

Agnieszka Cholewiak

21-A-6
K-g-152
K-C-125
K-C-130

Nowe, niemakrocycliczne receptory
amidowe i mocznikowe
w procesach rozpoznania anionów

Praca doktorska przedstawiona Radzie Naukowej

Instytutu Chemii Organicznej

Polskiej Akademii Nauk

Promotor: prof. dr hab. Janusz Jurczak

Warszawa 2018

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.402/18



80000000332671



B. Org. 402/18

*Panu Profesorowi Januszowi Jurczakowi dziękuję
za umożliwienie wykonania tej pracy,
opiekę, cenne dyskusje oraz nieocenioną pomoc
w realizacji badań i pisaniu tej dysertacji.*

*Dziękuję Koleżankom i Kolegom z Zespołu VIII IChO PAN
a w szczególności doktorowi Patrykowi Niedbale
oraz doktorowi Pawłowi Stępniaкови
za liczne dyskusje, pomoc
oraz krytyczne uwagi
i wspaniałą atmosferę pracy.*

Kochanym Rodzicom

Część doświadczalna badań została wykonana w Instytucie Chemii Organicznej, Polskiej Akademii Nauk w latach 2013-2018. Wyniki opisanych badań zostały częściowo opublikowane w:

“8-Propyldithieno[3,2-b:2',3'-e]pyridine-3,5-diamine(DITIPIRAM) Derivatives as Neutral Receptors Tailored for Binding of Carboxylates”, **A. Cholewiak, A. Tycz, J. Jurczak**, *Organic Letters* **2017**, *19*, 3001–3004

oraz zaprezentowane na konferencjach:

Polish-German Conferences on Organic Chemistry,

9-14.10.16, Warszawa, Polska;

26th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress,

2-8.09.17, Ratyzbona, Niemcy;

19th Tetrahedron Symposium,

26-29.06.2018, Riva del Garda, Włochy.

Wykaz pozostałych publikacji i komunikatów konferencyjnych, ogłoszonych w trakcie studiów doktoranckich:

Publikacje:

1. „Efficient and Highly Enantioselective Construction of Trifluoromethylated Quaternary Stereogenic Centers via High-Pressure Mediated Organocatalytic Conjugate Addition of Nitromethane to β,β -Disubstituted Enones” **P. Kwiatkowski, A. Cholewiak, A. Kasztelan**, *Organic Letters* **2014**, *16*, 5930–5933.
2. „Disulphide bond exchange inhibited by air –kinetic and thermodynamic products in a library of macrocyclic cysteine derivatives” **A. Cholewiak, Ł. Dobrzycki, J. Jurczak, F. Ulatowski**, *Organic and Biomolecular Chemistry* **2018**, *16*, 2411–2420.
3. „High pressure-assisted low-loading asymmetric organocatalytic conjugate addition of nitroalkanes to chalcones” **A. Cholewiak, K. Adamczyk, M. Kopyt, A. Kasztelan, P. Kwiatkowski**, *Organic and Biomolecular Chemistry* **2018**, *16*, 4365–4371.

Konferencje:

Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików ChemSession'14,
16.05.14, Warszawa, Polska

14th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS XIV),
13-18.07.14, Louvain-la-Neuve, Belgia

19th European Symposium on Organic Chemistry,
10-16.07.15, Lizbona, Portugalia

Wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń

Boc	podstawnik <i>tert</i> -butylokarbonylowy
CDI	1,1'-karbonylodiimidazol
CPK	model prezentacji struktury w programie Spartan (ang. <i>space fill</i>)
DCC	<i>N,N'</i> -dicykloheksylokarbodiimid
DCM	chlerek metylenu
DFT	teoria funkcjonałów gęstości (ang. <i>density functional theory</i>)
DMAP	<i>N,N'</i> -dicykloheksylokarbodiimid
DMF	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMSO	dimetylosulfotlenek
DNA	kwask deoksyrybonukleinowy
EDC	1-etylo-3-(3-(<i>N,N</i> -dimetyloamino)propylo)karbodiimid
EI	jonizacja elektronami (ang. <i>Electron Impact</i>)
ESI	jonizacja przez rozpylanie w polu elektrycznym
HBTU	heksafluorofosforan 2-(1-benzotriazolilo)-1, 1,3,3-tetrametylouroniowy
HMBC	heterojądrowa korelacja (¹ H-X) dalekiego zasięgu – dwuwymiarowa (ang. <i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i>)
HRMS	spektroskopia mas wysokiej rozdzielczości
HSQC	heterojądrowa korelacja (¹ H-X) bliskiego zasięgu (jedno wiązanie)– dwuwymiarowa (ang. <i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>)
ITC	miareczkowanie izotermiczne z zastosowaniem mikrokalorymetru (ang. <i>isothermal titration calorimetry</i>)
IR	promieniowanie podczerwone
MS	spektroskopia mas
NMR	magnetyczny rezonans jądrowy
PPE	Ester kwasu polifosforowego
RAS	Rentgenowska Analiza strukturalna
TBA	kation tetra- <i>n</i> -butyloamoniowy
THF	tetrahydrofuran
t.t.	temperatura topnienia

Spis treści

1. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	17 -
2. CZĘŚĆ LITERATUROWA	21 -
2.1. Wstęp.....	21 -
2.2. Właściwości anionów a proces ich kompleksowania.....	22 -
2.3. Oddziaływania niekowalencyjne występujące pomiędzy anionem a receptorem w procesie kompleksowania.....	24 -
2.3.1. Wprowadzenie.....	24 -
2.3.2. Oddziaływania jonowe.....	25 -
2.3.3. Oddziaływania jon - dipol oraz dipol - dipol	26 -
2.3.4. Wiązania wodorowe	27 -
2.3.5. Oddziaływania anion - układ elektronów π	31 -
2.3.6. Oddziaływania π - π - zjawisko π -stackingu	33 -
2.3.7. Siły van der Waalsa i inne słabe oddziaływania.....	34 -
2.3.8. Konkluzje.....	35 -
2.4. Efektywność i selektywność kompleksowania anionów przez neutralne receptory ...	35 -
2.5. Przegląd niemakrocyclicznych neutralnych receptorów anionów.....	38 -
2.5.1. Wprowadzenie.....	38 -
2.5.2. Pochodne benzenu 1,3- oraz 1,2-dipodstawione.....	41 -
2.5.3. Pochodne azulenu 1,3- oraz 5,7-dipodstawione	46 -
2.5.4. 1,8-Dipodstawione pochodne naftalenu	49 -
2.5.5. 1,8-Dipodstawione pochodne antracenu	51 -
2.5.6. 2,6-Dipodstawione pochodne pirydyny	54 -
2.5.7. 2,5-Dipodstawione pochodne pirolu	55 -
2.5.8. Pochodne diamidoarenodipirołu	59 -
2.5.9. Pochodne karbazolu.....	63 -
2.5.10. Konkluzje.....	70 -
2.6. Podsumowanie Części Literaturowej	72 -
3. BADANIA WŁASNE	73 -
3.1. Wprowadzenie.....	73 -
3.2. Synteza 8-propyloditieno[3,2- <i>b</i> :2',3'- <i>e</i>]pirydyno-3,5-diaminy (DITIPIRAM-u) wraz z optymalizacją	78 -
3.3. Modelowe receptory mocznikowe zawierające rdzeń DITIPIRAM-owy	83 -
3.3.1. Wstęp.....	83 -
3.3.2. Otrzymywanie modelowych receptorów mocznikowych zawierających rdzeń DITIPIRAM-owy	84 -
3.3.3. Zdolności kompleksotwórcze modelowych receptorów mocznikowych zawierających rdzeń DITIPIRAM-owy	85 -
3.3.3.1. Miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR	86 -
3.3.3.2. Badania strukturalne receptora 3.9 oraz jego kompleksu z TBA^+BzO^-	91 -
3.3.4. Konkluzje.....	98 -
3.4. Mocznikowy receptor karbazolowy 3.10	98 -
3.4.1. Wstęp.....	98 -
3.4.2. Otrzymywanie mocznikowego receptora karbazolowego 3.10	99 -



3.4.3. Zdolności kompleksotwórcze mocznikowego receptora karbazolowego 3.10	- 99 -
3.4.3.1. Miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR	- 100 -
3.4.4. Konkluzje	- 104 -
3.5. Mocznikowy receptor tiofenowy 3.7	- 105 -
3.5.1. Wstęp	- 105 -
3.5.2. Zdolności kompleksotwórcze receptora 3.7	- 105 -
3.5.2.1. Miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR	- 105 -
3.5.2.2. Badania strukturalne receptora 3.7	- 110 -
3.5.3. Konkluzje	- 113 -
3.6. Seria mocznikowych receptorów DITIPIRAM-owych zawierających ramiona aromatyczne	- 113 -
3.6.1. Wstęp	- 113 -
3.6.2. Otrzymywanie mocznikowych receptorów DITIPIRAM-owych 3.12 - 3.15	- 114 -
3.6.3. Zdolności kompleksotwórcze mocznikowych receptorów DITIPIRAM-owych	- 114 -
3.6.3.1. Miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR	- 115 -
3.6.3.2. Badania strukturalne receptora 3.14 oraz jego kompleksu z TBA^+Cl^-	- 120 -
3.6.4. Konkluzje	- 124 -
3.7. Amidowe receptory zawierające rdzeń DITIPIRAM-owy	- 124 -
3.7.1. Wstęp	- 124 -
3.7.2. Otrzymywanie amidowych receptorów DITIPIRAM-owych	- 125 -
3.7.3. Zdolności kompleksotwórcze amidowych receptorów DITIPIRAM-owych	- 126 -
3.7.3.1. Miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR	- 126 -
3.7.3.2. Badania strukturalne receptora 3.17	- 127 -
3.7.4. Próby syntezy amidowych receptorów DITIPIRAM-owych zawierających ugrupowania pirolowe i indolowe	- 128 -
3.7.5. Konkluzje	- 130 -
4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	- 131 -
5. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA	- 137 -
5.1 Uwagi ogólne	- 137 -
5.2 Synteza 8-propyloditieno[3,2- <i>b</i> :2',3'- <i>e</i>]pirydino-3,5-diaminy (DITIPIRAM-u)	- 139 -
5.3 Synteza receptorów o rdzeniu DITIPIRAM-owym	- 144 -
5.4 Synteza pozostałych receptorów i ich prekursorów	- 152 -
5.5. Pomiary zdolności kompleksotwórczych otrzymanych receptorów	- 156 -
5.5.1. Wprowadzenie	- 156 -
5.5.2. Eksperymenty autoasocjacyjne	- 157 -
5.5.3. Przebiegi miareczkowań pod kontrolą ^1H NMR	- 159 -
5.6. Dane krystalograficzne	- 208 -
6. CYTOWANA LITERATURA	- 211 -

Streszczenie Rozprawy Doktorskiej

Celem przedstawionej pracy jest synteza i zbadanie właściwości kompleksotwórczych nowych receptorów anionów o strukturze liniowej. Receptory te oparte są na nowym, wprowadzonym przez nas bloku budulcowym: 8-propyloditieno[3,2-*b*:2',3'-*e*]pirydino-3,5-diaminie (DITIPIRAM-ie) i posiadają donory wiązań wodorowych w postaci grup mocznikowych lub amidowych. Szkielet DITIPIRAM-u został wybrany, między innymi ze względu na trójpierścieniową budowę (korzystną w procesie wiązania anionów). Ponadto, uwzględniłam liczbę i rozmieszczenie grup aminowych (łatwo przekształcalnych w grupy amidowe lub mocznikowe) oraz obecność pierścienia pirydynowego w strukturze platformy (oddziaływanie atomu azotu z ramionami mocznikowymi lub amidowymi pomaga zapewnić ich ułożenie w korzystnej konformacji *syn-syn*). Ten atrakcyjny blok budulcowy nie został, jak dotąd, wykorzystany w chemii supramolekularnej anionów.

Przeprowadzone w ramach rozprawy doktorskiej badania miały na celu zaprojektowanie efektywnych niemakrocyclicznych receptorów anionów, wykorzystujących potencjał DITIPIRAM-u, opracowanie użytecznych metod ich syntezy oraz szczegółową ewaluację właściwości kompleksotwórczych tych receptorów względem wybranych anionów, prowadzoną w roztworze (miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR) i w ciele stałym (RAS).

Zaprojektowane receptory posiadają korzystną geometrię luki wiążącej, co przekłada się bezpośrednio na wysokie stałe trwałości kompleksów z badanymi anionami. Rezultaty tych badań, dzięki pełnej charakterystyce geometrii luki wiążącej otrzymanych receptorów poprzez korelację wyników otrzymanych z badania właściwości kompleksotwórczych w roztworze i w ciele stałym, potwierdzają hipotezę dotyczącą użyteczności DITIPIRAM-u jako platformy dla niemakrocyclicznych receptorów anionów. Ponadto, pozwalają na opracowanie wskazówek pomocnych w projektowaniu nowych, efektywnych receptorów anionów, jak również nowych bloków budulcowych (platform), które mogą być użyte do ich konstrukcji.

Summary of Ph.D. Thesis

The aim of this Ph.D. thesis was the synthesis and investigation of anion binding properties of new linear receptors of anions. These receptors are based on the new building block: 8-propyldithieno[3,2-b:2',3'-e]pyridine-3,5-diamine (DITIPIRAM) and are equipped with urea or amide hydrogen bond donors. The DITIPIRAM skeleton was chosen, among other due to the three-ring structure (advantageous in the anion binding process). In addition the number and the distribution of amine groups (easily convertible into amide or urea groups) were taken into consideration as well as the presence of the pyridine ring in the platform's structure (the interaction atom of nitrogen with urea or amide arms provides their arrangement in the favorable *syn-syn* conformation). This attractive building block has not been used yet in the supramolecular chemistry of anions.

This research was aimed at designing effective nonmacrocylic anion receptors using the potential of DITIPIRAM, developing useful methods for their synthesis, and the detailed evaluation of their binding properties toward selected anions. The binding properties studies were carried out in solution (¹H NMR controlled titrations) and solid state (RAS).

The designed receptors have a favourable geometry of the binding site, which results in high stability constants toward model anions. The outcome of these studies, owing to the description of the full geometry of the binding pocket of the receptors confirmed the hypothesis that DITIPIRAM is very useful as a platform for nonmacrocylic anion receptors. These results were obtained by correlating the binding properties studies conducted in solution and in the solid state. In addition, the results may provide useful tips for designing both new building blocks (platforms) and efficient anion receptors.

1. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Od ponad 20 lat, wiele czołowych laboratoriów, aktywnych w obszarze chemii supramolekularnej, podjęło intensywne wysiłki w celu przywrócenia parytetu pomiędzy chemią koordynacyjną anionów i kationów, co znajduje odzwierciedlenie w opracowaniach monograficznych oraz w przeglądach literaturowych.¹⁻¹⁰ Od początku w nurt ten włączyły się obie nasze grupy badawcze funkcjonujące w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk i w Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Początkowo, moi poprzednicy zajmowali się problematyką rozpoznania prostych anionów przez makrocykliczne receptory. W ramach tych badań powstało kilka prac doktorskich, między innymi autorstwa Agnieszki Szumnej,¹¹ Michała Chmielewskiego,¹² Tomasza Zielińskiego,¹³ Marcina Pawlaka,¹⁴ Adama Sobczuka,¹⁵ Kajetana Dąbrowy,¹⁶ Piotra Duszewskiego,¹⁷ Patryka Niedbały,¹⁸ Agnieszki Sadowskiej-Kuzioły,¹⁹ i Dawida Lichosyta,²⁰ których celem było znalezienie prawidłowości ułatwiających projektowanie receptorów anionów. Już w drugiej pracy z tej serii, jej autor zajął się zagadnieniem tzw. efektu makrocyklicznego, czyli porównaniem właściwości kompleksotwórczych receptorów makrocyklicznych z ich strukturalnymi analogami o budowie liniowej. Doszedł on do wniosku, że ze względu na różnorodność strukturalną anionów, „zysk” wynikający z efektu makrocyklicznego nie jest decydujący przy planowaniu odpowiednich receptorów. Od tego momentu zaczęliśmy zwracać baczniejszą uwagę na potencjalne receptory o budowie liniowej i w konsekwencji, na poszukiwanie nowych efektywnych platform aromatycznych i alifatycznych. W poszukiwaniach tych kluczową rolę odegrały dwie prace magisterskie autorstwa Michała Charona²¹ i Pawła Dydio.²² Pierwszy z nich przyczynił się do wprowadzenia przez nas nowej pochodnej karbazolowej do praktyki supramolekularnej, drugi zaś do wprowadzenia platformy diindolometylowej (DIM).

Omawiane receptory, a szczególnie te oparte o platformę DIM, odegrały wielką rolę w naszych badaniach nad rozpoznaniem chiralnym anionów, co

pokazały prace doktorskie autorstwa Jarosława Grandy,²³ Pauliny Hamankiewicz,²⁴ Filipa Ulatowskiego²⁵ i Grzegorza Pikusa.²⁶

Jak wspomniałam wcześniej projektowanie oraz synteza receptorów, zdolnych do silnego i selektywnego kompleksowania ujemnie naładowanych cząsteczek, stanowi niezwykle ważny problem. Dzieje się tak z powodu istotnej roli, jaką odgrywają aniony w wielu podstawowych procesach biologicznych i chemicznych. Wiązanie anionów przez receptory o ściśle dobranych właściwościach otwiera drogę do ważnych zastosowań w medycynie, farmacji, katalizie, czy w procesach transportowych.^{3,4,27-29}

Mimo dużego zapotrzebowania na wspomniane wyżej receptory anionów, a także mimo licznych badań oraz rozwoju technik obliczeniowych, nadal niemożliwe jest przewidywanie ich właściwości kompleksotwórczych względem ujemnie naładowanych cząsteczek. Konieczne jest więc wykonanie ich syntezy, a następnie czasochłonnych i kosztownych pomiarów. Demonstruje to deficyt prac o charakterze podstawowym, mających na celu zdefiniowanie czynników, między innymi strukturalnych, wpływających zarówno na efektywność jak i na selektywność wiązania anionów (gości) przez zaprojektowane receptory (ligandy, gospodarze).

Przedstawione powyżej rezultaty badań prowadzonych w naszych laboratoriach stanowiły dla mnie cenne wskazówki w toku realizacji mojej rozprawy oraz pozwoliły na zbudowanie kluczowych założeń tej pracy:

1. Przede wszystkim, niezwykle istotny jest fakt, że neutralne receptory anionów mają przewagę nad tymi dodatnio naładowanymi, gdyż mimo relatywnie słabego oddziaływania z anionami, charakteryzują się wyższą selektywnością niż receptory dodatnio naładowane.³⁰

2. Niewątpliwą przewagą receptorów acyklicznych, w porównaniu do ich cyklicznych analogów, jest brak konieczności zamykania dużego pierścienia (etap ten jest zwykle mało wydajny i wiąże się z trudnościami syntetycznymi) oraz możliwość post-funkcjonalizacji receptora, w celu zwiększenia jego efektywności czy też zmiany selektywności.

3. Często nawet niewielkie zmiany w strukturze luki wiążącej receptora mają znaczny wpływ na jego właściwości kompleksotwórcze względem ujemnie naładowanych cząsteczek.

4. W przypadku receptorów niemakrocyclicznych występuje korelacja między sztywnością rdzenia a efektywnością wiązania anionów.

5. Receptory o symetrii C_2 sprawdzają się w przypadku wiązania anionów takich jak karboksylany, chlorki, czy też fosforany.

6. Badanie procesu wiązania anionów oraz powstających w tym procesie kompleksów pozwala co prawda przybliżyć mechanizmy kierujące tym zjawiskiem, niemniej jednak nadal konieczne jest zastosowanie podejścia iteracyjnego w syntezie receptorów, z uwagi na opisaną w pkt. 3 subtelną relację struktura-aktywność.

W związku z tym, postanowiłam w ramach pracy doktorskiej podjąć się opracowania syntezy szeregu nowych acyklicznych receptorów anionów, wpisujących się w powyższe założenia. Rdzeniem dla zaprojektowanych receptorów będzie 8-propyloditieno[3,2-*b*:2',3'-*e*]pirydino-3,5-diamina (DITIPIRAM). Po zrealizowaniu celów syntetycznych, zaplanowałam przeprowadzenie badań właściwości powinowactwa otrzymanych receptorów do modelowych anionów, zarówno w roztworze, posiłkując się techniką miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR, jak i w ciele stałym, wykorzystując Rentgenowską Analizę Strukturalną (RAS).

Oczekiwałam przede wszystkim, że moje badania pozwolą na otrzymanie nowej klasy neutralnych receptorów anionów o strukturze acyklicznej, charakteryzujących się zdolnościami efektywnego wiązania ujemnie naładowanych cząsteczek gości, nawet w wysoce konkurencyjnych rozpuszczalnikach. Miałam także nadzieję, że badania te, dzięki starannej charakterystyce geometrii obszaru wiążącego oraz korelacji rezultatów badań zdolności kompleksotwórczych w roztworze i ciele stałym, pozwolą na opracowanie wskazówek pomocnych w projektowaniu nowych, efektywnych receptorów anionów, jak również nowych bloków budulcowych (platform), które mogą być użyte do ich konstrukcji.

Aby przybliżyć Czytelnikowi aktualny stan wiedzy, *Część Literaturową* niniejszej pracy postanowiłam poświęcić zagadnieniom związanym z rozpoznaniem molekularnym anionów przez neutralne receptory. Rozpocznę zatem od charakterystyki anionowych gości oraz procesu ich kompleksowania. Następnie omówię istotne międzycząsteczkowe oddziaływania występujące w tym procesie oraz czynniki wpływające na efektywność i na selektywność wiązania anionów. Z kolei, przegląd elektrycznie obojętnych, acyklicznych receptorów, inkorporujących w swej strukturze, jako centralne elementy, sztywne aromatyczne lub heteroaromatyczne bloki budulcowe, będzie stanowił naturalne wprowadzenie do *Badania Własnych*.

2. CZĘŚĆ LITERATUROWA

2.1. Wstęp

U podstaw rozwoju chemii supramolekularnej anionów legły badania nad dodatnio naładowanymi receptorami. Przede wszystkim, były to czwartorzędowe sole amoniowe, kompleksy metali czy proste protonowane aminy. Dzięki takim układom możliwe było bardzo silne elektrostatyczne oddziaływanie receptora z anionem. Natomiast realizacja badań dotyczących kompleksowania anionów przez **neutralne receptory** wykorzystujące **wiązania wodorowe**, które umożliwiałyby zwiększenie selektywności otrzymywanych receptorów, rozpoczęła się dużo później.³¹

Wspomniana selektywność jest szczególnie znacząca w procesie kompleksowania **anionów, jako że są to cząsteczki o zróżnicowanych wielkościach, kształtach i zasadowości**. Dlatego też proces wiązania anionów jest tak różny od wiązania dodatnio naładowanych cząsteczek.

Rodzaj i liczba wytworzonych oddziaływań między gościem a gospodarzem jest kolejną ważną kwestią wpływającą na proces wiązania anionu. Wpływa to zarówno na efektywność jak i na selektywność kompleksowania. To, jakie oddziaływania zostaną wytworzone, koreluje z elementami strukturalnymi receptora (np. obecność pierścieni aromatycznych może spowodować wystąpienie zjawiska π -stackingu).

Wybór odpowiedniej struktury receptora jest nie lada wyzwaniem. Poza decyzją, czy ma to być **układ acykliczny czy też makrocykliczny**,³² nie mniej istotnym czynnikiem jest ustalenie z jakich bloków budulcowych będzie składał się zaprojektowany receptor; czy będzie to układ raczej sztywny czy labilny?³³ Jeśli chodzi o tę pierwszą kwestię, to w ostatnich latach popularność zdobywają receptory liniowe – niemakrocykliczne. Zaletą ich jest możliwość ominięcia często wymagającego etapu syntetycznego, jakim jest zamykanie makropierścienia. Z reguły, również synteza acyklicznych receptorów jest bardziej efektywna,

a dodatkowo umożliwia dalszą post-funkcjonalizację. W przypadku takich receptorów **wybór** odpowiedniego **rdzenia** (zwanego **platformą**)^{34,35} jest szczególnie ważny z powodu labilności pozostałych elementów cząsteczki. Generalnie wykazano korelacje pomiędzy sztywnością takiego rdzenia a efektywnością wiązania anionów przez receptor.

2.2. Właściwości anionów a proces ich kompleksowania

Efektywne kompleksowanie anionów jest procesem relatywnie trudnym w stosunku do wiązania dodatnio naładowanych cząsteczek, stąd też projektowanie receptorów anionów jest zdecydowanie bardziej wymagającym zadaniem. Jest to konsekwencją wielu specyficznych cech tych ujemnie naładowanych indywiduów. Przede wszystkim znaczenie ma tutaj zróżnicowanie kształtów anionów; należy zwrócić uwagę, że istnieją aniony o topologii sferycznej (np. halogenki), liniowej (np. SCN^- , N_3^-), jak również płaskiej (np. NO_3^- , PtCl_4^{2-}) oraz tetraedrycznej (np. PO_4^{3-} , SO_4^{2-}) i oktaedrycznej (np. PF_6^- , $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$), czy też aniony o bardzo złożonych kształtach (np. oligofosforany). Dodatkowo, w obrębie płaskich anionów wyróżnia się aniony trygonalne i tetragonalne, czy też pseudotrygonalne. Do tej ostatniej grupy należą szeroko rozpowszechnione karboksylany. Każda z wymienionych grup anionów może wymagać zastosowania receptora o innej geometrii. Na przykład sferyczne chlorki będą dobrze wiązane przez sztywne receptory makrocycliczne o odpowiednim rozmiarze luki wiążącej.³⁶ Specyficzny przykład stanowią jony karboksylanowe, o pseudotrygonalnej (V-kształtnej) strukturze. Ładunek ujemny pozostały po deprotonowaniu grupy karboksylowej jest zdelokalizowany pomiędzy dwoma elektroujemnymi atomami tlenu. Taka stabilizacja wynika z rezonansu, skutkiem czego aniony te są elektronowo i strukturalnie dopasowane do ugrupowań mocznikowych i doskonale przez nie wiązane,³⁷ co z powodzeniem wykorzystywane jest również w rozpoznaniu chiralnych karboksylanów.³⁸

O przydatności danego receptora świadczy jego efektywność (w rozumieniu siły oddziaływania) i selektywność (jako miara konkurencji pomiędzy gośćmi)

w procesie kompleksowania, co z kolei jest wynikiem odpowiedniego dopasowania anionu do luki wiążącej receptora. Stąd właśnie to kształt anionów jest jedną z pierwszych cech tych indywiduów, które należy wziąć pod uwagę projektując receptor. Dodatkowo, jak już wspomniałam wcześniej, nawet niewielkie zmiany w geometrii luki wiążącej mogą być krytyczne dla procesu kompleksowania.

Kolejnym utrudnieniem w wiązaniu anionów jest rozproszenie (delokalizacja) ich ładunku elektrycznego, co w rezultacie prowadzi do słabszego oddziaływania elektrostatycznego z receptorami. Ponadto, w związku z tym, że aniony najczęściej są większe od kationów, konieczne jest skonstruowanie odpowiednio większego receptora, co oczywiście może stanowić dodatkowe wyzwania syntetyczne. Warto również pamiętać, że w procesie kompleksowania cząsteczki gościa mogą zostać związane w luce receptora, bądź solwatowane przez (często bardzo konkurencyjny) rozpuszczalnik. A w związku z tym, że aniony są zdecydowanie lepiej solwatowane niż kationy o podobnym rozmiarze, rozpuszczalnik tym bardziej stanowi konkurencję dla wiązania gościa przez receptor. Biorąc pod uwagę powyższe właściwości anionów, nie stanowi zaskoczenia fakt, że pierwsze badania dotyczące kompleksowania ujemnie naładowanych indywiduów prowadzono stosując dodatnio naładowane receptory. Były to w znakomitej większości protonowane makrocycliczne oligoaminy (np. azakoronandy). Zaletą tego typu układów była, przede wszystkim, możliwość stosunkowo łatwej obserwacji kompleksowania, w wyniku silnego oddziaływania elektrostatycznego. Zaś z praktycznego punktu widzenia, ekonomiczne było użycie otrzymanych wcześniej receptorów kationów, które wystarczyło jedynie sprotonować. Nie było więc przeszkód by stałe kompleksowania w tym przypadku wyznaczyć za pomocą miareczkowania pH-metrycznego. Dzięki tym badaniom pokazano, iż można w pewnym stopniu sterować selektywnością dzięki dopasowaniu kształtu luki wiążącej receptora do kształtu anionu. Jednak, jak już zaznaczyłam wcześniej, dodatnio naładowane receptory charakteryzują się bardzo niską selektywnością względem anionów, gdyż interakcje pomiędzy gościem a gospodarzem w tym wypadku to w głównej mierze przyciąganie elektrostatyczne. Oddziaływanie takie ma co prawda duży zasięg, jednak w niewielkim stopniu zależy od kierunku. Nie jest to jedyna wada tego typu

układów. Towarzyszące naładowanym receptorom przeciwny konkurują z badanymi anionami o miejsce wiążące. Zatem, wyznaczone w tym przypadku stałe kompleksowania stanowią warunkowe stałe trwałości, dodatkowo są one często zaskakująco niskie. Nawet jeśli mogą wystąpić dodatkowe oddziaływania niekowalencyjne między gościem a gospodarzem, wynikające z określonych elementów strukturalnych, zwiększające selektywność receptora, są one istotnie zdominowane przez siły elektrostatyczne. Stosując elektrycznie obojętne ligandy można uniknąć wyżej wymienionych wad. Szczególnie, że aniony jako zasady Lewisa, mogą być wiązane przez receptory o charakterze kwasów Lewisa. Stąd też nowe kierunki badań i proponowane rozwiązania dla rozpoznania molekularnego anionów są ściśle związane z elektrycznie obojętnymi receptorami. Kluczowe dla procesu kompleksowania anionów przez neutralne receptory jest to, że aniony mogą uczestniczyć w tworzeniu bardzo silnych wiązań wodorowych. Nie dzieje się jednak tak, jak w przypadku kompleksowania anionów przez naładowane receptory, że wiązania wodorowe lub jakiegokolwiek inne niekowalencyjne oddziaływania, znacząco dominują nad pozostałymi. W sytuacji, gdy neutralny receptor i anion wytwarzają relację typu gość – gospodarz, wszystkie oddziaływania, które mogą zaistnieć, mają swój wkład w procesie kompleksowania i mogą wpłynąć (pozytywnie lub negatywnie) na stechiometrię powstającego kompleksu, jego efektywność oraz na selektywność wiązania gościa.

2.3. Oddziaływania niekowalencyjne występujące pomiędzy anionem a receptorem w procesie kompleksowania

2.3.1. Wprowadzenie

Jak zaznaczyłam wcześniej, aby można było mówić o relacji typu gość-gospodarz konieczne jest wystąpienie międzycząsteczkowych oddziaływań. Między ujemnie naładowanym gościem a elektrycznie obojętnym receptorem może

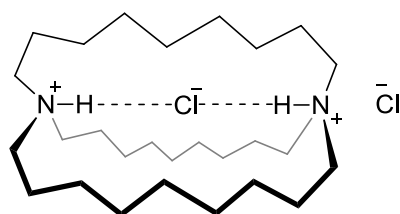
występować wiele różnych rodzajów interakcji, z czego część jest wręcz konieczna w procesie kompleksowania, inne zaś mogą mieć różny wkład w ten proces, w zależności od struktury gospodarza lub/i gościa. Należy zwrócić uwagę, że w tego typu układach ważne są również oddziaływania między cząsteczkami gościa i gospodarza a otoczeniem (tj. rozpuszczalnikiem) i przeciwjonami. Wykorzystywane w chemii supramolekularnej oddziaływania niekowalencyjne obejmują bardzo szeroki zakres, przede wszystkim jednak, należą do nich:³⁹

- ◆ oddziaływania jonowe (elektrostatyczne),
- ◆ oddziaływania typu jon-dipol,
- ◆ oddziaływania typu dipol-dipol (w tym dipol indukowany),
- ◆ wiązania wodorowe,
- ◆ oddziaływania kation – układ elektronów π ,
- ◆ oddziaływania anion – układ elektronów π ,
- ◆ siły van der Waalsa,
- ◆ zjawisko π -stackingu oraz inne słabe oddziaływania (w tym efekt hydrofobowy).

2.3.2. Oddziaływania jonowe

Oddziaływania elektrostatyczne występują w układach supramolekularnych między gościem a gospodarzem, kiedy oba indywidua są naładowane. Oddziaływanie jonowe może również powstać w przypadku interakcji neutralnego receptora posiadającego kwaśne protony z silnie zasadowym anionem, kiedy dochodzi do deprotonowania. Powstałe w wyniku tego procesu jony oddziałują elektrostatycznie. Tego typu oddziaływanie stanowi dominujący wkład w tworzeniu kompleksu typu gość-gospodarz. Siła wiązania jonowego jest porównywalna z wiązaniem kowalencyjnym. Energia wiązania wynosi $100 - 350 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ i silnie zależy od odległości pomiędzy ładunkami (maleje wraz z jej kwadratem). Ponadto wiązanie jonowe występuje również między naładowanym receptorem a jego przeciwjonem co, jak wspomniałam w poprzednim rozdziale, stanowi konkurencyjny proces do wiązania anionów. Pierwsza praca ukazująca

wykorzystanie oddziaływań jonowych w chemii supramolekularnej anionów ukazała się w 1967 roku, w której Simmons i Park⁴⁰ opisali kompleksowanie anionów halogenkowych przez protonowane makrobicykliczne aminy (Rysunek 2.1.). W pracy tej autorzy postulowali enkapsulowanie anionów wewnątrz luki naładowanego receptora.

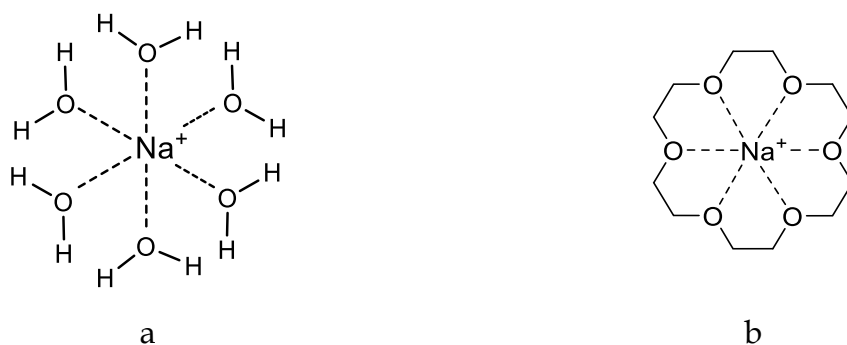


2.1

Rysunek 2.1.

2.3.3. Oddziaływania jon - dipol oraz dipol - dipol

Przykładem wiązania jon - dipol w układach supramolekularnych jest oddziaływanie anionów z donorami wiązań wodorowych (np. ugrupowaniami amidowymi, mocznikowymi itp.). Natomiast najbardziej podstawowym, czy też znanym, przykładem tego typu wiązania, jest oddziaływanie jonu Na⁺ z polarną cząsteczką wody, gdzie wolne pary elektronowe atomów tlenu są przyciągane przez dodatni ładunek jonu Na⁺. Analogią takiej interakcji w chemii supramolekularnej jest kompleksowanie kationów metali alkalicznych przez makrocycliczne etery koronowe, gdzie eterowe atomy tlenu odgrywają tę samą rolę, co atomy tlenu polarnych cząsteczek wody. Oddziaływanie jon - dipol można zaobserwować w roztworze, jak i w ciele stałym, a jego energia wynosi 50 – 200 kJ · mol⁻¹. Opisane przykłady zostały zaprezentowane na Rysunku 2.2.



Rysunek 2.2.

Natomiast, jeśli mówimy o interakcji dwóch dipoli, to mogą one oddziaływać między sobą ustawiając się na dwa sposoby: prostopadle lub równoległe, co poglądowo prezentuje Rysunek 2.3. (odpowiednio a i b). Oddziaływanie typu dipol – dipol charakteryzuje się energią $5 - 50 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. Związki organiczne mogą wykazywać tego typu oddziaływania w ciele stałym, aczkolwiek w roztworze siła interakcji oddziaływania dipol – dipol będzie od polarności rozpuszczalnika. Ich szczególnym przypadkiem są wiązania wodorowe, jednak z uwagi na ich ważność w procesach kompleksowania omówię je osobno.



Rysunek 2.3.

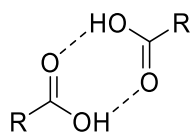
2.3.4. Wiązania wodorowe⁴¹⁻⁴³

W procesie wiązania anionów przez neutralne receptory, oddziaływania wodorowe są niewątpliwie kluczowe, zarówno dla efektywności, jak i selektywności kompleksowania anionowego gościa. Wiązania wodorowe traktuje się jak szczególny przypadek oddziaływań dipol – dipol, gdzie atom wodoru, połączony z elektroujemnym atomem, oddziałuje z sąsiednim dipolem.

Wiązania wodorowe przedstawia się standardowo w postaci zapisu $D - H \cdots A$, gdzie atom wodoru przyłączony jest do elektroujemnego atomu, takiego jak N lub O, czyli donora (D), oraz podobnego elektroujemnego atomu, posiadającego wolną parę elektronową czyli akceptora (A). Oczywiście, w chemii organicznej znaczące są również oddziaływania wodorowe, które obejmują atomy wodoru połączone z atomem węgla (czy też siarki lub fosforu). Istotnie jednak, oddziaływania wodorowe w takim przypadku będą znacząco słabsze, ze względu na różnice w elektroujemnościach atomów mogących być donorami (D), co przedstawia następujący szereg elektroujemności O: 3,44; N: 3,04; S: 2,58; C: 2,55; H: 2,20; P: 2,19.

Kompleksowanie anionów przez elektrycznie obojętne receptory odbywa się, przede wszystkim, dzięki wytworzeniu wiązań wodorowych. Obecność donorów wiązań wodorowych jest więc warunkiem koniecznym dla cząsteczki, aby mogła pełnić funkcję receptora anionów. W chemii supramolekularnej stosuje się, jako donory wiązań wodorowych, między innymi grupy amidowe,⁴⁴ ale również mocznikowe czy NH-pirolowe. Dodatkowo, grupy amidowe i mocznikowe można zmodyfikować zastępując tlen karbonylowy siarką. W ten sposób powstają bardziej kwaśne tioamidy i tiomoczniki.^{45,46} Ponadto, siarka jest słabszym (bardziej miękkim) akceptorem wiązania wodorowego niż tlen,⁴⁷ dlatego analogi siarkowe są zazwyczaj lepszymi receptorami niż ich tlenowe odpowiedniki.^{48,49}

Klasycznym przykładem roli wiązań wodorowych w chemii organicznej jest tworzenie się dimerów kwasów karboksylowych (Rysunek 2.4.). Powstawanie wiązań wodorowych można zaobserwować w widmie IR, ponieważ uformowanie się dimeru kwasów powoduje przesunięcie rozciągających drgań grupy OH w podczerwieni, z częstotliwości około 3400 cm^{-1} do około 2500 cm^{-1} , dodatkowo towarzyszy temu znaczne poszerzenie oraz wzmocnienie sygnału.



Rysunek 2.4.

Wiązania wodorowe stanowią fundamentalne oddziaływania w chemii supramolekularnej z kilku powodów. Przede wszystkim, są one stosunkowo silne i mają charakter kierunkowy (ich energia wynosi zazwyczaj $4 - 60 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$). Wiązania wodorowe są właściwie wszechobecne w układach biologicznych, a tym samym supramolekularnych. Ich tworzenie się, czy też zrywanie, wpływa między innymi na kształt białek. Wiązania te tworzą się również pomiędzy enzymami i ich substratami, co więcej, z asystą oddziaływań $\pi - \pi$ tworzą podwójną helisę DNA.³⁰

Tym co odróżnia wiązania wodorowe od innych międzycząsteczkowych oddziaływań jest fakt, że charakteryzują się one szerokim zakresem długości oraz wytrzymałości, a co więcej, zróżnicowaną geometrią. Ze względu na moc wiązania dzielimy je na silne, umiarkowane i słabe.

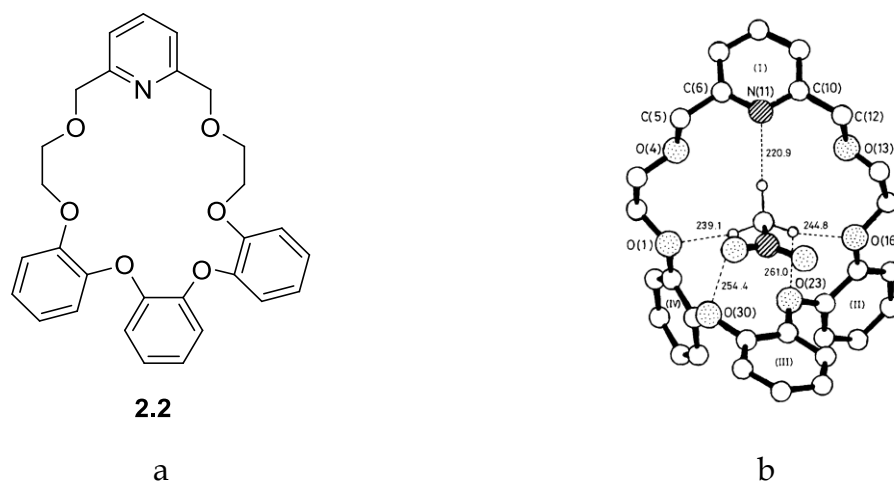
Silne wiązania wodorowe mogą być tak mocne jak wiązania kowalencyjne. W takim przypadku, atom wodoru jest położony w pobliżu środka ciężkości między akceptorem i donorem. Energia silnych wiązań wodorowych wynosi zazwyczaj $60 - 120 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, z kolei odległość pomiędzy heteroatomami, tj. między donorem a akceptorem wiązania wodorowego, wynosi $2,2 - 2,5 \text{ \AA}$. Z reguły kąt, jaki tworzą donor z akceptorem protonu mieści się w przedziale $175 - 180^\circ$. Silne wiązania wodorowe tworzą się między mocnym kwasem a akceptorem wiązania wodorowego. Oddziaływanie to ma charakter liniowy, z atomem wodoru ulokowanym pomiędzy dwoma elektroujemnymi atomami.

Wiązania wodorowe, określane jako umiarkowane, tworzą się pomiędzy nienaładowanymi donorem i akceptorem. Przykładami tego typu oddziaływań o średniej energii, mogą być autoasocjacja organicznych kwasów, jak i oddziaływania występujące między grupami amidowymi białek. Umiarkowane wiązania wodorowe, w przeciwieństwie do tych silnych, są nieznacznie zgięte, przez co kąty zawierają się w nieco szerszym przedziale: $130 - 180^\circ$. Energia tych wiązań mieści się w przedziale $15 - 60 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, a odległość pomiędzy heteroatomami wynosi $2,5 - 3,2 \text{ \AA}$.

Słabe wiązania wodorowe, co prawda charakteryzują się energią poniżej $15 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, lecz odgrywają ważną rolę w stabilizacji struktury cząsteczek, co więcej mogą one występować nawet pomiędzy heteroatomami oddalonymi o $4,0 \text{ \AA}$.

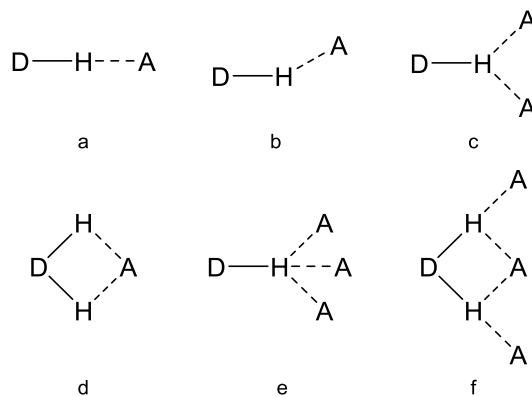
Synergiczny efekt wielu takich oddziaływań powoduje, że ich udział w danym procesie czy systemie może być znaczący. Słabe wiązania wodorowe są nieliniowe (kątem rozwarcia 90 – 150°). Donory i akceptory, między którymi występują interakcje o takiej mocy obejmują między innymi grupy C – H, układy pierścieni aromatycznych lub alkinów, a nawet metale przejściowe.

Część słabych oddziaływań wodorowych może zostać wzmocniona. Przykładowo, mimo bardzo niskiej energii wiązania wodorowego, jakie może tworzyć się z udziałem ugrupowania C – H, obecność w sąsiedztwie atomu węgla bardziej elektroujemnych atomów, może znacząco zwiększyć kwasowość protonu znajdującego się przy tym atomie węgla, co z kolei spowoduje powstanie dipola. Świetny przykład może stanowić tutaj układ C – H ... N oraz C – H ... O w kompleksie nitrometanu z eterem koronowym, co ilustruje Rysunek 2.5.⁵⁰



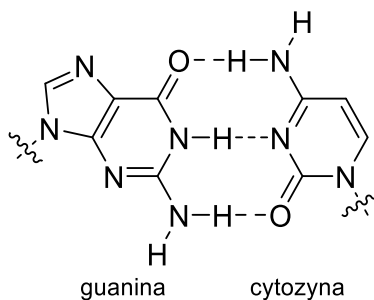
Rysunek 2.5.

Tak więc, kategoryzując rodzaje wiązań wodorowych, bierzemy pod uwagę nie tylko ich energię, ale również kąty, pod jakimi te oddziaływania są tworzone. Oba te parametry są ze sobą ściśle powiązane. Niemniej jednak, granice pomiędzy poszczególnymi kategoriami: silne, umiarkowane, słabe wiązania wodorowe, mogą być płynne, gdyż ich moc może być zwiększana bądź osłabiana choćby przez wspomniany wyżej efekt indukcyjny. Dodatkowo wiązania wodorowe mogą mieć szereg różnych kształtów, co zostało przedstawione na Rysunku 2.6., gdzie: a – liniowe, b – zgięte, c – rozwidlone donujące, d – rozwidlone akceptorowe, e – potrójne, f – rozwidlone z trzema centrami.



Rysunek 2.6.

Jak już zaznaczyłam wcześniej, oddziaływania wodorowe są bez wątpienia kluczowe w chemii supramolekularnej. Układy biologiczne są w znakomitej większości ustrukturyzowane przez wiązania wodorowe, co czyni je koniecznymi dla życia. Jednym z ważniejszych przykładów ukazujących znaczenie omawianych oddziaływań jest podwójna helisa DNA, gdzie tworzenie się wiązań wodorowych umożliwia zachowanie kształtu helisy oraz komplementarność zasad azotowych (dwa wiązania wodorowe między adeniną a tyminą oraz trzy między guaniną a cytozyną, Rysunek 2.7.). Kolejność par zasad azotowych stanowi informację genetyczną.



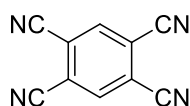
Rysunek 2.7.

