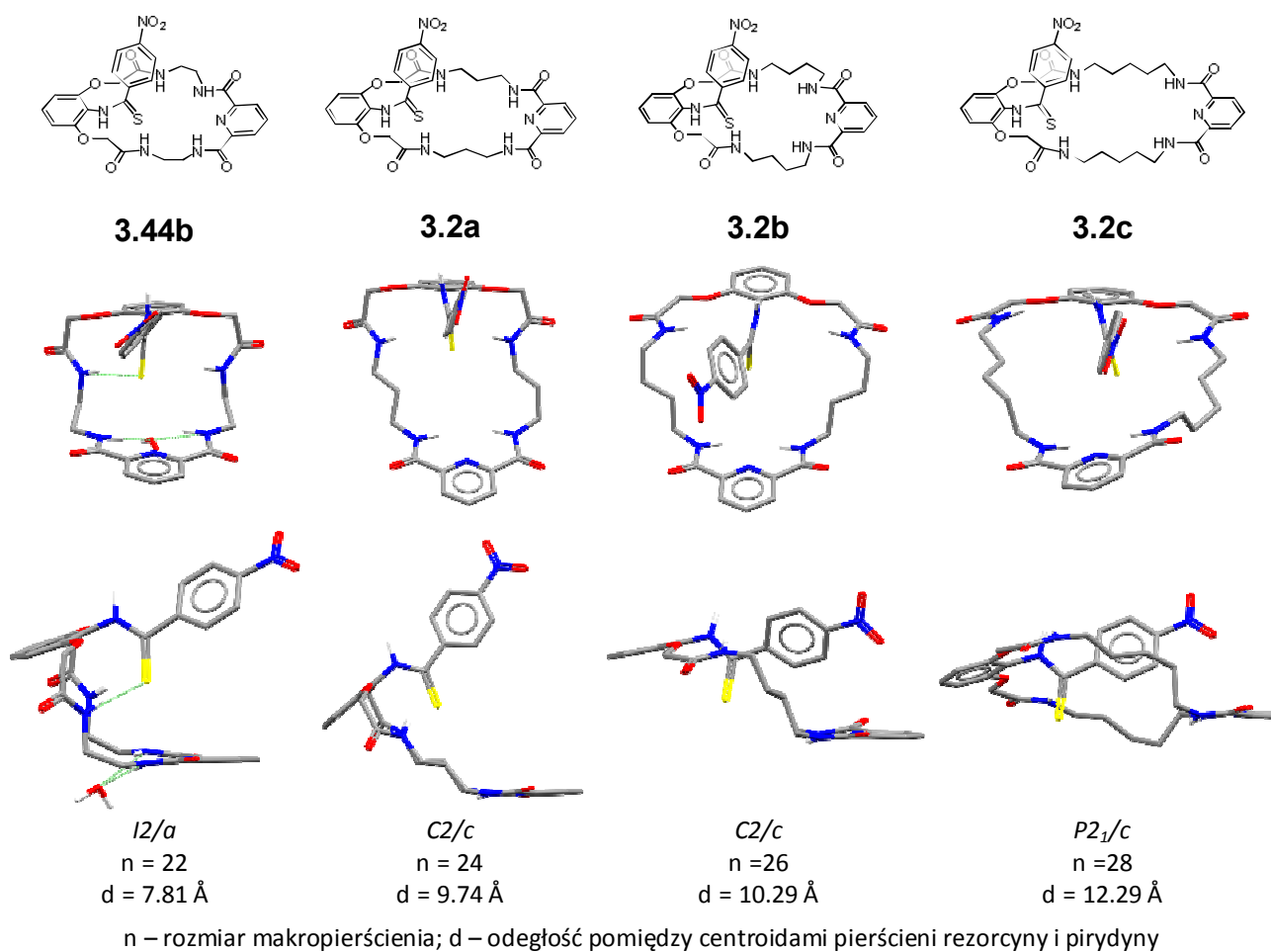


^a Kody symetrii: i = -x, -1/2+y, 1/2-z; ii = x, -1+y, z; iii = -x, 1/2+y, 1/2-z; iii = x, 1/2+y, 1/2-z.

Konsekwencją tych oddziaływań międzycząsteczkowych są nieznaczne zmiany położenia podstawników pirydyniowych oraz konformacji łańcuchów alkilowych w sąsiednich molekułach, co powoduje ich nierównocенność (w komórce elementarnej znajdują się dwie cząsteczki **3.2c**).

- Porównanie receptorów tioamidowych

Ze względu na to, że udało mi się otrzymać struktury dla wszystkich receptorów tioamidowych bazujących na 2-aminorezorcynie, postanowiłem podsumować ich cechy strukturalne a wynik przedstawiłem na Rysunku 3.22.



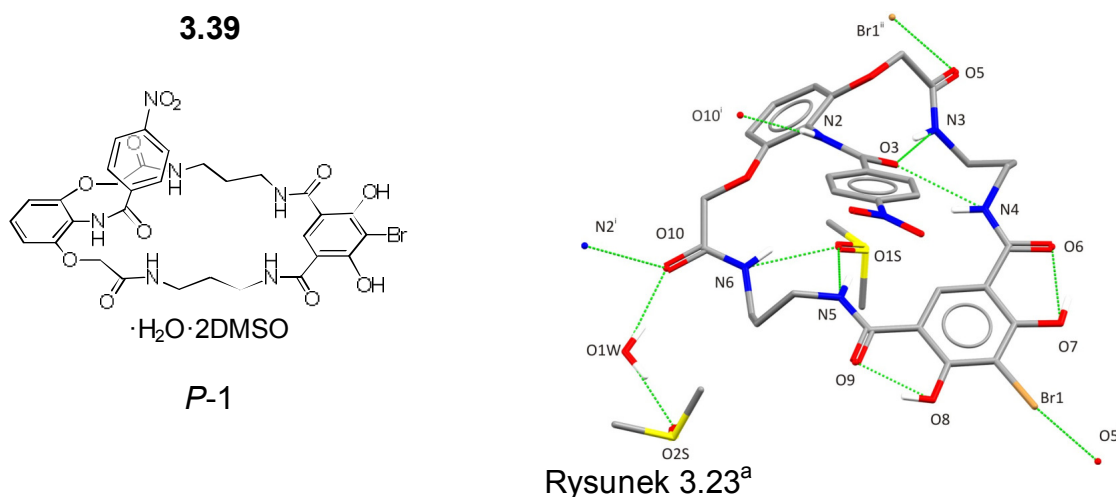
Rysunek 3.22

Analiza porównacza struktur wskazuje, że wszystkie protony amidowe w makropierścieniu (niezależnie od jego wielkości) skierowane są do wnętrza luki, a proton amidowy podstawnika lariatowego na zewnątrz. Co więcej, widok z boku na strukturę receptorów ukazuje, że wraz ze wzrostem wielkości makropierścienia następuje jego wypłaszczenie oraz „wchłanianie” podstawnika lariatowego do luki makrocyclicznej. Trend ten jest niezależny od tego czy dany receptor krystalizuje w postaci wolnej, czy jako solwat.

Podejmowane przez mnie próby krystalizacji receptorów **3.2a** oraz **3.2c**, w różnych układach rozpuszczalnikowych, nie prowadziły do otrzymania oczekiwanych struktur solwatów. Sugeruje to, że receptory o nieparzystej liczbie atomów węgla w łącznikach alkilowych, „wolą” krystalizować bez cząsteczek rozpuszczalników. Obserwacja ta, jak zauważyli Thalladi i współpracownicy,¹⁸⁰ może mieć analogiczny charakter jak stwierdzone przez tych autorów perturbacje we właściwościach fizycznych homologicznych α,ω -diamin – wzrost temperatury topnienia był różny dla diamin o parzystej i nieparzystej liczbie atomów węgla.

- Monokryształ **3.39**·H₂O·2DMSO

Monokryształ odpowiedni dla RAS, otrzymałem w wyniku szybkiej dyfuzji wody do roztworu receptora w mieszaninie DMSO – woda (Rysunek 3.23).



Wyniki RAS wskazują, że receptor krystalizuje w grupie punktowej *P-1*, przy czym w luce makropierścienia, dosyć nietypowo, związana jest bardzo duża cząsteczka DMSO^b ($d_{N6\cdots O1S} = 2.81 \text{ \AA}$, $\angle = 147^\circ$ oraz $d_{N5\cdots O1S} = 2.80 \text{ \AA}$, $\angle = 150^\circ$). Wiązanie rozpuszczalnika przebiega niesymetrycznie, tylko po jednej stronie makropierścienia, natomiast protony grup amidowych, ulokowane po jego przeciwnej stronie, są zaangażowane w wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe z karbonylowym atomem tlenu podstawnika lariatowego ($d_{N3\cdots O3} = 2.83 \text{ \AA}$, $\angle = 158^\circ$ oraz $d_{N4\cdots O3} = 2.91 \text{ \AA}$, $\angle = 141^\circ$). Z kolei, proton amidowy grupy lariatowej bierze udział w międzycząsteczkowym wiązaniu wodorowym

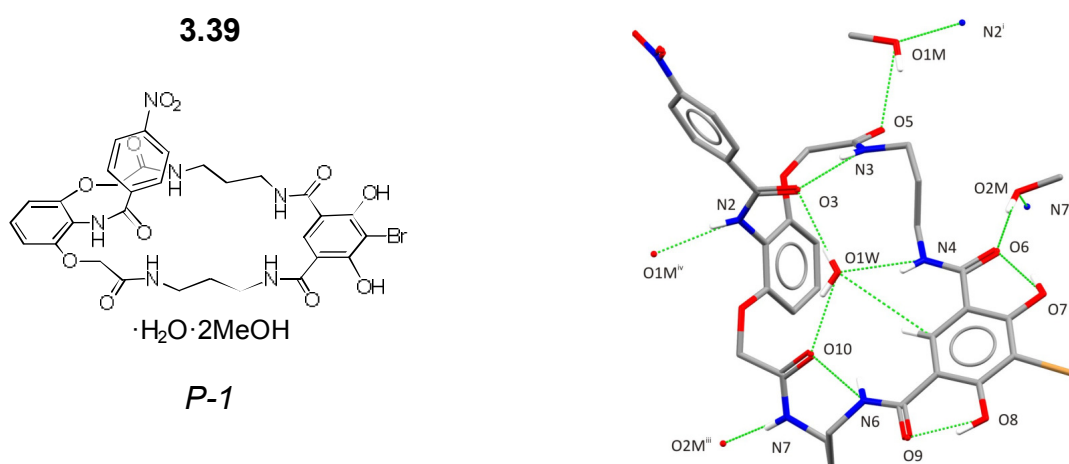
^a Kody symetrii: i =1-x, 1-y, -z; ii=-1+x, 1+y, z; iii=1+x, -1+y, z.

^b Objętość cząsteczki DMSO wynosi aż 77.8 \AA^3 , a np. objętość wody jedynie 19.3 \AA^3 .

z karbonylowym atomem tlenu grupy amidowej przy rezorcynie ($d_{N2 \cdots O10'} = 2.91 \text{ \AA}$, $\angle = 158^\circ$). Karbonylowy atom tlenu podstawnika lariatowego uczestniczy również w wiązaniu cząsteczki wody ($d_{O10 \cdots O1W} = 2.94 \text{ \AA}$, $\angle = 168^\circ$). Oprócz tego, cząsteczka wody tworzy silne wi a i współpracowników,¹⁸¹ zdolność DMSO do rozpuszczania szerokiej klasy związków, zarówno polarnych jak i niepolarnych, wynika po części z obecności dziury σ na atomie siarki oraz rozszerzonego potencjału dodatniego na grupach metylowych.

- o Monokryształ **3.39**·H₂O·2MeOH

Monokryształ odpowiedni dla RAS otrzymałem w wyniku szybkiej dyfuzji wody do roztworu receptora w metanolu (Rysunek 3.25).

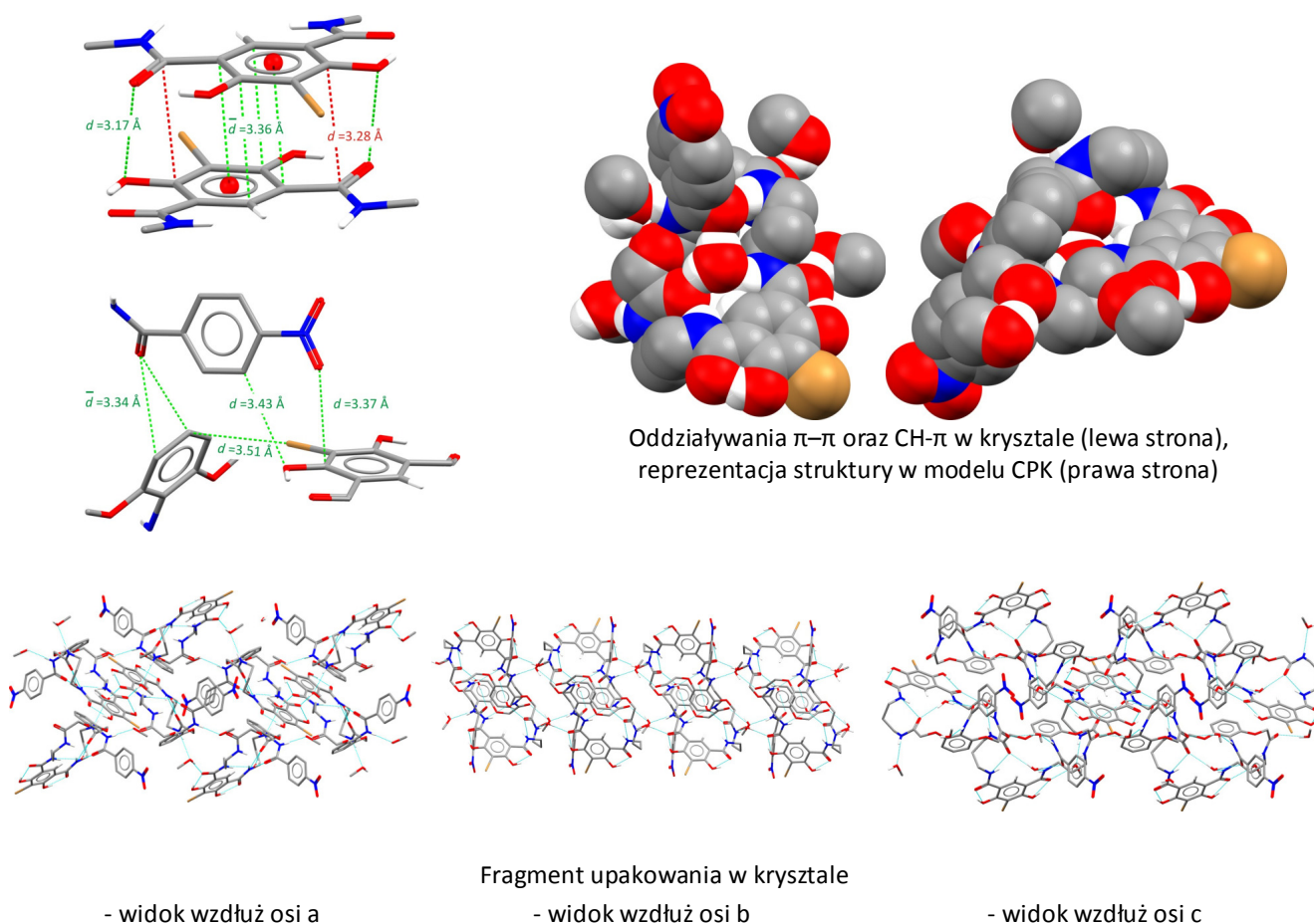


Wyniki RAS wskazują, że podobnie jak w przypadku solwatu z wodą i DMSO, receptor **3.39** krystalizuje w grupie punktowej *P-1*, z identyczną liczbą cząsteczek rozpuszczalnika. Jednakże zamiana DMSO na metanol spowodowała daleko idące zmiany w konformacji receptora, w porównaniu z omawianymi dotąd solwatami. Tym razem w luce znajduje się cząsteczka wody, co prawdopodobnie wymusza obrót jednej z grup amidowych przy rezorcynie. W konsekwencji, cząsteczka wody związana jest za pomocą czterech wiązań wodorowych, odpowiednio z karbonylowym atomem tlenu obróconej grupy amidowej ($d_{O10 \cdots O1W} = 2.74 \text{ \AA}$, $\angle = 158^\circ$), karbonylowym atomem tlenu podstawnika lariatowego ($d_{O3 \cdots O1W} = 2.92 \text{ \AA}$, $\angle = 173^\circ$) oraz protonami – amidowym ($d_{N4 \cdots O1W} = 2.82 \text{ \AA}$, $\angle = 154^\circ$) i aromatycznym ($d_{CH \cdots O1W} = 3.58 \text{ \AA}$, $\angle = 148^\circ$) podstawnika 3-bromo-2,4-dihydroksy-1,5-dikarbamoilofenyloвого. Co więcej, niekorzystna konformacja grupy amidowej

^a Kody symetrii: i = $-\frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}-y, \frac{1}{2}+z$; ii = $-\frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}-y, -\frac{1}{2}+z$; iii = $x, -1+y, z$; iii = $1-x, 1-y, 2-z$.

stabilizowana jest dodatkowo przez dwa wiązania wodorowe, jedno wewnątrzcząsteczkowe ($d_{O_{10}\cdots N_6} = 2.82 \text{ \AA}$, $\angle = 142^\circ$), a drugie z udziałem cząsteczki metanolu ($d_{N_7\cdots O_{2M}} = 2.91 \text{ \AA}$, $\angle = 166^\circ$).

Siła i kierunkowość wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych grup hydroksylowych jest analogiczna, jak w strukturze solwatu z wodą i DMSO. Jednakże, siła innego wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego z udziałem podstawnika lariatowego, uległa znacznemu osłabieniu ($d_{O_3\cdots N_3} = 3.19 \text{ \AA}$, $\angle = 166^\circ$). Struktura kryształu stabilizowana jest też przez międzycząsteczkowe wiązania wodorowe z udziałem cząsteczek metanolu ($d_{N_2\cdots O_{1M}} = 2.82 \text{ \AA}$, $\angle = 165^\circ$ oraz $d_{O_5\cdots O_{1M}} = 2.81 \text{ \AA}$, $\angle = 154^\circ$), jak również oddziaływania typu $\pi\cdots\pi$ pomiędzy naprzeciwlegle ułożonymi pierścieniami 3-bromo-2,4-dihydroksy-1,5-dikarbamoilo-benzenowymi ($d_{\min} = 3.36 \text{ \AA}$) oraz podstawnikiem lariatowym i rezorcynowym (Rysunek 3.26).



Rysunek 3.26

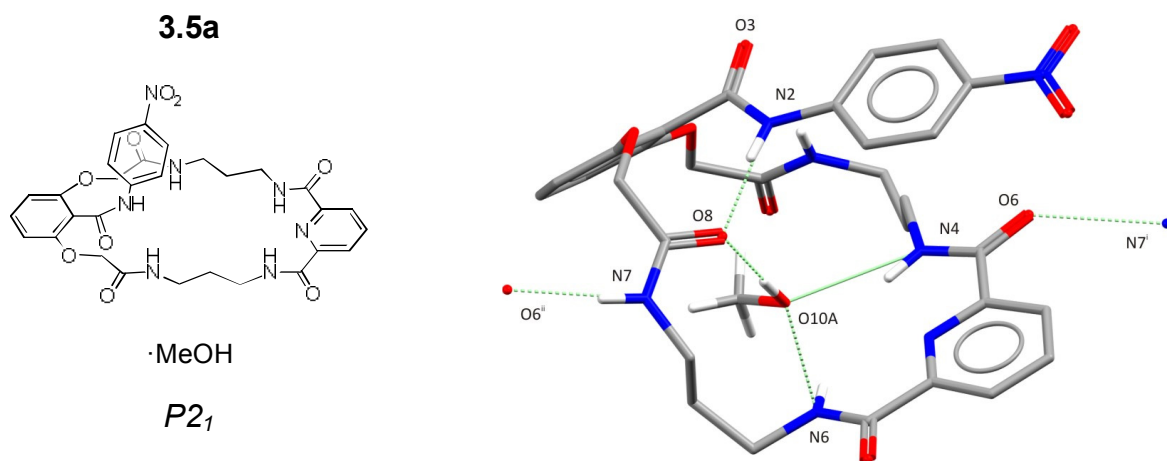
Wkład w stabilizację wnoszą również względnie słabe oddziaływania halogenowe, pomiędzy atomem bromu a atomem węgla pierścienia rezorcyny ($d_{Br\cdots C} = 3.51 \text{ \AA}$, $\angle = 162^\circ$).

3.3.2 Struktury RAS receptorów na bazie kwasu γ -rezorcynowego

- o Monokryształ **3.5a**·MeOH

Otrzymany w reakcji makrocyklizacji czysty związek **3.5a** wydzieliłem za pomocą chromatografii kolumnowej, stosując jako eluent mieszaninę metanolu z chlorkiem metylenu. W trakcie chromatografii zauważyłem, że pozostawienie frakcji zawierającej produkt do swobodnego odparowania chlorku metylenu, skutkuje wytrąceniem się przezroczystych kryształów, które odsączyłem i osuszyłem w temperaturze 60 °C, pod próżnią 3-5 mm Hg. Analiza spaleniowa oraz badania NMR dowiodły, że w skład kryształu wchodzi związek **3.5a** i metanol w stosunku 1:1. Dalsze suszenie kryształów (24 h) pod próżnią nie zmieniało ich składu, co wskazuje że cząsteczka metanolu znajduje się w luce makrocyklicznej, utrzymywana siecią silnych wiązań wodorowych.

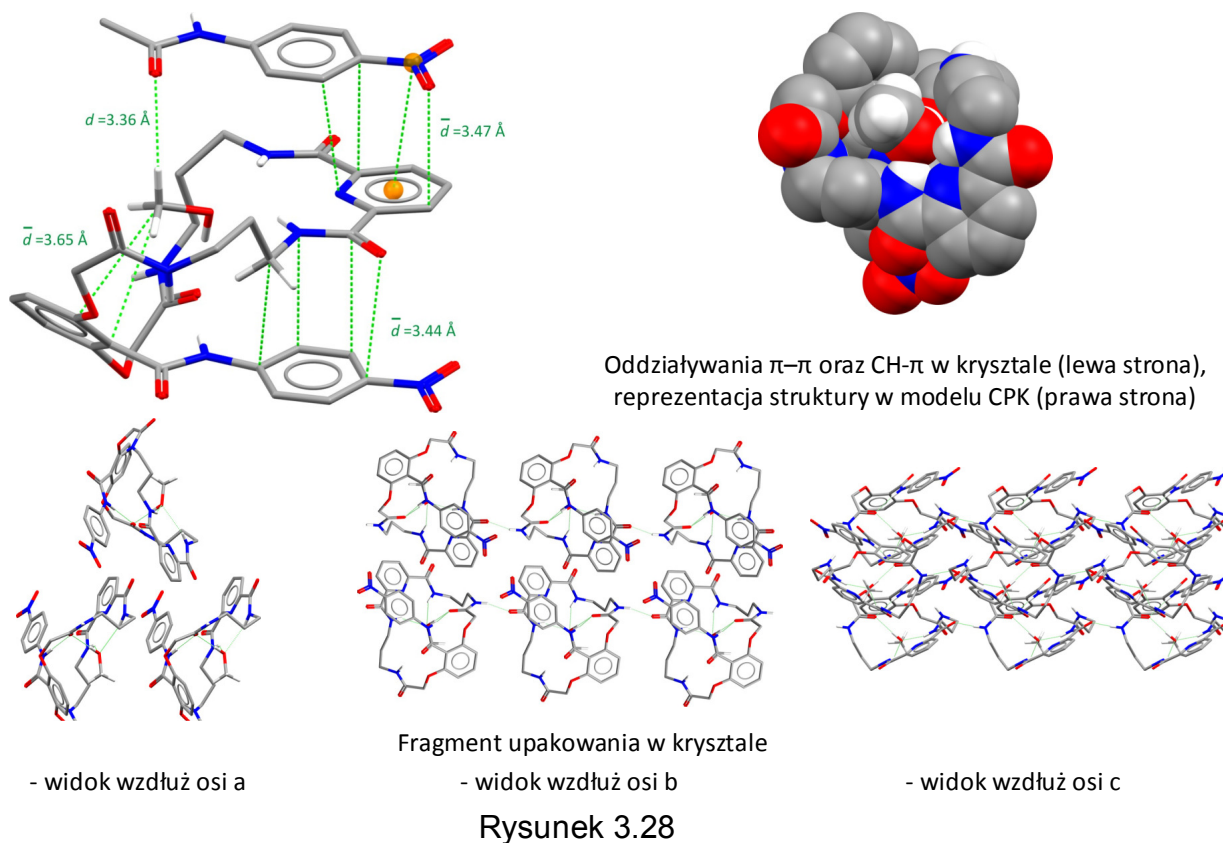
Monokryształ odpowiedni dla RAS otrzymałem w wyniku szybkiej dyfuzji wody do roztworu połączenia inkluzyjnego **3.5a** z metanolem, w mieszaninie DMSO – woda (Rysunek 3.27).



Analiza RAS wskazuje, że receptor krystalizuje jako solwat z metanolem w chiralnej grupie przestrzennej $P2_1$, co oznacza, że achiralny w roztworze związek **3.5a** wykazuje w ciele stałym chiralność planarną. Jest to kolejny, trzeci przykład otrzymania takiej unikalnej struktury w naszym Zespole.^{3,4,182} Przypuszczam, że za złamanie symetrii w kryształach odpowiada, podobnie jak w przypadku struktur opisanych przez Kalisiaka^{3,183} i Sobczuka,⁴ zróżnicowanie długości wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego, pomiędzy podstawnikiem lariatowym, a makropierścieniem.

^a Kody symetrii: i = -1+x, y, z; ii = 1+x, y, z.

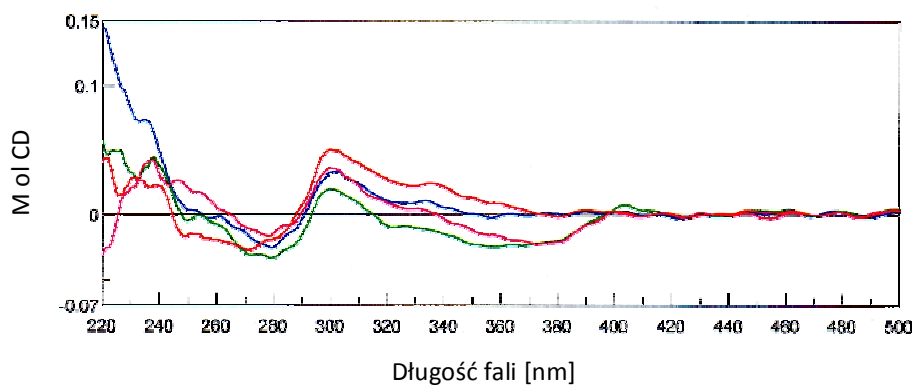
W opisywanej strukturze, takie wiązanie występuje pomiędzy protonem amidowym podstawnika lariatowego a karbonylowym atomem tlenu „odwróconej” grupy amidowej w makropierścieniu ($d_{O8 \cdots N2} = 2.80 \text{ \AA}$, $\angle = 173^\circ$), przy czym, zarówno karbonylowy atom tlenu jak i proton amidowy podstawnika lariatowego skierowane są do wnętrza makropierścienia. Taka „egzotyczna”^a konformacja wydaje się być stabilizowana przez cząsteczkę metanolu, która idealnie wpasowuje się w lukę makrocykliczną, tworząc łącznie trzy wiązania wodorowe z cząsteczką receptora ($d_{O10A \cdots N2} = 2.81 \text{ \AA}$, $\angle = 178^\circ$ oraz $d_{O10A \cdots N4/N6} = 2.91, 3.06 \text{ \AA}$, $\angle = 149, 150^\circ$) oraz wiązanie typu $CH \cdots \pi$ z pierścieniem aromatycznym rezorcyny (3.63 \AA). Sieć krystaliczna stabilizowana jest przez międzycząsteczkowe wiązania wodorowe pomiędzy grupami amidowymi przy pirydynie oraz rezorcynie (2.78 \AA , $\angle = 164^\circ$), jak również przez szereg silnych oddziaływań typu $CH \cdots \pi$ oraz $\pi \cdots \pi$ (Rysunek 3.28).



^a Spośród wszystkich omawianych przeze mnie struktur, jedynie w tym przypadku zaobserwowałem taką konformację podstawnika lariatowego – z protonem grupy amidowej skierowanym do wnętrza luki.

Warto również zaznaczyć, że solwat **3.5a** z metanolem stanowi jeden z niewielu opisanych w literaturze przykładów wiązania cząsteczki alkoholu przez syntetyczny układ.^{42,184} Co więcej, jest to pierwszy przykład enkapsulowania cząsteczki prostego alkoholu jedynie za pomocą wiązań wodorowych oraz oddziaływań typu $\text{CH}\cdots\pi$. W literaturze jest opisany przypadek wiązania metanolu we wnęce pewnego kryptandu na bazie trenu.⁴² Jednak, wbrew temu co napisali autorzy, obecny w komórce elementarnej kwas trifluorooctowy (TFA), najprawdopodobniej protonuje wysoce zasadowy atom azotu jednostki trenowej, co powoduje, że związanie metanolu ma charakter elektrostatyczny.

Niestety, z powodu braku ciężkiego atomu w strukturze kryształu oraz użycia jako źródła promieniowania X atomów molibdenu, parametr Flacka¹⁸⁵ we wszystkich badanych kryształach jest niejednoznaczny, co uniemożliwia wyznaczenie ich konfiguracji absolutnej. Postanowiłem więc wykonać badania z wykorzystaniem techniki dichroizmu kołowego (CD), które wskazałyby czy kryształy solwatu **3.5a** z metanolem są chiralne również na poziomie makroskopowym (niezerowy efekt Cottona). Wyniki pomiarów CD dla zmielonych porcji kryształów,^a uzyskanych z dwóch niezależnych krystalizacji, przedstawiłem na Rysunku 3.29.



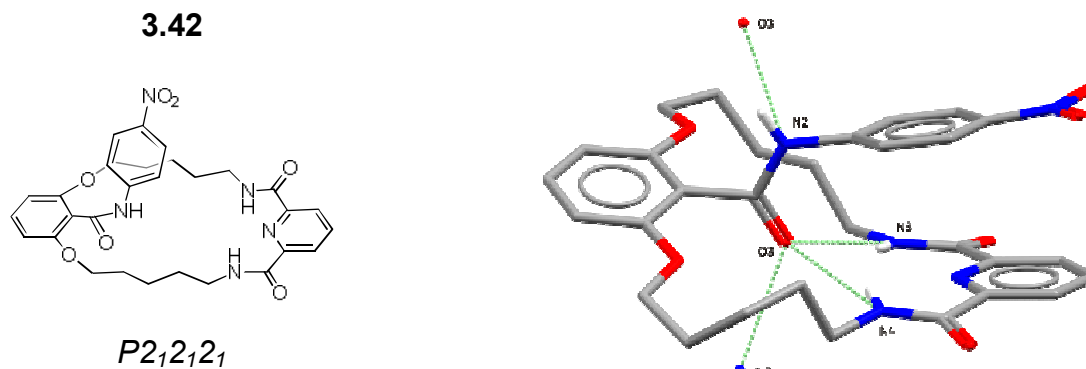
Rysunek 3.29

Wyniki, przedstawione na Rysunku 3.29 wskazują, że uzyskane krzywe mają ten sam znak efektu Cottona i zbliżony kształt. Niestety liczba przeprowadzonych pomiarów CD dla niezależnych krystalizacji jest zbyt mała aby można było jednoznacznie stwierdzić, czy solwat **3.5a** z metanolem krystalizuje w postaci jednego enancjomeru, czy jedynie z niewielką przewagą jednego z nich.

^a Pomiary wykonano w Zespole XIII IChO PAN, za pomocą spektropolarymetru JASCO J-815, w KBr w temperaturze pokojowej.

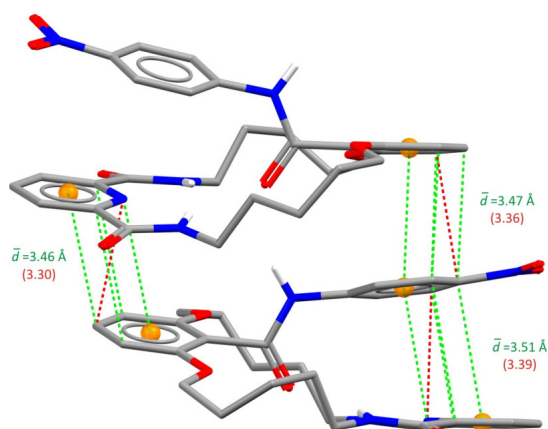
o Monokryształ **3.42**

W toku pracy udało mi się również otrzymać inny przykład formalnie achiralnego receptora wykazującego chiralność planarną w ciele stałym. Monokryształ odpowiedni dla RAS otrzymałem w wyniku szybkiej dyfuzji wody do roztworu receptora **3.42** w DMSO (Rysunek 3.30).



Rysunek 3.30^a

Wyniki RAS wskazują, że receptor krystalizuje w chiralnej grupie przestrzennej *P2₁2₁2₁* bez cząsteczek rozpuszczalnika. W tym przypadku za złamanie symetrii odpowiada prawdopodobnie niesymetryczne ułożenie pierścieni aromatycznych, a nie zróżnicowanie długości wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych, które w omawianej strukturze **3.42** są niemal identyczne ($d_{N3...O3} = 3.15 \text{ \AA}$, $\angle = 151^\circ$ oraz $d_{N5...O3} = 3.17 \text{ \AA}$, $\angle = 145^\circ$) (Rysunek 3.31).

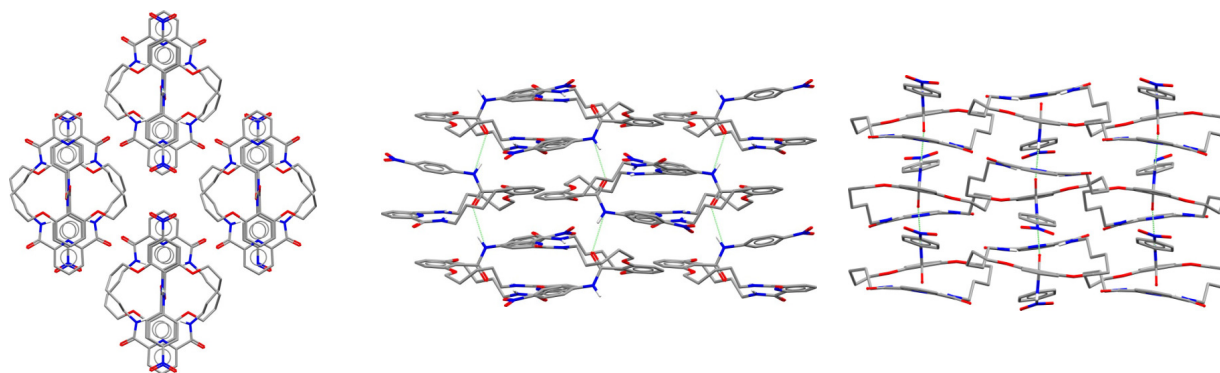


Oddziaływania π - π oraz CH- π w kryształ

Rysunek 3.31

^a Kody symetrii: $i = -\frac{1}{2}+x$, $\frac{1}{2}-y$, $1-z$.

Podstawniki są ułożone jeden nad drugim, tworząc polimer naprzemianlegle ułożonych pierścieni pirydyny, *p*-nitrofenylu oraz rezorcyny, przy czym odległości pomiędzy podstawnikami aromatycznymi są bardzo małe, co świadczy o silnych oddziaływaniach typu CH $\cdots\pi$ oraz $\pi\cdots\pi$. (Rysunek 3.31 oraz 3.32).



- widok wzdłuż osi a

Fragment upakowania w kryształach

- widok wzdłuż osi b

- widok wzdłuż osi c

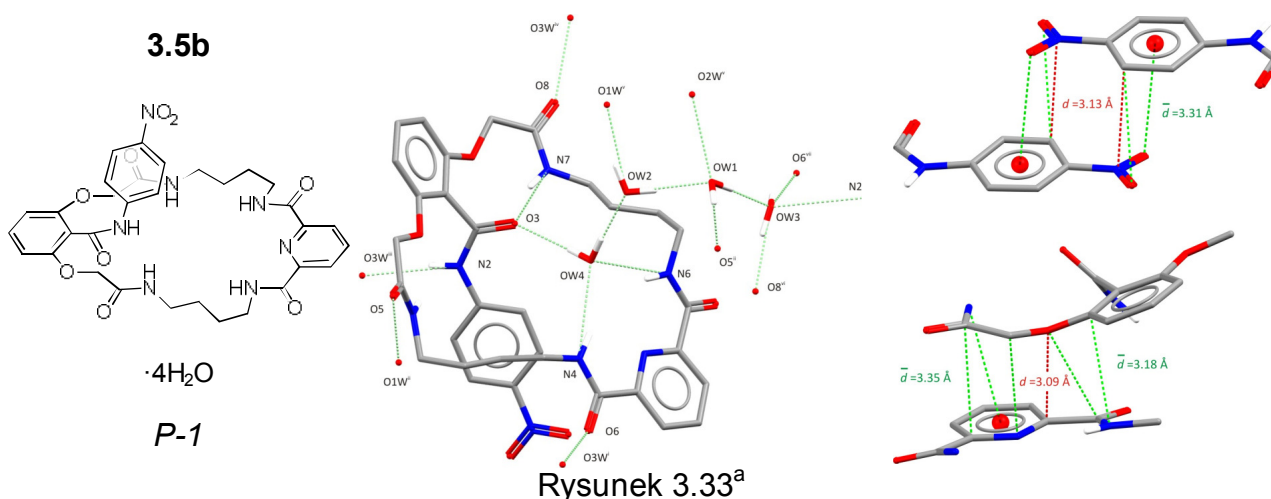
Rysunek 3.32

Co jest również warte podkreślenia, przeprowadzone przeze mnie krystalizacje w różnych warunkach, zarówno wolnego liganda jak i jego kompleksów z anionami, za każdym razem prowadziły do identycznych monokryształów **3.42**, nie zawierających cząsteczek rozpuszczalników lub soli. Taką samą obserwację zanotowałem podczas krystalizacji receptora **3.5a**. Powyższe fakty, wskazują, że prawdopodobnie powstawanie chiralnych kryształów tych dwóch receptorów, może być ich immanentą właściwością, spowodowaną względami energetycznymi.

Niestety, także w tym przypadku, z powodu braku ciężkiego atomu w strukturze kryształu oraz użycia jako źródła promieniowania X atomów molibdenu, parametr Flacka¹⁸⁵ we wszystkich badanych kryształach jest niejednoznaczny (-0.9-0.1, przy błędach rzędu 0.7-1.8), co uniemożliwia wyznaczenie ich konfiguracji absolutnej. Dla monokryształów **3.42** również przeprowadziłem pomiary CD, które jednak wykazały marginalny efekt Cottona (na poziomie szumów), co może sugerować, że w wyniku krystalizacji powstaje prawie równomolowa liczba enancjomerów.

- Monokryształy **3.5b**·4H₂O oraz **3.5b**·H₂O·DMSO

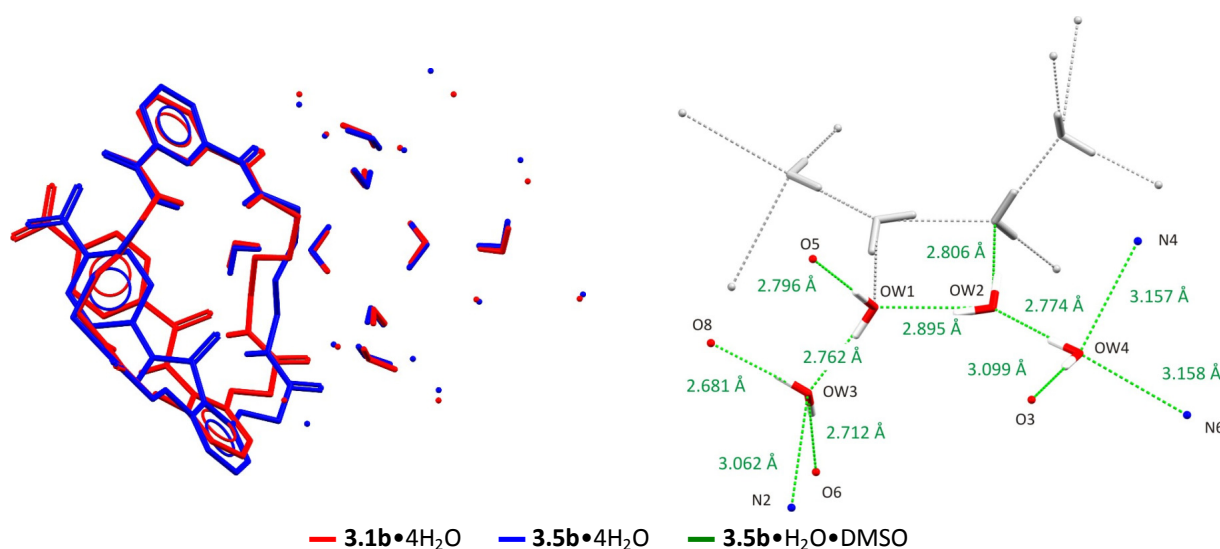
Monokryształy obu solwatów związku **3.5b**, odpowiednie dla RAS, otrzymałem w wyniku szybkiej dyfuzji wody do roztworów receptora w mieszaninie DMSO – woda. Warto przy tym wspomnieć, że monokryształ tetrahydratu **3.5b**, podobnie jak w przypadku receptora **3.1b**, udało mi się uzyskać jedynie gdy w roztworze krystalizacyjnym obecna była sól diwodorofosforan TBA (Rysunek 3.33).



Wyniki RAS wskazują, że receptor **3.5b** krystalizuje w grupie przestrzennej *P*-1 z czterema cząsteczkami wody w komórce elementarnej, tworząc z cząsteczkami wody z drugiej komórki strukturę oktameru wody. Oba oktamery w monokryształach – omówionego przeze mnie wcześniej **3.1b** oraz analizowanego obecnie **3.5b** są bardzo podobne, w szczególności podobieństwo to wykazują długości wiązań wodorowych pomiędzy cząsteczkami wody,^b co przedstawiłem na Rysunku 3.34.

^a Kody symetrii: i = x, y+1, z; ii = 1-x, 2-y, 2-z; iii = 1+x, 1+y, z; iv = 1+x, y, z; v = 1-x, 1-y, 2-z; vi = -1+x, y, z; vii = x, -1+y, z; viii = -1+x, -1+y, z.

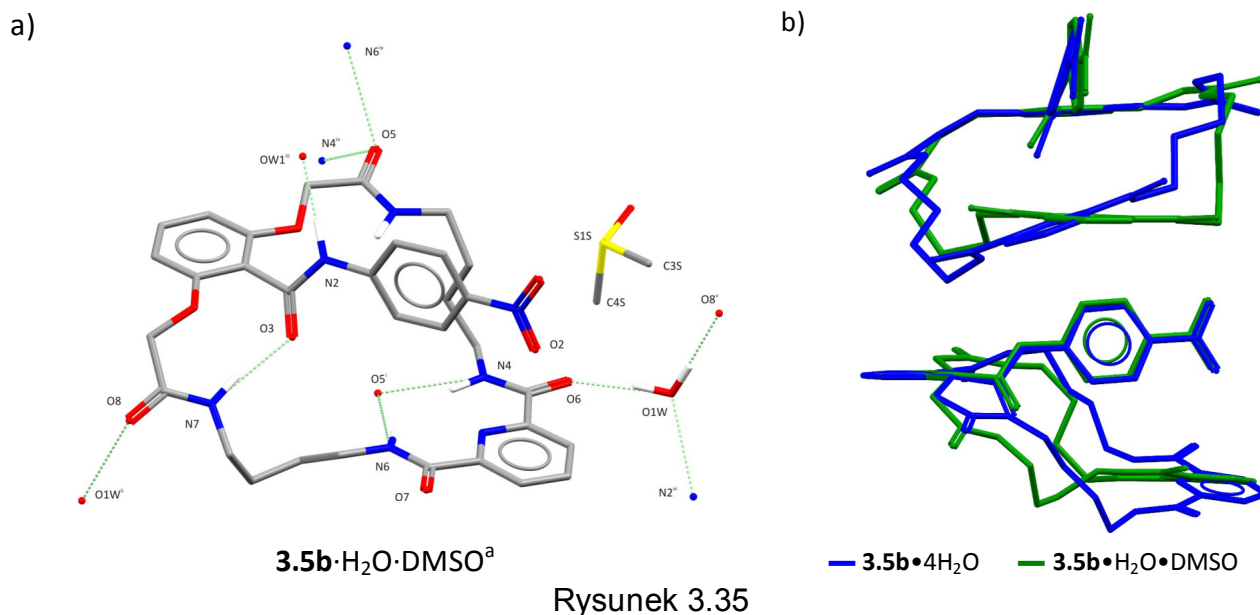
^b Parametr RMS dla nałożonych na siebie struktur oktamerów wody wynosi 0.143.



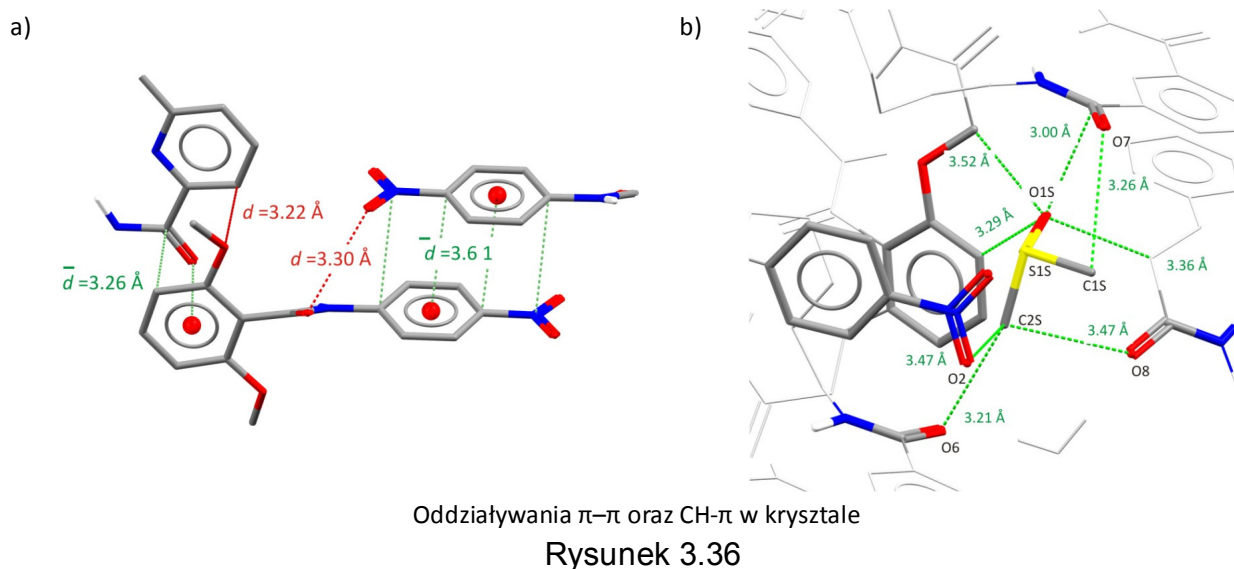
Rysunek 3.34

Zastanawiające jest, że próby krystalizacji tetrahydratu **3.5b**, w innych warunkach (brak soli lub użycie soli z innym anionem) powodowały otrzymanie wyłącznie monokryształów solwatu **3.5b** z wodą i DMSO. Co więcej, wyniki badań kompleksowania, które przedstawię w następnym podrozdziale wskazują, że spośród badanych anionów najmocniej wiązany jest diwodorofosforan. Obserwacje te sugerują, że anion diwodorofosforanowy jest w szczególny sposób zaangażowany w proces krystalizacji tetrahydratów **3.1b** oraz **3.5b**. Z powyższych względów w niedalekiej przyszłości planuję powrócić do badań tego ewenementu.

Wyniki RAS dla wspomnianej struktury solwatu **3.5b** z wodą i DMSO wskazują, że receptor krystalizuje w grupie przestrzennej $P2_1/c$. Ku mojemu zaskoczeniu, stwierdziłem, że zamiast cząsteczki jednego z rozpuszczalników, znajduje się druga cząsteczka receptora ($d_{N6\cdots O5'} = 3.09 \text{ \AA}$, $\angle = 160^\circ$ oraz $d_{N4\cdots O5'} = 2.93$, $\angle = 151^\circ$) (Rysunek 3.35a). Natomiast cząsteczka wody stabilizuje sieć krystaliczną poprzez wytworzenie trzech bardzo silnych międzycząsteczkowych wiązań wodorowych, odpowiednio z protonem amidowym podstawnika lariatowego ($d_{O1W\cdots N2} = 2.82 \text{ \AA}$, $\angle = 179^\circ$) oraz karbonylowym atom tlenu przy pirydynie ($d_{O1W\cdots O6} = 2.78 \text{ \AA}$, $\angle = 170^\circ$) i kwasie γ -rezorcynowym ($d_{O1W\cdots O8} = 2.81 \text{ \AA}$, $\angle = 174^\circ$). Nałożenie struktur receptora otrzymanych dla obu solwatów wskazuje, że cząsteczka receptora w obu przypadkach przyjmuje podobną konformację, pomimo dużych różnic w topologii ich sieci krystalicznych (Rysunek 3.35b).



Wyniki RAS solwatu $3.5b \cdot H_2O \cdot DMSO$ wskazują, że oddziaływania typu $\pi \cdots \pi$ również mają duży wkład w stabilizację układu (Rysunek 3.36a). Ponadto, cząsteczka DMSO nie uczestniczy w żadnym wiązaniu wodorowym, co jest bardzo zastanawiające, zważywszy że jest ona silnym akceptorem wiązania wodorowego. Mimo to, analiza oddziaływań międzycząsteczkowych z jej udziałem wskazuje, na jej wydatny udział w stabilizacji trójwymiarowej struktury sieci krystalicznej (Rysunek 3.36b).

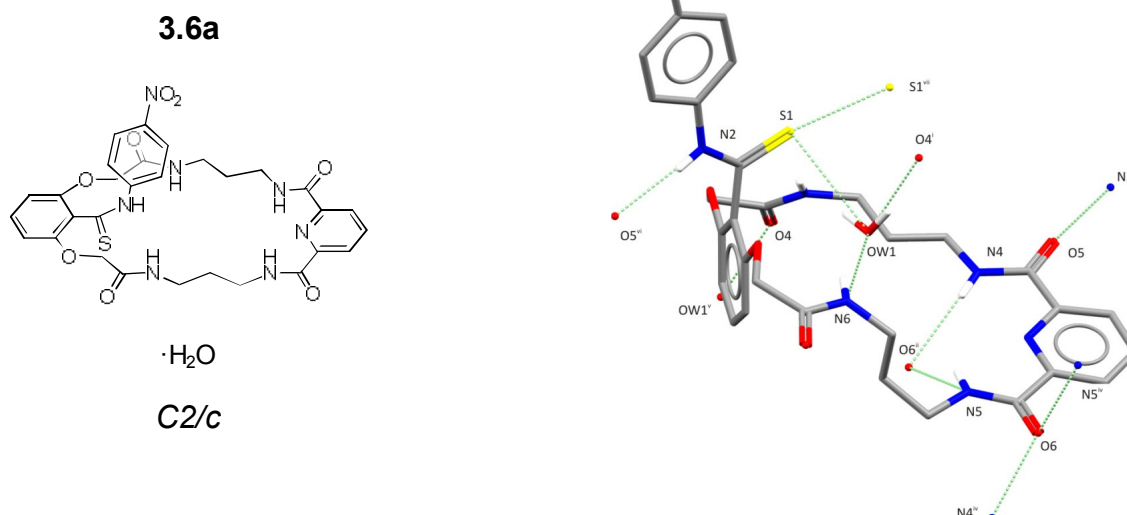


^a Kody symetrii: i = 1-x, -1/2+y, 1/2-z; ii = 1+x, -1+y, z, iii = 1+x, y, z; iv = 1-x, 1/2+y, 1/2-z; v = -1+x, 1+y, z.

Obie grupy metylowe DMSO zaangażowane są w cztery silne wiązania typu $\text{CH}\cdots\pi$ z udziałem trzech karbonylowych atomów tlenu grup amidowych oraz atomu tlenu grupy nitrowej. Co więcej, atom tlenu w DMSO uczestniczy w kolejnych czterech tego typu wiązaniach, w efekcie czego cząsteczka DMSO „spina” w sieci krystalicznej trzy cząsteczki **3.5b**. Wszystkie atomy tlenu zaangażowane w te oddziaływania posiadają ujemny, natomiast grupy metylowe DMSO oraz fragmenty receptora wiązane przez grupę $\text{S}=\text{O}$ – dodatni potencjał elektrostatyczny. Opisane wyżej fakty stanowią kolejny dowód na potwierdzenie słuszności postulowanego przez Politzera,¹⁸¹ modelu teoretycznego tłumaczącego nadzwyczajne zdolności solubilizujące DMSO.

Monokryształ **3.6a**·H₂O

Monokryształ odpowiedni dla RAS otrzymałem w wyniku szybkiej dyfuzji wody do roztworu receptora **3.6a** w mieszaninie DMSO – woda (Rysunek 3.37).



Rysunek 3.37^a

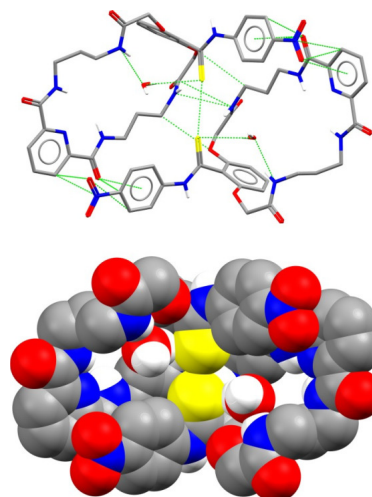
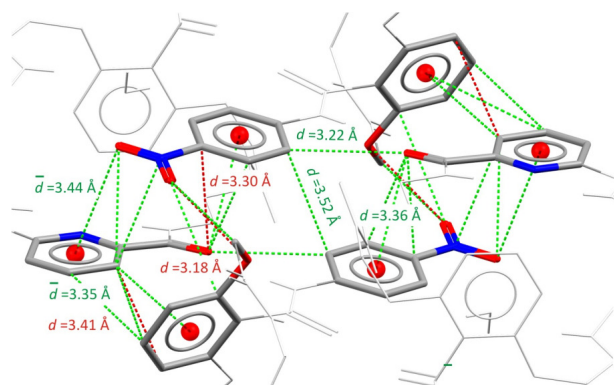
Wyniki RAS wskazują, że receptor krystalizuje, podobnie jak reszta receptorów tioamidowych (patrz Rysunek 3.22) w grupie punktowej $C2/c$, przy czym w luce makrocyklicznej wiązana jest cząsteczka wody ($d_{\text{N6}\cdots\text{OW1}} = 2.87 \text{ \AA}$, $\angle = 156^\circ$ oraz $d_{\text{S1}\cdots\text{OW1}} = 3.33 \text{ \AA}$, $\angle = 149^\circ$). Oprócz tego, cząsteczka wody jest zaangażowana w międzycząsteczkowe wiązanie z karbonylowym atomem tlenu grupy amidowej przy

^a Kody symetrii: i = x, 1+y, z; ii = $\frac{1}{2}-x$, $-\frac{1}{2}+y$, $\frac{1}{2}-z$; iii = x, 1-y, $-\frac{1}{2}+z$; iv = $\frac{1}{2}-x$, $\frac{1}{2}+y$, $\frac{1}{2}-z$; v = x, -1+y, z; vi = x, 1-y, $\frac{1}{2}+z$; vii = -x, y, $\frac{1}{2}-z$.

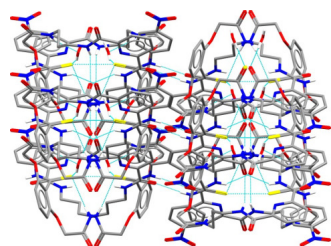
fragmencie γ -tiokarbamoilo-dioksofenylowym ($d_{O4 \cdots OW1} = 2.72 \text{ \AA}$, $\angle = 168^\circ$). Podobnie, jak dla monokryształów **3.2b**, zaobserwowałem powstawanie wiązania chalkogenkowego ($d_{S \cdots S'} = 3.224 \text{ \AA}$, $\angle_{C=S \cdots S} = 166^\circ$, $\angle_{C=S \cdots S=C} = 76^\circ$). Analiza charakteryzujących je parametrów wskazuje, że ma ono inny charakter niż podobne wiązania zaobserwowane dla **3.2b**, co jest logiczną konsekwencją zmiany położenia bardzo elektronoakceptorowego podstawnika p-nitrofenylowego, który w przypadku **3.2b** jest bezpośrednio połączony z grupą tiokarbonylową C=S, podczas gdy w przypadku **3.6a** – poprzez dodatkowe wiązanie NH. W konsekwencji zmienia się położenie dziury σ na powierzchni potencjału elektrostatycznego wiązania C=S. Pomimo tych różnic, długość wiązań chalkogenkowych w obu receptorach jest zbliżona (3.224 \AA dla **3.6a**·H₂O vs 3.210 \AA dla **3.2b**·H₂O·DCE). Dalsza analiza kontaktów z udziałem atomów siarki wskazuje, że w obu przypadkach są one zaangażowane w dodatkowe wiązania wodorowe, w przypadku **3.2b** z protonem amidowym przy pirydynie, a w przypadku **3.6a**, tworzą się dwa takie wiązania – z protonem amidowym przy pierścieniu 2,6-dioksio-tiokarbamoilofenylowym ($d_{S1 \cdots N3} = 3.33 \text{ \AA}$, $\angle = 149^\circ$) oraz wspomniane wcześniej wiązanie z cząsteczką wody. Podstawnik lariatowy jest znacznie odsunięty od płaszczyzny makropierścienia, przy czym wydaje się, że nie jest to spowodowane upakowaniem **3.6a** w kryształ, ani też „dążeniem” **3.6a** do wytworzenia wiązania chalkogenkowego.^a

Głębsza analiza kontaktów międzycząsteczkowych wskazuje na dużą rolę stabilizacyjną wiązań wodorowych pomiędzy grupami amidowymi przy pirydynie ($d_{N4 \cdots O6'} = 3.11 \text{ \AA}$, $\angle = 152^\circ$ oraz $d_{N6 \cdots O6'} = 3.04 \text{ \AA}$, $\angle = 146^\circ$), oraz pomiędzy kwaśnym protonem podstawnika lariatowego a jednym z karbonylowych atomów tlenu przy pirydynie ($d_{N2 \cdots O5'} = 2.90 \text{ \AA}$, $\angle = 169^\circ$). Dodatkowa stabilizacja wynika z szeregu silnych oddziaływań typu CH $\cdots\pi$ oraz $\pi \cdots \pi$ (Rysunek 3.38).

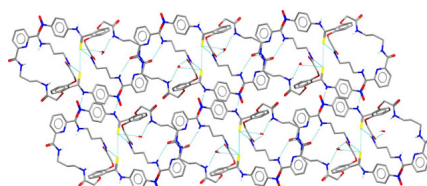
^a Co ciekawe, wyniki przeprowadzonych przeze mnie obliczeń *ab initio* (DFT B3LYP 6-311+**) wskazują, że hydrat receptora **3.6a**, w fazie gazowej wykazuje konformację zbliżoną do tej wykazywanej przez hydrat w fazie stałej. Z tego powodu „wygięcie” podstawnika lariatowego wydaje się być, ze względów elektronowych, immanentną cechą tego układu.



Oddziaływania π - π oraz CH- π w kryształach (lewa strona),
reprezentacja struktury dimeru w modelu CPK (prawa strona)

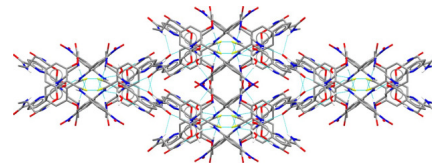


- widok wzdłuż osi a



Fragment upakowania w kryształach

- widok wzdłuż osi b

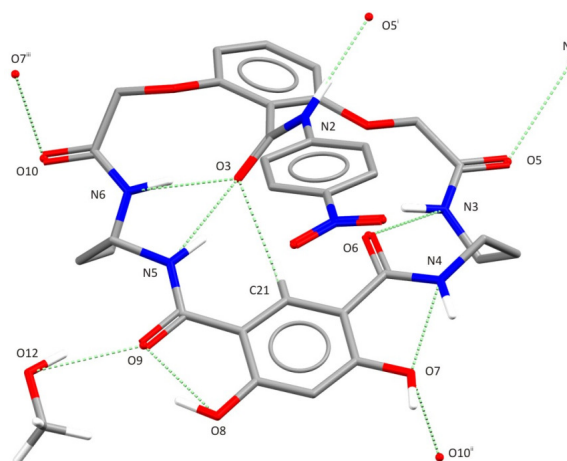
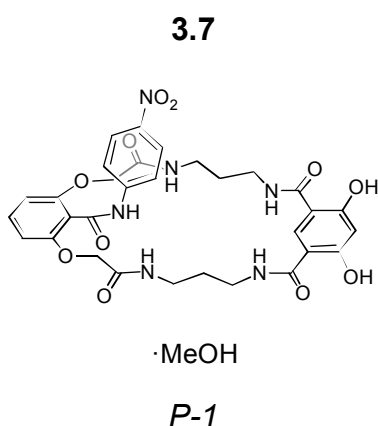


- widok wzdłuż osi c

Rysunek 3.38

o Monokryształ **3.7**·MeOH

Monokryształ odpowiedni dla RAS otrzymałem w wyniku szybkiej dyfuzji wody do roztworu receptora **3.7** w metanolu (Rysunek 3.39).



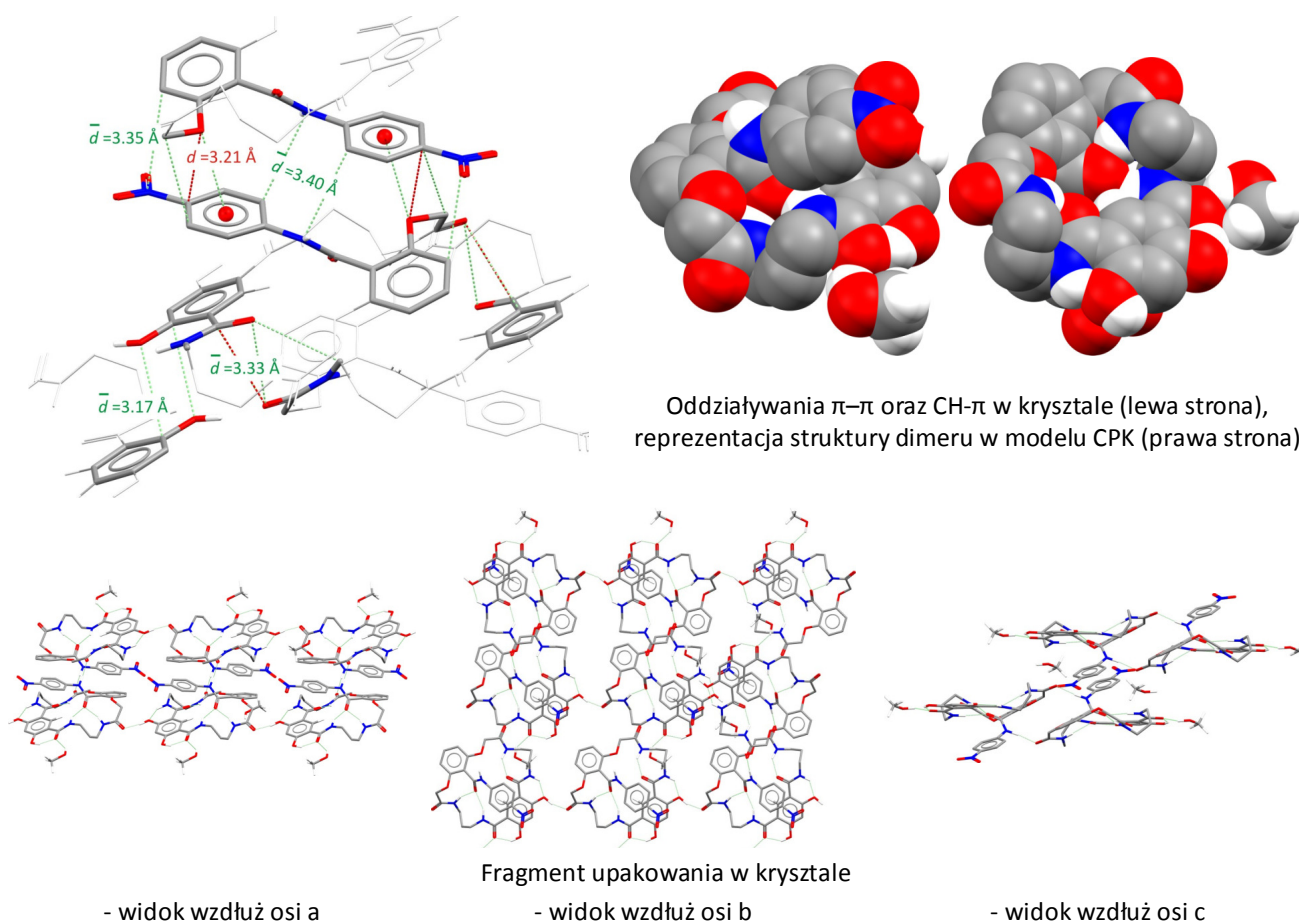
Kody symetrii: i = -x, 1-y, -z; ii = x, y, 1+z; iii = x, y, -1+z

Rysunek 3.39

Wyniki RAS wskazują, że receptor krystalizuje w grupie *P*-1, z jedną cząsteczką metanolu w komórce elementarnej. Analiza struktury wskazuje, że nieoczekiwanie jedna z grup fenolowych uległa „obróceniu”, co z kolei wymusiło obrót grupy amidowej w pozycji orto.

Konformacja ta stabilizowana jest przez trzy silne wiązania wodorowe, co może tłumaczyć jej trwałość ($d_{O7...O10'} = 2.61 \text{ \AA}$, $\angle = 161^\circ$; $d_{O7...N4} = 2.68 \text{ \AA}$, $\angle = 133^\circ$ oraz $d_{O6...N3} = 2.80 \text{ \AA}$, $\angle = 138^\circ$). Oprócz tego karbonylowy atom tlenu grupy amidowej podstawnika lariatowego tworzy trzy relatywnie słabe wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe z protonem aromatycznym podstawnika 2,4-dihydroksy-1,5-dikarbamoilofenylowego ($d_{O3...C21} = 3.50 \text{ \AA}$, $\angle = 169^\circ$) oraz z protonami grup amidowych, ułożonych po przeciwnej stronie makropierścienia w stosunku do „obróconej” grupy amidowej ($d_{O3...N6} = 2.86 \text{ \AA}$, $\angle = 160^\circ$ oraz $d_{O3...N6} = 3.02 \text{ \AA}$, $\angle = 155^\circ$). Ponadto, cząsteczka metanolu nie jest wiązana w luce makrocyklicznej, tylko na zewnątrz, za pomocą wiązania wodorowego z karbonylowym atomem tlenu „nieodwróconej” grupy amidowej ($d_{O9...O12} = 2.80 \text{ \AA}$, $\angle = 144^\circ$).

Sieć krystaliczna stabilizowana jest przez cztery międzycząsteczkowe wiązania wodorowe ($d_{N2...O5'} = 2.82 \text{ \AA}$, $\angle = 173^\circ$), z czego dwa pochodzą od wspomnianej wcześniej „odwróconej” grupy fenolowej. Dodatkowa stabilizacja wynika z szeregu silnych oddziaływań typu $CH...π$ oraz $π...π$, przy czym niektóre z nich są podobnej długości jak tzw. „słabe wiązania wodorowe”¹⁸⁶ (Rysunek 3.40).

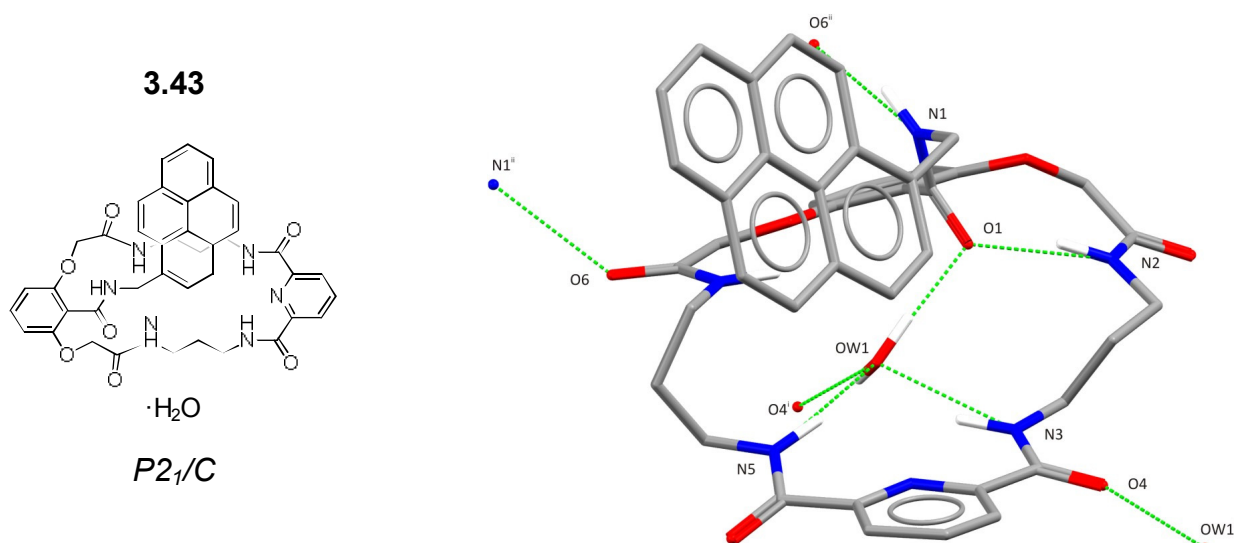


Rysunek 3.40

Wspomniana, na wstępie, nieoczekiwana konformacja *syn,anti* pierścienia 2,4-dihydroksy-1,3-dikarbamoilobenzenowego jest często obserwowana w układach makrocyklicznych bazujących na kwasie izoftalowym,^{1,2} co może sugerować dużą labilność fenolowych grup hydroksylowych.

- Monokryształ **3.43**·H₂O

Monokryształ odpowiedni dla RAS otrzymałem w wyniku szybkiej dyfuzji wody do roztworu receptora **3.43** w mieszaninie DMSO – woda (Rysunek 3.41).

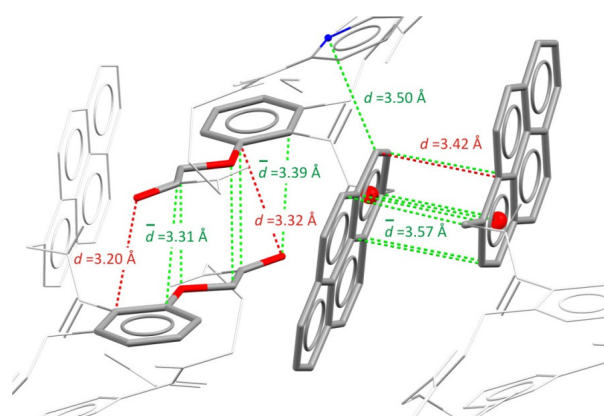


Rysunek 3.41^a

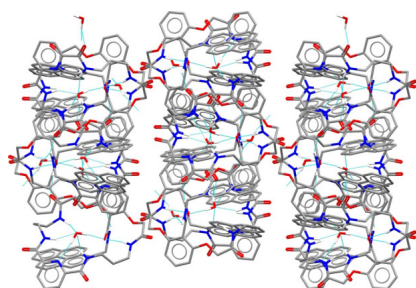
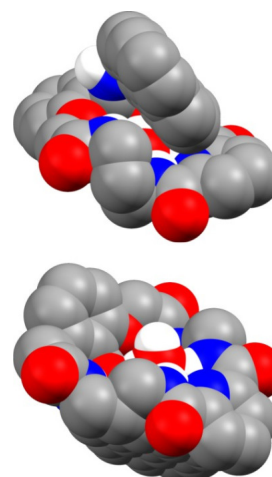
Wyniki RAS wskazują, że receptor krystalizuje w postaci monohydratu, w grupie punktowej P2₁/c, przy czym cząsteczka wody utrzymywana jest w luce makrocyklicznej za pomocą czterech silnych wiązań wodorowych, odpowiednio z protonami grup amidowych przy pirydynie ($d_{N3 \cdots OW1} = 2.93 \text{ \AA}$, $\angle = 153^\circ$ oraz $d_{N5 \cdots OW1} = 2.96 \text{ \AA}$, $\angle = 153^\circ$) oraz karbonylowymi atomami tlenu podstawnika lariatowego ($d_{O1 \cdots OW1} = 2.79 \text{ \AA}$, $\angle = 170^\circ$) i grupy amidowej przy pirydynie ($d_{O4 \cdots OW1} = 2.71 \text{ \AA}$, $\angle = 159^\circ$). Ponadto, konformacja receptora stabilizowana jest przez wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe ($d_{O1 \cdots N2} = 2.93 \text{ \AA}$, $\angle = 162^\circ$) oraz dwa symetryczne międzycząsteczkowe wiązania wodorowe pomiędzy protonem amidowym podstawnika lariatowego i karbonylowym atomem tlenu grupy amidowej przy pierścieniu γ -tiokarbamoilo-di-oksobenzenowym ($d_{N1 \cdots O6'} = 2.86 \text{ \AA}$, $\angle = 150^\circ$). Zgodnie z oczekiwaniem,¹⁸⁷ w ciele stałym występują oddziaływania typu CH $\cdots\pi$

^a Kody symetrii: i = -x, 1/2+y, 1/2-z; ii = -x, -1/2+y, 1/2-z.

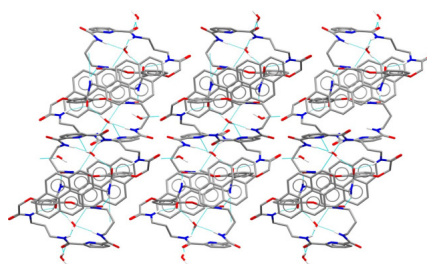
oraz $\pi\cdots\pi$, pomiędzy przeciwległe ułożonymi dużymi podstawnikami pirenowymi (Rysunek 3.42). Co ciekawe, długość tego oddziaływania jest analogiczna jak w strukturze wolnego pirenu ($d=3.43 \text{ \AA}$),¹⁸⁸ przy czym nakładnie pierścieni, w otrzymanej przez mnie strukturze jest znacznie słabsze (ogranicza się tylko do jednego pierścienia benzenowego w pirenie). Widok od przodu, w reprezentacji CPK, pokazuje że pierścień pirenowy całkowicie blokuje dostęp do jednej strony makropierścienia.



Oddziaływania π - π oraz CH- π w kryształach (lewa strona),
 reprezentacja struktury dimeru w modelu CPK
 (prawa strona)

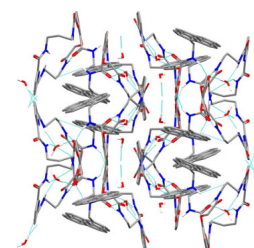


- widok wzdłuż osi a



Fragment upakowania w kryształach

- widok wzdłuż osi b



- widok wzdłuż osi c

Rysunek 3.42

3.3.3 Powierzchnie Hirshfelda

Termin inżynierii krystalicznej został po raz pierwszy użyty w 1971 roku przez Schmidta,¹⁸⁹ w pracy dotyczącej fotodimeryzacji kwasu cynamonowego w fazie stałej. Niecałe dwadzieścia lat później pojęcie to zostało rozszerzone przez Desiraju,¹⁹⁰ który zdefiniował je na nowo jako „zrozumienie wzajemnego wpływu oddziaływań międzycząsteczkowych w kontekście upakowania molekuł w sieci krystalicznej i wykorzystanie tej wiedzy w procesie projektowania nowych materiałów krystalicznych

o zadanych właściwościach fizykochemicznych”. Obserwowana przez nas struktura molekuł w kryształach jest wypadkową wzajemnie na siebie oddziaływujących sił międzycząsteczkowych, o różnej sile i stopniu kierunkowości (głównie wiązań wodorowych oraz oddziaływań elektrostatycznych i van der Waalsa). Można zatem powiedzieć, że w strukturze kryształu zakodowana jest informacja na temat sposobu wzajemnych oddziaływań tych sił (korzystnych lub niekorzystnych), których finalnym rezultatem jest utworzenie stabilnej energetycznie struktury krystalicznej.¹⁹¹

Opracowana niedawno metoda analizy, tzw. „powierzchni Hirshfelda” wydaje się być odpowiednim narzędziem „do wydobycia” tych informacji. Od wielu lat w grupie Spackmana¹⁹² trwały intensywne poszukiwania dogodnej (wiarygodnej i szybkiej numerycznie) metody podziału gęstości elektronowej w kryształach na molekularne fragmenty. W trakcie tych badań zwrócono uwagę na pracę opublikowaną w 1977 przez Hirshfelda,¹⁹³ w której autor przedstawił algorytm podziału gęstości elektronowej prostych cząsteczek organicznych na wspomniane molekularne fragmenty. Metoda Hirshfelda, podobnie jak obliczenia *ab initio*, choć w nieco odmienny sposób (nie wprost), przewiduje możliwość deformacji kształtu chmury elektronowej molekuli przez sąsiadujące atomy. Rozwinięcie metod obliczeniowych umożliwiło Spackmanowi zastosowania¹⁹² i rozwinięcie¹⁹⁴⁻¹⁹⁹ tej metody dla bardziej zaawansowanych układów (kryształów), co zaowocowało przełomem w analizie oddziaływań międzycząsteczkowych i pośrednio znacznie zwiększyło liczbę cytowań źródłowej pracy Hirshfelda (obecnie ponad 1400, z czego ponad 90 % pochodzi od momentu opublikowania pracy Spackmana¹⁹²).

Z powyższych powodów postanowiłem opisać bardziej szczegółowo wymienioną powyżej metodę. Hirshfeld zdefiniował funkcję ważoną dla każdego atomu w molekule, gdzie parametr $p_i^{at}(r)$ wyraża gęstość elektronową uśrednioną sferycznie za pomocą metody Hartree-Focka²⁰⁰ na jądrze danego atomu w molekule (Wzór 3.1).

$$w_a(r) = \frac{p_a^{at}(r)}{\sum_{i \in mol.} p_i^{at}(r)} \quad \text{Wzór 3.1}$$

Funkcja $w_a(r)$ jest skalarna w trzech wymiarach, ze względu na to, że gęstość elektronowa dla danego atomu a jest największa w pobliżu jego jądra atomowego ($w_a(a) = 1$) i zanika eksponencjalnie z odległością ($w_a(r_\infty) = 0$). W podobny sposób można wyrazić gęstość elektronową dla fragmentu atomu (Wzór 3.2).

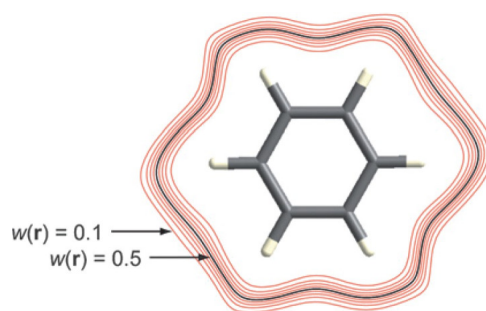
$$p_a(r) = w_a(r) p^{mol}(r) \quad \text{Wzór 3.2}$$

Zważywszy na to, że mianownik we Wzorze 3.1 wyraża sumę gęstości elektronowych (sferycznie uśrednionych) dla wszystkich atomów znajdujących się w danej cząsteczce, to suma funkcji ważonych $w_a(r)$, dla wszystkich atomów w każdym punkcie przestrzeni, wynosi 1. Podobnie suma gęstości elektronowych dla wszystkich fragmentów atomowych $p_a(r)$, w danym punkcie przestrzeni, będzie równa gęstości elektronowej dla całej molekule $p^{mol}(r)$. Ciągłość obu funkcji ($w_a(r)$ oraz $p_a(r)$) oznacza, że opisują one gęstość elektronową molekule w całej przestrzeni.

Analogicznie do pierwotnej koncepcji Hirshfelda, można również zdefiniować funkcję ważoną dla molekule w kryształach:

$$w_A(r) = \frac{\sum_{i \in \text{molekula}} P_i^{at}(r)}{\sum_{i \in \text{kryształ}} P_i^{at}(r)} = \frac{P_{\text{promolekula}}(r)}{P_{\text{prokryształ}}(r)} \quad \text{Wzór 3.3}$$

Licznik wyraża sumę gęstości elektronowych po wszystkich atomach w danej molekule (tzw. „promolekule”), a mianownik wyraża sumę po wszystkich molekułach w kryształach (tzw. „prokryształach”). Podobnie jak poprzednio, funkcja $w_A(r)$ jest ciągła i zawiera się w przedziałach od 0 do 1. Funkcja $w_A(r)$ zależy od gęstości elektronowej atomu wchodzącego w skład molekule (np. gęstość elektronowa na atomie węgla jest bardziej „rozmyta” niż na atomie fluoru) oraz od rodzaju i odległości pomiędzy sąsiadującymi atomami. Rysunek 3.43 przedstawia kontury dla różnych wartości funkcji $w_a(r)$, otaczających cząsteczkę benzenu w kryształach.



Rysunek 3.43¹⁹⁸

Analiza Rysunku 3.27 wskazuje, że zgodnie z oczekiwaniami, gęstość elektronowa osiąga maksimum najbliżej molekule i gwałtownie maleje z odległością, przy czym powierzchnia izoskalarna dla $w_a(r) = 0.5$, tzw. **powierzchnia Hirshfelda** (HS), posiada ciekawe właściwości: ściśle definiuje objętość w przestrzeni, gdzie gęstość elektronowa promolekule przekracza gęstość elektronową sąsiadujących molekuł (prokryształ). Przy czym ze względu na naturę funkcji ważonej, powierzchnie promolekuł będą maksymalnie do siebie zbliżone, ale nigdy nie będą się pokrywać. Kształt powierzchni

Hirshfelda jest pochodną zarówno molekuly, jak i blisko sąsiadujących z nią cząsteczek, przez co odzwierciedla informację o wszystkich oddziaływaniach międzycząsteczkowych, bez wgłębiania się w ich naturę.

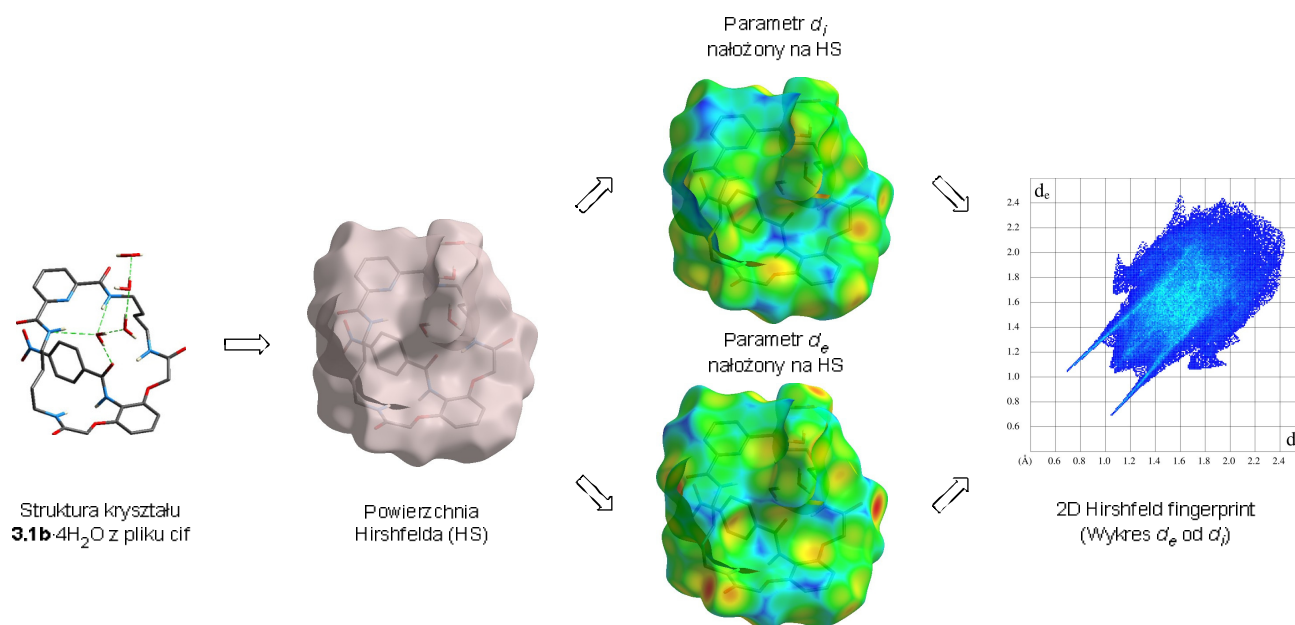
W celu matematycznego opisu HS stosuje się triangulację, która pozwala na podział tego złożonego obiektu geometrycznego na trójkąty. W wyniku tego procesu otrzymuje się, w zależności od jakości generowania HS, od kilkudziesięciu do kilkuset tysięcy trójkątów. Dwoma użytecznymi parametrami HS są: d_e – opisujący odległość od punktu na HS do najbliższego atomu znajdującego się **nad** HS oraz d_i – opisujący odległość od punktu na HS do najbliższego atomu znajdującego się **pod** HS. Aby wizualnie zakodować na HS zmienne „długości” tych kontaktów stosuje się trzy różne kolory – czerwony oznacza krótkie odległości, zielony pośrednie, a niebieski duże.

Metoda dwuwymiarowego mapowania parametrów d_e i d_i (tzw. 2D Hirshfeld fingerprint) umożliwia ilościowe przedstawienie, w przystępnej graficznej formie, wszystkich oddziaływań międzycząsteczkowych występujących w danym kryształ. Z powodu złożoności obliczeń, dla każdego punktu na powierzchni HS liczona jest para d_e i d_i , która następnie przyporządkowywana jest do dyskretnego zbioru punktów d_e i d_i (różniących się o stałą wartość 0.01 Å). Im więcej punktów w danym podzbiore w stosunku do całkowitej liczby punktów tworzących HS, tym kolor tego punktu na wykresie będzie się zmieniał od niebieskiego (mała liczba punktów), poprzez zielony (umiarkowana liczba punktów), aż do czerwonego (duża liczba punktów, przekraczająca 0.1% całkowitej HS). Z powyższych względów dwuwymiarowy wykres HS jest unikalny dla danej struktury krystalicznej (również polimorficznej), przez co może stanowić fingerprint.

HS generowana jest za pomocą programu CrystalExplorer, po wczytaniu odpowiedniego pliku cif zawierającego wymagane informacje na temat typu i położenia atomów w kryształ. Istotne jest aby kryształ był dobrej jakości (niska wartość parametru R-factor), co oznacza, że pozycje wszystkich protonów oraz atomów rozpuszczalnika muszą być ustalone, a informacja o ewentualnym nieporządku (np. różne obsadzenia danego atomu) musi być zamieszczona w pliku cif. W innym przypadku wygenerowaną powierzchnię Hirshfelda można traktować tylko poglądowo.

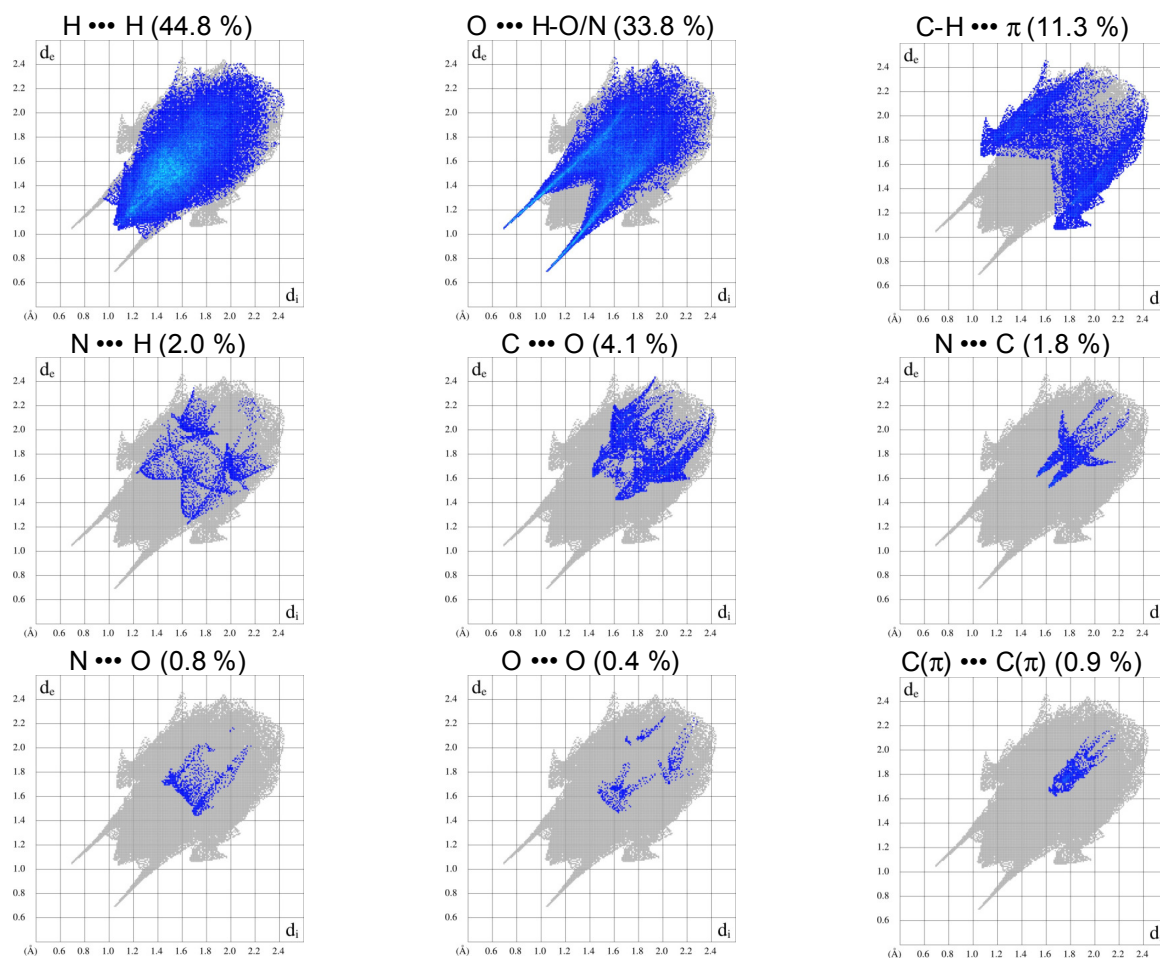
Dla przykładowego kryształu tetrahydratu **3.1b** (Schemat 3.20) przedstawiłem drogę prowadzącą do skonstruowania wykresu typu „2D Hirshfeld fingerprint” – na początku generowana jest HS, następnie dla każdego punktu na powierzchni liczona jest para

d_i oraz d_e , która ostatecznie mapowana jest na dwuwymiarowej powierzchni wykresu. Analiza HS z nałożonymi parametrami d_i oraz d_e natychmiast uwidacznia występowanie kilku bliskich oddziaływań międzycząsteczkowych (w tym przypadku wiązań wodorowych), na co wskazują czerwone kropki zarówno na powierzchni d_e (atomy tlenu w grupach amidowych oraz wody), jak i na powierzchni d_i (protony grup amidowych oraz wody).



Schemat 3.20

Na przykładzie omawianej struktury tetrahydratu **3.1b** (Rysunek 3.44) przedstawiłem dekompozycję HS na poszczególne typy oddziaływań międzycząsteczkowych. Analiza Rysunku 3.44 wskazuje jednoznacznie na dominujące oddziaływania w tym kryształ: słabe i niekierunkowe oddziaływania $H\cdots H$, silne i kierunkowe wiązania wodorowe $N/OH\cdots O$ oraz wiązania $C-H\cdots\pi$, które można zakwalifikować jako, tzw. „słabe wiązania wodorowe”.¹⁸⁶ Wiązania dyspersyjne $H\cdots H$ występują pomiędzy podstawnikami alifatycznymi oraz protonami pierścieni aromatycznych. Udział pozostałych typów oddziaływań w HS jest znacznie mniejszy, np. mały udział oddziaływania $C(\pi)\cdots C(\pi)$ wskazuje, że w kryształ występuje marginalna liczba równolegle ułożonych pierścieni aromatycznych. Sumowanie wartości parametrów d_i oraz d_e pozwala na oszacowanie siły kontaktu międzycząsteczkowego.

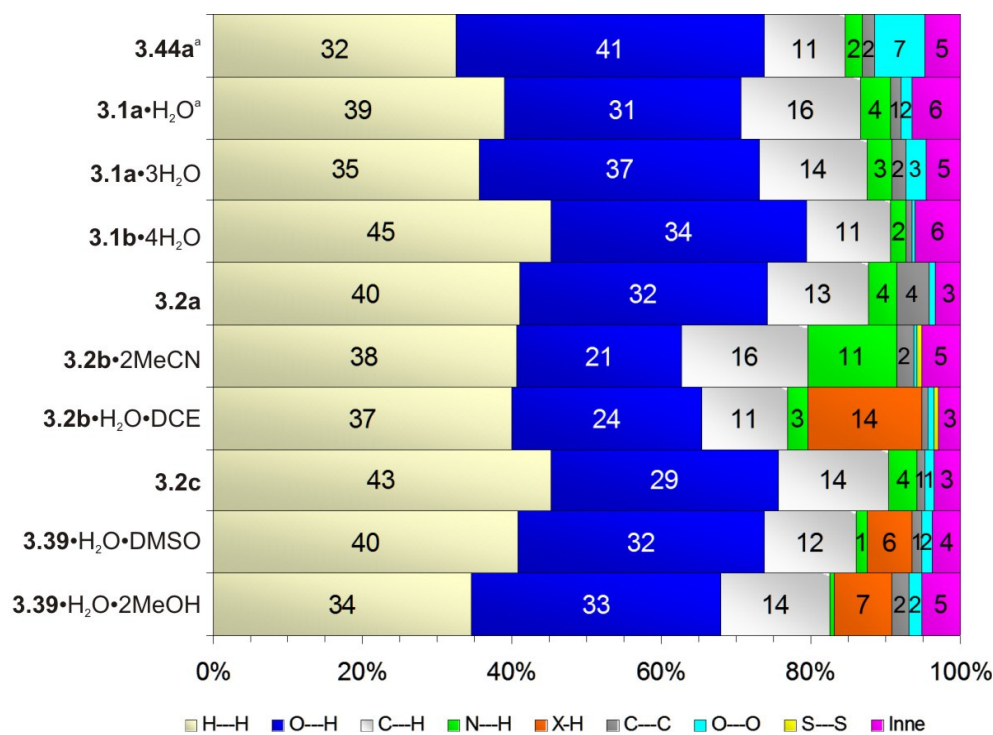


Rysunek 3.44

Innymi cechami charakterystycznymi dla „2D Hirshfeld fingerprint” jest pseudosymetria wykresu, co umożliwia oszacowanie efektywności upakowania molekuł w kryształach – im większa liczba rozproszonych niebieskich punktów przy dużych wartościach d_i oraz d_e , tym upakowanie jest mniej efektywne. Ponadto, istnieje możliwość określenia i zlokalizowania różnego typu anomalii, np. niespodziewanie małe wartości kontaktów H...H mogą wskazywać na obecność nieuwzględnionych w źródłowym pliku ciał cząsteczek rozpuszczalnika. Przedstawione na poszczególnych wykresach motywy graficzne są cechą charakterystyczną danego typu oddziaływania, np. ostre piki przy wartościach d_i oraz d_e (bliskich 1 Å), wskazują na silne i kierunkowe wiązania wodorowe, przy czym występowanie mało intensywnego (jakby „rozmytego”) regionu niebieskich punktów pomiędzy tymi pikami, przy jednocześnie relatywnie małych wartościach d_i oraz d_e , jednoznacznie wskazuje na obecność cyklicznego dimeru wiązań wodorowych i występowania bliskich oddziaływań pomiędzy protonami. Inne typy oddziaływań, jak np.

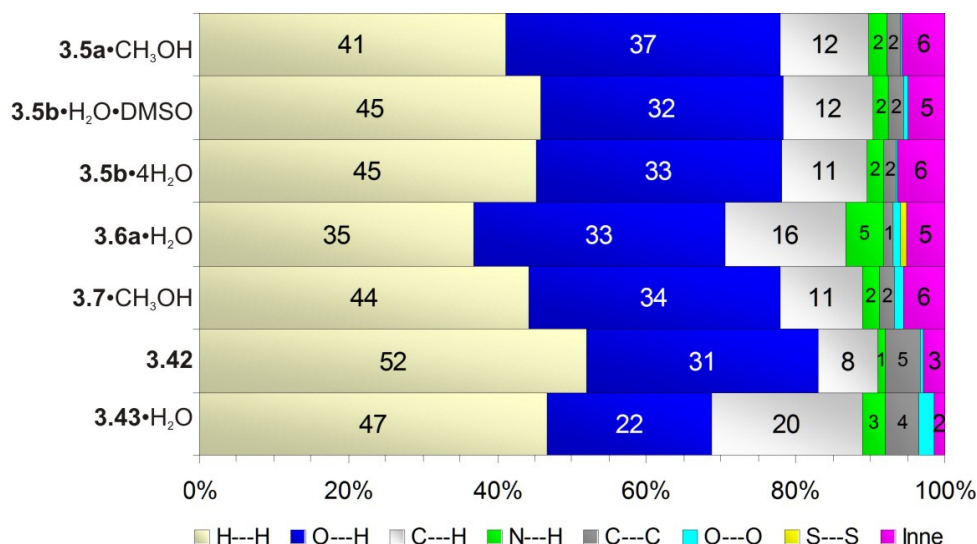
C-H...H, również posiadają swoją indywidualną graficzną reprezentację – „skrzydełka” przy wartościach d_i oraz d_e ok. 1.8 Å.

Podobną procedurę dekompozycji HS na poszczególne typy oddziaływań międzycząsteczkowych przeprowadziłem dla pozostałych badanych struktur, przy czym wyniki dla struktur opartych na 2-aminorezorcynie przedstawiłem na Rysunku 3.44, a dla struktur opartych na kwasie γ -rezorcynowym na Rysunku 3.45. Analiza wykresów wskazuje, że podobnie jak dla tetrahydratu **3.1b**, dla pozostałych omawianych kryształów ich powierzchnia Hirshfelda zdominowana jest przez (w malejącej kolejności) oddziaływania typu H...H oraz wiązania wodorowe N/O-H...O i C-H... π , niezależnie od typu receptora, obecności ewentualnych cząsteczek rozpuszczalnika, czy też od grupy przestrzennej monokryształu.



Rysunek 3.45

^a Związki porównawcze z odnośnika 5.