2.3.5. Oddziaływania anion - układ elektronów π

Oddziaływania anionów z układem elektronów π są relatywnie nowym obiektem zainteresowań uczonych. Rozpatrując naturę anionów oraz układów bogatych w elektrony, można spodziewać się, że oddziaływanie anionu z chmurą π -elektronową powinno być odpychające i rzeczywiście powinowactwo pierścienia

aromatycznego do halogenków spada gwałtownie w kolejności $F^- \gg Cl^- > Br^- \sim I^-$. Jednak wszystkie te halogenki, poza F^- , wykazują stałą odległość anionu od pierścienia aromatycznego, około $3,7 \text{ \AA}$.⁵¹ Dzieje się tak, ponieważ występuje oddziaływanie anion - elektrony π , określane jako korzystna, niekowalencyjna interakcja między niedoborem elektronowym (π -kwasowym) układu aromatycznego i anionem. Badania wykazały, że interakcja ta na ogół jest zdominowana przez wkłady od polaryzacji elektrostatycznej oraz indukowanej przez anion. Składnik elektrostatyczny oddziaływania jest skorelowany ze stałym momentem kwadrupolowym pierścienia aromatycznego, charakteryzującego się niedoborem elektronów. Moment kwadrupolowy jest miarą rozkładu ładunku cząsteczki w stosunku do konkretnej osi molekularnej, np. heksafluorobenzen ma duży i dodatni moment kwadrupolowy.⁵²

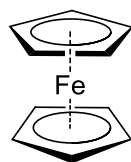
Kochi i współpracownicy⁵³ udowodnili, że aniony mogą tworzyć stabilne kompleksy ze związkami aromatycznymi, które charakteryzują się deficytem elektronów. Doskonały przykład może stanowić tutaj 1,2,4,5-tetracyjanobenzen, przedstawiony na Rysunku 2.8. Oczywiście, stałe tworzenia kompleksów ujemnie naładowanych cząsteczek z pierścieniami aromatycznymi są bardzo niskie i mieszczą się w przedziale $1-10 \text{ M}^{-1}$.



2.3

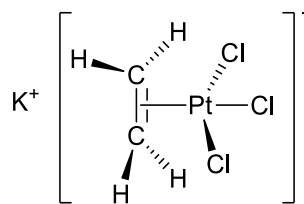
Rysunek 2.8.

Dla porównania, układ kation - pierścień aromatyczny będzie cechował się silniejszym oddziaływaniem.⁵⁴ Popularnymi przykładami ilustrującymi to zjawisko, mogą być kompleksy kationów metali przejściowych, między innymi Fe^{2+} , Pt^{2+} z olefinami i związkami aromatycznymi (ferrocen i sól Zeissa), przedstawione na Rysunku 2.9.



2.4

a



2.5

b

Rysunek 2.9.

2.3.6. Oddziaływania π - π - zjawisko π -stackingu⁵⁵

Zjawisko π -stackingu może występować pomiędzy aromatycznymi pierścieniami, przy czym najbardziej efektywne oddziaływanie następuje wtedy, gdy jeden z pierścieni aromatycznych jest bogaty w elektrony (posiada elektrodonujące grupy), a drugi posiada grupy wyciągające elektrony (zasada *push-pull*).

Wyróżniamy dwa rodzaje oddziaływań tego typu, tj. pierścienie aromatyczne oddziałujące ze sobą mogą być ułożone względem siebie równoległe lub prostopadłe. Zauważalnym zobrazowaniem oddziaływań pomiędzy równoległe ustawionymi układami π -elektronowymi może być odczucie śliskości w dotyku grafitu. Dodatkowo, tego typu oddziaływanie wpływa na właściwości użytkowe smarów. Z kolei oddziaływania prostopadłe, relatywnie silniejsze, można traktować jako słabe wiązania wodorowe, gdzie oddziałują ze sobą atomy wodoru pierścienia aromatycznego z niewielkim deficytem elektronowym i chmura π -elektronowa pierścienia aromatycznego bogatego w elektrony.

Warto dodać, że także te oddziaływania mają duże znaczenie biologiczne, ponieważ oddziaływania π - π pomiędzy pierścieniami aromatycznymi zasad azotowych asystują w stabilizowaniu podwójnej helisy DNA.

2.3.7. Siły van der Waalsa i inne słabe oddziaływania

Siły van der Waalsa należą do słabych oddziaływań, a nazwę zawdzięczają swojemu odkrywcy, holenderskiemu fizykochemikowi, Johannesowi Diderikowi van der Waalsowi. Wyróżnia się trzy rodzaje sił van der Waalsa: dipolowe, indukowane i dyspersyjne. Te pierwsze powodują zmianę orientacji dipoli cząsteczek naładowanych. Z kolei, siły van der Waalsa indukowane występują pomiędzy dipolem a cząsteczką obojętną, kiedy generuje się na niej indukowany moment elektryczny. Ostatnie, dyspersyjne, wpływają na chwilowe momenty dipolowe cząsteczek.

Udział wymienionych rodzajów oddziaływań van der Waalsa jest zmienny i zależy od kilku czynników: przede wszystkim od odległości cząsteczek, które ze sobą oddziałują, ale również od momentów dipolowych tych cząsteczek. Mimo tej zmienności całkowita energia tych oddziaływań nie przekracza kilku $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, (dla porównania energia wiązań kowalencyjnych jest wyższa o dwa rzędy wielkości). Mimo wszystko, oddziaływania van der Waalsa często mają ogromny wpływ na procesy zachodzące w układach biologicznych. W sytuacji, gdy nie występują żadne silniejsze oddziaływania międzycząsteczkowe, to istotnie oddziaływania van der Waalsa odpowiadają za fizykochemiczne procesy zachodzące w danym systemie.

Inne, nieco rzadziej spotykane oddziaływania, choć równie ważne z perspektywy tworzenia układów supramolekularnych oraz ich oddziaływań z mniejszymi cząsteczkami to, między innymi, oddziaływania halogenowe^{41,56} i chalcogenkowe,⁵⁷ czy mostki diwodorowe.⁵⁸

Dodatkowo, warto w tym miejscu wspomnieć o efekcie hydrofobowym. Nie jest to, co prawda zjawisko zasługujące na nazwanie oddziaływaniem, niemniej jednak efekt ten jest niezwykle ważny. Efekt hydrofobowy występuje powszechnie w środowisku wodnym, polega on na minimalizowaniu powierzchni kontaktu między cząsteczkami polarnymi i niepolarnymi. Efekt ten może wpływać na „zachowanie” cząsteczek niepolarnych lub tych z niepolarnymi fragmentami strukturalnymi, w środowisku zawierającym wodę. Może więc przyczynić się, między innymi, do zmiany trwałości powstającego kompleksu.

2.3.8. Konkluzje

Omówione powyżej oddziaływania należą do najważniejszych, które można zaobserwować w procesie kompleksowania anionu przez neutralny receptor. Warto zwrócić uwagę, że wkład poszczególnych oddziaływań w proces wiązania anionu będzie niezwykle silnie zależny od struktury zarówno gościa, jak i gospodarza. Co więcej, jakakolwiek najmniejsza zmiana strukturalna receptora może przyczynić się do wytworzenia zupełnie nowych oddziaływań między anionowym gościem a obojętnym receptorem, czy też do zmiany mocy istniejących już interakcji. Zarówno swoistość, jak i szeroka gama omówionych powyżej oddziaływań oraz właściwości poszczególnych anionów, które wpływają na proces ich wiązania przez receptory, powoduje, że przedsięwzięcie jakim jest projektowanie, synteza i badanie receptorów anionów o pożądanej efektywności i selektywności jest niezwykle wymagające.

2.4. Efektywność i selektywność kompleksowania anionów przez neutralne receptory

W poprzednich podrozdziałach omówiłam charakterystykę anionów w ujęciu ich roli jako gości w układach supramolekularnych typu gość-gospodarz, a następnie oddziaływania jakie mogą wystąpić w tego typu relacjach oraz ich charakterystykę. Obecnie omówię zaś czynniki, które determinują efektywność i selektywność wiązania anionów przez elektrycznie obojętne cząsteczki gospodarzy. Jest to bardzo złożone zagadnienie, ponieważ konieczne jest uwzględnienie efektów, które wynikają z budowy receptora, charakterystyki danego anionu oraz czynników środowiskowych, takich jak rozpuszczalniki używane w badaniach oraz szereg innych determinantów otoczenia.

Miarą efektywności kompleksowania anionu przez receptor jest standardowa entalpia swobodna (ΔG°) procesu wiązania, w skali wykładniczej jest to, powszechnie stosowana, stała kompleksowania (stała trwałości kompleksu) K_a .

Z kolei, selektywność wyraża się jako stosunek stałych trwałości kompleksu danego receptora z poszczególnymi konkurencyjnymi anionami.

Stała kompleksowania jest odzwierciedleniem wszystkich oddziaływań między anionem a receptorem, które zależą przede wszystkim od stosowanego rozpuszczalnika. W związku z tym jakiegokolwiek zmiany środowiska wpłyną również na wartość stałej kompleksowania. Zarówno oddziaływania receptora z anionem, jak i z rozpuszczalnikiem zależą od struktury receptora. Jednakże, obecnie nie jest możliwe, aby przewidzieć wpływ struktury receptora na zmiany $\Delta G^{\circ}_{\text{solwatacji}}$ w procesie kompleksowania. Mimo to, istnieją pewne zależności, którymi można się posłużyć. Otóż zazwyczaj obserwuje się **zmniejszenie trwałości powstającego kompleksu anionu z receptorem wraz ze wzrostem polarności rozpuszczalnika**. Spadek wartości stałej kompleksowania takiego układu obserwuje w następującym szeregu rozpuszczalników: $\text{CCl}_4 > \text{CH}_2\text{Cl}_2 > \text{CHCl}_3 > \text{CH}_3\text{CN} > (\text{CH}_3)_2\text{SO} > \text{CH}_3\text{OH} > \text{H}_2\text{O}$.^{59,60}

Stałe kompleksowania mogą zmieniać się o wiele rzędów wielkości, gdy zamienimy rozpuszczalnik na inny, o radykalnie różnej polarności. Stąd porównywanie stałych wiązania anionów przez receptory musi być przeprowadzane dla wyników uzyskanych w tych samych rozpuszczalnikach czy też mieszaninach rozpuszczalników. Oczywiście, najbardziej konkurencyjne (wpływające na osłabienie interakcji gość-gospodarz) są w tym przypadku rozpuszczalniki protonowe.

Jednym z najważniejszych czynników wpływających na efektywność receptora jest **obecność grup funkcyjnych, które mogą być donorami wiązań wodorowych**. Z pewnym przybliżeniem można założyć, że **im wyższa będzie kwasowość ligandu (w skali Brönsteda) tym lepszym będzie on donorem wiązań wodorowych**. Oczywiście nie można pokusić się o stwierdzenie, że dany receptor o wyższej kwasowości będzie mocniej wiązał anion niż inny receptor o niższej kwasowości, ponieważ inne aspekty, takie jak **liczba i rozmieszczenie donorów wiązań wodorowych**, są równie istotne.

Asocjacja anionu z towarzyszącym mu przeciwjonem (utworzona para jonowa)⁶¹ stanowi konkurencję dla wiązania anionu przez receptor. Jest to jednak czynnik, który w znacznym stopniu można ograniczyć, używając w roli przeciwjonu,

kationu o dużym rozmiarze i małej gęstości ładunku. Obecnie w tym celu standardowo używa się kationu tetrabutylamoniowego. To zapewnia relatywnie słabe oddziaływanie kationu z anionem.

Kolejnym czynnikiem wpływającym na efektywność procesu kompleksowania jest fakt, że **receptor może oddziaływać sam ze sobą, tworząc autoasocjaty lub agregaty**. Proces ten również nie jest korzystny. Na moc wiązania będzie wpływać także **stechiometria powstającego kompleksu gość : gospodarz**. Ta z kolei wynika, przede wszystkim, ze struktury receptora oraz anionowego gościa.

Dodam jeszcze, że poza wymienionymi aspektami, na efektywność kompleksowania wpływają też same aniony. **Wartości wyznaczonych stałych trwałości kompleksu będą tym wyższe, im lepszym akceptorem wiązań wodorowych będzie kompleksowany anion**, co skorelowane jest z pK_a sprzężonego z anionem kwasu, jeśli nie nastąpi deprotonowanie receptora (Tabela 2.1).

Tabela 2.1. pK_a wybranych kwasów HA w wodzie i DMSO.⁶²

Anion (A^-)	pK_a kwasu HA w wodzie	pK_a kwasu HA w DMSO
ClO_4^-	-10	-
I^-	-10	-
Br^-	-9	0,9
HSO_4^-	-9	-
Cl^-	-6,1	1,8
NO_3^-	-1,4	-
$H_2PO_4^-$	2,16	-
F^-	3,17	15±2
$PhCO_2^-$	4,25	11,1
AcO^-	4,75	12,3
CN^-	9,2	12,9
CH_3O^-	15,2	29,0

Trzeba jednak podkreślić, że zależność przedstawiona powyżej może zostać zaburzona przez czynniki strukturalne ligandu, które mogą silnie wpływać na selektywność kompleksowania anionowych gości.

Wpływ na selektywność wiązania anionów ma między innymi symetria receptora, na przykład receptory C_3 -symetryczne są dedykowane anionom o komplementarnym do nich kształcie, np. NO_3^- . Dlatego też, mimo iż na podstawie struktury receptora trudno określić jego efektywność, to sama jego struktura (uwzględniając takie wartości jak długości wiązań czy wartości kątów) daje nam pewne przesłanki co do jego selektywności. Mimo wszystko, na selektywność wpływać będzie nie tylko sam kształt cząsteczki, ale również rozmieszczenie i rodzaj donorów wiązań wodorowych. Wspomniałam powyżej, iż zmiana rozpuszczalnika istotnie wpływa na wartości stałych kompleksowania. Czasami jednak zmiany te nie są proporcjonalne dla wszystkich anionów. Zatem, w takiej sytuacji selektywność danego receptora zmienia się w zależności od tego, w jakim rozpuszczalniku zachodzi proces kompleksowania.⁶³

Na zakończenie dodam jeszcze, że każdy z wymienionych i opisanych przeze mnie czynników wpływających na efektywność i selektywność neutralnych receptorów anionów stanowi istotny wkład w proces kompleksowania. Niewielkie wariacje któregośkolwiek czynnika mogą silnie, a przede wszystkim nieprzewidywalnie, wpłynąć na efektywność i selektywność wiązania anionów. Stąd też właśnie podejście iteracyjne, wspomagane danymi literaturowymi, stanowi jak dotąd, jedyną możliwą drogę do otrzymania efektywnych i selektywnych receptorów anionów.

2.5. Przegląd niemakrocyclicznych neutralnych receptorów anionów

2.5.1. Wprowadzenie

Niezwykłe dynamiczny rozwój chemii supramolekularnej anionów, wynikający przede wszystkim z wielu zastosowań procesów ich kompleksowania, przyczynił się do ogłoszenia licznych publikacji dotyczących tej właśnie

tematyki.^{31,59,64-81} Co więcej, praktyczne wykorzystanie struktur supramolekularnych w zastosowaniach technologicznych, jak również w życiu codziennym jest stale rosnącym obszarem zainteresowania chemików.⁸² Dzieje się tak głównie dlatego, że słabe interakcje (na przykład wiązania wodorowe, dominujące w chemii supramolekularnej) są szeroko rozpowszechnione w strukturach biologicznych, dodatkowo takie oddziaływania mają oczywistą przewagę pod względem możliwości dostosowania ich siły, kierunku, a nawet kontrolowanego przełączania.⁸³

Od początku chemii supramolekularnej było intuicyjne, że rozpoznawanie naładowanych cząsteczek (kationów i anionów) byłoby jednym z najciekawszych i najbardziej wymagających zadań dla syntetycznych receptorów.⁸⁴ Jak opisałam w poprzednich rozdziałach, aniony wykazują ogromną różnorodność kształtów i rozkładów gęstości elektronowej i dlatego należy opracować różne podejścia do anionów halogenkowych, do karboksylanów, azotanów, wodorosiarczanów lub do diwodorofosforanów⁸⁵. Każdy anion musi być traktowany niezależnie. To sprawiło, że rozpoznawanie anionów jest, jak dotąd, stosunkowo mało eksplorowaną dziedziną chemii supramolekularnej.

W przypadku kationów, stosowanie receptorów makrocyklicznych wydawało się szczególnie pociągające, biorąc pod uwagę ich komplementarność z geometrią gości; w związku z tym ich cykliczna preorganizacja, a także dyskryminacja rozmiarów (prawie) gwarantowały wysokie powinowactwo i selektywność. Aniony natomiast wymagają innego podejścia. Zwróciło to uwagę badaczy w kierunku zastosowania acyklicznych receptorów, które posiadają poza miejscem wiązania anionów, odpowiednie podstawniki dyskryminujące, aby zapewnić zarówno wysokie wartości stałych powinowactwa, jak i selektywność w stosunku do konkretnych konkurujących gości.

Na tym etapie pojawił się problem dotyczący właściwej topologii i strukturalnej preorganizacji receptorów, ponieważ żadne z rozwiązań zastosowanych do kationów nie było w tym przypadku użyteczne. Zamiast zapewnienia sztywności receptora poprzez wprowadzenie do jego struktury makropierścienia oczekiwaną sztywność cząsteczki receptora trzeba było osiągnąć w inny sposób. Najbardziej interesujący pomysł polegał na konstrukcji specjalnych

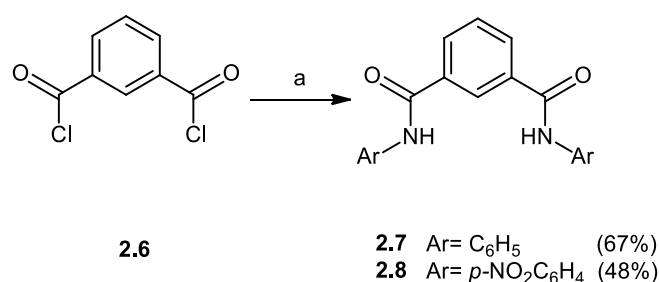
ugrupowań (platform), które zapewniałyby odpowiednią geometrię receptora i zmaksymalizowałyby jego sztywność (co wiąże się ze zwiększeniem jego selektywności). Pierwszymi blokami budulcowymi używanymi jako platformy były pochodne benzenowe - w tym przypadku 1,3-dipodstawione izomery wydawały się najbardziej oczywistymi obiektami współdziałającymi z anionami, takimi jak karboksylany i siarczany. Siły wiążące, które można wykorzystać do tego celu, to głównie wiązania wodorowe; wykazano, że jest to prawidłowe podejście ze względu na m.in. ich ukierunkowaną orientację, i odpowiednią siłę, aby konkurować z nawet najbardziej polarnymi rozpuszczalnikami. Z tego powodu, w niniejszym przeglądzie omówię niemal wyłącznie amidowe i mocznikowe pochodne. Należy zauważyć, że większość zaprojektowanych, zsyntetyzowanych i z powodzeniem stosowanych receptorów anionów ma symetrię C_2 . Ta właściwość zdaje się nie tylko opierać na postulacie Jacobsena, ale także wynika z konieczności pomnożenia stron wiążących, a także podstawników mogących stanowić zawadę steryczną.

Po dokładnym zbadaniu dużej liczby różnorodnych 1,3-dipodstawionych benzenów, przystąpiono do sprawdzenia 1,2-dipodstawionych, po czym przeniesiono kierunek badań w stronę innych platform. Zastosowanie rdzeni heteroaromatycznych otworzyło możliwość wspomagania wiązania anionów przez obecność wolnej pary elektronowej (pirydyna) lub dodatkowego donora wiązania wodorowego (pirol). W tym krótkim przeglądzie prześlę rozwój platform odpowiednich do budowy skutecznych receptorów anionów: od prostych aromatycznych pochodnych do struktur heteropoliaromatycznych, od receptorów posiadających dwa donory wiązań wodorowych do bardziej złożonych „kieszeni” wiążących. Aby przeanalizować rolę samych platform przedstawię wyniki dla pochodnych zawierających podobne podstawniki na końcu ramion amidowych/mocznikowych. W konsekwencji postaram się wytłumaczyć znaczenie sztywności platformy wraz z możliwością adoptowania właściwej geometrii przez receptory oparte na danej platformie. Jako że receptory będące przedmiotem mojej pracy badawczej są **elektrycznie obojętne**, mają **budowę niemakrocycliczną** o **symetrii C_2** oraz zawierają **amidowe i mocznikowe donory wiązań wodorowych**,

pozwole mi to na logiczne wprowadzenie Czytelnika do *Badań Własnych* oraz porównanie rezultatów moich badań z literaturowymi.

2.5.2. Pochodne benzenu 1,3- oraz 1,2-dipodstawione

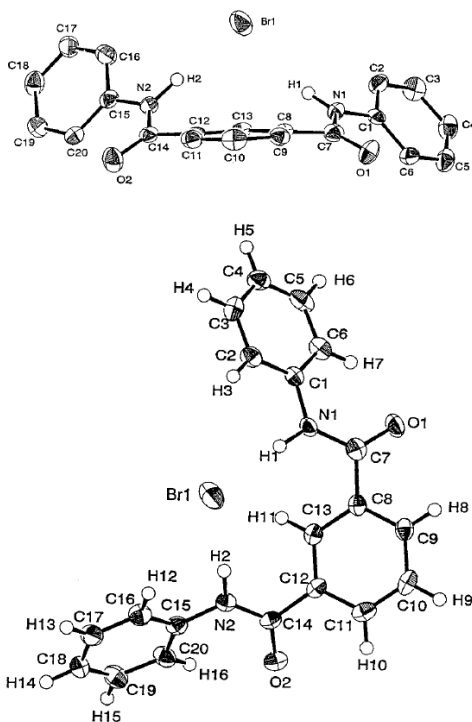
Pierwsze badania nad rozpoznawaniem anionów z wykorzystaniem liniowych neutralnych receptorów o sztywnych platformach obejmowały użycie izoftalamidów **2.7** i **2.8**.^{86,87} Te najprostsze receptory otrzymano w prostej reakcji między dichlorkiem kwasowym i odpowiednią aminą aromatyczną (Schemat 2.1).



(a) ArNH₂, DMF, temp. pokojowa.

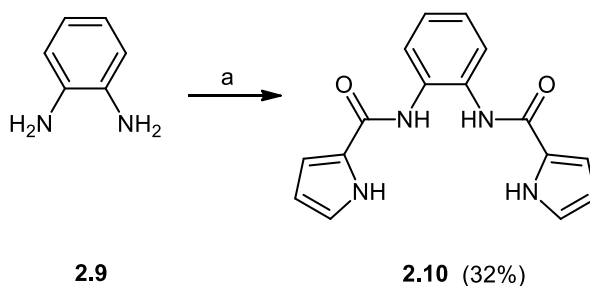
Schemat 2.1.

Receptory te charakteryzowały się szczególnie silnym powinowactwem do chlorków (K_a 61 000 M⁻¹ w stosunkowo niewymagającym środowisku, jakie stanowi CH₂Cl₂). Rentgenowska Analiza Strukturalna (RAS) kompleksu receptora **2.7** z anionem bromkowym wykazała, że aniony sferyczne są usytuowane w pobliżu amidowych atomów wodoru (Rysunek 2.10). Oczywiście, w znacznie bardziej wymagającym rozpuszczalniku, jakim jest DMSO, stała wiązania chlorków spada poniżej 50 M⁻¹. Jednak sztywność i płaskość tej platformy pozwoliła na zastosowanie jej w tworzeniu wydajnego kanału chlorkowego, w którym ułożenie cząsteczek receptora „w stos” zapewniało dużą selektywność strumienia anionów.



Rysunek 2.10.

Naturalną drogą dalszych badań platform aromatycznych było wykorzystanie fenyleno-1,2-diaminy. W pochodnych tego typu luka wiążąca jest niezwykle mała, a donory wiązań wodorowych znajdują się bardzo blisko siebie. Zazwyczaj receptory o takiej strukturze potrzebowały pary dodatkowych donorów wiązań wodorowych, aby w ogóle wiązać aniony. Dobrym przykładem jest receptor **2.10**, zawierający dwa pirolowe podstawniki, czego wynikiem jest dostępność czterech donorów wiązań wodorowych.⁸⁸ Związek ten otrzymano przez sprzężenie wspomagane DCC między fenyleno-1,2-diaminą i kwasem pirolo-2-karboksylovym z umiarkowaną wydajnością (32%, Schemat 2.2). Dodatkową cechą tego receptora jest tworzenie samoorganizujących się struktur supramolekularnych.



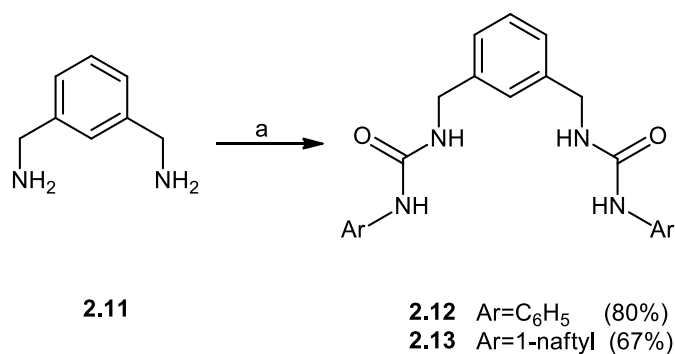
(a) Kwas pirolo-2-karboksylovym, DCC, DMAP. CH₂Cl₂, temp. pokojowa.

Schemat 2.2.

W przeciwieństwie do receptorów **2.7** i **2.8**, dopasowanie geometrii miejsc wiążących pochodnych fenyleno-1,2-diaminy do sferycznych anionów jest bardzo niewielkie, co powoduje brak wiązania chlorku, bromku czy jodku. Niemniej jednak, zwiększenie liczby donorów wiązań wodorowych pozwala na wytworzenie silniejszych oddziaływań z anionem diwodorofosforanowym ($K_a=100 \text{ M}^{-1}$ w DMSO). Z kolei, anion fluorkowy w tych warunkach wiązany jest ze stałą równą 320 M^{-1} .

Badania nad receptorami będącymi 1,2 i 1,3-dipodstawionymi pochodnymi benzenu rozszerzono na związki posiadające ugrupowania mocznikowe. Główną motywacją do wprowadzenia grupy mocznikowej (lub tiomocznikowej) do struktury receptora było zwiększenie liczby kwaśnych protonów, które mogą wytworzyć wiązania wodorowe z anionową cząsteczką gościa, a ich działanie często bywa koherentne. W przypadku tiomocznika efekt ten jest silniejszy. W badaniach nad opisywanymi receptorami postępowano zgodnie z dwoma strategiami. W przypadku *orto*-podstawionych związków benzenowych, grupy aminowe są bezpośrednio przyłączone do pierścienia aromatycznego, podczas gdy w przypadku *meta*-pochodnych występują prawie wyłącznie fragmenty di(aminometylo)benzenowe. Doprowadziło to do eksploracji dwóch grup receptorów o zasadniczo różnych właściwościach wiążących.

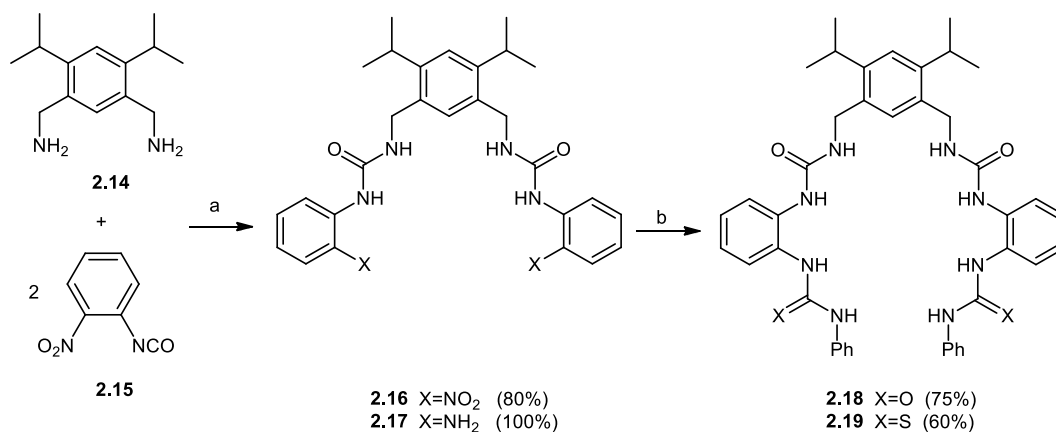
Caltagirone⁸⁹ zaproponował serię receptorów otrzymanych na drodze bezpośredniej reakcji między diamina **2.11** i odpowiednim izocyjanianem, co doprowadziło do aromatycznych, różnie podstawionych pochodnych dimocznikowych (Schemat 2.3).



(a) ArNCO, CH₂Cl₂, temp. pokojowa.

Schemat 2.3.

Wykazano, że związki te są szczególnie efektywne w wiązaniu karboksylanów i fosforanów, tworząc kompleksy o wysokich stałych trwałości (dla pirofosforanu ($K_a > 10\ 000\ M^{-1}$ w DMSO)). Receptor **2.13** był szczególnie przydatny w rozpoznawaniu AMP obok HPO_4^{2-} . Również alifatyczne tiomocznikowe analogi zostały z powodzeniem zastosowane w siarczanowych elektrodach jonoselektywnych, potwierdzając przydatność użycia opisywanych receptorów opartych na platformie benzenowej w rozpoznawaniu anionów o kształcie tetraedrycznym. Wprowadzenie dwóch grup izopropylowych do aromatycznego rdzenia platformy spowodowało większe powinowactwo do fosforanów (900 *vs* 484 M^{-1}). Grupa Reinhoudta⁹⁰ wykazała, że dwie kolejne grupy mocznikowe zapewniają jeszcze silniejsze wiązanie HPO_4^{2-} , ale kosztem autoasocjacji i tworzenia się kompleksu gospodarz:gość o stechiometrii 1:2 ($K_a\ 5 \cdot 10^7\ M^{-2}$). Co ciekawe, anion chlorkowy wiązany jest przez pochodną tiomocznikową **2.19** ze stałą $10^3\ M^{-1}$ tworząc w ten sposób kompleks o stechiometrii 1:1 (Schemat 2.4).

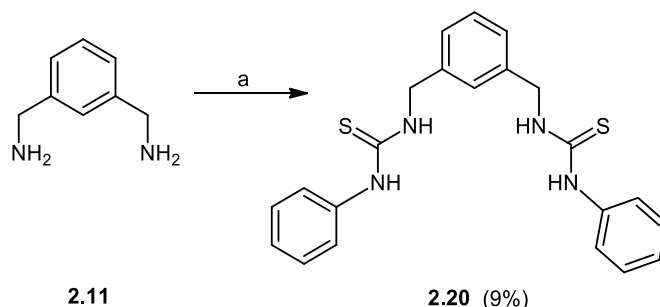


(a) i. CH₂Cl₂, ii. H₂NNH₂/Ni Raney'a, THF/MeOH; (b) PhNCS, DMF, THF.

Schemat 2.4.

Grupy tiomocznikowe wydają się więc być bardziej odpowiednie do budowy stosunkowo niepolarnych receptorów, działających w wysoce konkurencyjnych rozpuszczalnikach polarnych (Schemat 2.5). W takich warunkach tiomoczniki są lepiej rozpuszczalne, wykazują znacznie niższy poziom autoasocjacji i zapewniają silniejsze wiązanie HPO_4^{2-} , w porównaniu z analogicznymi mocznikami. Jednakże Umezawa i współpracownicy⁹¹ zauważyli, że co prawda zastosowanie

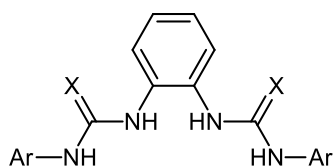
tiomocznikowych receptorów powoduje 10-krotny wzrost stałej wiązania HPO_4^{2-} , ale zmiana ta obniża selektywność w stosunku do anionu octanowego. Co więcej, również w tym przypadku halogenki nie są wiązane efektywnie.



(a) PhNCS, suchy EtOH, 0°C → temp. pokojowa.

Schemat 2.5.

Ugrupowania mocznikowe zastosowano również w 1,2-dipodstawionych pochodnych benzenowych, które otrzymuje się z użyciem fenyleno-1,2-diaminy. Otrzymane w ten sposób receptory z mocznikowymi lub tiomocznikowymi ramionami, usytuowanymi *orto* względem siebie, posiadają niezwykle wąską kieszeń wiążącą. Związki **2.21** i **2.22** zostały zastosowane jako receptory anionów przez Gale'a i współpracowników.⁹² Wykazali oni szczególnie wysokie powinowactwo badanych receptorów do octanu i benzoesu (Rysunek 2.11).



2.21 X=O Ar= C₆H₅

2.22 X=S Ar= C₆H₅

Rysunek 2.11.

Zmiana rozmiaru luki wiążącej spowodowała odwrócenie selektywności. 1,2-Dimocznikowa pochodna **2.21** może pomieścić w swojej luce anion karboksylanowy, co więcej, w procesie kompleksowania tworzą się cztery wiązania wodorowe o długości 2,74 - 2,94 Å. Strukturę takiego kompleksu potwierdzono metodą RAS.

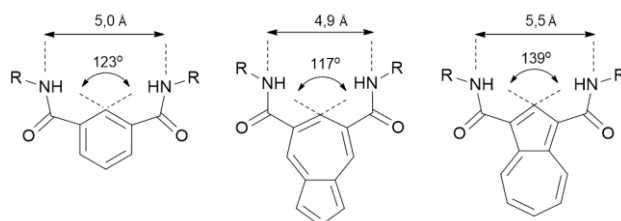
Z kolei, w przypadku omawianej wcześniej 1,2-dipodstawionej amidowej pochodnej dipirolowej **2.10**, posiadającej również cztery, nieco inaczej usytuowane, donory wiązań wodorowych, w procesie kompleksowania tworzą się tylko trzy wiązania wodorowe, co powoduje zaburzenie symetrii w powstającym w ten sposób kompleksie. Wpływa to na znaczny spadek stałych powinowactwa w stosunku do wszystkich anionów w porównaniu z **2.21**. Gale⁹³ stwierdził, że konformacja *syn-syn* jest utrzymywana przez słabą, ale ważną interakcję między tlenem karbonylowym i *orto*-położonym ugrupowaniem C-H. Zmniejszona gęstość elektronowa pierścienia aromatycznego mogła doprowadzić do zwiększonej kwasowości mocznika, powodując wzrost stałych trwałości zarówno z karboksylanami, jak i z wodorofosforanami.

Grupa Leito⁹⁴ zbadała różnorodne receptory karboksylanów, w tym dużą grupę związków z motywem 1,2-fenylenowym. Na szczególną uwagę zasługują wyniki zebrane dla dimocznikowych pochodnych, zawierających dodatkowe donory wiązania wodorowego w aromatycznych podstawnikach sąsiadujących z grupami mocznikowymi. Te dodatkowe donory zlokalizowane są w pozycji *orto* do grup mocznikowych. Takie dodatkowe zaopatrzenie receptora w donory wiązań wodorowych nie wpłynęło istotnie na stałe kompleksowania, co pokazuje, że to nie liczba donorów wiązań wodorowych jest kluczowym czynnikiem do uzyskania wysokiego powinowactwa gospodarza do gościa, ale ważna jest też ich przestrzenna organizacja.

2.5.3. Pochodne azulenu 1,3- oraz 5,7-dipodstawione

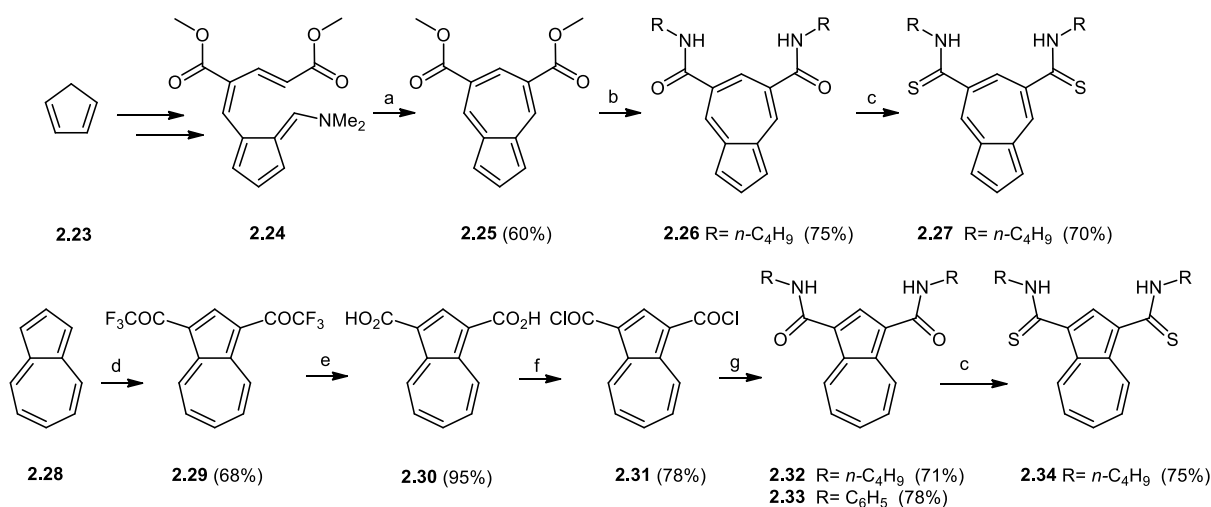
Miejsce wiązania o podobnej geometrii do pochodnych 1,3-benzenu występuje w pochodnych 1,3- i 5,7-azulenu, zawierających grupy amidowe jako donory wiązania wodorowego (Rysunek 2.12). Azulen jest połączeniem anionu cyklopentadienyłowego i kationu tropyliowego i ma stosunkowo duży moment dipolowy wynoszący 0,8 D.⁹⁵ W konsekwencji, pomiędzy anionowym gościem i protonem w pozycji C-6 mogą tworzyć się wiązania wodorowe. Dodatkowo, azulen

jest chromoforem, więc wyposażając go w grupy amidowe, można otrzymać nie tylko receptor anionów, ale także ich sensor.



Rysunek 2.12.

Nie dziwi więc fakt, że moi koledzy zdecydowali się zbadać ten blok budulcowy i z powodzeniem wykorzystali go jako platformę dla prostych receptorów amidowych i tioamidowych (Schemat 2.6).^{34,96} Łatwa dostępność związków pośrednich pozwala na uzyskanie zaprojektowanych receptorów z wysokimi wydajnościami.



(a) chinolina, 100°C; (b) BuNH₂, 60°C; (c) odczynnik Lawessona, THF, temp. wrzenia; (d) (CF₃CO)₂O, 0°C→temp. pokojowa; (e) i. KOH, EtOH, H₂O, 60°C; ii. HCl; (f) SOCl₂, CH₂Cl₂, temp. wrzenia; (g) RNH₂, CH₂Cl₂, temp. pokojowa.

Schemat 2.6.

Niestety, z powodu słabych właściwości nukleofilowych aniliny, nie było możliwe otrzymanie fenyloвого analogu receptora **2.26**, pomimo podjęcia kilku prób. Ponadto, warto zwrócić uwagę, że jedynie 1,3-dipochodne kwasu

dikarboksylowego można wytwarzać przez bezpośrednie acylowanie azulenu (2.28).⁹⁷

Oznaczenie powinowactwa wiązania anionów przez azulenowe receptory przeprowadzono za pomocą techniki miareczkowania pod kontrolą ¹H NMR. Jako pierwsze zbadano 5,7-dipochodne: receptory 2.26 i 2.27.⁹⁶ W kolejnym artykule³⁴ badania rozszerzono na 1,3-dipochodne azulenu. Wszystkie te wyniki zabrałam i przedstawiłam w Tabeli 2.1. Zarówno 1,3- i 5,7-dipochodne azulenu wykazują najwyższe powinowactwo do H₂PO₄⁻. Ponadto, pomimo faktu, że oddziaływania między badanymi receptorami i anionem bromkowym w konkurencyjnym środowisku, jakim jest DMSO, są zbyt słabe, aby można było je zmierzyć, to wyniki uzyskane w acetonie pokazują, że ten masywny anion jest stosunkowo dobrze dopasowany do luk wiążących badanych receptorów, a w szczególności do 2.27 i 2.33.

Tabela 2.2. Stałe kompleksowania K_a [M⁻¹] dla kompleksów o stechiometrii 1:1 receptorów 2.26, 2.27 oraz 2.32-2.34 z wybranymi anionami w 298 K.^[a]

Nr	Rozpuszczalnik	Anion	2.26	2.27	2.32	2.33	2.34
1	DMSO- <i>d</i> ₆ + 0,5% H ₂ O	Cl ⁻	6.1	13	1.2	9.3	2.0
3		PhCO ₂ ⁻	13	46	27	105	17
4		H ₂ PO ₄ ⁻	27	104	73	496	82
5	aceton- <i>d</i> ₆	Cl ⁻	500	46 500 ^[b]	240	1080	1620
6		Br ⁻	230	1 480	185	900	520

^[a] Aniony użyto w postaci soli TBA, szacowany błąd <10%; ^[b] stała kompleksowania powyżej limitu stosowalności w technice miareczkowań pod kontrolą ¹H NMR; ^[c] nie wyznaczono stałych z powodu zbyt słabych interakcji.

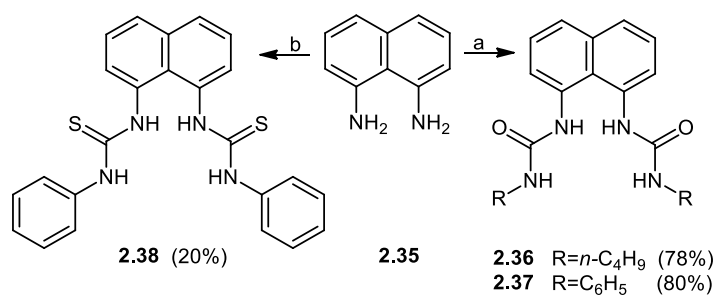
Niemniej jednak, ze względu na obecność tylko dwóch silnych donorów wiązań wodorowych i jednego relatywnie kwaśnego protonu C-H, uzyskane stałe kompleksowania nie są bardzo wysokie. Ale to co wyróżnia pochodne azulenu spośród innych acyklicznych receptorów posiadających platformy aromatyczne, to zdolność do zmiany barwy ich roztworów po dodaniu anionów. Na Rysunku 2.13 przedstawiłam roztwory receptorów 2.26 i 2.27 w CH₂Cl₂, przed i po dodaniu anionów (w postaci soli TBA).



Rysunek 2.13.

2.5.4. 1,8-Dipodstawione pochodne naftalenu

Naftalen, izoelektronowy izomer azulenu, po podstawianiu w pozycjach 1 i 8, oferuje zupełnie inną geometrię miejsca wiążącego niż azulen. 1,8-Dipodstawione naftalenowe uważane są za osobną grupę receptorów anionów, ze względu na ich różną geometrię obszaru wiążącego i inne (bardziej równoległe) rozmieszczenie ramion mocznikowych. Zaletą receptorów opartych na strukturze naftalenu jest fakt, że pochodna 1,8-diaminowa jest dostępna handlowo i względnie tania, co sprawia, że acykliczne receptory oparte na tej platformie można uzyskać w jednym etapie, stosując odpowiedni izocyjanian lub izotiocyanian. Obecność grup mocznikowych lub tiomocznikowych zapewnia dostępność czterech protonów, które mogą uczestniczyć w procesie wiązania anionów. W przypadku platformy azulenowej badano jedynie pochodne amidowe. Mocznikowe i tiomocznikowe receptory naftalenowe, takie jak receptor **2.37** były badane przez wiele grup.⁹⁸⁻¹⁰³ Ponadto, rozbudowana praca nad pochodnymi naftalenu (w tym związkami **2.36** i **2.37**) została opublikowana przez grupę Nama,¹⁰⁴ gdzie zbadano powinowactwo otrzymanych receptorów do anionów benzoesanowych. Wysokie stałe kompleksowania ($>10^4$ M⁻¹ w DMSO) uzyskano dla receptorów posiadających podstawniki elektronoakceptorowe w pierścieniach fenyłowych. Te liczne prace wskazują na duże zainteresowanie naftalenum jako użytecznym elementem budulcowym w chemii supramolekularnej anionów. Opisywane mocznikowe receptory otrzymywano stosując 1,8-diaminonaftalen i odpowiedni izocyjanian (Schemat 2.7).



(a) RNCO, THF/DMF (2:1), temp. wrzenia; (b) THF, Et₃N, PhNCS, temp. pokojowa.

Schemat 2.7.

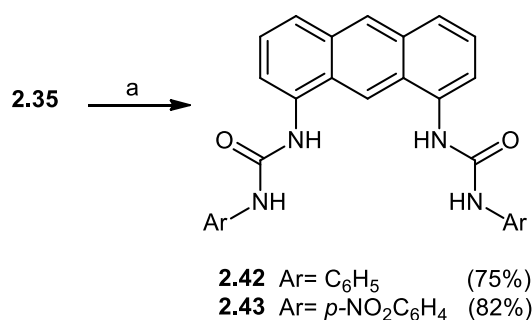
W zacytowanych pracach, właściwości kompleksotwórcze określono za pomocą różnych technik. W przypadku receptorów **2.36** i **2.37** zastosowano miareczkowanie pod kontrolą ¹H NMR. W celu porównania skuteczności tych receptorów zmierzono stałe trwałości ich kompleksów z anionem benzoesanowym w DMSO i uzyskano wartości: 2870 M⁻¹ i 4070 M⁻¹, odpowiednia dla **2.36** i **2.37**. Z kolei, grupa Tarra⁹⁹ zbadała zdolność wiązania halogenków przez receptor **2.37**. Stałe trwałości powstających kompleksów dla F⁻, Cl⁻, Br⁻ i I⁻ obliczono na podstawie zmian fluorescencji. Pomiar przeprowadzono w mieszaninie DMSO/MeCN (4:6, *v/v*) i otrzymano wartości K_a [M⁻¹]: 73650, 690, 345 i 76, odpowiednio dla wymienionych powyżej anionów. Pochodna tiomocznikowa **2.38** również wykazała selektywność względem anionu fluorkowego.¹⁰¹ Mimo, że nie mierzono stałych kompleksowania, autorzy wykazali, że po dodaniu anionu fluorkowego do roztworu receptora następuje wzmocnienie fluorescencji. Tego rodzaju reakcji nie obserwowano w przypadku dodatku jonów chlorkowych, bromkowych lub jodkowych. Wyniki uzyskane dla receptorów posiadających platformę naftalenową z anionami halogenkowymi oraz korelacja między stałymi kompleksowania a promieniami tych sferycznych anionowych gości sugerują, że kieszeń wiążąca takich receptorów powinna być większa, aby zapewnić efektywniejsze wiązanie anionów.