Rysunek 3.46

Udział pozostałych typów wiązań, poza niektórymi wyjątkami, jest stały i marginalny, np. udział oddziaływań pomiędzy równoległe ułożonymi pierścieniami aromatycznymi mieści się w zakresie 1-2 % dla większości monokryształów. Dla monokryształów zawierających atom halogenu, udział wiązań wodorowych typu X···H jest znaczny i co ciekawe, addytywny tzn. udział tych wiązań dla monokryształów receptora **3.39**, zawierających jeden atom bromu wynosi 6-7 %, a dla monokryształu solwatu **3.2b** z wodą i 1,2-dichloroetanem dokładnie dwa razy więcej (14 %). Wzrost udziału tego typu wiązań w przypadku solwatu z DCE odbywa się kosztem wiązań wodorowych N/OH···O, a w przypadku monokryształów **3.39** – prawdopodobnie kosztem oddziaływań typu H···H i C-H···π. Dekompozycja HS dla solwatów **3.2b** pozwala na wyciągnięcie interesujących wniosków: udział wiązań wodorowych ulega drastycznemu zmniejszeniu (w porównaniu z receptorami **3.2a** i **3.2c**), co w przypadku solwatu z wodą i DCE, spowodowane jest wpływem wiązań typu X···H, jednak dla solwatu **3.2b** z acetonitrylem obserwuje się analogiczny wzrost oddziaływań typu N···H (aż do 11 %). Pozwala to na potwierdzenie przypuszczenia, że tworzenie dimeru **3.2b** w cieple stałym jest niezależne od typu rozpuszczalnika. Porównanie tetrahydratów receptorów **3.1b** oraz **3.5b** wskazuje na identyczny udział każdego z oddziaływań międzycząsteczkowych w HS, co jest jednak ciekawe, również solwat receptora **3.5b** z wodą i DMSO ma taki sam rozkład oddziaływań w HS. Dodatkowo, w przypadku monokryształu receptora **3.42** zawierającego zredukowaną liczbę grup amidowych (tworzących silne międzycząsteczkowe wiązania wodorowe) udział wiązań wodorowych w HS jest identyczny jak w monohydracie **3.1a**.

Co więcej, HS dla monokryształu **3.42** wyróżnia się spośród wszystkich przedstawionych struktur tym, że udział kontaktów typu H•••H (52 %) oraz C(π)•••C(π) (5 %) jest największy, a kontaktów typu C-H••• π – najmniejszy (8 %). Udział pierwszego wymienionego typu oddziaływań jest analogiczny jak w monokryształach wolnego pirenu (51 %); wydaje się, że tę „anomalię” w HS można wyjaśnić specyficznym ułożeniem receptorów **3.42** w monokryształach (patrz Rysunek 3.32), które generuje dużą liczbę pustych przestrzeni. Większy niż 2-procentowy udział oddziaływań typu C(π)•••C(π) zaobserwowałem jedynie w przypadku monokryształu receptora **3.2a** (4 %) oraz monohydratu receptora **3.43** (5 %). Udział wiązań chalkogenkowych jest marginalny i wynosi 0.7 % dla monokryształów **3.2b** i **3.6a** (S•••S) oraz 1.3 % dla solwatu **3.39** z wodą i DMSO (typu S•••O).

3.4 Właściwości kompleksujące

Tak jak wspomniałem w rozdziale Założenia i Cel Pracy, złudnym jest przekonanie, że przy stanie dzisiejszej wiedzy możliwe jest zaprojektowanie *a priori* receptora, który będzie selektywny w odniesieniu do interesującego nas anionu. Niestety, pomimo rozwoju badań teoretycznych, nie jesteśmy w stanie przewidzieć wpływu entropii, która w wielu przypadkach diametralnie zmienia selektywność i sposób kompleksowania anionu. Z tego względu, jedyną pewną drogą do wyznaczenia powinowactwa receptorów do anionów jest doświadczenie.

W celu wyznaczenia powinowactwa otrzymanych przeze mnie receptorów do anionów wykorzystałem technikę miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR, która w przeciwieństwie do mikrokalorymetrii, potencjometrii czy metod spektrofotometrycznych (UV-Vis, fluorescencja), dostarcza bardziej szczegółowych informacji o procesie kompleksowania. Technika ta polega na sukcesywnym dodawaniu kolejnych porcji anionu w postaci soli do roztworu receptora i rejestracji widm ^1H NMR otrzymanych mieszanin. Sygnały protonów zaangażowanych w wiązanie anionu ulegają przesunięciom w trakcie tego procesu, przy czym zmiany są największe dla protonów, które tworzą wiązania wodorowe z anionem (sygnały przesuwają się w „dół pola”). Dla pozostałych protonów przesunięcia sygnałów są pochodną procesu kompleksowania i wynikają, albo z oddziaływań dalekiego zasięgu z anionem (efekt przysłaniania), albo są wynikiem zmian konformacyjnych receptora, zachodzących podczas kompleksowania (np. zmiana otoczki solwatacyjnej, desolwatacja rozpuszczalnika z luki makrocyklicznej lub zrywanie wewnątrzcząsteczkowych wiązań

wodorowych). W wyniku eksperymentu otrzymujemy wykres przedstawiający zmianę przesunięcia chemicznego danego protonu w funkcji dodatku ekwiwalentów anionu. Zależność tę można opisać matematycznie za pomocą tzw. krzywych teoretycznych (dopasowania), które obliczane są komputerowo, przy użyciu algorytmów regresji nieliniowej. Dla prostego modelu wiązania 1:1, krzywe dopasowania można wyznaczyć za pomocą funkcji zawartych w arkuszach kalkulacyjnych popularnych programów biurowych (Open Office, Microsoft Office) lub programach matematycznych typu Origin. Jednakże, w przypadku występowania bardziej skomplikowanych stechiometrii wiązania (np. tworzenie w tym samym czasie kompleksów typu 1:1 oraz 1:2 receptor:anion), wymagane jest już użycie bardziej zaawansowanych algorytmów lub dedykowanych do tego celu programów (np. WinEQNMR, *fittingprogram*,⁴⁸ HypNMR^{201,202}). Spośród wymienionych powyżej programów, jedynie *fittingprogram* oraz HypNMR posiadają możliwość wyznaczania krzywych teoretycznych, przy jednoczesnym uwzględnieniu przesunięć chemicznych wszystkich protonów uczestniczących w procesie kompleksowania (tzw. model globalny), nawet dla tych, których zmiany przesunięć w trakcie miareczkowania są nieznaczne ($\Delta\delta \sim 0,005$ ppm). Zgodnie z niedawnymi doniesieniami literaturowymi^{44,46} podejście tego typu ma znaczną przewagę nad tzw. modelem lokalnym, w którym stała trwałości wyznaczana jest na podstawie zmiany przesunięcia tylko jednego protonu. Ponadto, zastosowanie modelu globalnego znacznie zmniejsza margines błędu wyznaczania stałej trwałości oraz, co jest również ważne z praktycznego punktu widzenia, zwiększa tolerancję algorytmu na „jakość” danych wejściowych.^a Do tej pory stałe trwałości wyznaczane były w naszym Zespole przy wykorzystaniu modelu lokalnego.^{15,20,47,1} W swojej pracy postanowiłem wykorzystać atuty metody globalnej, zaimplementowanej w programie HypNMR, i wyznaczać stałe trwałości na podstawie zmian przesunięć chemicznych protonów pochodzących zarówno od receptora, jak i od gościa - kationu tetraalkiloamonowego oraz w przypadku octanu i benzoesu, dodatkowo od grupy metylowej i fenyłowej. Takie podejście ma jeszcze jeden atut – śledzenie protonów, nie biorących formalnie udziału w wiązaniu, pozwala na uchwycenie

^a W przypadku zastosowania modelu lokalnego, drobne różnice ($\sim 0.002-0.005$ ppm) w przesunięciach chemicznych punktów pomiarowych powodują drastyczną zmianę wartości wyznaczonych stałych trwałości lub wręcz zawieszenie programu. Jest to szczególnie widoczne w przypadku wyższych stechiometrii kompleksowania lub gdy stałe trwałości są bardzo duże.

ewentualnych zmian konformacyjnych, którym ulega receptor podczas kompleksowania. Proces kompleksowania jest zazwyczaj szybki w skali czasu NMR i śledzenie jedynie sygnałów protonów grup wiążących uniemożliwia taką obserwację. W typowym miareczkowaniu zbierałem 16-18 punktów pomiarowych oraz śledziłem sygnały pochodzące od 10 do 20 różnych protonów.

Jako modelowe aniony wybrałem – sferyczny chlorek (Cl^-), tetraedryczny diwodorofosforan (H_2PO_4^-), trygonalny octan (CH_3CO_2^-) oraz *pseudo*-trygonalny benzoesan ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$). Jako przeciwjonu użyłem rozbudowanego i wysoce lipofilowego kationu *tetra-n*-butyloamoniowy (TBA). W przypadku receptorów **3.5a** oraz **3.40** zbadałem również wpływ mniej rozbudowanych kationów – *tetra*-metyloamoniowego (TMA), *tetra*-etyloamoniowego (TEA) oraz *tetra-n*-propyloamoniowego (TPA) na proces wiązania anionu chlorkowego. Wiadomym jest, że ładunek dodatni w organicznych czwartorzędowych solach amoniowych jest rozmyty na wszystkie atomy w cząsteczce, co zmniejsza efektywną gęstość ładunku dodatniego na jego powierzchni, a w konsekwencji znacznie ogranicza korzystne (przyciągające) oddziaływanie z anionem, zarówno w ciele stałym jak i w roztworze (para jonowa jest słabo związana). Poza specyficznymi przypadkami występującymi w mało polarnych chlorowcowanych rozpuszczalnikach, gdzie dysocjacja soli nie jest całkowita²⁰³⁻²⁰⁵ lub/i receptor posiada miejsca potencjalnie wiążące kationy,^{206,207} co pozwala na całkowite wyeliminowanie wpływu kationu na proces wiązania anionu przez receptor.

Jeżeli receptor nie wykazuje selektywności to trwałość jego kompleksów z anionami będzie zgodna z ich względną kwasowością w danym rozpuszczalniku - najmocniej powinien być wiązany najbardziej zasadowy anion octanowy, a najslabiej chlorkowy (Tabela 3.1).²⁰⁸

Tabela 3.1. Stałe kwasowości (pKa) sprzężonego kwasu (HA) w wodzie i DMSO w 298K

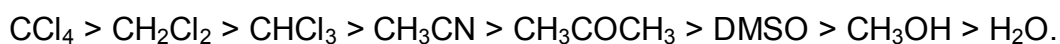
Anion	Cl^-	H_2PO_4^-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$	CH_3CO_2^-
$\text{pK}_{a,\text{woda}}(\text{HA})$	-6,1	2,12	4,2	4,76
$\text{pK}_{a,\text{DMSO}}(\text{HA})$	1,8	> 4	11,1	12,7

Selektywność receptorów anionów jest pochodną wielu czynników, z których główne role odgrywają:

- struktura i stopień preorganizacji receptora (np. występowanie wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych);
- liczba, rodzaj oraz sposób rozmieszczenie grup wiążących;
- efekty związane z solwatacją rozpuszczalnika (np. obecność cząsteczki rozpuszczalnika w luce makrocyklicznej).

Wspomniany w Części Literaturowej efekt makrocykliczny, związany z preorganizacją geometrii receptora, zazwyczaj wpływa pozytywnie na trwałość kompleksów z anionami. Wbrew temu co mogłoby się wydawać, większa liczba grup wiążących nie gwarantuje silniejszego kompleksowania anionu, w rzeczywistości może je wręcz osłabić. Spowodowane jest to wytworzeniem niekorzystnych wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych lub/i tworzeniem silnych kompleksów z cząsteczkami rozpuszczalnika – takimi jak woda, DMSO lub alkohol. Generalnie, wiązania wodorowe muszą zostać zerwane, a kompleksy z rozpuszczalnikiem muszą ulec rozpadowi przed związaniem anionu. Znanych jest niewiele przypadków, gdy obecność wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych lub cząsteczek rozpuszczalnika sprzyja wiązaniu anionu.²⁰⁹⁻²¹¹ Oprócz tego, wzrost kwasowości grup wiążących w receptorzach, powoduje zazwyczaj nieselektywny wzrost siły oddziaływania ze wszystkimi badanymi anionami.

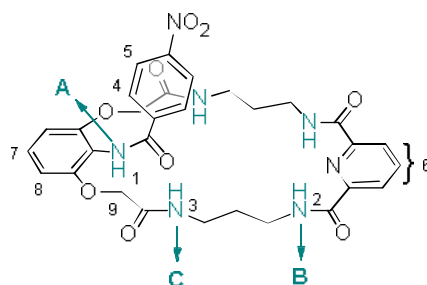
Warto jeszcze wspomnieć, że ze względu na konkurencję rozpuszczalnika wobec wiązania anionu, obserwuje się zazwyczaj znaczny spadek stałej trwałości K_a w miarę wzrostu polarności rozpuszczalnika:



Jako rozpuszczalnik wybrałem powszechnie stosowany wysoce polarny układ – DMSO z różnymi dodatkami wody (0.5-10 %). Kontrolowany dodatek wody niweluje różnice pomiędzy metodami suszenia zarówno rozpuszczalników, jak również anionów i ligandów, z których każda pozostawia inne, choćby śladowe ilości wody. Ponadto, traci na znaczeniu wpływ wody pochłanianej z powietrza w trakcie przygotowania roztworów i prowadzenia pomiaru. Wyznaczone w ten sposób wartości są bardziej wiarygodne i mogą być porównywane z wartościami K_a wyznaczonymi w innych grupach badawczych.

W celu wykluczenia ewentualnej autoasocjacji receptora, jego stężenie w trakcie eksperymentu miareczkowania było utrzymywane na stałym poziomie.

W celu większej przejrzystości opisu właściwości kompleksujących badanych receptorów postanowiłem oznaczyć przesunięcia chemiczne diagnostycznych protonów tak jak pokazałem na Rysunku 3.47. Dla pozostałych receptorów oznaczenia są analogiczne.



Rysunek 3.47

Na początku pracy postanowiłem sprawdzić jak rozmiar makropierścienia wpływa na powinowactwo do anionów. W tym celu zbadalem szereg homologicznych receptorów **3.1a-c**, różniących się długością łącznika alkilowego. Dodatkowo, w celach porównawczych, powtórzyłem miareczkowania dla receptorów **3.44** o najmniejszym rozmiarze makropierścienia (zamieszczone w pracy stałe były podane dla „nie standaryzowanego” czystego DMSO). Obliczone stałe trwałości zebrałem w Tabeli 3.2.

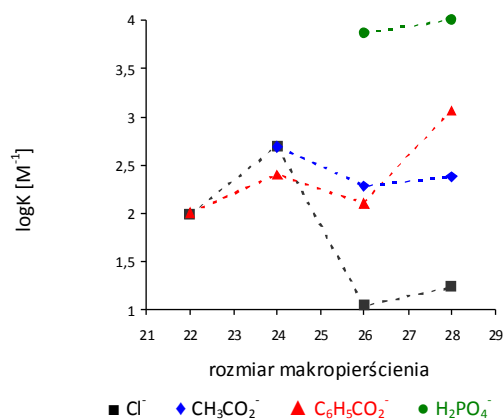
Tabela 3.2. Stałe trwałości K_a [M^{-1}] kompleksów receptorów **3.44a** oraz **3.1a-c** z różnymi anionami w $DMSO-d_6 + 0.5\% H_2O$ w $298K^a$

Receptor	rozmiar makropierścienia	Cl^-	$CH_3CO_2^-$	$C_6H_5CO_2^-$	$H_2PO_4^-$
3.44a ^b	22	96 ± 1	- ^c	95 ± 4	- ^c
3.1a	24	484 ± 10	490 ± 16	269 ± 3	- ^c
3.1b	26	$11 \pm 0,2$	191 ± 6	128 ± 1	7286 ± 812 (K_1) 19 ± 10 (K_2)
3.1c	28	$17 \pm 0,3$	237 ± 9	309 ± 11	> 10000

^a Aniony w postaci soli TBA, stałe wyznaczone za pomocą programu HypNMR dla modelu wiązania 1:1 lub 1:2 (receptor:anion); ^b Związek porównawczy; ^c skomplikowana stechiometria wiązania.

Analiza uzyskanych danych wskazuje na interesujące właściwości kompleksujące receptora **3.1a**, który wiąże aniony ze zbliżonymi stałymi trwałości ($K = 269-490 M^{-1}$), niezależnie od stopnia ich zasadowości. Receptor wykazuje wyraźną preferencję wobec

anionu chlorkowego wiązanego z podobną siłą jak octan i wyraźnie mocniej niż benzoesan, który jest od nich o kilka rzędów wielkości mniej zasadowy. Niespotykana selektywność na anion Cl^- wynika prawdopodobnie z dopasowania geometrycznego chlorku do 24-członowego makropierścienia (Rysunek 3.48).



Rysunek 3.48

Zarówno receptory o mniejszym, jak i większym rozmiarze makropierścienia wiążą, chlorek wyraźnie słabiej (5-krotnie w przypadku **3.41a** oraz aż 44-krotnie w przypadku **3.1b**). Analogiczną selektywność zanotował Chmielewski^{2,212} dla 20-członowych makrocykli na bazie kwasu dipikolinowego i 5-*tert*-butyloizoftalowego, posiadających identyczny jak w **3.1a**, trójwęglowy łącznik alkilowy. Sugeruje to, że wydatek energetyczny (zarówno entalpowy jak i entropowy) związany z dopasowaniem geometrycznym receptora do tego sferycznego anionu jest najmniejszy dla łącznika o tej długości. Krótszy, dwuwęglowy łącznik jest zbyt sztywny (duże ΔH), a cztero- i pięciowęglowy są z kolei zbyt giętkie (duże $T\Delta S$). Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku karboksylanów – octan jest ok. 2-krotnie mocniej wiązany przez **3.1a** niż przez **3.1b-c**. W przypadku benzoesanu różnice nie są już tak znaczące, jednak można zauważyć niewielką preferencję względem receptorów o nieparzystej liczbie atomów węgla łącznika alifatycznego, przy czym stałe trwałości w danej grupie receptorów o parzystej (**3.41a** oraz **3.1b**) i nieparzystej (**3.1a** oraz **3.1c**) liczbie atomów węgla są podobne. W przypadku **3.1c** stała dla benzoesanu jest większa niż dla octanu, co może sugerować korzystne oddziaływania anion(π) $\cdots\pi$ pomiędzy podstawnikami aromatycznymi receptora i anionu.

Dla diwodorofosforanu stałe trwałości udało mi się wyznaczyć tylko dla receptorów o największych makropierścieniach - **3.1b** oraz **3.1c**, przy czym w obu przypadkach są one kilkadziesiąt razy większe niż stałe trwałości dla innych anionów. Tego typu wysoka

selektywność, wbrew szeregowi Hofmeistera,²⁰⁸ wynika prawdopodobnie z dużego zysku entalpowego kompleksowania. Dla receptorów **3.1a** oraz **3.44a**, wyznaczenie stałych trwałości nie było możliwe z powodu skomplikowanej stechiometrii wiązania, nie pasującej zarówno do modelu (1:1) (ligand:anion), jak i (1:2) czy (2:1) oraz ich kombinacji. Ostatnie badania dowodzą, że diwodorofosforan jest zdolny do tworzenia autoasocjatów, zarówno w ciele stałym,²¹³⁻²¹⁷ jak i w roztworze.²¹⁸ Możliwość ich tworzenia wynika z dualnego charakteru tego anionu, który jest zarówno akceptorem jak i donorem wiązania wodorowego. Co więcej, badania prowadzone w zespole Gale'a²¹⁹ pokazały, że możliwa jest deprotonacja związanego anionu przez nadmiarowy jego dodatek, w przypadku gdy kompleks z receptorem ma odpowiednią geometrię i trwałość. Powstały kompleks z dianionem jest bardziej trwały niż analogiczny kompleks z monoanionem, czemu towarzyszy dalsze odsłanianie protonów uczestniczących w jego wiązaniu. Myślę, że analogiczną sytuację zaobserwowałem podczas swoich badań – po przekroczeniu 1 ekw. dodanego anionu obserwuję wyraźną zmianę nachylenia krzywych eksperymentalnych dla sygnałów protonów amidowych w **3.1a** oraz **3.41a**. Jednak z powodu braku analizy RAS kompleksu nie mogę jednoznacznie wykluczyć możliwości, że po przekroczeniu 1 ekw. anionu zaczyna się tworzyć asocjat. Dla receptorów **3.1a-c** obserwowałem stopniowe rozmycie i w końcu zanik sygnału protonu amidowego A. Uważam, że jest to związane z powolną, w skali czasu NMR, wymianą tego protonu z protonami pochodzącymi z reszt hydroksylowych diwodorofosforanu. Inne możliwe wyjaśnienie tego fenomenu, deprotonację receptora pod wpływem anionu można wykluczyć, ponieważ w przypadku bardziej zasadowych karboksylanów sygnał tego protonu nie zanika, nawet po dodaniu kilku ekwiwalentów anionu.

Stałe trwałości dla tioamidowych receptorów **3.2a-c** oraz **3.44b** zebrałem w Tabeli 3.3. Ich analiza wskazuje, na identyczną, jak w przypadku amidowych analogów, selektywność na chlorki - anion chlorkowy wiązany jest najsilniej przez 24-członowy makropierścień, przy czym odpowiednie stałe trwałości (oprócz **3.2c**) są ok. 2-3 razy większe niż dla **3.1a-c**. Większe powinowactwo nie wynika jedynie z większej kwasowości protonu A ale również z dodatkowego oddziaływania protonów amidowych C z anionem – o czym świadczy odsłanianie ich sygnałów w trakcie miareczkowania.

Tabela 3.3. Stałe trwałości K_a [M^{-1}] kompleksów receptorów **3.2a-c** z różnymi anionami w $DMSO-d_6 + 0.5\% H_2O$ w $298K^a$

Receptor	rozmiar makropierścienia	Cl^-	$CH_3CO_2^-$	$C_6H_5CO_2^-$	$H_2PO_4^-$
3.44b ^b	22	235 ± 12	3600 ± 120	- ^c	5200 ± 490
3.2a	24	1479 ± 43	$> 10000^d$ (171 ± 6) ^e	> 10000 (1259 ± 38) ^d	> 10000
3.2b	26	41 ± 1	> 10000	> 10000	> 10000
3.2c	28	< 1	> 10000	2455 ± 128	6263 ± 481 (K_1) 864 ± 84 (K_2)

^a Aniony w postaci soli TBA, stałe wyznaczone za pomocą programu HypNMR dla modelu wiązania 1:1 lub 1:2 (receptor:anion); ^b Związek porównawczy; ^c Nie zmierzono; ^d $DMSO-d_6 + 10\% H_2O$; ^e $MeOH-d_3 + 20\% DMSO-d_6$.

Z kolei, stałe trwałości z karboksylanami wskazują na bardzo duże powinowactwo do tego anionu. W każdym przypadku zaobserwowałem bardzo silne oddziaływanie z karboksylanami, o czym świadczą wysokie wartości stałych trwałości, przekraczające $10000 M^{-1}$ (oprócz układu benzoesan / **3.2c**). Aby wyznaczyć „maksymalne” zdolności kompleksujące tioamidowych układów, postanowiłem na przykładzie receptora **3.2a**, znacznie zwiększyć zarówno polarność jak i konkurencyjność rozpuszczalnika względem wiązania anionu, co osiągnąłem przez zwiększenie zawartości wody w układzie (do 10 %). Dzięki tej operacji byłem w stanie wyznaczyć stałe trwałości dla benzoesanu, jednak stała dla anionu octanowego była cały czas zbyt wysoka. Z tego względu postanowiłem użyć jeszcze bardziej polarnego układu – 20 % DMSO w metanolu, co ostatecznie pozwoliło na wyznaczenie stałej dla octanu ($K_a = 171 M^{-1}$). Podobnie jak w przypadku karboksylanów, wartości stałych trwałości receptorów **3.2** z diwodorofosforanem były bardzo wysokie i tylko w dwóch przypadkach udało mi się je wiarygodnie wyznaczyć. Ponadto, krzywe kompleksowania oraz wykresy JOBA wskazują, że w przypadku receptorów o większym rozmiarze makropierścieni (**3.2b** i **3.2c**) następuje wiązanie dwóch anionów.

Wyniki RAS przedstawione w poprzednim podrozdziale, łącznie z rezultatami kompleksowania dla **3.1a-c** oraz **3.2a-c** sugerują, że zbliżenie grupy amidowej do centroidu makropierścienia powinno pozytywnie wpłynąć na jego powinowactwo do anionów. W celu sprawdzenia tej koncepcji zbadalem właściwości kompleksujące receptorów **3.5a-b** oraz **3.6a-b**, różniących się sposobem przyłączenia podstawnika lariatowego w stosunku do receptorów **3.1** oraz **3.2**. Wyniki miareczkowań zebrałem w Tabeli 3.4.

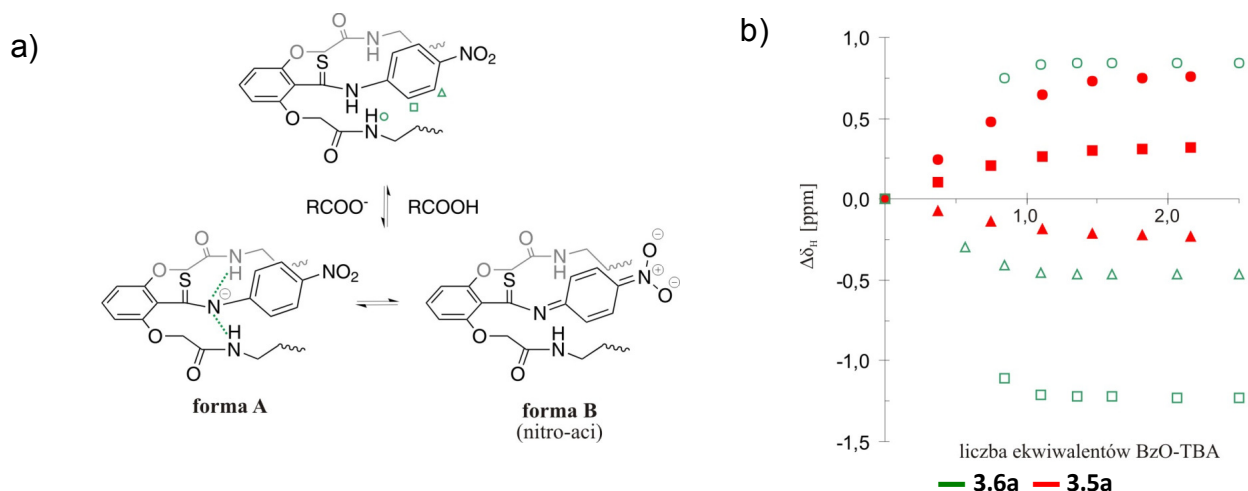
Tabela 3.4. Stałe trwałości K_a [M^{-1}] kompleksów receptorów **3.5a-b** oraz **3.6a-b** z różnymi anionami w DMSO- d_6 + 0.5% H_2O w 298K^a

Receptor	Cl^-	$CH_3CO_2^-$	$C_6H_5CO_2^-$	$H_2PO_4^-$
3.5a	778 ± 5	642 ± 12	162 ± 2	1268 ± 67 (K_1) 49 ± 4 (K_2)
3.5b	$9 \pm 0,2$	262 ± 3	251 ± 2	1738 ± 127 (K_1) $55 \pm 1,3$ (K_2)
3.6a	4266 ± 347	- ^b	- ^b	- ^b
3.6b	$10 \pm 0,02$	- ^b	- ^b	- ^b

^a Aniony w postaci soli TBA, stałe wyznaczone za pomocą programu HypNMR dla modelu wiązania 1:1 lub 1:2 (receptor:anion); ^b deprotonacja receptora.

Wyniki miareczkowań wskazują, że podobnie jak w przypadku receptorów **3.1**, spośród badanych anionów najsilniej wiązany jest diwodorofosforan, przy czym odpowiednie stałe trwałości dla jego kompleksów z receptorami **3.5**, są mniejsze, niż dla **3.1**. Ponadto, nie ma istotnej różnicy w stałych trwałości pomiędzy receptorami **3.5a** i **3.5b**. Oprócz tego wyniki kompleksowania potwierdzają preferencję 26-członowego makropierścienia wobec anionu chlorkowego, przy czym stałe trwałości dla receptorów **3.5a** i **3.6a** są nieznacznie większe (1.6 – 2.8 razy) niż w przypadku analogicznych receptorów **3.1a** oraz **3.2a**. Podobnie, niedużo lepiej wiązany jest anion octanowy przez receptory **3.5a,b** niż przez **3.1a,b**. Co jest zastanawiające, benzoosan jest słabiej wiązany przez receptor **3.5a**, niż przez **3.1a**, ale w przypadku większego rozmiaru makropierścienia trend ten odwraca się – anion wiązany jest lepiej przez receptor **3.5b**, niż przez **3.1b**. Powyższe obserwacje wskazują, że pomiędzy podstawnikiem lariatowym w receptorach **3.5**, a anionami większymi niż octan, mogą występować niekorzystne oddziaływania.^a Stałe trwałości receptorów **3.6** z anionami udało mi się wyznaczyć jedynie dla chlorków, gdyż bardziej zasadowe aniony powodowały deprotonację receptora (Schemat 3.21a).

^a Obliczenia *ab initio* (DFT B3LYP 6-31+G*) dla receptorów **3.5** wskazują na występowanie dużego obszaru o ujemnym potencjale elektrostatycznym w centralnej części pierścienia fenyłowego podstawnika lariatowego, przy czym dla receptorów **3.1** analogiczny obszar jest znacznie mniejszy, a w pewnych punktach występuje wręcz potencjał dodatni.



Schemat 3.21

Deprotonacja spowodowana jest wyjątkowo dużą kwasowością protonu grupy tioamidowej, przyłączonej bezpośrednio do elektronoakceptorowego podstawnika *p*-nitrofenylowego, przy czym proces abstrakcji protonu jest dodatkowo ułatwiany przez tworzenie dwóch silnych wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych z protonami grup amidowych C oraz na skutek efektu rezonansowego grupy nitrowej. W rezultacie tego procesu sygnały protonów aromatycznych w podstawniku lariatowym ulegają znacznemu przesłanianiu, a protony amidowe C – odsłanianiu (Schemat 3.21b).

Deprotonacji nie zaobserwowałem dla receptorów **3.5**, co wynika wprost z mniejszej, niż w **3.6**, kwasowości protonu amidowego A. Potwierdzeniem tego faktu jest „normalny” przebieg krzywych miareczkowania receptora **3.5a** z benzoesanem, tzn. protony amidowe C ulegają odsłanianiu, a protony aromatyczne w pozycjach *orto* względem grupy nitrowej, przesłanianiu (Schemat 3.21b, kolor czerwony).

Grupy hydroksylowe w pozycjach *orto* względem grup amidowych zapewniają preorganizację miejsc wiążących aniony, przy czym wprowadzenie fragmentu $C_{(ar)}-H$ pomiędzy grupami amidowymi umożliwia dodatkowe oddziaływanie typu $CH\cdots\pi$ z anionem. W konsekwencji receptor makrocykliczny, zawierający podstawnik 2,4-dihydrokso-1,5-dikarbamoilofenyłowy, powinien lepiej wiązać aniony, niż odpowiadający mu receptor z podstawnikiem pirydyniowym. W celu potwierdzenia tego przypuszczenia zbadałem właściwości kompleksujące trzech receptorów zbudowanych na bazie podstawnika 2,4-dihydrokso-1,5-dikarbamoilofenyłowego, których wyniki przedstawiłem w Tabeli 3.5.

Tabela 3.5. Stałe trwałości K_a [M^{-1}] kompleksów receptorów **3.3**, **3.39** oraz **3.7** oraz z różnymi anionami w $DMSO-d_6 + 0.5\% H_2O$ w $298K^a$

Receptor	Cl^-	$CH_3CO_2^-$	$C_6H_5CO_2^-$	$H_2PO_4^-$
3.3	720 ± 33	_ ^b	_ ^b	_ ^b
3.39	2757 ± 74	_ ^b	_ ^b	_ ^b
3.7	1505 ± 52	_ ^c	_ ^b	_ ^b

^a Aniony w postaci soli TBA, stałe wyznaczone za pomocą programu HypNMR dla modelu wiązania 1:1 lub 1:2 (receptor: anion); ^b deprotonacja receptora; ^c nie przeprowadzono eksperymentu.

Wartości stałych trwałości kompleksów omawianych receptorów z chlorkiem TBA dowodzą, że w każdym przypadku anion chlorkowy jest silniej wiązany, niż przez analogiczne receptory oparte na podstawniku 2,6-dikarbomilopirydynowym ($K_a = 1505$, $720 M^{-1}$, dla **3.7** i **3.3** vs 778 , $484 M^{-1}$ dla **3.5a** i **3.1a**). Co ciekawe, stałe trwałości w obu przypadkach są ok. dwukrotnie większe dla receptorów opartych na γ -rezorcynie, niezależnie od rodzaju podstawnika. Ulokowanie atomu bromu pomiędzy grupami hydroksylowymi w receptorze **3.39** pozytywnie wpłynęło na stałe trwałości, które są ok. czterokrotnie większe niż dla receptora **3.3**. Wzrost ten można wytłumaczyć efektem indukcyjnym atomu bromu, który zwiększa siłę oddziaływania protonu w pozycji *para* ($\delta_{max} = 1.07$ ppm dla **3.39** vs $\delta_{max} = 0.74$ ppm dla **3.3**). W przypadku bardziej zasadowych anionów, dla wszystkich receptorów zaobserwowałem stopniową deprotonację grup hydroksylowych, przy czym wyniki miareczkowań wskazują na hamowanie tego procesu przez atom bromu w receptorze **3.39**, co można wytłumaczyć odpychaniem chmur elektronowych, spowodowanym niekorzystnym ułożeniem obszarów o dużym ujemnym potencjale elektrostatycznym w pozycjach ekwatorialnych względem wiązania C-Br oraz na atomie tlenu anionu fenolanowego. W ostatnim czasie Smith i współpracownicy^{128,129} wykazali, że operująca w umiarkowanie polarnym acetonitrylu, cząsteczka rezorcyny jest efektywnym receptorem na aniony halogenkowe.^{220,221} Podobną sytuację zaobserwowałem w przypadku wcześniej badanych receptorów **3.3**, **3.39** i **3.7**.

Przebiegi krzywych eksperymentalnych miareczkowań receptorów **3.1a** oraz **3.5a** z anionami chlorkowymi wskazywały, że protony amidowe C nie biorą bezpośredniego udziału w kompleksowaniu anionu chlorkowego. Aby dokładniej wniknąć w naturę tego

procesu postanowiłem zbadać właściwości kompleksujące receptora **3.42**, pozbawionego dwóch grup amidowych.

Ponadto, wyniki badań kompleksowania receptorów **3.1a** oraz **3.5a** karboksylanami, pozwalają przypuszczać, że podstawnik lariatowy aktywnie uczestniczy w tym zjawisku, zarówno poprzez bezpośrednie słabe związanie anionu (efekt *orto* protonów CH przy grupie amidowej)^{222,223} oraz, ewentualnie poprzez niekorzystną interakcję z podstawnikiem aromatycznym lub/i chmurą elektronów π anionu. W celu wniknięcia w istotę ostatniego efektu, postanowiłem również zbadać właściwości kompleksujące receptora **3.43**, który zawiera zamiast podstawnika *p*-nitrofenylowego, znacznie większy pierścień pirenowy.

Wyniki miareczkowań dla obu receptorów zebrałem w Tabeli 3.6.

Tabela 3.6. Stałe trwałości K_a [M^{-1}] kompleksów receptorów **3.42** oraz **3.43** z różnymi anionami w DMSO- d_6 + 0.5% H₂O w 298K^a

Receptor	Cl ⁻	CH ₃ CO ₂ ⁻	C ₆ H ₅ CO ₂ ⁻	H ₂ PO ₄ ⁻
3.42	3 ± 0,1	30 ± 0,1	24 ± 0,7	14 ± 1,4
3.43	724 ± 8	197 ± 2	34,5 ± 0,5	90 ± 3

^a Aniony w postaci soli TBA, stałe wyznaczone za pomocą programu HypNMR dla modelu wiązania 1:1 (receptor:anion).

Receptor **3.42** wiąże aniony zgodnie z szeregiem Hoffmeistera (nie jest selektywny), przy czym odpowiednie stałe trwałości są znacznie mniejsze niż dla receptora **3.5a**, z czego największa różnica występuje w przypadku chlorku (3 M⁻¹ dla **3.42** vs 778 M⁻¹ dla **3.5a**). Tak niskie powinowactwo do anionów receptora **3.42** może być spowodowane koniecznością zerwania silnego wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego pomiędzy podstawnikami lariatowym i pirydyniowym (patrz wyniki RAS dla **3.42**). Powyższe dane jednoznacznie wskazują na dominujący wpływ grup amidowych C, zarówno na siłę, jak i na selektywność działania omawianych przez mnie receptorów, pomimo tego, że w przypadku anionu chlorkowego nie są one bezpośrednio zaangażowane w jego wiązanie.

Wyniki miareczkowania dla receptora **3.43** wskazują, że chlorek TBA wiązany jest z podobną siłą jak w referencyjnym receptorze **3.5a**, przy czym wartości stałych trwałości dla pozostałych anionów są znacznie mniejsze niż w **3.5a** – największa różnica jest widoczna w przypadku diwodorofosforanu (90 M⁻¹ dla **3.43** vs 1268 M⁻¹ dla **3.5a**).

Co jest godne podkreślenia, podczas wszystkich przeprowadzonych miareczkowań obserwowałem znaczne przesunięcia sygnałów protonów aromatycznych pochodzących od pierścienia pirenowego. Obserwacje te sugerują, że podstawnik pirenowy istotnie generuje dużą zawadę steryczną z jednej strony makropierścienia (patrz wyniki RAS dla **3.43**), co powoduje, że najmocniej wiązany^a jest najmniejszy anion chlorkowy.^b

Oprócz wprowadzanej zawady geometrycznej, bogaty w elektrony podstawnik pirenowy ma inną ciekawą właściwość – jest w stanie wiązać kationy za pomocą oddziaływań typu kation...π.^{224,225} Skłoniło mnie to do sprawdzenia, czy bliska obecność miejsc wiążących aniony (grupy amidowe) i kation (podstawnik pirenowy) pozwoli na obserwacje tego typu oddziaływań w roztworze. Jako modelowe jony wybrałem najmocniej wiązany przez receptor **3.43** anion chlorkowy oraz kationy tetraalkilowe o różnym stopniu „rozmycia” ładunku dodatniego (TMA – TBA). Warto zauważyć, że używana przeze mnie w miareczkowaniach mieszania rozpuszczalników (DMSO + 0.5 % wody) gwarantuje całkowitą dysocjację badanych soli. Do badań porównawczych wybrałem receptor **3.5a**, posiadający makropierścień o identycznym rozmiarze oraz położeniu grupy amidowej w podstawniku lariatowym.^c Dane otrzymane z miareczkowań obu receptorów prowadzonych w DMSO-*d*₆ + 0.5% H₂O przedstawiłem w Tabeli 3.7.

Tabela 3.7. Stałe trwałości K_a [M^{-1}] kompleksów receptorów **3.5a** oraz **3.43** z anionem chlorkowym w DMSO-*d*₆ + 0.5% H₂O w 298K^a

Receptor	TMA-Cl	TEA-Cl	TPA-Cl	TBA-Cl
3.5a	1080 ± 9	1065 ± 4	994 ± 7	778 ± 5
3.43	202 ± 3	637 ± 6	595 ± 3	724 ± 8

^a Stałe trwałości wyznaczono techniką miareczkowania ¹H NMR; model wiązania 1:1.

^a Trzeba przy tym pamiętać o optymalnej wielkości makropierścienia w **3.43** względem wiązania chlorku.

^b Objętości anionów w modelu CPK wynoszą odpowiednio: 23.7 Å³ dla Cl⁻; 59.5 Å³ dla CH₃CO₂⁻; 63.1 dla H₂PO₄⁻ Å³ oraz 125.2 Å³ dla C₆H₅CO₂⁻.

^c Nie jest to do końca „idealny” układ porównawczy, ze względu na zwiększoną kwasowość protonu amidowego w podstawniku lariatowym w receptorze **3.5a**.

Dla obu receptorów wartości stałych trwałości zależą od rozmiaru kationu, przy czym w miarę jego wzrostu (w szeregu TMA < TEA < TPA < TBA), odpowiadające im stałe maleją dla receptora **3.5a**, a rosną dla receptora **3.43**, osiągając podobną wielkość w przypadku kationu TBA. W przypadku **3.5a** różnice pomiędzy wartościami stałych nie są duże, co można tłumaczyć minimalnym oddziaływaniem grup funkcyjnych (np. karbonylowych) z kationem lub ewentualnym wiązaniem cząsteczki soli. Podobny trend został zaobserwowany przez Sesslera i współpracowników^{206,207} w trakcie badań kompleksotwórczych kaliks[4]pirolu, który w 1,2-dichloroetanie wykazywał nieznaczną preferencję względem chlorku TMA, w stosunku do chlorku TBA. Odwrócenie tego trendu w przypadku receptora **3.43** można wytłumaczyć sukcesywnym zwiększaniem liczby kontaktów typu (kation)CH••• π pomiędzy podstawnikiem pirenowym a kationem tetraalkiloamoniowym, co jest zgodne z przeprowadzonymi przeze mnie obliczeniami.^a Co więcej, obliczone struktury kompleksów **3.43** z solami chlorku wskazują na występowanie korzystnych oddziaływań pomiędzy kationem, a pierścieniem pirydyniowym, co może tłumaczyć sposób wiązania soli amoniowych przez receptor **3.5a**, z tą różnicą, że pierścień pirydyniowy jest znacznie mniejszy więc najsilniej oddziałuje z kationem tetrametyloamoniowym.

3.5 Konformacja wolnych receptorów w roztworze

Początkowe przesunięcia chemiczne protonu amidowego podstawnika lariatowego (A) są niemal identyczne dla wszystkich receptorów ($\delta = 10.31-10.38$ ppm), przy czym wyniki eksperymentów 2D NMR (NOESY lub/i ROESY) wskazują na silne sprzężenie tego protonu z protonami wody. Pozwala to przypuszczać, że podobnie jak w ciele stałym, również w roztworze proton amidowy grupy lariatowej skierowany jest na zewnątrz makropierścienia i uczestniczy w silnym wiązaniu wodorowym z cząsteczką wody lub DMSO. Ponadto, karbonylowy atom tlenu skierowany jest do wewnątrz makropierścienia gdzie zaangażowany jest w wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe z protonami amidowymi C. Potwierdzeniem takiej konformacji jest obserwacja, że protony amidowe C ulegają przesłanianiu w trakcie miareczkowania anionem chlorkowym. Takie zachowanie

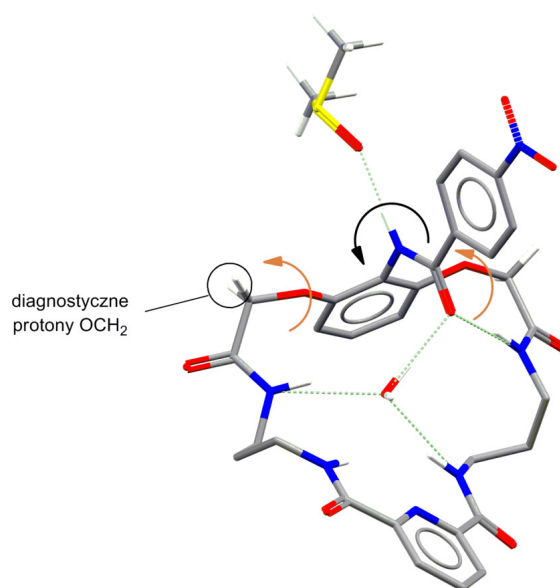
^a Obliczenia *ab initio* (DFT B3LYP 6-31+G*) dla kompleksów **3.43** z solami chlorkami TMA – TBA w fazie gazowej, wskazują na zbliżanie się pierścienia pirenu do płaszczyzny makropierścienia, dla bardziej rozbudowanych kationów, co maksymalizuje liczbę oddziaływań (kation)CH••• π .

można wytłumaczyć zrywaniem wiązania wodorowego pomiędzy protonami C i karbonylowym atomem tlenu, zachodzącym na skutek obrotu grupy amidowej podstawnika lariatowego.

Kompleksowanie anionu powoduje obrót grupy amidowej w podstawniku lariatowym, czemu towarzyszy zrywanie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego z protonami C. Wartości maksymalnych zmian przesunięć chemicznych protonów A i C są podobne, lecz różnią się znakiem, co sugeruje, że protony C nie biorą udziału w kompleksowaniu anionów chlorkowych. Wyniki analizy spaleniwowej oraz RAS pozwalają stwierdzić, że w roztworze, w luce makrocyklicznej znajduje się cząsteczka wody. Jest to dosyć często spotykana sytuacja dla tego typu układów makrocyklicznych, posiadających wiele grup amidowych.² Analiza RAS kryształów monohydratu **3.1a** oraz tetrahydratu **3.1b** wskazuje, że tylko w pierwszym przypadku występuje relatywnie słabe wiązanie wodorowe pomiędzy cząsteczką wody a protonami amidowymi C. W obu kryształach, cząsteczka wody wiązana jest przez protony amidowe B, przy czym dla **3.1b** siła tego oddziaływania jest większa. Wyniki NMR dla receptorów **3.1** w roztworze (DMSO+0.5% wody) są zgodne z wynikami RAS - przesunięcia chemiczne protonów amidowych B rosną, a protonów C maleją w miarę wzrostu wielkości makropierścienia, co oznacza, że cząsteczka wody w roztworze wiązana jest zarówno przez karbonylowy atom tlenu, jak i protony amidowe B i C receptora **3.1a**. W miarę wzrostu odległości pomiędzy obiema częściami receptora udział części pirydynowej w wiązaniu cząsteczki wody ulegają zwiększaniu. W przypadku większej luki nie można również wykluczyć wiązania większej cząsteczki DMSO (patrz wyniki RAS dla **3.3**). Analogiczne obserwacje zanotowałem dla receptorów opartych na kwasie γ -rezorcynowym.

Dla większości receptorów (oprócz **3.2a**), diastereotopowe diagnostyczne protony grup OCH_2 występują w widmie ^1H NMR w postaci singletu, co oznacza, że w roztworze mamy do czynienia z mieszaniną różnych konformacji receptora znajdujących się w dynamicznej równowadze. Dodatkowo, proces powstawania wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego pomiędzy karbonylowym atomem tlenu podstawnika lariatowego, a protonami grup amidowych C, jest również szybki w skali czasu NMR (Schemat 3.22, czarna strzałka). Oznacza to, że obserwowane sygnały w widmie ^1H NMR są wypadkową wszystkich konformacji receptora z podstawnikiem lariatowym usytuowanym nad lub pod płaszczyzną makropierścienia (Schemat 3.22, pomarańczowe strzałki). Związanie anionu przez receptor powoduje, w szczególnych przypadkach, zahamowanie tej dynamiki, o

czym świadczy rozszczepienie sygnałów pochodzących od grup OCH_2 . Przedstawione powyżej dane pozwalają na zaproponowanie przeważającej w roztworze, struktury „niedomkniętych kryptandów” (Schemat 3.22).



Schemat 3.22

4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

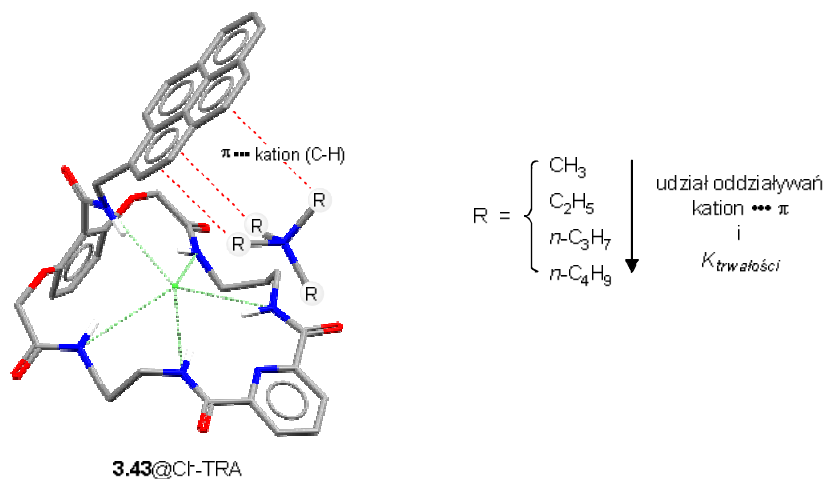
Cele naukowe mojej rozprawy doktorskiej wiązały się z trzema podstawowymi zagadnieniami:

- o zaprojektowaniu oraz opracowaniu ogólnej metody syntezy skutecznych i selektywnych receptorów anionów, szczególnie ważnych z punktu widzenia procesów biologicznych z udziałem karboksylanów, diwodorofosforanów, a także chlorków;
- o wprowadzeniu do praktyki naukowej oryginalnego podejścia do rentgenowskiej analizy strukturalnej receptorów anionów, polegającego na wykorzystaniu dużej próby obiektów (na ogół trudno dostępnych) do analizy porównawczej, ułatwiającej projektowanie potencjalnych receptorów, skutecznych w silnie polarnym środowisku, docelowo w wodzie;
- o doświadczalne zweryfikowanie założonych właściwości kompleksotwórczych zaprojektowanych receptorów przy użyciu techniki miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR.

Z satysfakcją mogę stwierdzić, że wszystkie cele, które postawiłem sobie przystępując do wykonywania pracy doktorskiej, zostały zrealizowane. Poniżej przypomnę najistotniejsze z uzyskanych przeze mnie wyników oraz wskażę ich wagę oraz potencjalny wpływ na aktualny stan wiedzy w tej dziedzinie.

Jeśli idzie o syntezę makrocyklicznych receptorów lariatowych, wyniki moich prac pozwoliły na ugruntowanie i rozwinięcie dotychczas stosowanych metod, co pozwala na wygodne i wydajne otrzymywanie tej klasy związków, zwanych przez nas „niedomkniętymi kryptandami” (ang. unclosed cryptands),⁷ które są łatwiej osiągalne od klasycznych kryptandów, oferując przy tym szerokie możliwości strukturalnych modyfikacji.