2.5.5. 1,8-Dipodstawione pochodne antracenu

Antracen, podstawiony w pozycjach 1 i 8, może, w porównaniu z naftalenem, zapewnić szerszą lukę wiążącą. Warto w tym miejscu podkreślić, że cukrowe receptory będące mocznikowymi pochodnymi 1,8-diaminoantracenu zostały z powodzeniem wykorzystane w chiralnym rozpoznaniu anionów.¹⁰⁵ W badaniach tych wykazano również, że opisane przeze mnie powyżej receptory będące pochodnymi benzenu (podstawionego w pozycjach 1 i 2) lub naftalenu (pozycje 1 i 8) nie zapewniają wystarczająco szerokiej luki wiążącej. Niestety, 1,8-diaminoantracen nie jest dostępny handlowo, jednak można go łatwo otrzymać w dwóch krokach syntetycznych. Pierwsza synteza tego bloku budulcowego została opublikowana przez Sesslera¹⁰⁶ w 1992 roku, Ale znacznie skuteczniejsze warunki zostały ostatnio zaproponowane przez Gozina i współpracowników.¹⁰⁷ W 2010 roku Sessler¹⁰⁸ opisał grupę prostych receptorów liniowych, posiadających grupy amidowe jako donory wiązań wodorowych. W pracy dokonano porównania receptorów opartych na strukturze antracenu, posiadających podstawniki fenyłowe i 2-pirolowe. Badania nad fenyłową pochodną **2.41** były prowadzone również przez grupę Kanga.¹⁰⁹ Synteza receptorów jest prosta i obejmuje reakcje 1,8-diaminoantracenu z odpowiednim kwasem karboksylowym lub chlorkiem kwasowym. Z kolei receptor antracenowy z podstawnikami indolowymi został opisany przez Hu i współpracowników.¹¹⁰ Również w tym ostatnim przypadku 1,8-diaminoantracen poddano reakcji z kwasem karboksylowym w celu otrzymania receptora **2.39** (Schemat 2.8).

deprotonowania. Zwłaszcza, że protony amidowe zanikają podczas dodatku anionu, co może wskazywać na ten właśnie proces, którego autorzy w ogóle nie rozpatrują. Obecnie wiadomym jest, że anion fluorkowy może powodować deprotonowanie takich grup jak amidowe lub mocznikowe. W celu ewentualnego potwierdzenia lub wykluczenia tego procesu wykonuje się miareczkowanie wodorotlenkiem tetrabutylamoniumowym, który powoduje deprotonowanie, a następnie porównuje otrzymane widmo z tymi uzyskanymi dla innych anionów.

Obecność grup aminowych w platformie daje możliwość wprowadzenie ugrupowań mocznikowych przy konstrukcji receptorów anionów. Pochodne antracenu zawierające takie ugrupowania zostały zsyntezowane przez Yoona i współpracowników¹¹¹ (Schemat 2.9).



(a) ArNCO, CH₂Cl₂, temp. wrzenia.

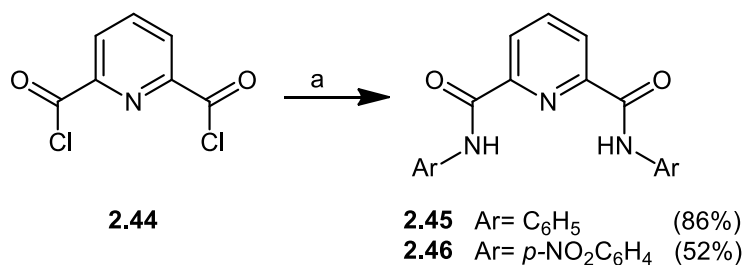
Schemat 2.9.

Podobnie jak amidowe pochodne antracenu, receptory mocznikowe okazały się skuteczne w wiązaniu anionów. Dodatkowo, zaobserwowano silne oddziaływanie między pirofosforanem i protonem C-9 antracenu.

Wszystkie przedstawione powyżej przykłady ukazują szeroką gamę zastosowań 1,8-diaminoantracenu w chemii supramolekularnej anionów. Wynika to, między innymi z właściwości elektronowych antracenu i z faktu, że niektóre jego pochodne dają odpowiedź fluorescencyjną. Również istotne jest to, że wiązania między C-1 oraz C-8 a amidowymi/mocznikowymi atomami azotu są skierowane praktycznie prostopadle do platformy antracenowej. Fakt ten oraz sztywność trzech skondensowanych pierścieni aromatycznych zapewnia zdolność do efektywnego wiązania anionów.

2.5.6. 2,6-Dipodstawione pochodne pirydyny

Obecność heteroatomu w strukturze platformy może wspierać proces wiązania na wiele sposobów. Pierwszym przykładem takiej sytuacji było wykorzystanie pierścienia pirydynowego. W pochodnych 2,6-pirydynowych, wolna para elektronowa na atomie azotu orientuje ramiona amidowe w konformacji *syn-syn*, poprzez znaczące obniżenie energii cząsteczki. Konformacja taka jest korzystna dla procesu wiązania anionów. Grupy Crabtree'ego⁸⁶ i Gokela⁸⁷ opisały proste receptory amidowe oparte na strukturze pirydyny. Syntezę przeprowadzono stosując dichlorek kwasu dipikolinowego **2.44** i odpowiednią aminę (Schemat 2.10).



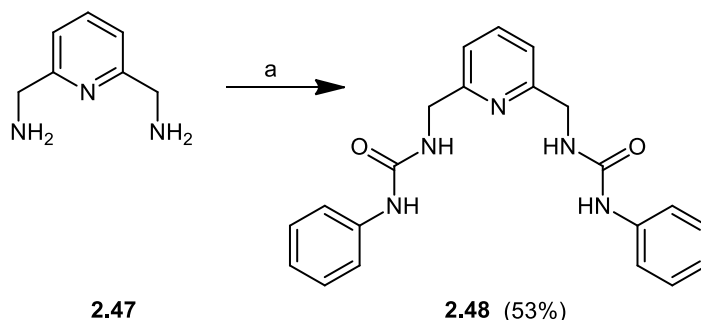
(a) ArNH₂, DMF, temp. pokojowa.

Schemat 2.10.

Miareczkowania pod kontrolą ¹H NMR, przeprowadzone w CD₂Cl₂, ujawniły wysoką selektywność receptora **2.45** wobec anionu fluorkowego ($K_a=24000\text{ M}^{-1}$), podczas gdy stałe trwałości kompleksów dla Cl⁻, Br⁻, I⁻ i AcO⁻ wynosiły odpowiednio 1500 M⁻¹, 57 M⁻¹, 20 M⁻¹ i 525 M⁻¹. Pomiary przeprowadzono również w bardziej wymagającym środowisku jakim jest DMSO. W tym przypadku chlorek jest kompleksowany przez **2.45** z $K_a=26\text{ M}^{-1}$. Zgodnie z oczekiwaniami, wprowadzenie grupy nitrowej do pierścienia aromatycznego (receptor **2.46**) spowodowało zwiększenie stałej trwałości do wartości 44 M⁻¹.

Receptory posiadające pierścień pirydynowy jako platformę, zostały opisane także przez Caltagirone'a i współpracowników.⁸⁹ Pośród badanych związków znalazł się receptor **2.48**. Ugrupowanie mocznikowe zapewnia dwa dodatkowe protony N-H, które mogą wytwarzać wiązania wodorowe z anionowym gościem.

Receptor **2.48** został otrzymany w jednym prostym etapie reakcji aminy **2.47** z odpowiednim izocyjanianem (Schemat 2.11).



(a) C₆H₅NCO, CH₂Cl₂, Et₃N, temp. wrzenia.

Schemat 2.11.

W celu określenia zdolności kompleksotwórczych tego receptora zastosowano miareczkowanie pod kontrolą ¹H NMR w DMSO. Przetestowano szereg anionów: octan, benzoesan, glutaran, malonian, diwodorofosforan i pirofosforan (niestety ten ostatni powoduje deprotonowanie). Najwyższą stałą powinowactwa uzyskano dla H₂PO₄⁻ (K_a=698 M⁻¹), z kolei wiązanie octanu, benzoesanu i glutaranu było znacznie słabsze (K_a=197, 106 i 77 M⁻¹), a anion malonianowy praktycznie nie oddziaływał z receptorem (K_a<10 M⁻¹). Benzenowy analog **2.12** receptora **2.48** jest dużo mniej skuteczny w wiązaniu octanu (119 M⁻¹), benzoesanu (65 M⁻¹), glutaranu (43 M⁻¹) i diwodorofosforanu (484 M⁻¹), ale nie jest deprotonowany po dodaniu pirofosforanu i wiąże ten anion z K_a=5480 M⁻¹. Niemniej jednak, korzyść z zastosowania pierścienia pirydynowego jest jednoznaczna.

Wykorzystanie pierścienia pirydynowego jako platformy dla receptorów anionów było pierwszym krokiem w kierunku nowej generacji receptorów, gdzie jednostki centralne zapewniają nie tylko sztywność receptora, ale także wspomagają proces wiązania anionów poprzez obecność heteroatomu w jego strukturze.

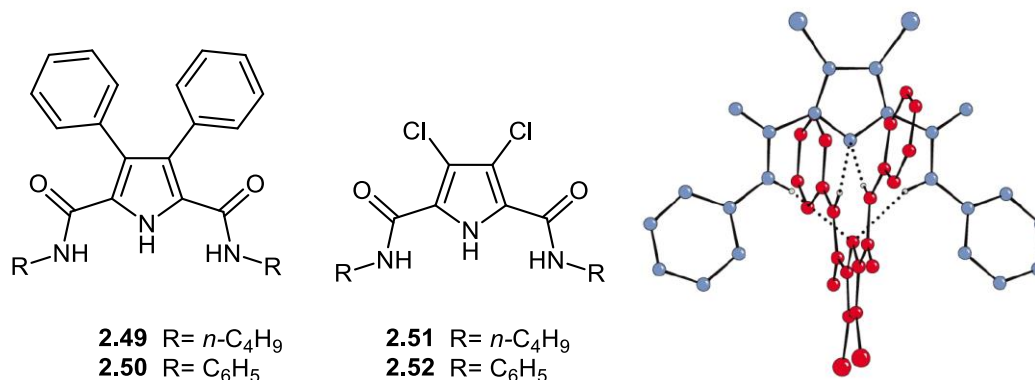
2.5.7. 2,5-Dipodstawione pochodne pirolu

Pierścień pirolowy jest uważany za szczególnie atrakcyjny jako platforma dla receptorów anionów, głównie ze względu na obecność w jego strukturze potencjalnego donora wiązania wodorowego. W konsekwencji, ulokowanie grup

amidowych lub mocznikowych w sąsiedztwie pirolu zapewnia trzy punkty oddziaływania receptora z ujemnie naładowanym gościem.

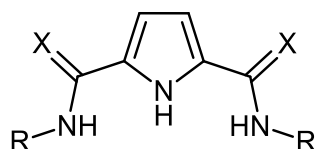
Pierwszymi przykładami zastosowania pirolowych bloków budulcowych w syntezie receptorów anionów były prace Gale'a i współpracowników.^{112,113} W pracach tych opisano receptory **2.49-2.52**, których wzory przedstawiłam na Rysunku 2.14 wraz ze strukturą krystalograficzną receptora **2.52**. Synteza pochodnych fenylowych obejmuje reakcję pomiędzy aniliną i odpowiednim 2,5-diestrem pirolowym wobec równomolowych ilości trimetyloglinu. W przypadku związków alifatycznych, te same diestry poddano reakcji z *n*-butyloaminą w obecności katalitycznej ilości NaCN.

Wykazano jednak, że pirolowy proton N-H w tak podstawionym pierścieniu jest stosunkowo kwaśny i związek ten może być łatwo deprotonowany w obecności OH⁻ lub F⁻. Zastosowanie mniej zasadowych anionów pozwoliło na wytworzenie typowych kompleksów o stechiometrii 1:1. Wykazano, że receptor **2.51** wiąże chlorek w roztworze acetonitrylowym ze stałą trwałości równą 2015 M⁻¹, podczas gdy 3,4-difenylo pochodna **2.49** oddziałuje z chlorkami znacząco słabiej (K_a=138 M⁻¹).



Rysunek 2.14.

Rola kwasowego protonu pirolowego została opisana w kolejnych pracach, w których badano pochodne pirolowe niepodstawione w pozycjach 3 i 4 (Rysunek 2.15).⁴⁸



2.53 X=O R= *n*-C₄H₉

2.54 X=S R= *n*-C₄H₉

2.55 X=O R= C₆H₅

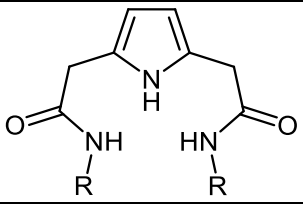
2.56 X=S R= C₆H₅

Rysunek 2.15.

Stałe wiązania anionu chlorkowego przez pirolowe pochodne wynosiły mniej niż 1000 M⁻¹. Okazało się jednak, że takie receptory są wysoce skuteczne w wiązaniu diwodorofosforanu i benzoesu (odpowiednio K_a do 21900 i 17800 M⁻¹). Tioamidy były co najmniej 2-krotnie bardziej efektywne w wiązaniu anionów karboksylanowych i chlorkowych. Z kolei w przypadku, gdy gościem był diwodorofosforan, zdecydowanie bardziej efektywne od tioamidów były pochodne amidowe.

Co ciekawe, wstawienie po jednej grupie metylenowej między pirol i grupy karboksylowe pozwoliło na otrzymanie związków o znacznie niższym powinowactwie do anionów. (Tabela 2.3).^{114,115} Receptory te okazały się bardziej labilne; ponadto w tym przypadku preferowana jest niekorzystna konformacja *syn-anti*, co spowodowało, że stałe wiązania benzoesu w acetonitrylu spadły poniżej 5000 M⁻¹. Drugim czynnikiem powodującym zmniejszenie efektywności tego typu receptorów jest prawdopodobnie zbyt szeroka i zbyt płytka luka wiążąca, co wywołuje spadek siły kompleksowania anionów, nawet w przypadku sferycznego chlorku.

Tabela 2.3. Struktury receptorów **2.57-2.62** i stałe kompleksowania K_a [M^{-1}] wybranych anionów (dodawanych w postaci soli TBA) w CD_3CN , 298 K.^[a]

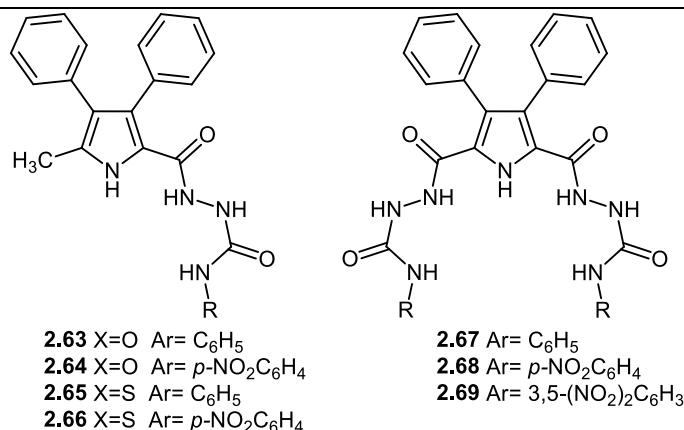
Anion						
	2.57	2.58	2.59	2.60	2.61	2.62
PhCOO ⁻	870	4150	1450	3370	5270	2500
Cl ⁻	96	580	135	150	190	190

2.57 R= *n*-C₄H₉
2.58 R= C₆H₅
2.59 R= CH₂CH₂N(CH₃)₂
2.60 R= 2-CH₂CH₂pirydył
2.61 R= 2-CH₂pirydył
2.62 R= CH₂C₆H₅

^[a] Szacowany błąd <10%.

Ciekawym przykładem modyfikacji innej zmiennej strukturalnej w receptorach opartych na strukturze pirolu jest zwiększenie liczby donorów wiązań wodorowych. Związki takie zostały zaproponowane przez Gale'a i współpracowników¹¹⁶ (Tabela 2.4). Mimo, że zaobserwowano wysokie powinowactwo do szeregu anionów w DMSO, uzyskane selektywności były bardzo niskie. Poszczególne receptory wiążą karboksylany, diwodorofosforany i fluorki na tym samym poziomie w DMSO (aż do wartości 16600 M⁻¹ dla pochodnej **2.69**). Wzrost kwasowości protonów może okazać się nieskuteczny, ponieważ w pewnym momencie proces deprotonowania będzie inicjowany nawet przez niezbyt zasadowe aniony. W tym szczególnym przypadku receptory **2.65** i **2.66** były deprotonowane nawet pod wpływem anionu octanowego. Eksperymenty porównujące mono- i dipodstawione pirole sugerują, że pirolowe ugrupowanie wyposażone w cztery proksymalne wodory jest prawdopodobnie odpowiedzialne za skuteczne wiązanie anionów, nadając większą wagę hipotezie, że to nie liczba donorów wiązania wodorowego, ale ich odpowiednie rozlokowanie w cząsteczce receptora jest kluczowe dla efektywnego oddziaływania z anionowymi gośćmi.

Tabela 2.4. Struktury receptorów **2.63-2.69** i stałe kompleksowania K_a [M^{-1}] wybranych anionów (dodawanych w postaci soli TBA) w DMSO, 298 K.^[a]



Anion	2.64	2.67	2.68	2.69
F ⁻	3010	3890	8590	15300
PhCOO ⁻	1440	5000	9630	16600
MeCOO ⁻	5880	3610	6830	13800
H ₂ PO ₄ ⁻	1060	4010	8220	13000

^[a] Wyznaczono za pomocą miareczkowania UV/Vis, szacowany błąd <10%.

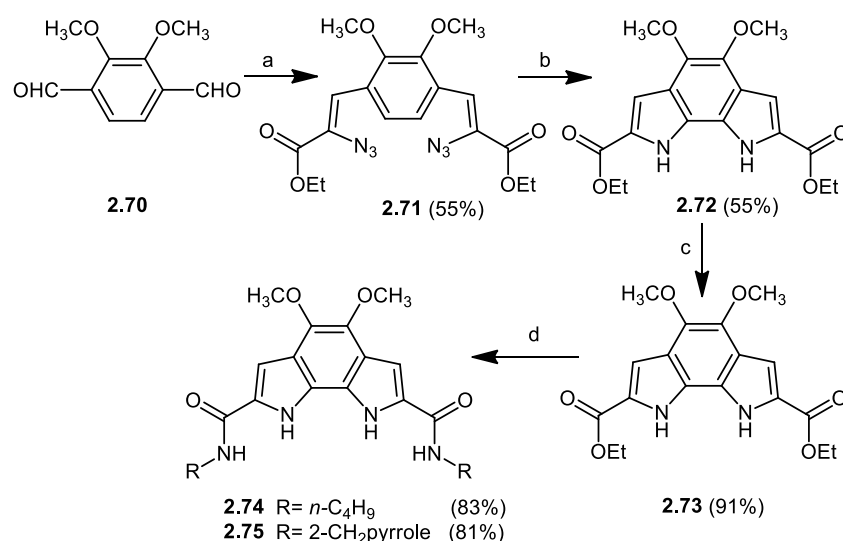
2.5.8. Pochodne diamidoarenodipirołu

Kolejne próby skonstruowania efektywniejszych receptorów, które obejmowały optymalizację szerokości luki wiążącej oraz zwiększenie liczby donorów wiązań wodorowych, doprowadziły do zastosowania kombinacji sześciocłonowego pierścienia benzenowego skondensowanego z dwoma pierścieniami pirolowymi. Oczekiwano, że taka platforma będzie nieco inna niż pochodne dimocznikowe, ponieważ dwa pirolowe protony N-H i dwa sąsiednie protony amidowe będą rozmieszczone szerzej. Receptory o takiej budowie zostały zaproponowane przez Curiela i współpracowników¹¹⁷ (Schemat 2.12). Autorzy ci rozpoczęli badanie właściwości kompleksotwórczych od miareczkowań pod kontrolą ¹H NMR w mieszaninie aceton-*d*₆:woda (w stosunku objętościowym 95:5). Spośród testowanych gości (H₂PO₄⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, HSO₄⁻, NO₃⁻, BzO⁻, AcO⁻, HP₂O₇³⁻), jedynie

aniony karboksylanowe, diwodorofosforanowy oraz wodoropirofosforanowy były efektywnie wiązane przez receptory **2.74** i **2.75**.

Jak można było się spodziewać, zamiana grupy *n*-butylowej na metylenopirolową spowodowała wzrost stałych asocjacji. W przypadku receptora posiadającego ugrupowania pirolowe możliwe jest wiązanie anionu z użyciem sześciu silnych donorów wiązań wodorowych. Największy wzrost efektywności zaobserwowano dla biologicznie ważnego wodoropirofosforanu.

Procesy kompleksowania anionów przez receptory **2.74** i **2.75** zbadano również z użyciem spektroskopii fluorymetrycznej oraz przeprowadzono eksperymenty ITC (miareczkowanie izotermiczne z zastosowaniem mikrokalorymetru, z ang. *isothermal titration calorimetry*) w celu uzyskania dalszych informacji na temat termodynamiki procesu wiązania anionów. Wszystkie wykonane eksperymenty wskazują na wysoką selektywność receptora **2.75** względem wodoropirofosforanu. Ze względu na większy rozmiar i potrójny ładunek tego anionu, wielokleszczowy ligand wydaje się być pożądany. Również obliczenia DFT dobrze korelują z wynikami eksperymentów. Omawiane prace była jednym z pierwszych przykładów użycia prostych, sztywnych platform, które zawierały skondensowane pierścienie aromatyczne i heteroaromatyczne.

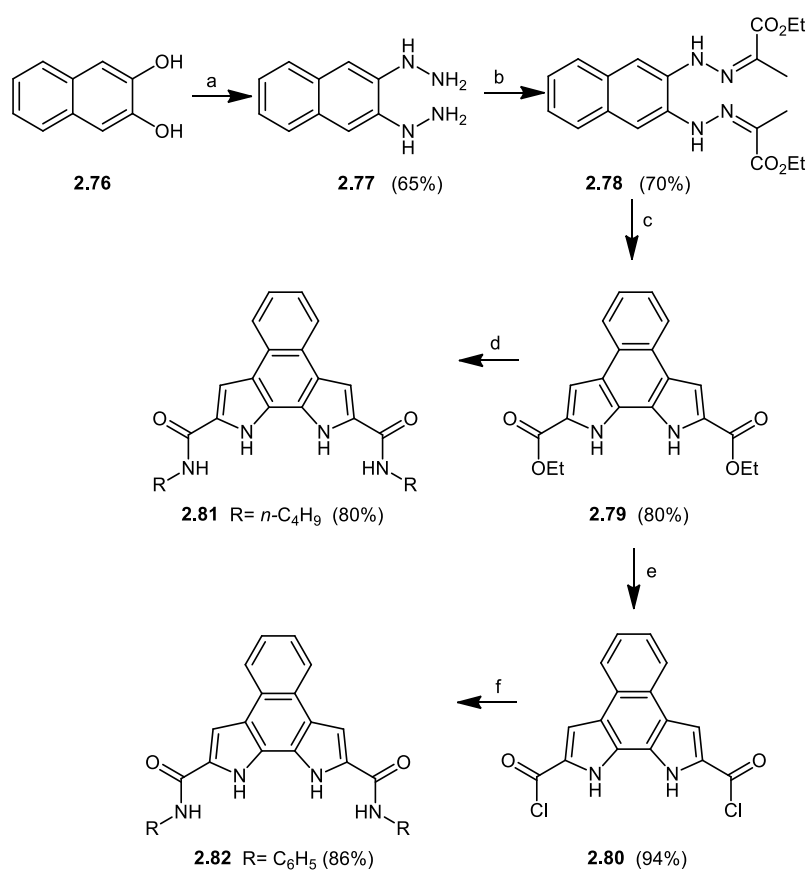


(a) N₃CH₂CO₂Et, EtONa EtOH, -20°C; (b) toluen, temp. wrzenia; (c) KOH, EtOH, H₂O, temp. wrzenia; (d) RNH₂, CDI, DMF, temp. pokojowa.

Schemat 2.12.

Dalszą ekstensję tego układu aromatycznego przeprowadzono poprzez zastosowanie jednostki diamidonaftalenodipirolowej (Schemat 2.13),¹¹⁸ zapewniającej nie tylko efektywność receptorów opartych na strukturze tego bloku budulcowego, ale także jego wykorzystanie w konstrukcji selektywnych czujników fluorescencyjnych dla anionów.

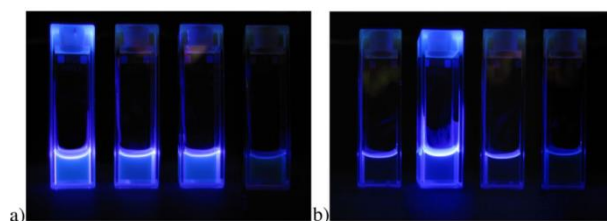
W przypadku pochodnej *n*-butylowej **2.81**, prawie nie zaobserwowano żadnych zmian we fluorescencji po dodaniu anionu chlorkowego lub diwodorofosforanowego. Z kolei, dodanie benzoesu doprowadziło do imponującego wygaszenia fluorescencji. To szczególne zachowanie nie koreluje ze stałymi trwałości tworzonych kompleksów (150 M^{-1} dla PhCOO^- vs. 450 M^{-1} dla H_2PO_4^-), co wskazuje, że to specyficzne zmiany konformacyjne, występujące podczas kompleksowania benzoesu, zapewniają spadek intensywności fluorescencji.



(a) H_2NNH_2 , $\text{NH}_2\text{NH}_2\text{SO}_3$; (b) $\text{CH}_3\text{COCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; (c) PPE, $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{Cl}$, temp. wrzenia; (d) *n*-C₄H₉NH₂, 70°C; (e) KOH_{aq} , *i*-PrOH, następnie SOCl_2 , CH_2Cl_2 , temp. wrzenia; (f) $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$, THF, temp. pokojowa.

Schemat 2.13.

Z drugiej strony, pochodna fenylowa **2.82** wykazuje znacznie słabszą fluorescencję, którą zwiększyć można wyłącznie przez dodanie diwodorofosforanu. Wartości stałych kompleksowania tego anionu przez receptor **2.82** są znacznie wyższe niż dla pozostałych testowanych anionów; co więcej, okazało się, że kompleks **2.82** z diwodorofosforanem ma mieszaną stechiometrię z sekwencyjnym mechanizmem wiązania i najprawdopodobniej znaczącymi zmianami w konformacji amidowych ramion (Rysunek 2.16).

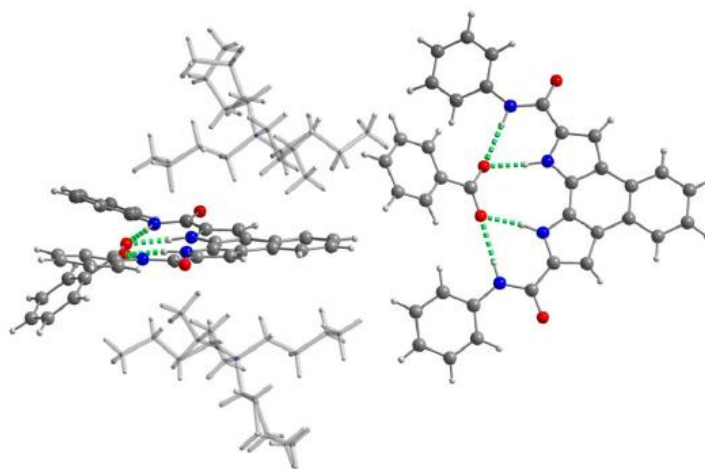


Zmiany fluorescencji: receptor **2.81**(a) and **2.82** (b) w DMSO.

Od lewej: receptor, + 2 ekwiwalenty H_2PO_4^- , + 2 ekwiwalenty Cl^- ,
+ 2 ekwiwalenty PhCOO^- (dodane w postaci soli TBA).

Rysunek 2.16.

Rentgenowska Analiza Strukturalna kompleksu receptora **2.82** z anionem benzoesanowym pokazała, że ułożenie wszystkich pierścieni fenylowych jest równoległe (Rysunek 2.17). Jest prawdopodobne, że taka sytuacja ma miejsce również w przypadku wiązania diwodorofosforanu, co tłumaczyłoby wzrost fluorescencji po dodatku tego anionu.

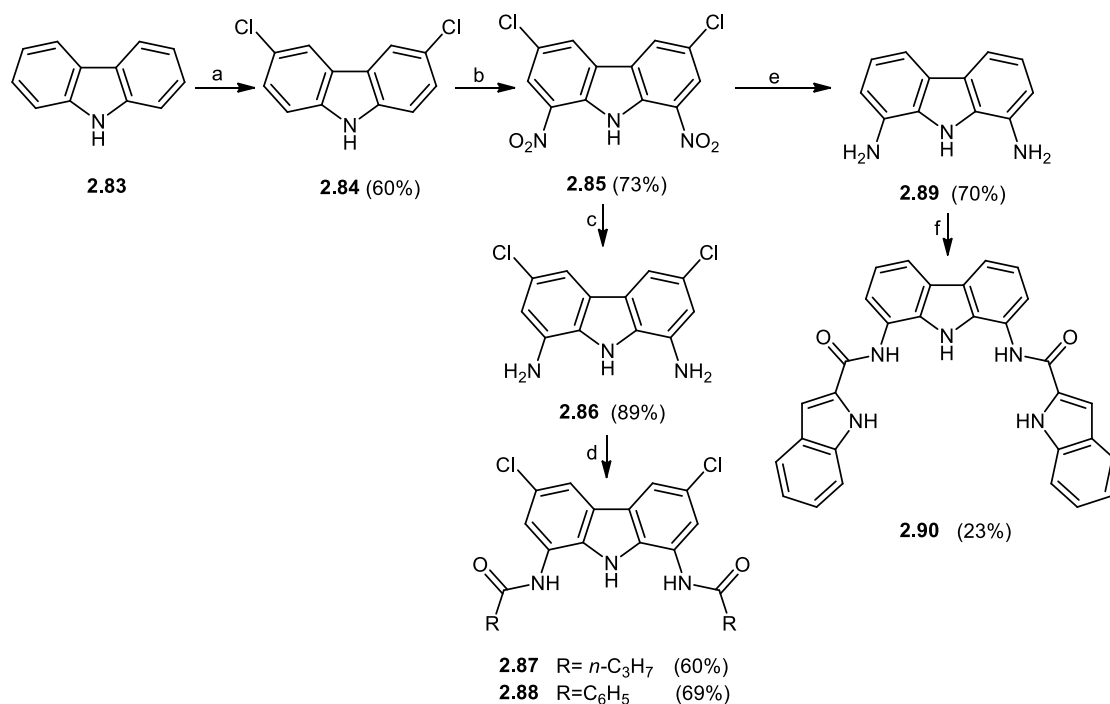


Rysunek 2.17.

2.5.9. Pochodne karbazolu

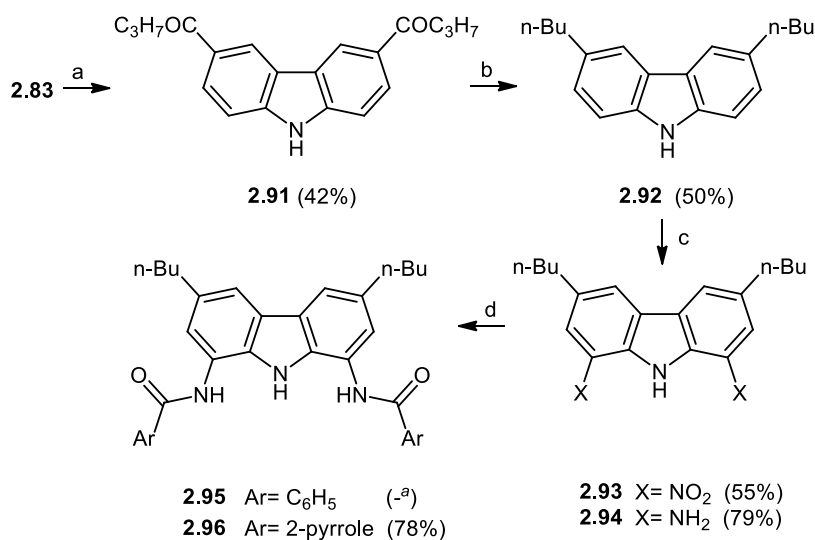
Acykliczne pochodne zawierające rdzeń karbazolowy stanowią ostatnią grupę omawianych przeze mnie receptorów. Ten heteroaromatyczny blok budulcowy, składający się z trzech skondensowanych pierścieni (dwa pierścienie benzenowe po obu stronach pierścienia pirolowego) zapewnia sztywną, dobrze preorganizowaną do wiązania anionów, konformację receptora. Warto w tym miejscu wspomnieć, że karbazol z powodzeniem wykorzystywany jest nie tylko w chemii supramolekularnej anionów, ale również w innych dziedzinach chemii. Pochodne karbazolowe wykazują wiele interesujących aktywności biologicznych, w tym właściwości przeciwbakteryjne czy też neuroprotektoryjne.¹¹⁹ Pochodne **2.87** i **2.88** (Schemat 2.14) były pierwszymi receptorami opartymi na tej platformie.¹²⁰

Drugi przykład pochodnych amidowych karbazolu to receptory **2.95** i **2.96** (Schemat 2.15). Zostały one otrzymane i zbadane przez Sesslera i współpracowników,¹⁰⁸ a następnie w 2012 roku grupa Kima¹²¹ opisała receptor **2.90** z podstawnikiem indolowym. Należy nadmienić, że ostatnio została opublikowana przez Chmielewskiego¹²² zoptymalizowana synteza platformy karbazolowej receptora **2.90**. Jak widać, atrakcyjność tego bloku budulcowego jako platformy receptorów anionów zaowocowało licznymi badaniami. Znaną w literaturze syntezę receptorów opartych na karbazolu (Schemat 2.14) można obecnie skrócić o jeden etap ze względu na fakt, że 3,6-dichlorokarbazol jest dostępny handlowo.



(a) SO₂Cl₂, CH₂Cl₂, temp. pokojowa; (b) HNO₃, Ac₂O/AcOH, 1→110°C; (c) H₂, Pd/C, CH₃CN, temp. pokojowa; (d) RCOCl, Et₃N, CH₃CN; -1°C→temp. pokojowa; (e) HCO₂H, Pd(AcO)₂/Ph₃P(kat.), Et₃N, temp. wrzenia; (f) kwas indolo-2-karboksylowy, DCC/DMAP, THF, temp. pokojowa.

Schemat 2.14.



(a) *n*-C₄H₉COCl, AlCl₃, CH₂ClCH₂Cl, 65°C, (b) Zn(Hg), HCl, toluen, temp. wrzenia; (c) i. HNO₃, AcOH, Ac₂O, 65°C, ii. H₂, Pd/C, metanol, temp. pokojowa; (d) ArCOCl, CH₂Cl₂, zasada, temp. pokojowa. ^a Wartość nie została podana przez autorów.

Schemat 2.15.

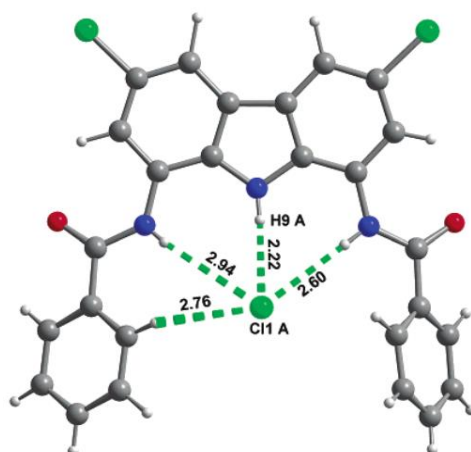
Pomiary właściwości kompleksujących ujawniły, zgodnie z oczekiwaniami, że powinowactwo do anionów było znacznie wyższe w przypadku receptora **2.88** niż **2.95** (Tabela 2.5), co świadczy o zwiększonej kwasowości protonów amidowych, spowodowanej obecnością podstawników chlorkowych w pozycjach 3 i 6 platformy karbazolowej. Co ciekawe, receptor **2.87** (z alifatycznymi podstawnikami) wiąże wszystkie badane aniony znacznie silniej niż jego aromatyczny analog **2.88**. Może to być spowodowane zawadą przestrzenną wynikającą z obecności pierścieni fenyłowych tego receptora. Wprowadzenie dodatkowego donora wiązania wodorowego (podstawnik pirolowy) w przypadku receptora **2.96**, spowodowało wzrost stałych kompleksowania, ale były one nadal niższe niż w przypadku alifatycznego diamidu **2.87**. Z kolei receptor **2.90** (z podstawnikami indolowymi) wykazywał najwyższą selektywność wobec diwodorofosforanu spośród wszystkich omawianych receptorów.

Tabela 2.5. Stałe kompleksowania K_a [M^{-1}] wybranych anionów przez receptory karbazolowe w DMSO- d_6 lub DMSO- d_6 + 0.5% H_2O , 298 K. Stechiometria powstających kompleksów: 1:1.^[a]

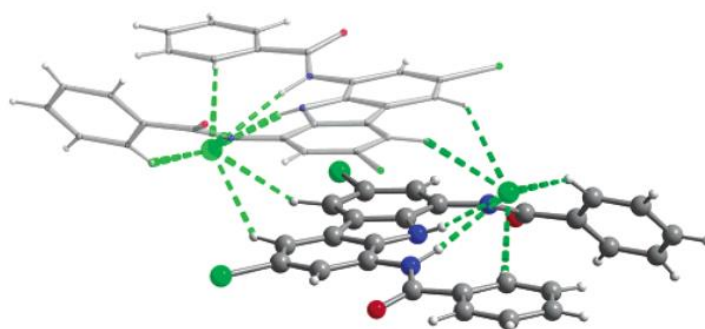
Anion	2.87 ^[b]	2.88 ^[b]	2.90 ^[c]	2.95 ^[c]	2.96 ^[c]
Cl^-	115	11.1	– ^[e]	<50	<50
$PhCOO^-$	8340	1230	1400	790	1600
$H_2PO_4^-$	≥10000 ^[d]	1910	≥10000 ^[d]	1400	2000

^[a] Wyznaczono za pomocą miareczkowania pod kontrolą 1H NMR, aniony użyto w postaci soli TBA; ^[b] Pomiary wykonane w DMSO- d_6 + 0.5% H_2O ; ^[c] Pomiary wykonane w DMSO- d_6 ; ^[d] Stałe kompleksowania powyżej limitu stosowania techniki miareczkowania pod kontrolą 1H NMR (≥10000 M^{-1}); ^[e] oddziaływanie zbyt słabe.

Dodatkowych informacji o właściwościach kompleksotwórczych receptora **2.88** dostarczają badania w ciele stałym. Dyfuzja eteru do roztworu **2.88** z Cl^-TBA^+ w CH_2Cl_2 pozwoliła uzyskać monokryształy kompleksu chlorkowego, który poddano RAS. W tym samym eksperymencie wykrystalizowały dwa kompleksy (Rysunek 2.18, fragmenty A i B), różniące się nieznacznie konformacją.



Fragment A



Fragment B

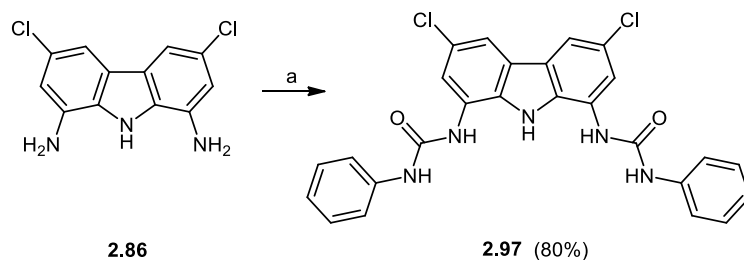
Rysunek 2.18.

W pierwszym kompleksie (fragment A) anion chlorkowy leży prawie w płaszczyźnie reszty karbazolowej, ale jest niesymetrycznie rozmieszczony w odniesieniu do ramion amidowych: wiązanie wodorowe z jedną grupą amidową jest znacznie krótsze niż w przypadku drugiego. Sugeruje to, że wnęka receptora jest zbyt szeroka dla tego anionu. W drugim kompleksie (fragment B), anion chlorkowy leży powyżej płaszczyzny platformy karbazolowej, prawie symetrycznie umiejscowiony pomiędzy amidowymi ramionami. Rezultaty te jednoznacznie wskazują na słabe dopasowanie geometryczne między anionem chlorkowym a luką receptora **2.88**. Ma to odzwierciedlenie w niskich stałych kompleksowania. Dodatkowo, oddziaływania π - π dwóch sąsiednich płaszczyzn karbazolowych powodują powstawanie centrosymetrycznego dimeru. Warto również zauważyć, że pierścienie fenyłowe przyczyniają się do wiązania anionów w ciele stałym przez oddziaływania C-H \cdots Cl $^-$.

Ważnym wydaje się być fakt, że, co prawda, w przypadku amidowych receptorów karbazolowych **2.90** i **2.96**, w których występuje dodatkowy donór wiązania wodorowego, stałe trwałości kompleksów są wyższe, jednak zmiany te nie są zbyt imponujące, biorąc pod uwagę, że liczba donorów wiązania wodorowego wzrosła o 67%. Ponadto, RAS kompleksów receptora **2.96** z anionami octanowymi i chlorkowymi wykazała, że pirolowe protony NH nie uczestniczą w wiązaniu tych anionów w cieple stałym.¹⁰⁸

Są to kolejne rezultaty badań, które wyraźnie pokazują, że każdy dodatkowy donór wiązania wodorowego zmniejsza szanse na koherentne działanie wszystkich wprowadzonych donorów w procesie kompleksowania. Rozwiązaniem tego problemu może być wykorzystanie grup mocznikowych, gdzie w obrębie jednej takiej grupy znajdują się dwa kwasowe protony, które zazwyczaj działają koherentnie.

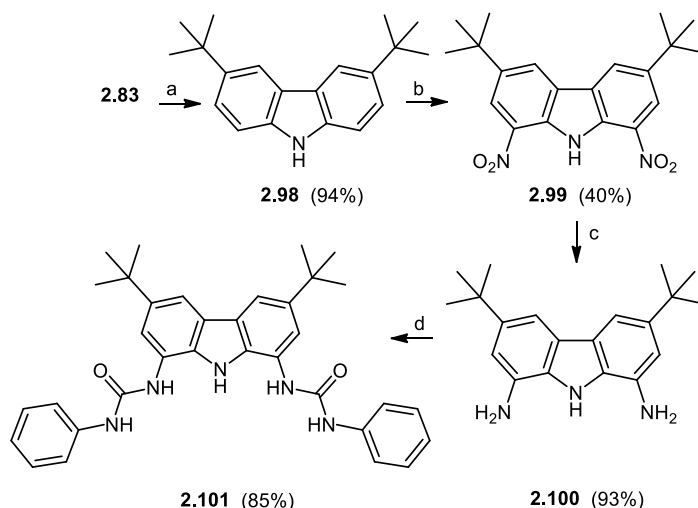
Proste mocznikowe pochodne karbazolu były badane przez Kima i współpracowników.¹²³ Wykazali oni, że receptor **2.97**, którego synteza jest pokazana na Schemacie 2.16, charakteryzował się wygaszaniem fluorescencji z większością testowanych anionów, proces zachodzi na drodze mechanizmu fotoindukowanego przeniesienia elektronu. Nie podano jednak stałych kompleksowania anionów przez ten receptor. Interesujące rezultaty otrzymano w badaniach w cieple stałym, otóż RAS wykazała, że wiązanie karboksylanu zachodzi wyłącznie poprzez cztery wiązania wodorowe, a proton pirolowy N-H nie uczestniczy w wiązaniu. Co więcej, w pracy przedstawione są badania nad naftylovym analogiem receptora **2.97**. Niestety, zarówno opis badań jak i wnioski wykazują poważne nieprawidłowości. Po pierwsze, przeprowadzono miareczkowania pod kontrolą ¹H NMR i podano, że stałe były wyższe niż 10⁵ M⁻¹, mimo, że w tej metodzie dokładne wyniki powyżej 10⁴ M⁻¹ nie mają żadnej wartości. Dodatkowo, dane zamieszczone w informacjach uzupełniających publikacji w przypadku miareczkowania anionem fluorkowym oraz octanowym, wskazują na złe dopasowanie do modelu wiązania (rozkład resztek ma charakter systematyczny, występuje sinusoidalny rozkład błędów) oraz złe wykonanie pomiaru - zbyt mało punktów pomiarowych w początkowej fazie miareczkowania.^{25,124}



(a) PhNCO, MeCN, temp. wrzenia.

Schemat 2.16.

Niedawno Leito i współpracownicy^{92,94} zbadali właściwości kompleksotwórcze acyklicznych receptorów anionów względem różnych karboksylanów. Wśród wielu receptorów opartych na strukturze karbazolu testowali oni analog **2.101**. Przeprowadzono nieco inną syntezę platformy, ponieważ autorzy zdecydowali się na wprowadzenie podstawników *tert*-butylowych w pozycjach 3 i 6 karbazolu (Schemat 2.17).



(a) *t*-BuCl, AlCl₃, CH₃NO₂, temp. pokojowa; (b) Ac₂O, AcOH, stęż. HNO₃, temp. pokojowa→110°C; (c) 10% Pd/C, N₂H₄·H₂O, EtOH, temp. wrzenia; (d) C₆H₅NCO, CH₃CN, temp. wrzenia.

Schemat 2.17.

Zdolności kompleksotwórcze receptora **2.101** określono w DMSO-d₆ + 0,5% H₂O, stosując metodę względnego pomiaru powinowactwa opartą na spektroskopii ¹H NMR. Wartości stałych przedstawiłam w Tabeli 2.6.

Tabela 2.6. Stałe kompleksowania K_a [M^{-1}] wybranych karboksylanów przez receptor **2.101** w DMSO- d_6 + 0.5% H_2O , 298 K.^[a]

Anion	2.101
piwalan	117490
heksanian	67608
ibuprofen	46774
naproksen	42658
octan	42658
sorbinian	41687
ketoprofen	18197
benzoesan	9772
mleczan	4266
mrówczan	3162
glukuronian	708

^[a] Wyznaczono stosując metodę względnego pomiaru powinowactwa opartą na spektroskopii 1H NMR, aniony użyto w postaci soli TBA;

Powyższe wyniki pokazują, że istnieje silna zależność między powinowactwem do anionów a ich zasadowością. Zestawiając ze sobą otrzymane stałe kompleksowania i struktury badanych anionów można wywnioskować, że kieszeń receptora jest dość szeroka. I tak, bardziej zasadowy, ale mniejszy, anion octanowy jest związany z niższą stałą niż ibuprofen, i z taką samą wartością stałej jak naproksen.

Przedstawione przeze mnie dane wskazują jednoznacznie na wysoką efektywność niemakrocyclicznych receptorów karbazolowych. Dzięki sztywności szkieletu karbazolowego receptory będące pochodnymi 1,8-diaminokarbazolu mogą tworzyć strukturalnie dobrze zdefiniowane kompleksy z anionami, stabilizowane dodatkowo silnym wiązaniem wodorowym, pochodzącym od centralnego NH

karbazolu. Ta ostatnia cecha czyni ten blok konstrukcyjny atrakcyjniejszą opcją niż 4,5-diamino-ksanten czy też 1,8-diaminoantracen.

Zdecydowanie wyższe stałe kompleksowania anionów uzyskuje się dla pochodnych mocznikowych, wyposażonych aż w pięć protonów NH (choć nie zawsze proton pirolowy bierze udział w wiązaniu anionu). Niemniej jednak, rezultaty uzyskane dla ligandów amidowych są również imponujące i stawiają te związki w czołówce omawianych w niniejszym przeglądzie receptorów.

Warto również zauważyć, że układy 1,3-dikarboksylowe, zawierające rdzeń pirolowy,⁴⁸ a więc posiadające tak jak amidowe receptory karbazolowe, trzy donory wiązań wodorowych, są mniej efektywnymi ligandami,^{125,126} co po raz kolejny wskazuje na zasadność stosowania trójpierścieniowych bloków budulcowych jako platform receptorów anionów.

2.5.10. Konkluzje

W poszukiwaniu „idealnego” (silnie i selektywnie wiążącego) receptora, istnieje co najmniej kilka czynników, które należy wziąć pod uwagę. Z tej krótkiej analizy, jakim jest powyższy przegląd wynika, że czynniki te to: (i) liczba i (ii) typ grup oddziałujących z anionami, (iii) ich położenie i (iv) konformacja, (v) rozmiary luki wiążącej i (vi) gęstość elektronowa na jej powierzchni, (vii) sztywność i (viii) wstępna organizacja platformy oraz całego receptora. Tak wiele czynników sprawia, że projektowanie tego typu receptorów jest zadaniem trudnym i nieprzewidywalnym, jednak gromadząc i porządkując dane, a następnie wyciągając odpowiednie wnioski można zdefiniować pewne pożyteczne wytyczne syntetyczne.

1,3- i 1,2-Dipodstawione pochodne benzenu pokazują, że kompleksowanie anionowego gościa nie może odbywać się efektywnie w niewielkich lukach wiążących, wtedy bowiem konieczne jest wsparcie dodatkowych czynników dla pozyskania wydajnego receptora. Z drugiej strony, inkorporowanie większej liczby miejsc wiążących – donorów wiązań wodorowych, może nie doprowadzić do poprawy procesu kompleksowania. Zamiast tego, wydaje się, że kluczowe znaczenie ma przestrzenna orientacja grup wiążących. Zastosowanie ugrupowań

mocznikowych lub tiomocznikowych zapewnia podwójną liczbę donorów wiązania wodorowego w porównaniu do analogów amidowych. Co więcej, ugrupowania te są skuteczne w przypadku wiązania karboksylanów, w których orbitale HOMO tlenu mogą łatwo oddziaływać z dwoma wodorami mocznikowymi. Zwiększona kwasowość donorów wiązania wodorowego zwykle powoduje wzrost stałych asocjacyjnych, ale nie przyczynia się do wyższej selektywności, ponieważ promuje typową zależność Hoffmeistera.¹²⁷ Ponadto, wysoka kwasowość wodorów może czasami prowadzić do deprotonowania, co nie jest pożądanym procesem.

Preorganizacja receptora zapewnia niższe koszty energetyczne tworzenia kompleksów, ze względów termodynamicznych. Ten efekt jest osiągnięty poprzez wykorzystanie interakcji między wiążącymi ramionami (amidowymi lub mocznikowymi) a rdzeniem platformy. Nawet słabe oddziaływanie z aromatycznymi wodorami może zapewnić stabilizację korzystnej konformacji, nie wspominając już o tym, że grupy tiomocznikowe są natywnie *syn*-zorganizowane. Z punktu widzenia konformacji bardzo ważne jest rozważenie płaskości receptora jako jego pożądanego właściwości. Jeśli platforma jest sztywna, pozwala to na dokładną kontrolę rozmiaru kieszeni wiążącej. Zapewnienie elastyczności, o czym świadczy przykład receptorów opartych na strukturze pirolu (2.53-2.56 oraz 2.57-2.62), prawdopodobnie nie spowoduje, że miejsce wiązania bardziej dynamicznie dopasuje się do kształtu i właściwości gościa.

Powyższa analiza prowadzi do wniosku, że bardziej skomplikowana struktura platformy, posiadająca bardziej zorganizowane i ustabilizowane obszary wiążące, powinna skutkować wydajniejszym wiązaniem anionu. Rzeczywiście wykazano, że zastosowanie struktur z pierścieniami skondensowanymi zapewnia wyższe stałe asocjacji. Niemniej jednak warto pamiętać, że niewielkie zmiany w geometrii mogą prowadzić do bardzo dramatycznych zmian, zarówno w efektywności, jak i selektywności wiązania. Jednak jak zwykle, ostatecznym kryterium użyteczności danego receptora jest eksperyment.

2.6. Podsumowanie Części Literaturowej

W *Części Literaturowej* tej pracy starałam się przybliżyć Czytelnikowi problematykę rozpoznania molekularnego anionów przez elektrycznie obojętne receptory. Rozpoczęłam ten tekst od opisu właściwości anionów, a następnie kontynuowałam temat poprzez charakterystykę oddziaływań gość (anion)/gospodarz (receptor) w procesie kompleksowania. Po czym przystąpiłam do opisu czynników wpływających na efektywność i selektywność wiązania anionów i zakończyłam tę część ściśle zdefiniowanym przeglądem receptorów

W ten sposób chciałam nie tylko wprowadzić Czytelnika w temat moich badań, prowadzonych w ramach doktoratu, ale również zwrócić uwagę na złożoność tego zagadnienia. Otóż każdy z opisanych przeze mnie elementów ma swój ważny wpływ na proces kompleksowania. W przypadku anionów jest to ich zasadowość oraz kształt, ponieważ tylko receptor o ściśle określonej geometrii może efektywnie wiązać konkretny anion. Aczkolwiek geometria receptora to tylko jedna z części determinujących cały proces kompleksowania.

Kolejnym ważnym aspektem w rozpoznaniu molekularnym anionów są elementy strukturalne receptora. To obecność bądź brak pierścieni aromatycznych czy podstawników alifatycznych wpływa na zdolności receptora do wytwarzania wszelkiego rodzaju oddziaływań, które mogą wspomagać powstawanie wiązania wodorowego, w dużej mierze odpowiedzialnego za efektywność wiązania anionu. W końcu, już same donory wiązań wodorowych – ich moc, a więc *de facto* kwasowość, jak i rozmieszczenie. To wszystko ściśle łączy się z elementem jakim jest geometria cząsteczki receptora, a konkretniej geometria jego luki wiążącej.

Tak więc wszystkie, opisane przeze mnie w *Części Literaturowej* zagadnienia muszą ściśle korelować ze sobą. Warto podkreślić, że z jednej strony błędem jest rozważanie wszystkich tych czynników oddzielnie, z drugiej zaś, trudno o możliwość przewidzenia ich sumarycznego wpływu na proces kompleksowania anionów. Ważne jest więc, aby badania prowadzone w tej dziedzinie prowadziły do coraz efektywniejszego projektowania selektywnych receptorów i badania ich zdolności do kompleksotwórczych.

3. BADANIA WŁASNE

3.1 Wprowadzenie

Badania w obszarze chemii supramolekularnej anionów czy też kationów można podzielić na dwie części: syntetyczną i analityczną. Moje prace badawcze, dotyczące receptorów anionów, rozpoczęły się od hipotez, które mogły być sprawdzone dopiero po otrzymaniu i zbadaniu zaprojektowanych receptorów. Chciałabym jednak w tym miejscu podkreślić, że synteza sama w sobie nie zawsze stanowiła jedynie narzędzie do osiągnięcia celu, ponieważ na cechy dobrego receptora, poza świetną efektywnością i żądaną selektywnością, składa się też łatwość jego otrzymania. Dodatkowo, optymalizacja znanych już procedur czy też planowanie i egzekucja nowych ścieżek syntetycznych może otworzyć drogę do ciekawszych i lepszych rozwiązań także dla innych gałęzi chemii. Biorąc pod uwagę cel mojej dysertacji oraz uwzględniając jej założenia, zdecydowałam podzielić realizowane zadania badawcze na kilka fragmentów:

Część pierwsza - platforma, donory wiązań wodorowych, aniony

1. Wybór platformy: 8-propyloditieno[3,2-*b*:2',3'-*e*]pirydino-3,5-diamina (DITIPIRAM);
2. Synteza tej platformy wraz z optymalizacją;
3. Wybór donorów wiązań wodorowych;
4. Wybór anionowych gości.

Część druga - modelowe receptory mocznikowe

1. Synteza modelowych receptorów DITIPIRAM-owych z ugrupowaniami mocznikowymi;
2. Badanie zdolności kompleksotwórczych tych receptorów (¹H NMR i RAS);

3. Porównanie zdolności kompleksotwórczych oraz geometrii obszaru wiążącego modelowego receptora DITIPIRAM-owego, posiadającego aromatyczne ramiona, z wynikami uzyskanymi dla jego analogu karbazolowego;
4. Porównanie zdolności kompleksotwórczych oraz geometrii obszaru wiążącego receptora DITIPIRAM-owego, posiadającego alifatyczne ramiona, z wynikami uzyskanymi dla jego analogu tiofenowego.

Część trzecia - rozszerzenie badań na inne mocznikowe pochodne

DITIPIRAM-owe, posiadające aromatyczne ramiona

1. Synteza tych DITIPIRAM-owych receptorów;
2. Badania zdolności kompleksotwórczych tych receptorów (^1H NMR i RAS).

Część czwarta- receptory amidowe

1. Synteza receptorów DITIPIRAM-owych z ugrupowaniami amidowymi;
2. Badanie zdolności kompleksotwórczych tych receptorów (^1H NMR i RAS).

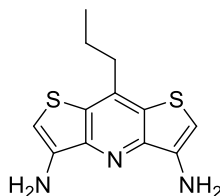
Tak zaplanowane prace badawcze umożliwiły mi: **otrzymanie serii nowych receptorów, szczegółowe zbadanie ich właściwości kompleksotwórczych oraz dokładną analizę geometrii obszarów wiążących oraz porównanie rezultatów z tymi otrzymanymi dla podobnych układów, a tym samym realizację postawionych celów.**

Ten rozdział pracy doktorskiej skonstruowałam tak, aby korelował z opisanymi powyżej zadaniami badawczymi. Druga do piątej z wyszczególnionych przeze mnie części zostanie zakończona konkluzjami, a całość zamknie podsumowanie niniejszego rozdziału.

Wybór platformy stanowił punkt wyjścia do moich badań, jako że jest to zasadniczy element receptorów niemakrocyclicznych, który w dużym stopniu definiuje geometrię luki wiążącej. W procesie kompleksowania anionów przez neutralne receptory musi powstać wiązanie wodorowe między gościem a gospodarzem. Elementami oddziałującymi z anionami mają być donory wiązań wodorowych. Zasadnym jest więc, aby wybrany na platformę blok budulcowy

posiadał grupy funkcyjne, które będą donorami wiązań wodorowych, lub też dadzą się łatwo przekształcić w takie donory.

Uwzględniając założenia tej pracy oraz doniesienia literaturowe zdecydowałam, aby jako platformę projektowanych receptorów wybrać 8-propyloditieno[3,2-*b*:2',3'-*e*]pirydino-3,5-diaminę (DITIPIRAM) (3.1).



3.1

Rysunek 3.1. Struktura platformy DITIPIRAM-owej.

Związek ten został otrzymany po raz pierwszy prawie 20 lat temu, przez Paulmiera i współpracowników,¹²⁸ jako jeden z przykładów wielopierścieniowych układów heteroaromatycznych. Jedną z zalet tego bloku budulcowego jest **obecność grup aminowych**, które łatwo można przekształcić w donory wiązań wodorowych. Dodatkowo, **obecność pierścienia pirydynowego** pomiędzy dwoma pierścieniami tiofenowymi może być korzystna dla procesu wiązania anionów. Taką tendencję zaobserwowano w przypadku pochodnych amidowych kwasu dipikolinowego, gdzie grupy amidowe utrzymane są w konformacji *syn-syn*, dzięki obecności pierścienia pirydynowego, co przekłada się na zwiększenie stałych kompleksowania anionów w porównaniu do pochodnych izoftalowych.^{87,129}

Wybór donorów wiązań wodorowych był podyktowany możliwościami syntetycznymi i wiązał się z obecnością grup aminowych w strukturze platformy. Na podstawie doniesień literaturowych, dotyczących niemakrocyclicznych neutralnych receptorów anionów, zdecydowałam się na wybór klasycznych ugrupowań amidowych oraz mocznikowych.

Wybór anionów wynikał z ich właściwości, opisanych w literaturze, a przede wszystkim z kształtu tych cząsteczek. W związku z tym, jako modelowe aniony wybrałam do badań karboksylany (MeCO_2^- i PhCO_2^-), diwodorofosforan (H_2PO_4^-) oraz anion chlorkowy (Cl^-). W każdym przypadku użyłam kationu tetra-*n*-butyloamoniowego (TBA) jako przeciwjonu, co zapewniło relatywnie słabe

oddziaływanie kation-anion, z powodu rozmycia dodatniego ładunku na wszystkie atomy alifatycznych łańcuchów i w konsekwencji zmniejszenia jego gęstości.

Badanie zdolności kompleksotwórczych otrzymanych receptorów w roztworze postanowiłam prowadzić stosując miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR. Pomiar tą metodą polega na dodawaniu kolejnych porcji roztworu zawierającego badany anion (w postaci soli TBA) i receptor (roztwór A) do roztworu czystego receptora (roztwór B), przy czym w obu roztworach stężenie receptora jest takie samo. Po każdym dodatku roztworu A do B i wymieszaniu próbki, rejestruje się widmo ^1H NMR. Miareczkowania z wykorzystaniem spektrometrii ^1H NMR dostarczają więcej informacji o procesie kompleksowania anionowego gościa niż inne techniki (mikrokalorymetria, metody spektrofotometryczne). Wybrana przeze mnie metoda pozwala na określenie, które protony oddziałują z akceptorami wiązań wodorowych. Sygnały od takich protonów przesuwają się (zazwyczaj „w dół pola”). Przesunięcie te mogą być bardzo różne, od nieznacznie powyżej zera do kilku ppm. Największe zmiany obserwuje się dla protonów, które oddziałują bezpośrednio z anionowym gościem. Z kolei, te mniejsze zmiany przesunięć mogą być wynikiem powstawania innych słabych oddziaływań, zrywania wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych, czy też zmian w konformacji cząsteczki receptora, które zachodzą podczas kompleksowania.

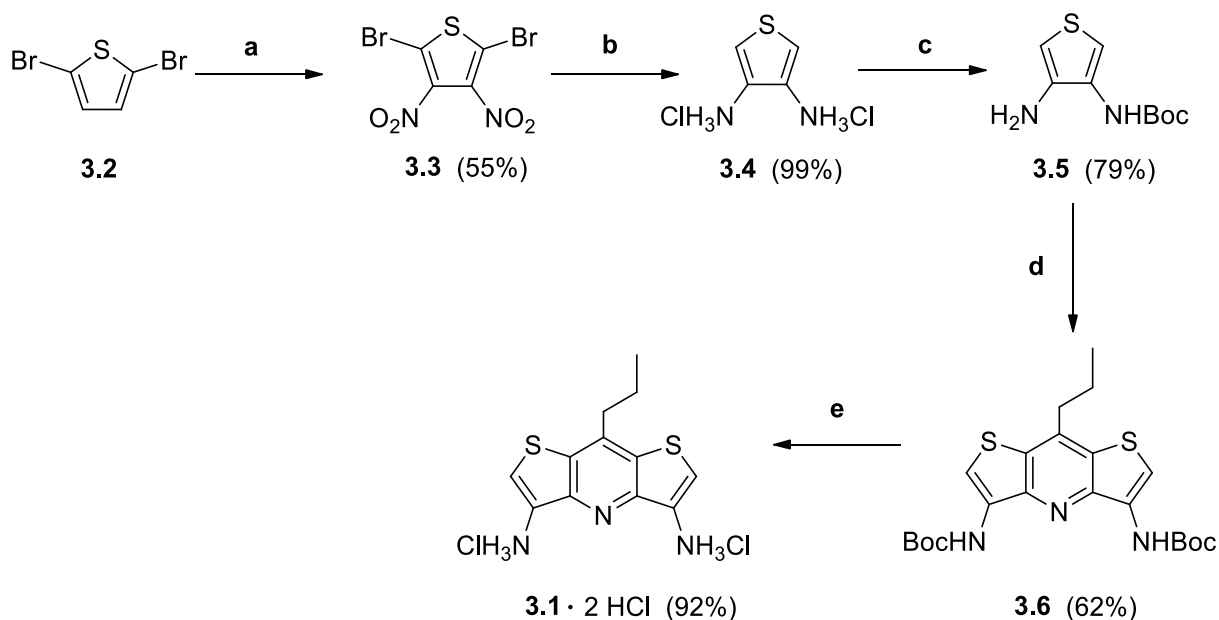
Metoda miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR, mimo wielu zalet, posiada ograniczenia w jej stosowaniu. Gdy stałe kompleksowania przekraczają wartość $10\ 000\ \text{M}^{-1}$ wynik takiego pomiaru jest obciążony tak dużym błędem, że nie można tak otrzymanej wartości traktować jako faktyczną.¹²⁴ W takim przypadku aby uzyskać rzetelny wynik konieczne jest zwiększenie konkurencyjności rozpuszczalnika bądź mieszaniny rozpuszczalników. W badaniach wstępnych zastosowałam jako rozpuszczalnik mieszaninę $\text{DMSO-}d_6$ z wodą (0,5% objętościowych). Ten niewielki dodatek H_2O pozwala na standaryzację jej ilości w roztworze. Taka ilość dodanej wody stanowiła zdecydowany nadmiar w stosunku do tej wody, która pozostaje w solach TBA, nawet po długotrwałym suszeniu (różnymi metodami) oraz wody pochłoniętej z otoczenia. Zabieg ten zapewnia powtarzalność wyników, a wyznaczone stałe trwałości kompleksów są

wiarygodniejsze. Jednakże, w wielu przypadkach taka polarna mieszanina rozpuszczalników nie pozwoliła mi na wyznaczenie stałych, gdyż ich wartości przekraczały $10\ 000\ \text{M}^{-1}$. Dlatego też stosowałam jeszcze bardziej polarne układy, jednocześnie zważając na to, aby zarówno gospodarz jak i gość były całkowicie rozpuszczalne w zakresie stosowanych stężeń. W wyniku przeprowadzenia pomiaru uzyskuje się zależność pomiędzy zmianą przesunięć chemicznych a ilością dodanego anionu. Jest to zazwyczaj obrazowane wykresem (oś x: liczba ekwiwalentów anionu dodanych podczas eksperymentu, oś y: zmiany przesunięć chemicznych). Aby z takich danych uzyskać stałą kompleksowania używa się programów, które przedstawioną relację opisują matematycznie i przy zastosowaniu krzywych dopasowania dokonują obliczeń stałej, bądź stałych (w zależności od stechiometrii kompleksu). W swoich badaniach korzystałam z programu HypNMR,¹³⁰ aby wyznaczyć takie stałe. Program ten wykorzystuje tak zwany model globalny (wyznacza krzywe teoretyczne wszystkich protonów, które biorą udział w procesie kompleksowania) do obliczania stałych trwałości kompleksów, co wpływa na jeszcze dokładniejsze wyznaczenie ich wartości.

Badanie zdolności kompleksotwórczych w ciele stałym było możliwe dla kilku z otrzymanych przeze mnie receptorów i ich kompleksów. W każdym przypadku kryształy odpowiednie do Rentgenowskiej Analizy Strukturalnej (RAS) zostały otrzymane poprzez zastosowanie dyfuzji par wody do roztworów receptorów lub do roztworów receptorów z anionami w DMSO (z niewielkim, do 20% objętościowych, dodatkami metanolu lub wody, bądź też obu tych rozpuszczalników). Jednakże, wszystkie kryształy zdadne do pomiarów strukturalnych wykryształizowały w mieszaninach DMSO/woda. Dodatkowe informacje, zawierające szczegółowe dane krystalograficzne każdego badanego związku opisałam w *Części Eksperymentalnej*. Do wygenerowania rysunków kryształów wykorzystałam programy: CSD Mercury oraz POV-Ray.

3.2 Synteza 8-propyloditieno[3,2-*b*:2',3'-*e*]pirydyno-3,5-diaminy (DITIPIRAM-u) wraz z optymalizacją

Swoje badania rozpocząłam od syntezy platformy. Procedury zaproponowane w literaturze nie pozwoliły mi w większości przypadków na otrzymanie pożądaných produktów. Dlatego też warunki reakcji wielu etapów zostały przeze mnie zmodyfikowane. Schemat 3.1 przedstawia zoptymalizowane warunki przeprowadzonych reakcji. Związki 3.3 oraz 3.4 są dostępne handlowo, jednak ze względu na wysoką cenę oraz konieczność uzyskania dużej ilości tych związków, zdecydowałam się na ich syntezę.



(a) metoda 1: H_2SO_4 , HNO_3 , 0°C , potem temp. pokojowa, 18 godzin; metoda 2: KNO_3 , 0°C , potem temp. pokojowa, 18 godzin; (b) Sn, HCl, 0°C , 12 godzin; (c) Boc_2O , Et_3N , 0°C , potem temp. pokojowa, 18 godzin; (d) $n\text{-C}_3\text{H}_7\text{CHO}$, $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, DCM/ Et_2O , 0°C , potem we wrzeniu przez 3 godziny; (e) HCl w dioksanie, DCM, 0°C , potem temp. pokojowa, 18 godzin.

Schemat 3.1.

Pierwszym krokiem syntetycznym było nitrowanie 2,5-dibromotiofenu (3.2). Większość procedur opisanych w literaturze¹³¹⁻¹³³ wymagało użycia oleum, które nie jest obecnie dostępne handlowo. Zdecydowałam się więc zastosować metodę z użyciem 100-procentowego kwasu azotowego (V) i 98-procentowego kwasu

siarkowego (VI), wytwarzając w ten sposób mieszaninę nitrującą. Do kwasu siarkowego wkropiłam 2,5-dibromotiofen (3.2), a następnie 100%-owy kwas azotowy, w obu przypadkach nie przekraczając temperatury 20°C. Przerób tej reakcji, opisany w literaturze, niestety całkowicie zawiódł. Mimo wielu prób nie udało mi się uzyskać czystego produktu, z zadawalającą wydajnością. Wytłumaczeniem tego niepowodzenia może być fakt, że w pierwszym etapie reakcji powstaje 2,5-dibromo-3-nitrotiofen, który poza obecnością grupy silnie wyciągającej elektrony, zawiera dwa atomy bromu w sąsiedztwie centrum reagującego, co utrudnia powstawanie zamierzonego produktu. Niemniej jednak, w literaturze znajdują się informacje o wydajnościach 80-90%. Podjęłam więc kilka prób zwiększenia wydajności tej reakcji takich jak: wydłużenie czasu reakcji w temperaturze pokojowej, podwyższenie temperatury mieszaniny reakcyjnej do około 60°C, czy wydłużenie czasu reakcji w podwyższonej temperaturze. Niestety, żadna z zastosowanych modyfikacji nie zwiększyła wydajności otrzymywania 2,5-dibromo-3,4-dinitrotiofenu (3.3).

W związku z tym zdecydowałam się spróbować innej metody, w której czynnik elektrofilowy NO_2^+ jest wytwarzany w mieszaninie reakcyjnej zawierającej KNO_3 oraz kwas siarkowy (VI). W literaturze opisanych jest kilka metod nitrowania, w których elektrofil wytwarzany jest przy użyciu kwasu siarkowego i soli azotanowych.¹³⁴⁻¹³⁷ W moim podejściu KNO_3 rozpuściłam w 98% kwasie siarkowym (VI) i tak powstały roztwór ochłodziłam do 0°C a następnie powoli wkraplałam 2,5-dibromotiofen utrzymując temperaturę poniżej 10°C. Następnie postępowałam tak samo jak w metodzie pierwszej. Metoda ta okazała się mieć przewagę nad pierwszą, z uwagi na brak konieczności użycia dymiącego kwasu azotowego (V), a to w rezultacie doprowadziło do zmniejszonej ilości wydzielanego NO_2 . Niestety również w tym przypadku wydajności były zbliżone do poprzednich (około 56%). Ze względu na fakt, że powyżej opisane problemy występują na pierwszym etapie syntezy oraz ze względu na relatywnie niskie koszty tego etapu, zadowolłam się uzyskanymi rezultatami, przy czym metoda druga okazała się być wygodniejsza i tańsza w wykonaniu.

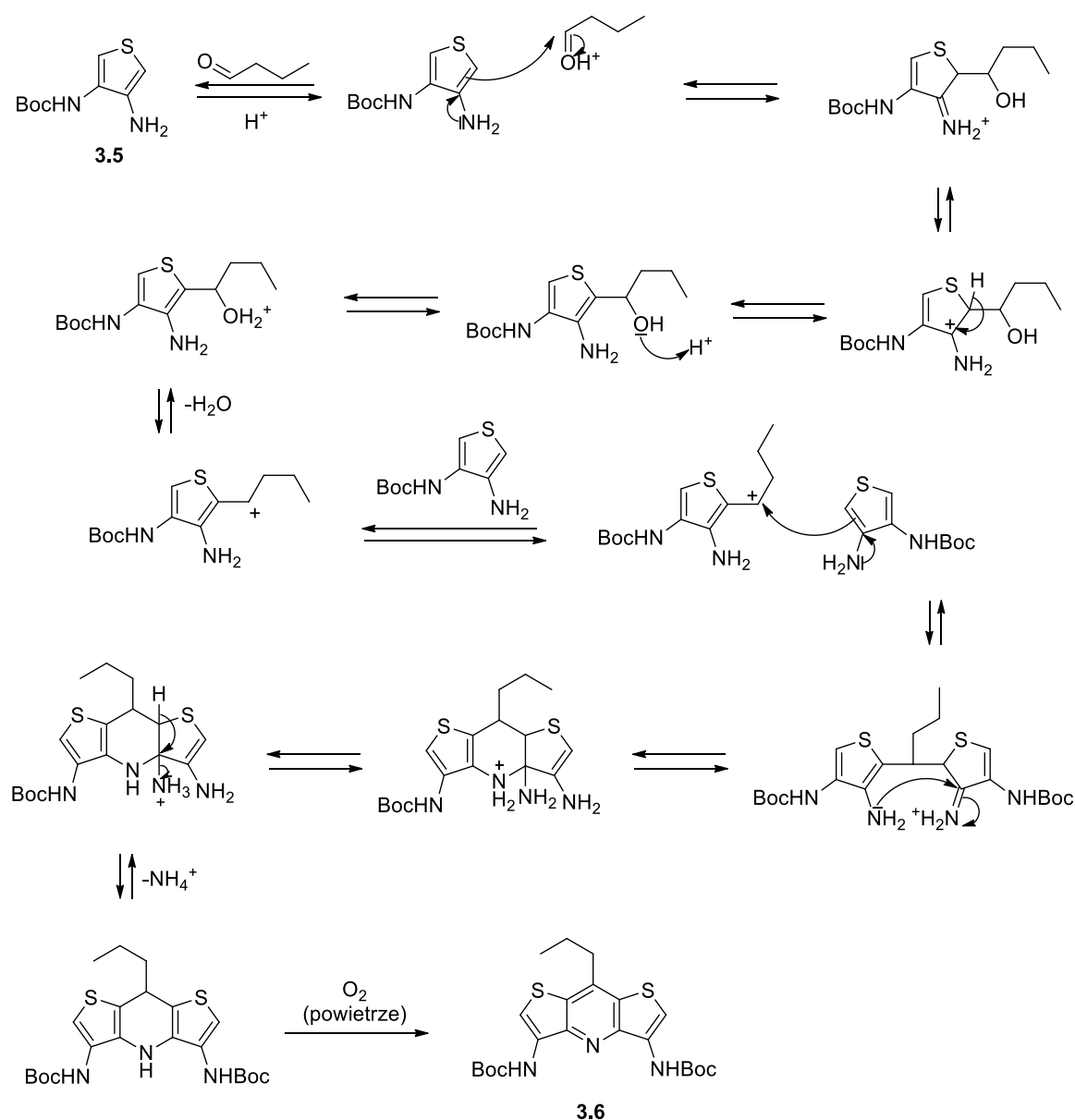
Drugi etap obejmował zastosowanie czynnika redukującego w celu otrzymania dichlorowodoru 3,4-diaminotiofenu (**3.4**).¹³⁸ Jako odczynnik redukujący zastosowałam cynę wobec kwasu solnego. Substrat rozpuściłam w kwasie, a następnie porcjami dodawałam metaliczną cynę. Zawartość kolby mieszałam przez kilkanaście godzin w niskiej temperaturze. Po przerobie udało mi się otrzymać dichlorowodorek 3,4-diaminotiofenu (**3.4**) z niemal ilościową wydajnością.

Trzeci etap stanowił zabezpieczenie jednej z grup aminowych z użyciem diwęglanu di-*tert*-butylu. Niestety, zastosowanie procedury zaproponowanej w literaturze,¹²⁸ nie pozwoliło na otrzymanie monozabezpieczonej aminy (**3.5**) z zadowalającą wydajnością. Dodatkowo, zaproponowane sposoby przerobu reakcji (w tym ekstrakcja w mieszaninie woda/THF/octan etylu) były bardzo czasochłonne, oraz wymagały zużycia dużej ilości rozpuszczalników. Dlatego też zdecydowałam się na znaczące modyfikacje opisanych w literaturze procedur. Po pierwsze, jako rozpuszczalnika użyłam dichlorometanu zamiast tetrahydrofuranu. Po reakcji, w celu uniknięcia problematycznej ekstrakcji, do kolby dodałam eter dietylowy i oddzieliłam zanieczyszczenia, które nie rozpuszczały się w tym rozpuszczalniku, w przeciwieństwie do produktu reakcji. Po zatężeniu eterowego przesączu zastosowałam chromatografię kolumnową w celu wydzielenia czystego produktu. Mono-Boc-3,4-diaminotiofenu (**3.5**) otrzymałam z wydajnością 79%.

W toku prac syntetycznych podjęłam również próbę otrzymania związku **3.5** przy użyciu węglanu *tert*-butylo-fenylowego zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.¹³⁹ Niestety to podejście okazało się nieskuteczne.

Czwarty etap jest trudną reakcją i wymaga użycia dokładnie dwóch ekwiwaleńców mono-Boc-3,4-diaminotiofenu (**3.5**) na jeden ekwiwaleńc aldehydu. Dodatkowo, konieczne jest użycie katalitycznej ilości kwasu, który protonując aldehyd umożliwia zajście substytucji elektrofilowej w pierścieniu aromatycznym tiofenu, zaś po odejściu cząsteczki wody powstaje karbokation, który reaguje z kolejną cząsteczką mono-Boc-3,4-diaminotiofenu (**3.5**). Następnie dochodzi do cyklizacji „środkowego” pierścienia i do odejścia kationu amoniowego. Utlenianie,

a tym samym rearomatyzaacja stanowi ostatni etap i jest jedynym procesem nieodwracalnym w toku tych przekształceń. Stanowi on siłę napędową całej reakcji. Rearomatyzaacja powoduje obniżenie energii, przez co wystarczającym utleniaczem dla tego procesu jest tlen z powietrza. W rezultacie tworzy się skondensowany układ o symetrii C_2 , składający się z trzech pierścieni aromatycznych (Schemat 3.2).



Schemat 3.2. Proponowany mechanizm przekształcenia związku 3.5 w związek 3.6.

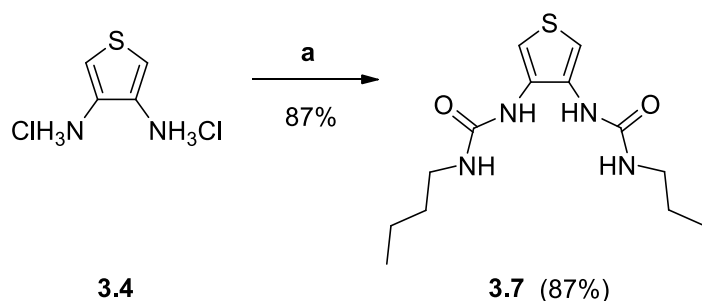
Procedury dla przeprowadzenia tej reakcji zostały opisane w literaturze,¹²⁸ jednakże wymagały pewnych modyfikacji. Konieczne było dodawanie aldehydu wraz z kwasem *para*-toluenosulfonowym w mieszaninie rozpuszczalników: chlorek

metylenu i eter dietylowy (w stosunku objętościowym 1:4). W przypadku zastosowania jedynie chlorku metylenu (jak opisano w literaturze) kwas nie rozpuszczał się. W cytowanej przeze mnie pracy reakcja ta jest opisana dla pięciu różnych aldehydów, trzy z nich (z etylowym, *n*-propylowym i fenyłowym podstawnikiem w pierścieniu pirydynowym) przekształcono w dibromowodorki z zastosowaniem HBr w kwasie octowym. Ja zdecydowałam się na użycie aldehydu masłowego, co umożliwiło mi otrzymanie związku z podstawnikiem *n*-propylowym w pierścieniu pirydynowym. Aldehyd masłowy jest mniej lotny niż aldehyd propionowy, z kolei zastosowanie benzaldehydu, a tym samym wprowadzenie podstawnika fenyłowego mogłoby obniżyć rozpuszczalność docelowego związku. Po zakończeniu reakcji, otrzymaną mieszaninę oczyściłam stosując chromatografię kolumnową. Związek **3.6** wyizolowałam z wydajnością 61%.

Ostatnim krokiem prowadzącym do otrzymania końcowego produktu było odbezpieczenie grup aminowych, które zrealizowałam poprzez zastosowanie 4-molowego roztworu kwasu solnego w dioksanie. Otrzymałam dichlorowodorek 8-propyoditieno[3,2-*b*:2',3'-*e*]pirydyno-3,5-diaminy (**3.1**·2 HCl) z wysoką wydajnością (92%). Platformę **3.1** przechowywałam w postaci chlorowodorku ze względu na wyższą trwałość takich soli.

W toku prac syntetycznych podjęłam również próbę alternatywnej syntezy w celu zmniejszenia liczby etapów prowadzących do otrzymania moczniowych receptorów. Otrzymany w drugim etapie dichlorowodorek 3,4-diaminotiofenu (**3.4**) poddałam reakcji z izocyjanianem *n*-butylowym. Reakcję przeprowadziłam w taki sposób aby otrzymać możliwie jak najwięcej monomocznikowej pochodnej, czyli dodając powoli niedomiar izocyjanianu do ochłodzonej mieszaniny związku **3.4** z trietyloaminą w dichlorometanie. Planowałam otrzymaną monopochodną poddać reakcji z aldehydem w obecności katalitycznej ilości kwasu (warunki reakcji jak dla otrzymywania związku **3.5**), aby już w trzecim etapie syntezy uzyskać dimocznikowy receptor DITIPIRAM-owy, z pominięciem syntezy dichlorowodorku 8-propylditieno[3,2-*b*:2',3'-*e*]pirydyno-3,5-diaminy (**3.1**· 2 HCl). Miałam także na uwadze, że powstający produkt uboczny (dimocznikowa pochodna tiofenu) również będzie dla mnie cennym związkiem, ponieważ, ze względu na obecność donorów

wiązań wodorowych oraz symetrii C_2 może posłużyć jako receptor anionów. W rezultacie udało mi się otrzymać i wyizolować jedynie tę właśnie dimocznikową pochodną **3.7**. (Schemat 3.3). Próby optymalizacji reakcji: zmiana stężenia, zmiana rozpuszczalnika (MeCN), obniżenie temperatury, również nie pozwoliły na otrzymanie monopochodnej. Dlatego też porzuciłam pomysł skrócenia ścieżki syntetycznej otrzymywania mocznikowych receptorów DITIPIRAM-owych. Niemniej jednak, w wyniku przeprowadzenia tej reakcji z odpowiednim nadmiarem izocyjanianu *n*-butylowego, udało mi się otrzymać, z wysoką wydajnością, związek **3.7** w ilości wystarczającej do analizy i badań zdolności kompleksotwórczych.



(a) *n*-C₄H₉NCO, Et₃N, DCM, 0°C, potem temp. pokojowa, 18 godzin.

Schemat 3.3.

3.3 Modelowe receptory mocznikowe zawierające rdzeń DITIPIRAM-owy

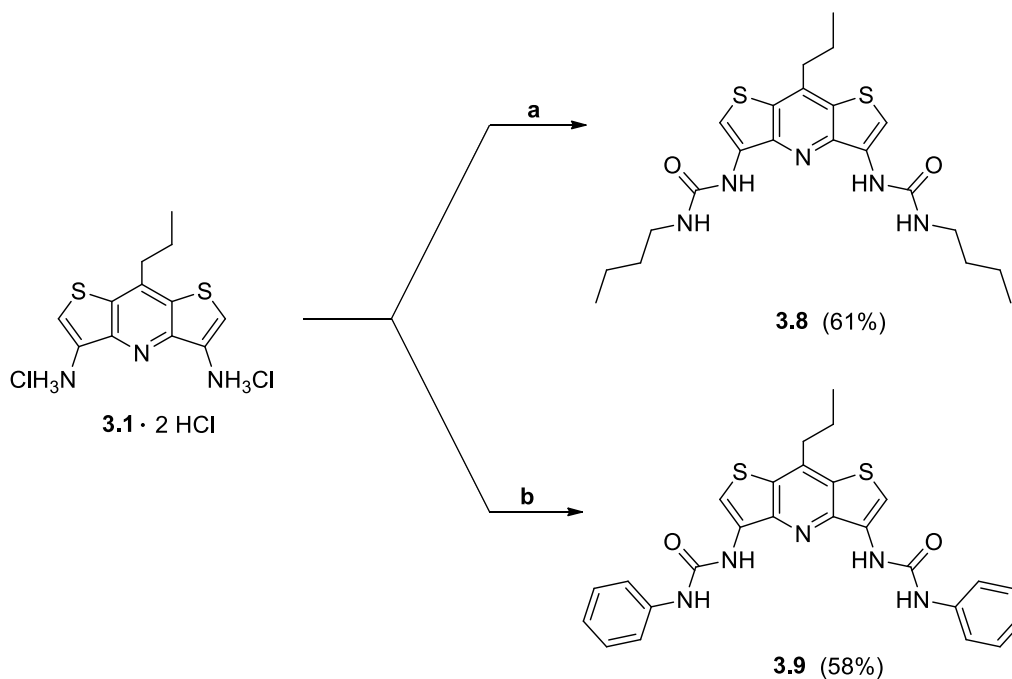
3.3.1. Wstęp

Jako że 8-propyloditieno[3,2-*b*:2',3'-*e*]pirydino-3,5-diamina nie była jak dotąd eksploatowana jako platforma receptorów anionów, konieczne było wykonanie modelowych badań, rozpoczynając od otrzymania możliwie prostych związków acyklicznych, które mogłyby posłużyć jako receptory, a więc posiadających donory wiązań wodorowych. Jak zaznaczyłam wcześniej, spośród grup, które mogą być donorami wiązań wodorowych wybrałam funkcje amidowe i mocznikowe.

Zdecydowałam jednak, że swoje badania rozpocznę od pochodnych moczniowych ponieważ jak opisałam w rozdziale 2.5 niniejszej pracy, dla wielu acyklicznych związków o symetrii C_2 lepsze rezultaty w kompleksowaniu anionów otrzymuje się dla takich właśnie pochodnych, co z pewnością, w wielu przypadkach, wiąże się z większą liczbą kwaśnych protonów mogących wytworzyć wiązanie wodorowe z anionowym gościem. Oczywiście, dla układów DITIPIRAM-owych ta tendencja może nie być zachowana, jednak przeprowadzone przeze mnie badania nie tylko pozwolą na charakterystykę i zbadanie geometrii luk wiążących obu typów pochodnych, ale również odpowiedzą na pytanie, które z nich będą lepszymi receptorami anionów.

3.3.2. Otrzymywanie modelowych receptorów moczniowych zawierających rdzeń DITIPIRAM-owy

Dysponując platformą **3.1** mogłam przekształcić ją w jednym etapie w docelowe receptory. Zdecydowałam, aby moimi modelowymi układami były związki zawierające podstawniki alifatyczne (*n*-butylowe) i aromatyczne (fenyłowe). W obu przypadkach do ich syntezy użyłam odpowiednich izocyjanianów. Pierwsze próby otrzymania receptorów **3.8** i **3.9** (dichlorometan jako rozpuszczalnik, temperatura pokojowa) zakończyły się niepowodzeniem. W rezultacie zmieniłam warunki reakcji, stosując acetonitryl jako rozpuszczalnik i podwyższoną temperaturę. Doświadczenia te wskazują na to, że 8-propyloditieno[3,2-*b*:2',3'-*e*]pirydino-3,5-diamina (**3.1**) jest znacznie mniej aktywna w reakcji z izocyjanianem niż 3,4-diaminotiofen. Związki **3.8** i **3.9** oczyszczałam chromatograficznie, stosując jako eluenty mieszaniny heksanu z octanem etylu. Zoptymalizowane warunki reakcji zaprezentowałam na Schemacie 3.4.



(a) $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{NCO}$, Et_3N , MeCN, 0°C , potem wrzenie, 24 godziny; (b) $\text{C}_6\text{H}_5\text{NCO}$, Et_3N , MeCN, 0°C , potem wrzenie, 24 godziny.

Schemat 3.4.

3.3.3. Zdolności kompleksotwórcze modelowych receptorów mocznikowych zawierających rdzeń DITIPIRAM-owy

Zanim rozpoczęłam badania zdolności kompleksotwórczych otrzymanych receptorów względem wyselekcjonowanych anionów, sprawdziłam ich rozpuszczalność w wybranych mieszaninach rozpuszczalników, przy zachowaniu odpowiedniego stężenia (koniecznego do pomiarów w roztworze). Dobra rozpuszczalność samego receptora jest równie niezbędna jak w przypadku jego kompleksu z anionem. Dlatego dla obu receptorów **3.8** i **3.9** oraz dla wszystkich badanych anionów przygotowałam próbki roztworów kolejno w DMSO, DMSO + 0,5% wody, DMSO + 5% wody, DMSO + 10% wody oraz DMSO + 5% MeOH i DMSO + 10% MeOH. Dzięki temu ustaliłam, że poza samym DMSO oraz DMSO z 0,5-procentowym dodatkiem wody możliwe było wykonanie pomiarów dla modelowych receptorów jedynie w mieszaninach zawierających metanol.

3.3.3.1. Miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR

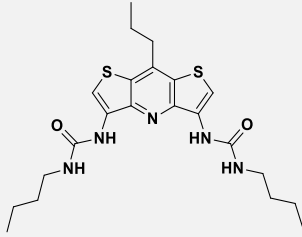
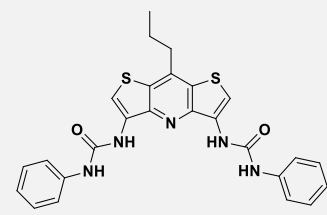
Badania nad zdolnościami kompleksotwórczymi modelowych receptorów **3.8** i **3.9** rozpoczęłam od sprawdzenia, czy związki te ulegają autoasocjacji. Proces autoasocjacji jest niekorzystny ponieważ cząsteczki receptora oddziałują ze sobą, przez co zmienia się siła oddziaływania receptor-anion. Dodatkowo, tego typu oddziaływania mogą zaburzać stechiometrię powstających kompleksów, a tym samym utrudniać lub uniemożliwiać ilościowy opis efektywności wiązania gościa przez gospodarza.

Eksperyment, który pozwala na stwierdzenie występowania autoasocjacji lub jej braku, polega na dodawaniu porcjami (minimum 10) stężonego roztworu receptora do próbki NMR zawierającej czysty rozpuszczalnik i każdorazowej rejestracji widm. Aby pomiar był wiarygodny, końcowe stężenie receptora powinno być co najmniej o rząd wielkości wyższe niż jego stężenie po dodaniu pierwszej porcji do próbki NMR. Dodatkowo, końcowe stężenie receptora musi być dwa razy większe od stężenia stosowanego w miareczkowaniach ^1H NMR. Jeśli tworzą się autoasocjaty, sygnały pochodzące od protonów biorących udział w procesie autoasocjacji będą zmieniać swoje przesunięcia chemiczne. W takim wypadku należy obliczyć moc takiego oddziaływania i uwzględnić otrzymany wynik.

Z przeprowadzonych przeze mnie eksperymentów dla receptorów **3.8** i **3.9** wynika, że związki te nie tworzą autoasocjatów lub tworzą je w minimalnym stopniu. Podczas pomiaru, przesunięciom ulegały jedynie sygnały mocznikowe, dla których sumaryczne przesunięcia wynosiły zaledwie 0,004 i 0,002 ppm.

W związku z tym przeprowadziłam wstępne pomiary zdolności kompleksotwórczych w mieszaninie $\text{DMSO-}d_6$ z wodą (0,5% objętościowych). Kolejne pomiary wykonywałam w coraz bardziej polarnych mieszaninach rozpuszczalników: $\text{DMSO-}d_6$ z CD_3OH (5 i 10% objętościowych). W Tabeli 3.1 zaprezentowałam otrzymane wyniki. Każdy z pomiarów był wykonywany co najmniej dwukrotnie, a błędy wyznaczonych stałych kompleksowania nie przekraczały 10%.

Tabela 3.1. Stałe kompleksowania K_a [M^{-1}] anionów przez receptory **3.8** i **3.9**. ^[a]

Nr	Rozpuszczalnik	Anion ^[b]		
			3.8	3.9
1		Cl ⁻	- ^[c]	3 350±60
2	DMSO- <i>d</i> ₆ + 0,5% H ₂ O	MeCO ₂ ⁻	>10 000 ^[d]	>10 000 ^[d]
3		PhCO ₂ ⁻	4 450±150	>10 000 ^[d]
4		Cl ⁻	- ^[c]	1 540±20
5	DMSO- <i>d</i> ₆ + 5% CD ₃ OH	MeCO ₂ ⁻	1 940±40	>10 000 ^[d]
6		PhCO ₂ ⁻	1 700±50	3 750±50
7		Cl ⁻		950±10
8	DMSO- <i>d</i> ₆ + 10% CD ₃ OH	MeCO ₂ ⁻	- ^[e]	4 200±90
9		PhCO ₂ ⁻		1 560±20

^[a] W każdym przypadku tworzą się kompleksy o stechiometrii 1:1.

^[b] Aniony zostały użyte w postaci soli TBA;

^[c] brak dopasowania do testowanych modeli;

^[d] stała kompleksowania powyżej limitu stosowalności w technice miareczkowania ¹H NMR ($K_a > 10^4$);

^[e] nie wyznaczono.

W Tabeli 3.1 nie zawarłam informacji dotyczących pomiarów dla diwodorofosforanu ponieważ dla obu receptorów, w każdym ze stosowanych rozpuszczalników nie było możliwe obliczenie stałych trwałości kompleksów z powodu występowania złożonych modeli wiązania anionów oraz z częściowego deprotonowania. Dopasowanie punktów pomiarowych do krzywej teoretycznej nie powiodło się również w przypadku miareczkowania anionem chlorkowym receptora **3.8**.

Dla wszystkich badanych anionowych gości pochodna fenyłowa **3.9** wykazywała wyższe powinowactwo niż jej analog **3.8**, co było zgodne z oczekiwaniami, ze względu na większą kwasowość protonów mocznikowych fenyłowej pochodnej w stosunku do *n*-butylowej. Jedynym wyjątkiem od zaobserwowanej przeze mnie tendencji, zaprezentowanym w literaturze, są

amidowe receptory dichlorokarbazolu, gdzie pochodna propylowa wiąże aniony mocniej niż pochodna fenylowa.¹²⁰

Tymi badaniami wykazałam, że receptor **3.9** wiąże zarówno octan jak i benzoesan ze stałymi trwałości wyższymi niż $10\ 000\ \text{M}^{-1}$ w mieszaninie 0,5% wody w DMSO. Wysokie wartości potwierdzają świetną adaptację tego receptora do wiązania karboksylanów. Jednak wartość K_a dla chlorku ($3\ 350\ \text{M}^{-1}$) również jest warta odnotowania.