Stosując to podejście, opracowałem efektywną drogę otrzymywania zaplanowanych przeze mnie nowych receptorów lariatowych z „odwróconą” grupą amidową. Ponadto wyniki te przyczyniły się do syntezy nowych receptorów o specjalnych właściwościach, np. związek **3.43** zawierający w ramieniu fragment pirenowy, którego jedną z unikalnych właściwości jest zdolność do rozpoznawania przeciwjonów – kationów tetraalkiloamonowych (Rysunek 4.1).

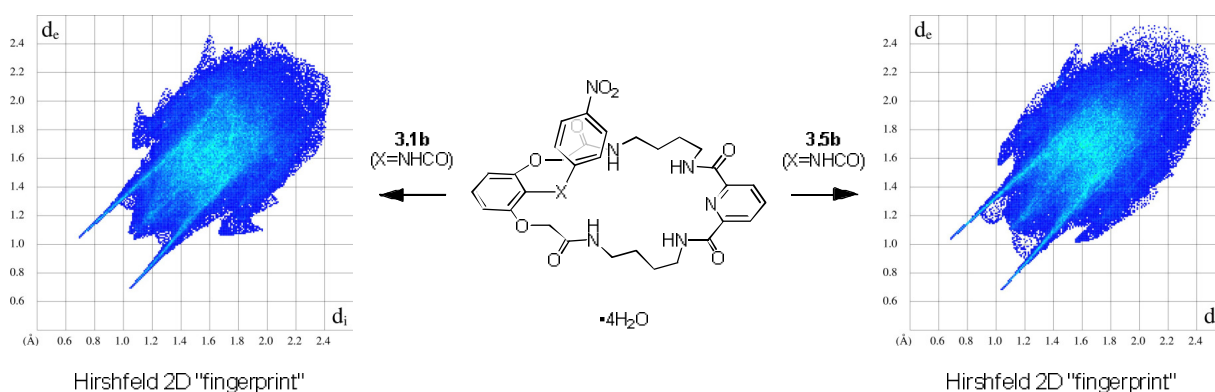


Rysunek 4.1

Za jedno z ważniejszych osiągnięć syntetycznych uważam również opracowanie metodologii syntezy makrocyklicznych receptorów, zawierających dihydroksylowe fragmenty aromatyczne, których do tej pory nie udało się otrzymać - pomimo kilku prób podejmowanych przez renomowane grupy badawcze. Związki te są szczególnie ważne ze względu na ich potencjalne zastosowanie w procesach przebiegających w wodzie.

Oryginalność mojego podejścia do badań strukturalnych polega na tym, że w wyniku posiadania własnej, wysoce efektywnej metody syntezy dowolnych receptorów omawianego typu, różniących się strukturalnie w minimalnym stopniu, możemy prowadzić badania RAS w trybie porównawczym (spośród 16 dotąd otrzymanych receptorów, udało się uzyskać struktury w ciele stałym dla 14 z nich).

Zaadoptowanie do naszego podejścia intensywnie wykorzystywanej ostatnio metody analizy powierzchni Hirshfelda,^{194-198,226} pozwoliło na głębsze wniknięcie w świat subtelnych oddziaływań międzycząsteczkowych (Rysunek 4.2), skutkujące możliwościami lepszego przeniesienia właściwości kompleksujących receptorów z ciała stałego do roztworu.



Rysunek 4.2

Rysunek 4.2 przedstawia dwa zbliżone strukturalnie receptory, które krystalizują z taką samą liczbą cząsteczek wody oraz w identycznej grupie przestrzennej *P-1*. Pomimo tego sposób ich oddziaływania z cząsteczkami wody jest inny, co znajduje odzwierciedlenie w dwuwymiarowych wykresach ich powierzchni Hirshfelda (mogą one spełniać rolę tzw. „fingerprintu”).¹⁹⁴

Obok wyżej pokazanych rezultatów o ogólnym znaczeniu, w trakcie realizacji pracy znalazłem rozwiązanie kilku bardzo interesujących problemów szczegółowych. Pierwszy z nich to znalezienie dwóch kolejnych układów makrocyklicznych **3.5a** oraz **3.42** – achiralnych w roztworze, natomiast chiralnych w ciele stałym. Dla czytelnika jest zapewne sprawą oczywistą, że oba przywołane tu związki makrocykliczne mają charakter niedomkniętych kryptandów.

W trakcie prowadzonych przeze mnie badań strukturalnych niedomkniętych kryptandów zauważyłem, że wykazują one nietypowo duże powinowactwo do cząsteczek wody. Po przeanalizowaniu tego problemu na szeregu przykładów dowiodłem, że przy użyciu odpowiednich procedur mogę sterować uzyskiwaniem wyższych form hydratów. Wyniki te mogą w przyszłości być wykorzystane w bardzo ważnych badaniach nad strukturą, tzw. „ciekłej wody” (ang. bulk water).

Z kolei, prowadząc badania RAS tioamidowych pochodnych receptorów zwróciłem uwagę na występowanie w moich obiektach unikalnych oddziaływań pomiędzy monowalencyjnymi atomami siarki, tzw. „wiązań chalkogenowych”,^{156,167,170,172} które uważa się za odpowiednik wiązań halogenowych.⁹⁸ Warto podkreślić, że oba powyższe typy oddziaływań (Hal...Hal i S...S) w znacznym stopniu determinują strukturę obiektu w ciele stałym.

Zarówno synteza jak i badania strukturalne prowadzone przeze mnie, z oczywistych powodów, podporządkowane były nadrzędnemu celowi – znalezieniu możliwości przewidywania potencjalnych właściwości kompleksotwórczych, wykazywanych przez niedomknięte kryptandy w roztworze. Uważam, że udało mi się w znacznym stopniu powiązać wyniki badań strukturalnych z tymi właściwościami, czego dowodzą rezultaty studiów nad oddziaływaniami receptor – anion, zrealizowane na drodze miareczkowania pod kontrolą ¹H NMR. W trakcie badań znalazłem bardzo interesujący przypadek tioamidowego receptora **3.2a**, który wykazywał niespotykane wysokie powinowactwo do karboksylanów, nawet w mieszaninie DMSO-MeOH.

Jestem przekonany, że w trakcie przedstawionych wyżej badań udało mi się uzyskać przekonujące dowody na to, że zaproponowane przeze mnie podejście, można uznać za całkowicie potwierdzone doświadczalnie i godne rekomendacji dla innych badaczy. Mam nadzieję, że rozwinięcie przedstawionej przeze mnie koncepcji pozwoli na opracowanie ogólnych zasad działania receptorów anionów w rozpuszczalnikach o różnej polarności.

5. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

5.1. Uwagi ogólne

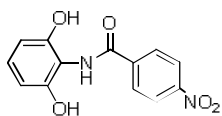
Do syntezy używałem handlowo dostępnych odczynników, wyprodukowanych przez firmę Sigma-Aldrich, TCI, ABCR oraz POCH. Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Stosowałem rozpuszczalniki o czystości cz.d.a. lub HPLC bez uprzedniego przygotowania, a w przypadku reakcji prowadzonych w warunkach bezwodnych ślady wody zawarte w rozpuszczalnikach usuwałem przy zastosowaniu ogólnie przyjętych metod literaturowych.²²⁷

Do chromatografii kolumnowej stosowałem żel krzemionkowy Merck Kieselgel 60 (grubość ziaren 230-400 mesh), i o ile nie napisałem inaczej, stosowałem masowo pięćdziesięciokrotny nadmiar żelu w stosunku do rozdzielanej mieszaniny. Do kontroli przebiegu reakcji stosowałem chromatografię cienkowarstwową, używając płytek Kieselgel 60 F₂₅₄ firmy Merck. Substancje niewidoczne w świetle lampy UV 254 i/lub 365 nm wywoływałem przy użyciu roztworów: molibdenowo-cerowego (15% kwas siarkowy, kwas molibdenowy oraz siarczan ceru (III)) lub ninhydryny w *n*-butanolu.

Widma ¹H oraz ¹³C NMR zostały zarejestrowane na aparatach Varian Gemini (200 MHz), Varian Mercury 400BB (400 MHz), Varian S 600 (600 MHz) oraz Bruker DRX 500 Avance (500 MHz), stosując sygnał resztkowy rozpuszczalnika jako wzorzec (DMSO ¹H NMR δ=2.50 ppm, ¹³C δ=39.52 ppm; CHCl₃ ¹H NMR δ=7.26 ppm, ¹³C δ=77.16 ppm). Przy opisywaniu widm ¹H NMR stosowałem następujące skróty: s – singlet, d – dublet, t – tryplet, q – kwartet, p – pentet, dd_{AB} – dublet dubletów typu AB, m – multiplet, b – sygnał poszerzony, z – sygnał przysłonięty. Położenia sygnałów podałem w ppm w skali δ, a stałe sprzężenia J wyrażałem w hercach (Hz). Analizy techniką spektrometrii mas zostały wykonane na aparacie Micromass LCT (ESI TOF) oraz MaldiSYNAPT G2-S HDMS (ESI QqTOF). Temperatury topnienia (nie korygowane) mierzyłem przy użyciu aparatu Koefler Boetius M firmy HMK. Analizy elementarne prowadzono w skali mikro w Pracowni Analizy Elementarnej w IChO PAN na automatycznym analizatorze firmy Perkin-Elmer typ 240.

5.2 Synteza α,ω -diestrów

Difenol **3.10**



$M_w = 274.23$ g/mol

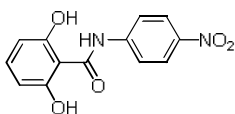
2-nitrorezorcynę **3.12** (20 g, 130 mmol) rozpuściłem w metanolu (200 ml) obserwując zabarwienie reakcji na intensywnie czerwony kolor. Po dokładnym przepłukaniu reakcji argonem dodałem ostrożnie w jednej porcji katalizator palladowy osadzony na węglu (1 g, 10% m/m) (Uwaga – aby ograniczyć możliwość zapłonu oparów rozpuszczalnika w trakcie dodawania katalizatora wdmuchiwałem argon do kolby reakcyjnej). Zamontowałem balon z wodorem i całość mieszałem w RT do momentu zaniku koloru (~ 12 h). Po tym czasie odsączyłem katalizator na Celicie i odparowałem rozpuszczalnik, otrzymując brunatnoczerwony osad¹ produktu z ilościową wydajnością (16.1 g, ~99 %). Osad rozpuściłem w pirydynie (130 ml) i dodałem DMAP-u (0.2 g, katalizator). Po ochłodzeniu reakcji do -20 °C dodałem w kilku porcjach chlorek *p*-nitrobenzoilu (27.8 g, 150 mmol, 1.15 ekw.). Reakcję mieszałem przez noc bez chłodzenia, po czym odparowałem rozpuszczalnik z silica żelem (~40 g). Suchą pozostałość oczyściłem chromatograficznie jako eluent stosując mieszaninę heksanu z octanem etylu (7:3 v/v), otrzymując produkt (23.0 g, 65 %) w postaci żółtego proszku (t.t. 131°C – rozkład).

Ad 1 - Pomimo zabarwienia osadu analiza TLC oraz ¹H NMR osadu wskazuje na wysoką czystość produktu (> 95% wg ¹H NMR).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 11.40 (s, 2H, OH), 11.04 (s, 1H, CONH), 8.26 (układ AA'BB', 2H), 7.95 (układ AA'BB', 2H), 7.18 (t, J 8.4, 1H), 6.43 (d, J 8.0, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 167.8, 158.5, 158.4, 144.4, 142.7, 133.1, 124.9, 120.0, 107.2.

Difenol **3.16**



$M_w = 274.23$ g/mol

Przepis 1 (odczynnik chlorujący - Ph₃PCl₂):

Kwas 2,6-dihydroksybenzoesowy (1.0 g, 6.4 mmol) oraz *p*-nitroanilinę (0.89 g, 6.4 mmol) rozpuściłem w acetonitrylu (30 ml). Mieszaninę reakcyjną ogrzałem do wrzenia i wkropliłem w ciągu 10 minut Ph₃PCl₂ (3.4g, 9.6 mmol, 1.5 ekw.) w acetonitrylu (30 ml), obserwując przy tym gwałtowne wydzielanie się chlorowodoru. Po dodaniu odczynnika reakcję mieszałem w t.w. przez 1 h. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do RT wypadły kryształy, które odsączyłem i przemyłem zimnym acetonitrylem (2 x 30 ml). Kryształy były zanieczyszczone tlenkiem trifenylfosfiny (Ph₃PO), którego pozbyłem się przez krystalizację z metanolu, otrzymując produkt (1.20 g, 68%) w postaci lekko żółtego proszku (t.t. 132°C).

Przepis 2 (czynnik chlorujący – PCl₃):

Kwas 2,6-dihydroksybenzoesowy (9.9 g, 64.3 mmol) oraz *p*-nitroanilinę (8.88 g, 64.3 mmol) zawiesiłem w intensywnie mieszanym roztworze ksylenu i toluenu (200 ml 1:3 v/v). Mieszaninę reakcyjną ogrzałem do 110°C i wkropliłem w ciągu 5 min roztwór PCl₃

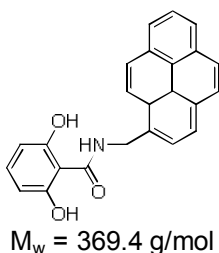
(2.25 ml, 25.7 mmol, 0.4 ekw.) w toluenie (20 ml). Po czym podwyższyłem temperaturę do 150°C i pozostawiłem reakcję na noc (12 h). Następnego dnia odsączyłem na gorąco powstały osad, który przemywałem gorącym toluenem (~200 ml) do momentu aż przesącz straci żółty kolor. Osad produktu suszyłem w temperaturze 100°C i pod wysoką próżnią ($p = 2\text{--}5$ mBar) przez 24 h, otrzymując diester **3.16** (16.2 g, 94 %) w postaci jasnoszarego proszku. Analiza ^1H NMR produktu wskazywała na obecność niewielkich ilości (~5 %) ksylenów.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 11.38 (s, 2H, OH), 11.03 (s, 1H, CONH), 8.34–8.19 (układ AA'BB', 2H), 8.03–7.87 (układ AA'BB', 2H), 7.18 (t, J 8.2, 1H), 6.43 (d, J 8.2, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 167.7, 158.4, 144.4, 142.7, 133.1, 125.0, 120.1, 107.2, 106.5.

HR MS EI (m/z): Obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}]^+$: 274.05897, zmierzono: 274.05939.

Difenol **3.25**

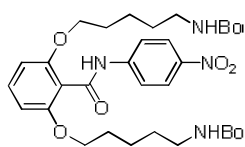


Kwas 2,6-dihydroksybenzoesowy (0.65 g, 4 mmol) zawiesiłem w DCM (40 ml) i dodałem trietyloaminy (0.6 ml, 4.4 mmol, 1.1 ekw.). Mieszaninę reakcyjną ochłodziłem do 0°C i wkropliłem stopniowo chlorek tionylu (0.32ml, 4.4 mmol, 1.1 ekw.). Po 10 minutach mieszania odstawiłem chłodzenie i mieszałem reakcję przez kolejną godzinę. Następnie dodałem do reakcji w kilku porcjach zawiesinę chlorowodoru metylenopirenu (1.07 g, 4 mmol) oraz trietyloaminy (1.2 ml, 8 mmol, 2 ekw.) w DCM (10 ml). Po 24 h mieszania do mieszaniny reakcyjnej dodałem silica żelu (~1 g) i odparowałem rozpuszczalnik. Suchą pozostałość oczyszcziłem chromatograficznie jako eluent stosując mieszaninę heksanu i octanu etylu (1:1 v/v). Po odparowaniu rozpuszczalników otrzymałem produkt (0.3 g, 20 %) w postaci żółtawego proszku.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 12.56 (s, 2H, OH), 9.55 (t, 1H, CONH), 8.48 (d, 1H), 8.34–8.07 (m, 8H), 7.17 (t, 1H), 6.36 (d, 2H), 5.32 (d, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 169.9, 160.2, 133.6, 132.1, 130.8, 130.3, 130.2, 128.0, 127.9, 127.4, 127.2, 126.4, 126.4, 125.4, 125.3, 124.9, 124.1, 123.9, 123.0, 107.3, 102.6.

Związek 3.36



$M_w = 644.76$ g/mol

Postępując zgodnie z Procedurą A, stosując difenol 3.16 (0.5 g, 1.8 mmol), związek 3.35 (1.0 g, 3.78 mmol, 2.1 ekw.) oraz aceton otrzymałem po 2 dniach surowy produkt, który oczyściłem chromatograficznie jako eluent stosując mieszaninę heksanu i octanu etylu (7:3 -> 1:1 v/v). Po odparowaniu rozpuszczalników otrzymałem olej, który samoistnie wykrystalizował w postaci białego osadu. Osad odsączyłem i dosuszyłem na pompie olejowej otrzymując produkt 3.36 (0.91 g, 78 %) w postaci białego proszku (t.t. 214-215oC).

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.53 (s, 1H), 8.21 (d, J 11.5, 2H), 7.86 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.53 (d, 2H), 4.58 (bs, 2H), 3.98 (t, 4H), 2.98 (s, 4H), 1.76-1.69 (m, 4H), 1.38 (s, 26H).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, DMSO) δ (ppm): 157.1, 156.2, 144.7, 143.4, 131.6, 125.2, 119.1, 115.9, 105.2, 79.3, 68.6, 40.6, 29.6, 28.5, 28.4, 23.3.

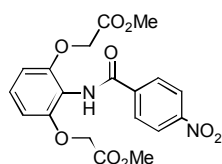
HR MS ESI (m/z): Obliczono dla $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 645.3500, zmierzono: 645.3488.

5.2.1 Synteza α,ω -diestrów (Procedura A)

Difenol (30 mmol) oraz świeżo utarty węglan potasu (9.0 g, 60 mmol, 2 ekw.) i jodek potasu (0.5 g, 3 mmol, 0.1 ekw.) zawiesiłem w acetonie lub 2-butanonie (150 ml). Intensywnie mieszając reakcję wkropliłem bromooctan metylu (5.8 ml, 61.5 mmol, 2.05 ekw.) i trzymałem mieszaninę pod argonem w t.w. aż do momentu zaniku substratu (TLC, ~24-48 h). Odsączyłem osad soli nieorganicznych i przepłukałem dodatkową porcją rozpuszczalnika (~50 ml). Przesącz zatężyłem do ok. połowy objętości początkowej i stawiłem na noc do lodówki^{*1}. Powstałe kryształy odsączyłem, przemyłem małą ilością zimnego rozpuszczalnika i wysuszyłem pod zmniejszoną próżnią.

Ad 1 – W niektórych przypadkach kryształy produktu nie wypadły i konieczne było użycie chromatografii kolumnowej w celu wyodrębnienia produktu.

Diester 3.8



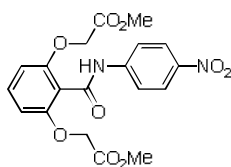
$M_w = 418.36$ g/mol

Postępując zgodnie z Procedurą A, stosując difenol 3.10 oraz 2-butanon otrzymałem produkt (9.3 g, 74 %) w postaci lekko żółtych kryształów (t.t. 128°C).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.82 (bs, 1H, PhNHCO), 8.34 (układ AA'BB', 2H), 8.20 (układ AA'BB', 2H), 7.21 (t, J 8.4, 1H), 6.68 (d, J 8.4, 2H), 4.77 (s, 4H, CH₂), 3.66 (s, 6H, OCH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO) δ (ppm): 168.9 (NHCOPh), 154.7 (COO), 149.0, 141.4, 129.1, 127.8, 123.4, 115.6, 106.6, 95.3, 65.6 (OCH₂), 51.7 (OCH₃).

Diester 3.15 Postępując zgodnie z Procedurą A, stosując difenol **3.16** (8.24 g) oraz aceton otrzymałem produkt (9.3 g, 74 %) w postaci lekko żółtych kryształów (t.t. 54°C).



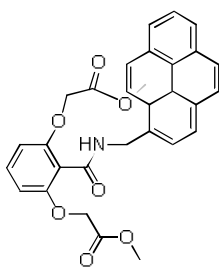
$M_w = 418.36$ g/mol

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.86 (s, 1H, NH), 8.24 (układ AA'BB', 2H), 7.95 (układ AA'BB', 2H), 7.32 (t, J 8.4, 1H), 6.68 (d, J 8.5, 2H), 4.83 (s, 4H, CH₂), 3.66 (s, 6H, CH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO) δ (ppm): 168.9, 163.4, 155.4, 145.6, 142.2, 130.6, 124.9, 118.8, 116.6, 105.9, 65.3, 51.8..

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla C₁₉H₁₈N₂O₉Na [M+Na]⁺: 441.09045, zmierzono: 441.08957.

Diester 3.26 Postępując zgodnie z Procedurą A, stosując difenol **3.25** (0.14 g) oraz aceton (20 ml) otrzymałem po 2 dniach produkt (0.12 g, 58 %) w postaci lekko żółtych kryształów (t.t. 102°C).



$M_w = 513.54$ g/mol

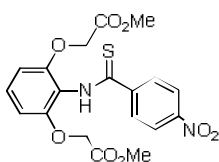
$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.78 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.30-8.23 (m, 4H), 8.16 (dd, 2H), 8.08 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.64 (d, 2H), 8.16 (d, 2H, CH₂-piren), 4.81 (s, 4H, OCH₂), 3.70 (s, 6H, OCH₃).

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla C₃₀H₂₇NO₇ [M+H]⁺: 512.1709, zmierzono: 512.1714.

5.2.2 Synteza tioamidowych analogów α,ω -diestrów (Procedura B)

Diester (5.0 mmol) oraz odczynnik *Lawesson*a (3.0 g, 7.5 mmol, 1.5 ekw.) ogrzewałem w toluenie (70 ml) aż do momentu zaniku plamki substratu (TLC, ~24 h). Po ochłodzeniu reakcji do RT dodałem silica żelu (~7 g) i odparowałem rozpuszczalnik na wyparce obrotowej pod zmniejszoną próżnią w temperaturze nie przekraczającej 60 °C. Suchą pozostałość oczyściłem chromatograficznie jako eluent stosując mieszanie heksanu i ctanu etylu (9:1 -> 7:3 v/v).

Diester 3.14 Postępując zgodnie z Procedurą B, stosując diester **3.8** otrzymałem produkt (1.4 g, 64 %) w postaci żółtego proszku (t.t. 144°C).

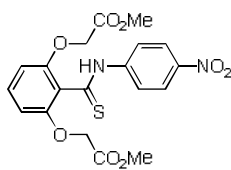


$M_w = 434.43$ g/mol

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ (ppm): 11.46 (bs, 1H, NHCS), 8.31 (układ AA'BB', 2H), 8.03 (układ AA'BB', 2H), 7.27 (t, J 8.4, 1H), 6.74 (d, J 8.4, 2H), 4.79 (s, 4H, OCH₂), 3.69 (s, 6H, OCH₃)..

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO) δ (ppm): 197.4 (NHCS), 168.8 (COO), 154.1, 148.2, 146.8, 128.6, 123.1, 117.9, 106.9, 65.7 (OCH₂), 51.8 (OCH₃).

Diester 3.17



$M_w = 434.43$ g/mol

Postępując zgodnie z Procedurą B, stosując diester **3.15** (1.25 g) otrzymałem produkt (0.49 g, 38 %) w postaci żółtego proszku (t.t. 110°C).

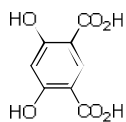
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.51 (s, 1H, CSNH), 8.33-8.23 (układ AA'BB', 4H), 7.24 (t, J 8.4, 1H), 6.59 (d, J 7.6, 2H), 4.77 (s, 4H, CH_2), 3.78 (s, 6H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.4 (NHCS), 182.9, 154.2, 145.1, 130.4, 125.2, 124.7, 121.6, 119.2, 107.4, 66.2, 52.7.

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_8\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 457.06761, zmierzono: 457.06891.

5.3 Synteza α,ω -diamin

Związek 3.22



$M_w = 198.13$ g/mol

Reakcję przeprowadziłem wg przepisu literaturowego⁸⁴. Rezorcynę (3.0 g, 30 mmol) oraz kwaśny węgiel potasu (20.0 g, 60 mmol, 2 ekw.) utarłem w moździerzu i wsypałem do naczynia Schlenka. Zamknięte naczynie ogrzewałem przez 3 h w temperaturze 210°C, po czym stałą pozostałość rozpuściłem na w wodzie (150 ml). Ciemnogrnatowy roztwór przemyłem eterem dietylowym (3 x 60 ml) i strożnie zakwaśiłem do pH=1 (st. HCl). Powstały osad intensywnie mieszałem przez 3 h w RT, odsączyłem, przemyłem wodą (100 ml) i rozpuściłem w mieszaninie THF- u^{*1} i solanki (200 ml 1:1 v/v). Warstwę organiczną osuszyłem bezwodnym Na_2SO_4 otrzymując biały proszek produktu (5.1 g, 95 %), o akceptowalnej czystości (~95% wg $^1\text{H NMR}$).

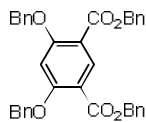
Ad 1 - Alternatywnie surowy **3.22** można krystalizować na gorąco z wody (1.0 g **3.22** / 1 l wody). Po chłodzeniu produkt krystalizuje w postaci lekko złotych igiełek (wyd ~25 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 11.91 (bs, 3-4H), 8.27 (s, 1H), 6.36 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 171.3, 166.7, 134.5, 106.0, 103.3.

LR MS ESI (m/z): Obliczono dla $\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 197.13, zmierzono: 197.0.

Związek 3.31



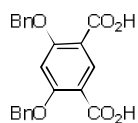
$M_w = 558.62$ g/mol

Związek **3.22** (5.9 g, 30 mmol) oraz węgiel potasu (16.4 g, 118.8 mmol, 4.2 ekw.) zawiesiłem w DMF (100 ml), dodałem BnBr (14.1 ml, 118.8 mmol, 4.2 ekw.) i reakcję ogrzewałem w t.w. przez 24 h. Sole nieorganiczne odsączyłem (Celite), a osad przemyłem acetonem (100 ml). Odparowałem rozpuszczalnik, pozostały olej rozpuściłem w DCM (30 ml) i przepuściłem przez krótką kolumnę z silica żelem (~100 g), otrzymując produkt (13.3 g, 84 %) w postaci białego osadu (t.t. 95°C).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.59 (s, 1H), 7.36 (m, 20H), 6.55 (s, 1H), 5.33 (s, 4H), 5.15 (s, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 164.6, 163.0, 136.4, 136.3, 128.8, 128.4, 128.3, 127.7, 111.8, 99.9, 70.7, 66.4.

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 581.1940, zmierzono: 581.1929.

Związek 3.21

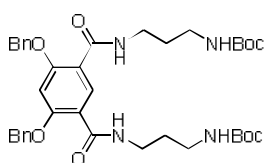
$M_w = 378.37$ g/mol

Związek **3.22** (5.9 g, 30 mmol) oraz węglan potasu (16.4 g, 118.8 mmol, 4.2 ekw.) zawiesiłem w DMF (100 ml). Następnie dodałem bromek benzylu (14.1 ml, 118.8 mmol, 4.2 ekw.) i reakcję ogrzewałem w t.w. przez 24 h. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej sole nieorganiczne odsączyłem na Celicie i przemyłem acetonem (100 ml). Odparowałem rozpuszczalnik, powstały olej rozpuściłem w DCM (30 ml) i przepuściłem przez krótką kolumnę z silica żelem (~100 g), otrzymując po odparowaniu rozpuszczalnika, produkt (13.3 g, 84 %) w postaci białego osadu (t.t. 95°C).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 12.53 (s, 2H, COOH), 8.26 (s, 1H), 7.53 (d, J 7.5, 4H), 7.40 (t, J 7.5, 4H), 7.33 (t, J 7.2, 2H), 6.98 (s, 1H), 5.31 (s, 4H, OCH₂).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 165.8, 162.1, 136.5, 136.0, 128.5, 127.8, 127.2, 112.6, 99.7, 70.0.

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla C₂₂H₁₈O₆Na [M+Na]⁺: 401.09956, zmierzono: 401.09779.

Związek 3.32

$M_w = 690.83$ g/mol

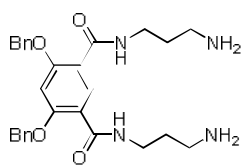
Związek **3.21** (1.2 g, 3 mmol) oraz trietyloaminę (0.9 ml, 6.6 mmol, 2.2 ekw.) rozpuściłem w DCM (60 ml). Po ochłodzeniu reakcji do 0°C wkropliłem w kilku porcjach chlorek tionylu (0.5 ml, 6.6 mmol, 2.2 ekw.) w DCM (5 ml). Odstawiłem chłodzenie i mieszałem reakcję przez 1h w RT, po czym z powrotem ochłodziłem reakcję do 0°C i wkropliłem w ciągu 10 min mieszaninę **3.28a** (1.1g, 6.3 mmol, 2.1 ekw.) oraz trietyloaminy (0.9 ml, 6.6 mmol, 2.2 ekw.) w DCM (10 ml). Odstawiłem chłodzenie i mieszałem reakcję w RT przez 24h. Po tym czasie dodałem silica żelu (~5 g) i odparowałem rozpuszczalnik, suchą pozostałość oczyściłem chromatograficznie jako eluent stosując mieszaninę heksanu i octanu etylu (1:1 v/v), otrzymując produkt **3.23** (1.62 g, 78 %) w postaci białego proszku (t.t. 147-148°C).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.93 (s, 1H), 7.72 (s, 2H, ArCONH), 7.48 – 7.33 (m, 10H, C₆H₅), 6.57 (s, 1H), 5.17 (s, 4H, OCH₂), 4.99 (s, 2H, NHBoc), 3.40 (dd, J 12.2, 6.0, 4H), 3.03 (m, 4H), 1.61 – 1.48 (m, 4H), 1.41 (s, 18H, C(CH₃)₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.8, 159.6, 156.4, 136.9, 135.3, 129.1, 129.0, 128.8, 127.9, 127.7, 115.9, 98.0, 79.1, 71.8, 37.2, 36.4, 30.2, 28.5.

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla C₃₈H₅₀N₄O₈Na [M+Na]⁺: 713.3526, zmierzono: 713.3528.

α,ω -diamina **3.20**



$M_w = 490.59 \text{ g/mol}$

Przepis 1 (bezpośrednie amidowanie **3.31**):

Do 1,3-diaminopropanu (15 ml, 178 mmol, 20 ekw.) dodałem szczyptę chlorku TBA (~30 mg, 1 % mol). Następnie podstawiłem łaźnię z lodem i dodałem w kilku porcjach związek **3.31** (5.0 g, 8.9 mmol). Po 1 h mieszania w RT klarowny roztwór wylałem do zimnej wody (50 ml), a powstały biały osad odsączyłem, przemyłem dodatkową porcją zimnej wody (50 ml) i osuszyłem pod wysoką próżnią ($p = 2\text{-}5 \text{ mBar}$, 24 h) otrzymując **3.24** (4.2 g, 97 %) w postaci bezpostaciowego białego osadu (t.t. 52-53°C).

Przepis 2 (deprotekcja grup Boc **3.32**):

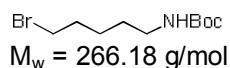
Postępując zgodnie z Procedurą E, stosując związek **3.32** (1.15 g, 1.67 mmol) otrzymałem dichlorowodorek aminy **3.20** (0.90 g, 96 %) w postaci białego proszku. W celu uzyskania wolnej aminy osad rozpuściłem w metanolu (~15 ml) i dodałem metanolanu sodu (0.18 g, 3.34 mmol, 2 ekw.) w metanolu (5 ml). Po 15 minutach mieszania odsączyłem osad chlorku sodu i odparowałem rozpuszczalnik. Suchą pozostałość rozpuściłem ponownie w DCM (30 ml) i odsączyłem nierozpuszczalny osad. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałem ilościowo **3.20** w postaci kremowego oleju.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.28 (s, 1H), 8.04 (t, J 5.2, 2H), 7.51 (d, J 7.4, 4H), 7.46 – 7.35 (m, 6H), 7.02 (s, 1H), 5.33 (s, 4H, OCH_2), 3.27 (dd, J 12.3, 6.3, 4H), 2.44 (t, J 6.5, 4H), 2.38 – 1.57 (m, 4H, NH_2), 1.50 – 1.37 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 182.3, 163.9, 158.8, 136.0, 133.7, 128.7, 128.3, 128.1, 116.0, 99.0, 70.7, 39.1, 36.9, 32.7.

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 491.2658, zmierzono: 491.2648.

Związek **3.35**

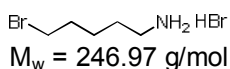


$M_w = 266.18 \text{ g/mol}$

Związek **3.34** (3.0 g, 12.2 mmol) rozpuściłem w roztworze DCM-10 % NaHCO_3 , aq (80 ml 5:3 v/v). Mieszaninę reakcyjną ochłodziłem do 0°C i wkropliłem roztwór węgla Boc-u (2.0 g, 13.4 mmol, 1.1 ekw.) w DCM (5 ml). Reakcję intensywnie mieszałem przez noc (16 h) bez chłodzenia. Po rozdzieleniu faz, warstwę organiczną wysuszyłem bezw. Na_2SO_4 i odparowałem rozpuszczalnik. Otrzymany olej wykrystalizował w postaci białych blaszek **3.35** (3.2 g, 98 %) po kilku godzinach trzymania w naczyniu Dewara z suchym lodem.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.54 (s, 1H, NHBoc), 3.38 (t, J 6.7, 2H), 3.10 (t, J 6.5, 2H), 1.85 (dt, J 13.7, 6.8, 3H), 1.48 – 1.43 (m, 4H), 1.42 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 156.1, 79.3, 33.8, 32.4, 29.4, 28.5, 27.5, 25.4.

Związek 3.34**Przepis 1** (bezpośrednie amidowanie **3.31**):

Reakcję przeprowadziłem wg przepisu literaturowego. 5-amino-1-pentanol (5.0 g, 48 mmol) rozpuściłem w roztworze HBr w kwasie octowym (26 ml 33% r., 105.6 mmol, 2.2 ekw.). Reakcję trzymałem w temperaturze 105°C przez 24h. Po dparowaniu nieprzereagowanego HBr i kwasu octowego otrzymałem produkt (8.45 g, 72 %) w postaci lekko brązowego osadu.

$^1\text{H NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 7.81 (s, 3H), 3.52 (t, J 6.6, 2H), 2.77 (s, 2H), 1.80 (dt, J 13.8, 6.8, 2H), 1.67 – 1.30 (m, 4H).

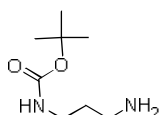
$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, DMSO) δ (ppm): 38.5, 34.9, 31.6, 26.0, 24.5.

5.3.1 Synteza mono-Boc-zabezpieczonych α,ω -diamin (Procedura C)

Syntezę przeprowadziłem wg opisanej wcześniej procedury^{79,80}. Diaminę (30.0 mmol) oraz węglan t-butylo-fenylowy (5.83 g, 30.0 mmol) ogrzewałem w bezwodnym metanolu (20 ml) aż do momentu zaniku substratu (~5-6 h). Mieszaninę reakcyjną po ochłodzeniu zatężyłem na wyparce do ok. 60% początkowej objętości, po czym dodałem wodę (30 ml) oraz ostrożnie zakwasiłem do pH=1 dodając 2M HCl (ok. 10 ml). Następnie, roztwór przemyłem DCM (3 x 40 ml). Warstwę wodną zalkalizowałem do pH=14, stosując 2M NaOH (ok. 15 ml) i ekstrahowałem DCM (5 x 40 ml). Połączone warstwy organiczne osuszyłem bezwodnym Na_2SO_4 i odparowałem rozpuszczalnik. Powstały lekko żółty olej odpowiedniej mono-podstawionej diaminy osuszyłem pod wysoką próżnią ($p = 2\text{-}5 \text{ mBar}$, RT, 24 h). Olej powoli krystalizuje w temperaturze ~6°C.

Mono-Boc-diamina 3.28a

Postępując zgodnie z Procedurą C, stosując 1,3-diaminopropan otrzymałem produkt (3.1 g, 59 %) w postaci bezbarwnego oleju.



$M_w = 174.24 \text{ g/mol}$

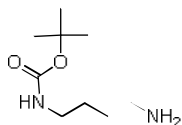
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.92 (s, 1H, NHCO), 3.19 (t, J 6.2, 2H, CONHCH_2), 2.74 (t, J 6.6, 2H, CH_2NH_2), 1.67 (bs, 2H, NH_2), 1.59 (qn, J 6.6, 2H, NHCH_2CH_2), 1.40 (s, 9H, CH_3), 1.30 (c, 2H, NH_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 156.4 (CO), 79.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 39.8 (CH_2NH_2), 38.6 (NHCH_2), 33.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.6 (CH_3).

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺: 174.24486; zmierzono: 174.24491.

Mono-Boc-diamina 3.28b

Postępując zgodnie z Procedurą C, stosując 1,4-diaminobutan otrzymałem produkt (3.05 g, 54 %) w postaci bezbarwnego oleju.



$M_w = 188.27$ g/mol

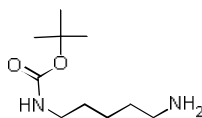
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.69 (s, 1H, NHCO); 3.12 (t, J 5.8, 2H, CONHCH_2), 2.74 (t, J 6.6, 2H, CH_2NH_2), 1.51 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.44 (s, 9H, CH_3), 1.44-1.51 (m, 2H, NH_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 156.0 (CO), 79.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 41.6 (CH_2NH_2), 40.4 (NHCH_2), 30.4 ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.4 (CH_3), 27.4 ($\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$).

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 189.15975; zmierzono: 189.15975.

Mono-Boc-diamina 3.28c

Postępując zgodnie z Procedurą C, stosując 1,5-diaminopentan otrzymałem produkt (2.8 g, 46 %) w postaci lekko żółtego oleju.



$M_w = 202.17$ g/mol

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.69 (s, 1H, NHCO); 3.12 (t, J 5.8, 2H, CONHCH_2), 2.74 (t, J 6.6, 2H, CH_2NH_2), 1.51 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.44 (s, 9H, CH_3), 1.44-1.51 (m, 2H, NH_2).

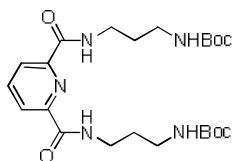
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 156.0 (CO), 79.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 41.6 (CH_2NH_2), 40.4 (NHCH_2), 30.4 ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.4 (CH_3), 27.4 ($\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$).

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 203.17541; zmierzono: 203.17465.

5.3.2 Synteza pochodnych kwasu dipikolinowego (Procedura D)

Kwas dipikolinowy (5.0 g, 30 mmol) zawiesiłem w DCM (200 ml) i dodałem TEA (8.5 ml, 60 mmol, 2 ekw.) obserwując rozpuszczenie kwasu i zmianę barwy roztworu na intensywnie żółtą. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do 0°C wkropliłem stopniowo SOCl_2 (4 ml, 60 mmol, 2 ekw.). Po 2 h mieszania w RT, ponownie ochłodziłem reakcję do 0°C , zamontowałem wkraplacz i dodałem w ciągu 1h roztwór odpowiedniej mono-Boc-diaminy (60 mmol, 2 ekw.) oraz TEA (4 ml, 60 mmol, 2 ekw.) w DCM (50 ml). Reakcję mieszałem przez 24 h bez chłodzenia. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałem białą suchą pozostałość, którą krystalizowałem na gorąco z minimalnej ilości octanu etylu - po ochłodzeniu do RT i umieszczeniu kolby w zamrażarce wypadły białe kryształy produktu. Przesącz zateżyłem i ochłodziłem, uzyskując dodatkową porcję produktu.

Związek 3.29a Postępując zgodnie z Procedurą D, stosując związek **3.28a** otrzymałem produkt (0.74 g, 52 %) w postaci białego proszku (t.t. 200°C).



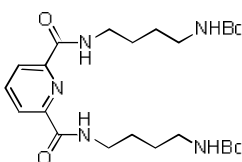
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.98 (t, 2H, CONH), 8.34 (d, *J* 7.8, 2H), 8.03 (t, *J* 7.8, 1H), 5.11 (s, 2H, NHCO); 3.58 (m, *J* 6.7, 4H), 3.29 (m, *J* 4.9, 4H), 1.75 (qn, *J*₁ 6.2, *J*₂ 5.7, 4H), 1.45 (s, 18H, CH₃).

M_w = 479.58 g/mol

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 163.1 (CONH), 156.8 (COO), 148.6, 138.8, 124.5, 79.4 (C(CH₃)₃), 36.4, 35.3, 30.1, 28.4 (CH₃).

HR MS ESI (*m/z*): Obliczono dla C₂₃H₃₇N₅O₆Na [M+Na]⁺: 502.2636, zmierzono: 502.26507.

Związek 3.29b Postępując zgodnie z Procedurą D, stosując związek **3.28b** otrzymałem produkt (2.36 g, 61 %) w postaci białego proszku (t.t. 154°C).



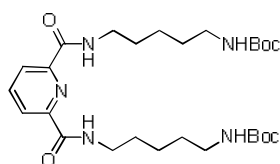
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.35 (d, *J* 7.8, 2H), 8.18 (t, 2H, CONH), 8.02 (t, *J* 7.8, 1H), 4.72 (bs, 2H, NHCO), 3.53 (t, *J* 6.7, 4H); 3.18 (t, *J* 6.7, 4H), 1.69 (m, *J*₁ 7.1, *J*₂ 6.1, 4H), 1.59 (m, *J*₁ 7.1, *J*₂ 6.1, 4H), 1.43 (s, 18H, CH₃).

M_w = 507.64 g/mol

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 163.7 (CONH), 156.3 (COO), 148.9, 138.9, 124.9, 79.4 (C(CH₃)₃), 40.3, 39.4, 28.4 (CH₃), 27.7, 26.6.

HR MS ESI (*m/z*): Obliczono dla C₂₅H₄₁N₅O₆Na [M+Na]⁺: 530.29491, zmierzono: 530.29324.

Związek 3.29c Postępując zgodnie z Procedurą D, stosując związek **3.28c** otrzymałem produkt (1.84 g, 76 %) w postaci białego proszku (t.t. 120°C).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.31 (d, 2H, *J* 7.8); 8.13 (t, 2H, CONH); 7.98 (t, 1H, *J* 7.8); 4.65 (bs, 2H, NHCO); 3.44 (m, 4H, *J* 6.8, NHCH₂); 3.08 (t, 4H, *J* 6.8, CH₂NH); 1.63 (p, 4H, *J* 7.3, NHCH₂CH₂); 1.50 (p, 4H, *J* 7.3, CH₂CH₂NH); 1.39 (s, 18H, CH₃); 1.37 (m, 4H)

M_w = 535.34 g/mol

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 163.92 (CONH), 156.40 (NHCO), 149.16, 139.09, 125.14, 79.43, 40.65, 39.70 (NHCH₂), 29.88, 29.52, 28.62, 24.31.

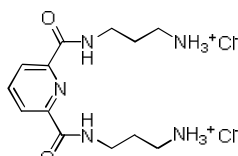
HR MS ESI (*m/z*): Obliczono dla C₂₇H₄₅N₅O₆Na [M+Na]⁺: 558.32621, zmierzono: 558.32436.

5.3.3 Deprotekcja grup amidowych (Procedura E)

Reakcję przeprowadziłem wg opisanej wcześniej procedury⁸¹. Metanolowy roztwór chlorowodoru ($c = 2 \text{ M}$), otrzymałem wkrapłając ostrożnie chlorek acetylu (0.2 mol, 14.2 ml) lub tionylu (0.2 mol, 14.5 ml) do zimnego metanolu (100 ml).

Substrat (2 mmol) zawiesiłem w metanolu (2-5 ml), ochłodziłem do 0°C i wkropliłem roztwór chlorowodoru w metanolu (6 ml, 12 mmol, po 3 ekw. na 1 grupę Boc). Odstawiłem chłodzenie i założyłem rurkę z chlorkiem wapnia. Reakcję mieszałem przez 24 h, po czym odparowałem rozpuszczalnik. W celu usunięcia resztek HCl dodałem metanol (10 ml) i ponownie odparowałem rozpuszczalnik, procedurę powtórzyłem dwukrotnie. W celu usunięcia resztek substratu osad zawiesiłem w eterze dietylowym (100 ml) i intensywnie mieszałem przez 2 h w RT. Osad odfiltrowałem i przemyłem dodatkową porcją eteru (50 ml) i wysuszyłem pod wysoką próżnią otrzymując śnieżnobiały osad higroskopijnego chlorowodoru.

Dichlorowodorek diaminy 3.9a Postępując zgodnie z Procedurą E, stosując związek **3.29a** otrzymałem produkt (0.68 g, 96 %) w postaci białego proszku (t.t. 201°C).



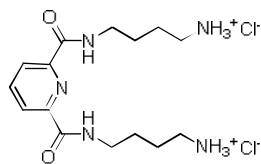
$M_w = 352.26 \text{ g/mol}$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.96 (t, J 6.2, 2H, CONH), 8.18 (m, 3H), 8.11 (bs, 6H, NH_3^+), 3.44 (m, J 6.4, 4H, CONHCH₂), 2.86 (m, J 6.4, 4H, CH₂NH₃⁺), 1.89 (qn, J 6.4, 4H, CH₂CH₂CH₂).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 163.30 (CONH), 148.6, 139.5, 124.1, 36.5, 35.5, 27.1.

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2 \text{ M}^{2+}$: 292.66667, zmierzono: 146.3333 (x2).

Dichlorowodorek diaminy 3.9b Postępując zgodnie z Procedurą E, stosując związek **3.29b** otrzymałem produkt (0.73 g, 96 %) w postaci białego proszku (t.t. 176°C).



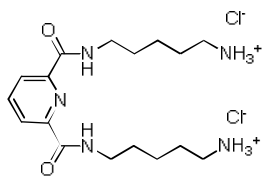
$M_w = 380.32 \text{ g/mol}$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.70 (t, J 6.0, 2H, CONH), 8.18 (m, 3H), 8.01 (bs, 6H, NH_3^+), 3.40 (q, J 6.0, 4H, CONHCH₂), 2.83 (q, J 5.7, 4H, CH₂NH₃⁺), 1.65 (m, 8H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 163.1 (CONH), 148.8, 139.3, 124.1, 38.5, 38.0, 26.3, 24.4.

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2 \text{ [M]}^{2+}$: 309.21538, zmierzono: 154.6085 (x2).

Dichlorowodorek diaminy **3.9c** Postępując zgodnie z Procedurą E, stosując związek **3.29c** otrzymałem produkt (0.76 g, 97 %) w postaci białego proszku (t.t. 98°C).



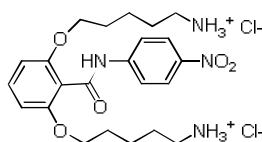
$M_w = 407.19$ g/mol

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.5 (t, 2H, J 5.8, CONH); 8.16 (m, 3H); 7.84 (bs, 6H, NH_3^+); 3.30 (q, 4H, J 6.0); 2.77 (q, 4H, J 5.7); 1.59 (m, 8H); 1.36 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 163.20 (CO), 148.89, 139.34, 124.02, 39.76 (NHCH_2), 38.94, 29.01, 27.34, 23.48.

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$ [$\text{M}]^{2+}$: 337.24668, zmierzono: 168.6227 (x2).

Dichlorowodorek diaminy **3.37** Postępując zgodnie z Procedurą E, stosując związek **3.36** (1.0 g, 1.55 mmol) otrzymałem produkt (0.75 g, 95 %) w postaci białego proszku (t.t. 154°C).



$M_w = 517.45$ g/mol

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.86 (s, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.02 (bs, 6H, NH_3^+), 7.95 (d, 2H), 7.34 (t, 1H), 6.73 (d, 2H), 4.00 (m, 4H), 2.61 (m, 4H), 1.62-1.37 (m, 12H).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, DMSO) δ (ppm): 164.2, 156.0, 145.5, 142.0, 130.7, 124.9, 118.6, 116.7, 105.3, 67.8, 38.4, 27.8, 26.3, 22.1.

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5$ [$\text{M}-2\text{HCl}+\text{H}]^+$: 445.2451, zmierzono: 445.2449.

5.4 Synteza receptorów

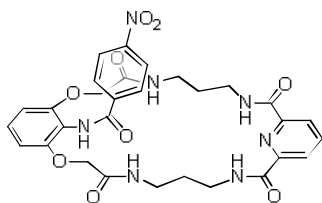
5.4.1 Reakcja makrocyklizacji (Procedura F)

Reakcję przeprowadziłem wg opracowanej^{34,35} i z powodzeniem¹⁻⁵ stosowanej w naszym Zespole reakcji podwójnego amidowania α,ω -diestrów przy użyciu α,ω -diamin ICHOPAN-2. Opracowana przez mnie modyfikacja polega na użyciu większej ilości metanolanu sodu (6 ekw vs 3 ekw.) oraz zastosowania amin w postaci chlorowodorków.

Diester (1 mmol) oraz chlorowodorek diaminy^{*1} (1 mmol) rozpuściłem w metanolu (100 ml, $c = 0,01$ M). Następnie dodałem roztwór metanolanu sodu^{*2} (6 mmol, 6 ekw.) w metanolu (5 ml). Reakcję mieszałem w RT do zaniku plamki substratu diestru oraz produktu pośredniego monoesteru (TLC, ~2-7 dni). Po tym czasie odparowałem rozpuszczalnik z silica żelem (~4-5 g), a suchą pozostałość oczyściłem chromatograficznie jako eluent stosując mieszaninę metanolu i chlorku metylenu (99:1 -> 95:5 -> 9:1 v/v).

Ad 1 – w przypadku użycia wolnych amin stosowałem 3-krotny nadmiar metanolanu sodu. Ad 2 – używałem handlowo dostępnego metanolanu sodu (Sigma Aldrich) lub metanolanu sodu wygenerowane in situ w reakcji pomiędzy sodem i metanolem.