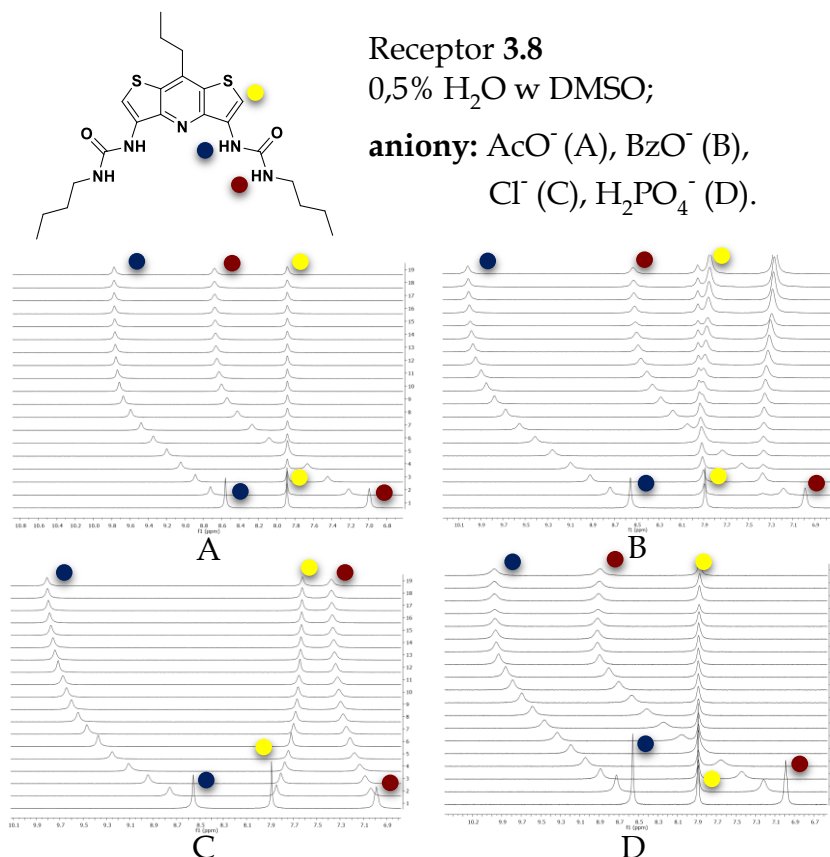
Ze względu na bardzo wysokie stałe kompleksowania, zdecydowałam aby zwiększyć konkurencyjność rozpuszczalnika. Dlatego wykonałam kolejne miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR w DMSO- d_6 z 5% CD_3OH (v/v). Eksperymenty przeprowadzone z użyciem tej mieszaniny pozwoliły na określenie stałej trwałości kompleksu **3.8** z octanem oraz **3.9** z benzoesaniem, jednak stała dla kompleksu **3.9** z octanem nadal była wyższa niż $10\ 000\ \text{M}^{-1}$.

Dla zdecydowanie efektywniejszego receptora **3.9** przeprowadziłam dodatkowe pomiary w mieszaninie DMSO- d_6 + 10% CD_3OH (v/v). Eksperymenty ujawniły prawie trzykrotnie wyższe powinowactwo tego receptora do MeCO_2^- , w porównaniu z powinowactwem wykazywanym dla PhCO_2^- . Ponadto, mimo niezwykle konkurencyjnej mieszaniny rozpuszczalników w jakich wykonywałam pomiary, stałe wiązania tych karboksylanów, ale i anionu chlorkowego, pozostały na imponująco wysokim poziomie.

Na Rysunkach 3.2 oraz 3.3 przedstawiłam przebiegi miareczkowań dla obu receptorów i wszystkich anionów w DMSO- d_6 z 0,5% wody. Przypisanie sygnałów mocznikowych receptora **3.9** było możliwe dzięki wykonaniu i interpretacji widm korelacyjnych HSQC (^1H , ^{13}C) oraz HMBC (^1H , ^{13}C). Szczegółowe dane na temat każdego z wykonanych przeze mnie miareczkowań zamieściłam w *Części Eksperymentalnej* niniejszej pracy.

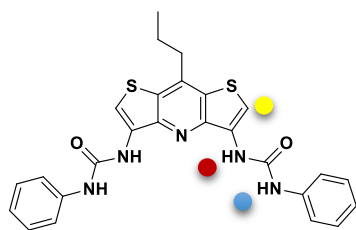
Pod wpływem dodatku anionowych gości, sygnały pochodzące od protonów mocznikowych alifatycznej pochodnej **3.8** przesuwają się „w dół pola”. Jednak w przypadku miareczkowania anionem chlorkowym, zmiany tych przesunięć znacząco różnią się dla obu sygnałów mocznikowych; ponadto, sygnał pochodzący od protonu tiofenowego – jedynego aromatycznego protonu platformy – uległ

przesunięciu „w górę pola”. W każdym przypadku plateau zostało osiągnięte przy dodaniu około 1-1,5 ekwiwalentu anionowego gościa.



Rysunek 3.2. Przebieg miareczkowań pod kontrolą ¹H NMR receptora 3.8 z oznaczonymi sygnałami pochodzącymi od wybranych protonów.

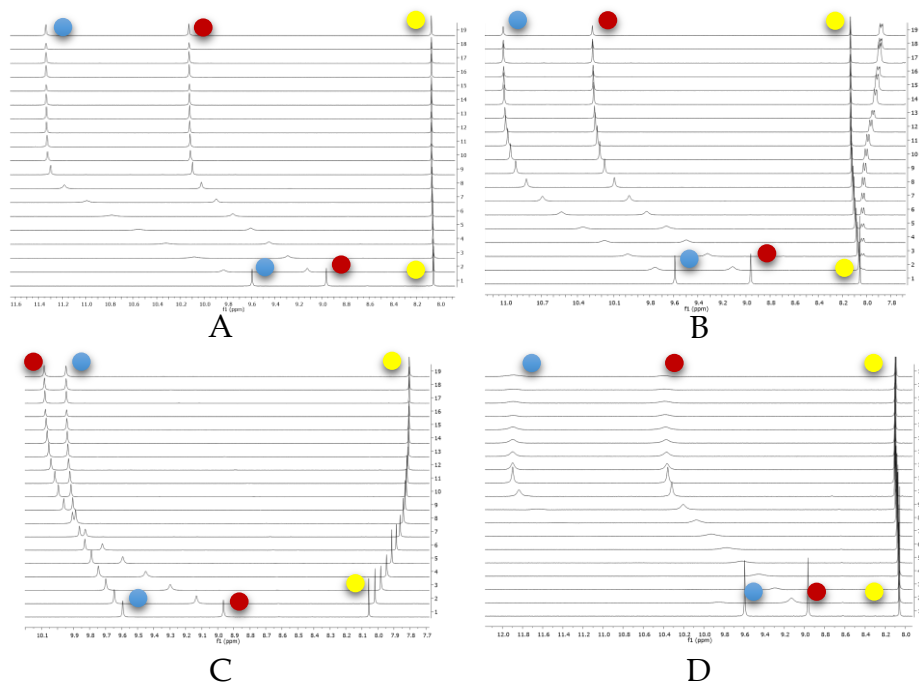
Z kolei w przypadku miareczkowań receptora 3.9, plateau było wyraźniej zaznaczone i dla każdego anionu osiągnane przy dodatku około jednego ekwiwalenta gościa. Dodatkowo, tak jak w przypadku alifatycznej pochodnej 3.8 zaobserwowałam przesuwanie się sygnału pochodzącego od protonu tiofenowego w górę pola podczas dodawania anionu chlorkowego. Często tego typu zachowanie wynika z oddziaływań odpychających. Ponadto, zmiany przesunięć sygnału pochodzącego od protonu mocznikowego, sąsiadującego z platformą (oznaczonego kolorem czerwonym), również w tym przypadku były znacznie większe od zmian dla drugiego protonu mocznikowego (oznaczonego kolorem niebieskim). Sytuacja taka wystąpiła także w pozostałych miareczkowaniach anionem chlorkowym receptora 3.8, wykonywanych w mieszaninach DMSO-*d*₆ z 5% CD₃OH (*v/v*) oraz z 10% CD₃OH (*v/v*).



Receptor 3.9

0,5% H₂O w DMSO;

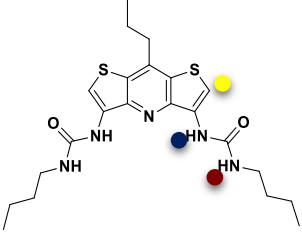
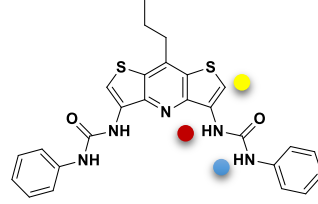
aniony: AcO⁻ (A), BzO⁻ (B),
Cl⁻ (C), H₂PO₄⁻ (D).



Rysunek 3.3. Przebieg miareczkowań ¹H NMR receptora 3.9 z oznaczonymi sygnałami pochodzącymi od wybranych protonów.

W Tabeli 3.2 przedstawiłam całkowite przesunięcia sygnałów pochodzących od protonów receptorów 3.8 i 3.9, biorących udział w wiązaniu anionowych gości. Warto zaznaczyć, że takie sumaryczne zmiany przesunięć tylko częściowo korelują z siłą wiązania anionu, ponieważ w głównej mierze zależą od właściwości elektronowych receptora. Niemniej jednak, wartości te można porównywać w badaniach jednego gospodarza (dla różnych protonów) lub w badaniach kilku receptorów o zbliżonych strukturach. Ponadto, sygnały przesuwające się „w górę pola” wskazują na ekranowanie protonów, od których pochodzą, co może być związane z oddziaływaniami odpychającymi, zrywaniem wiązań wodorowych, czy też ze zmianami konformacyjnymi cząsteczki receptora.

Tabela 3.2. Sumaryczne przesunięcia sygnałów ($\Delta\delta_{\max}$ [ppm]) pochodzących od protonów biorących udział w kompleksowaniu anionów przez receptory **3.8** i **3.9**.

Nr	Rozpuszczalnik	Anion ^[a]	 3.8			 3.9		
			●	●	●	●	●	●
1	DMSO- <i>d</i> ₆ + 0,5% H ₂ O	Cl ⁻	1,252 ^[c]	0,387 ^[c]	-0,264 ^[c]	1,132	0,357	-0,256
2		MeCO ₂ ⁻	1,219	1,696	-0,004	1,162	1,746	0,017
3		PhCO ₂ ⁻	1,473	1,562	0,080	1,311	1,428	0,075
4		H ₂ PO ₄ ⁻	1,416 ^[c]	1,895 ^[c]	-0,015 ^[c]	1,426 ^[c]	2,290 ^[c]	0,037 ^[c]
5	DMSO- <i>d</i> ₆ + 5% CD ₃ OH	Cl ⁻	1,209 ^[c]	0,369 ^[c]	-0,251 ^[c]	1,135	0,353	-0,256
6		MeCO ₂ ⁻	1,166	1,662	-0,004	1,125	1,727	0,018
7		PhCO ₂ ⁻	1,437	1,546	0,002	1,297	1,429	0,076
8		H ₂ PO ₄ ⁻	1,351 ^[c]	1,843 ^[c]	-0,010 ^[c]	1,383 ^[c]	2,250 ^[c]	0,043 ^[c]
9	DMSO- <i>d</i> ₆ + 10% CD ₃ OH	Cl ⁻				1,130	0,347	-0,251
10		MeCO ₂ ⁻	- ^[b]			1,083	1,705	0,0201
11		PhCO ₂ ⁻				1,282	1,434	0,080
12		H ₂ PO ₄ ⁻				1,344 ^[c]	2,197 ^[c]	0,048 ^[c]

^[a] Aniony zostały użyte w postaci soli TBA;

^[b] nie wyznaczono;

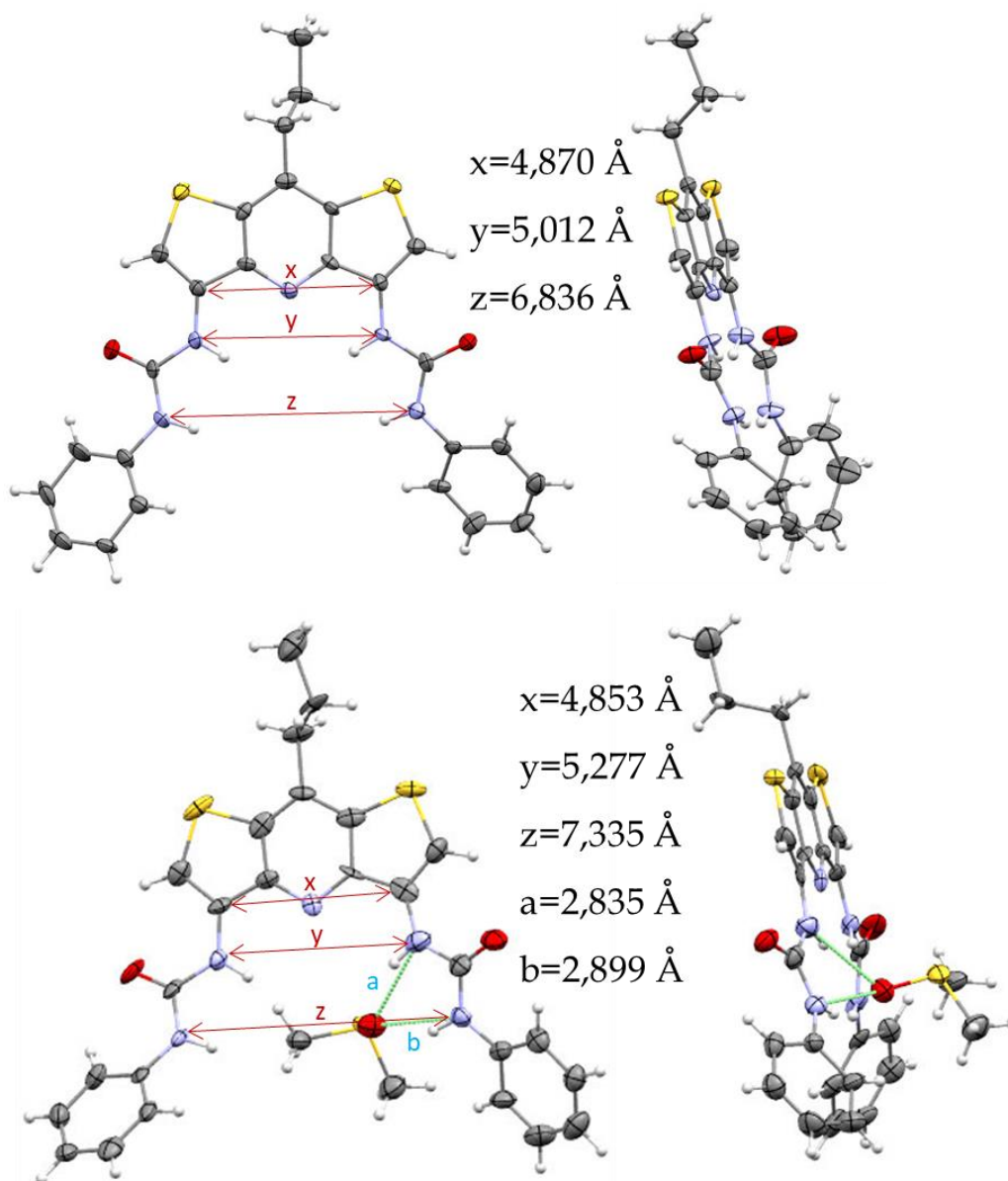
^[c] wartości dla ostatnich punktów pomiarowych.

3.3.3.2. Badania strukturalne receptora 3.9 oraz jego kompleksu z TBA⁺BzO⁻

W przypadku modelowych receptorów DITIPIRAM-owych udało mi się uzyskać kryształ odpowiedni do badań strukturalnych dla receptora **3.9** oraz jego kompleksu z benzoesanem.

Receptor **3.9** krystalizuje w układzie jednoskośnym, w grupie przestrzennej C2/c. W komórce elementarnej znajduje się aż 120 cząsteczek receptora. Rysunek 3.4 przedstawia jeden z rzutów komórki elementarnej, pokazując cząsteczki receptora

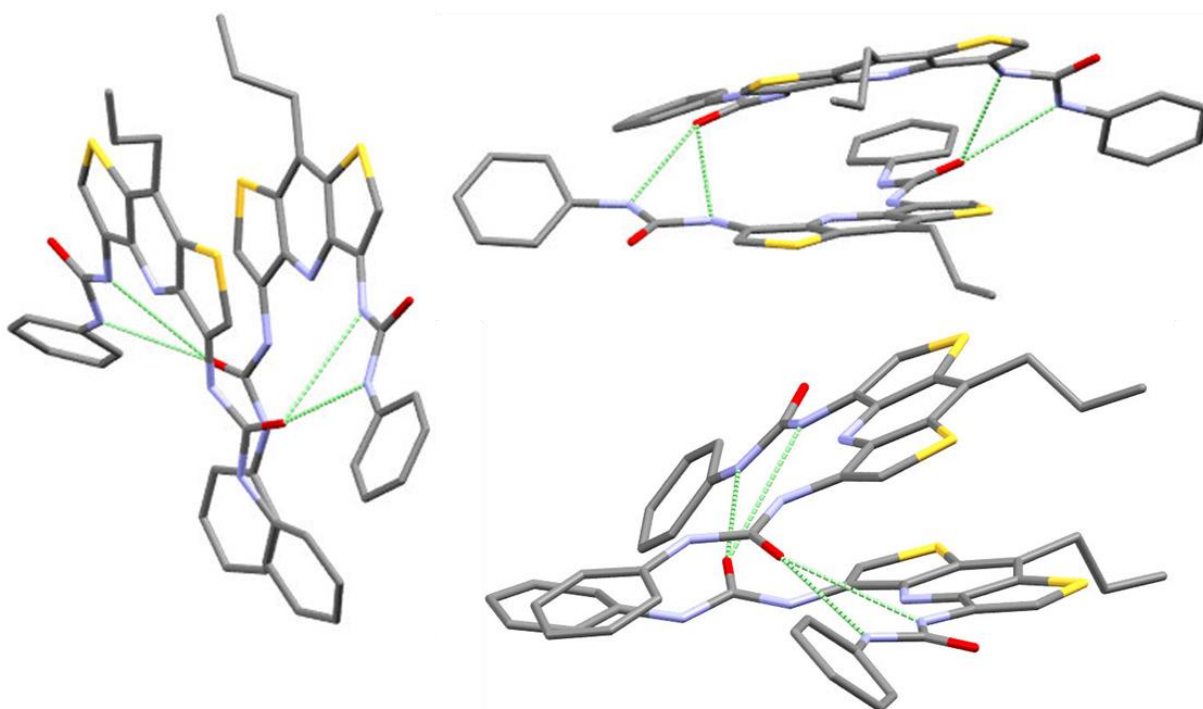
Niektóre cząsteczki receptora znajdujące się w komórce elementarnej mają nieco inne ułożenie, np. część z nich wiąże cząsteczkę DMSO. Niemniej jednak, wszystkie cząsteczki ułożone są w konformacji *syn-syn*, pokazując w ten sposób doskonałą preorganizację do wiązania anionów. Do szczegółowej analizy wybrałam dwie cząsteczki, jedną wolnego ligandu, drugą wiążącą DMSO (Rysunek 3.5, struktury z termicznymi elipsoidami narysowanymi z poziomem prawdopodobieństwa 50%).



Rysunek 3.5. Struktury RAS receptora 3.9 wraz z wartościami odległości pomiędzy wybranymi atomami i długościami wiązań wodorowych.

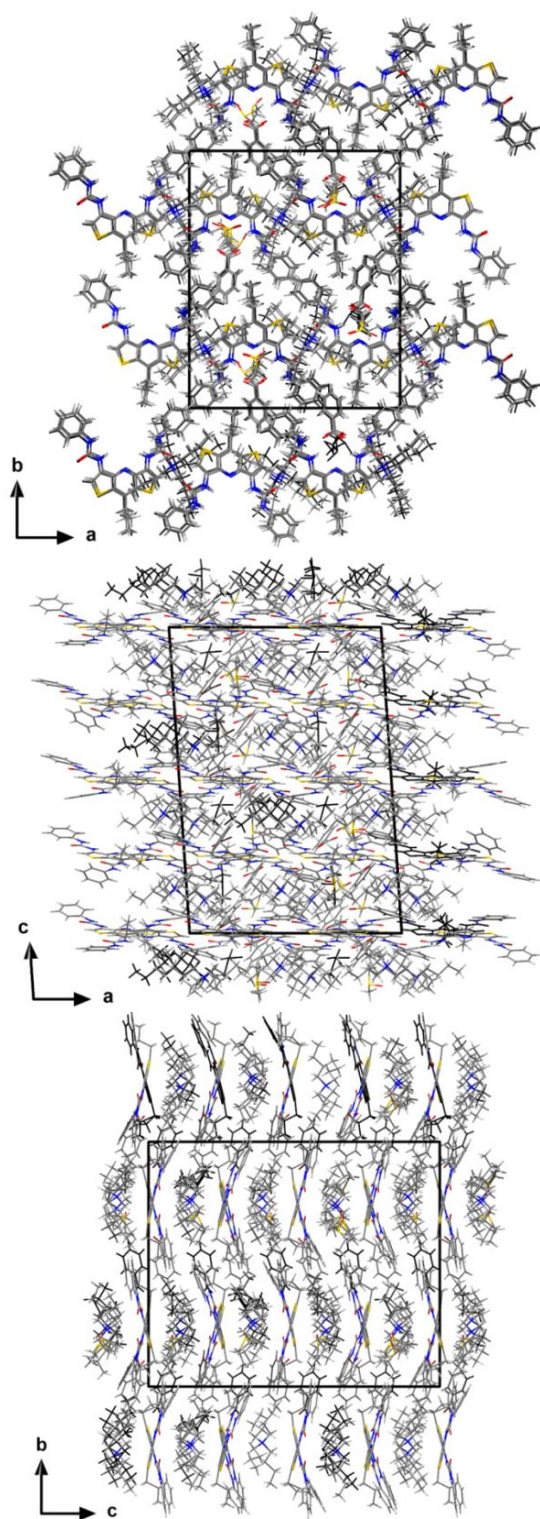
W strukturze ligandu **3.9** odległości pomiędzy atomami azotu są mniejsze niż w przypadku, gdy receptor kompleksuje cząsteczkę DMSO. Cząsteczka rozpuszczalnika oddziałuje tylko z jednym ramieniem mocznikowym poprzez dwa wiązania wodorowe i prawie w całości znajduje się nad płaszczyzną receptora.

W komórce elementarnej znajdują się również pary cząsteczek receptorów oddziałujących ze sobą. Na Rysunku 3.6 przedstawiłam trzy rzuty pary cząsteczek receptora wizualizując strukturę w innym modelu, z pominięciem atomów wodoru, aby obraz był bardziej czytelny. Wykazałam, że w roztworze nie występuje autoasocjacja receptora **3.9**, z kolei na podstawie RAS widać, że w ciele stałym powstają dwucząsteczkowe asocjaty, gdzie dwie cząsteczki receptora wytwarzają między sobą cztery wiązania wodorowe. Warto zaznaczyć, że w tym przypadku ułożenie ramion mocznikowych pozostaje również w konformacji *syn-syn*.



Rysunek 3.6. Trzy rzuty struktur RAS cząsteczek receptora **3.9**, które w komórce elementarnej tworzą dimery.

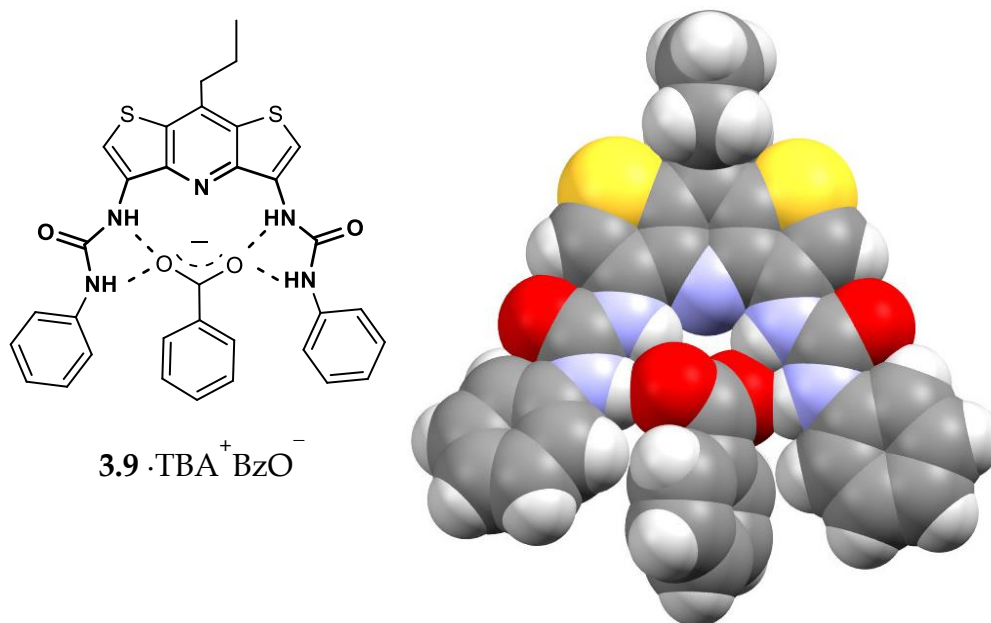
Kompleks receptora **3.9** z benzoesanem krystalizuje w układzie jednoskośnym, w grupie przestrzennej $P2_1/n$. W komórce elementarnej znajdują się cztery cząsteczki receptora wraz ze skompleksowanymi cząsteczkami benzoesanów w postaci soli TBA (Rysunek 3.7).



Rysunek 3.7. Struktury RAS kompleksu receptora 3.9 z benzooesanem.

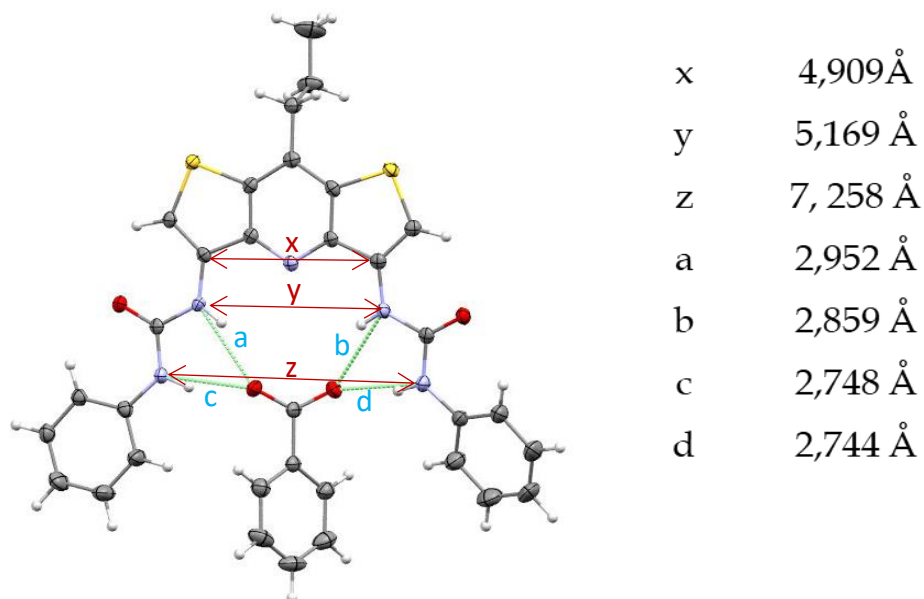
Analiza wyników RAS dla pojedynczej cząsteczki kompleksu dostarczyła mi wielu istotnych informacji. Przede wszystkim, cztery protony mocznikowe skierowane są do środka luki wiążącej i wszystkie są zaangażowane w tworzenie kompleksu z anionem benzooesanowym, który zlokalizowany jest wewnątrz luki

wiążącej. Na Rysunku 3.8 przedstawiłam reprezentację struktury kompleksu w modelu CPK. Można na nim zaobserwować, że cząsteczka benzoesu jest odchylona pod kątem 45° od płaszczyzny wyznaczonej przez system sprzężonych pierścieni aromatycznych platformy. Dzięki temu pierścienie fenyłowe nie stanowią istotnej zawady przestrzennej dla anionu benzoesanowego i może on wejść na maksymalną głębokość luki wiążącej.



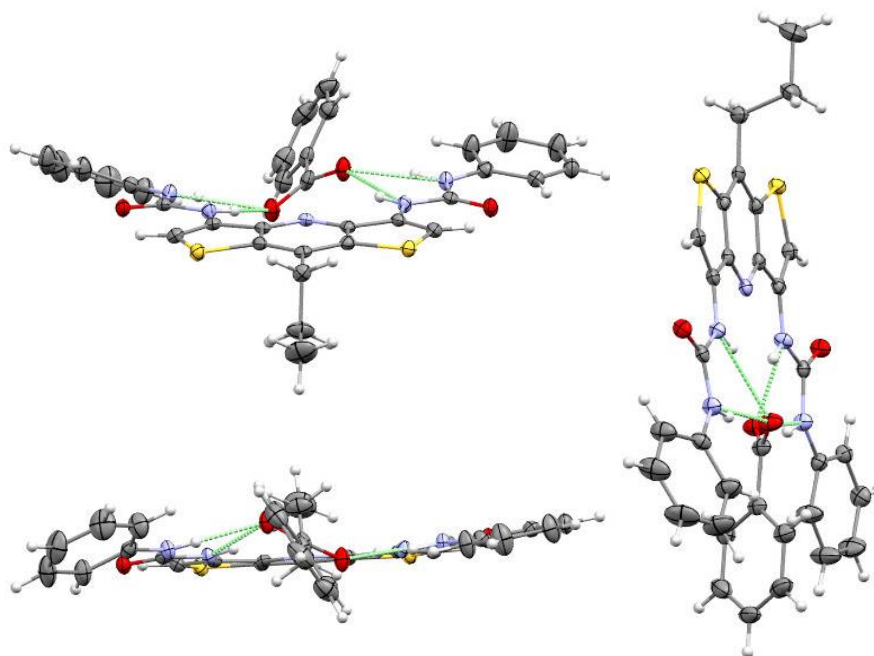
Rysunek 3.8. Struktury RAS pojedynczej cząsteczki kompleksu receptora **3.9** z benzoesanem.

Z kolei, na Rysunku 3.9 przedstawiłam tę samą strukturę z termicznymi elipsoidami narysowanymi z poziomem prawdopodobieństwa 50%, uwzględniając długości poszczególnych oddziaływań między gościem a gospodarzem oraz parametry luki wiążącej, wyznaczonej przez geometrię platformy i przez ugrupowania mocznikowe. Długości wytworzonych wiązań wodorowych nie przekraczają 3 Å, są to więc wiązania średniej mocy.



Rysunek 3.9. Struktury RAS kompleksu receptora 3.9 z benzooesanem z zaznaczonymi wartościami odległości pomiędzy wybranymi atomami oraz długościami wiązań wodorowych.

Pozostałe rzuty (Rysunek 3.10) pokazują, że pierścienie fenyłowe receptora również są odchylone, aczkolwiek nieznacznie, od płaszczyzny zdefiniowanej przez platformę.



Rysunek 3.10. Trzy rzuty struktur RAS cząsteczki kompleksu receptora 3.9 z benzooesanem.

3.3.4. Konkluzje

Przeprowadzone przeze mnie badania nad modelowymi receptorami opartymi na strukturze DITIPIRAM-u pokazały, że wybrany blok budulcowy zapewnia korzystną geometrię luki wiążącej, co przekłada się na wysoką efektywność wiązania anionów. Ponadto, wyniki Rentgenowskiej Analizy Strukturalnej wskazują na świetne dopasowanie karboksylanów do luki wiążącej receptora **3.9**, który jest znacznie efektywniejszy od alifatycznego analogu **3.8**.

3.4 Mocznikowy receptor karbazolowy 3.10

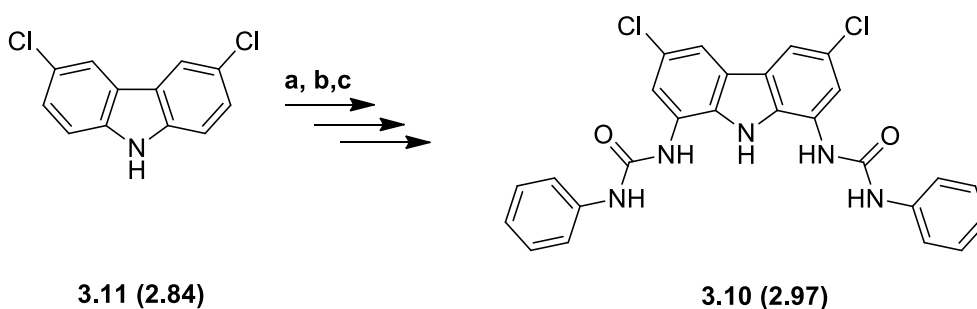
3.4.1. Wstęp

Niemakrocycliczne receptory anionów mogą stanowić cenne narzędzie w rozpoznaniu molekularnym tych ujemnie naładowanych cząsteczek. Spośród wielu acyklicznych układów opisywanych w literaturze najlepsze rezultaty uzyskano dla pochodnych karbazolowych. W związku z tym, że w moich badaniach modelowych wykazałam, że receptory oparte na strukturze DITIPIRAM-u charakteryzują się wysoką efektywnością w wiązaniu anionów, postanowiłam dokonać porównania zdolności kompleksotwórczych pochodnej fenylowej **3.9** z analogiem karbazolowym.

Do badań porównawczych wybrałam pochodną karbazolową, przedstawioną w Części Literaturowej jako **2.97**, a obecnie sygnowaną jako **3.10**. Po pierwsze dlatego, że opracowana w naszym zespole procedura pozwala na relatywnie szybkie otrzymanie pożądanego receptora. Po drugie, obecność atomów chloru spowoduje zwiększenie kwasowości protonów mocznikowych w porównaniu do stosowanych w innych receptorach karbazolowych podstawników alifatycznych.

3.4.2. Otrzymywanie mocznikowego receptora karbazolowego 3.10

Synteza receptora **3.10** obejmowała 3-etapową ścieżkę syntetyczną. Dwa pierwsze etapy (a i b) przeprowadziłam według opracowanej procedury (Schemat 3.5).¹²⁰ W pierwszym kroku dostępny handlowo 3,6-dichlorokarbazol **3.11** (**2.84**) poddałam działaniu kwasu octowego, bezwodnika octowego, a następnie dymiącego kwasu azotowego (V), uzyskując w ten sposób 3,6-dichloro-1,8-dinitrokarbazol z wydajnością 70%. Tak otrzymany półprodukt poddałam redukcji na powierzchni katalizatora palladowego w atmosferze wodoru, uzyskując odpowiednią diaminę z wydajnością 80%. Receptor **3.10** otrzymałam z wydajnością 65% w reakcji diaminy karbazolowej z nadmiarem izocyjanianu fenylowego. Szczegółowe informacje dotyczące otrzymywania receptora **3.10** zamieściłam w *Części Eksperymentalnej*.



(a) CH_3COOH , Ac_2O , 100% HNO_3 , od 0°C do wrzenia, około 2 godziny; (b) Pd/C , MeCN , H_2 , temp. pokojowa, 18 godzin; (c) PhNCO , MeCN , 0°C , potem wrzenie, 24 godziny.

Schemat 3.5.

3.4.3. Zdolności kompleksotwórcze mocznikowego receptora karbazolowego 3.10

Otrzymany receptor **3.10** postanowiłam przebadać pod kątem zdolności kompleksotwórczych względem wybranych anionów: Cl^- , MeCO_2^- i PhCO_2^- . Celem tych pomiarów było porównanie efektywności i selektywności wiązania anionów przez receptor **3.10** z wynikami uzyskanymi dla receptora opartego na strukturze DITIPIRAM-u **3.9**. Dlatego też ograniczyłam pomiary do trzech, wyżej

wymienionych anionów, pomijając anion diwodorofosforanowy, dla którego nie uzyskałam wartości stałej wiązania tego anionu w przypadku receptora **3.9**.

3.4.3.1. Miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR

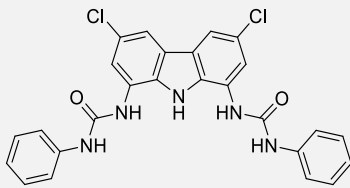
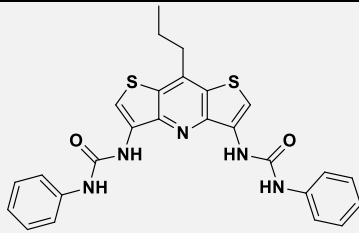
Zdecydowałam, aby pomiary zdolności kompleksotwórczych wykonać w mieszaninie rozpuszczalników DMSO- d_6 + 10% CD₃OH (*v/v*). W takiej mieszaninie rozpuszczalników stałe trwałości kompleksów dla wszystkich anionów w przypadku receptora **3.9** nie przekraczały 10 000 M⁻¹, co umożliwia rzetelne porównanie konkretnych wartości tych stałych, a tym samym porównane efektywności obu receptorów.

W takiej mieszaninie rozpuszczalników sprawdziłam również, czy receptor **3.10** tworzy autoasocjaty. Tak jak w przypadku modelowych receptorów **3.8** i **3.9** sumaryczne przesunięcia sygnałów mocznikowych były pomijalnie małe, co wskazuje na brak autoasocjacji, bądź też proces ten zachodzi w niewielkim stopniu i praktycznie nie ma wpływu na stałe trwałości powstających kompleksów.

Pomiary zdolności kompleksotwórczych poprzedziłam wykonaniem widm korelacyjnych NMR: HSQC (^1H , ^{13}C) oraz HMBC (^1H , ^{13}C). Dzięki temu byłam w stanie przypisać wszystkie sygnały w widmie ^1H NMR do określonych protonów. Oczywiście, tak jak w przypadku receptora DITIPIRAM-owego **3.9**, wiedza na temat tego, który sygnał pochodzi od którego protonu mocznikowego umożliwiła mi pełną analizę przeprowadzonych pomiarów.

W Tabeli 3.3 zebrałam dane z wykonanych miareczkowań pod kontrolą ^1H NMR dla receptora **3.10**, zestawiając otrzymane stałe kompleksowania z wynikami uzyskanymi dla modelowego receptora **3.9**.

Tabela 3.3. Stałe kompleksowania K_a [M^{-1}] anionów przez receptory **3.10** i **3.9**.

Nr	Rozpuszczalnik	Anion ^[a]	 3.10	 3.9
1		Cl^-	około 3 (K_{a1}) ^[b] około 300 (K_{a2}) ^[b,c]	950±10
2	DMSO- <i>d</i> ₆ + 10% CD ₃ OH (<i>v/v</i>)	$MeCO_2^-$	6 900±680 (K_{a1}) 3±0,4 (K_{a2}) ^[d]	4 200±90
3		$PhCO_2^-$	4 500±400 (K_{a1}) <1 (K_{a2}) ^[d]	1 560±20

^[a] Aniony zostały użyte w postaci soli TBA;

^[b] wartość stałej obarczona dużym błędem, powyżej 10%;

^[c] model wiązania 2:1 (receptor : anion)

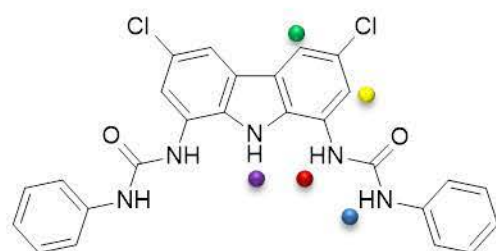
^[d] model wiązania 1:2 (receptor : anion).

W tym przypadku analiza stałych kompleksowania jest nietrywialna z powodu mieszanych modeli wiązania i nietypowego zachowania się receptora karbazolowego **3.10**. Warto w tym miejscu zauważyć, że receptor o rdzeniu DITIPIRAM-owym **3.9**, w przeciwieństwie do receptora **3.10**, tworzy kompleksy z badanymi anionami tylko o stechiometrii 1:1. Wskazuje to na sztywność struktury w konformacji *syn-syn* i korzystną szerokość luki wiążącej receptora **3.9**.

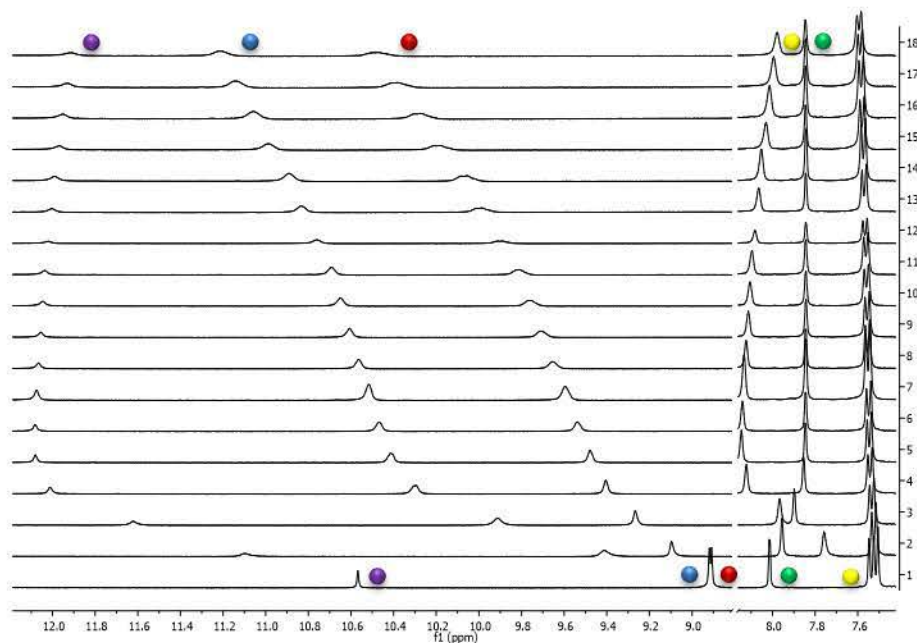
Niestety, dokładne wyznaczenie stałych kompleksowania anionu chlorkowego przez receptor karbazolowy **3.10** nie było możliwe. Niemniej jednak zastosowane obliczenia pozwoliły na określenie stechiometrii kompleksu, i stwierdzenie, że w przypadku tego anionu, w głównej mierze tworzy się kompleks 2:1 (receptor : anion), w porównaniu do kompleksu 1:1. Wartości stałych wynoszą około 300 M^{-1} dla kompleksu 2:1 i około 3 M^{-1} dla kompleksu 1:1. Ponadto, cząsteczki receptora są najprawdopodobniej ułożone względem siebie prostopadle, tworząc kompleks o stechiometrii 2:1 z anionem chlorkowym. Podobny rezultat uzyskano w 2014 roku dla amidowych receptorów karbazolowych.¹⁴⁰ Wnioski te, bazujące na obliczeniach oraz doniesieniach literaturowych, są spójne z przebiegiem miareczkowań opisanym w *Części Eksperymentalnej*.

Z kolei, w przypadku kompleksowania anionów karboksylanowych receptorem **3.10**, drugie stałe K_{a2} , wydają się być pomijalnie małe, zwłaszcza kiedy zestawia się je z bardzo wysokimi wartościami stałych K_{a1} . Niemniej jednak, nieuwzględnienie drugiej stałej w obu przypadkach skutkowało całkowitym brakiem dopasowania punktów eksperymentalnych pomiaru z punktami obliczonymi, przez co niemożliwe było wyznaczenie jakiegokolwiek wartości stałej kompleksowania.

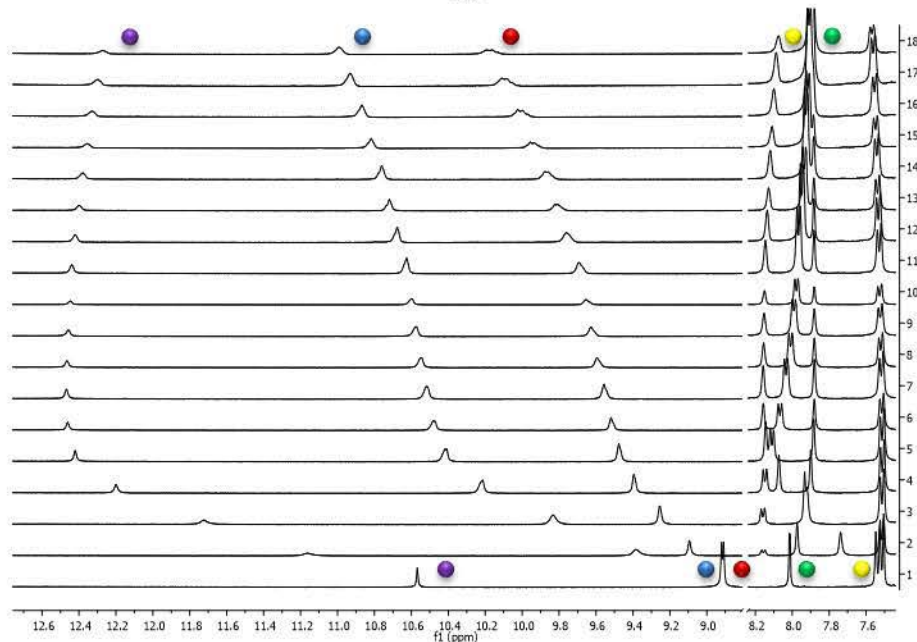
W przypadku receptora **3.10** właściwie dopiero analiza przebiegu miareczkowań anionami karboksylanowymi zestawiona z wartościami liczbowymi stałych trwałości kompleksów pozwala na rzetelną ocenę i wgląd w proces wiązania badanych anionów (Rysunek 3.11). Znaczące jest tutaj zachowanie się sygnałów pochodzących od protonów mocznikowych, pirolowego oraz protonów aromatycznych platformy. Sygnał pirolowy bardzo szybko (przy jednym ekwiwalencie soli) osiąga plateau, po czym zaczyna przesuwać się „w górę pola”, co znaczy że proton pirolowy jest ekranowany. Tak samo zachowuje się jeden z aromatycznych protonów platformy (zaznaczony kolorem żółtym). Z kolei, sygnały pochodzące od protonów mocznikowych, mimo dodatku około siedmiu ekwiwalentów soli nie osiągają plateau, choć można zaobserwować pewne przegięcie krzywej przy dodatku około jednego ekwiwalentu soli. Świadczy to o zmianie konformacyjnej receptora po dodatku nadmiaru gościa. Następuje wtedy obrót jednego z ramion mocznikowych i związanie drugiej cząsteczki gościa „na zewnątrz luki”. Mimo, iż sygnały od zdesymetryzowanych w takiej sytuacji moczników uśredniają się, można zaobserwować zmianę konformacji również przez niewielkie rozszczepienie sygnałów pochodzących od protonów mocznikowych (kolor czerwony). Protony receptora **3.10**, biorące udział w wiązaniu anionów, prawie w każdym przypadku (poza aromatycznym protonem pochodzącym od platformy oznaczonym kolorem zielonym) przesuwają się „w dół pola”. Sumaryczne przesunięcia sygnałów (Tabela 3.4) są znaczące aż dla pięciu protonów i różnią się diametralnie w zależności od użytego anionu.



Receptor 3.10
10% CD₃OH w DMSO;
aniony: AcO⁻ (A), BzO⁻ (B)



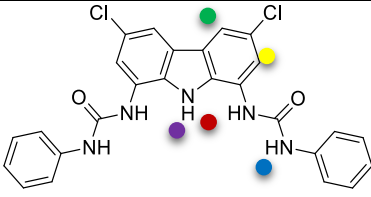
A



B

Rysunek 3.11. Przebieg miareczkowania pod kontrolą ¹H NMR receptora 3.10 z oznaczonymi sygnałami pochodzącymi od wybranych protonów.

Tabela 3.4. Sumaryczne przesunięcia sygnałów ($\Delta\delta_{\max}$ [ppm]) pochodzących od protonów biorących udział w kompleksowaniu anionów przez receptor **3.10**.

Nr	Rozpuszczalnik	Anion ^[a]	 3.10				
			0,480 ^[b]	0,413 ^[b]	0,702 ^[b]	0,067 ^[b]	-0,046 ^[b]
1	DMSO- <i>d</i> ₆	Cl ⁻	0,480 ^[b]	0,413 ^[b]	0,702 ^[b]	0,067 ^[b]	-0,046 ^[b]
2	+ 10% CD ₃ OH	MeCO ₂ ⁻	1,338 ^[b]	1,571 ^[b]	2,287 ^[b]	0,430 ^[b]	-0,170 ^[b]
3	(<i>v/v</i>)	PhCO ₂ ⁻	1,702 ^[b]	1,273 ^[b]	2,082 ^[b]	0,526 ^[b]	-0,129 ^[b]

^[a] Aniony zostały użyte w postaci soli TBA;

^[b] wartości dla ostatnich punktów pomiarowych.

3.4.4. Konkluzje

Na podstawie zaprezentowanych powyżej badań mogę stwierdzić, że efektywność wiązania anionów przez receptory **3.10** i **3.9** jest zbliżona. Co ważne, geometria luki wiążącej jest bardzo podobna, jednak sposób kompleksowania anionów (stechiometria powstających kompleksów) jest odmienna. O tych różnicach świadczy już sam przebieg miareczkowań. Receptor DITIPIRAM-owy **3.9** wykazuje relatywnie wysokie powinowactwo do anionu chlorkowego podczas gdy wiązanie tego anionu przez receptor karbazolowy **3.10** odbywa się poprzez wytworzenie nie tylko kompleksu o stechiometrii 1:1, ale również 2:1 (receptor : anion) o znacznie wyższej stałej trwałości. Bardzo niska stała dla kompleksu 1:1 wskazuje na większą (w porównaniu do receptora **3.9**) szerokość luki wiążącej. Anion octanowy oraz benzoesanowy są wiązane mocniej przez receptor **3.10** (w porównaniu do **3.9**), niemniej jednak rezultaty miareczkowań i ich przebieg świadczą o oddziaływaniu karboksylanów tylko z jedną stroną luki wiążącej receptora, tj. dowodzą wytworzenia wiązań wodorowych z protonem pirolowym oraz dwoma protonami mocznikowymi pochodzącymi od jednej grupy. W związku z dostępnym miejscem w luce wiążącej, karboksylany najprawdopodobniej „przeskakują” między stronami luki oddziałując na zmianę z dwoma grupami mocznikowymi.

3.5. Mocznikowy receptor tiofenowy 3.7

3.5.1. Wstęp

Jak opisałam w podrozdziale 3.2, w toku prac syntetycznych otrzymałam dimocznikową pochodną tiofenu 3.7. Związek ten, z racji symetrii C_2 oraz obecności dwóch grup mocznikowych, może posłużyć jako receptor anionów. Jak dotąd nie opisano receptorów o takim, relatywnie prostym, rdzeniu. W związku ze znacznym podobieństwem strukturalnym do receptora DITIPIRAM-owego 3.8, zdecydowałam się na porównanie zdolności kompleksotwórczych obu receptorów, a tym samym sprawdzenie wpływu zmiany rdzenia oraz zmniejszenia szerokości luki wiążącej.

3.5.2. Zdolności kompleksotwórcze receptora 3.7

Z podobnych do poprzednio opisanych powodów postanowiłam przebadać receptor 3.7 pod kątem zdolności kompleksotwórczych względem trzech anionów: Cl^- , $MeCO_2^-$ i $PhCO_2^-$.

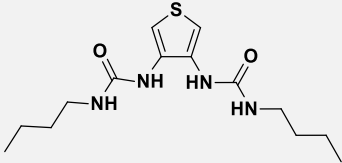
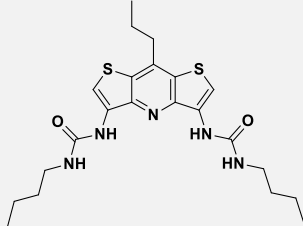
3.5.2.1. Miareczkowania pod kontrolą 1H NMR

Miareczkowania pod kontrolą 1H NMR receptora 3.7 zdecydowałam się wykonać w mieszaninie $DMSO-d_6 + 0,5\% H_2O (v/v)$, ze względu na podobieństwo budowy (szerokość luki wiążącej) do dimocznikowej pochodnej 1,2-diaminobenzenu. Związek ten został opisany w 2005 roku przez Gale'a i współpracowników.⁹³ W cytowanej pracy autorzy zbadali zdolności kompleksotwórcze tego receptora stosując miareczkowania pod kontrolą 1H NMR. Pomiary wykonano w $DMSO-d_6 + 0,5\% H_2O (v/v)$ i uzyskano wartości stałych dla Cl^- , $MeCO_2^-$ i $PhCO_2^-$ kolejno: 43, 1330 i 3210 M^{-1} , czyli w zakresie stosowalności używanej techniki.

Miareczkowania pod kontrolą 1H NMR poprzedziłam sprawdzeniem czy i ewentualnie jaki wpływ na stałe kompleksowania będzie miał proces autoasocjacji

receptora 3.7. W tym przypadku sumaryczna zmiana przesunięć sygnału pochodzącego od protonów mocznikowych, sąsiadujących z pierścieniem tiofenowym, wyniosła 0,027 ppm, podczas gdy nie zaobserwowałam zmian przesunięć dla sygnału pochodzącego od protonów mocznikowych znajdujących się obok podstawnika alifatycznego. Na tej podstawie obliczyłam stałą autoasocjacji receptora 3.7 ($K_{\text{autoasoc.}}=15 \text{ M}^{-1}$) i uwzględniłam jej wartość w obliczeniach stałych trwałości kompleksów tego receptora z badanymi anionami. W Tabeli 3.5 zamieściłam rezultaty otrzymane z miareczkowań pod kontrolą ^1H NMR i zestawiałam je z wynikami otrzymanymi dla alifatycznego analogu DITIPIRAM-owego 3.8.

Tabela 3.5. Stałe kompleksowania K_a [M^{-1}] anionów przez receptory 3.7 i 3.8.

Nr	Rozpuszczalnik	Anion ^[a]	 3.7	 3.8
1	DMSO- <i>d</i> ₆	Cl ⁻	73±2	- ^[b]
2	+ 0,5% H ₂ O	MeCO ₂ ⁻	^[b]	>10 000 ^[c]
3		PhCO ₂ ⁻	^[b]	4 450±150

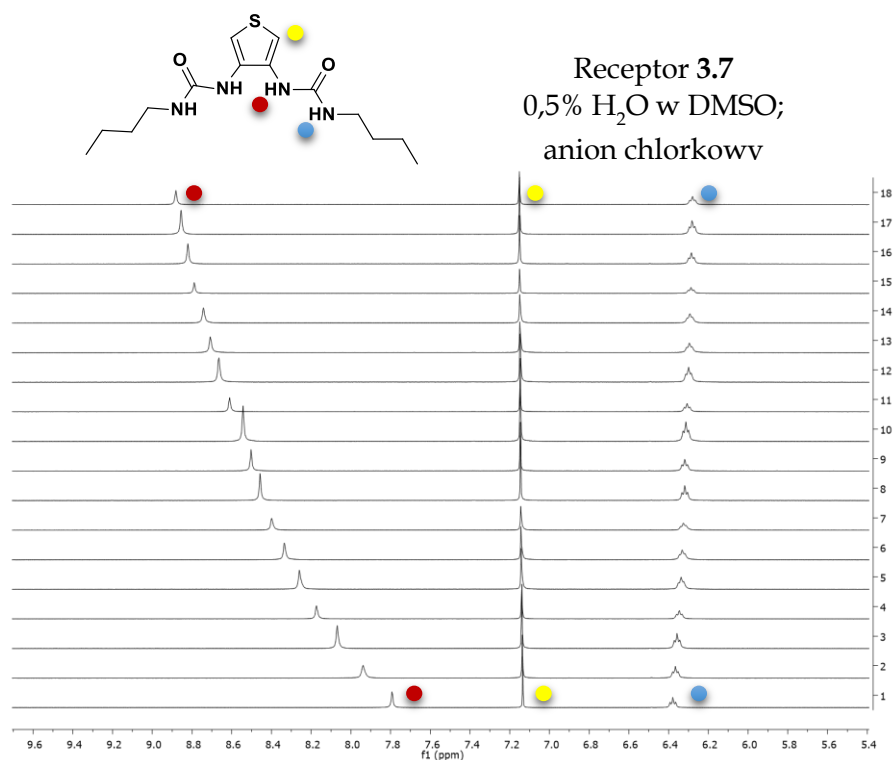
^[a] Aniony zostały użyte w postaci soli TBA;

^[b] brak dopasowania do testowanych modeli;

^[c] stała kompleksowania powyżej limitu stosowności w technice miareczkowania ^1H NMR ($K_a > 10^4$).

Niestety, nie udało mi się obliczyć stałych trwałości kompleksów receptora 3.7 z karboksylanami (octanem i benzoatanem), mimo prób dopasowania do modeli 1:1, 1:2, 1:3 oraz mieszanych i mimo uwzględnienia autoasocjacji receptora. Jednak w obu przypadkach plateau zostało osiągnięte po dodatku jednego ekwiwalentu anionu.

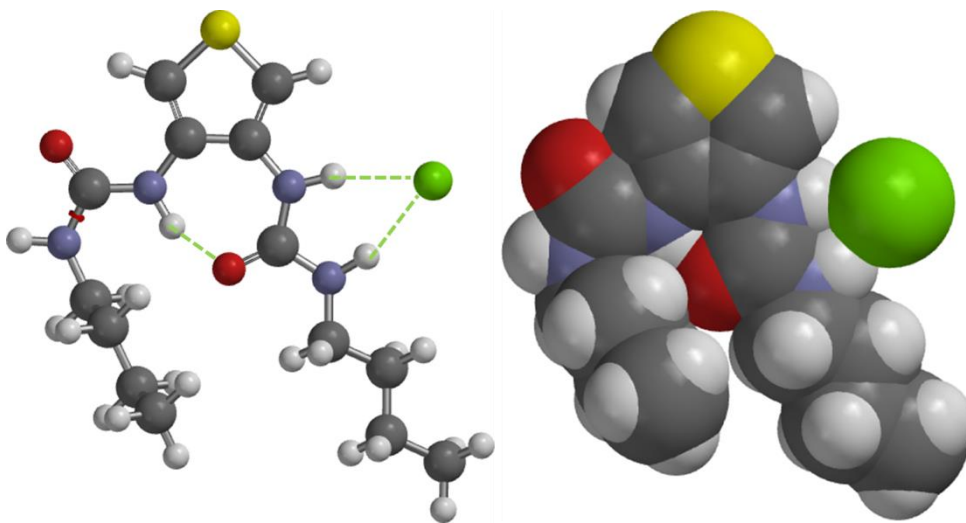
Udało mi się uzyskać jedynie stałą kompleksowania anionu chlorkowego. Przebieg miareczkowania tym anionem pokazuje, że dochodzi do ekranowania jednego z protonów mocznikowych (oznaczonego kolorem niebieskim), stąd też przesuwanie się sygnałów „w górę pola” (Rysunek 3.12).



Rysunek 3.12. Przebieg miareczkowania pod kontrolą ¹H NMR receptora 3.7 anionem chlorkowym z oznaczonymi sygnałami pochodzącymi od wybranych protonów.

Pokazane na Rysunku 3.12 zachowanie się protonów mocznikowych receptora 3.7 jest nietypowe. Można jednak proces ten wytłumaczyć strukturą receptora, a mianowicie niewielką szerokością luki wiążącej, wewnątrz której anion chlorkowy nie mógłby się zmieścić. W ogóle, ułożenie się receptora w konformacji *syn-syn*, w której protony mocznikowe skierowane byłyby do wnętrza luki wiążącej, jest niemożliwe. W związku z tym oddziaływanie z anionem chlorkowym możliwe jest wyłącznie, kiedy ten znajduje się na zewnątrz luki, co zresztą tłumaczy niską stałą kompleksowania anionu (jak na obecność czterech relatywnie kwaśnych protonów zdolnych do wytworzenia wiązań wodorowych). Na Rysunku 3.13 przedstawiłam możliwą strukturę powstającego kompleksu w dwóch modelach, wygenerowaną w programie Spartan.¹⁴¹ Poszczególne ramiona mocznikowe mają diametralnie różne ułożenie i mimo iż następuje uśrednienie sygnałów pochodzących od protonów mocznikowych (aniony chlorkowe podchodzą do jednej bądź drugiej strony receptora powodując zmiany konformacyjne i naprzemienne tworzenie się i zrywanie wiązań wodorowych), czego efektem jest ekranowanie protonu

sąsiadującego z łańcuchem alifatycznym receptora. Jest to oczywiście hipoteza, niemniej jednak tłumaczy ona wszystkie rezultaty przeprowadzonych przeze mnie pomiarów.

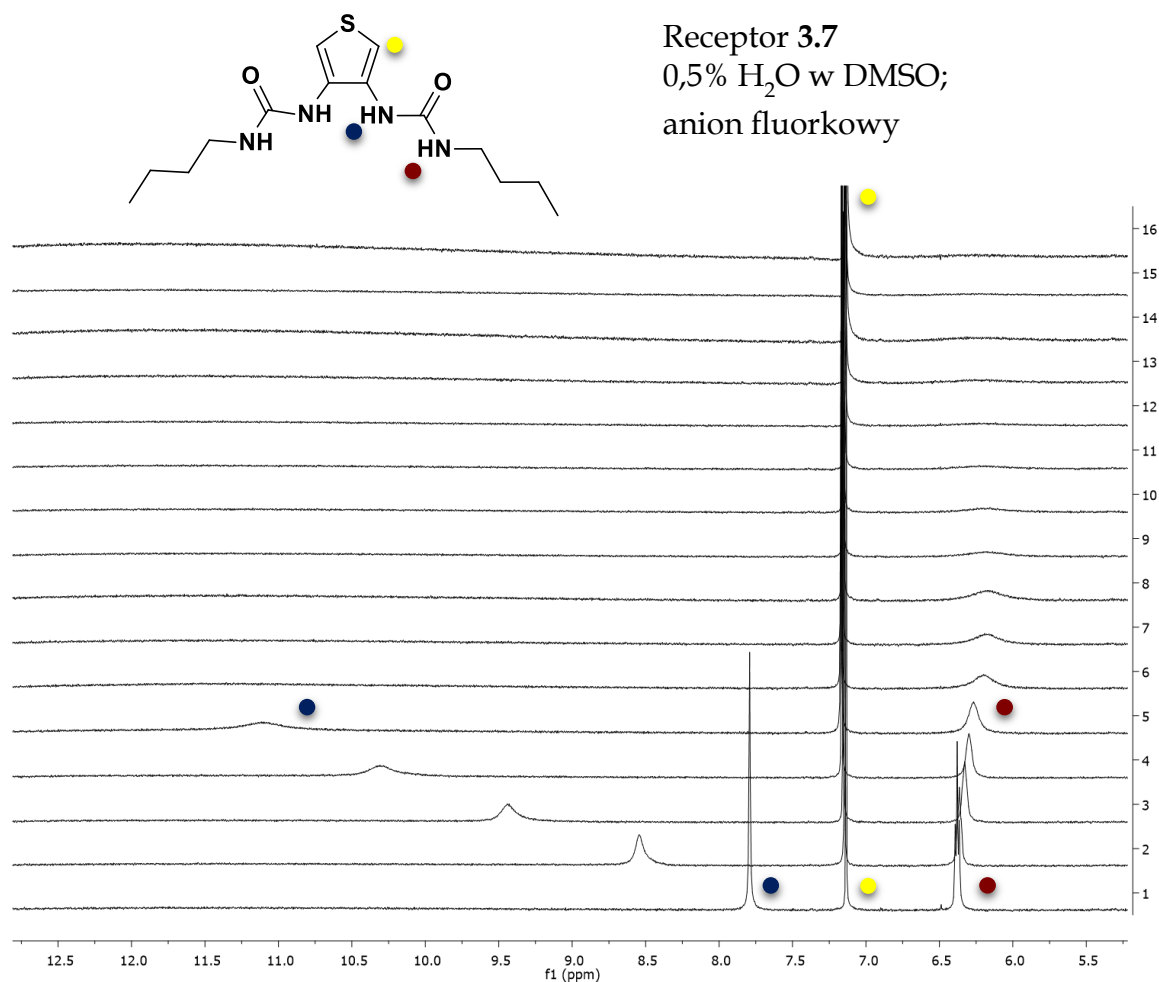


Rysunek 3.13. Proponowana struktura powstającego kompleksu receptora **3.7** z anionem chlorkowym.

Odwrotna sytuacja ma miejsce w przypadku receptora **3.8**, dla którego obliczenie stałej dla anionu chlorkowego nie było możliwe, mimo iż przeprowadziłam eksperyment wykluczający autoasocjację, a szerokość luki wiążącej jest wystarczająca by związać w niej chlorek. Powodem może być zamykanie wejścia do luki wiążącej przez *n*-butylowe łańcuchy, organizujące się pod wpływem efektu hydrofobowego.

W związku z uzyskanymi wynikami oraz faktem posiadania niewielkiej luki wiążącej przez receptor **3.7**, postanowiłam wykonać dodatkowy pomiar i sprawdzić powinowactwo tego receptora do anionu fluorkowego. Mając na uwadze aspekty strukturalne liczyłam na to, że ten relatywnie mały anion może zostać skompleksowany z użyciem czterech wiązań wodorowych, lokując się nieznacznie nad płaszczyzną ramion mocznikowych. Miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR dla tego anionu wykonałam również w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}$ (*v/v*). Niestety, po przekroczeniu jednego ekwiwalentu dodatku anionu fluorkowego doszło do deprotonowania grup mocznikowych. W związku z tym niemożliwe było ilościowe określenie siły wiązania tego anionu przez receptor **3.7**. Na Rysunku 3.14

przedstawiłam przebieg miareczkowania. Początkowe punkty pomiarowe, gdzie widoczne są jeszcze sygnały pochodzące do protonów mocznikowych wskazują, że podobnie jak w przypadku miareczkowania tego receptora anionem chlorkowym, następuje ekranowanie jednego z protonów mocznikowych.

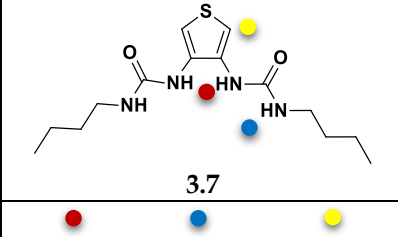


Rysunek 3.14. Przebieg miareczkowania pod kontrolą ¹H NMR receptora 3.7 anionem fluorkowym z oznaczonymi sygnałami pochodzącymi od wybranych protonów.

Badania receptora 3.7 w roztworze wskazują na jego niską efektywność w wiązaniu anionów. Co więcej, w związku z niewyznaczeniem stałych kompleksowania badanych anionów karboksylanowych nie jest możliwe określenie jego selektywności.

Analizując sumaryczne przesunięcia sygnałów pochodzących od protonów biorących udział w wiązaniu poszczególnych anionów (Tabela 3.6) można zauważyć, że w każdym przypadku to protony mocznikowe sąsiadujące z platformą tiofenową przesuwają się w największym stopniu. Z kolei, tylko w przypadku omawianych miareczkowań anionami chlorkowym i fluorkowym następuje przesunięcie jednego z sygnałów pochodzących od protonów mocznikowych „w górę pola”. Dodatkowo, całkowite zmiany przesunięć są najmniejsze w przypadku miareczkowania receptora **3.7** anionem chlorkowym. Sygnały pochodzące od protonów łańcucha alifatycznego nie zmieniają położenia pod wpływem dodatku anionów.

Tabela 3.6. Sumaryczne przesunięcia sygnałów ($\Delta\delta_{\max}$ [ppm]) pochodzących od protonów biorących udział w kompleksowaniu anionów przez receptor **3.7**.

Nr	Rozpuszczalnik	Anion ^[a]			
			1	2	3
1	DMSO- <i>d</i> ₆ + 0,5% H ₂ O	Cl ⁻	1,409	-0,120	0,020
2		MeCO ₂ ⁻	1,805 ^[b]	0,980 ^[b]	0,091 ^[b]
3		PhCO ₂ ⁻	1,894 ^[b]	0,930 ^[b]	0,143 ^[b]

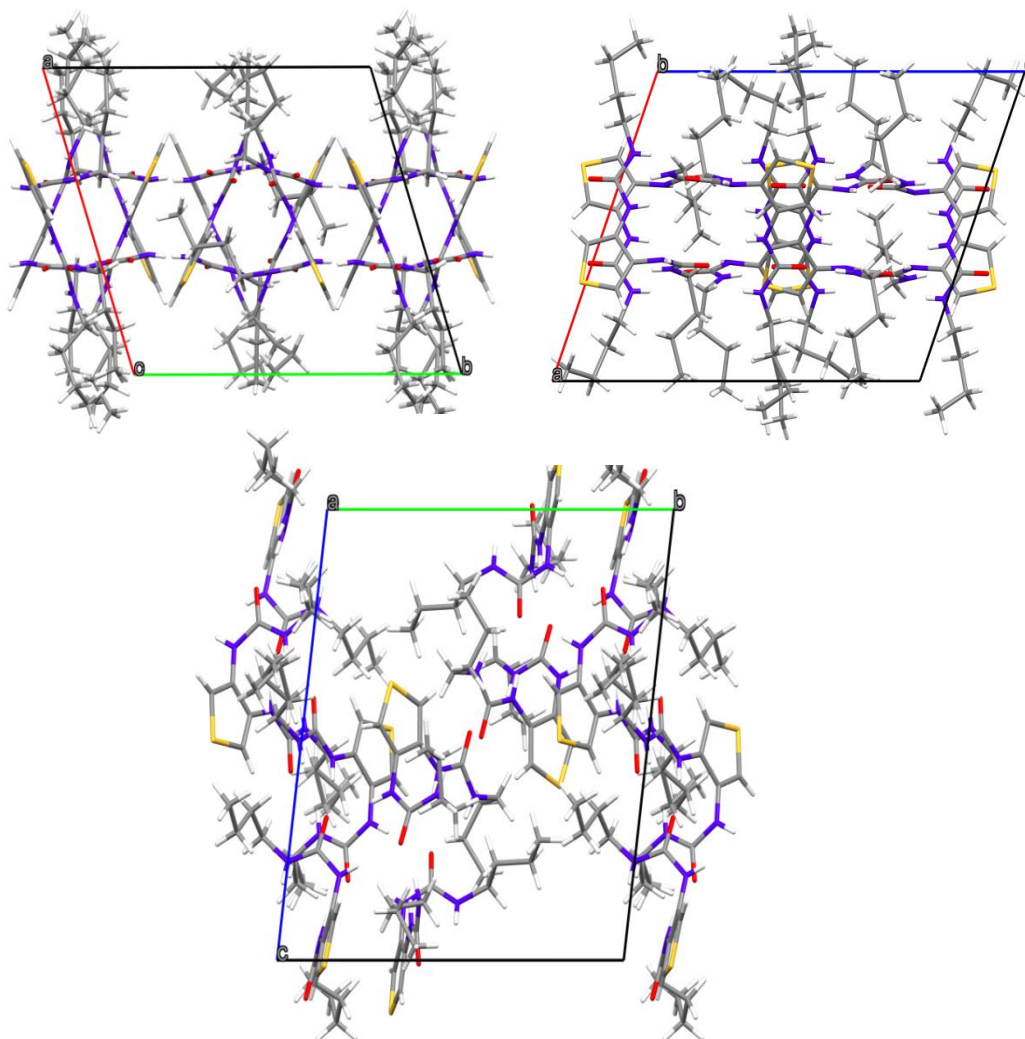
^[a] Aniony zostały użyte w postaci soli TBA,

^[b] wartości dla ostatnich punktów pomiarowych.

3.5.2.2. Badania strukturalne receptora **3.7**

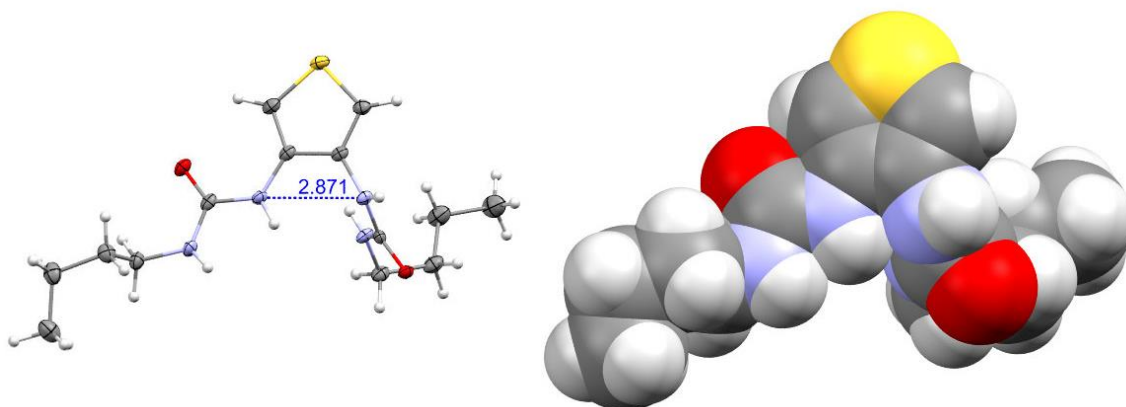
Udało mi się uzyskać monokryształy receptora **3.7** odpowiednie do badań RAS poprzez zastosowanie dyfuzji par wody do roztworu receptora w mieszaninie DMSO/H₂O.

Receptor ten krystalizuje w układzie trójskośnym, w grupie przestrzennej P-1. W komórce elementarnej znajduje się osiem cząsteczek **3.7** (Rysunek 3.15).



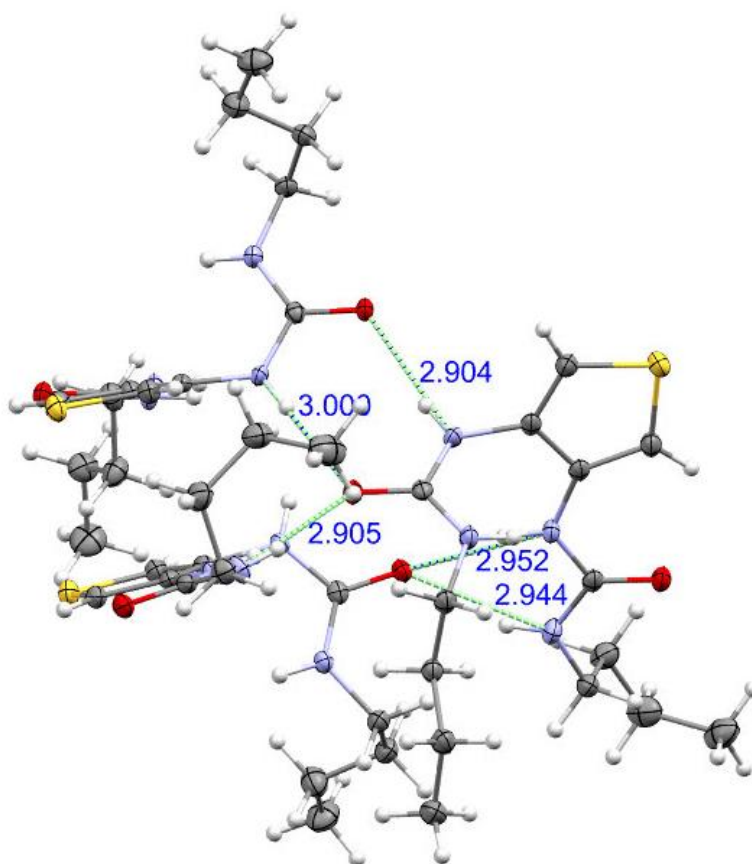
Rysunek 3.15. Upakowanie receptora **3.7** w komórce elementarnej.

Analizując strukturę pojedynczej cząsteczki receptora **3.7** można zauważyć, że szerokość platformy, będąca długością wiązania C3-C4 jest za mała by receptor mógł przyjąć konformację *syn-syn*. W konsekwencji protony mocznikowe nie mogą być skierowane do wnętrza bardzo małej luki wiążącej. Odległość między mocznikowymi atomami azotu wynosi zaledwie 2.921 Å. Na Rysunku 3.16 przedstawiłam strukturę receptora **3.7** z termicznymi elipsoidami narysowanymi z poziomem prawdopodobieństwa 50% (po lewej) oraz w modelu CPK (po prawej).



Rysunek 3.16. Struktura RAS receptora 3.7 przedstawiona w dwóch modelach.

Wyniki RAS są więc spójne z obserwacjami i wnioskami wyciągniętymi na podstawie rezultatów badań w roztworze. Co więcej, w ciele stałym receptor 3.7 również wytwarza sieć wiązań wodorowych o średniej mocy. Każda cząsteczka receptora oddziałuje z dwoma sąsiednimi (Rysunek 3.17).



Rysunek 3.17. Struktura RAS receptora 3.7 wraz z zaznaczonymi długościami międzycząsteczkowych wiązań wodorowych.

3.5.3. Konkluzje

Badania zdolności kompleksotwórczych receptora **3.7** jednoznacznie wskazują, że tiofen nie sprawdza się jako platforma dla receptorów niemakrocyclicznych, ponieważ nie zapewnia optymalnej dla kompleksowania anionów wielkości luki wiążącej. Zarówno badania w rozworze, jak w cieple stałym ilustrują niską efektywność tego receptora w wiązaniu badanych anionów.

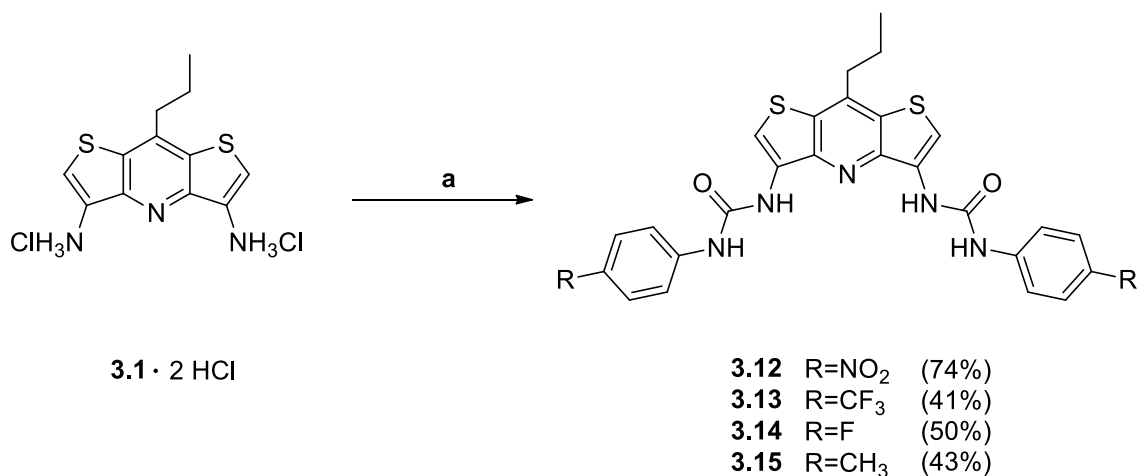
3.6. Seria mocznikowych receptorów DITIPIRAM-owych zawierających ramiona aromatyczne

3.6.1. Wstęp

Na podstawie badań nad modelowymi receptorami mocznikowymi, opartymi na strukturze DITIPIRAM-u, wykazałam znacząco wyższą efektywność w wiązaniu anionów przez „aromatyczny” receptor **3.9** w porównaniu z jego analogiem „alifatycznym” **3.8**. Postanowiłam więc, mając na uwadze otrzymane rezultaty, rozszerzyć badania zdolności kompleksotwórczych mocznikowych receptorów DITIPIRAM-owych na inne receptory zawierające ramiona aromatyczne, będące pochodnymi związku **3.9**. Aby dokonać analizy wpływu podstawników w pierścieniach fenyłowych receptora na efektywność i selektywność procesu wiązania anionów konieczne było ograniczenie się do jednej zmiennej. Dlatego też zaprojektowałam receptory z różnymi (elektronodonującymi i elektronowyciągającymi) grupami w pozycji *para* pierścienia fenyłowego w stosunku do grupy mocznikowej. Inne usytuowanie takiej grupy mogłoby stanowić zawadę przestrzenną i uniemożliwić wiązanie anionu w luce receptora, a tym samym wpływ elektronowy podstawnika byłby niemożliwy do określenia.

3.6.2. Otrzymywanie mocznikowych receptorów DITIPIRAM-owych 3.12 - 3.15

W każdym przypadku synteza aromatycznych mocznikowych receptorów zawierających rdzeń DITIPIRAM-owy obejmowała użycie dichlorowodoru 8-propyloditieno[3,2-b:2',3'-e]pirydyno-3,5-diaminy (**3.1** · 2 HCl), trietyloaminy i odpowiedniego izocyjanianu. Na Schemacie 3.6 przedstawiłam ogólne warunki syntezy receptorów **3.12** - **3.15**. Szczegółowe informacje dotyczące otrzymywania opisywanych receptorów zamieściłam w *Części Eksperymentalnej*.



(a) odpowiedni izocyjanian, Et₃N, MeCN, 0°C, potem wrzenie, 24 godziny.

Schemat 3.6.

3.6.3. Zdolności kompleksotwórcze mocznikowych receptorów DITIPIRAM-owych

Badania zdolności kompleksotwórczych w roztworze przeprowadziłam tylko dla receptorów **3.13** - **3.15**, ponieważ receptor **3.12** charakteryzował się bardzo niską rozpuszczalnością, co uniemożliwiło wykonanie pomiarów. Pozostałe receptory łatwo rozpuszczały się zarówno w DMSO, DMSO + 0,5% wody, DMSO + 5% MeOH, jak i w DMSO + 10% MeOH (*v/v*). Wśród uzyskanych receptorów najwyższą rozpuszczalnością charakteryzowały się receptory **3.13** i **3.14**, prawdopodobnie ze względu na obecność atomów fluoru w ich strukturze. Z racji uzyskania wysokich stałych kompleksowania dla modelowego receptora **3.9**, zdecydowałam się pominąć

pomiary w mieszaninie DMSO- d_6 + 5% MeOH, i ograniczyć się do pomiarów wstępnych (w DMSO- d_6 + 0,5% wody), a następnie przejść do wysoce konkurencyjnej mieszaniny rozpuszczalników (DMSO- d_6 + 10% MeOH).

Z kolei, w celu zbadania zdolności kompleksotwórczych w ciele stałym, aby móc otrzymać odpowiedni do badań monokryształ zastosowałam dyfuzję par wody do roztworów receptorów lub roztworów ich kompleksów z anionami w mieszaninie rozpuszczalników DMSO/woda.

3.6.3.1. Miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR

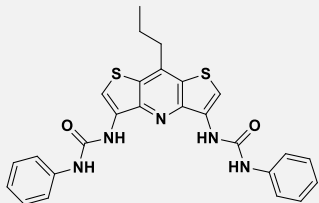
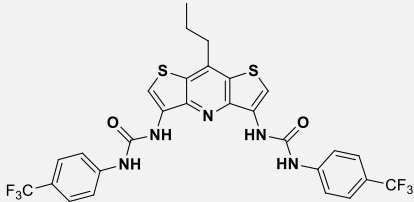
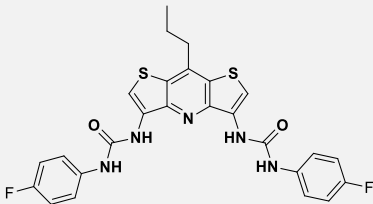
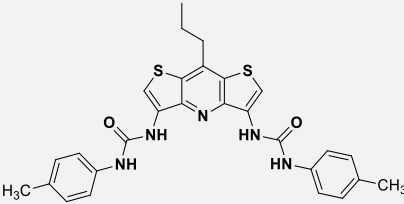
Otrzymane receptory postanowiłam przebadać pod kątem zdolności kompleksotwórczych względem wcześniej wybranych anionów: Cl^- , MeCO_2^- , PhCO_2^- oraz H_2PO_4^- . Co prawda, dla tego ostatniego nie udało mi się obliczyć stałej trwałości kompleksu z modelowymi receptorami DITIPIRAM-owymi, jednakże mimo dużego podobieństwa strukturalnego ligandów **3.13** - **3.15** do modelowego receptora **3.9**, miałam nadzieję, że uda mi się uzyskać rzetelną wartość stałej kompleksowania tego anionu. Niestety, również w tym przypadku nie było możliwe wyznaczenie tych stałych. Pomiary zdolności kompleksotwórczych w roztworze poprzedziłam wykonaniem widm korelacyjnych NMR: HSQC (^1H , ^{13}C) oraz HMBC (^1H , ^{13}C), tak jak w przypadku modelowego receptora **3.9** oraz karbazolowego receptora **3.10**. Dzięki temu byłam w stanie przypisać wszystkie sygnały w widmie ^1H NMR do określonych protonów.

Na podstawie badań dotyczących modelowego receptora **3.9** wykluczyłam, w przypadku receptorów **3.12** - **3.15** możliwość takiej autoasocjacji, która miałaby wpływ na proces kompleksowania i trwałość tworzonych kompleksów z anionami. Założenie to wynika z podobieństwa strukturalnego tych receptorów, a ponadto różnice między poszczególnymi ligandami występują w obrębie grup zlokalizowanych poza lukami wiążącymi.

Wyniki z przeprowadzonych dla receptorów **3.13** - **3.15** miareczkowań pod kontrolą ^1H NMR zebrałam w Tabeli 3.7, zestawiając otrzymane rezultaty ze stałymi kompleksowania uzyskanymi dla modelowego receptora DITIPIRAM-owego **3.9**.

Każdy z pomiarów był wykonywany co najmniej dwukrotnie, a błędy wyznaczonych stałych kompleksowania nie przekraczają 10%.

Tabela 3.7. Stałe kompleksowania K_a [M^{-1}] anionów przez receptory **3.9**, **3.13-3.15**. W każdym przypadku tworzą się kompleksy o stechiometrii 1:1.

Receptor	Rozpuszczalnik	Anion ^[a]		
		Cl ⁻	MeCO ₂ ⁻	PhCO ₂ ⁻
 <p style="text-align: center;">3.9</p>	DMSO- <i>d</i> ₆ + 0,5% H ₂ O	3 350±60	>10 000 ^[b]	>10 000 ^[b]
	DMSO- <i>d</i> ₆ + 10% CD ₃ OH	950±10	4 200±90	1 560±20
 <p style="text-align: center;">3.13</p>	DMSO- <i>d</i> ₆ + 0,5% H ₂ O	3 400±80	>10 000 ^[b]	>10 000 ^[b]
	DMSO- <i>d</i> ₆ + 10% CD ₃ OH	1 040±20	6 300±300	2 400±80
 <p style="text-align: center;">3.14</p>	DMSO- <i>d</i> ₆ + 0,5% H ₂ O	4 650±250	>10 000 ^[b]	>10 000 ^[b]
	DMSO- <i>d</i> ₆ + 10% CD ₃ OH	1 250±20	6 400±300	2 050±40
 <p style="text-align: center;">3.15</p>	DMSO- <i>d</i> ₆ + 0,5% H ₂ O	2 500±50	>10 000 ^[b]	[<i>c</i>]
	DMSO- <i>d</i> ₆ + 10% CD ₃ OH	915±10	2 950±150	[<i>c</i>]

^[a] Aniony zostały użyte w postaci soli TBA;

^[b] stała kompleksowania powyżej limitu stosowalności w technice miareczkowania ¹H NMR ($K_a > 10^4$);

^[c] nie wyznaczono, wytrąca się kompleks receptora z anionem.

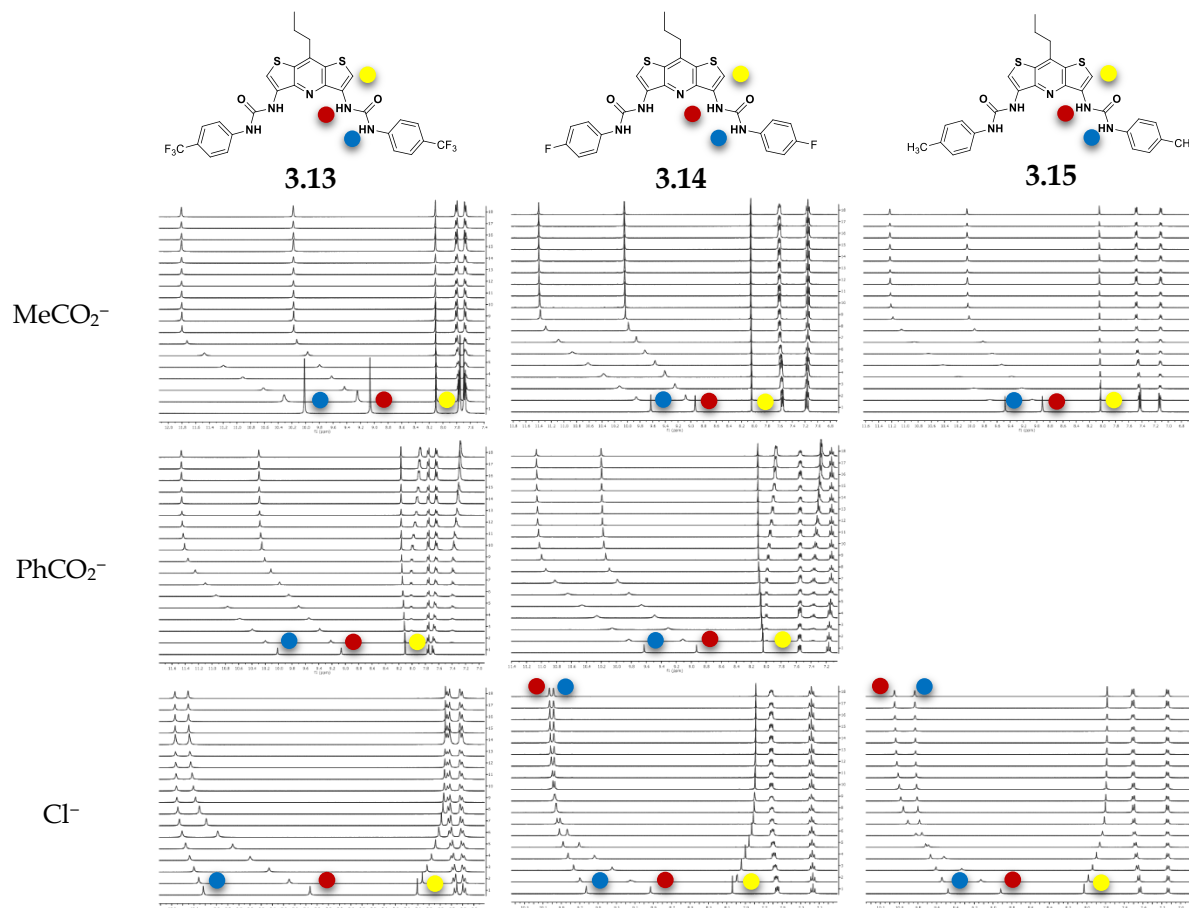
Zgodnie z przewidywaniami, najniższą efektywność wiązania badanych anionów wykazywał receptor **3.15**, posiadający podstawniki metylowe w pierścieniach fenyłowych. Aktywujący charakter grup metylowych wpłynął na większą gęstość elektronową w pierścieniach aromatycznych, a w związku z tym na

obniżenie kwasowości protonów mocznikowych. Stałe kompleksowania w przypadku tego receptora są niższe niż dla receptora modelowego **3.9**.

Natomiast receptory **3.13** i **3.14** zachowywały się podobnie, mimo oczekiwanej znaczącej przewagi dla receptora **3.13**. Receptor ten posiada silnie dezaktywujące grupy trifluorometylowe, których obecność znacznie zwiększa kwasowość grup mocznikowych receptora. Stała Hammetta dla tej grupy (będącej w pozycji *para*) wynosi 0,54, z kolei dla podstawnika fluorowego jedynie 0,06.¹⁴² Niemniej jednak wartości stałych kompleksowania dla tych receptorów są, w granicach błędu, na podobnym poziomie. Wytłumaczeniem tego zjawiska mogą być jedynie efekty rozpuszczalnikowe. Oddziaływanie cząsteczek rozpuszczalnika (szczególnie wody i metanolu) z grupami CF₃ jest bardzo prawdopodobne i stanowi logiczne wyjaśnienie obniżonej skuteczności w wiązaniu anionów przez receptor **3.13**. Zwróć jednak uwagę, że wartości te są bardzo wysokie i właściwie wszystkie otrzymane przeze mnie receptory oparte na strukturze DITIPIRAM-u znajdują się w czołówce niemakrocyclicznych receptorów anionów, jeśli chodzi o efektywność. Co więcej, zarówno receptory **3.13** i **3.14**, jak i **3.15** są skuteczniejsze w wiązaniu anionów chlorkowych niż omawiany wcześniej receptor o rdzeniu karbazolowym **3.10**. Z kolei, w przypadku wiązania anionów karboksylanowych, receptory te, tak jak modelowy **3.9**, tworzą kompleksy o stechiometrii 1:1 ze wszystkimi anionami. Jest to wynikiem świetnie dopasowanej geometrii luki wiążącej z donorami wiązań wodorowych. Dzięki temu, po przekroczeniu jednego ekwiwalentu dodawanego anionowego gościa, nie następuje zmiana konformacji i tworzenie się bardzo słabych kompleksów o stechiometrii 2:1 (gość : gospodarz), jak dzieje się w przypadku karbazolowego receptora **3.10**. Na uwagę zwraca jeszcze fakt, że występuje pewna przewaga receptora **3.13** nad **3.14** w przypadku wiązania anionu benzooesowego. Najprawdopodobniej wynika to z oddziaływań π - π między pierścieniem fenylovym anionu a mocno spolaryzowanymi pierścieniami fenyłowymi receptora.

Przebiegi miareczkowań receptorów **3.13** - **3.15**, wykonanych w mieszaninie DMSO-*d*₆ + 0,5% H₂O, zilustrowane na Rysunku 3.18 są bardzo podobne. Sygnały zmieniają swoje przesunięcia w analogiczny sposób jak w przypadku modelowego

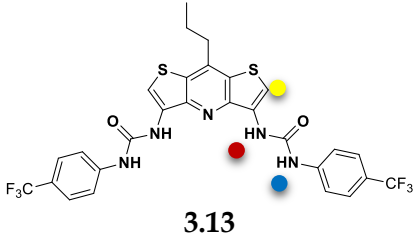
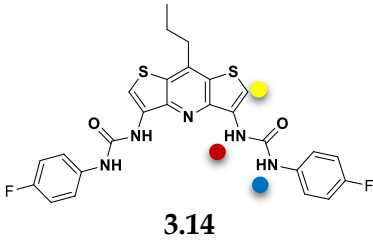
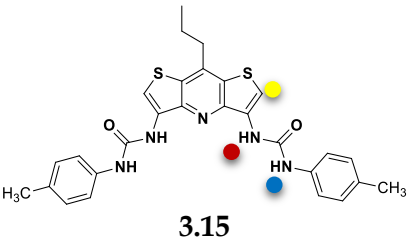
receptora 3.9. W miareczkowaniach anionem chlorkowym dochodzi również do ekranowania sygnału pochodzącego od protonu aromatycznego platformy (oznaczonego kolorem żółtym). Wszystkie sygnały pochodzące od protonów mocznikowych przesuwają się „w dół pola”, co wskazuje na ich udział w tworzeniu wiązań wodorowych.