Receptor 3.1a



$M_w = 633.62 \text{ g/mol}$

Postępując zgodnie z Procedurą F, stosując diester **3.8** (190 mg, 0.45 mmol) oraz dichlorowodorek aminy **3.9a** (160 mg, 0.45 mmol) otrzymałem po 7 dniach surowy produkt, który przekryształizowałem z metanolu otrzymując receptor **3.1a** (160 mg, 56 %) w postaci żółtych kryształów (t.t. 209°C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 10.27 (s, 1H, ArNHCO), 8.93 (t, *J* 5.9, 2H, NHCO), 8.26 (dd, *J*₁ 13.4, *J*₂ 8.9, 4H), 8.19-8.14 (m, 5H), 7.26 (t, *J* 8.5, 1H), 6.69 (d, *J* 8.5, 2H), 4.67 (s, 4H, OCH₂CO), 3.16 (m, 4H, NHCH₂CH₂), 3.08 (m, 4H, CH₂CH₂NH), 1.60 (qn, *J* 7.5, 4H, CH₂CH₂CH₂).

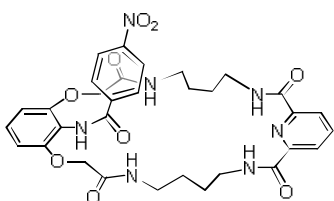
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 168.0 (CONH), 164.4 (NHCOAr), 162.9 (NHCO), 153.9, 149.3, 148.7, 139.5, 139.2, 129.4, 128.2, 124.1, 123.5, 114.7, 106.0, 67.4 (OCH₂CO), 36.1 (CH₂NH), 35.7 (NHCH₂), 28.5 (CH₂CH₂CH₂).

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla C₃₀H₃₁N₇O₉Na [M+Na]⁺: 656.20750, zmierzono: 656.20460.

Analiza spalenkowa: Obliczono dla **3.1a**·2H₂O (C₃₀H₃₁N₇O₉·2H₂O):

C 53.81, H 5.27, N 14.64, zmierzono: C 53.81, H 5.38, N 14.87.

Receptor 3.1b



$M_w = 661.68 \text{ g/mol}$

Postępując zgodnie z Procedurą F, stosując diester **3.8** (290 mg, 0.70 mmol) oraz dichlorowodorek aminy **3.9b** (280 mg, 0.70 mmol) otrzymałem po 7 dniach surowy produkt, który przekryształizowałem z metanolu otrzymując receptor **3.1b** (280 mg, 60 %) w postaci żółtych kryształów (t.t. 168°C).

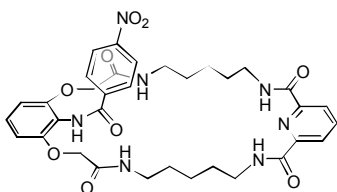
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ(ppm): 10.39 (s, 1H, NHCOAr), 9.33 (t, *J* 6.2, 2H, CONH), 8.21 (s, 3H), 8.16 (t, *J* 5.6, 2H, CONH), 8.13 (d, *J* 8.8, 2H); 7.64 (d, *J* 8.8, 2H), 7.27 (t, *J* 8.4, 1H), 6.76 (d, *J* 8.4, 2H), 4.59 (s, 4H, OCH₂CO), 3.16 (m, 8H), 1.44 (m, 8H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ(ppm): 167.3 (CONH), 164.1 (NHCOAr), 162.7 (NHCO), 152.7, 148.9, 148.7, 139.4, 139.1, 129.4, 128.2, 124.1, 122.7, 114.0, 105.2, 66.8 (OCH₂CO), 38.8 (CH₂NH), 37.8 (NHCH₂), 26.3 (CH₂CH₂NH), 26.1 (NHCH₂CH₂).

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla C₃₂H₃₅N₇O₉Na [M+Na]⁺: 684.23885, zmierzono: 684.24116.

Analiza spalenkowa: Obliczono dla **3.1b**·H₂O (C₃₂H₃₅N₇O₉·H₂O):

C 55.09, H 5.63, N 14.05, zmierzono: C 55.63, H 5.52, N 13.82.

Receptor **3.1c**
 $M_w = 689.71 \text{ g/mol}$

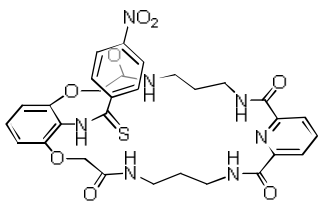
Postępując zgodnie z Procedurą F, stosując diester **3.8** (405 mg, 0.97 mmol) oraz dichlorowodorek aminy **3.9c** (390 mg, 0.97 mmol) otrzymałem po 7 dniach surowy produkt, który przekrystalizowałem z metanolu otrzymując receptor **3.1b** (80 mg, 12 %) w postaci lekko żółtych kryształów (t.t. 161°C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.34 (s, 1H, NHCOAr), 9.29 (t, 2H, *J* 6.1, NHCO), 8.28 (m, 4H), 8.16 (m, 3H), 7.93 (t, 2H, *J* 5.6, CONH), 7.24 (t, 1H, *J* 8.4), 6.72 (d, 1H, *J* 8.4), 4.57 (s, 4H, OCH₂CO), 3.22 (m, 4H, *J* 6.8), 3.11 (m, 4H, *J* 5.9), 1.40 (p, 4H, *J* 7.3), 1.32 (p, 4H, *J* 6.8), 1.12 (p, 4H, *J* 6.8).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 167.3 (CONH), 164.4 (NHCOAr), 162.9 (NHCO), 153.3, 149.2, 148.8, 139.5, 129.5, 124.0, 123.5, 119.8, 114.7, 105.8, 67.2 (OCH₂CO), 38.7 (CH₂NH), 37.7 (NHCH₂), 28.8 (CH₂CH₂NH), 28.4 (NHCH₂CH₂), 23.3 (NH(CH₂)₂CH₂).

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla C₃₄H₃₉N₇O₉Na [M+Na]⁺: 712.27015; zmierzono: 712.2692.

Analiza spalenkowa: Obliczono dla **3.1c**·MeOH·H₂O (C₃₄H₃₉N₇O₉·MeOH·H₂O): C 56.82, H 6.13, N 13.25, zmierzono: C 56.56, H 5.73, N 12.89.

Receptor **3.2a**
 $M_w = 649.69 \text{ g/mol}$

Postępując zgodnie z Procedurą F, stosując diester **3.14** (154 mg, 0.35 mmol) oraz dichlorowodorek aminy **3.9a** (125 mg, 0.35 mmol) otrzymałem po 10 dniach surowy produkt, który przekrystalizowałem z metanolu otrzymując receptor **3.2a** (180 mg, 78 %) w postaci lekko żółtych kryształów (t.t. 130°C).

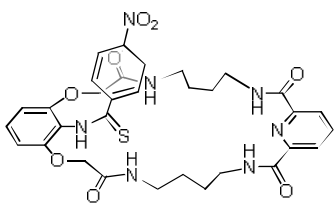
¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ (ppm): 11.82 (bs, 1H, ArNHCS), 10.94 (t, *J* 6.0, 2H) 9.09 (bs, 2H, NHCO), 8.60 (d, *J* 7.9, 2H), 8.26 (układ AA'BB', 2H), 8.14 (t, *J* 7.9, 2H), 8.09 (układ AA'BB', 2H), 7.33 (t, *J* 8.5, 1H), 6.79 (d, *J* 8.5, 2H), 5.10 (d, *J* 6.3, 2H), 4.99 (d, *J* 6.3, 2H), 3.94 – 3.71 (m, 4H), 3.70 – 3.47 (m, 4H), 3.37 (m, 4H, NHCH₂CH₂), 3.22 (m, 4H, CH₂CH₂NH), 1.57 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 198.3, 196.1, 190.0, 152.8, 149.7, 148.9, 145.6, 139.0, 129.9, 129.1, 127.7, 127.1, 123.6, 116.9, 105.8, 73.2, 42.8, 42.3, 26.3.

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla C₃₀H₃₂N₇O₈S [M+H]⁺: 650.2033, zmierzono: 650.2024.

Analiza spalenkowa: Obliczono dla **3.2a**·CH₂Cl₂ (C₃₀H₃₁N₇O₈S·CH₂Cl₂): C 50.68, H 4.53, N 13.35, zmierzono: C 50.14, H 4.25, N 13.36.

Receptor 3.2b



$M_w = 677.73$ g/mol

Postępując zgodnie z Procedurą F, stosując diester **3.14** (305 mg, 0.70 mmol) oraz dichlorowodorek aminy **3.9c** (270 mg, 0.70 mmol) otrzymałem po 7 dniach surowy produkt, który przekrystalizowałem z metanolu otrzymując receptor **3.2b** (350 mg, 74 %) w postaci lekko żółtych kryształów (t.t. 161°C).

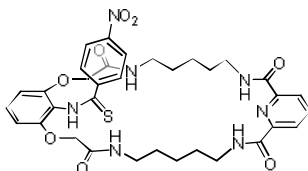
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 11.66 (s, 2H, NHCS), 9.19 (t, 2H, *J* 6.1, NHCO), 8.18 (m, 3H), 8.04 (ddab, 4H, *J* 8.9, 22.6), 7.28 (t, 1H, *J* 8.5), 7.27 (t, 2H, CONH), 6.77 (d, 2H, *J* 8.5), 4.60 (m, 4H, OCH₂CO), 3.14 (m, 8H), 1.42 (m, 8H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 197.3 (NHCSAr), 167.2 (CONH), 163.0 (NHCO), 153.3, 148.8, 148.4, 145.6, 139.3, 129.4, 128.7, 124.1, 123.1, 106.3, 67.4 (OCH₂CO), 38.8 (CH₂NH), 38.0 (NHCH₂), 26.8 (CH₂CH₂NH), 26.5 (NHCH₂CH₂).

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla C₃₂H₃₅N₇O₈SNa [M+Na]⁺: 700.2160, zmierzono: 700.21388.

Analiza spalenkowa: Obliczono dla **3.2b**·MeOH·H₂O C₃₂H₃₅N₇O₈S·MeOH·H₂O): C 54.46, H 5.68, N 13.47, S 4.41 zmierzono: C 54.82, H 5.59, N 13.20, S 4.22.

Receptor 3.2c



$M_w = 705.78$ g/mol

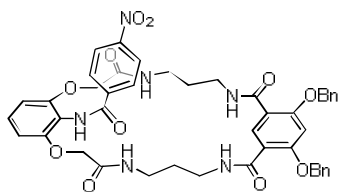
Postępując zgodnie z Procedurą F, stosując diester **3.14** (256 mg, 0.59 mmol) oraz dichlorowodorek aminy **3.9c** (240 mg, 0.59 mmol) otrzymałem po 7 dniach surowy produkt, który przekrystalizowałem z metanolu otrzymując receptor **3.2c** (230 mg, 55 %) w postaci intensywnie żółtych kryształów (t.t. 266°C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 11.71 (1H, NHCS), 9.27 (t, 2H, *J* 6.0, NHCO), 8.33 (jjab, 4H), 8.16 (m, 3H), 7.36 (t, 2H, CONH), 7.27 (t, 1H, *J* 8.5), 6.70 (d, 2H, *J* 8.5), 4.59 (s, 4H, OCH₂CO), 3.27 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 1.29 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 167.2 (NHCSAr), 167.2 (CONH), 163.0 (NHCO), 153.2, 148.8, 148.6, 139.4, 129.0, 124.0, 123.4, 106.2, 67.2 (OCH₂CO), 38.6 (CH₂NH), 38.0 (NHCH₂), 29.0 (CH₂CH₂NH), 28.6 (NHCH₂CH₂), 25.6 (NH(CH₂)₂CH₂).

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla C₃₄H₃₉N₇O₈SNa [M+Na]⁺: 728.2473, zmierzono: 728.24614.

Analiza spalenkowa: Obliczono dla **3.2c**·CH₃OH·H₂O (C₃₄H₃₉N₇O₈S·CH₃OH·H₂O): C 55.62, H 6.00, N 12.97, S 4.24 zmierzono: C 55.64, H 5.89, N 13.05, S 4.45.

Receptor **3.19**

$M_w = 844.86$ g/mol

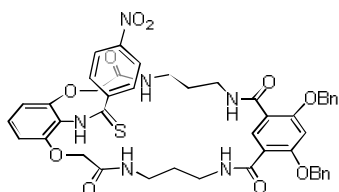
Postępując zgodnie z Procedurą F, stosując diester **3.8** (420 mg, 1.0 mmol) oraz aminę **3.20** (490 mg, 1.0 mmol) otrzymałem po 20 dniach surowy produkt, który przekryształowałem z metanolu otrzymując solwat receptora **3.19** z metanolem (270 mg, 32 %) w postaci białych kryształów (t.t. 80°C).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 11.43 (s, 1H), 8.19 (t, J 6.1, 2H), 8.12 (t, J 5.6, 3H), 7.83 (układ AA'BB', J 40.7, 8.7, 4H), 7.46 (d, J 7.3, 4H), 7.41 (t, J 7.2, 4H), 7.36 (d, J 7.0, 2H), 7.33 (t, J 8.5, 1H), 5.26 (s, 4H), 4.58 (dd, 14.3, 4H, OCH₂), 3.28 – 3.06 (m, 8H), 1.61 – 1.48 (m, J 5.3, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 167.4 (NHCOAr), 165.4, 158.8, 153.6, 147.6, 136.1, 128.6, 128.1, 127.9, 127.5, 122.9, 118.4, 115.8, 70.4, 68.0, 35.8, 34.9, 28.9.

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla C₄₅H₄₄N₆O₁₁Na [M+Na]⁺: 867.2966, zmierzono: 867.2961.

Analiza spaleniowa: Obliczono dla **3.19**·H₂O (C₄₅H₄₄N₆O₁₁·H₂O): C 62.64, H 5.37 N 9.74 zmierzono: C 62.57, H 5.21, N 9.57.

Receptor **3.38**

$M_w = 860.93$ g/mol

Postępując zgodnie z Procedurą F, stosując diester **3.14** (250 mg, 0.47 mmol) oraz aminę **3.20** (230 mg, 0.47 mmol) otrzymałem po 20 dniach surowy produkt, który wypadł z frakcji DCM po dodaniu metanolu **3.38** (150 mg, 35 %) w postaci żółtych kryształów (t.t. 124-126°C).

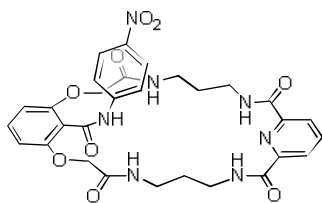
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 11.43 (s, 1H), 8.19 (t, J 6.1, 2H), 8.12 (t, J 5.6, 2H), 8.05 – 7.98 (m, 5H), 7.46 - 7.32 (m, 11H), 7.25 (t, J 7.2, 1H), 6.84 (d, J 7.2, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.26 (s, 4H), 4.58 (dd, J 14.3, 4H), 3.28 – 3.06 (m, 8H), 1.61 – 1.48 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 167.6, 165.5, 163.9, 158.5, 153.7, 148.7, 140.2, 136.3, 133.0, 128.9, 128.5, 128.1, 127.9, 127.5, 123.1, 116.5, 115.8, 107.0, 99.1, 70.3, 67.7, 35.8, 35.0, 29.0.

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla C₄₅H₄₄N₆O₁₀SNa [M+Na]⁺: 883.2737, zmierzono: 883.2744.

Analiza spaleniowa: Obliczono dla **3.38**·2MeOH (C₄₅H₄₄N₆O₁₀S·2MeOH): C 61.03, H 5.67, N 9.08, zmierzono: C 61.39, H 5.61, N 8.57.

Receptor **3.5a**



$M_w = 633.62$ g/mol

Postępując zgodnie z Procedurą F, stosując diester **3.15** (540 mg, 1.3 mmol) oraz dichlorowodorek aminy **3.9a** (450 mg, 1.3 mmol) otrzymałem po 7 dniach surowy produkt, który przekrystalizowałem z metanolu otrzymując solwat (1:1) metanolu i receptora **3.5a** (255 mg, 31 %) w postaci żółtych kryształów (t.t. 220°C).

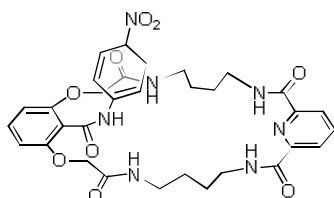
¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ (ppm): 11.25 (s, 1H, CONH), 9.01 (t, J 6.1, 2H), 8.26 (t, J 5.8, 2H), 8.22 (układ AA'BB', 2H), 8.18 (dd, J_1 7.1, J_2 4.3, 2H), 7.98 (układ AA'BB', 2H) 7.42 (t, J 8.5, 1H), 6.82 (d, J 8.5, 2H), 4.75 (s, 4H), 3.33 (s, 4H), 3.22 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 1.63 (m, 4H).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO) δ (ppm): 168.6 (CONH), 165.4, 163.3, 156.1, 149.0, 145.3, 143.1, 140.0, 132.2, 125.5, 124.6, 119.7, 116.6, 107.0, 68.0 (OCH₂), 36.5, 36.2, 29.1 (CH₂CH₂CH₂).

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla C₃₀H₃₁N₇O₉Na [M+Na]⁺: 656.20755, zmierzono: 656.20704.

Analiza spalenkowa: Obliczono dla **3.5a**·0.5H₂O·0.5CH₃OH (C₃₀H₃₁N₇O₉·0.5H₂O·0.5CH₃OH): C 55.62, H 5.20, N 14.89, zmierzono: C 55.33, H 5.18, N 14.41.

Receptor **3.5b**



$M_w = 661.68$ g/mol

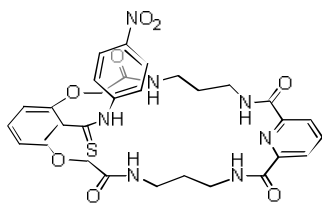
Postępując zgodnie z Procedurą F, stosując diester **3.15** (420 mg, 1.0 mmol) oraz dichlorowodorek aminy **3.9b** (380 mg, 1.0 mmol) otrzymałem po 7 dniach surowy produkt, który przekrystalizowałem z metanolu otrzymując receptor **3.5b** (210 mg, 32 %) w postaci żółtych kryształów (t.t. 169-171°C).

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ (ppm): 11.25 (s, 1H), 9.44 (t, J 6.2, 2H), 8.25 – 8.18 (m, 3H), 7.81 (d, J 9.2, 2H), 7.61 (t, J 5.7, 2H), 7.41 (t, J 8.4, 1H), 6.86 (d, J 8.5, 2H), 4.62 (s, 4H), 3.28 (dd, J 13.7, 6.7, 4H), 3.16 (dd, J 11.4, 5.7, 4H), 1.48 – 1.35 (m, 8H).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO) δ (ppm): 167.3, 164.5, 162.9, 155.5, 148.8, 144.7, 142.3, 139.3, 132.0, 124.8, 124.2, 118.9, 115.6, 106.7, 67.8, 38.9, 38.1, 26.9, 26.6.

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla C₃₂H₃₅N₇O₉Na [M+Na]⁺: 684.23885, zmierzono: 684.24116.

Analiza spalenkowa: Obliczono dla **3.5b**·H₂O (C₃₂H₃₅N₇O₉·H₂O): C 56.55, H 5.49, N 14.42, zmierzono: C 56.40, H 5.37, N 14.57.

Receptor **3.6a**
 $M_w = 649.67 \text{ g/mol}$

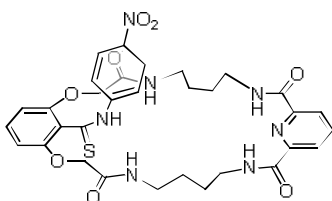
Postępując zgodnie z Procedurą F, stosując diester **3.17** (235 mg, 0.54 mmol) oraz dichlorowodorek aminy **3.9a** (190 mg, 0.54 mmol) otrzymałem po 7 dniach surowy produkt, który przekryształowałem z metanolu otrzymując solwat (1:1) metanolu i receptora **3.6a** (290 mg, 89 %) w postaci żółtych kryształów (t.t. 168°C).

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ (ppm): 12.54 (s, 1H, CSNH), 9.34 (s, 2H, NHCO), 8.29 (układ AA'BB', 2H), 8.20 (t, J 5.3, 1H), 8.00 (układ AA'BB', 2H), 7.30 (t, J 8.4, 1H), 7.21 (t, J 5.5, 2H), 6.80 (d, J 8.5, 2H), 4.60 (s, 4H), 3.34 (s, 4H), 3.16 (s, 4H), 1.48 (m, 8H).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO) δ (ppm): 194.7 (CSNH), 167.8 (CONHCH₂), 162.9 (OCH₂CONH), 153.5, 148.6, 144.4, 139.6, 139.1, 130.3, 124.5, 124.2, 123.0, 122.8, 106.2, 67.4 (OCH₂), 36.1, 35.9, 29.0 (CH₂CH₂CH₂).

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla C₃₀H₃₁N₇O₈SNa [M+Na]⁺: 672.18470, zmierzono: 672.18572.

Analiza spalenkowa: Obliczono dla **3.6a**-CH₃OH (C₃₀H₃₁N₇O₈S-CH₃⁸⁰OH): C 53.85, H 5.51, N 13.74, zmierzono: C 53.76, H 5.72, N 13.52.

Receptor **3.6b**
 $M_w = 677.73 \text{ g/mol}$

Postępując zgodnie z Procedurą F, stosując diester **3.17** (230 mg, 0.54 mmol) oraz dichlorowodorek aminy **3.9b** (210 mg, 0.54 mmol) otrzymałem po 7 dniach surowy produkt, który przekryształowałem z metanolu otrzymując receptor **3.6b** (250 mg, 73 %) w postaci żółtych drobnych kryształów (t.t. 87°C).

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ (ppm): 12.54 (s, 1H), 9.33 (t, J 6.1, 2H), 8.28 (d, J 8.7, 2H), 8.23 – 8.15 (m, 3H), 8.00 (d, J 9.0, 2H), 7.30 (t, J 8.4, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.80 (d, J 8.5, 2H), 4.59 (s, 4H), 3.31 (bs, 4H), 3.14 (bs, 4H), 1.55-1.47 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 4H).

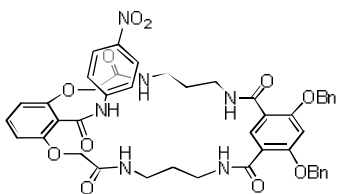
¹³C NMR (150 MHz, DMSO) δ (ppm): 194.3 (CSNH), 167.1, 163.0, 153.1, 148.8, 144.8, 143.9, 139.3, 130.2, 124.2, 124.1, 123.2, 122.1, 106.3, 67.4, 38.9, 38.1, 27.0, 26.4.

¹⁵N NMR (60 MHz, DMSO) δ (ppm): -201.6 (t, J 42.6, 1N, ¹H δ =12.54), -269.8 (s, 2N, ¹H δ =9.33), -267.8 (s, 2N, ¹H δ =7.20).

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla C₃₂H₃₆N₇O₈S [M+H]⁺: 678.2346, zmierzono: 678.2348.

Analiza spalenkowa: Obliczono dla **3.6b**-2H₂O (C₃₂H₃₅N₇O₈S-2H₂O): C 53.85, H 5.51, N 13.74, S 4.49 zmierzono: C 54.11, H 5.50, N 13.50, S 4.55.

Receptor 3.40



$M_w = 844.86$ g/mol

Postępując zgodnie z Procedurą F, stosując diester **3.8** (420 mg, 1.0 mmol) aminę **3.20** (490 mg, 1.0 mmol) oraz TBA-Cl (30 mg, templat) otrzymałem po 7 dniach surowy produkt, który przekryształowałem z metanolu otrzymując solwat receptora **3.40** z metanolem (170 mg, 20 %) w postaci białych kryształów (t.t. 119°C).

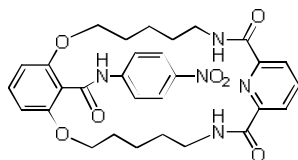
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.97 (s, 1H), 8.39 (t, J 6.0, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (t, J 6.0, 2H), 8.00 (d, J 9.2, 2H), 7.80 (d, J 9.2, 2H), 7.44 (d, J 7.2, 4H), 7.39 (t, J 7.4, 4H), 7.33 (t, J 7.3, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.80 (d, J 8.5, 2H), 5.27 (s, 4H), 4.64 (s, 4H), 3.18 (dd, J 11.4, 6.0, 4H), 3.05 (dd, J 12.5, 6.3, 4H), 1.52 (dt, J 12.4, 6.4, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, DMSO) δ (ppm): 167.6, 165.4, 164.0, 158.5, 155.8, 145.1, 142.2, 136.3, 133.2, 131.8, 128.5, 128.0, 127.5, 124.5, 119.2, 116.8, 116.1, 106.8, 99.3, 70.3, 67.8, 67.3, 67.2, 40.1, 35.5, 34.8, 28.8.

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla $\text{C}_{45}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_{11}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 845.3146, zmierzono: 845.3129.

Analiza spalenkowa: Obliczono dla **3.40**·CH₃OH ($\text{C}_{45}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_{11}$ ·CH₃OH):
C 63.00, H 5.52 N 9.58 zmierzono: C 63.15, H 5.36, N 9.35.

Receptor 3.42



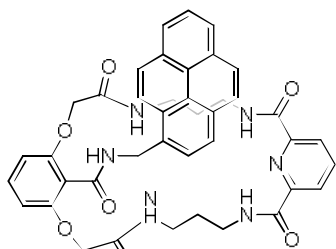
$M_w = 575.61$ g/mol

Postępując zgodnie z Procedurą F, stosując diester metylowy kwasu dipikolinowego **3.40** (420 mg, 0.8 mmol) oraz dichlorowodorek aminy **3.32** (412 mg, 0.8 mmol) otrzymałem po 2 dniach receptor **3.42** (113 mg, 25 %) w postaci przezroczystych drobnych kryształów (t.t. 148°C).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 11.00 (s, 1H), 8.9 (s, 2H), 8.26 (s, 3H), 7.80 (d, J 9.1, 2H), 7.65 (d, J 9.1, 2H), 7.38 (t, J 8.3, 1H), 6.74 (d, J 8.4, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.98 (t, J 9.3, 2H), 3.13 (bs, 4H), 1.78 – 1.64 (m, 6H), 1.62 – 1.38 (m, 6H).

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 576.2458, zmierzono: 576.2464.

Analiza spalenkowa: Obliczono dla **3.42** ($\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_7$):
C 62.60, H 5.80, N 12.20, zmierzono: C 62.50, H 5.87, N 11.99.

Receptor 3.43
 $M_w = 726.68 \text{ g/mol}$

Postępując zgodnie z Procedurą F, stosując diester **3.26** (100 mg, 0.2 mmol) oraz diaminę **3.9a** (80 mg, 0.2 mmol) otrzymałem po 7 dniach receptor **3.43** (22 mg, 15 %) w postaci białych kryształów.

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.39 (t, *J* 5.4, 1H), 8.98 (t, *J* 6.2, 2H), 8.45 (s, 2H), 8.43 (d, *J* 9.2, 1H), 8.29 (d, *J* 7.8, 1H), 8.27 (d, *J* 7.7, 1H), 8.22 (d, *J* 8.8, 1H), 8.21 (d, *J* 9.5, 1H), 8.18 – 8.10 (m, 4H), 8.06 (t, *J* 7.6, 1H), 7.33 (t, *J* 8.4, 1H), 6.78 (d, *J* 8.5, 2H), 5.26 (d, *J* 5.8, 2H), 4.73 (s, 4H), 3.20 (bs, 4H), 3.11 (dd, *J* 13.2, 6.6, 4H), 1.66 – 1.57 (m, 4H).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO) δ (ppm): 168.3, 165.8, 162.9, 155.5, 148.5, 139.5, 132.1, 130.9, 130.8, 130.3, 130.0, 127.9, 127.3, 127.0, 126.2, 126.0, 125.2, 125.1, 124.8, 124.1, 124.0, 123.9, 123.2, 117.2, 106.8, 67.7, 40.1, 36.1, 35.6, 28.4.

HR MS ESI (*m/z*): Obliczono dla $C_{41}H_{39}N_6O_7$ $[M+H]^+$: 727.2880, zmierzono: 727.2872.

Analiza spalenkowa: Obliczono dla **3.43**·0.5H₂O ($C_{41}H_{39}N_6O_7$ ·0.5H₂O): C 66.93, H 5.34 N 11.42 zmierzono: C 67.11, H 5.88, N 11.14.

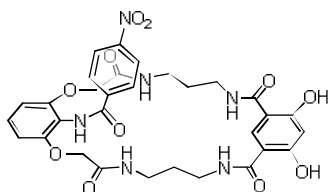
5.2.6 Deprotekcja funkcji benzytowych (Procedura G)

Substrat (0.18 mmol) rozpuściłem w lodowatym kwasie octowym (4-20 ml)^{*1} i wkropliłem w kilku porcjach roztwór HBr (1.08 mmol, 6 ekw.) w kwasie octowym (0.27 ml, 33% m/m, ~4.1M HBr). Reakcję intensywnie mieszałem przez 24h w RT. Jeśli po tym czasie analiza TLC wskazywała na obecność nieprzereagowanego substratu zwiększałem temp. reakcji do 40°C i mieszałem reakcję kolejne 24h.

W przypadku jednoczesnego wolnorodnikowego bromowania, po dodaniu roztworu HBr w kwasie octowym, wkraplałem stopniowo strzykawką DMSO (0.5-1 ml, 40-80 ekw., RoTH HPLC grade).

Ad 1 – W przypadku słabej rozpuszczalności substratu w kwasie octowym, dodawałem większą ilość kwasu (do 20 ml na 0.2 mmol substratu) lub, na czas rozpuszczania zwiększałem temperaturę reakcji do 40°C.

Receptor 3.3a



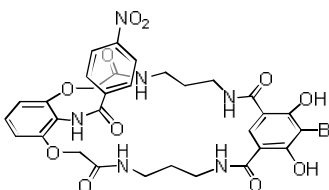
$M_w = 664.62$ g/mol

Postępując zgodnie z Procedurą G, stosując związek **3.19** (50 mg, 0.06 mmol) oraz nadmiar kwasu octowego (3 ml) otrzymałem produkt **3.3a** (23 mg, 58 %) w postaci bladeżółtego osadu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 12.60 (s, 2H), 10.53 (s, 1H), 8.53 (t, J 5.8, 2H), 8.39 (t, J 6.1, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (d, J 8.5, 2H), 8.06 (d, J 8.6, 2H), 7.30 (t, J 8.5, 1H), 6.78 (d, J 8.5, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.70 (s, 4H), 3.32 – 3.24 (m, 4H), 3.13 (bs, 4H), 1.58 (bs, 4H).

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_{11}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 687.2027, zmierzono: 687.2021.

Receptor 3.39



$M_w = 743.52$ g/mol

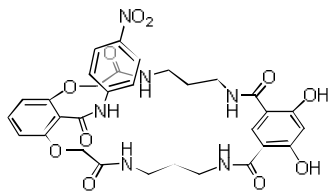
Postępując zgodnie z Procedurą G, stosując związek **3.19** (180 mg, 0.18 mmol) oraz DMSO (1.0 ml) otrzymałem solwat z metanolem **3.39** (120 mg, 80 %) w postaci białych kryształów (t.t. 94°C).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO) δ (ppm): 13.98 (s, 2H), 10.42 (s, 1H), 8.31 (d, J 8.8, 2H), 8.29 – 8.23 (m, 4H), 8.21 (d, J 8.8, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.27 (t, J 8.5, 1H), 6.73 (d, J 8.6, 2H), 4.66 (s, 4H), 4.09 (bs, 1H, MeOH), 3.21 – 3.17 (m, 4H), 3.17 (s, 3H, MeOH), 3.08 (m, 4H), 1.64 – 1.59 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, DMSO) δ (ppm): 168.7, 168.0, 164.9, 154.0, 149.3, 139.2, 129.3, 128.4, 126.3, 123.6, 114.6, 106.0, 67.4, 48.6, 40.1, 36.4, 35.6, 27.8.

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_{11}\text{BrNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 765.1132, zmierzono: 765.1132.

Receptor 3.7



$M_w = 664.62$ g/mol

Postępując zgodnie z Procedurą G, stosując związek **3.40** (100 mg, 0.12 mmol) oraz nadmiar kwasu octowego (3 ml) otrzymałem produkt **3.7** (31 mg, 47 %) w postaci bladeżółtego osadu.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO) δ (ppm): 12.59 (s, 2H), 10.50 (s, 1H), 8.51 (t, J 6.0, 2H), 8.38 (t, J 6.3, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (d, J 8.8, 2H), 8.06 (d, J 8.8, 2H), 7.30 (t, J 8.5, 1H), 6.78 (d, J 8.6, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.70 (s, 4H), 3.28 (dd, J 11.6, 6.1, 4H), 3.13 (bs, 4H), 1.63 – 1.52 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, DMSO) δ (ppm): 130.6, 123.4, 123.4, 128.9, 123.3, 128.9, 128.6, 128.6, 105.8, 105.8, 103.2, 67.1, 35.1, 34.4, 28.1. (Z powodu szybkiej relaksacji atomów węgla wartości przesunięć wyznaczono za pomocą HSQCAD)

$^{15}\text{N NMR}$ (60 MHz, DMSO) δ (ppm): -263.7 (s, 1N, 1H δ =10.50), -269.6 (s, 2N, 1H δ =8.51), -270.7 (s, 2N, 1H δ =8.38).

HR MS ESI (m/z): Obliczono dla $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_{11}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 687.2027, zmierzono: 687.2021.

5.4 Dane krystalograficzne

Rentgenowskie analizy strukturalne (RAS) wszystkich związków zostały wykonane w Pracowni Krystalochemii Uniwersytetu Warszawskiego za pomocą dyfraktometru KM4CCD κ -axis lub BRUKER KAPPA APEXII ULTRA oraz w Instytucie Chemii Fizycznej PAN za pomocą dyfraktometru. Stosowano promieniowanie $\text{MoK}\alpha$ lub $\text{CuK}\alpha$ i monochromator grafitowy. Wszystkie dane były korygowane na efekty polaryzacyjne i Lorentza. Uwzględniono poprawkę na absorpcję przy użyciu metody wieloskanowej lub empirycznej²²⁸. Analiza i redukcja danych została przeprowadzona przy użyciu programów Oxford Diffraction²²⁹ lub Agilent²³⁰. Struktury zostały rozwiązane metodami bezpośrednimi²³¹ i udokładnione za pomocą programów SHELXL²³¹ oraz WinGX²³². Udokładnienie bazowało na kwadratach czynników struktury (F^2) z pominięciem tych o wyjątkowo ujemnych wartościach. W znakomitej większości przypadków pozycje atomów wodoru wyznaczono z map gęstości elektronowej i udokładniono izotropowo. Ze względu na niebezpieczeństwo ulatniania się rozpuszczalników uwięzionych w sieciach krystalicznych i rozpadu kryształów pomiary wykonano w temperaturze bliskiej 100 K. Zmniejszyło to również problemy z nieporządkiem dynamicznym. W obliczeniach użyto współczynników rozpraszania atomów z Tablic 4.2.4.2 oraz 6.1.1.4²³³. Powierzchnie Hirshfelda zostały wygenerowane za pomocą programu CrystalExplorer (wersja 3.1, rev. 1448).

Procedura krystalizacji – Do roztworu receptora ($c = 0.005\text{--}0.01\text{ M}$, $V \approx 1.5\text{ mL}$) w mieszaninie DMSO i wody lub metanolu i wody, dodałem odpowiedniego stałego anionu w postaci soli tetraalkiloamonowej (2 – 6 ekw.). Roztwór przefiltrowałem przez bawełnianą watkę i przepłukałem dodatkową porcją rozpuszczalnika ($\sim 0.5\text{--}1\text{ mL}$). Przesącz przeniosłem do trzech przezroczystych szklanych fiolek ($V = 2, 3\text{ mL}$). Dwie fiołki zatkałem plastikowym korkiem z kilkoma dziurkami po nakłuciu igłą, a jedną pozostawiłem bez zamknięcia. Fiolkę z korkiem oraz fiolkę bez korka umieściłem w słoiku lub większej fiołce^{*1} wypełnionym wodą i szczelnie zamknąłem. Pozostałą fiolkę pozostawiłem do powolnej dyfuzji wody z otoczenia. Wszystkie krystalizacje starałem się trzymać w miejscach o stałej temperaturze. Co 2 – 3 dni sprawdzałem czy pojawiły się monokryształy, jeśli tak, to zabezpieczałem fiolkę przed dostępem wilgoci i ewentualnie pozostawiałem dalej w celu wzrostu monokryształów.

Ad 1 – W przypadku związków wrażliwych na działanie światła (receptory tioamidowe) używałem słoika lub fiołki z ciemnego szkła lub zabezpieczałem je folią aluminową.

Tabela 5.1 Dane krystalograficzne dla 3.1a, 3.1b·4H₂O oraz 3.2a

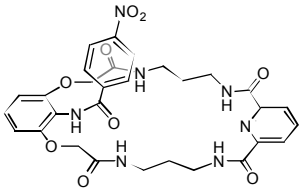
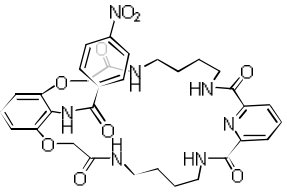
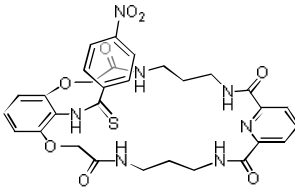
Związek	3.1a	3.1b	3.2a
Struktura			
Kod CCDC	CCDC 908107	-	CCDC 908108
Wzór empiryczny	C ₃₀ H ₃₃ N ₇ O ₁₀	C ₃₂ H ₄₃ N ₇ O ₁₃	C ₃₀ H ₃₁ N ₇ O ₈ S
Wzór sumaryczny	C ₃₀ H ₃₁ N ₇ O ₉ ·H ₂ O	C ₃₂ H ₃₅ N ₇ O ₉ ·4H ₂ O	C ₃₀ H ₃₁ N ₇ O ₈ S
Masa cząsteczkowa	651.63	733.73	649.68
Temperatura pomiaru	100 K	100 K	100 K
Długość fali	0.71073 Å	0.71073 Å	0.71073 Å
Układ krystalograficzny	Jednoskośny	Jednoskośny	Jednoskośny
Grupa przestrzenna	P2 ₁ /c	P-1	C2/c
Parametry komórki elementarnej	$a=9.3940(1)$ Å $\alpha=90^\circ$ $b=15.3467(2)$ Å $\beta=106.931(1)^\circ$ $c=21.3416(3)$ Å $\gamma=90^\circ$	$a=9.6293(4)$ Å $\alpha=79.251(3)^\circ$ $b=10.5860(4)$ Å $\beta=10.5860(4)^\circ$ $c=18.1620(7)$ Å $\gamma=18.1620(7)^\circ$	$a=24.763(2)$ Å $\alpha=90^\circ$ $b=10.2635(7)$ Å $\beta=105.321(10)^\circ$ $c=25.5165(17)$ Å $\gamma=90^\circ$
Objętość komórki	2943.39(7) Å ³	1742.95(12) Å ³	6254.5(8) Å ³
Z	4	2	8
Gęstość kryształu	1.470 g/cm ³	1.398 g/cm ³	1.380 g/cm ³
Współczynnik absorpcji	0.112 mm ⁻¹	0.110 mm ⁻¹	0.17 mm ⁻¹
F(000)	1368	776	2720
Wygląd kryształu	Żółte igły	Bezbarwne płytki	Żółte igły
Wymiary kryształu	0.43 × 0.38 × 0.21 mm	b.d.	0.25 × 0.15 × 0.15 mm
Zakres kątowy θ	2.0-30.5°	b.d.	2.6-28.6°
Zakres indeksów	-13 ≤ h ≤ 13, -21 ≤ k ≤ 21, -30 ≤ l ≤ 30	- ≤ h ≤ 13, - ≤ k ≤ 14, - ≤ l ≤ 24	-32 ≤ h ≤ 32, -13 ≤ k ≤ 13, -33 ≤ l ≤ 32
Liczba leksów (wszystkie / niezależne)	178894 / 8994 [$R_{int} = 0.041$]	b.d.	56654 / 7187 [$R_{int} = 0.040$]
Poprawka na absorpcję	Metoda empiryczna przy wykorzystaniu funkcji sferycznych harmonicznych		
Transmisja (min / max)	0.977 / 0.953	0.982 / 0.997	0.976 / 0.925
Metoda udokładnienia	Pełno macierzowa metoda najmniejszych kwadratów oparta na F^2		
Dane/węzły/parametry	8994/ 0 / 452	b.d.	7187/ 0 / 539
Parametr GooF	1.063	1.040	0.873
Czynnik rozbieżności [$F^2 > 2\sigma(F^2)$]	$R_1 = 0.0385$, $\omega R_2 = 0.1182$	$R_1 = 0.0383$, $\omega R_2 = 0.0909$	$R_1 = 0.0297$, $\omega R_2 = 0.0636$
Wszystkie dane	$R_1 = 0.0491$, $\omega R_2 = 0.1297$	$R_1 = 0.0788$, $\omega R_2 = 0.0989$	$R_1 = 0.0544$, $\omega R_2 = 0.0674$
Resztkowe ρ_{max} i ρ_{min}	0.48 and -0.36 e Å ⁻³	0.49 and -0.36 e Å ⁻³	0.32 and -0.25 e Å ⁻³

Tabela 5.2 Dane krystalograficzne dla 3.2b·H₂O·2DCA, 3.2b·2MeCN oraz 3.2c

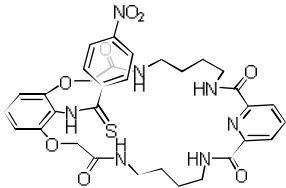
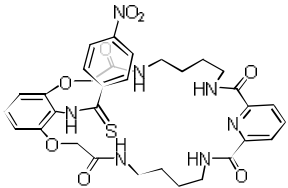
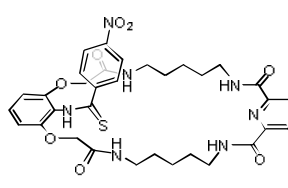
Związek	3.2b	3.2b	3.2c
Struktura			
Kod CCDC	-	-	-
Wzór empiryczny	C ₃₆ H _{44.50} Cl ₄ N ₇ O _{8.75} S	C ₄₈ H _{53.87} N ₁₂ O _{10.67} S _{1.33}	C ₃₄ H ₃₉ N ₇ O ₈ S
Wzór sumaryczny	C ₃₂ H ₃₅ N ₇ O ₈ S·H ₂ O·(C ₂ H ₆ Cl ₂) ₂	-	C ₃₄ H ₃₉ N ₇ O ₈ S
Masa cząsteczkowa	889.15	1012.31	705.78
Temperatura pomiaru	100 K	100 K	100 K
Długość fali	0.71073 Å	0.71073 Å	0.71073 Å
Układ krystalograficzny	Jednoskośny	Jednoskośny	Jednoskośny
Grupa przestrzenna	C2/c	C2/c	P2 ₁ /c
Parametry komórki elementarnej	$a=32.386(2)$ Å $\alpha=90^\circ$ $b=13.9087(9)$ Å $\beta=118.845(7)^\circ$ $c=20.7913(13)$ Å $\gamma=90^\circ$	$a=24.8857(9)$ Å $\alpha=90^\circ$ $b=13.6551(4)$ Å $\beta=97.178(3)^\circ$ $c=21.9683(6)$ Å $\gamma=90^\circ$	$a=17.2399(1)$ Å $\alpha=90^\circ$ $b=16.4791(1)$ Å $\beta=121.216(4)^\circ$ $c=27.9042(8)$ Å $\gamma=90^\circ$
Objętość komórki	8203.5(9) Å ³	7406.7(4) Å ³	6779.8(8) Å ³
Z	8	6	8
Gęstość kryształu	1.440 g/cm ³	1.362 g/cm ³	1.383 g/cm ³
Współczynnik absorpcji	0.401 mm ⁻¹	0.15 mm ⁻¹	0.16 mm ⁻¹
F(000)	3708	3195	2976
Wygląd kryształu	Żółte igły	Żółte igły	Żółte, kształt pryzmatów
Wymiary kryształu	0.40 × 0.20 × 0.20 mm	0.40 × 0.23 × 0.11 mm	0.35 × 0.11 × 0.09 mm
Zakres kątowy θ	2.6–28.4°	2.6–28.7°	2.6–28.7°
Zakres indeksów	-42 ≤ h ≤ 43, -18 ≤ k ≤ 17, -27 ≤ l ≤ 27	-33 ≤ h ≤ 32, -18 ≤ k ≤ 18, -29 ≤ l ≤ 28	-19 ≤ h ≤ 22, -21 ≤ k ≤ 21, -36 ≤ l ≤ 35
Liczba leksów (wszystkie / niezależne)	37492 / 9630 [$R_{int} = 0.029$]	42818 / 9022 [$R_{int} = 0.023$]	15524 / 6908 [$R_{int} = 0.057$]
Poprawka na absorpcję	Metoda empiryczna przy wykorzystaniu funkcji sferycznych harmonicznych		
Transmisja (min / max)	0.89 / 0.92	0.96 / 0.98	0.985 / 0.986
Metoda udokładnienia	Pełno macierzowa metoda najmniejszych kwadratów oparta na F^2		
Dane/węzły/parametry	9630 / 3 / 600	9022 / 3 / 523	15524 / 6 / 966
Parametr GooF	0.877	1.06	0.668
Czynnik rozbieżności [$F^2 > 2\sigma(F^2)$]	$R_1 = 0.0383$, $\omega R_2 = 0.0909$	$R_1 = 0.0377$, $\omega R_2 = 0.1025$	$R_1 = 0.0327$, $\omega R_2 = 0.0525$
Wszystkie dane	$R_1 = 0.0788$, $\omega R_2 = 0.0989$	$R_1 = 0.0599$, $\omega R_2 = 0.1068$	$R_1 = 0.1015$, $\omega R_2 = 0.0591$
Resztkowe ρ_{max} i ρ_{min}	0.49 and -0.36 e Å ⁻³	0.59 and -0.57 e Å ⁻³	0.24 and -0.28 e Å ⁻³

Tabela 5.3 Dane krystalograficzne dla 3.39·H₂O·2DMSO-d₆, 3.5a·MeOH oraz 3.5b·4H₂O

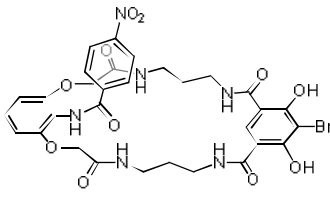
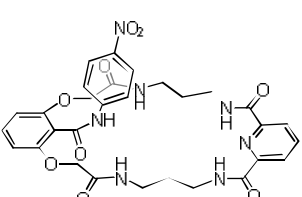
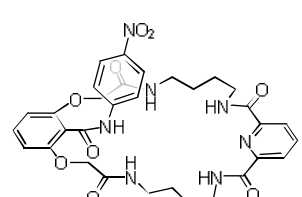
Związek	3.39	3.5a	3.5b
Struktura			
Kod CCDC	-	-	-
Wzór empiryczny	C ₃₅ H ₃₃ D ₁₂ BrN ₆ O ₁₄ S ₂	C ₃₁ H ₃₅ N ₇ O ₁₀	C ₃₂ H ₄₃ N ₇ O ₁₃
Wzór sumaryczny	C ₃₁ H ₃₁ BrN ₆ O ₁₁ ·H ₂ O·(C ₂ D ₆ OS) ₂	C ₃₀ H ₃₁ N ₇ O ₉ ·CH ₃ OH	C ₃₂ H ₃₅ N ₇ O ₉ ·4H ₂ O
Masa cząsteczkowa	917.80	665.66	733.73
Temperatura pomiaru	100 K	100 K	100 K
Długość fali	0.71073 Å	0.71073 Å	0.71073 Å
Układ krystalograficzny	Trójskośny	Jednoskośny	Trójskośny
Grupa przestrzenna	P-1	P2 ₁	P-1
Parametry komórki elementarnej	$a=8.5096(2)$ Å $b=14.5559(4)$ Å $c=17.3276(5)$ Å $\alpha=76.006(2)^\circ$ $\beta=88.354(2)^\circ$ $\gamma=74.047(2)^\circ$	$a=11.1218(3)$ Å $b=8.0750(2)$ Å $c=18.3182(5)$ Å $\alpha=90^\circ$ $\beta=106.966(3)^\circ$ $\gamma=90^\circ$	$a=10.1059(3)$ Å $b=10.7645(3)$ Å $c=16.9216(5)$ Å $\alpha=92.533(2)^\circ$ $\beta=104.115(2)^\circ$ $\gamma=101.344(2)^\circ$
Objętość komórki	2000.74(9) Å ³	1573.53(7) Å ³	1742.12(9) Å ³
Z	2	2	2
Gęstość kryształu	1.523 g/cm ³	1.405 g/cm ³	1.399 g/cm ³
Współczynnik absorpcji	1.206 mm ⁻¹	0.107 mm ⁻¹	0.110 mm ⁻¹
F(000)	952	700	776
Wygląd kryształu	Przezroczyste igły	Przezroczyste igły	Przezroczyste płytki
Wymiary kryształu	0.25 × 0.16 × 0.07 mm	0.36 × 0.21 × 0.10 mm	0.45 × 0.22 × 0.11 mm
Zakres kątowy θ	1.7–26.4°	1.9–28.6°	1.9–28.6°
Zakres indeksów	-10 ≤ h ≤ 10, -18 ≤ k ≤ 18, -21 ≤ l ≤ 21	-13 ≤ h ≤ 14, -10 ≤ k ≤ 10, -24 ≤ l ≤ 23	-13 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 14, -22 ≤ l ≤ 22
Liczba leksów (wszystkie / niezależne)	16312 / 8192 [$R_{int} = 0.025$]	18386 / 7092 [$R_{int} = 0.031$]	37615 / 8195 [$R_{int} = 0.030$]
Poprawka na absorpcję	Metoda empiryczna przy wykorzystaniu funkcji sferycznych harmonicznych		
Transmisja (min / max)	0.967 / 1.000	0.963 / 0.989	0.952 / 0.988
Metoda udokładnienia	Pełno macierzowa metoda najmniejszych kwadratów oparta na F^2		
Dane/węzły/parametry	8192 / 34 / 564	7092 / 1 / 472	8195 / 0 / 521
Parametr GooF	1.091	1.048	1.016
Czynnik rozbieżności [$F^2 > 2\sigma(F^2)$]	$R_1 = 0.0379$, $\omega R_2 = 0.0714$	$R_1 = 0.0331$, $\omega R_2 = 0.0737$	$R_1 = 0.0367$, $\omega R_2 = 0.0812$
Wszystkie dane	$R_1 = 0.0466$, $\omega R_2 = 0.0760$	$R_1 = 0.0386$, $\omega R_2 = 0.0772$	$R_1 = 0.0551$, $\omega R_2 = 0.0903$
Resztkowe ρ_{max} i ρ_{min}	0.50 and -0.41 e Å ⁻³	0.20 and -0.19 e Å ⁻³	0.36 and -0.24 e Å ⁻³