Rysunek 3.18. Przebieg miareczkowań pod kontrolą ^1H NMR receptorów 3.13 - 3.15 z oznaczonymi sygnałami pochodzącymi od wybranych protonów.

W Tabeli 3.8 przedstawiłam sumaryczne przesunięcia sygnałów pochodzących od protonów mocznikowych oraz protonu tiofenowego receptorów 3.13 - 3.15. Sumaryczne przesunięcia sygnałów pochodzących od protonów mocznikowych, sąsiadujących z platformą, są większe w przypadku miareczkowań anionem chlorkowym dla każdego z receptorów. Z kolei, odwrotna sytuacja ma miejsce, gdy anionowymi gośćmi są karboksylany.

Tabela 3.8. Sumaryczne przesunięcia sygnałów ($\Delta\delta_{\max}$ [ppm]) pochodzących od protonów biorących udział w kompleksowaniu anionów przez receptory **3.13** - **3.15**.

Receptor	Rozpuszczalnik	Anion ^[a]			
		Cl ⁻	MeCO ₂ ⁻	PhCO ₂ ⁻	
 <p>3.13</p>	DMSO- <i>d</i> ₆ + 0,5% H ₂ O	●	0,254	1,788	1,444
		●	1,090	1,160	1,236
		●	-0,253	-[<i>b</i>]	-[<i>b</i>]
	DMSO- <i>d</i> ₆ + 10% CD ₃ OH	●	0,257	1,740	1,452
		●	1,106	1,043	1,213
		●	-0,257	-[<i>b</i>]	-[<i>b</i>]
 <p>3.14</p>	DMSO- <i>d</i> ₆ + 0,5% H ₂ O	●	0,357	1,767	1,440
		●	1,104	1,115	1,274
		●	-0,255	-[<i>b</i>]	-[<i>b</i>]
	DMSO- <i>d</i> ₆ + 10% CD ₃ OH	●	0,345	1,717	1,437
		●	1,100	1,036	1,235
		●	-0,253	-[<i>b</i>]	-[<i>b</i>]
 <p>3.15</p>	DMSO- <i>d</i> ₆ + 0,5% H ₂ O	●	0,356	1,749	
		●	1,147	1,143	-[<i>d</i>]
		●	-0,250	-[<i>b</i>]	
	DMSO- <i>d</i> ₆ + 10% CD ₃ OH	●	0,350	1,708	
		●	1,145	1,069	-[<i>d</i>]
		●	-0,247	-[<i>b</i>]	

^[a] Aniony zostały użyte w postaci soli TBA;

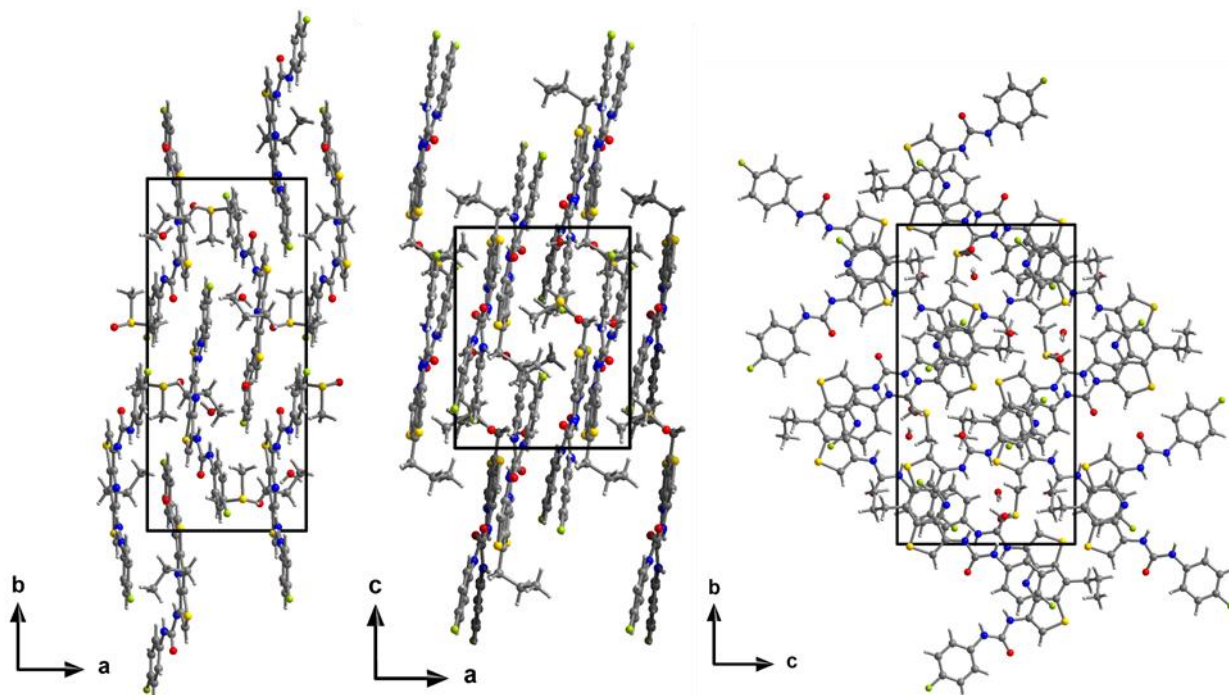
^[b] pomijalna zmiana przesunięć, nie uwzględniono w obliczeniach;

^[c] nie wyznaczono, wytrąca się kompleks receptora z anionem.

3.6.3.2. Badania strukturalne receptora 3.14 oraz jego kompleksu z TBA⁺Cl⁻

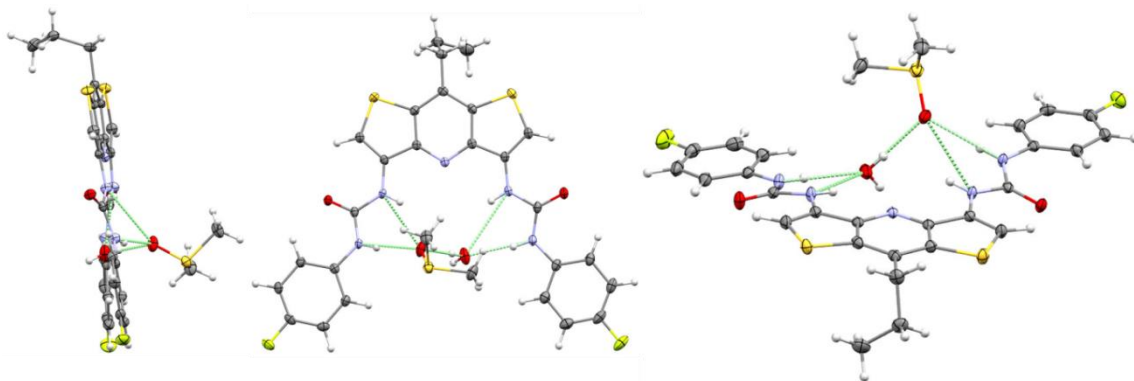
Podjęłam próby krystalizacji wszystkich otrzymanych receptorów, niestety udało mi się otrzymać monokryształy odpowiednie do badań RAS jedynie dla receptora **3.14** oraz jego kompleksu z anionem chlorkowym.

Receptor **3.14** krystalizuje w układzie jednoskośnym, w grupie przestrzennej $P2_1/n$ (Rysunek 3.19). W komórce elementarnej znajdują się cztery cząsteczki receptora wraz ze związanymi cząsteczkami rozpuszczalników (wody i DMSO).



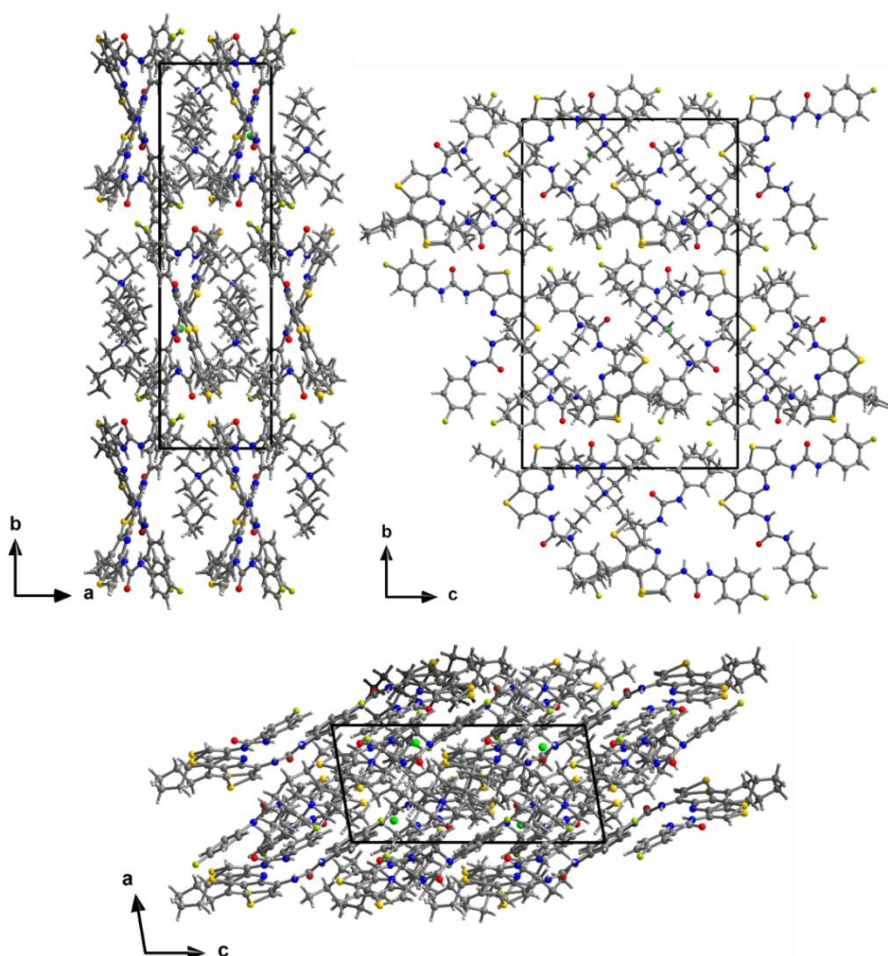
Rysunek 3.19. Upakowanie receptora 3.12 w komórce elementarnej.

Analizując strukturę pojedynczej cząsteczki (Rysunek 3.20, struktura z termicznymi elipsoidami narysowanymi z poziomem prawdopodobieństwa 50%) wyraźnie widać, że cząsteczka DMSO znajduje się nad luką wiążącą, oddziałując wiązaniami wodorowymi z jednym z ramion mocznikowych oraz cząsteczką wody. Z kolei, cząsteczka wody, znajdująca się wewnątrz luki wiążącej, również tworzy trzy wiązania wodorowe: jedno z cząsteczką DMSO, pozostałe dwa z drugim ramieniem mocznikowym receptora.



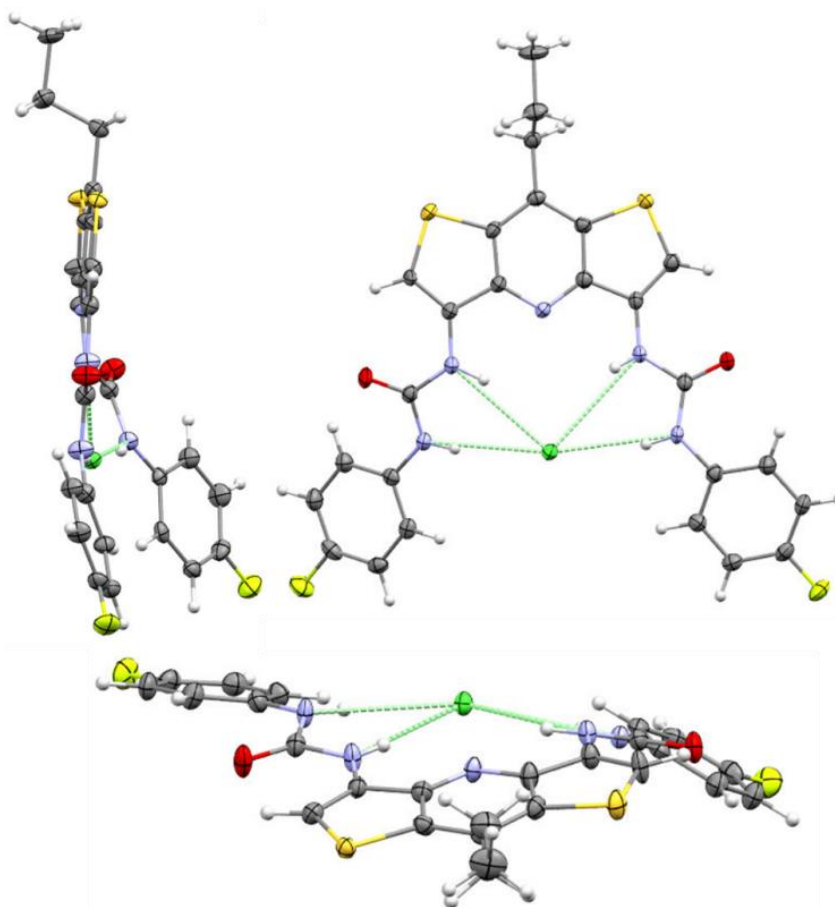
Rysunek 3.20. Struktury RAS receptora **3.14** oddziałującego z cząsteczkami rozpuszczalników przedstawione w trzech rzutach.

Kompleks receptora **3.14** z anionem chlorkowym krystalizuje w układzie jednoskośnym, w grupie przestrzennej $P2_1$ (Rysunek 3.21). W komórce elementarnej znajdują się cztery cząsteczki receptora wraz ze związanymi anionami chlorkowymi.



Rysunek 3.21. Upakowanie kompleksu receptora **3.14** z anionem chlorkowym w komórce elementarnej.

Na Rysunku 3.22 przedstawiłam strukturę pojedynczej cząsteczki kompleksu z termicznymi elipsoidami narysowanymi z poziomem prawdopodobieństwa 50%. Ramiona mocznikowe receptora **3.14** znajdują się w konformacji *syn-syn*, dzięki czemu cztery protony mocznikowe skierowane są do środka luki wiążącej. Anion chlorkowy znajduje się wewnątrz luki po jej środku, oddziałując wiązaniami wodorowymi z czterema protonami mocznikowymi. Jeden z pierścieni *p*-fluorofenylowych receptora jest nieznacznie odchylony od płaszczyzny zdefiniowanej przez platformę.

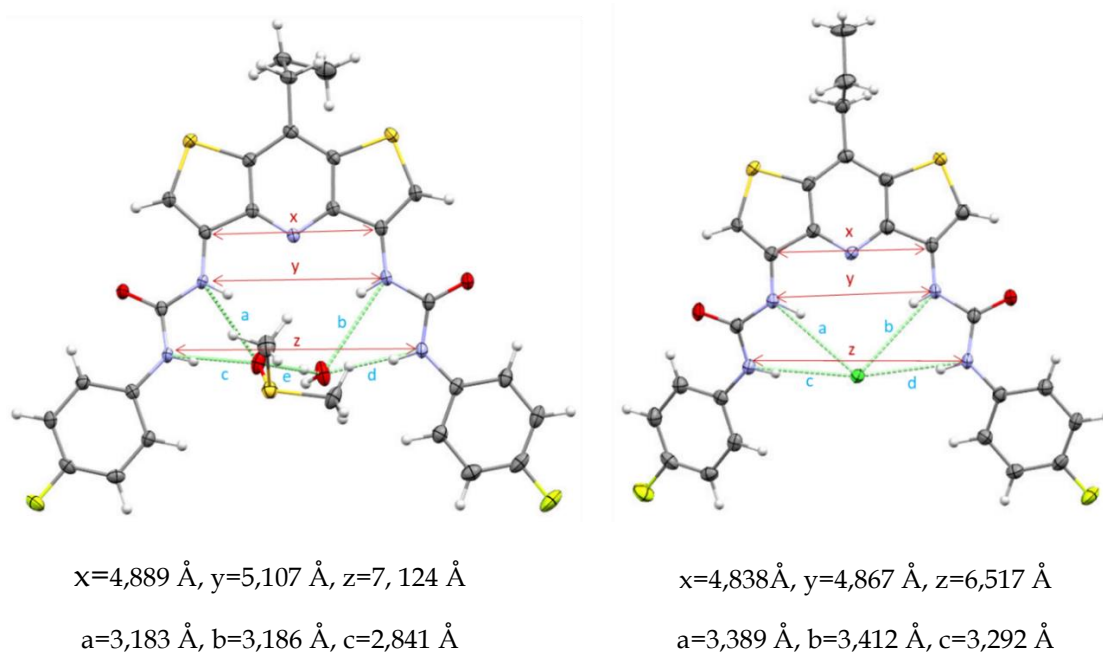


Rysunek 3.22. Struktura RAS kompleksu receptora **3.14** z anionem chlorkowym przedstawiona w różnych rzutach.

Porównując poszczególne długości wytworzonych wiązań wodorowych oraz odległości przedstawione na Rysunku 3.23 można zauważyć, że mimo bardzo podobnej szerokości luki wiążącej (odległość oznaczona na rysunku literą *x*), to w przypadku kompleksowania cząsteczki wody i DMSO mocznikowe ramiona receptora **3.14** rozszerzają się w większym stopniu niż w przypadku wiązania anionu

chlorkowego. Odległości pomiędzy mocznikowymi atomami azotu, sąsiadującymi z podstawnikami *p*-fluorofenylowymi, różnią się dla obu kompleksów aż o 0,607 Å.

Porównując otrzymane z RAS dane z przebiegami miareczkowań i sumarycznymi zmianami przesunięć sygnałów pochodzących od protonów mocznikowych można zauważyć, że receptor ten, wiążąc anion chlorkowy, zachowuje się inaczej w roztworze a inaczej w ciele stałym. Rozszerzenie ramion mocznikowych umożliwiłoby wytworzenie znacznie mocniejszych wiązań wodorowych między protonami mocznikowymi, sąsiadującymi z platformą, a anionem chlorkowym. Zaś w tworzącym się kompleksie, ograniczenie jakim jest szerokość luki powoduje niezbyt głębokie wejście anionu chlorkowego, a tym samym wytworzenie relatywnie słabych wiązań wodorowych. Natomiast w przypadku badań w roztworze, to sygnał pochodzący od protonów mocznikowych sąsiadujących z platformą przesuwa się „w dół pola” szybciej niż sygnał pochodzący od protonów mocznikowych znajdujących się przy podstawnikach aromatycznych, co sugeruje ich mocniejsze oddziaływanie z anionem.



Rysunek 3.23. Struktury RAS receptora **3.14** wiążącego cząsteczki rozpuszczalników (po lewej) i anion chlorkowy (po prawej) wraz z zaznaczonymi długościami między wybranymi atomami oraz długościami wiązań wodorowych.

3.6.4. Konkluzje

Otrzymane przeze mnie ligandy **3.13** - **3.15** zawierające rdzeń DITIPIRAM-owy, stanowią klasę niezwykle efektywnych receptorów anionów. Ich powinowactwo do karboksylanów, z którymi w każdym przypadku tworzą kompleksy o stechiometrii 1 : 1, jest bardzo wysokie. Co więcej, efektywnie wiążą również anion chlorkowy. Niestety, w toku badań nie udało mi się uzyskać informacji dotyczących wartości stałej wiązania anionu diwodorofosforanowego dla żadnego z otrzymanych mocznikowych receptorów DITIPIRAM-owych.

Spośród uzyskanych w ramach moich badań receptorów najefektywniejsze okazały się pochodne trifluorometylowa **3.13** i fluorowa **3.14**. Na wysokie stałe kompleksowania badanych anionów miała wpływ obecność podstawników o właściwościach silnie elektrowyciągających. Niemniej jednak efekt rozpuszczalnikowy wpłynął na obniżenie stałych kompleksowania anionów przez receptor **3.13**, który zgodnie ze skalą Hammetta powinien wykazywać znacząco wyższą efektywność w porównaniu do receptora **3.14**.

Zarówno badania w roztworze, jak i badania RAS pokazują, że mocznikowe receptory DITIPIRAM-owe angażują wszystkie donory wiązań wodorowych w procesie kompleksowania anionów. Pokazuje to niezwykle korzystną geometrię kieszeni wiążących, która przekłada się na uzyskane wysokie stałe kompleksowania.

3.7. Amidowe receptory zawierające rdzeń DITIPIRAM-owy

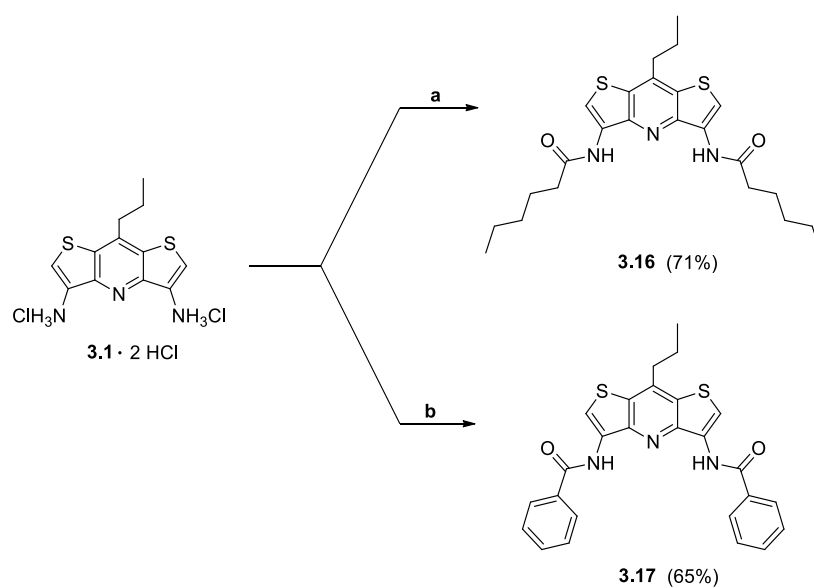
3.7.1. Wstęp

Przeprowadzone przeze mnie badania nad acyklicznymi mocznikowymi pochodnymi DITIPIRAM-u pokazały, że związki te stanowią efektywne receptory anionów. Zapewniona przez budowę platformy geometria obszarów wiążących okazała się optymalna dla wiązania badanych anionów. Co prawda, zasadnym było oczekiwać, że pochodne mocznikowe będą efektywniejsze w wiązaniu anionów (stąd też rozpoczęłam badania od tych związków), niemniej jednak postanowiłam

również otrzymać i zbadać receptory o rdzeniu DITIPIRAM-owym, zawierające ugrupowania amidowe, aby nie tylko sprawdzić ich efektywność i selektywność w wiązaniu anionów, ale również w większym stopniu zbadać geometrię luki wiążącej oferowaną przez użyty w charakterze platform nowy blok budulcowy DITIPIRAM. Miałam również na uwadze fakt, że często nietypowa selektywność receptora ma większą wartość niż siła wiązania anionów.

3.7.2. Otrzymywanie amidowych receptorów DITIPIRAM-owych

Zdecydowałam, aby modelowymi receptorami amidowymi były możliwe proste związki, zawierające podstawniki alifatyczne (*n*-pentyłowe) i aromatyczne (fenyłowe). Syntezę amidowych pochodnych DITIPIRAM-u przeprowadziłam z użyciem odpowiednich chlorków kwasowych. Otrzymane związki **3.16** i **3.17** oczyszczałam chromatograficznie, uzyskując produkty z wydajnościami kolejno 71 i 65%. Warunki reakcji zaprezentowałam na Schemacie 3.7.



(a) *n*-C₅H₁₁COCl, Et₃N, DCM, 0°C, potem temp. pokojowa, 18 godzin; (b) C₆H₅COCl, Et₃N, DCM, 0°C, potem temp. pokojowa, 18 godzin.

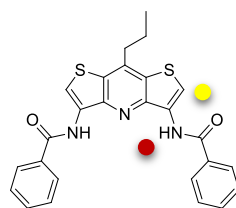
Schemat 3.7.

3.7.3. Zdolności kompleksotwórcze amidowych receptorów DITIPRAM-owych

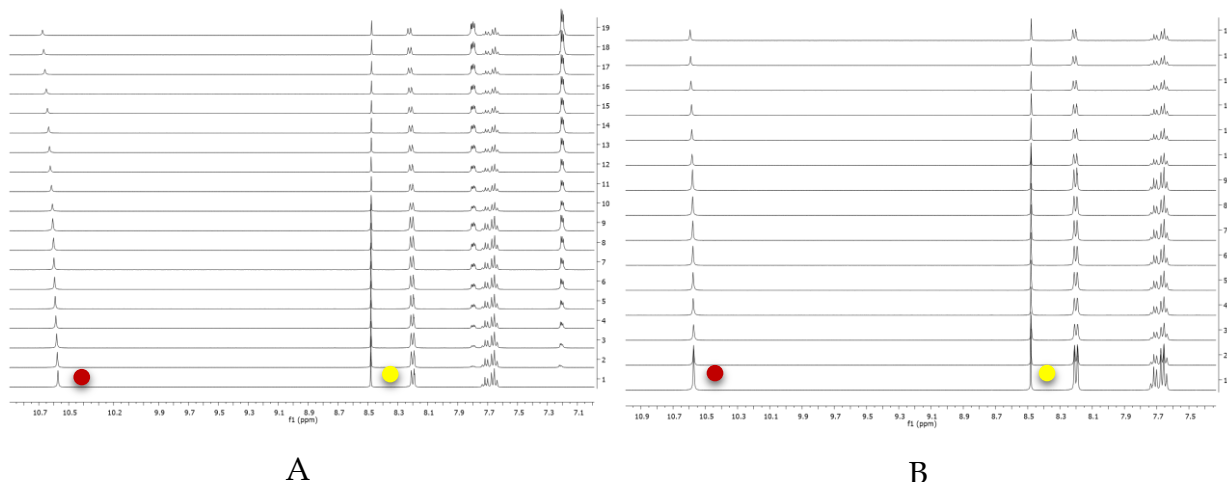
Badania zdolności kompleksotwórczych otrzymanych receptorów amidowych względem wybranych anionów poprzedziłam sprawdzeniem ich rozpuszczalności przy zachowaniu stężenia koniecznego do pomiarów w roztworze. Ponieważ związki **3.16** i **3.17** posiadają jedynie po dwie grupy amidowe, a więc dwa donory wiązań wodorowych, postanowiłam zastosować rozpuszczalniki mniej konkurencyjne niż w przypadku receptorów mocznikowych. Dlatego dla obu receptorów i wszystkich badanych anionów przygotowałam próbki roztworów kolejno w DMSO, DMSO + 0,5% wody, w acetonitrylu, dichlorometanie i acetonie. Niestety, poza samym DMSO oraz DMSO z 0,5-procentowym dodatkiem wody, niemożliwe było rozpuszczenie otrzymanych związków.

3.7.3.1. Miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR

Miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR wykonałam w DMSO- d_6 + 0,5% H₂O. Użycie tej mieszaniny zapewniło mi kontrolowaną ilość wody w próbkach oraz akceptowalną rozpuszczalność badanych związków. Ze względu na większą kwasowość protonów amidowych pochodnej fenylowej **3.17**, pomiary rozpoczęłam od tego związku, wykonując miareczkowania wstępne anionami: benzoesanowym i chlorkowym. Niestety, nawet przy dodatku pięciu ekwiwalentów gościa, nie zaobserwowałam znaczących przesunięć sygnałów pochodzących od protonów amidowych (jedynie 0,1 ppm dla PhCO₂⁻ i 0,02 dla Cl⁻). Podobny efekt dotyczył pozostałych protonów, które nie biorą udziału w tworzeniu wiązań wodorowych (Rysunek 3.24, miareczkowanie anionem benzoesanowym po lewej, chlorkowym po prawej). W związku z tym nie kontynuowałam badań dla pochodnych amidowych DITIPRAM-u, zbyteczne było również wykonywanie eksperymentów autoasocjacyjnych.



Receptor **3.17**
 0,5% H₂O w DMSO;
 aniony: BzO⁻ (A), Cl⁻ (B).

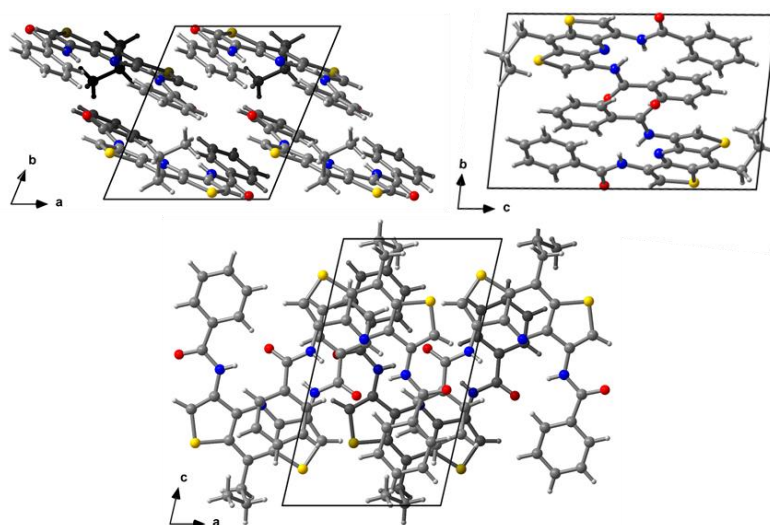


Rysunek 3.24. Przebieg miareczkowań pod kontrolą ¹H NMR receptora **3.17** z oznaczonymi sygnałami pochodzącymi od wybranych protonów.

3.7.3.2. Badania strukturalne receptora 3.17

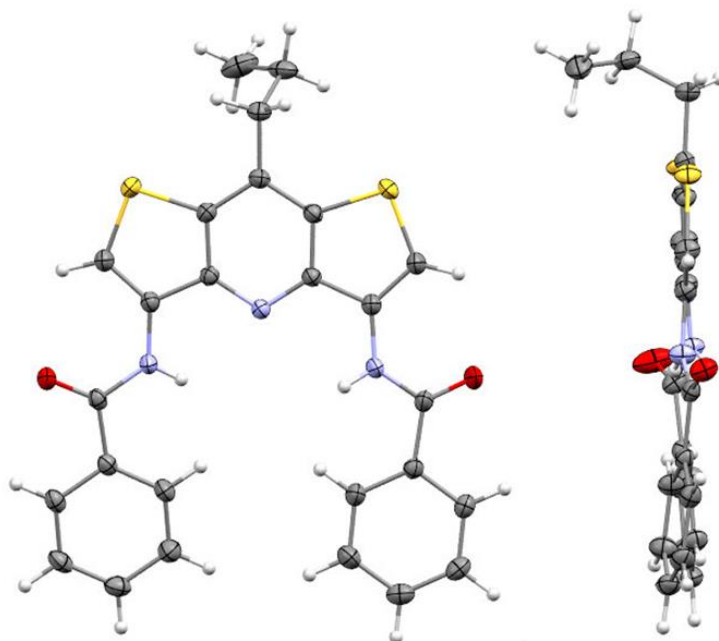
W toku badań udało mi się uzyskać monokryształy receptora **3.17** odpowiednie do badań RAS.

Związek ten krystalizuje w układzie trójskośnym, w grupie przestrzennej P-1. W komórce elementarnej znajdują się dwie cząsteczki receptora (Rysunek 3.25).



Rysunek 3.25. Upakowanie receptora **3.17** w komórce elementarnej.

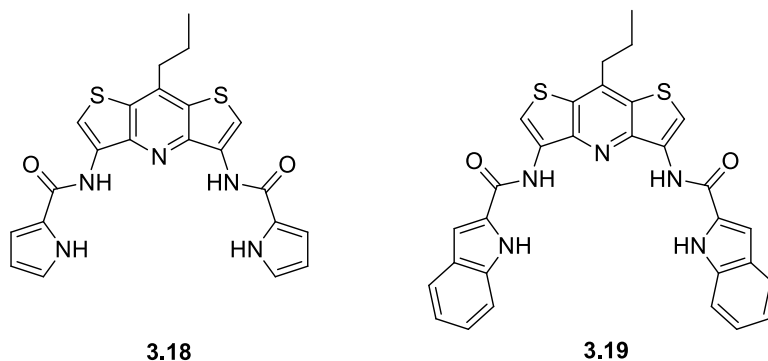
Na Rysunku 3.26 przedstawiłam strukturę RAS pojedynczej cząsteczki receptora **3.17** z termicznymi elipsoidami narysowanymi z poziomem prawdopodobieństwa 50%. Ramiona amidowe receptora znajdują się w konformacji *syn-syn*, dzięki czemu kwaśne protony grup amidowych skierowane są do środka luki wiążącej. Pierścienie fenyłowe ułożone są niemal równoległe do płaszczyzny platformy.



Rysunek 3.26. Struktury RAS receptora **3.17** przedstawione w dwóch rzutach.

3.7.4. Próby syntezy amidowych receptorów DITIPIRAM-owych zawierających ugrupowania pirolowe i indolowe

W związku z otrzymanymi negatywnymi rezultatami dla receptorów **3.16** i **3.17**, postanowiłam otrzymać związki, które posiadałyby dodatkowe, poza amidowymi, donory wiązań wodorowych. Miałam na uwadze fakt, że amidowe receptory DITIPIRAM-owe mają zapewnione: po pierwsze, optymalną szerokość luki wiążącej, podyktowaną przez platformę, po drugie, odpowiednią sztywność i korzystną *syn-syn* konformację amidowych ramion. Doszłam więc do wniosku, że jedynym czynnikiem mogącym wpłynąć na zwiększenie efektywności wiązania anionów będzie obecność dodatkowych donorów wiązań wodorowych. Takimi donorami mogą być ugrupowania pirolowe lub indolowe (Rysunek 3.27).



Rysunek 3.27. Struktury receptorów 3.18 i 3.19.

Prace syntetyczne rozpoczęłam od prób otrzymania pochodnej dipirolowej 3.18. Najpierw zastosowałam reakcję aminy (DITIPIRAM) z odpowiednim chlorkiem kwasowym. Pierwsze podejście obejmowało procedurę, w której do mieszanego roztworu kwasu pirolu-2-karboksylowego w bezwodnym chlorku metylenu i z katalityczną ilością DMF-u, dodawałam powoli nadmiar chlorku oksalilu. Następnie, po około 3 godzinach mieszania w temperaturze pokojowej odparowałam nadmiar użytego chlorku oksalilu oraz rozpuszczalnik. Pozostałość ponownie rozpuściłam w suchym DCM-ie, po czym dodałam roztwór DITIPIRAM-u. Niestety, podejście to nie pozwoliło mi na otrzymanie dipirolowej pochodnej 3.18. W drugiej próbie zastosowałam chlorek tionylu oraz katalityczną ilość DMAP-u. Również w tym przypadku nie udało mi się otrzymać pożądanego produktu.

Następnie przeprowadziłam reakcję DITIPIRAM-u z odpowiednim estrem. Niestety zarówno długotrwałe mieszanie, dodatek metanolanu sodu czy też zastosowanie wysokiego ciśnienia (około 8 000 atm) nie pozwoliło na otrzymanie produktu.

Kolejnym podejściem było zastosowanie reakcji kwas + amina z odpowiednimi odczynnikami sprzęgającymi. W pierwszej kolejności użyłam HBTU. Co prawda, w reakcji powstał aktywny ester benzotriazolowy, jednak nie reagował on dalej z DITIPIRAM-em. Zastosowanie EDC oraz DCC również nie skutkowało otrzymaniem produktu.

Po tych niepowodzeniach sprawdziłam, czy możliwe jest otrzymanie indolowej pochodnej DITIPIRAM-u 3.19. W tym przypadku najpierw zastosowałam

wyżej opisane procedury, które i dla tej pochodnej okazały się nieskuteczne. Dodatkowo przeprowadziłam reakcję z użyciem innego odczynnika sprzęgającego: PyBOP, co również nie pozwoliło na otrzymanie produktu. Ostatnią próbą, którą zdecydowałam się podjąć było zastosowanie metody mieszanych bezwodników. Również ta metoda okazała się nieskuteczna w syntezie pochodnej **3.19**.

3.7.5. Konkluzje

Przeprowadzone badania pokazują jednoznacznie, że możliwe do otrzymania amidowe receptory zawierające rdzeń DITIPIRAM-owy nie wykazują oczekiwanego powinowactwa do badanych anionów. Zapewnienie odpowiedniej szerokości luki wiążącej poprzez zastosowanie DITIPIRAM-u jako platformy nie jest czynnikiem wystarczającym do uzyskania receptora o wysokiej efektywności w wiązaniu anionów. Dla otrzymanych układów amidowych o zaprezentowanej geometrii luki wiążącej prawdopodobnie konieczna jest obecność co najmniej czterech kwaśnych protonów mogących oddziaływać z anionem (zachowując symetrię C_2 receptora).

4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

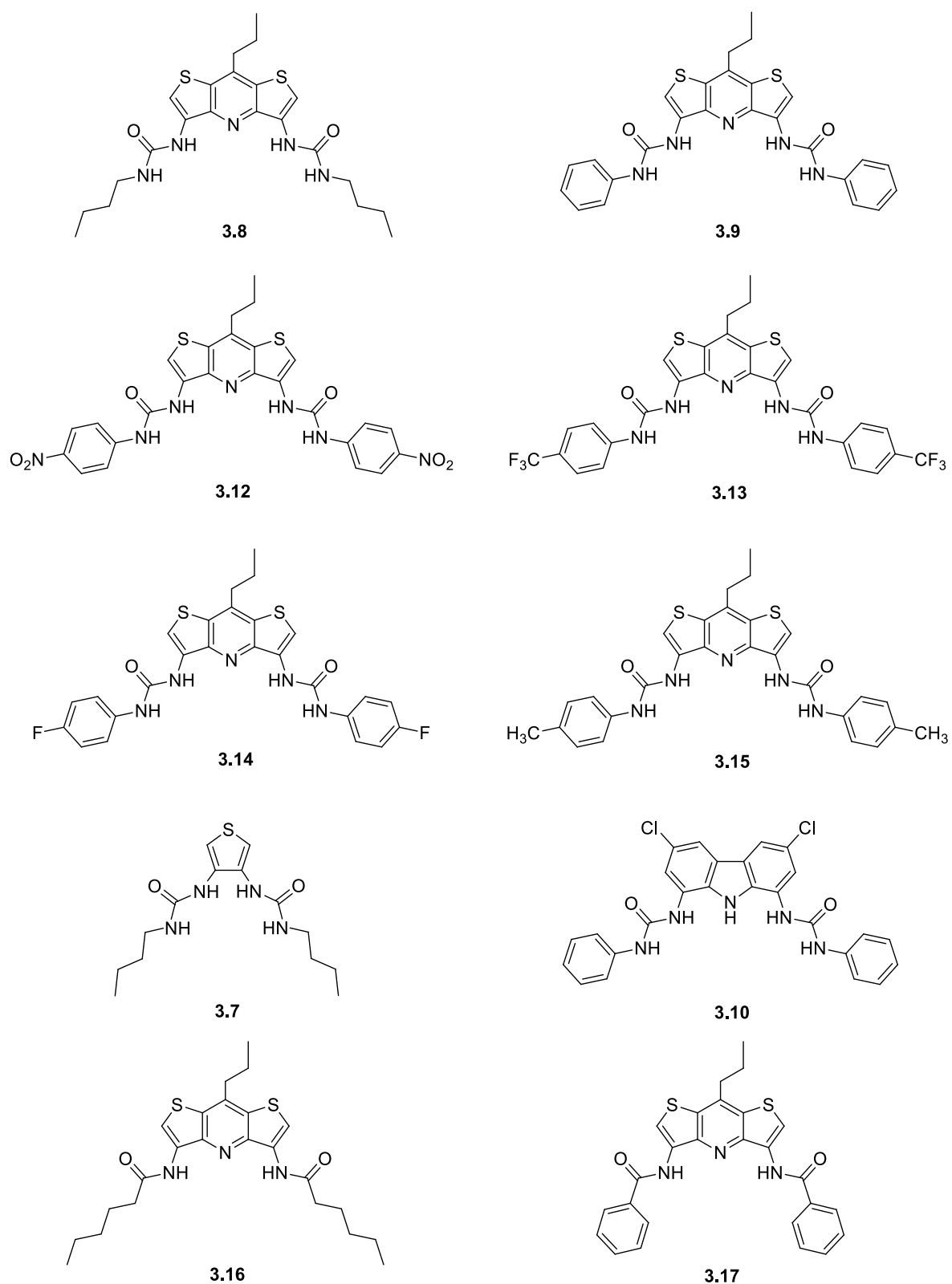
Wyznaczone cele naukowe mojej rozprawy doktorskiej wiązały się z trzema głównymi zadaniami, (których podział na części tematyczne przedstawiłam na początku niniejszego rozdziału):

1. Zaprojektowaniem oraz opracowaniem wydajnej syntezy efektywnych i selektywnych niemakrocyclicznych receptorów anionów.
2. Doświadczalne zweryfikowanie właściwości kompleksotwórczych otrzymanych receptorów przy użyciu techniki miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR.
3. Zbadanie geometrii obszarów wiążących posługując się Rentgenowską Analizą Strukturalną.

Przy czym pierwsze zadanie obejmuje syntezę receptorów amidowych oraz mocznikowych będących pochodnymi DITIPIRAM-u oraz receptorów mocznikowych opartych na strukturze karbazolu oraz tiofenu. W rezultacie w punkcie pierwszym zawiera się synteza (wraz z optymalizacją) 10 receptorów, których struktury przedstawiłam na Rysunku 4.1.

Kolejne dwa zadania ściśle łączą się ze sobą, i dopiero dyskusja wyników uzyskanych z badań w roztworze oraz w ciele stałym (RAS) pozwoliła mi na wyciągnięcie wniosków na temat korelacji między budową receptora (w szczególności jego centrów wiążących) a efektywnością i selektywnością w wiązaniu anionów.

Z satysfakcją mogę stwierdzić, że wszystkie cele, które postawiłam sobie kiedy przystępowałam do wykonywania pracy doktorskiej, zostały przeze mnie zrealizowane.



Rysunek 4.1. Struktury otrzymanych receptorów.

Rezultaty moich badań pozwoliły na sformułowanie poniższych wniosków:

1. Użycie 8-propyloditieno[3,2-*b*:2',3'-*e*]pirydino-3,5-diaminy jako centralnego bloku budulcowego w neutralnych liniowych C-2 symetrycznych receptorach anionów pozwala na efektywne otrzymanie zarówno pochodnych mocznikowych jak i amidowych.
2. Struktury RAS w stanie stałym dla wolnych receptorów DITIPIRAM-owych **3.9** i **3.14** oraz **3.17** wykazywały podobne preferencje konformacyjne. Wszystkie receptory preorganizowane są do kompleksowania anionów w luce wiążącej. Ramiona mocznikowe, bądź amidowe ułożone są w konformacji *syn-syn*.
3. W przypadku mocznikowych receptorów DITIPIRAM-owych zdecydowanie wyższą efektywnością charakteryzują się pochodne aromatyczne w porównaniu z pochodną alifatyczną **3.8**. Czynniki elektronowe jest więc tutaj dominujący. Co więcej, proces kompleksowania anionu chlorkowego przez alifatyczny analog **3.8** zachodzi poprzez mieszane modele wiązania.
4. Szerokość luki wiążącej jest niezwykle ważna. Optymalnym okazuje się wybór trzypięścieniowego bloku budulcowego w roli platformy. W mojej pracy potwierdzają to badania porównawcze receptorów **3.7** oraz **3.8**. W przypadku receptora **3.7**, posiadającego platformę tiofenową możliwe było określenie powinowactwa tylko dla anionu chlorkowego, które i tak okazało się niskie. Co prawda karboksylany również były wiązane przez ten receptor, o czym świadczy przebieg miareczkowań pod kontrolą ^1H NMR, jednak zbyt wąska luka wiążąca przyczyniła się do powstawania mieszanych modeli kompleksowania a tym samym braku możliwości wyznaczenia konkretnych wartości stałych.
5. Geometria luki wiążącej modelowego receptora DITIPIRAM-owego **3.9** jest znacznie lepiej dopasowana do wiązania anionów niż analog karbazolowy **3.10**. Podczas kompleksowania wszystkich badanych anionów (MeCO_2^- , PhCO_2^- , Cl^-) przez receptor karbazolowy powstają obok kompleksów o stechiometrii 1:1, kompleksy o stechiometriach 2:1 lub 1:2. W przypadku anionów karboksylanowych wynika to z szerszej luki wiążącej i naprzemiennego oddziaływania tych gości z ramionami mocznikowymi receptora. Stałe wiązania tych anionów przez **3.10** są co

prawda nieznacznie wyższe niż dla **3.9**, jednak dopasowanie gościa do luki wiążącej jest lepsze dla receptora **3.9**. Świadczy o tym mniejsza szerokość luki oraz powstawanie jedynie kompleksów o stechiometrii 1:1. Dodatkowo, ze względu na umiejscowienie pirolowego protonu N-H oraz kierunkowość wiązań wodorowych, nie ma możliwości wytworzenia wszystkich pięciu wiązań między anionowym gościem karboksylanowym a donorami receptora karbazolowego. Można byłoby się spodziewać, że stała dla wiązania chlorku będzie wyższa w przypadku receptora karbazolowego, ze względu na sferyczną budowę anionu i potencjalną możliwość wytworzenia aż pięciu wiązań wodorowych. Jednak nie tylko stała ta jest trzykrotnie niższa niż dla receptora DITIPIRAM-owego **3.9** ale również dominujący jest udział kompleksu 2:1 (receptor : anion). W obecności anionu chlorkowego powstają więc agregaty, a wiązania wodorowe są znacznie słabsze niż w przypadku receptora **3.9** (ze względu na większą lukę wiążącą).

6. Badania w roztworze wykazały, że wszystkie aromatyczne receptory DITIPIRAM-owe z ugrupowaniami mocznikowymi mają wysokie powinowactwo do wiązania anionów o różnych rozmiarach i geometrii (MeCO_2^- , PhCO_2^- , Cl^- oraz H_2PO_4^-). Rezultaty te są widoczne nawet w wysoce konkurencyjnych rozpuszczalnikach (DMSO + 10% MeOH). Potwierdza to uprzywilejowane właściwości DITIPIRAMU w roli platformy niemakrocyclicznych receptorów anionów.

7. Względna selektywność wiązania różnych anionów pokazuje, że receptory DITIPIRAM-owe wykazują wysoką selektywność względem karboksylanów, szczególnie octanu. Analizując przebiegi miareczkowań diwodorofosforanem, można stwierdzić, że również w przypadku tego anionu wiązanie jest bardzo silne, jednak z powodu mieszanych modeli wiązania i w niektórych przypadkach częściowego deprotonowania nie było możliwe wyznaczenie stałych trwałości. Poza brakiem danych dla diwodorofosforanu wyniki są zgodne z trendem Hofmeistera.

8. Zastosowywanie w DITIPIRAM-owych receptorach amidowych donorów wiązań wodorowych, dostarczających dwa kwaśne protony mogące brać udział w międzycząsteczkowej interakcji z anionem nie zapewnia efektywnego wiązania anionowych gości.