Tabela 5.4 Dane krystalograficzne dla 3.5b·H₂O·DMSO-*d*₆, 3.6a·H₂O oraz 3.7·H₂O·MeOH

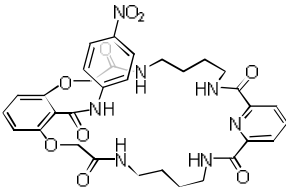
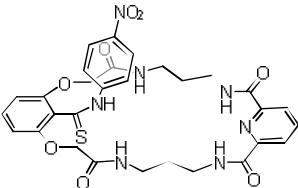
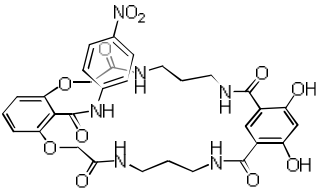
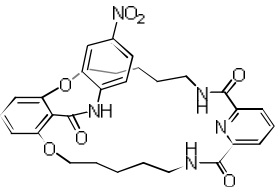
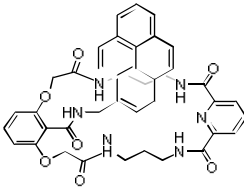
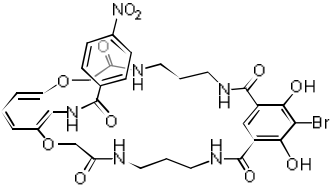
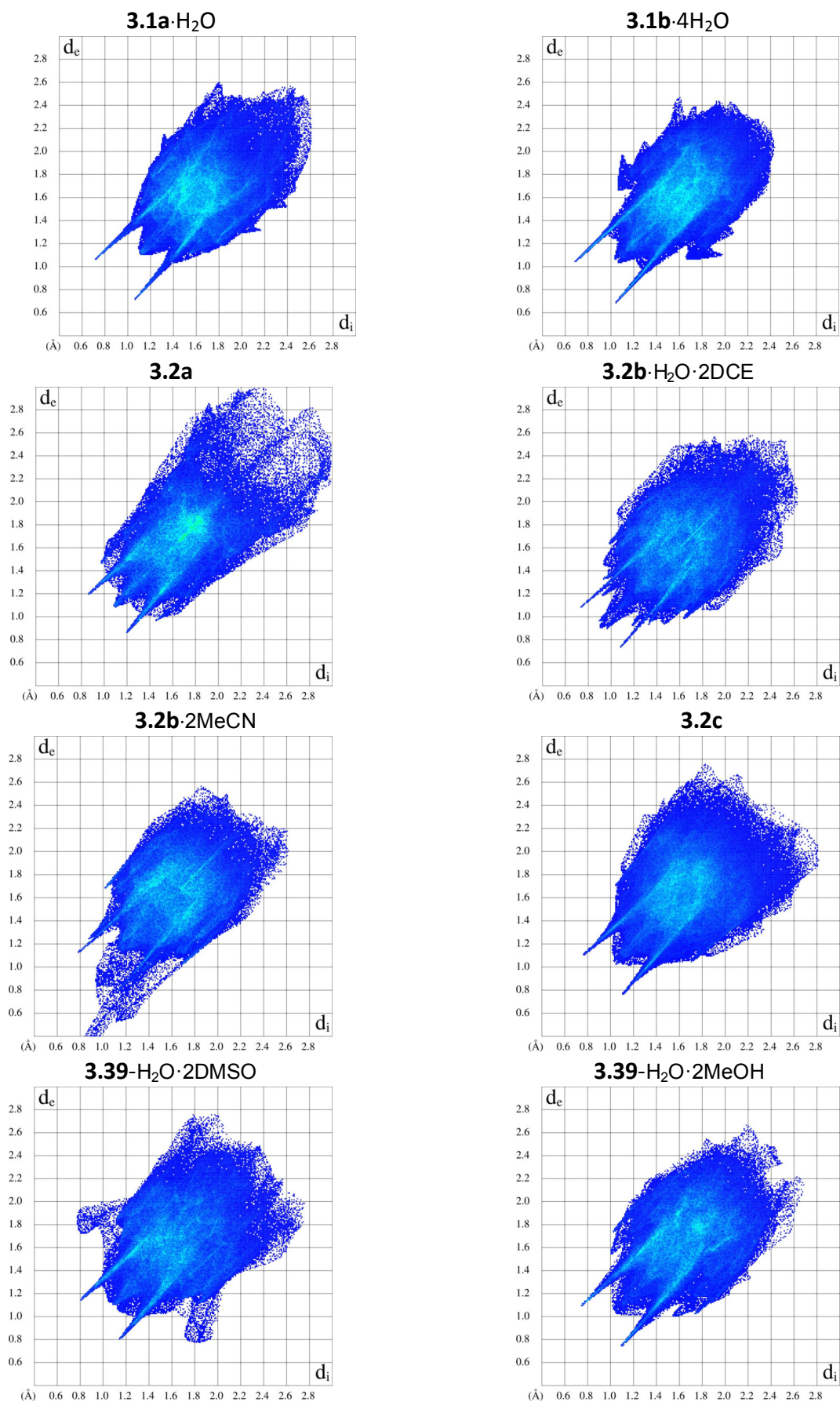
Związek	3.5b	3.6a	3.7
Struktura			
Kod CCDC	-	-	-
Wzór empiryczny	C ₃₄ H ₃₇ D ₆ N ₇ O ₁₁ S	C ₃₀ H ₃₃ N ₇ O ₉ S	C _{31.37} H _{34.74} N ₆ O ₁₂
Wzór sumaryczny	C ₃₂ H ₃₅ N ₇ O ₉ ·H ₂ O·C ₂ D ₆ O ₅	C ₃₀ H ₃₃ N ₇ O ₉ S	C ₃₁ H ₃₂ N ₆ O ₁₁ ·0.63H ₂ O·0.37CH ₃ O ..
Masa cząsteczkowa	757.81	667.69	687.83
Temperatura pomiaru	100 K	100 K	100 K
Długość fali	0.71073 Å	0.71073 Å	0.71073 Å
Układ krystalograficzny	Jednoskośny	Jednoskośny	b.d.
Grupa przestrzenna	P2 ₁ /c	C2/c	P-1
Parametry komórki elementarnej	$a=12.2809(3)$ Å $\alpha=90^\circ$ $b=10.9451(2)$ Å $\beta=91.337(2)^\circ$ $c=26.4882(6)$ Å $\gamma=90^\circ$	$a=32.949(13)$ Å $\alpha=90^\circ$ $b=8.3142(3)$ Å $\beta=112.734(5)^\circ$ $c=25.0309(10)$ Å $\gamma=90^\circ$	$a=11.1051(7)$ Å $\alpha=94.114(4)^\circ$ $b=11.6400(6)$ Å $\beta=106.905(5)^\circ$ $c=13.3274(7)$ Å $\gamma=106.237(5)^\circ$
Objętość komórki	3559.46(14) Å ³	6324.3(4) Å ³	1560.44(15) Å ³
Z	4	8	2
Gęstość kryształu	1.414 g/cm ³	1.402 g/cm ³	1.464 g/cm ³
Współczynnik absorpcji	0.162 mm ⁻¹	0.168 mm ⁻¹	0.965 mm ⁻¹
F(000)	1600	2800	722
Wygląd kryształu	Przezroczyste płytki	Żółte płytki	Przezroczyste płytki
Wymiary kryształu	0.40 × 0.21 × 0.14 mm	0.33 × 0.19 × 0.05 mm	b.d.
Zakres kątowy θ	1.8–28.7°	2.5–28.5°	4.0–71.5°
Zakres indeksów	-15 ≤ h ≤ 15, -13 ≤ k ≤ 13, -33 ≤ l ≤ 33	-43 ≤ h ≤ 43, -11 ≤ k ≤ 10, -33 ≤ l ≤ 32	-13 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 14, -15 ≤ l ≤ 16
Liczba leksów (wszystkie / niezależne)	38556 / 7805 [$R_{int} = 0.032$]	35305 / 7440 [$R_{int} = 0.071$]	10431 / 5909 [$R_{int} = 0.032$]
Poprawka na absorpcję	Metoda empiryczna przy wykorzystaniu funkcji sferycznych harmonicznych		
Transmisja (min / max)	0.938 / 0.978	0.947 / 0.992	b.d. / 0.972
Metoda udoładnienia	Pełno macierzowa metoda najmniejszych kwadratów oparta na F^2		
Dane/węzły/parametry	7805 / 0 / 508	7440 / 0 / 447	5909 / 3 / 472
Parametr GooF	1.070	1.012	1.069
Czynnik rozbieżności [$F^2 > 2\sigma(F^2)$]	$R_1 = 0.0364$, $\omega R_2 = 0.1117$	$R_1 = 0.0666$, $\omega R_2 = 0.1519$	$R_1 = 0.0582$, $\omega R_2 = 0.1469$
Wszystkie dane	$R_1 = 0.0506$, $\omega R_2 = 0.1347$	$R_1 = 0.1277$, $\omega R_2 = 0.1837$	$R_1 = 0.0690$, $\omega R_2 = 0.1517$
Reszkowe ρ_{max} i ρ_{min}	0.34 and -0.37 e Å ⁻³	0.62 and -0.96 e Å ⁻³	0.93 and -0.28 e Å ⁻³

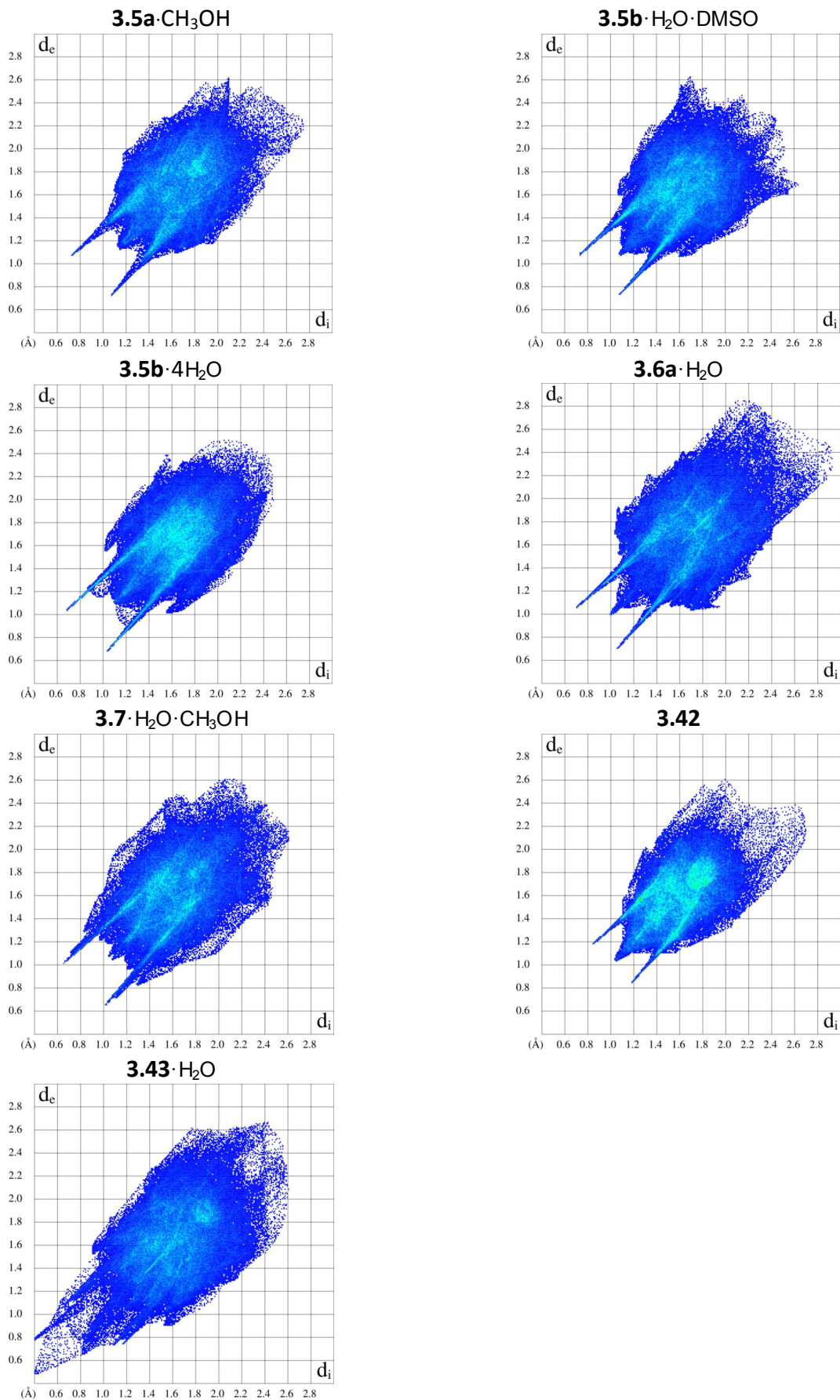
Tabela 5.5 Dane krystalograficzne dla 3.42 oraz 3.43·H₂O oraz 3.39·H₂O·2MeOH

Związek	3.42	3.43	3.39
Struktura			
Kod CCDC	-	-	-
Wzór empiryczny	C ₃₀ H ₃₃ N ₅ O ₇	C ₄₁ H ₄₂ N ₆ O _{9.26}	C ₃₅ H ₄₃ BrN ₆ O ₁₄
Wzór sumaryczny	C ₃₀ H ₃₃ N ₅ O ₇	C ₄₁ H ₃₈ N ₆ O ₇ ·2H ₂ O·0.26O	C ₃₁ H ₃₁ BrN ₆ O ₁₁ ·H ₂ O·(CH ₃ OH) ₂
Masa cząsteczkowa	575.61	766.94	824.12
Temperatura pomiaru	100 K	100 K	100 K
Długość fali	0.71073 Å	0.71073 Å	0.71073 Å
Układ krystalograficzny	Rombowy	Jednoskośny	Trójskośny
Grupa przestrzenna	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P-1	P2 ₁ /n
Parametry komórki elementarnej	$a=10.2045(3)$ Å $\alpha=90^\circ$ $b=15.8628(7)$ Å $\beta=90^\circ$ $c=16.6206(5)$ Å $\gamma=90^\circ$	$a=11.1051(7)$ Å $\alpha=94.114(4)^\circ$ $b=11.6400(6)$ Å $\beta=106.905(5)^\circ$ $c=13.3274(7)$ Å $\gamma=106.237(5)^\circ$	$a=16.3102(3)$ Å $\alpha=90^\circ$ $b=13.9240(2)$ Å $\beta=99.536(2)^\circ$ $c=16.6340(3)$ Å $\gamma=90^\circ$
Objętość komórki	2690.41(16) Å ³	1560.44(15) Å ³	3725.43 (11) Å ³
Z	4	2	1
Gęstość kryształu	1.421 g/cm ³	1.348 g/cm ³	1.294 g/cm ³
Współczynnik absorpcji	0.103 mm ⁻¹	0.097 mm ⁻¹	0.38 mm ⁻¹
F(000)	1216	3232.5	1524
Wygląd kryształu	Przezroczyste igły	Przezroczyste płytki	b.d.
Wymiary kryształu	0.50 × 0.30 × 0.14 mm	b.d.	b.d.
Zakres kątowy θ	2.0–28.8°	2.1–26.4°	1.6–28.9°
Zakres indeksów	-12 ≤ h ≤ 13, -21 ≤ k ≤ 19, -22 ≤ l ≤ 21	-28 ≤ h ≤ 28, -17 ≤ k ≤ 17, -31 ≤ l ≤ 31	-21 ≤ h ≤ 21, -18 ≤ k ≤ 18, -22 ≤ l ≤ 22
Liczba leksów (wszystkie / niezależne)	16634 / 6100 [$R_{int} = 0.036$]	66503 / 15452 [$R_{int} = 0.048$]	80027 / 9169 [$R_{int} = 0.037$]
Poprawka na absorpcję	Metoda empiryczna przy wykorzystaniu funkcji sferycznych harmonicznych		
Transmisja (min / max)	0.950 / 0.986	Brak danych / 1.000	b.d.
Metoda udokładnienia	Pełno macierzowa metoda najmniejszych kwadratów oparta na F^2		
Dane/węzły/parametry	6100 / 0 / 391	15452 / 55 / 1393	9169 / 0 / 545
Parametr GooF	1.039	1.119	1.03
Czynnik rozbieżności [$F^2 > 2\sigma(F^2)$]	$R_1 = 0.0356$, $\omega R_2 = 0.0823$	$R_1 = 0.0636$, $\omega R_2 = 0.1738$	$R_1 = 0.0335$, $\omega R_2 = 0.0920$
Wszystkie dane	$R_1 = 0.0447$, $\omega R_2 = 0.0880$	$R_1 = 0.0962$, $\omega R_2 = 0.1906$	$R_1 = 0.0482$, $\omega R_2 = 0.1010$
Resztkowe ρ_{max} i ρ_{min}	0.26 and -0.25 e Å ⁻³	0.55 and -0.54 e Å ⁻³	0.81 and -0.37 e Å ⁻³

Rysunek 5.6 Hirshfield 2D „fingerprint” dla kryształów na bazie 2-aminorezorcyny



Rysunek 5.7 Hirshfield 2D „fingerprint” dla kryształów na bazie kwasu γ -rezorcynowego



5.4 Właściwości kompleksujące receptorów

5.4.1 Uwagi ogólne

Jako źródła anionów używałem handlowo dostępnych soli tetraalkiloamoniowych (Sigma-Aldrich) o najwyższej dostępnej czystości (min. 99 %). Przed użyciem sole suszyłem przez okres minimum 2-3 dni pod wysoką próżnią ($p \sim 2-3$ mBar) w RT w obecności stałego dekatlenkufosforu (P_4O_{10}). Jako rozpuszczalnik stosowałem CD_3OH o czystości izotopowej 99.8 % (Euriso-Top, PN D047) oraz $DMSO-d_6$ o czystości izotopowej 99.8 % (Euriso-Top, PN D010ES) lub 99.9 % (Armar AG, PN D010ES), do którego dodawałem wodę (HPLC Grade, Carl Roth GmbH) w ilości potrzebnej aby uzyskać odpowiednie stężenie wody w $DMSO$ (0.5-10 % v/v). Miareczkowania prowadziłem w próbkach NMR z teflonowym septum (). Wszystkie pomiary wykonywałem temperaturze 298 K (± 1 K). W celu lepszej przejrzystości z wykresów zmian przesunięć sygnałów 1H NMR usunąłem sygnały protonów, które przesunęły się tylko nieznacznie podczas miareczkowania (np. kationu TBA).

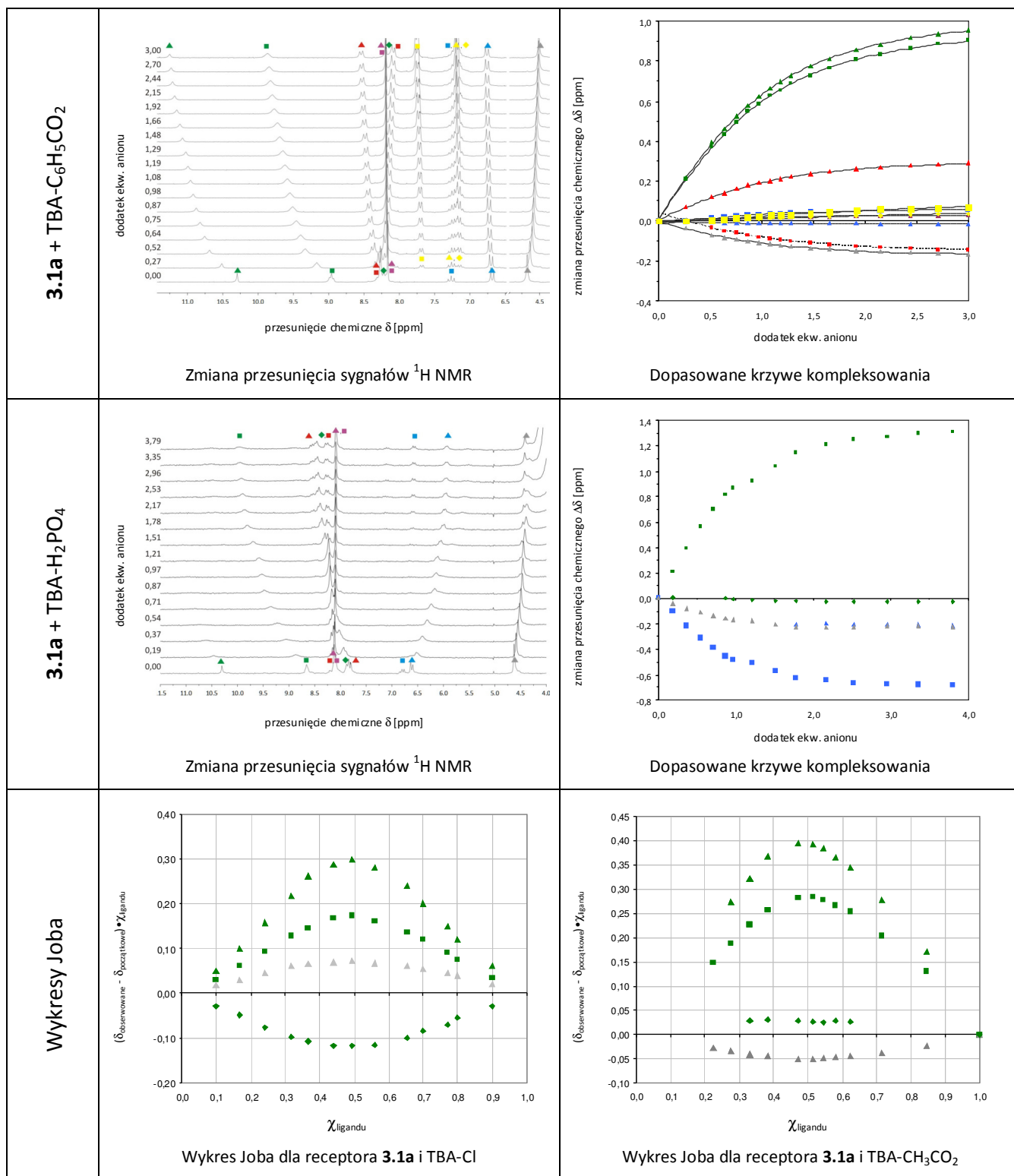
5.4.2 Miareczkowania 1H NMR

Naważkę receptora ($\sim 4-8$ mg) rozpuszczałem w takiej ilości rozpuszczalnika (zazwyczaj 1.2 mL) aby otrzymać stężenie ok. 0.01 M. Część tak powstałego roztworu (zazwyczaj 0.4 mL) receptora stosowałem do rozpuszczenia naważki soli tetraalkiloamoniowej ($\sim 10-30$ mg). Dzięki temu pomiary przeprowadzone były bez rozcieńczania ligandu.

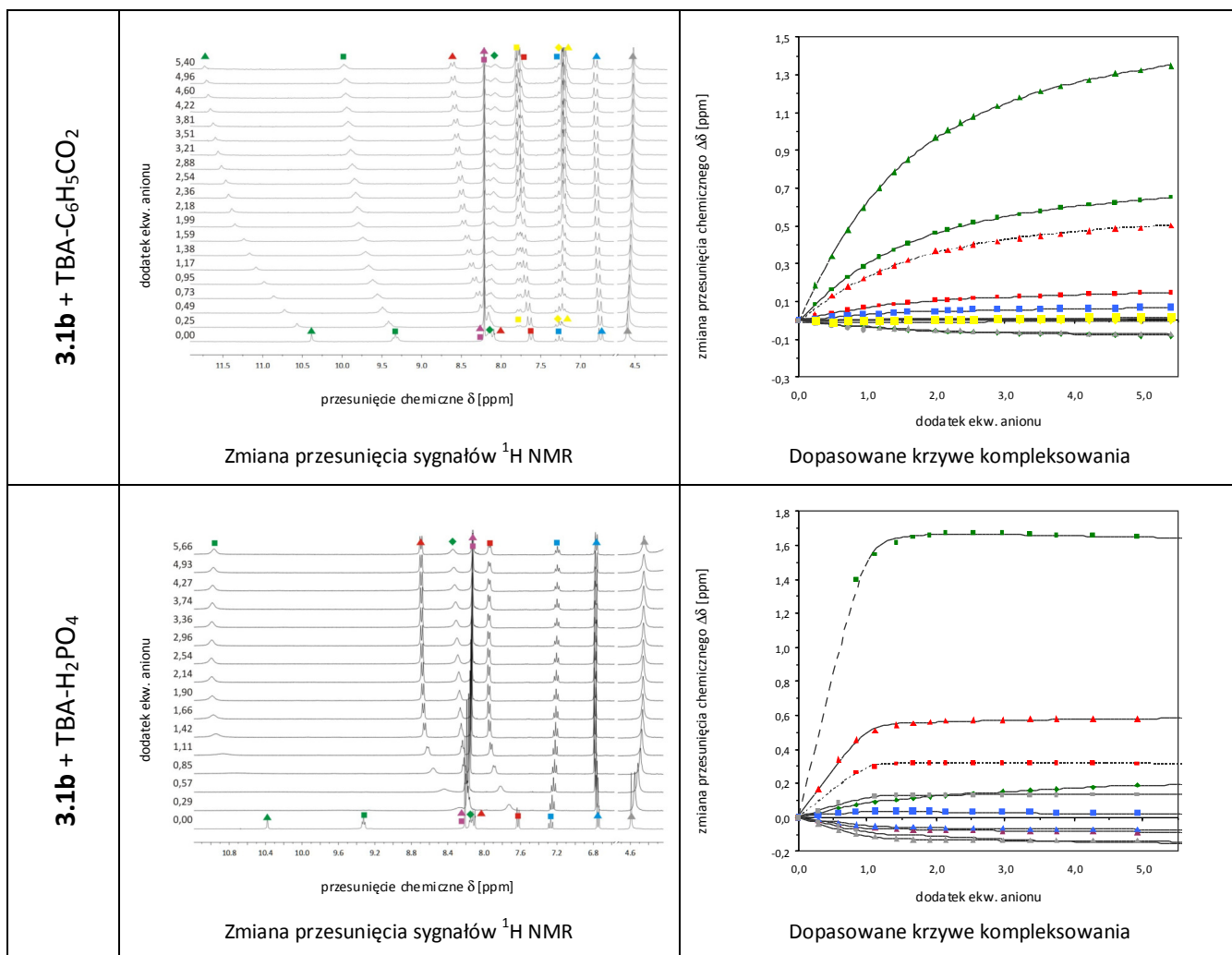
Roztwór receptora (0.5-0.6 mL) umieszczałem w próbówce NMR (Wilmad® screw-cap NMR tube 500 MHz, PN Z271942), do której dodawałem roztwór anionu w porcjach (4–50 μL , 0.2 – 4 ekw. anionu), za każdym razem rejestrując i zapisując widmo do dalszej obróbki. Podczas miareczkowania zbierałem 12-20 punktów pomiarowych, w zależności od kształtu krzywej eksperymentalnej, przy czym tak doбираłem ekwiwalenty dodawanego aniony aby liczba punktów pomiarowych na przebiegu/ach krzywej była jak największa. W celu odczytania przesunięć chemicznych protonów z plików fid korzystałem z programu MestReNova (w wersji 6.0). Wartości globalnych stałych kompleksowania^{48,234} wyznaczałem za pomocą programu HypNMR 2008^{201,202}, testując różne modele wiązania i uwzględniając przesunięcia wszystkich protonów partycypujących w kompleksowaniu (sygnały ligandu, soli tetraalkiloamoniowej, a w przypadku karboksylanów – grupy metylowej lub fenyłowej). W wybranych przypadkach, w celu potwierdzenia stechiometrii wiązania przeprowadzałem eksperymenty Joba.^{235,236}

5.4.3 Eksperymenty Joba

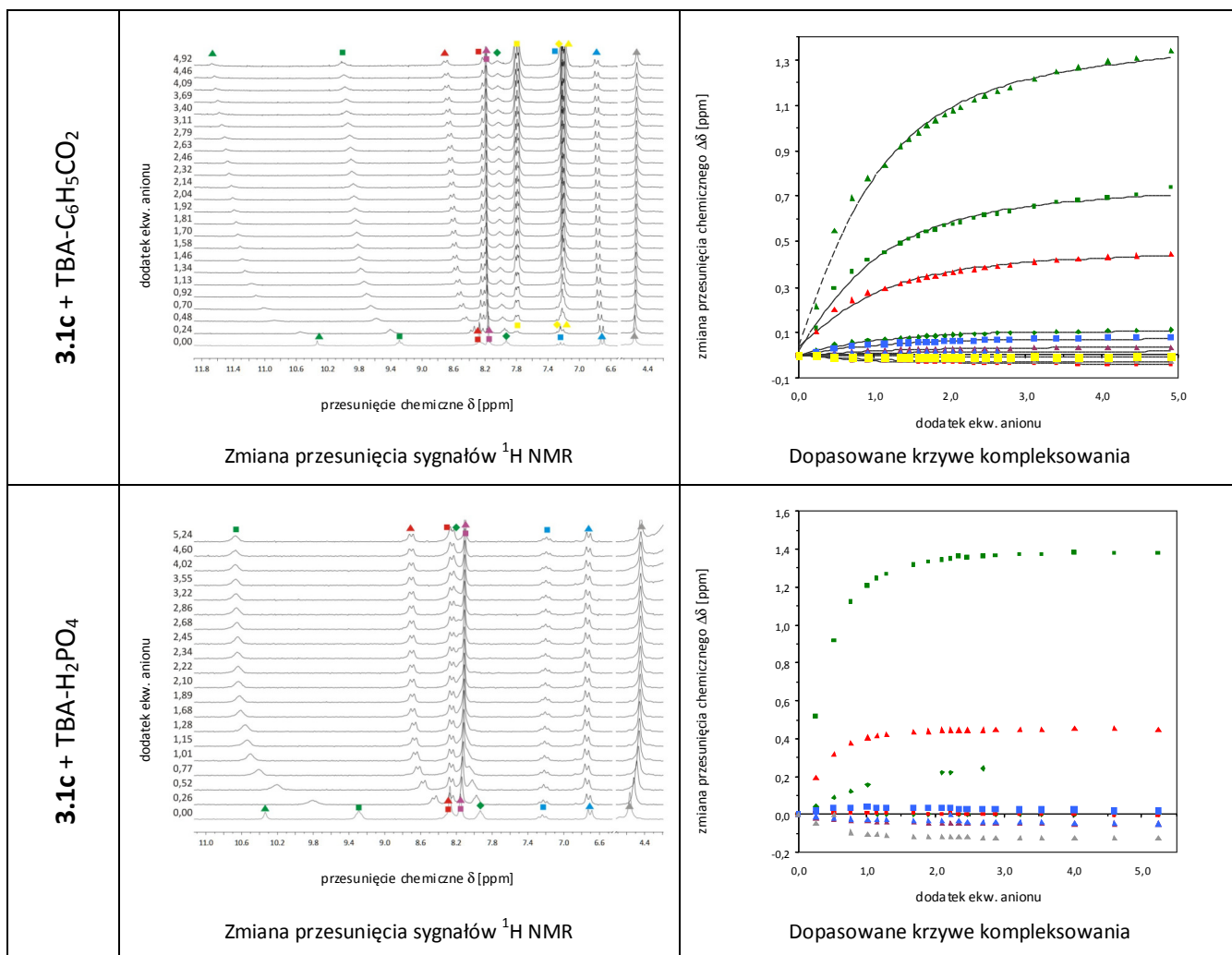
Do roztworu receptora (0.4 mL, $c = 0.01 - 0.02$ M) znajdującego się w próbówce NMR dodawałem porcję (50-100 μL) roztworu soli tetraalkiloamoniowej o takim samym stężeniu do momentu uzyskania stosunku 1:1 ($V_{\text{ligand}}/V_{\text{anion}}$). W analogiczny sposób roztwór anionu miareczkowałem roztworem ligandu. W celu otrzymania wykresu Joba zbierałem 10-16 punktów pomiarowych.



^a Globalne stałe kompleksowania⁴⁸ zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008^{201,202}; maksymalne przesunięcia są podane dla pierwszej stałej kompleksowania - K_1 ; ^b przystąpienie sygnału w trakcie miareczkowania uniemożliwiło wyznaczenie maksymalnego przesunięcia; ^c Nie udało się wyznaczyć stałej z powodu prawdopodobnej deprotonacji związanego anionu przed nadmiarową porcją diwodorofosforanu²¹⁹; ^d Sygnał protonu zanika w czasie miareczkowania - inne dane eksperymentalne wskazują na wolną wymianę (w skali czasu NMR) pomiędzy formą skompleksowaną i wolną, niż na proces deprotonacji.



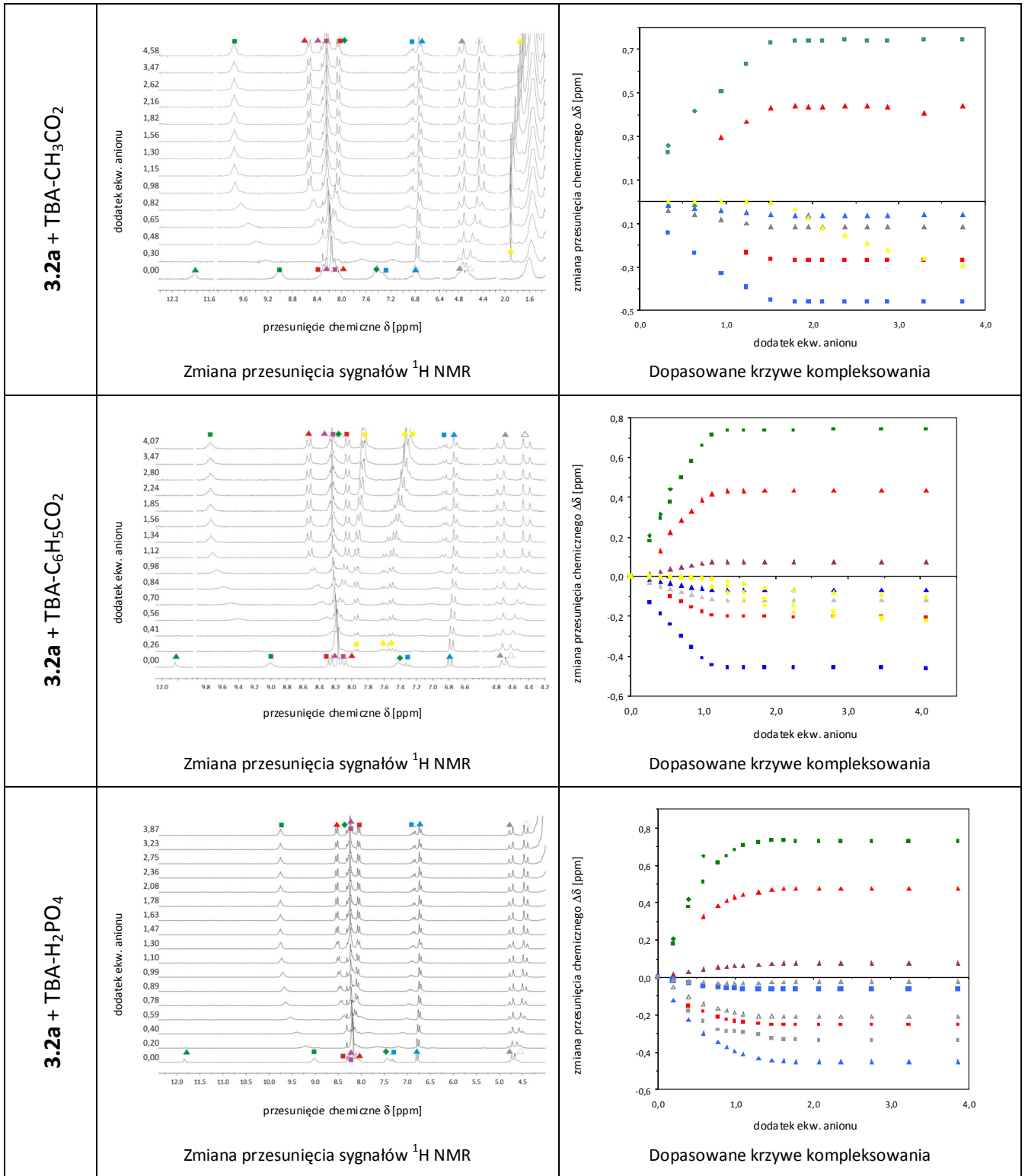
^a Globalne stałe kompleksowania⁴⁸ zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008^{201,202}; maksymalne przesunięcia są podane dla pierwszej stałej kompleksowania - K_1 ; ^b przysłonięcie sygnału w trakcie miareczkowania uniemożliwiło wyznaczenie maksymalnego przesunięcia; ^c sygnał protonu zanika w czasie miareczkowania - inne dane eksperymentalne wskazują na wolną wymianę (w skali czasu NMR) pomiędzy formą skompleksowaną i wolną, niż na proces deprotonacji.

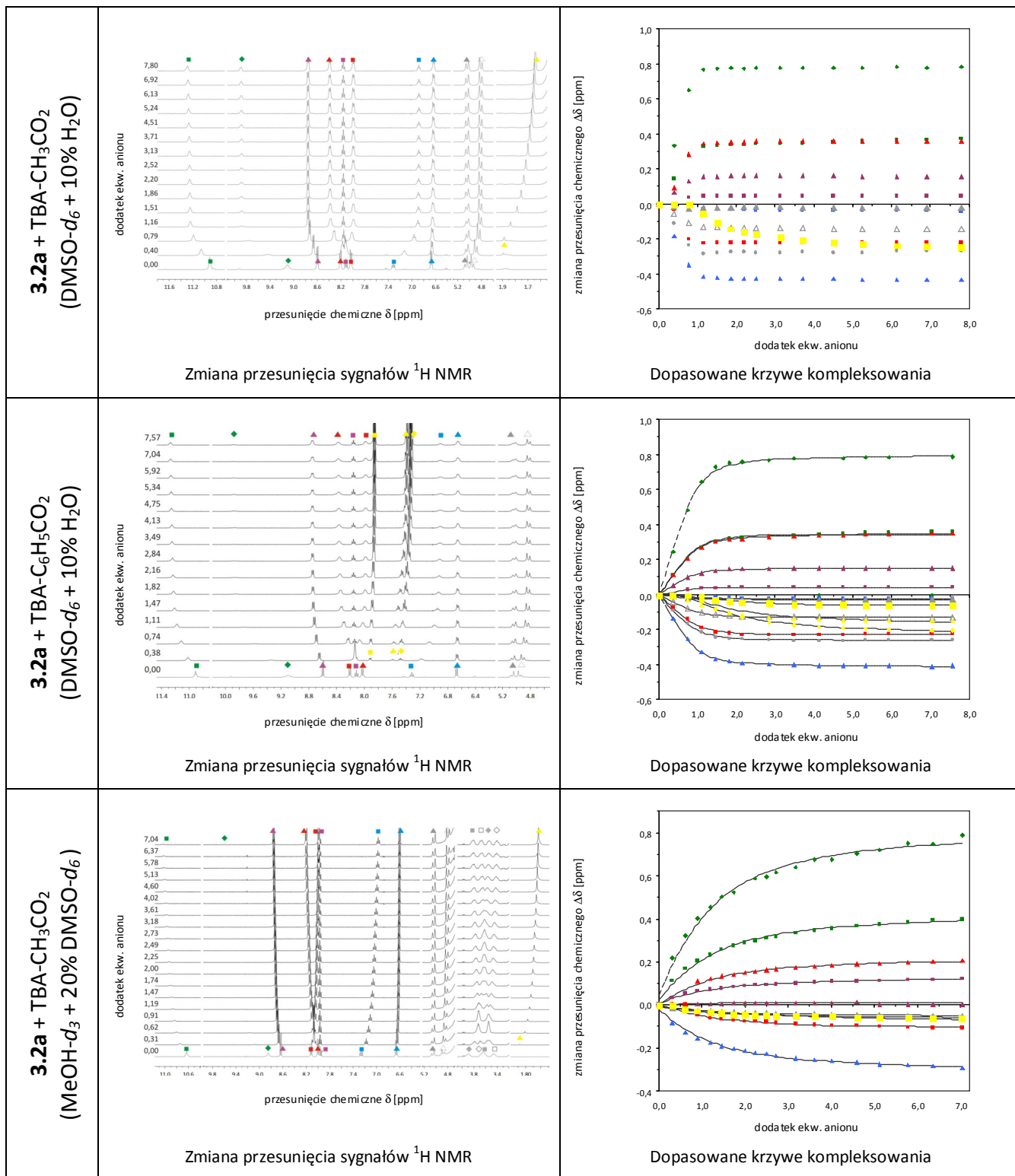


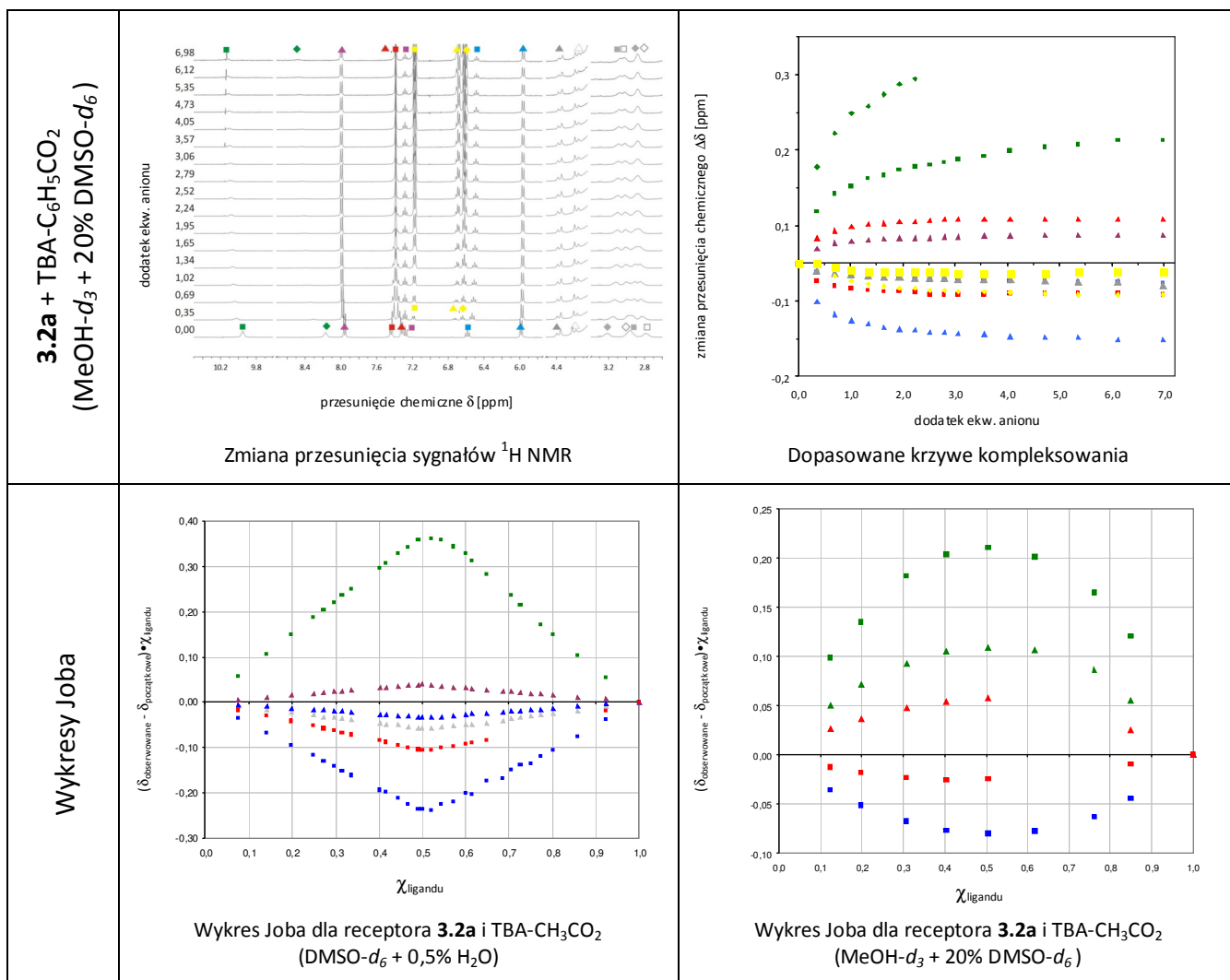
^a Globalne stałe kompleksowania⁴⁸ zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008^{201,202}; maksymalne przesunięcia są podane dla pierwszej stałej kompleksowania - K_1 ; ^b stała kompleksowania jest zbyt duża aby można ją było wyznaczyć przy użyciu techniki miareczkowania ¹H NMR; ^c Sygnał protonu zanika w czasie miareczkowania - inne dane eksperymentalne wskazują na wolną wymianę (w skali czasu NMR) pomiędzy formą skompleksowaną i wolną, niż na proces deprotonacji.

Tabela 5.4. Dane miareczkowania ^1H NMR receptora **3.2a** w $\text{DMSO-}d_6 + 0.5\% \text{H}_2\text{O}^a$

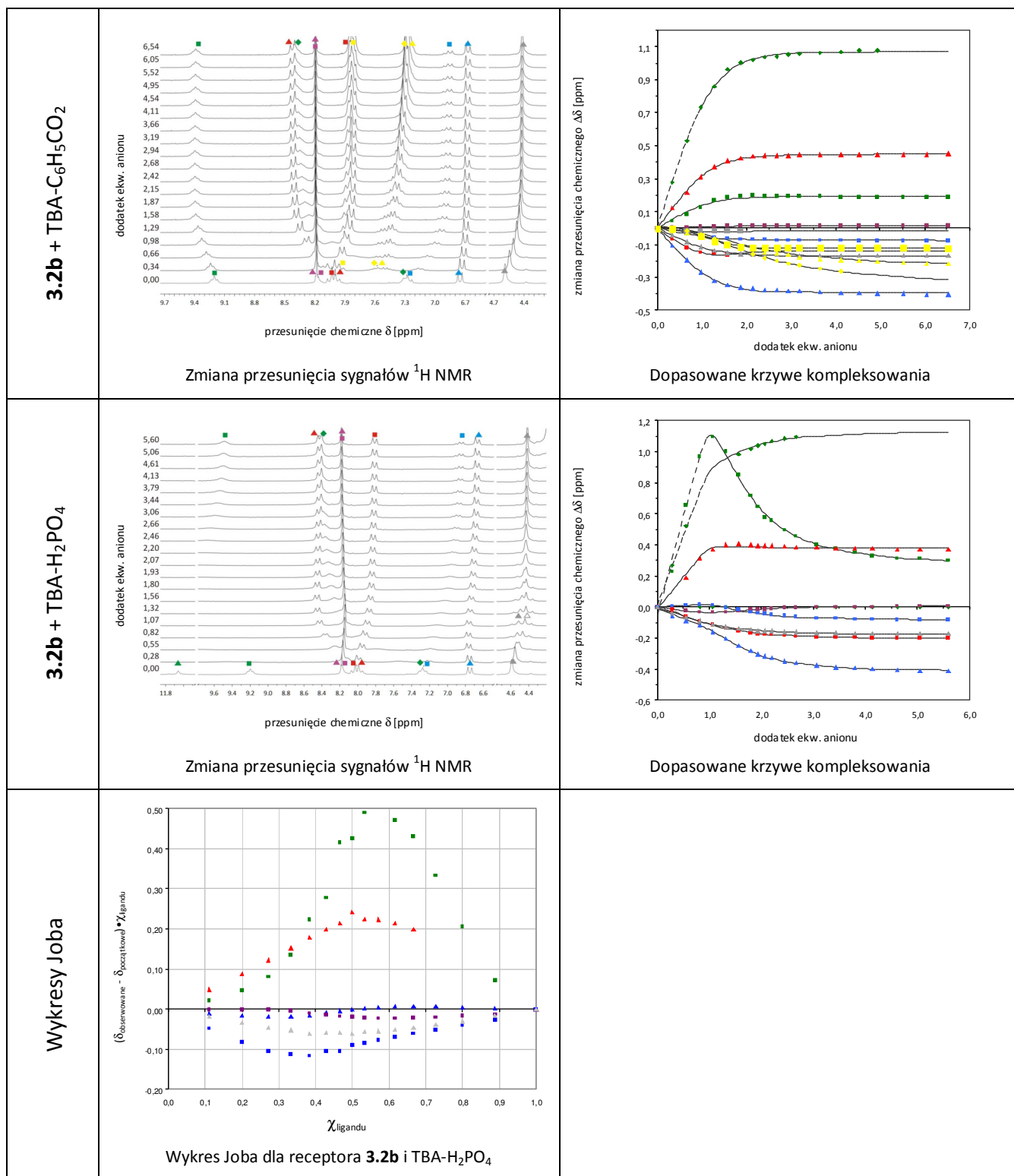
Anion	C_{ligandu} [M]	C_{anionu} [M]	K [M^{-1}]	$\sigma_{\text{dopas.}}$ krzywej	$\Delta\delta_{\text{max}}$ [ppm]				
					NH \blacktriangle	NH \blacksquare	NH \blacklozenge	Ar \blacktriangle	Ar \blacksquare
Cl^-	0,00775	0,15325	1479 ± 43	3,52	0,48	0,76	0,27	0,26	-0,11
CH_3CO_2^-	0,00848	0,10363	> 10000	-	b	$\geq 0,74$	$\geq 0,4$	$\geq 0,44$	$\leq -0,26$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$	0,00632	0,09929	> 10000	-	b	$\geq 0,74$	$\geq 0,4$	$\geq 0,44$	$\leq -0,20$
H_2PO_4^-	0,00969	0,12075	> 10000	-	b	$\geq 0,73$	$\geq 0,65$	$\geq 0,48$	$\leq -0,26$
Rozpuszczalnik: $\text{DMSO-}d_6 + 10\% \text{H}_2\text{O}$									
CH_3CO_2^-	0,01023	0,22084	> 10000	-	b	$\geq 0,37$	$\geq 0,78$	$\geq 0,36$	$\leq -0,22$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$	0,01028	0,46702	1259 ± 38	4,12	b	0,35	0,80	0,34	-0,23
Rozpuszczalnik: $\text{MeOH-}d_3 + 20\% \text{DMSO-}d_6^c$									
CH_3CO_2^-	0,00888	0,16978	171 ± 6	7,39	b	0,43	0,83	0,22	-0,11
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$	0,00889	0,19033	d	-	b	$\geq 0,16$	$\geq 0,24$	$\geq 0,06$	$\leq -0,04$
3.2a + TBA-Cl	<p style="text-align: center;">Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR</p>				<p style="text-align: center;">Dopasowane krzywe kompleksowania</p>				



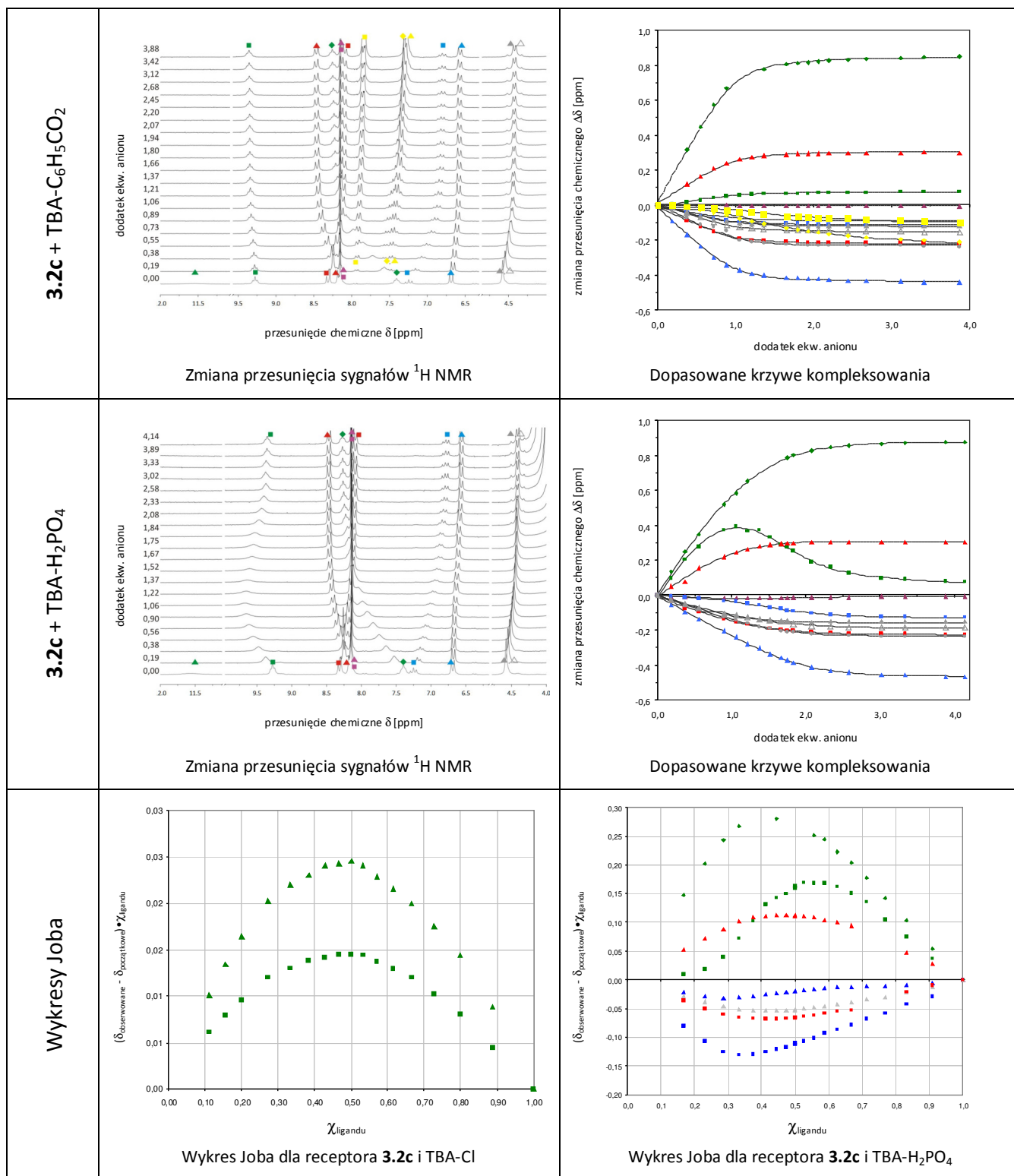




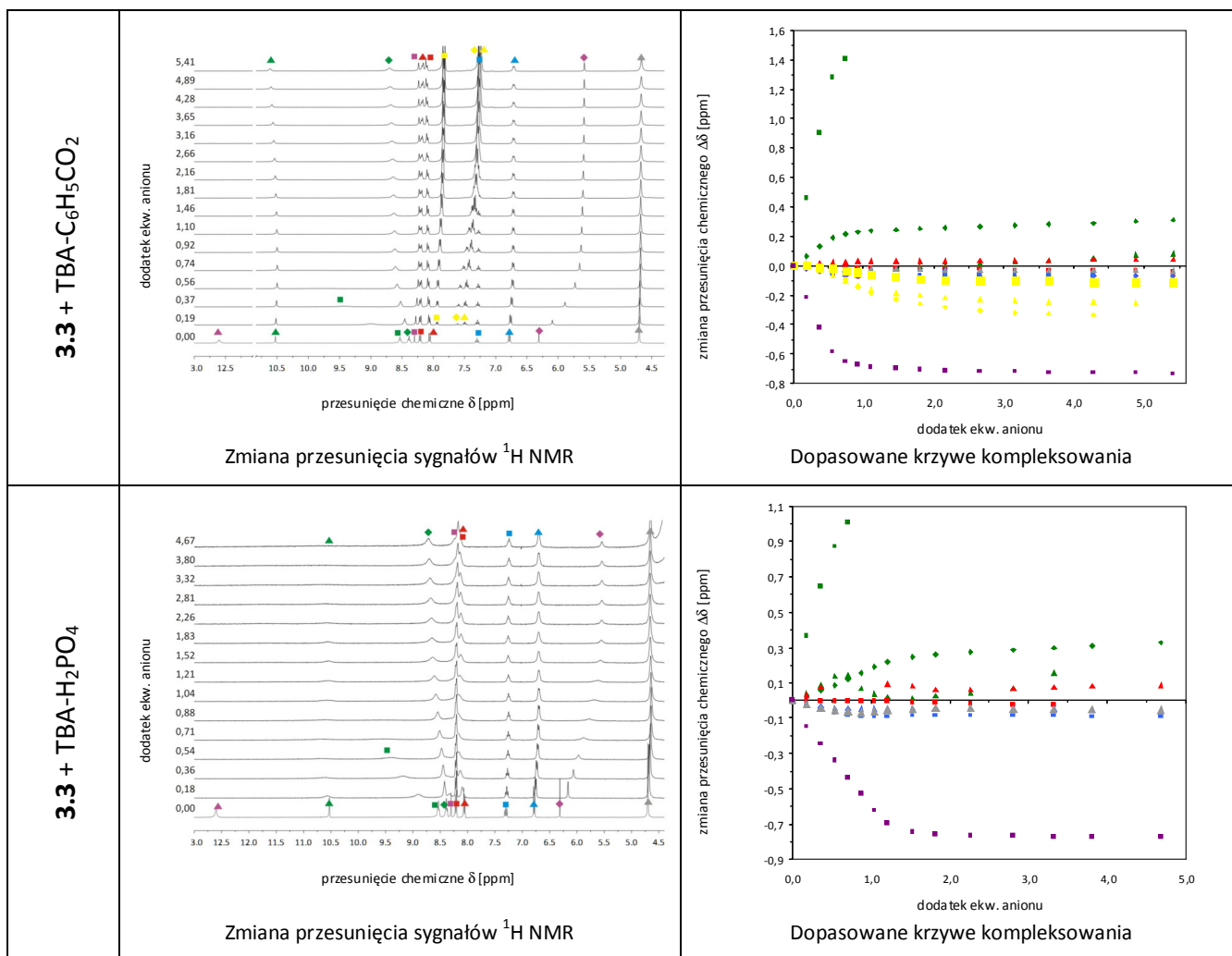
^a Globalne stałe kompleksowania⁴⁸ zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008^{201,202}; maksymalne przesunięcia są podane dla pierwszej stałej kompleksowania - K₁ ^b Sygnał protonu zanika w czasie miareczkowania - inne dane eksperymentalne wskazują na wolną wymianę (w skali czasu NMR) pomiędzy formą skompleksowaną i wolną, niż na proces deprotonacji; ^c sygnał protonu amidowego A był niewidoczny od początku miareczkowania, prawdopodobnie z powodu szybkiej wymiany z rozpuszczalnikiem; ^d wyznaczenie wiarygodnej stałej trwałości nie było możliwe z powodu złożonego modelu kompleksowania



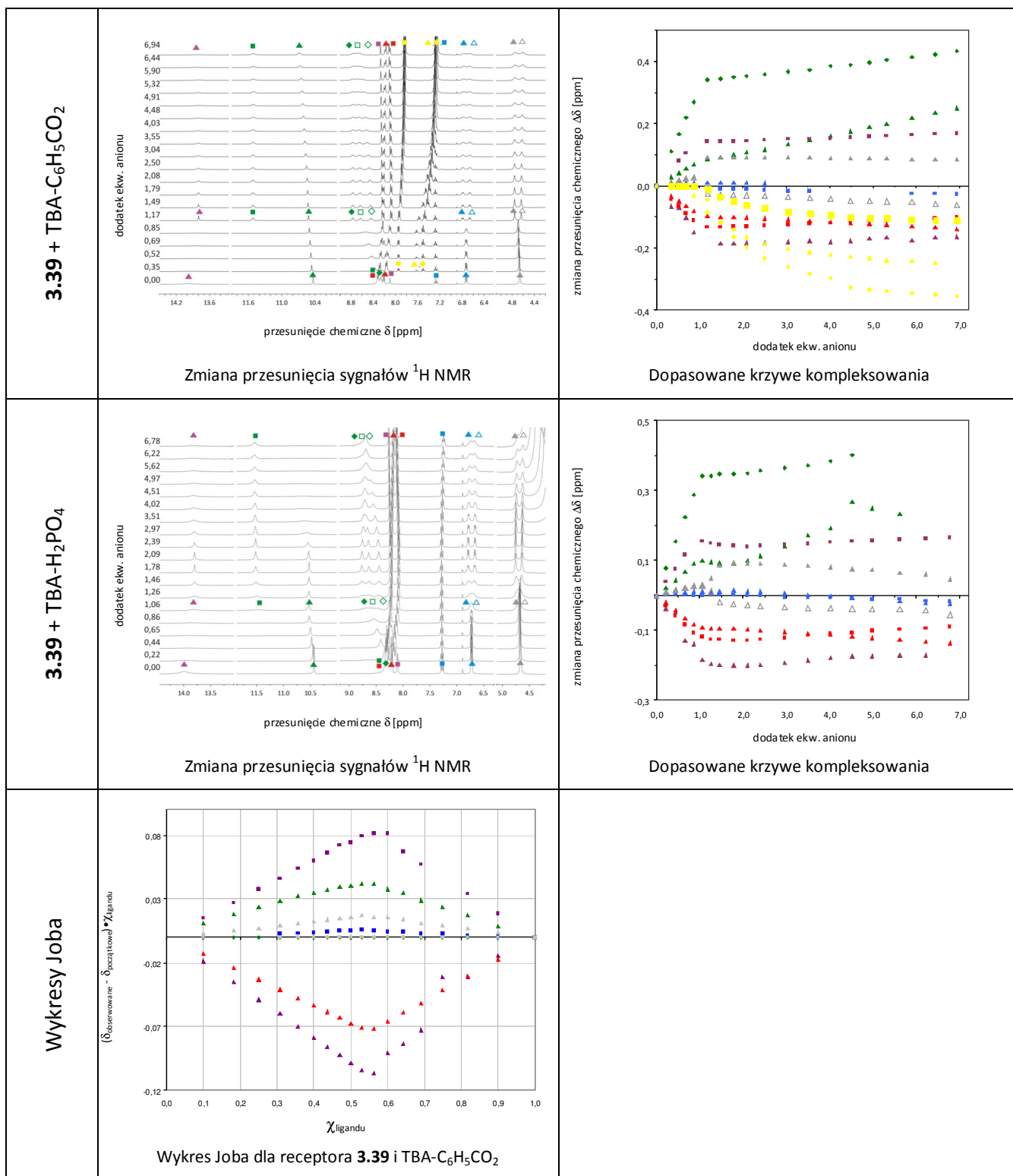
^a Globalne stałe kompleksowania⁴⁸ zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008^{201,202}; maksymalne przesunięcia są podane dla pierwszej stałej kompleksowania - K_1 ^b Sygnał protonu zanika w czasie miareczkowania - inne dane eksperymentalne wskazują na wolną wymianę (w skali czasu NMR) pomiędzy formą skomplexowaną i wolną, niż na proces deprotonacji.



^a Globalne stałe kompleksowania⁴⁸ zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008^{201,202}; maksymalne przesunięcia są podane dla pierwszej stałej kompleksowania - K_1 ^b Sygnał protonu zanika w czasie miareczkowania - inne dane eksperymentalne wskazują na wolną wymianę (w skali czasu NMR) pomiędzy formą skompleksowaną i wolną, niż na proces deprotonacji.



^a Globalne stałe kompleksowania⁴⁸ zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008^{201,202}; maksymalne przesunięcia są podane dla pierwszej stałej kompleksowania - K_1 (w przypadku anionów $H_2PO_4^-$, $CH_3CO_2^-$ oraz $C_6H_5CO_2^-$ dla ostatnich punktów pomiarowych); ^b Duża wartość parametru dopasowania może wskazywać na bardzo słabe oddziaływanie protonów hydroksylowych z anionem; ^c Wyznaczenie stałych trwałości było niemożliwe z powodu deprotonacji ligandu.

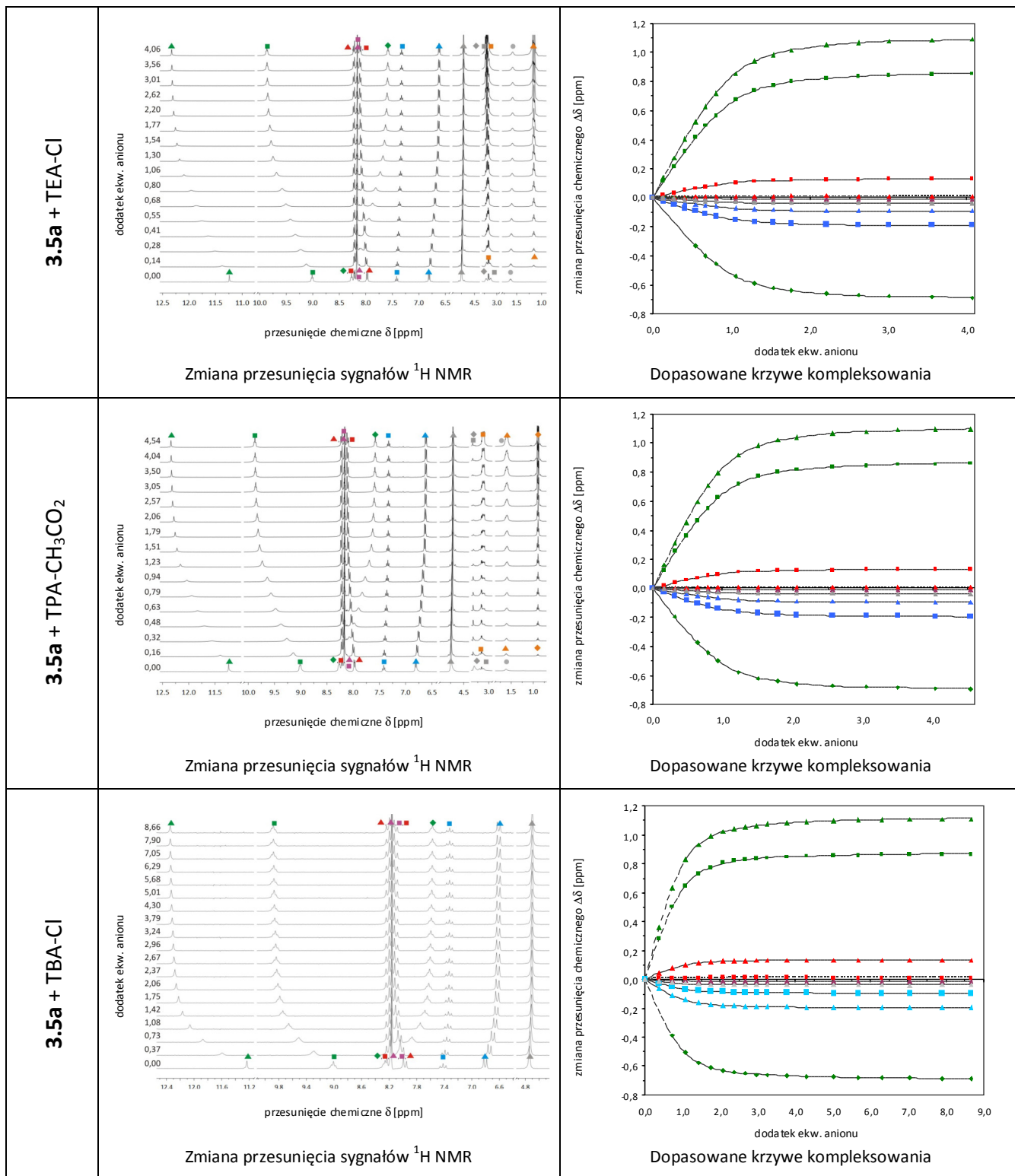


^a Globalne stałe kompleksowania⁴⁸ zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008^{201,202}; maksymalne przesunięcia są podane dla pierwszej stałej kompleksowania - K_1 ^b Wyznaczenie stałych trwałości było niemożliwe z powodu deprotonacji ligandu.

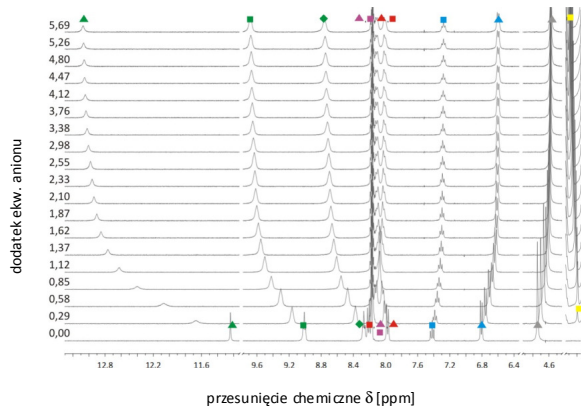
Tabela 5.9. Dane miareczkowania ^1H NMR receptora **3.5a** w $\text{DMSO-}d_6 + 0.5\% \text{H}_2\text{O}^a$

Anion	C_{ligandu} [M]	C_{anionu} [M]	K [M^{-1}]	$\sigma_{\text{dopas.}}$ krzywej	$\Delta\delta_{\text{max}}$ [ppm]				
					NH \blacktriangle	NH \blacksquare	NH \blacklozenge	Ar \blacktriangle	Ar \blacksquare
TMA-Cl	0,01050	0,11576	1080 ± 9	1,59	1,11	0,87	-0,70	0,13	0,01
TEA-Cl		0,17734	1065 ± 4	0,74	1,12	0,88	-0,71	0,14	0,01
TPA-Cl		0,20653	994 ± 7	1,35	1,13	0,88	-0,71	0,14	0,01
TBA-Cl	0,01016	0,23066	778 ± 5	1,60	1,13	0,89	-0,70	0,14	0,02
CH_3CO_2^-	0,01078	0,19271	642 ± 12	5,97	1,90	0,68	0,48	0,14	-0,19
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$	0,01036	0,22564	162 ± 2	5,11	0,90	1,26	-0,30	0,34	-0,71
H_2PO_4^-	0,01088	0,24842	1268 ± 67 (K_1) 49 ± 4 (K_2)	2,55	- ^b	1,27	0,30	0,22	- ^c
H_2AsO_4^-	0,01104	0,27837	2188 ± 392 (K_1) 115 ± 32 (K_2)	3,65	- ^b	0,98	0,13	0,16	- ^c

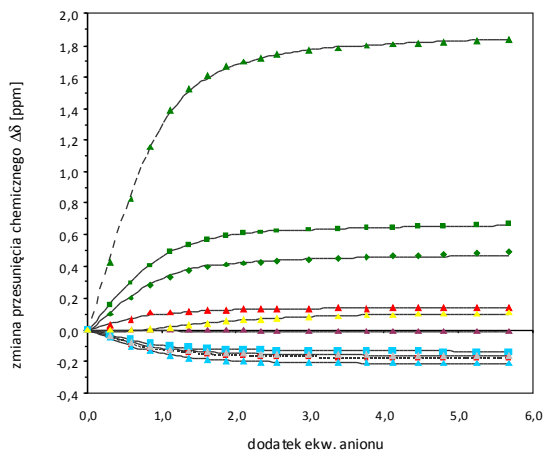
3.5a + TMA-Cl	Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR		Dopasowane krzywe kompleksowania	



3.5a + TBA-CH₃CO₂

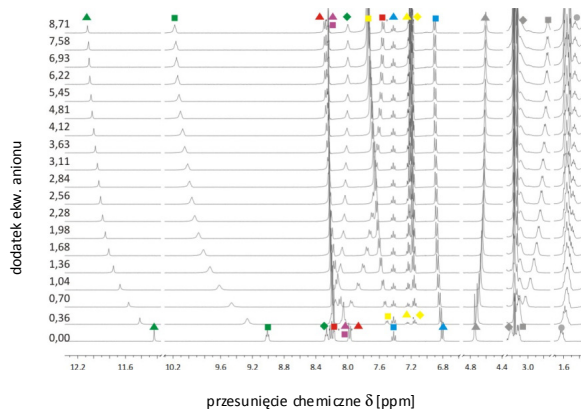


Zmiana przesunięcia sygnałów ¹H NMR

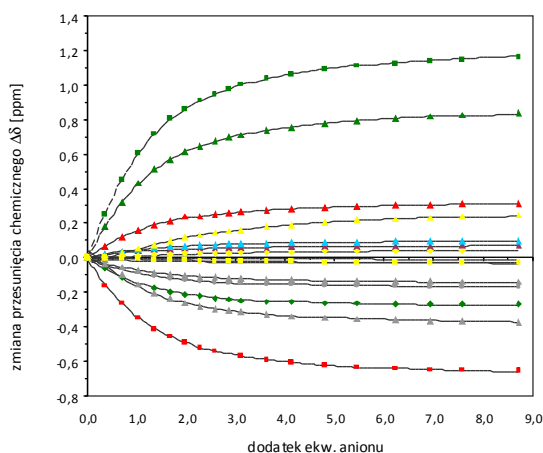


Dopasowane krzywe kompleksowania

3.5a + TBA-C₆H₅CO₂

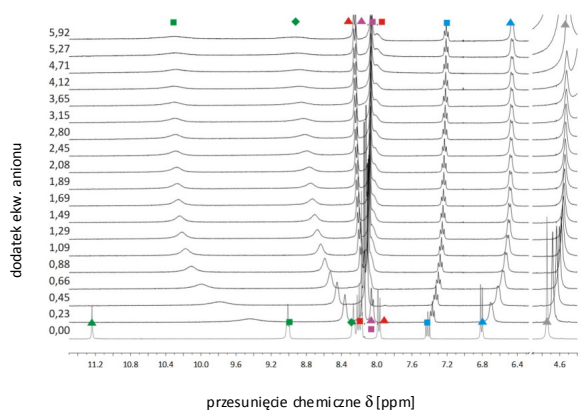


Zmiana przesunięcia sygnałów ¹H NMR

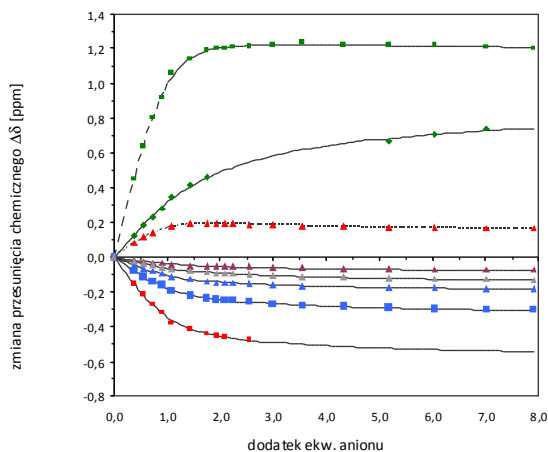


Dopasowane krzywe kompleksowania

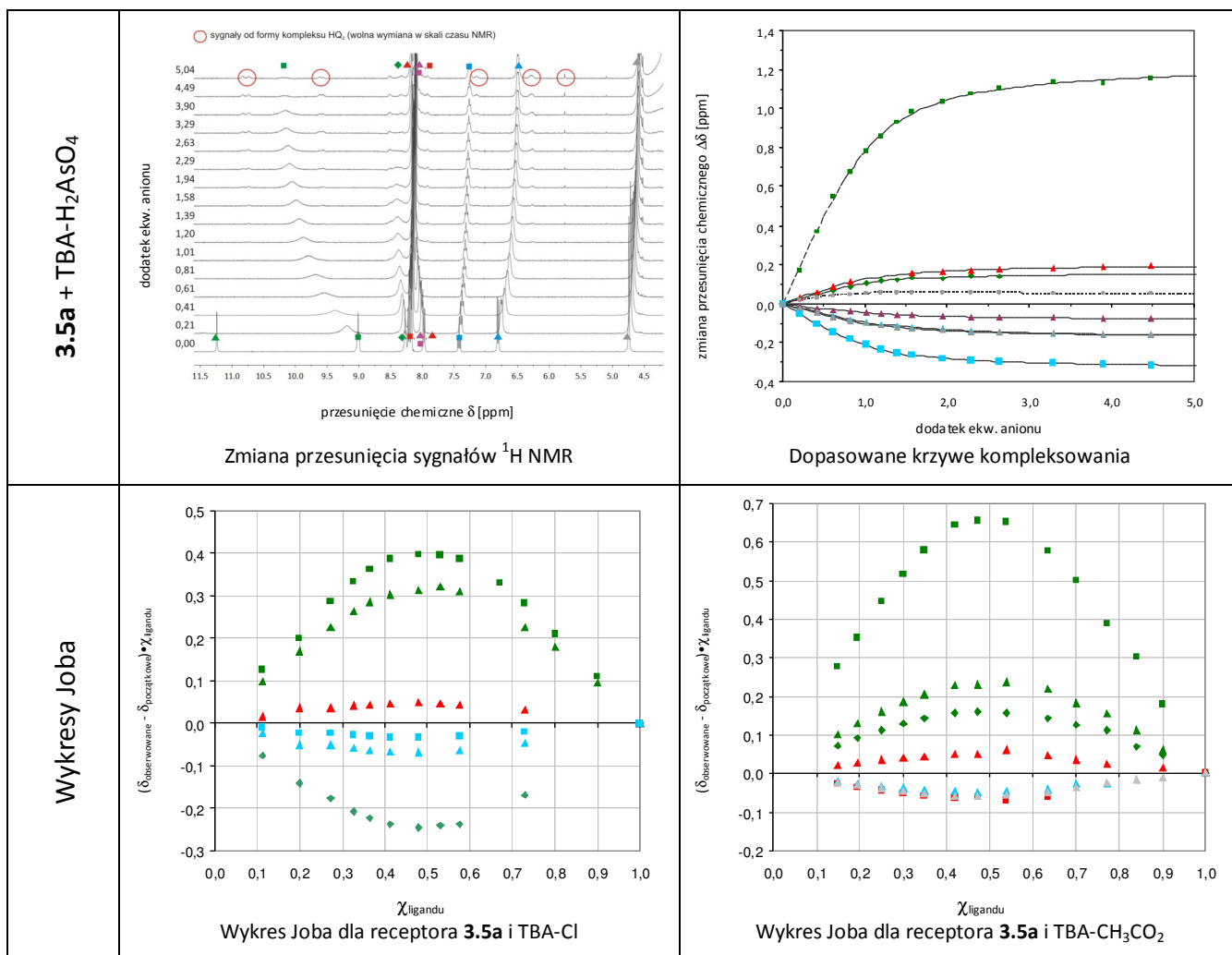
3.5a + TBA-H₂PO₄



Zmiana przesunięcia sygnałów ¹H NMR



Dopasowane krzywe kompleksowania



^a Globalne stałe kompleksowania⁴⁸ zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008^{201,202}; maksymalne przesunięcia są podane dla pierwszej stałej kompleksowania - K_1 ; w przypadku chlorku TMA, TEA oraz TPA sygnał wody był presaturowany w trakcie miareczkowania; ^b Sygnał protonu zanika w czasie miareczkowania - inne dane eksperymentalne wskazują na wolną wymianę (w skali czasu NMR) pomiędzy formą skompleksowaną i wolną, niż na proces deprotonacji; ^c przystąpienie sygnału w trakcie miareczkowania uniemożliwiło wyznaczenie maksymalnego przesunięcia.

Tabela 5.10. Dane miareczkowania ^1H NMR receptora **3.5b** w $\text{DMSO-}d_6 + 0.5\% \text{H}_2\text{O}^a$

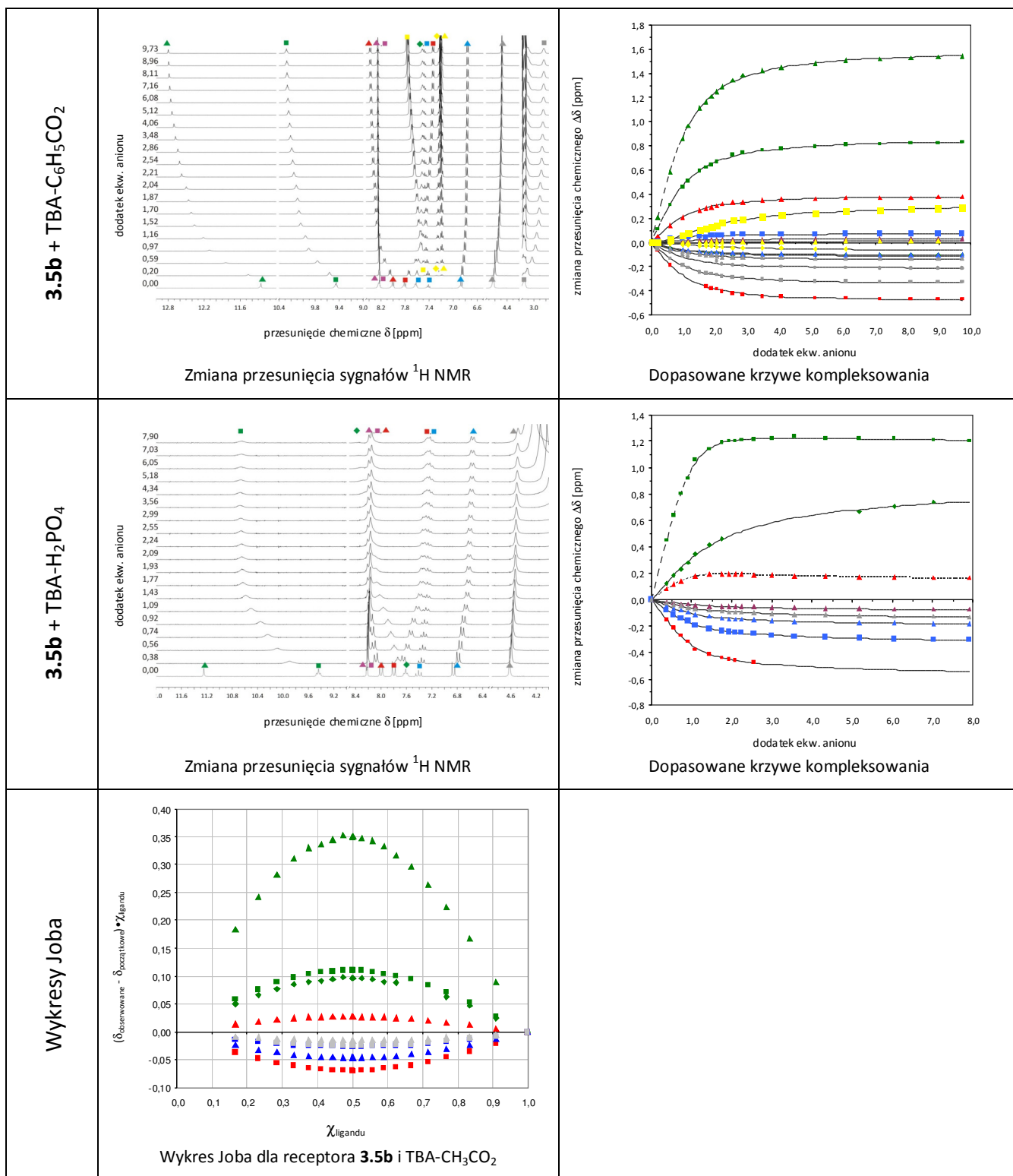
Anion	C_{ligandu} [M]	C_{anionu} [M]	K [M^{-1}]	σ dopas. krzywej	$\Delta\delta_{\text{max}}$ [ppm]				
					NH \blacktriangle	NH \blacksquare	NH \blacklozenge	Ar \blacktriangle	Ar \blacksquare
Cl^-	0,01055	0,23066	$9 \pm 0,2$	1,60	0,85	0,25	0,43	0,26	-0,03
CH_3CO_2^-	0,00904	0,19414	262 ± 3	5,10	1,61	0,87	-0,11	0,39	-0,50
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$	0,01055	0,25663	251 ± 2	3,10	1,77	0,56	0,50	0,13	-0,23
H_2PO_4^-	0,01055	0,24203	$1738 \pm 127 (K_1)$ $55 \pm 1,3 (K_2)$	4,75	- ^b	1,30	0,37	0,22	-0,44

anion CH_3CO_2^-

anion $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$

kation TBA

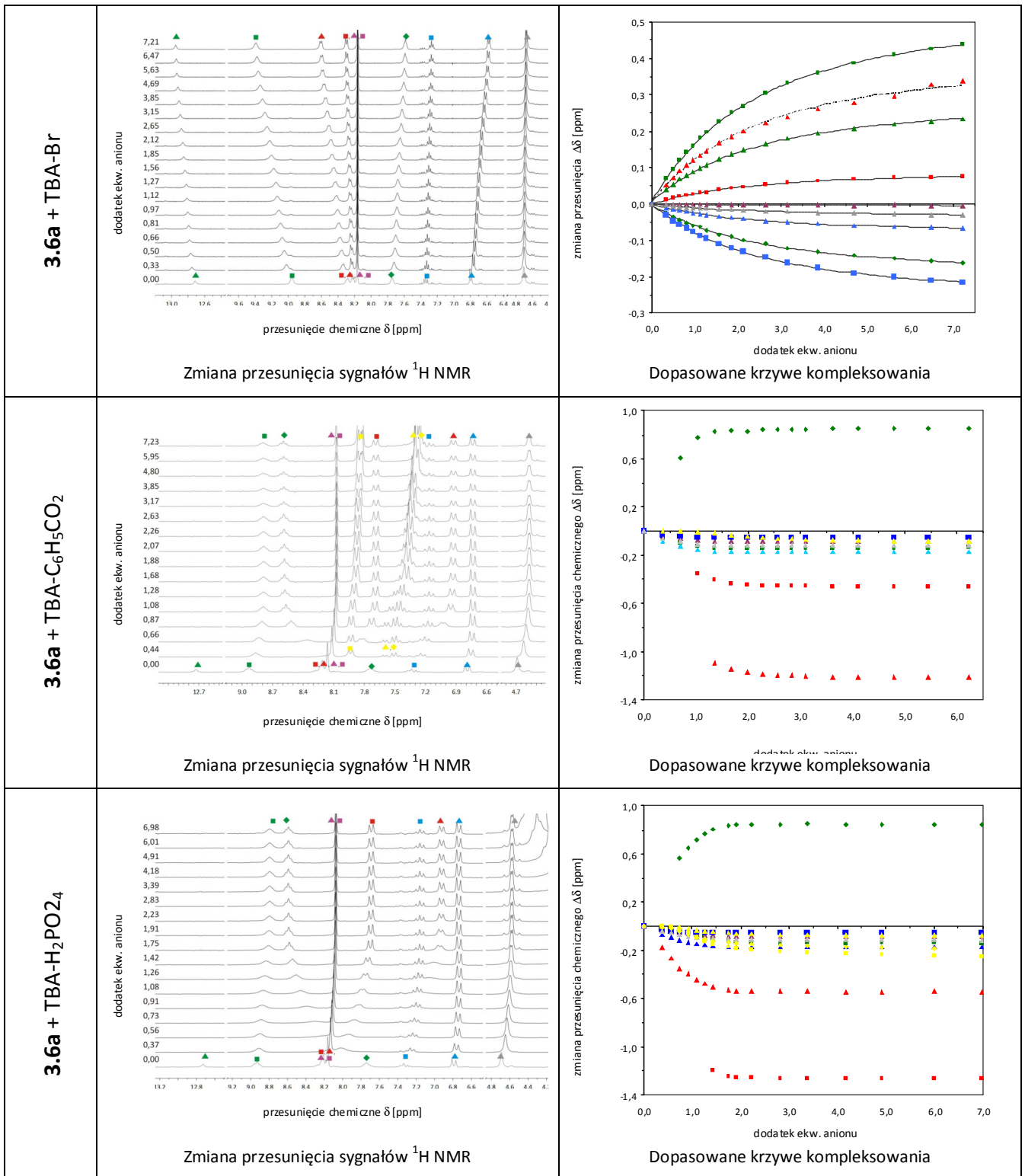
	Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR	Dopasowane krzywe kompleksowania
3.5b + TBA-Cl	<p>Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR</p>	<p>Dopasowane krzywe kompleksowania</p>
3.5b + TBA-CH₃CO₂	<p>Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR</p>	<p>Dopasowane krzywe kompleksowania</p>

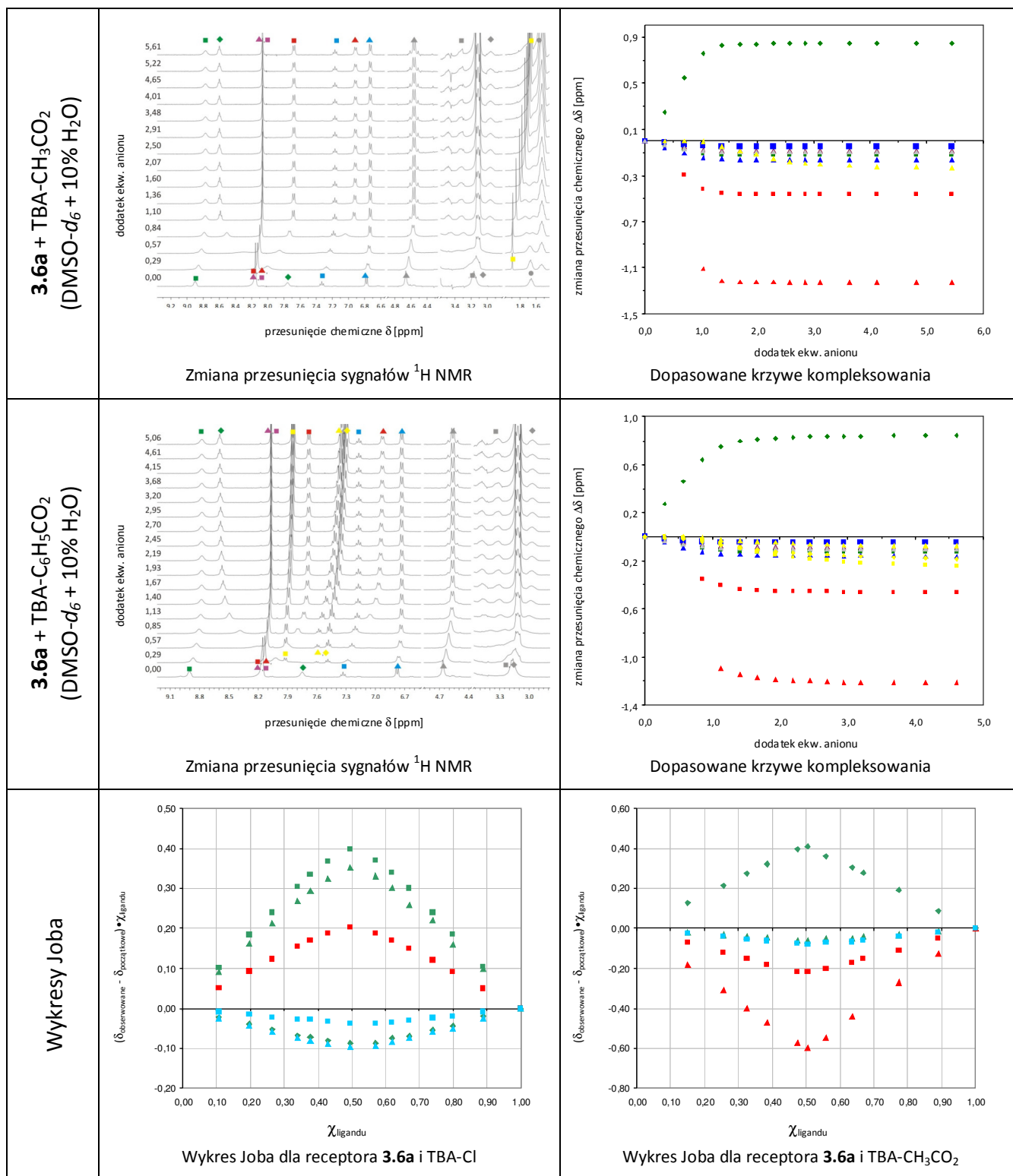


^a Globalne stałe kompleksowania⁴⁸ zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008^{201,202}; maksymalne przesunięcia są podane dla pierwszej stałej kompleksowania - K_1 ^b Sygnał protonu zanika w czasie miareczkowania - inne dane eksperymentalne wskazują na wolną wymianę (w skali czasu NMR) pomiędzy formą skompleksowaną i wolną, niż na proces deprotonacji.

Tabela 5.11. Dane miareczkowania ^1H NMR receptora **3.6a** w $\text{DMSO-}d_6 + 0.5\% \text{H}_2\text{O}^a$

Anion	C_{ligandu} [M]	C_{anionu} [M]	K [M^{-1}]	σ dopas. krzywej	$\Delta\delta_{\text{max}}$ [ppm]				
					NH \blacktriangle	NH \blacksquare	NH \blacklozenge	Ar \blacktriangle	Ar \blacksquare
Cl^-	0,01013	0,21665	4266 ± 347	7,76	0,93	0,82	-0,20	0,47	0,03
Br^-	0,01120	0,22772	50 ± 1	2,16	0,30	0,56	-0,20	0,41	0,10
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$	0,00876	0,23621	- ^b	-	^c	$\leq -0,14$	$\geq 0,85$	$\leq -1,26$	$\leq -0,55$
H_2PO_4^-	0,01120	0,25502	- ^b	-	^c	$\leq -0,14$	$\geq 0,85$	$\leq -1,27$	$\leq -0,54$
Rozpuszczalnik: $\text{DMSO-}d_6 + 10\% \text{H}_2\text{O}$									
CH_3CO_2^-	0,00862	0,14023	- ^b	-	- ^c	$\leq -0,12$	$\geq 0,85$	$\leq -1,23$	$\leq -0,46$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$	0,00814	0,32404	- ^b	-	- ^c	$\leq -0,13$	$\geq 0,85$	$\leq -1,22$	$\leq -0,46$
3.6a + TBA-Cl	<p style="text-align: center;">Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR</p>				<p style="text-align: center;">Dopasowane krzywe kompleksowania</p>				





^a Globalne stałe kompleksowania⁴⁸ zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008^{201,202}; maksymalne przesunięcia są podane dla pierwszej stałej kompleksowania - K_1 ; ^b Wyznaczenie stałej niemożliwe z powodu deprotonacji ligandu; ^c zanik sygnału.

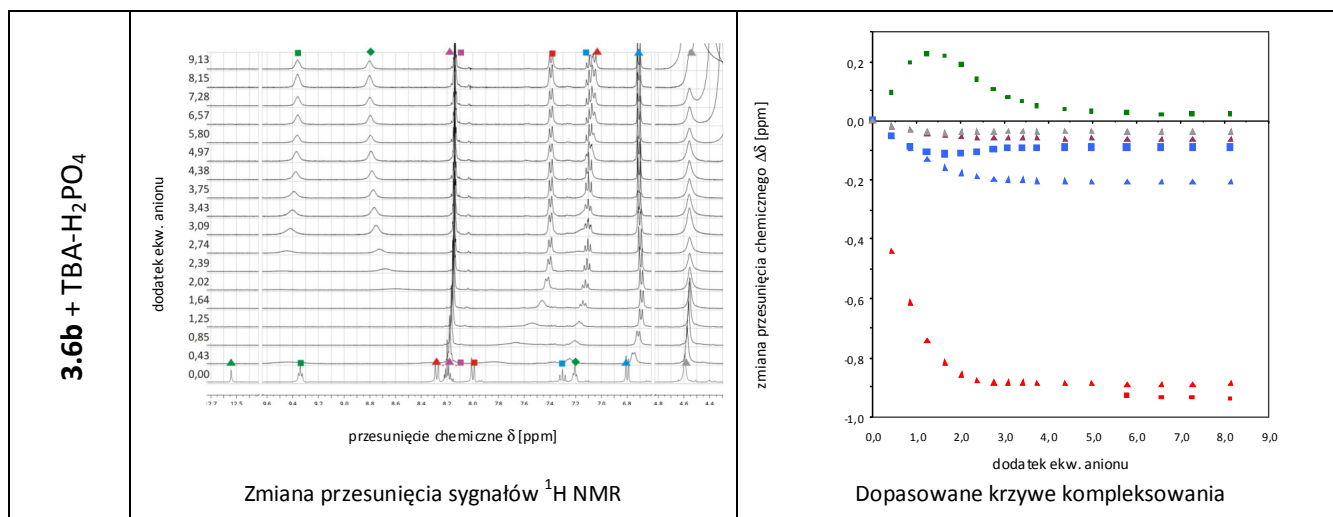
Tabela 5.12. Dane miareczkowania ^1H NMR receptora **3.6b** w $\text{DMSO-}d_6 + 0.5\% \text{H}_2\text{O}^a$

Anion	C_{ligandu} [M]	C_{anionu} [M]	K [M^{-1}]	$\sigma_{\text{dopas.}}$ krzywej	$\Delta\delta_{\text{max}}$ [ppm]				
					$\text{NH}\blacktriangle$	$\text{NH}\blacksquare$	$\text{NH}\blacklozenge$	$\text{Ar}\blacktriangle$	$\text{Ar}\blacksquare$
Cl^-	0,00963	0,21960	$10 \pm 0,02$	1,14	0,85	0,27	0,51	0,25	-0,08
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$	0,00970	0,24073	- ^b	-	- ^c	$\geq 0,04$	$\geq 1,58$	$\leq -0,61$	- ^d
H_2PO_4^-	0,00983	0,25826	- ^b	-	- ^c	$\geq 0,02$	$\geq 1,60$	$\leq -0,94$	$\leq -0,90$

Ligand				
				anion CH_3CO_2^- anion $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ kation TBA

3.6b + TBA-Cl				
	Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR		Dopasowane krzywe kompleksowania	
	dodatek ekw. anionu przesunięcie chemiczne δ [ppm]		zmiana przesunięcia chemicznego $\Delta\delta$ [ppm] dodatek ekw. anionu	

3.6b + TBA-C ₆ H ₅ CO ₂				
	Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR		Dopasowane krzywe kompleksowania	
	dodatek ekw. anionu przesunięcie chemiczne δ [ppm]		zmiana przesunięcia chemicznego $\Delta\delta$ [ppm] dodatek ekw. anionu	



^a Globalne stałe kompleksowania⁴⁸ zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008^{201,202}; maksymalne przesunięcia są podane dla pierwszej stałej kompleksowania - K₁; ^b Deprotonacja receptora; ^c zanik sygnału; ^d sygnał przysłonięty.

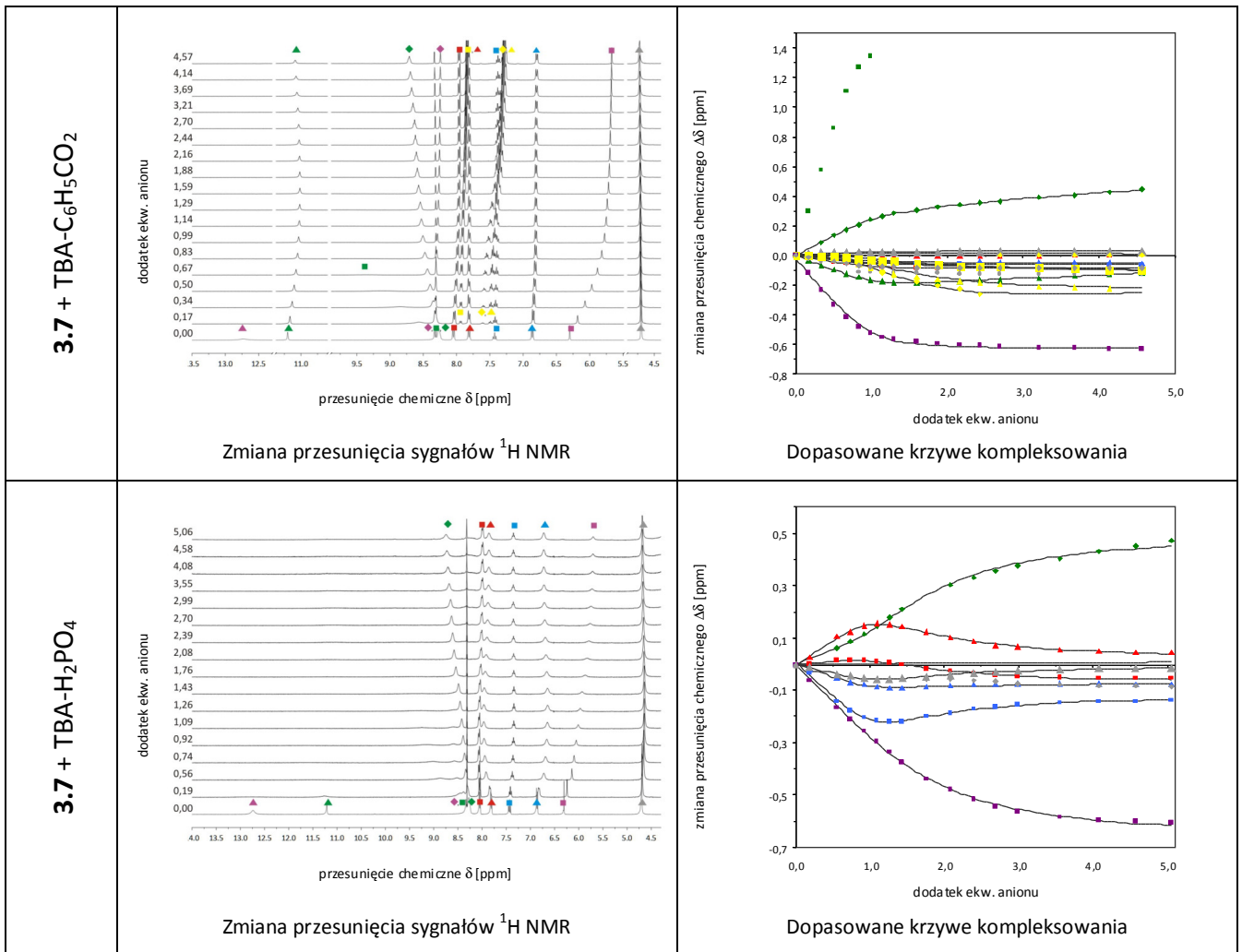
Tabela 5.13. Dane miareczkowania ¹H NMR receptora **3.7** w DMSO-*d*₆ + 0.5% H₂O^a

Anion	C _{ligandu} [M]	C _{anionu} [M]	K [M ⁻¹]	σ _{dopas. krzywej}	Δδ _{max} [ppm]				
					NH _▲	NH _■	NH _◆	Ar _▲	Ar _■
Cl ⁻	0,00904	0,24764	1505 ± 52	6,70	0,53	0,57	-0,88	0,27	0,19
C ₆ H ₅ CO ₂ ⁻	0,00904	0,18710	- ^b	4,90	≥ 0,19	≥ 1,34	≥ 0,95	≥ 0,04	≤ -0,08
H ₂ PO ₄ ⁻	0,00904	0,20707	- ^b	3,87	- ^c	- ^c	≥ 0,51	≥ 0,01	≤ -0,08

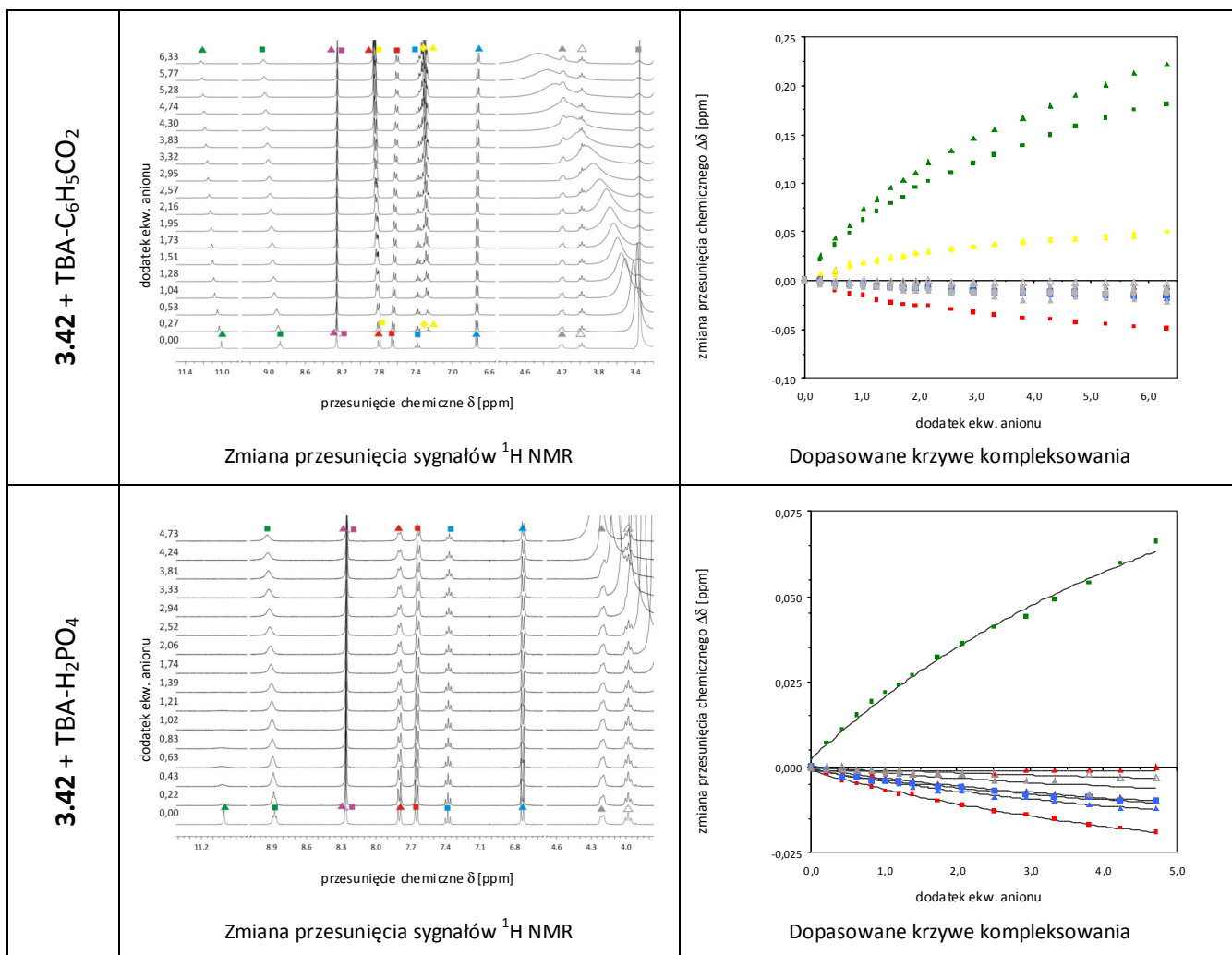
3.7 + TBA-Cl

Zmiana przesunięcia sygnałów ¹H NMR

Dopasowane krzywe kompleksowania



^a Globalne stałe kompleksowania⁴⁸ zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008^{201,202}; ^b Deprotonacja receptora;
^c Sygnał protonu zanika w czasie miareczkowania.



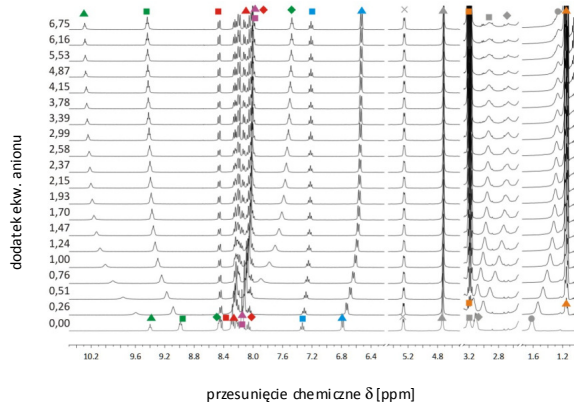
^a Globalne stałe kompleksowania⁴⁸ zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008^{201,202}; maksymalne przesunięcia są podane dla pierwszej stałej kompleksowania - K₁.

Tabela 5.15. Dane miareczkowania ^1H NMR receptora **3.43** w $\text{DMSO-}d_6 + 0.5\% \text{H}_2\text{O}^a$

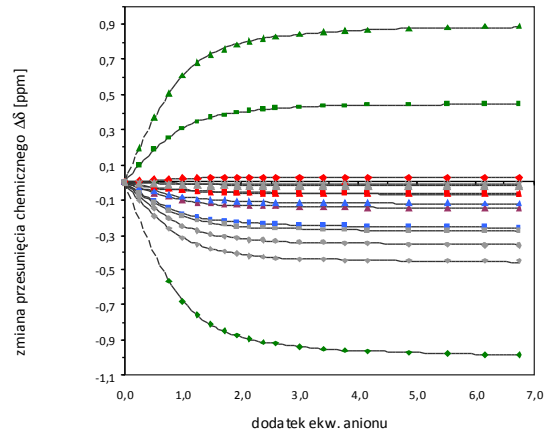
Anion	C_{ligandu} [M]	C_{anionu} [M]	K [M^{-1}]	$\sigma_{\text{dopas.}}$ krzywej	$\Delta\delta_{\text{max}}$ [ppm]				
					$\text{NH}\blacktriangle$	$\text{NH}\blacksquare$	$\text{NH}\blacklozenge$	$\text{Ar}\blacktriangle$	$\text{Ar}\blacksquare$
TMA-Cl	0,00951	0,22080	202 ± 3	4,10	0,95	0,48	-1,06	0,03	-0,07
TEA-Cl	0,00951	0,24734	637 ± 6	2,74	0,91	0,46	-1,01	0,03	-0,07
TPA-Cl	0,00877	0,23141	595 ± 3	1,20	0,91	0,46	-1,01	0,03	-0,07
TBA-Cl	0,00851	0,15937	724 ± 8	3,15	0,91	0,46	-1,01	0,03	-0,07
CH_3CO_2^-	0,01074	0,22633	197 ± 2	2,41	1,23	0,58	0,17	0,04	-0,02
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$	0,00851	0,19175	$34,5 \pm 0,5$	2,07	0,76	0,82	0,18	-0,02	-0,04
H_2PO_4^-	0,00851	0,20538	90 ± 3	8,89	1,05	0,84	0,70	0,05	-0,02

3.43 + TMA-Cl	<p style="text-align: center;">przesunięcie chemiczne δ [ppm]</p>	<p style="text-align: center;">Dopasowane krzywe kompleksowania</p>
	Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR	Zmiana przesunięcia chemicznego $\Delta\delta$ [ppm]

3.43 + TEA-Cl

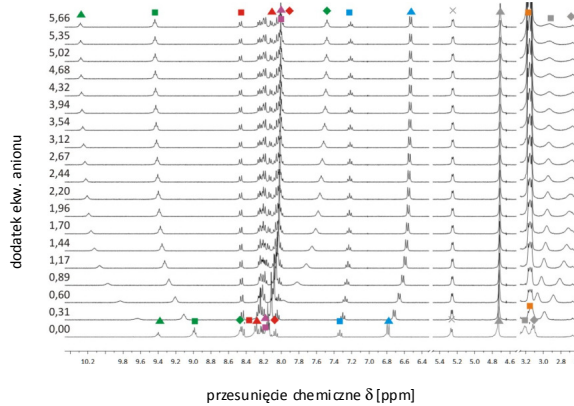


Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR

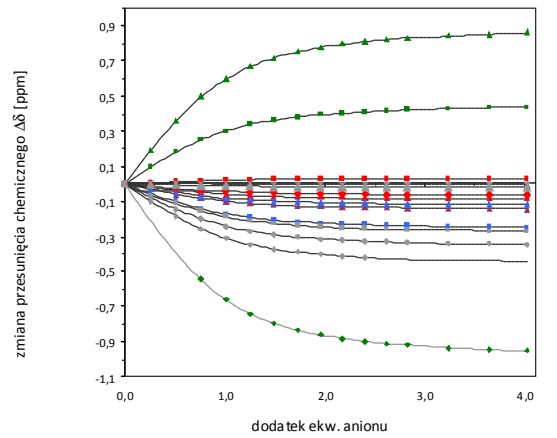


Dopasowane krzywe kompleksowania

3.43 + TBA-Cl

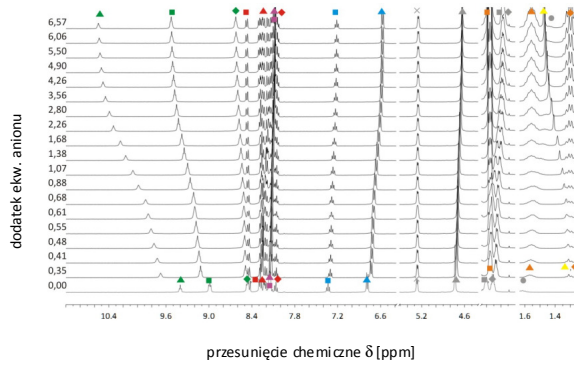


Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR

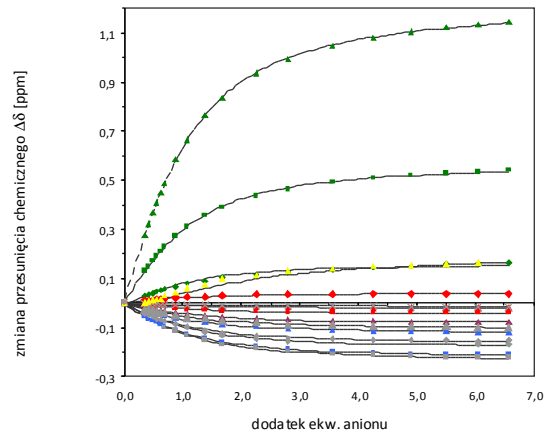


Dopasowane krzywe kompleksowania

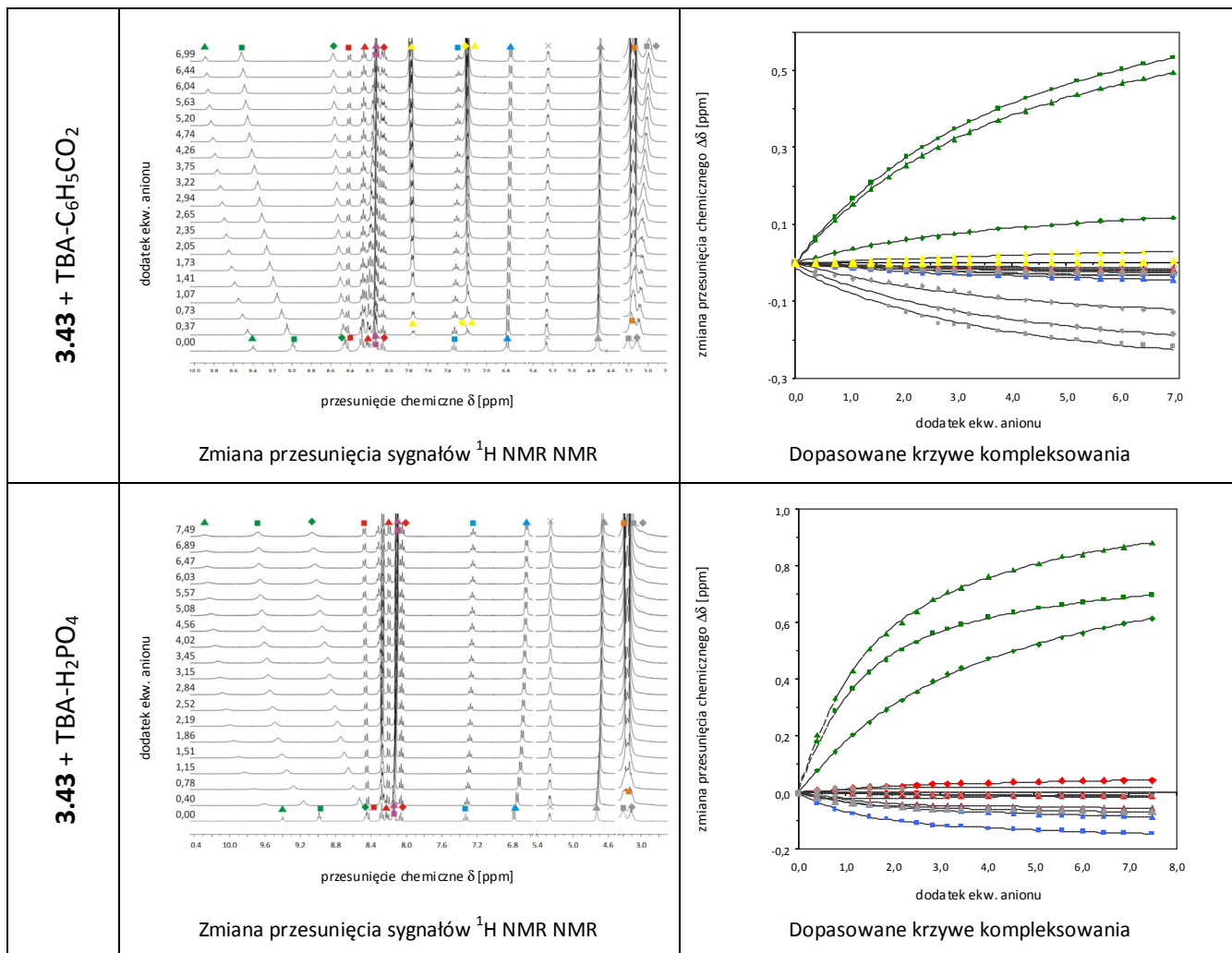
3.43 + TBA-CH₃CO₂



Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR



Dopasowane krzywe kompleksowania



^a Globalne stałe kompleksowania⁴⁸ zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008^{201,202}; maksymalne przesunięcia są podane dla pierwszej stałej kompleksowania - K_1 .

5.5 Obliczenia DFT

Procedura znajdowania konformerów o najniższej energii dla wolnych receptorów oraz ich kompleksów z rozpuszczalnikami i anionami została przeprowadzona przy wykorzystaniu programu Spartan²³⁷ i jest opisana poniżej. Wszystkie obliczenia zostały przeprowadzone bez uwzględniania rozpuszczalnika.

Procedura wykorzystana do znajdowania konformerów o najniższej energii:

1. Znajdź 32-64 konformery o najniższej energii dla odpowiednich/podanych kątów torsyjnych (Tabela) przy użyciu metody półempirycznej PM6;
2. Udokładnij energię znalezionych konformerów przy użyciu metody DFT i funkcjonału B3LYP-6-31+G*. Usuń duplikaty (enancjomery) oraz rotamery o zbliżonej strukturze;
3. Dla kilku (3-6) konformerów o najniższej energii wykonaj optymalizację geometrii przy użyciu metody DFT i funkcjonału B3LYP 6-311+G*;

Dla konformera o najniższej energii wykonaj obliczenia widm UV-Vis, NMR oraz IR, jeśli widmo IR wskazuje na występowanie ujemnych częstotliwości powtórz procedurę dla innych konformerów z pkt 3) lub zmień kąty torsyjne w startowej konformacji.

6. LITERATURA

1. Szumna, A., Praca doktorska, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, **2001**.
2. Chmielewski, M., Praca doktorska, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, **2003**.
3. Kalisiak, J., Praca doktorska, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, **2004**.
4. Sobczuk, A., Praca doktorska, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, **2008**.
5. Pawlak, M., Praca doktorska, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, **2007**.
6. Piatek, P., Praca doktorska, Uniwersytet Warszawski, Warszawa, **1999**.
7. Dąbrowa, K.; Pawlak, M.; Duszewski, P.; Jurczak, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6298-6301.
8. Sessler, J. L.; Gale, P. A.; Cho, W.-S., *Anion receptor chemistry*. Royal Society of Chemistry: **2006**; Vol. 8.
9. Bowman-James, K.; Bianchi, A.; García-España, E., *Anion Coordination Chemistry*. John Wiley & Sons: **2012**.
10. M. G. Antonisse, M.; N. Reinhoudt, D. *Chem. Commun.* **1998**, 443-448.
11. Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *213*, 79-128.
12. Bondy, C. R.; Loeb, S. J. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 77-99.
13. Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 191-221.
14. Bowman-James, K. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 671-678.
15. Gale, P. A.; Garcia-Garrido, S. E.; Garric, J. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 151-190.
16. Caltagirone, C.; Gale, P. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 520-563.
17. Gale, P. A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3746-3771.
18. Amendola, V.; Fabbrizzi, L.; Mosca, L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3889-3915.
19. Li, A.-F.; Wang, J.-H.; Wang, F.; Jiang, Y.-B. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3729-3745.
20. Wenzel, M.; Hiscock, J. R.; Gale, P. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 480-520.
21. Cametti, M.; Rissanen, K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 2016-2038.
22. Dietrich, B.; Lehn, J.; Sauvage, J. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2889-2892.
23. Ruggli, P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *392*, 92-100.
24. Diederich, F.; Stang, P., *Templated organic synthesis*. John Wiley & Sons: **2008**.
25. Busch D. H., Reactions of Ligands in Metal Complexes. In *Reactions of Coordinated Ligands*, American Chemical Society: **1962**; Vol. 37, pp 1-18.
26. Curry, J. D.; Busch, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 592-594.
27. Thompson, M. C.; Busch, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1762-1763.
28. Nelson, S. M.; Knox, C. V.; McCann, M.; Drew, M. G. B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1981**, 1669-1677.

29. Katayev, E. A.; Pantos, G. D.; Reshetova, M. D.; Khrustalev, V. N.; Lynch, V. M.; Ustynyuk, Y. A.; Sessler, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7386-7390.
30. Fox, O. D.; Rolls, T. D.; Drew, M. G. B.; Beer, P. D. *Chem. Commun.* **2001**, 1632-1633.
31. Jurczak, J.; Ostaszewski, R.; Stankiewicz, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1471-1477.
32. Tabushi, I.; Taniguchi, Y.; Kato, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1049-1052.
33. Iwao, T.; Okino, H.; Kuroda, Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4339-4342.
34. Jurczak, J.; Stankiewicz, T.; Sałański, P.; Kasprzyk, S.; Lipkowski, P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1478-1488.
35. Jurczak, J.; Kasprzyk, S.; Salanski, P.; Stankiewicz, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 956-957.
36. Stankiewicz, T., Praca doktorska, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, **1992**.
37. Gryko, D. T., Praca doktorska, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, **1997**.
38. Bisson, A. P.; Lynch, V. M.; Monahan, M.-K. C.; Anslyn, E. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2340-2342.
39. Sherrill, C. D. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *46*, 1020-1028.
40. Wheeler, S. E. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *46*, 1029-1038.
41. Romański, J.; Piątek, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4341-4347.
42. Young, P. G.; Clegg, J. K.; Bhadbhade, M.; Jolliffe, K. A. *Chem. Commun.* **2011**, 463-465.
43. Bucher, C.; Zimmerman, R. S.; Lynch, V.; Sessler, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9716-9717.
44. Bucher, C.; Zimmerman, R. S.; Lynch, V.; Sessler, J. L. *Chem. Commun.* **2003**, 1646-1647.
45. Zieliński, T, informacja prywatna (praca nieopublikowana).
46. Cafeo, G.; Colquhoun, H. M.; Cuzzola, A.; Gattuso, M.; Kohnke, F. H.; Valenti, L.; White, A. J. P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6263-6266.
47. Hirose, K. *J. Inclusion Phenom.* **2001**, *39*, 193-209.
48. Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305-1323.
49. Guchhait, T.; Mani, G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10114-10121.
50. Wang, Q.-Q.; Day, V. W.; Bowman-James, K. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1735-1738.
51. Kang, S. O.; Day, V. W.; Bowman-James, K. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 8629-8636.
52. Kang, S. O.; Day, V. W.; Bowman-James, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *75*, 277-283.
53. Kang, S. O.; Day, V. W.; Bowman-James, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2677-2680.
54. Kang, S. O.; Powell, D.; Day, V. W.; Bowman-James, K. *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 606-608.
55. Kang, S. O.; Powell, D.; Day, V. W.; Bowman-James, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1921-1925.
56. Kang, S. O.; Powell, D.; Day, V. W.; Bowman-James, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1921-1925.

57. Kang, S. O.; Powell, D.; Bowman-James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13478-13479.
58. Kang, S. O.; VanderVelde, D.; Powell, D.; Bowman-James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12272-12273.
59. Kang, S. O.; Llinares, J. M.; Powell, D.; VanderVelde, D.; Bowman-James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10152-10153.
60. Morehouse, P.; Hossain, M. A.; Llinares, J. M.; Powell, D.; Bowman-James, K. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 8131-8133.
61. Llinares, J. M.; Powell, D.; Bowman-James, K. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 57-75.
62. Hossain, M. A.; Kang, S. O.; Llinares, J. M.; Powell, D.; Bowman-James, K. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5043-5045.
63. Wang, Q.-Q.; Day, V. W.; Bowman-James, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2119-2123.
64. Wang, Q.-Q.; Day, V. W.; Bowman-James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *135*, 392-399.
65. Danby, A.; Seib, L.; Alcock, N. W.; Bowman-James, K. *Chem. Commun.* **2000**, 973-974.
66. Chmielewski, M. J.; Szumna, A.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8699-8703.
67. Szumna, A.; Jurczak, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 4031-4039.
68. Chmielewski, M. J.; Jurczak, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7652-7667.
69. Potvin, P. G.; Wong, M. H. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 2914-2919.
70. Malone, J. F.; Murray, C. M.; Dolan, G. M.; Docherty, R.; Lavery, A. J. *Chem. Mater.* **1997**, *9*, 2983-2989.
71. Mani, G.; Guchhait, T.; Kumar, R.; Kumar, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3910-3913.
72. Kumar, R.; Guchhait, T.; Mani, G. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 9029-9038.
73. Jana, D.; Mani, G.; Schulzke, C. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 6427-6439.
74. Dong, S.-Z.; Fu, H.; Zhao, Y.-F. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2067-2075.
75. Azumaya, I.; Okamoto, T.; Imabeppu, F.; Takayanagi, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2325-2331.
76. Waissner, K.; Bureš, O.; Holý, P.; Kuneš, J.; Oswald, R.; Jirásková, L.; Pour, M.; Klimešová, V.; Kubicová, L.; Kaustová, J. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **2003**, *336*, 53-71.
77. Colombo, M.; Bossolo, S.; Aramini, A. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 335-337.
78. Imramovský, A.; Vinšová, J.; Ferriz, J. M.; Buchta, V.; Jampílek, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 348-351.
79. Pittelkow, M.; Lewinsky, R.; Christensen, J. B. *Org. Synth.* **2007**, *84*, 209-214.
80. Lee, D. W.; Ha, H. J.; Lee, W. K. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 737-742.
81. Shendage, D. M.; Fröhlich, R.; Haufe, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3675-3678.
82. Lundt, B. F.; Johansen, N. L.; Vølund, A.; Markussen, J. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1978**, *12*, 258-268.
83. Li, B.; Berliner, M.; Buzon, R.; Chiu, C. K. F.; Colgan, S. T.; Kaneko, T.; Keene, N.; Kissel, W.; Le, T.; Leeman, K. R.; Marquez, B.; Morris, R.; Newell, L.; Wunderwald, S.; Witt, M.; Weaver, J.; Zhang, Z.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9045-9050.

84. Zeng, H.; Miller, R. S.; Flowers, R. A.; Gong, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2635-2644.
85. U.S. Patent No. 7.598.2612009.
86. Pasniczek, E.; Chmielewski, M.; Grzegorzewski, P.; Kulesza, A.; Jurczak, J. *Polish J. Chem.* **2006**, *80*, 899-906.
87. Saito, A.; Nakajima, N.; Tanaka, A.; Ubukata, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7829-7837.
88. Ahmed, V.; Liu, Y.; Taylor, S. D. *ChemBioChem* **2009**, *10*, 1457-1461.
89. Casnati, A.; Ferdani, R.; Pochini, A.; Ungaro, R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6236-6239.
90. Ni, C.; Shuh, D. K.; Raymond, K. N. *Chem. Commun.* **2011**, 6392-6394.
91. WO Patent No. 2009/137499A12009.
92. Phillips, R.; Busby, S.; Edenfield, L.; Wickware, K. *Amino Acids* **2013**, *44*, 529-532.
93. Majetich, G.; Hicks, R.; Reister, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4321-4326.
94. U.S. Patent No. 5.907.0631999.
95. Srinivasa, G.; Abiraj, K.; Gowda, D. C. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 4221-4227.
96. Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1637-1641.
97. Corey, R. B.; Pauling, L. *Rev. Sci. Instrum.* **1953**, *24*, 621-627.
98. Wang, W.; Ji, B.; Zhang, Y. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 8132-8135.
99. Pliego, J. R.; Riveros, J. M. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 7434-7439.
100. Pliego Jr, J. R.; Riveros, J. M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 1622-1627.
101. Spingler, B.; Schnidrig, S.; Todorova, T.; Wild, F. *CrystEngComm* **2012**, *14*, 751-757.
102. Foster, J. A.; Piepenbrock, M.-O. M.; Lloyd, G. O.; Clarke, N.; Howard, J. A.; Steed, J. W. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 1037-1043.
103. Bojarski, Z., *Słownik terminów krystalograficznych: (angielsko - polski)*. Politechnika Łódzka Wydział Chemiczny: **2003**.
104. Ludwig, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1808-1827.
105. Kirchner, M. T.; Boese, R.; Billups, W. E.; Norman, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9407-9412.
106. Bravo-Pérez, G.; Saint-Martin, H. *Int. J. Quantum Chem.* **2012**, *112*, 3655-3660.
107. Narten, A. H.; Thiessen, W. E.; Blum, L. *Science* **1982**, *217*, 1033-1034.
108. Jeffrey, G. A., *An Introduction to Hydrogen Bonding*. Oxford University Press on Demand: **1997**.
109. Cruzan, J.; Braly, L.; Liu, K.; Brown, M.; Loeser, J.; Saykally, R. *SCIENCE-New York, Washington:* **1996**, 59-61.
110. Xantheas, S. S. *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 7523-7534.
111. Xantheas, S. S. *Chem. Phys.* **2000**, *258*, 225-231.
112. Supriya, S.; Das, S. K. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1568-1574.

113. Long, L.-S.; Wu, Y.-R.; Huang, R.-B.; Zheng, L.-S. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 3798-3800.
114. Tao, J.; Ma, Z.J.; Huang, R.-B.; Zheng, L.-S. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6133-6135.
115. Zuhayra, M.; Kampen, W. U.; Henze, E.; Soti, Z.; Zsolnai, L.; Huttner, G.; Oberdorfer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *128*, 424-425.
116. Wang, Y.-T.; Tang, G.-M.; Liu, Z.-M.; Yi, X.-H. *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 2272-2275.
117. Fabelo, O.; Pasán, J.; Cañadillas-Delgado, L.; Delgado, F. S.; Labrador, A.; Lloret, F.; Julve, M.; Ruiz-Pérez, C. *CrystEngComm* **2008**, *10*, 1743-1746.
118. Shi, C.-Y.; Ge, C.-H.; Gao, E.-J.; Yin, H.-X.; Liu, Q.-T. *Inorg. Chem. Commun.* **2008**, *11*, 703-706.
119. Zhuge, F.; Wu, B.; Liang, J.; Yang, J.; Liu, Y.; Jia, C.; Janiak, C.; Tang, N.; Yang, X.J. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 10249-10256.
120. Infantes, L.; Chisholm, J.; Motherwell, S. *CrystEngComm* **2003**, *5*, 480-486.
121. Bernstein, J.; Davis, R. E.; Shimoni, L.; Chang, N.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1555-1573.
122. Etter, M. C.; MacDonald, J. C.; Bernstein, J. *Acta Crystallogr. Sect. B-Struct. Sci.* **1990**, *46*, 256-262.
123. Huisken, F.; Kaloudis, M.; Kulcke, A. *J. Chem. Phys.* **1996**, *104*, 17-25.
124. *Science* **2005**, *309*, 78-102.
125. Petkov, V.; Ren, Y.; Suchomel, M. *J. Phys.: Condens. Matter* **2012**, *24*, 155102.
126. Perera, A.; Mazighi, R.; Kezic, B. *J. Chem. Phys.* **2012**, *136*, 174516.
127. Saykally, R. J.; Wales, D. J. *Science* **2012**, *336*, 814-815.
128. Pérez, C.; Muckle, M. T.; Zaleski, D. P.; Seifert, N. A.; Temelso, B.; Shields, G. C.; Kisiel, Z.; Pate, B. H. *Science* **2012**, *336*, 897-901.
129. Bagchi, B. *Chem. Phys. Lett.* **2012**, *529*, 1-9.
130. Keutsch, F. N.; Saykally, R. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 10533-10540.
131. Nauta, K.; Miller, R. E. *Science* **2000**, *287*, 293-295.
132. Maeda, S.; Ohno, K. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 4527-4534.
133. Tokmachev, A. M.; Tchougréeff, A. L.; Dronskowski, R. *ChemPhysChem* **2010**, *11*, 384-388.
134. Furtado, J. P.; Rahalkar, A. P.; Shanker, S.; Bandyopadhyay, P.; Gadre, S. R. *J. Phys. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 2253-2258.
135. Parkkinen, P.; Riikonen, S.; Halonen, L. *J. Phys. Chem. A* **2013**, ASAP.
136. Tretyakov, M. Y.; Serov, E. A.; Koshelev, M. A.; Parshin, V. V.; Krupnov, A. F. *Phys. Rev. Lett.* **2013**, *110*, 093001.
137. Saeed, M. A.; Wong, B. M.; Fronczek, F. R.; Venkatraman, R.; Hossain, M. A. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 1486-1488.
138. Custelcean, R.; Afloroaei, C.; Vlassa, M.; Polverejan, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3094-3096.
139. Tabatabaee, M. *Chemistry Central Journal* **2012**, *6*, 1-8.

140. Blanton, W. B.; Gordon-Wylie, S. W.; Clark, G. R.; Jordan, K. D.; Wood, J. T.; Geiser, U.; Collins, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3551-3552.
141. Atwood, J. L.; Barbour, L. J.; Ness, T. J.; Raston, C. L.; Raston, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7192-7193.
142. Doedens, R. J.; Yohannes, E.; Khan, M. I. *Chem. Commun.* **2002**, 62-63.
143. Ghosh, S. K.; Bharadwaj, P. K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4886-4889.
144. Li, D.-s.; Wang, Y.-y.; Luan, X.-j.; Liu, P.; Zhou, C.-h.; Ma, H.-r.; Shi, Q.-h. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, *2005*, 2678-2684.
145. Ma, B.-Q.; Sun, H.-L.; Gao, S. *Chem. Commun.* **2005**, 2336-2338.
146. Prasad, T. K.; Rajasekharan, M. V. *Cryst. Growth Des.* **2005**, *6*, 488-491.
147. Vázquez López, M.; Zaragoza, G.; Otero, M.; Pedrido, R.; Rama, G.; Bermejo, M. R. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 2083-2086.
148. Sun, D.; Wang, D.-F.; Han, X.-G.; Zhang, N.; Huang, R.-B.; Zheng, L.-S. *Chem. Commun.* **2011**, 746-748.
149. Luo, G.-G.; Xiong, H.-B.; Sun, D.; Wu, D.-L.; Huang, R.-B.; Dai, J.-C. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 1948-1956.
150. Ma, D.-Y. *Inorg. Chim. Acta* **2012**, *392*, 440-445.
151. Wheeler, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10262-10274.
152. Snyder, S. E.; Huang, B.-S.; Chu, Y. W.; Lin, H.-S.; Carey, J. R. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12663-12671.
153. Alvarez, S. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 8617-8636.
154. Gleiter, R.; Werz, D. B. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 126-131.
155. Werz, D. B.; Gleiter, R.; Rominger, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2945-2952.
156. Gleiter, R.; Werz, D. B.; Rausch, B. J. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2676-2683.
157. Schulte, J. H.; Werz, D. B.; Rominger, F.; Gleiter, R. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2788-2794.
158. Werz, D. B.; Gleiter, R.; Rominger, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10638-10639.
159. Werz, D. B.; Staeb, T. H.; Benisch, C.; Rausch, B. J.; Rominger, F.; Gleiter, R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 339-342.
160. Murray, J.; Lane, P.; Clark, T.; Politzer, P. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 1033-1038.
161. Ramasubbu, N.; Parthasarathy, R.; Murray-Rust, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4308-4314.
162. Murray-Rust, P.; Stallings, W. C.; Monti, C. T.; Preston, R. K.; Glusker, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3206-3214.
163. Murray-Rust, P.; Motherwell, W. D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4374-4376.
164. Brinck, T.; Murray, J. S.; Politzer, P. *Int. J. Quantum Chem.* **1993**, *48*, 73-88.
165. Brinck, T.; Murray, J. S.; Politzer, P. *Int. J. Quantum Chem.* **1992**, *44*, 57-64.
166. Mohajeri, A.; Pakiari, A.; Bagheri, N. *Chem. Phys. Lett.* **2009**, *467*, 393-397.

167. Bauza, A.; Quinonero, D.; Deya, P. M.; Frontera, A. *CrystEngComm* **2013**, *15*, 3137-3144.
168. Politzer, P.; Murray, J. S.; Clark, T. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 11178-11189.
169. Clark, T. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2013**, *3*, 13-20.
170. Scheiner, S. *Int. J. Quantum Chem.* **2013**, *113*, 1609-1620.
171. Bleiholder, C.; Werz, D. B.; Köppel, H.; Gleiter, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2666-2674.
172. Brezgunova, M. E.; Lieffrig, J.; Aubert, E.; Dahaoui, S.; Fertey, P.; Lebègue, S.; Ángyán, J. G.; Fourmigué, M.; Espinosa, E. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 3283-3289.
173. Murray, J.; Lane, P.; Clark, T.; Riley, K.; Politzer, P. *J. Mol. Model.* **2012**, *18*, 541-548.
174. Shields, Z. P.; Murray, J. S.; Politzer, P. *Int. J. Quantum Chem.* **2010**, *110*, 2823-2832.
175. Politzer, P.; Murray, J. S.; Concha, M. C. *J. Mol. Model.* **2008**, *14*, 659-665.
176. Wang, F.-F.; Hou, J.-H.; Li, Z.-R.; Wu, D.; Li, Y.; Lu, Z.-Y.; Cao, W.-L. *J. Chem. Phys.* **2007**, *126*, 144301-144305.
177. Lu, Y.; Zou, J.; Wang, H.; Yu, Q.; Zhang, H.; Jiang, Y. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 11956-11961.
178. Fitzpatrick, P. A.; Ringe, D.; Klibanov, A. M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1994**, *198*, 675-681.
179. Schmitke, J. L.; Stern, L. J.; Klibanov, A. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1998**, *95*, 12918-12923.
180. Thalladi, V. R.; Boese, R.; Weiss, H.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 918-922.
181. Clark, T.; Murray, J.; Lane, P.; Politzer, P. *J. Mol. Model.* **2008**, *14*, 689-697.
182. Kalisiak, J.; Jurczak, J. *Cryst. Growth Des.* **2005**, *6*, 20-22.
183. Kalisiak, J.; Skowronek, P.; Gawroński, J.; Jurczak, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4397-4406.
184. Hossain, M. A.; Saeed, M. A.; Gryn'ova, G.; Powell, D. R.; Leszczynski, J. *CrystEngComm* **2010**, *12*, 4042-4044.
185. Flack, H. *Acta Crystallogr. Sect. A* **1983**, *39*, 876-881.
186. Desiraju, G. G. R., *The weak hydrogen bond: in structural chemistry and biology*. Oxford University Press: **2001**; Vol. 9.
187. Feng, X.; Pisula, W.; Müllen, K. *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81*, 2203-2224.
188. Frampton, C.; Knight, K.; Shankland, N.; Shankland, K. *J. Mol. Struct.* **2000**, *520*, 29-32.
189. Schmidt, G. *Pure Appl. Chem* **1971**, *27*, 126.
190. Desiraju, G. R.; Parshall, G. W. *Mater. Sci. Monogr.* **1989**, *54*.
191. Aakeroy, C. B. *Acta Crystallogr. Sect. B-Struct. Sci.* **1997**, *53*, 569-586.
192. Spackman, M. A.; Byrom, P. G. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *267*, 215-220.
193. Hirshfeld, F. L. *Theor. Chim. Acta* **1977**, *44*, 129-138.
194. Spackman, M. A.; McKinnon, J. J. *CrystEngComm* **2002**, *4*, 378-392.
195. McKinnon, J. J.; Spackman, M. A.; Mitchell, A. S. *Acta Crystallogr. Sect. B-Struct. Sci.* **2004**, *60*, 627-668.

196. McKinnon, J. J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. *Chem. Commun.* **2007**, 3814-3816.
197. Spackman, M. A.; McKinnon, J. J.; Jayatilaka, D. *CrystEngComm* **2008**, *10*, 377-388.
198. Spackman, M. A.; Jayatilaka, D. *CrystEngComm* **2009**, *11*, 19-32.
199. Turner, M. J.; McKinnon, J. J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. *CrystEngComm* **2011**, *13*, 1804-1813.
200. Clementi, E.; Roetti, C. *Atomic data and nuclear data tables* **1974**, *14*, 177-478.
201. Frassinetti, C.; Alderighi, L.; Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A.; Ghelli, S. *Anal. Bioanal. Chem.* **2003**, *376*, 1041-1052.
202. Frassinetti, C.; Ghelli, S.; Gans, P.; Sabatini, A.; Moruzzi, M. S.; Vacca, A. *Anal. Biochem.* **1995**, *231*, 374-382.
203. Alunni, S.; Pero, A.; Reichenbach, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 1747-1750.
204. Abbott, A. P.; Schiffrin, D. J. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1990**, *86*, 1453-1459.
205. Svorstøl, I.; Songstad, J. *Acta Chem. Scand* **1985**, 639-655.
206. Gross, D. E.; Schmidtchen, F. P.; Antonius, W.; Gale, P. A.; Lynch, V. M.; Sessler, J. L. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7822-7827.
207. Sessler, J. L.; Gross, D. E.; Cho, W.-S.; Lynch, V. M.; Schmidtchen, F. P.; Bates, G. W.; Light, M. E.; Gale, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12281-12288.
208. Hofmeister, F. *Archiv Experiment. Pathol. Pharmacol.* **1888**, *24*, 247-260.
209. Burns, D. H.; Calderon-Kawasaki, K.; Kularatne, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2803-2807.
210. Jagessar, R. C.; Shang, M.; Scheidt, W. R.; Burns, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11684-11692.
211. C. Jagessar, R.; H. Burns, D. *Chem. Commun.* **1997**, 1685-1686.
212. Chmielewski, M. J.; Zieliński, T.; Jurczak, J. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 1087-1096.
213. Rajbanshi, A.; Wan, S.; Custelcean, R. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 2233-2237.
214. Kaman, O.; Smrcok, L.; Gyepes, R.; Havlicek, D. *Acta Crystallogr. Sect. C-Cryst. Struct. Commun.* **2012**, *68*, o57-o60.
215. Hossain, M. A.; Işıklan, M.; Pramanik, A.; Saeed, M. A.; Fronczek, F. R. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *12*, 567-571.
216. Balamurugan, P.; Jagan, R.; Sivakumar, K. *Acta Crystallogr. Sect. C-Cryst. Struct. Commun.* **2010**, *66*, o109-o113.
217. Light, M. E.; Camiolo, S.; Gale, P. A.; Hursthouse, M. B. *Acta Crystallogr. Sect. E.-Struct. Rep. Online* **2001**, *57*, o727-o729.
218. Syed, K. A.; Pang, S.-F.; Zhang, Y.; Zhang, Y.H. *J. Chem. Phys.* **2013**, *138*, 024901.
219. Gale, P. A.; Hiscock, J. R.; Moore, S. J.; Caltagirone, C.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 555-561.
220. Winstanley, K. J.; Sayer, A. M.; Smith, D. K. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1760-1767.
221. Smith, D. K. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3874-3877.

222. Boiocchi, M.; Del Boca, L.; Esteban-Gómez, D.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Monzani, E. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3097-3104.
223. Boiocchi, M.; Del Boca, L.; Gómez, D. E.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Monzani, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16507-16514.
224. Dougherty, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *46*, 885-893.
225. Shiraishi, Y.; Ishizumi, K.; Nishimura, G.; Hirai, T. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 8812-8822.
226. Loots, L.; Barbour, L. J. *CrystEngComm* **2012**, *14*, 300-304.
227. Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals (5th Edition)*. Elsevier **2003**.
228. Red, C. *Empirical absorption correction using spherical harmonics, implemented in SCALE3 ABSPACK scaling algorithm*, Version 1.171.28; Oxford Diffraction Ltd.
229. *CrysAlis CCD*, Version 1.171.28; Oxford Diffraction Ltd.
230. *CrysAlisPro (release 16-05-2011 CrysAlis171 .NET)*, Version 1.171.35.11; Agilent Technologies **2011**.
231. Sheldrick, G. *Acta Crystallogr. Sect. A* **2008**, *64*, 112-122.
232. Farrugia, L. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 837-838.
233. Wilson, A. J. C.; Geist, V. *Cryst. Res. Technol.* **1993**, *28*, 110.
234. Lowe, A. J.; Pfeffer, F. M.; Thordarson, P. *Supramol. Chem.* **2012**, *24*, 585-594.
235. Connors, K. A., *Binding constants: the measurement of molecular complex stability*. Wiley New York: **1987**.
236. Job, P. *Ann. Chim.* **1928**, *9*, 113-203.
237. *Spartan'10 for Windows*, Wavefunction Inc., California, USA, **2011**.

B. Org. 353/13



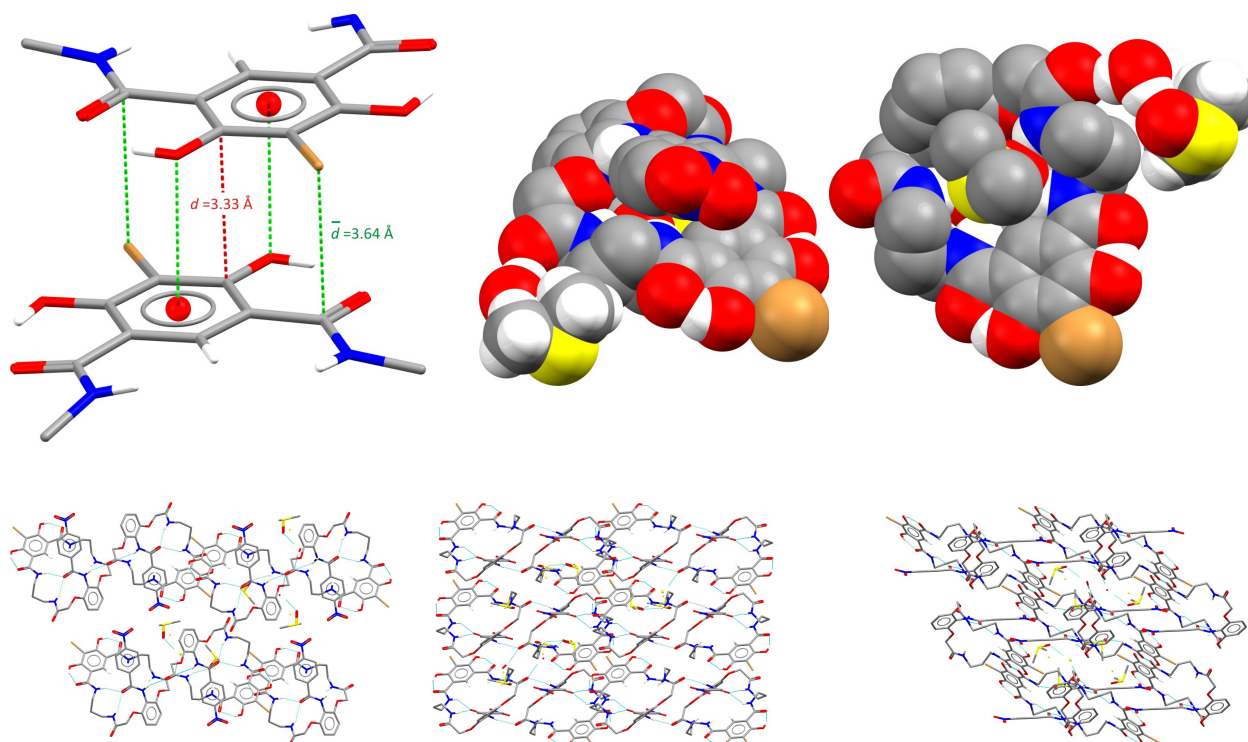
Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.353/13



10000000084618

rezorcynie ($d_{\text{Br}\cdots\text{O}5'} = 3.12 \text{ \AA}$, $\angle = 163^\circ$) oraz w słabszym oddziaływaniu typu $\text{CH}\cdots\pi$ z jedną z grup metylowych cząsteczki DMSO ($d = 3.54 \text{ \AA}$). Ponadto, układ stabilizowany jest przez silne oddziaływania typu $\pi\cdots\pi$ z naprzeciwlegle ułożonymi pierścieniami 3-bromo-2,4-dihydroksy-1,5-dikarbamoilo-benzenowymi ($d_{\text{min}} = 3.33 \text{ \AA}$) (Rysunek 3.24).



Rysunek 3.24

Wnikliwa analiza kontaktów międzycząsteczkowych wskazuje na występowanie nadspodziewanie silnego oddziaływania pomiędzy nie związanym w luce atomem siarki z DMSO, a jednym z atomów tlenu grupy nitrowej ($d_{\text{S}\cdots\text{O}} = 3.24 \text{ \AA}$, $\angle_{\text{S,O,N}} = 94^\circ$). Prawdopodobnie jest to wiązanie chalcogenkowe typu dziura σ – nukleofil, przy czym dziura σ zlokalizowana jest na atomie siarki w DMSO, a rolę nukleofila pełni atom tlenu grupy nitrowej z częściowym ładunkiem ujemnym. Według obliczeń *ab initio*, przeprowadzonych przez Politzera i współpracowników,⁸³ (...)”