Podsumowując, przedstawione przeze mnie wyniki zapewniają wgląd w zależność między geometrią luki wiążącej, preorganizacją konformacyjną receptorów, liczbą i umiejscowieniem donorów wiązań wodorowych a powinowactwem do anionów. Uzyskane przeze mnie wyniki powinny przyczynić się do bardziej racjonalnego projektowania niemakrocyclicznych receptorów anionów, zdolnych do tworzenia silnych i dobrze zdefiniowanych kompleksów z ważnymi biologicznie anionami nawet w wysoce polarnych rozpuszczalnikach. Badania te otwierają drogę do praktycznych zastosowań, w których niezbędne jest wykorzystanie receptorów o ściśle dobranych właściwościach. Co więcej pokazują one, że przy odpowiedniej konstrukcji receptora, a przede wszystkim doborze platformy, efektywne wiązanie anionów może zostać zrealizowane przy zastosowaniu niemakrocyclicznych struktur.

5. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

5.1 Uwagi ogólne

W przeprowadzonych przeze mnie syntezach używałam dostępnych handlowo odczynników wyprodukowanych przez firmy: Sigma-Aldrich, TCI, ABCR oraz POCH. Stosowałam rozpuszczalniki o czystości cz.d.a. lub HPLC bez uprzedniego przygotowania. Reakcje wymagające warunków bezwodnych prowadziłam w atmosferze argonu, a śladowe ilości wody zawarte w tych rozpuszczalnikach usuwałam z zastosowaniem ogólnie przyjętych metod literaturowych.¹⁴³

Postęp reakcji kontrolowałam z wykorzystaniem **chromatografii cienkowarstwowej**, używając płytek firmy Merck (Kieselgel 60 F₂₅₄). Substancje niewidoczne w świetle lampy UV 254 nm lub/i 365 nm wywoływałam przy użyciu roztworów: molibdenowo-cerowego (H₂SO₄ 24%_{wag}, Ce(SO₄)₂ 8.5%_{wag}, kwas fosforowo-molibdenowy, 2%_{wag}, roztwór wodny), anyżowego (H₂SO₄, 7.5%_{wag}, aldehyd anyżowy 3.5%_{wag}, CH₃CO₂H 1.5%_{wag}, roztwór etanolowy) lub ninhydrynowego (CH₃CO₂H 3.5%_{wag}, ninhydrina 1.5%_{wag}, roztwór n-butanolowy). Do chromatografii kolumnowej stosowałam żel krzemionkowy Merck Kieselgel 60 (grubość ziaren: 230-400 mesh).

Widma ¹H NMR oraz ¹³C NMR zostały zarejestrowane na aparacie Varian Mercury 400 (400 MHz), widma korelacyjne zostały zarejestrowane na aparatach Varian VNMRS 500 MHz oraz Varian VNMRS 600 MHz. Jako wzorzec zastosowałam sygnał resztkowy DMSO: ¹H NMR δ = 2.50 ppm, ¹³C NMR δ = 39.50 ppm.

Przy opisie widm ¹H NMR stosowałam następujące skróty: s – singlet, d – dublet, t – tryplet, q – kwartet, p – pentet, dd – dublet dubletów, dt – dublet trypletów, tt – tryplet trypletów, m – multiplet. Położenia sygnałów podałam w ppm w skali δ, a stałe sprzężenia *J* wyrażałam w hercach (Hz).

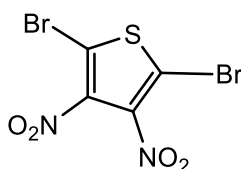
Analizy techniką spektrometrii mas zostały wykonane w Zespole Spektrometrii Mas IChO PAN, na aparatach Micromass LCT (ESI TOF) lub MaldiSYNAPT G2-S HDMS (ESI QqTOF).

Temperatury topnienia (nie korygowane) mierzyłam przy użyciu aparatu Koefler Boetius M firmy HMK.

Analizy elementarne przeprowadzone zostały w skali mikro w pracowni Analizy Elementarnej IChO PAN na automatycznym analizatorze firmy Perkin-Elmer typ 240.

5.2 Synteza 8-propyloditieno[3,2-*b*:2',3'-*e*]pirydyno-3,5-diaminy (DITIPIRAM-u)

Związek 3.3



Metoda 1

Reakcję przeprowadziłam wg przepisu literaturowego,¹²⁸ wprowadzając znaczne modyfikacje. Do reaktora zaopatrzonego w mieszadło mechaniczne, termometr, łaźnię chłodzącą woda/suchy lód i chłodnicę zwrotną (z odprowadzeniem do rurki z bezwodnym CaCl₂) wlałam 85 ml 96% H₂SO₄, po czym utrzymując temperaturę w przedziale 0°C – 2°C dodałam 2,5-dibromotiofenu (12,50 ml, 111,06 mmol). Bezbarwny roztwór zmienił barwę na żółtą, a potem ciemnobrązową. Następnie do mieszaniny wkropliłam powoli 20 ml 100% dymiącego HNO₃ utrzymując temperaturę około 15 °C. Następnie pozwoliłam, aby reakcja ogrzała się do temperatury pokojowej i kontynuowałam mieszanie przez około 18 godzin. Podczas reakcji wydzielał się brunatny NO₂ i wytrącał się brązowy osad. Do zlewki zawierającej około 360 g pokruszonego lodu wlałam porcjami całość mieszaniny reakcyjnej. Mieszałam zawartość zlewki do momentu aż lód się rozpuścił. Osad odsączyłam pod zmniejszonym ciśnieniem i przemyłam go dwukrotnie wodą destylowaną (2 x 200 ml), po czym zimnym metanolem (100 ml). Następnie wysuszyłam osad i przemyłam go stosując mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku objętościowym 8:2. Produkt (20,30 g, 61,16 mmol) otrzymałam z wydajnością 55% w postaci jasnozielonego ciała stałego.

Metoda 2

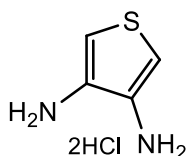
W reaktorze o pojemności 750 ml zaopatrzonym w mieszadło mechaniczne, termometr, łaźnię chłodzącą woda/suchy lód i chłodnicę zwrotną (z odprowadzeniem do rurki z bezwodnym

CaCl₂) umieściłam KNO₃ (23,58 g, 233,24 mmol) a następnie wlałam 250 ml 98% H₂SO₄. Po całkowitym rozpuszczeniu soli wkropiłam 2,5-dibromotiofen (12,50 ml, 111,06 mmol), utrzymując temperaturę w przedziale 5 °C - 10 °C. Bezbarwny roztwór zmienił barwę na ciemnozieloną. Następnie pozwoliłam, aby reakcja ogrzała się do temperatury pokojowej i kontynuowałam mieszanie przez około 18 godzin. Podczas reakcji wydzielala się niewielka ilość NO₂ i wytrącał się brązowy osad. Do zlewki zawierającej około 360 g pokruszonego lodu wlałam porcjami całość mieszaniny reakcyjnej. Mieszałam zawartość zlewki do momentu aż lód się rozpuścił. Powstały osad odsączyłam pod zmniejszonym ciśnieniem i przemyłam go dwukrotnie wodą destylowaną (2 x 200 ml). Następnie wysuszyłam osad i przemyłam go stosując mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku objętościowym 8:2. Produkt (20,50 g, 61,76 mmol) otrzymałam z wydajnością 56% w postaci jasnozielonego ciała stałego.

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 139.63, 116.67.

HRMS EI (m/z) Obliczono dla C₄N₂O₄SBr₂ [M+H]⁺: 329.7946, zmierzono: 329.7954.

Związek 3.4

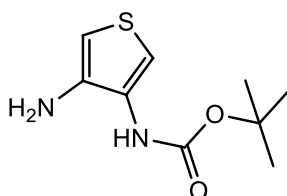


Reakcję przeprowadziłam wg przepisu literaturowego,¹²⁸ wprowadzając nieznaczne modyfikacje. W reaktorze o pojemności 750 ml zaopatrzonym w termometr, chłodnicę zwrotną, chłodnicę zanurzeniową oraz mieszadło mechaniczne umieściłam 2,5-dibromo-3,4-dinitrotiofen (20,00 g, 60,25 mmol) i wlałam 250 ml stężonego HCl. Następnie, utrzymując temperaturę w przedziale 10 °C - 15 °C, dodawałam niewielkimi porcjami cynę (43,00 g, 362,00 mmol). Mieszanie kontynuowałam przez około 18 godzin w temperaturze około 0 °C. Po

tym czasie powstały w reakcji osad odsączyłam pod zmniejszonym ciśnieniem i przemyłam kilkakrotnie eterem dietylowym oraz acetonitrylem do uzyskania bezbarwnego przesączu. Następnie wysuszyłam otrzymany osad. Produkt (11,20 g, 59,86 mmol) otrzymałam z wydajnością 99% w postaci białego ciała stałego.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)	δ 8.95 (s, 6H), 7.32 (s, 2H).
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6)	δ 127.01, 115.78.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 115.0330, zmierzono: 115.0328.

Związek 3.5

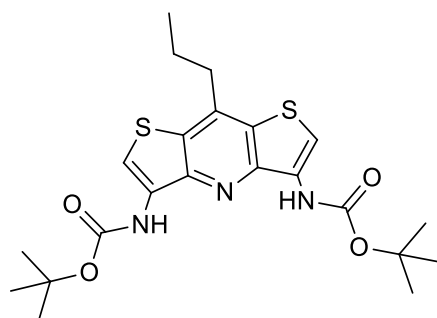


Reakcję przeprowadziłam wg przepisu literaturowego,¹²⁸ wprowadzając szereg modyfikacji. Do schłodzonej do 0 °C i mieszanej zawiesiny związku **3.4** (5,14 g, 27,49 mmol) w CH_2Cl_2 (300 ml) dodałam powoli trietyloaminę (11,50 ml, 82,48 mmol), a następnie powoli wkraplałam roztwór diwęglanu di-*tert*-butylu (3,00 g, 13,75 mmol) w CH_2Cl_2 (40 ml). Następnie kontynuowałam mieszanie przez około 18 godzin w temperaturze pokojowej, po czym odparowałam rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałego w kolbie osadu wlałam eter dietylowy, nierozpuszczalne zanieczyszczenia odsączyłam. Otrzymany przesącz zatężyłam i oczyściłam chromatograficznie, stosując jako eluent mieszaninę heksanu i octanu etylu (8:2 w stosunku objętościowym). Po odparowaniu rozpuszczalników otrzymałam produkt (2,33 g, 10,87 mmol) z wydajnością 79% w postaci brązowego ciała stałego.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)	δ 8.63 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.02 (d, $J = 3.6$ Hz,
--	---

	1H), 4.82 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).
¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	δ 153.0, 139.1, 128.0, 107.9, 96.3, 79.1, 28.1.
HRMS EI (m/z)	Obliczono dla C ₉ H ₁₄ N ₂ O ₂ S [M] ^{•+} : 214.0776, zmierzono: 214.0784.

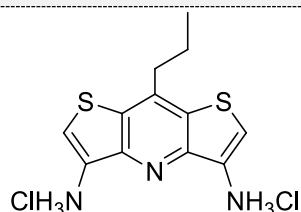
Związek 3.6



Reakcję przeprowadziłam wg przepisu literaturowego,¹²⁸ wprowadzając pewne modyfikacje. Roztwór aldehydu masłowego (612 μl, 6,79 mmol) i monohydratu kwasu p-toluenosulfonowego (886 mg, 4,66 mmol) w mieszaninie Et₂O (5 ml) z CH₂Cl₂ (20 ml) wkraplałam do roztworu związku 3.5 (2,91 g, 13,58 mmol) w CH₂Cl₂ (50 ml) utrzymując temperaturę 0°C. Następnie mieszaninę reakcyjną utrzymywałam we wrzesciu przez 3 godziny, po czym odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu [95:5, *v/v*]. Związek 3.6 (1,92 g, 4,14 mmol) otrzymałam w postaci jasnożółtej pianki z wydajnością 61%.

¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	δ 9.51 (s, 2H), 7.88 (s, 2H), 3.06 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.85 (dd, <i>J</i> = 14.8, 7.4 Hz, 2H), 1.57 (s, 18H), 0.94 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).
¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	δ 152.9, 146.3, 139.6, 130.2, 127.6, 109.7, 80.2, 34.5, 28.1, 20.9, 13.9.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₄ NaS ₂ [M+Na] ⁺ : 486.1497, zmierzono: 486.1500.

Związek 3.1 · 2 HCl

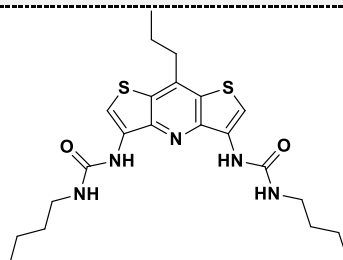


Reakcję przeprowadziłam wg przepisu literaturowego,¹²⁸ wprowadzając pewne modyfikacje. Do roztworu związku **3.6** (1,5 g, 3,24 mmol) w CH₂Cl₂ (10 ml) dodałam powoli 4M HCl w dioksanie (8,00 ml, 32,00 mmol) utrzymując temperaturę około 0°C. Następnie zawartość kolby mieszałam przez 18 godzin w temperaturze pokojowej. Otrzymany jasnobrązowy osad odsączyłam pod zmniejszonym ciśnieniem i przemyłam schłodzonym MeCN (2 × 100 ml) oraz Et₂O (4 × 50 ml) otrzymując w ten sposób związek **3.1 · 2 HCl** (1,00 g, 2,97 mmol) z wydajnością 92%.

¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	δ 8.33 (s, 6H), 7.64 (s, 2H), 3.11 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.87 (m, 2H), 0.96 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).
¹³ C NMR (100 MHz, CD ₃ OH)	δ 149.4, 143.3, 131.2, 125.6, 125.3, 35.7, 22.6, 14.3.
HRMS ESI (<i>m/z</i>)	Obliczono dla C ₁₂ H ₁₄ N ₃ S ₂ [M+H] ⁺ : 264.0629, zmierzono: 264.0627.

5.3 Synteza receptorów o rdzeniu DITIPIRAM-owym

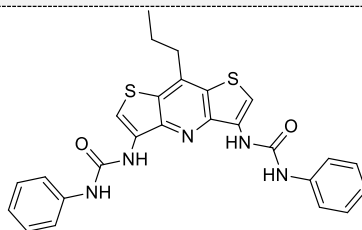
Receptor 3.8



Do mieszanej i ochłodzonej do 0°C zawiesiny związku **3.1** · 2 HCl (0,60 g, 1,78 mmol) w MeCN (100 ml) wkropiłam powoli Et₃N (0,75 ml, 5,35 mmol) a następnie izocyjanian *n*-butylowy (0,60 ml, 5,35 mmol). Zawartość kolby mieszałam we wrzeniu przez 24 godziny, po czym odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej w układach heksan/octan etylu [90:10→70:30, *v/v*]. Receptor **3.8** (0,43 g, 0,93 mmol) otrzymałam z wydajnością 52% w postaci jasnożółtego osadu (t.t. 211-212 °C).

¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	δ 8.55 (s, 2H), 7.89 (s, 2H), 6.99 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.17 (dd, <i>J</i> = 12.5, 6.7 Hz, 4H), 3.07 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.93 - 1.79 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 4H), 1.43 - 1.30 (m, 4H), 0.97 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 0.92 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 6H).
¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	δ 155.0, 146.5, 139.8, 130.9, 127.8, 107.8, 38.9, 34.6, 31.7, 20.9, 19.5, 13.9, 13.6.
DEPT 135 (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	δ 107.5 (CH), 38.6 (CH ₂), 34.4 (CH ₂), 31.5 (CH ₂), 20.6 (CH ₂), 19.2 (CH ₂), 13.7 (CH ₃), 13.4 (CH ₃).
HRMS ESI (<i>m/z</i>)	Obliczono dla C ₂₂ H ₃₂ N ₅ O ₂ S ₂ [M+H] ⁺ : 462.1997, zmierzono: 462.1990.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₂₂ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ ·1,5 H ₂ O: C 54.07, H 7.01, N 14.33, zmierzono: C 53.99, H 6.69, N 14.19.
IR	3322, 33124, 2957, 2929, 2869, 1650, 1527, 1460, 1362, 1243, 1172, 1086, 871, 764, 660, 597 cm ⁻¹ .

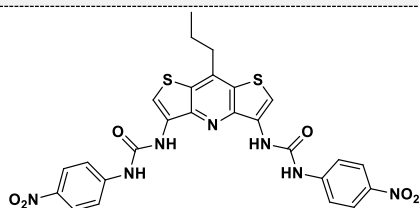
Receptor 3.9



Do mieszanej i ochłodzonej do 0°C zawiesiny związku **3.1** · 2 HCl (0,60 g, 1,78 mmol) w MeCN (100 ml) wkropiłam powoli Et₃N (0,75 ml, 5,35 mmol) a następnie izocyjanian fenylowy (0,58 ml, 5,35 mmol). Zawartość kolby mieszałam we wrzeniu przez 24 godziny, po czym odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej w układach heksan/octan etylu [90:10→60:40, *v/v*]. Receptor **3.9** (0,52 g, 1,04 mmol) otrzymałam z wydajnością 58% w postaci jasnopomarańczowego osadu (t.t. 270-271 °C, z rozkładem).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆)	δ 9.60 (s, 2H), 8.97 (s, 2H), 8.06 (s, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 4H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 4H), 7.01 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 3.12 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.94 - 1.82 (m, <i>J</i> = 14.7, 7.4 Hz, 2H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-<i>d</i>₆)	δ 152.3, 146.6, 140.1, 139.6, 130.1, 128.9, 128.0, 122.0, 118.0, 109.7, 34.6, 20.9, 14.0.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₂₆ H ₂₄ N ₅ O ₂ S ₂ [M+H] ⁺ : 502.1371, zmierzono: 502.1373.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₂₆ H ₂₃ N ₅ O ₂ S ₂ : C 62.25, H 4.62, N 13.96, zmierzono: C 62.13, H 4.82, N 13.71.
IR (KBr)	3335, 3314, 3144, 2959, 1659, 1600, 1558, 1314, 1174, 1041, 898, 840, 750, 693, 600, 550, 520, 505 cm ⁻¹ .

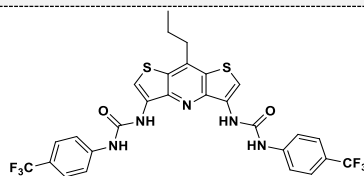
Receptor 3.12



Do mieszanej i ochłodzonej do 0°C zawiesiny związku **3.1** · 2 HCl (0,60 g, 1,78 mmol) w MeCN (100 ml) wkropiłam powoli Et₃N (0,75 ml, 5,35 mmol) a następnie izocyjanian 4-nitrofenylowy (0,88 g, 5,35 mmol). Zawartość kolby mieszałam przez 8 godzin w temperaturze pokojowej, po czym odsączyłam powstały pomarańczowy osad pod zmniejszonym ciśnieniem. Osad rozpuściłam w DMSO i wytrąciłam wodą, po czym ponownie odsączyłam pod zmieszonym ciśnieniem i przemyłam wodą (10 x 100 ml). Receptor **3.12** (0,78 g, 1,32 mmol) otrzymałam z wydajnością 74% w postaci żółtego osadu (t.t. 257-258 °C, z rozkładem).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆)	δ 10.33 (s, 2H), 9.16 (s, 2H), 8.25 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 4H), 8.14 (s, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 4H), 3.14 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.03 – 1.81 (m, 2H), 1.00 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-<i>d</i>₆)	δ 151.8, 146.6, 146.1, 141.2, 140.3, 129.4, 128.1, 125.3, 117.4, 111.8, 34.6, 20.9, 14.0
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₂₆ H ₂₁ N ₇ O ₆ NaS ₂ [M+Na] ⁺ : 614.0892, zmierzono: 614.0897.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₂₆ H ₂₁ N ₇ O ₆ S ₂ ·DMSO: C 50.21, H 4.06, N 14.64, zmierzono: C 50.12, H 4.23, N 14.87.
IR (KBr)	3345, 3083, 2960, 1714, 1551, 1496, 1412, 1328, 1212, 1109, 1007, 949, 850, 749, 705, 610 527 cm ⁻¹

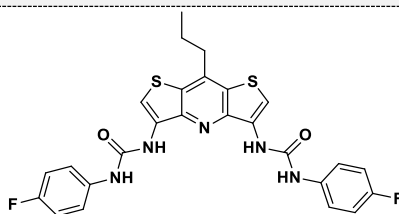
Receptor 3.13



Do mieszanej i ochłodzonej do 0°C zawiesiny związku **3.1** · 2 HCl (0,60 g, 1,78 mmol) w MeCN (100 ml) wkropliłam powoli Et₃N (0,75 ml, 5,35 mmol) a następnie izocyjanian 4-(trifluorometylo)fenylowy (0,75 ml, 5,35 mmol). Zawartość kolby mieszałam przez 12 godzin w temperaturze pokojowej, po czym odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt krystalizowałam z octanu etylu. Receptor **3.13** (0,47 g, 0,74 mmol) otrzymałam z wydajnością 41% w postaci białego osadu (t.t. 287-288 °C, z rozkładem).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆)	δ 10.02 (s, 2H), 9.06 (s, 2H), 8.11 (s, 2H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 29.8, 8.7 Hz, 8H), 3.13 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.02 – 1.81 (m, 2H), 1.00 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-<i>d</i>₆)	δ 152.1, 146.6, 143.3, 140.3, 129.7, 128.1, 126.24 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz), 124.51 (CF ₃ , q, <i>J</i> = 271.1 Hz), 122.01 (q, <i>J</i> = 31.5 Hz), 117.7, 110.6, 34.6, 20.9, 14.00.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₂₈ H ₂₁ F ₆ N ₅ O ₂ S ₂ Na [M+Na] ⁺ : 660.0939, zmierzono: 660.0931.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₂₈ H ₂₁ F ₆ N ₅ O ₂ S ₂ ·1,0 H ₂ O: C 51.29, H 3.54, N 10.68, zmierzono: C 51.13, H 3.45, N 10.66.
IR (KBr)	3653, 3302, 3089, 2962, 1906, 1711, 1674, 1607, 1563, 1411, 1362, 1320, 1166, 1114, 863, 689, 507 cm ⁻¹

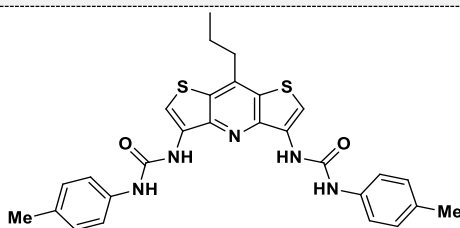
Receptor 3.14



Do mieszanej i ochłodzonej do 0°C zawiesiny związku **3.1 · 2 HCl** (0,60 g, 1,78 mmol) w MeCN (100 ml) wkropliłam powoli Et₃N (0,75 ml, 5,35 mmol) a następnie izocyjanian 4-fluorofenyłowy (0,61 ml, 5,35 mmol). Zawartość kolby mieszałam przez 12 godzin w temperaturze pokojowej, po czym odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt rozpuściłam w octanie etylu i przemyłam kilkakrotnie wodą, następnie fazę organiczną suszyłam bezwodnym Na₂SO₄. Receptor **3.14** (0,48 g, 0,89 mmol) otrzymałam z wydajnością 50% w postaci białego osadu (t.t. 269 °C, z rozkładem).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆)	9.64 (s, 2H), 8.93 (s, 2H), 8.04 (s, 2H), 7.80 – 7.40 (m, 4H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 4H), 3.11 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.01 – 1.80 (m, 2H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-<i>d</i>₆)	158.6, 156.2, 152.4, 146.6, 140.1, 136.0, 130.0, 128.0, 119.7 (x2), 115.5, 115.3, 109.8, 34.6, 20.9, 14.0.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₂ NaS ₂ F ₂ [M+Na] ⁺ : 560.1002, zmierzono: 560.1000.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₂ S ₂ F ₂ : C 58.09, H 3.94, N 13.03, zmierzono: C 57.47, H 3.96, N 12.59.
IR (KBr)	3327, 3097, 2958, 2932, 2871, 1867, 1697, 1655, 1615, 1569, 1532, 1506, 1365, 1216, 1099, 828, 786, 659, 514, 486 cm ⁻¹

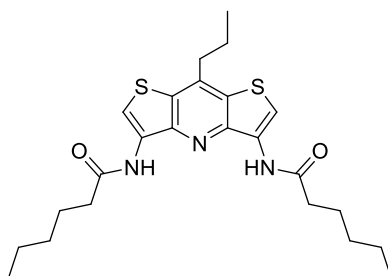
Receptor 3.15



Do mieszanej i ochłodzonej do 0°C zawiesiny związku **3.1** · 2 HCl (0,60 g, 1,78 mmol) w MeCN (100 ml) wkropiłam powoli Et₃N (0,75 ml, 5,35 mmol) a następnie izocyjanian 4-metylofenylowy (0,67 ml, 5,35 mmol). Zawartość kolby mieszałam przez 24 godziny w temperaturze pokojowej, po czym odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt krystalizowałam z mieszaniny acetonu i octanu etylu. Receptor **3.15** (0,41 g, 0,77 mmol) otrzymałam z wydajnością 43% w postaci białego osadu (t.t. 256-257 °C, z rozkładem).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆)	9.48 (s, 2H), 8.91 (s, 2H), 8.03 (s, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 4H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 4H), 3.12 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.05 – 1.74 (m, <i>J</i> = 14.8, 7.3 Hz, 2H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-<i>d</i>₆)	152.3, 146.6, 140.1, 137.0, 130.8, 130.2, 129.3, 128.0, 118.1, 109.5, 34.6, 20.9, 20.3, 14.0.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₂₈ H ₂₇ N ₅ O ₂ S ₂ [M+Na] ⁺ : 552.1504, zmierzono: 552.1507.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₂₈ H ₂₇ N ₅ O ₂ S ₂ ·0,5 H ₂ O: C 62.43, H 5.24, N 13.00, zmierzono: C 62.29, H 4.80, N 12.88.
IR (KBr)	3299, 3107, 2958, 2919, 2869, 1712, 1603, 1560, 1514, 1359, 1310, 1202, 1173 1045, 815, 647, 508 cm ⁻¹

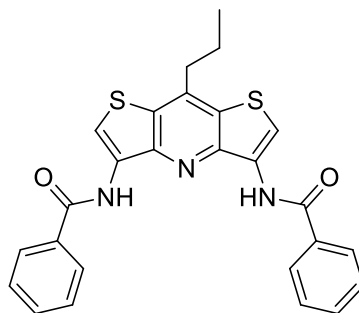
Receptor 3.16



Do mieszanej i ochłodzonej do 0°C zawiesiny związku **3.1** · 2 HCl (200 mg, 0,595 mmol) w CH₂Cl₂ (100 ml) wkropiłam powoli Et₃N (0,5 ml, 3,57 mmol) a następnie roztwór chlorku kwasu heksanowego (0,33 ml, 2,38 mmol) w CH₂Cl₂. Zawartość kolby mieszałam przez 18 godzin w temperaturze pokojowej, po czym odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej w układach heksan/octan etylu [90:10→80:20, *v/v*]. Receptor **3.16** (193 mg, 0,419 mmol) otrzymałam z wydajnością 71% w postaci jasnożółtego osadu (t.t. 148-149 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.77 (s, 2H), 8.28 (s, 2H), 3.07 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.58 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 4H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 4H), 1.41 - 1.25 (m, 8H), 0.94 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 0.88 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆)	δ 171.0, 146.4, 139.9, 129.3, 127.5, 112.7, 35.6, 34.6, 30.9, 24.5, 21.9, 20.9, 13.9, 13.8.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₂ S ₂ Na [M+Na] ⁺ : 482.1912, zmierzono: 482.1908.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₂ S ₂ : C 62.71, H 7.24, N 9.14, zmierzono: C 62.56, H 7.18, N 8.91.
IR (KBr)	3275, 3141, 3117, 2956, 2929, 2869, 1690, 1654, 1547, 1522, 1464, 1373, 1240, 1187, 1091, 969, 847, 774, 725, 606, 553 cm ⁻¹

Receptor 3.17

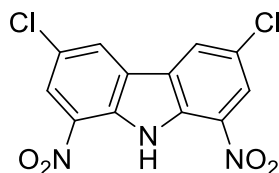


Do mieszanej i ochłodzonej do 0°C zawiesiny związku **3.1** · 2 HCl (200 mg, 0,595 mmol) w CH₂Cl₂ (100 ml) wkropliłam powoli Et₃N (0,5 ml, 3,57 mmol) a następnie roztwór chlorku kwasu benzoowego (0,28 ml, 2,38 mmol) w CH₂Cl₂. Zawartość kolby mieszałam przez 18 godzin w temperaturze pokojowej, po czym odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej w układach heksan/octan etylu [90:10→70:30, v/v]. Receptor **3.17** (183,5 mg, 0,389mmol) otrzymałam z wydajnością 65% w postaci białego osadu (t.t. 227-228 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)	δ 10.56 (s, 2H), 8.47 (s, 2H), 8.20 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 7.76 - 7.60 (m, 6H), 3.15 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.92 (dd, <i>J</i> = 14.8, 7.4 Hz, 2H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆)	164.9, 146.7, 140.1, 133.6, 132.1, 129.3, 128.5, 128.0, 127.7, 114.0, 34.6, 20.9, 13.9.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₂₆ H ₂₂ N ₃ O ₂ S ₂ [M+H] ⁺ : 472.1153, zmierzono: 472.1149.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ S ₂ ·0,5 H ₂ O: C 64.98, H 4.61, N 8.74, zmierzono: C 65.16, H 4.69, N 8.82.
IR (KBr)	3394, 3087, 2955, 2927, 2867, 1665, 1553, 1522, 1462, 1370, 1269, 1166, 1069, 915, 758, 699, 620, 556, 469 cm ⁻¹

5.4 Synteza pozostałych receptorów i ich prekursorów

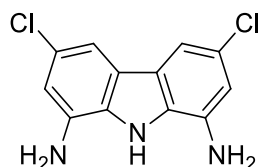
Związek 2.85



W kolbie trójszyjnej (100 ml) zaopatrzonej w termometr, duży element mieszający, łaźnię chłodzącą woda/suchy lód i chłodnicę zwrotną (z odprowadzeniem do rurki z bezwodnym CaCl₂) umieściłam 3,6-dichlorokarbazol (3,00 g, 12,71 mmol), kwas octowy (11,0 ml) oraz bezwodnik kwasu octowego (8,0 ml). Zawartość schłodziłam do 1 °C i rozpoczęłam powolne wkraplanie 100% HNO₃ (1,6 ml, 37,30 mmol) utrzymując niską temperaturę. Po wkropleniu około 20% kwasu podgrzałam mieszaninę reakcyjną do 60 °C, i utrzymywałam tą temperaturę do momentu wkroplenia około połowy objętości kwasu azotowego (V). Podczas dodawania pozostałego HNO₃ dalej ogrzewałam mieszaninę reakcyjną aż osiągnęła 75 °C. Po zakończeniu wkraplania, podniosłam temperaturę do 110 °C na kilka minut. Następnie powstałą zawiesinę przesączyłam na gorąco a produkt przemyłam wrzącym kwasem octowym (około 10 ml) i eterem dietylowym. Związek 2.85 (2,89 g, 8,86 mmol) otrzymałam z wydajnością 70% w postaci osadu.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆)	δ 11.24 (bs, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 8.44 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H).
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-<i>d</i>₆)	niska rozpuszczalność związku uniemożliwiła uzyskanie widma ¹³ C NMR.
HRMS EI (m/z)	Obliczono dla C ₁₂ H ₅ N ₃ O ₄ Cl ₂ [M] ^{•+} : 324.9657, zmierzono: 324.9671.

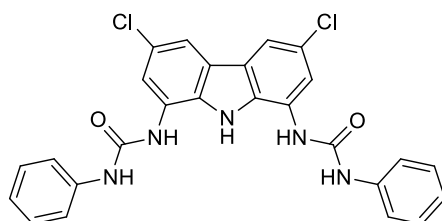
Związek 2.86



W kolbie umieściłam związek **2.85** (1,5 g, 4,6 mmol), po czym dodałam MeCN (100 ml). Po przepłukaniu kolby reakcyjnej argonem dodałam ostrożnie katalizator palladowy osadzony na węglu (150 mg, 5% *m/m*) zawieszony w MeCN. Następnie reakcję prowadziłam w atmosferze wodoru w temperaturze pokojowej przez około 18 godzin. Po tym czasie katalizator odsączyłam przez warstwę Celitu i odparowałam rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej w układach CH₂Cl₂/CH₃OH [99:1→97:3, *v/v*]. Związek **2.86** (982 mg, 3,69 mmol) otrzymałam z wydajnością 80% w postaci szarego osadu.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆)	δ 10.66 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 5.34 (bs, 4H).
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-<i>d</i>₆)	δ 135.1, 127.5, 123.9, 123.3, 108.9, 108.0.
HRMS ESI (<i>m/z</i>)	Obliczono dla C ₁₂ H ₁₀ N ₃ Cl ₂ [M+H] ⁺ : 266.0246, zmierzono: 266.0259.

Receptor 3.10

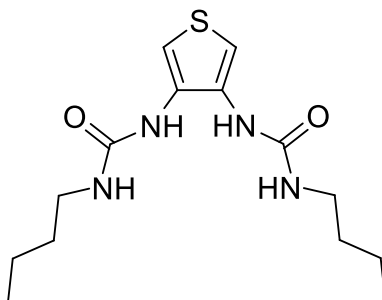


Do ochłodzonej do 0°C kolby ze związkiem **2.86** (0,40 g, 1,50 mmol) w MeCN (100 ml) wkropliłam izocyjanian fenylowy (0,50 ml, 4,66 mmol). Zawartość kolby

mieszałam we wrzeniu przez około 18 godzin. Po ochłodzeniu odsączyłam wytrącony osad i przemyłam go kilkukrotnie schłodzonym MeCN oraz Et₂O. Receptor **3.10** (493 mg, 0,98 mmol) otrzymałam z wydajnością 65% w postaci jasnobrązowego osadu (t.t. >300 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)	δ 10.60 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 8.93 (s, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 4H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 4H), 7.00 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H).
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆)	δ 152.8, 139.4, 131.2, 128.7, 125.2, 124.4, 123.5, 122.1, 118.6, 118.2, 115.3.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₂₆ H ₁₉ N ₅ O ₂ Cl ₂ Na [M+Na] ⁺ : 526.0831, zmierzono: 526.0807.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₂₆ H ₁₉ N ₅ O ₂ Cl ₂ : C 61.91, H 3.80, N 13.89, zmierzono: C 61.67, H 3.84, N 13.89.
IR (KBr)	3626, 3303, 3061, 1945, 1644, 1577, 1444, 1310, 1087, 1155, 1087, 1027, 900, 849, 801, 740, 576, 440 cm ⁻¹ .

Receptor 3.7



Do mieszanej i ochłodzonej do 0°C zawiesiny związku **3.4** (0,15 g, 0,80 mmol) w CH₂Cl₂ (50 ml) wkropliłam powoli Et₃N (0,34ml, 2,41 mmol) a następnie bardzo powoli izocyjanian *n*-butylowy (0,18 ml, 1,6 mmol). Zawartość kolby mieszałam w temperaturze pokojowej, po czym odsączyłam pod zmniejszonym ciśnieniem

wytrącony osad i przemyłam go zimnym eterem dietylowym. Receptor **3.7** (219 mg, 0,70 mmol) otrzymałam z wydajnością 87% w postaci beżowego osadu (t.t. 156-157 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)	δ 7.80 (s, 2H), 7.14 (s, 2H), 6.38 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.06 (dd, <i>J</i> = 12.7, 6.6 Hz, 4H), 1.40 (dd, <i>J</i> = 14.5, 7.2 Hz, 4H), 1.30 (dd, <i>J</i> = 14.9, 7.3 Hz, 4H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆)	δ 155.6, 131.2, 109.1, 38.9, 31.8, 19.5, 13.6.
DEPT 135 (100 MHz, DMSO-d₆)	δ 108.8 (CH), 38.7 (CH ₂), 31.6 (CH ₂), 19.2 (CH ₂), 13.4 (CH ₃).
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₁₄ H ₂₄ N ₄ O ₂ NaS [M+Na] ⁺ : 335.1518 zmierzono: 335.1516.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₁₄ H ₂₄ N ₄ O ₂ S: C 53.82, H 7.74, N 17.93, zmierzono: C 53.83, H 7.85, N 17.88.
IR (KBr)	3315, 2957, 2930, 2870, 1695, 1651, 1563, 1462, 1369, 1334, 1247, 1192, 1155, 876, 858, 839, 775, 674, 638, 607 cm ⁻¹ .

5.5. Pomiary zdolności kompleksotwórczych otrzymanych receptorów

5.5.1. Wprowadzenie

Zdolności kompleksotwórcze w roztworze badałam techniką miareczkowania od kontrolą ^1H NMR. W moich badaniach źródłem anionów były handlowo dostępne sole tetra-*n*-butyloamoniowe (zakupione w Sigma-Aldrich).

Miareczkowania wykonywałam w probówkach NMR (Wilmad® screw-cap NMR tube 500 MHz). Wszystkie eksperymenty przeprowadziłam w temperaturze 298 K. Stosowałam rozpuszczalniki:

DMSO- d_6 o czystości izotopowej 99,8% (Euriso-Top),

H $_2$ O o czystości HPLC (Carl Roth GmbH),

CD $_3$ OH o czystości izotopowej 99,5% (Euriso-Top)

Naważki receptora przygotowywałam na dwa lub trzy pomiary rozpuszczając związki odpowiednio w 2,4 lub 3,6 ml rozpuszczalnika. Każdorazowo, ilość związku była taka, aby stężenie receptora wynosiło około 10^{-2} M. Odpowiednią objętość (0,6 ml) tak przygotowanego roztworu receptora wprowadzałam do próbówki NMR. Z kolei 0,4 ml tego roztworu używałam do rozpuszczenia naważki soli tetra-*n*-butyloamoniowej. Dzięki temu stężenie receptora było stałe podczas prowadzenia eksperymentu.

Do próbówki NMR z roztworem receptora dodawałam porcje przygotowanego roztworu anionu (gościa). Po każdym dodatku rejestrowałam widmo ^1H NMR. W trakcie jednego eksperymentu zbierałam około 19 punktów pomiarowych. Wartości stałych kompleksowania obliczałam z wykorzystaniem programu HypNMR 2008.

5.5.2. Eksperymenty autoasocjacyjne

W celu sprawdzenia czy dochodzi do autoasocjacji poszczególnych receptorów w roztworze wykonałam eksperymenty, które polegały na dodawaniu porcjami stężonego roztworu receptora do próbki NMR z samym rozpuszczalnikiem i każdorazowej rejestracji widm. Końcowe stężenie receptora było co najmniej o rząd wielkości wyższe niż jego stężenie po dodaniu pierwszej porcji do próbki NMR. Końcowe stężenie receptora było co najmniej dwukrotnie wyższe niż 10^{-2} M. W trakcie każdego z eksperymentów zarejestrowałam 15 punktów pomiarowych (widm ^1H NMR). W Tabelach 5.1 - 5.4 zawarłam szczegóły eksperymentów asocjacyjnych dla każdego z badanych receptorów.

Tabela 5.1. Eksperyment autoasocjacyjny dla receptora 3.8 w DMSO +0,5% H₂O.

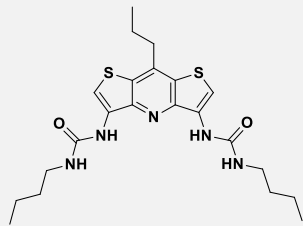
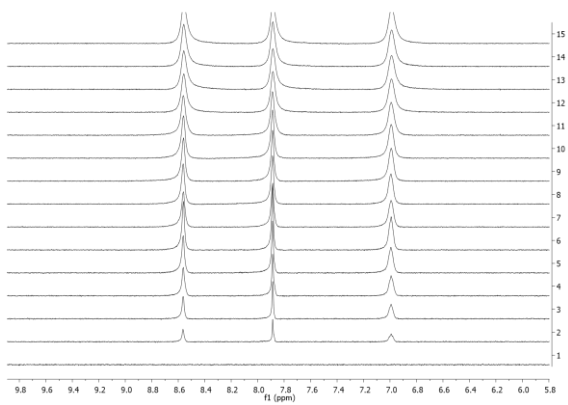
Nr widma	Stężenie receptora [M]	Stała kompleksowania [M ⁻¹]		
1	0,00000	-		
2	0,00179	$\Delta\delta_{\text{max}}$ [ppm] protonów mocznikowych		
3	0,00352			
4	0,00518	0,004	0,004	
5	0,00678			
6	0,00832			
7	0,00980			
8	0,01123			
9	0,01262			
10	0,01395			
11	0,01524			
12	0,01649			
13	0,01770			
14	0,01887			
15	0,02001			

Tabela 5.2. Eksperyment autoasocjacyjny dla receptora **3.9** w DMSO +0,5% H₂O.

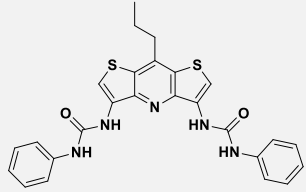
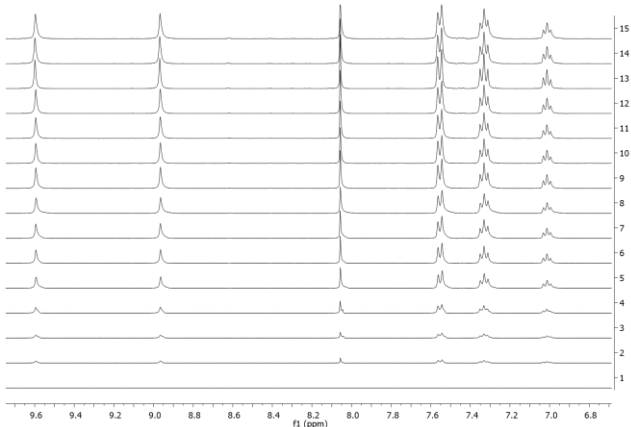
Nr widma	Stężenie receptora [M]	Stała kompleksowania [M ⁻¹]		
1	0,00000	-		
2	0,00214	Δδ _{max} [ppm] protonów mocznikowych		
3	0,00420			
4	0,00618	0,002	0,002	
5	0,00809			
6	0,00993			
7	0,01170			
8	0,01341			
9	0,01506			
10	0,01666			
11	0,01820			
12	0,01969			
13	0,02114			
14	0,02254			
15	0,02389			

Tabela 5.3. Eksperyment autoasocjacyjny dla receptora **3.10** w DMSO +10% CD₃OH.

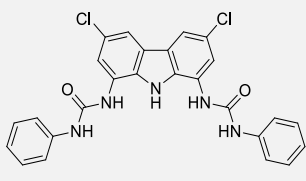
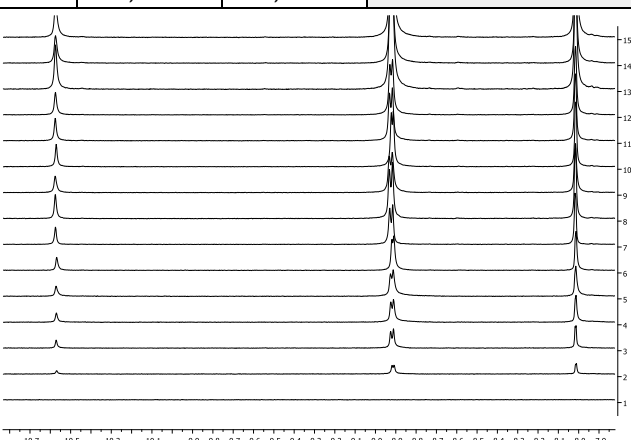
Nr widma	Stężenie receptora [M]	Stała kompleksowania [M ⁻¹]			
1	0,00000	-			
2	0,00207	Δδ _{max} [ppm] protonów pirolowego i mocznikowych			
3	0,00405				
4	0,00596	0,005	0,008	0,008	
5	0,00780				
6	0,00958				
7	0,01129				
8	0,01294				
9	0,01453				
10	0,01607				
11	0,01756				
12	0,01900				
13	0,02039				
14	0,02174				
15	0,02304				

Tabela 5.4. Eksperyment autoasocjacyjny dla receptora 3.7 w DMSO +0,5% H₂O.

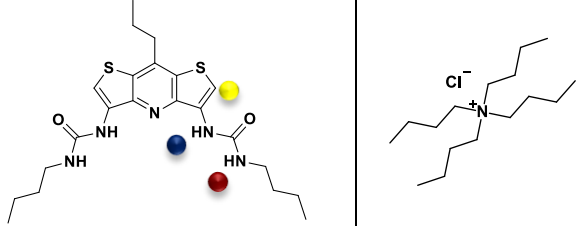
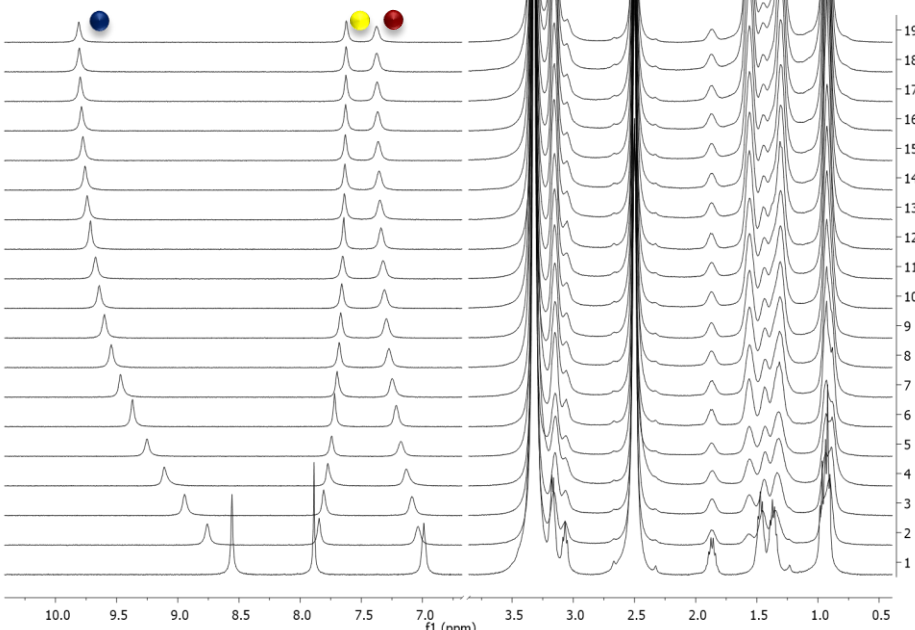
Nr widma	Stężenie receptora [M]	Stała kompleksowania [M ⁻¹]		
1	0,00000	15		
2	0,00220	$\Delta\delta_{\max}$ [ppm] protonów mocznikowych		
3	0,00431			
4	0,00635	0,027	0,000	
5	0,00831			
6	0,01020			
7	0,01202			
8	0,01377			
9	0,01547			
10	0,01711			
11	0,01869			
12	0,02023			
13	0,02171			
14	0,02314			
15	0,02454			

5.5.3. Przebiegi miareczkowań pod kontrolą ¹H NMR

Każda z Tabel (5.5 - 5.52) zawiera szczegółowe dane dotyczące poszczególnych miareczkowań: liczba punktów pomiarowych, stężenie anionu w każdym punkcie, stężenie receptora, model wiązania, stałe lub stałe kompleksowania.

Dane prezentowane są dla każdego z badanych receptorów w kolejności zgodniej z podziałem występującym w *Badaniach Własnych* niniejszej pracy.

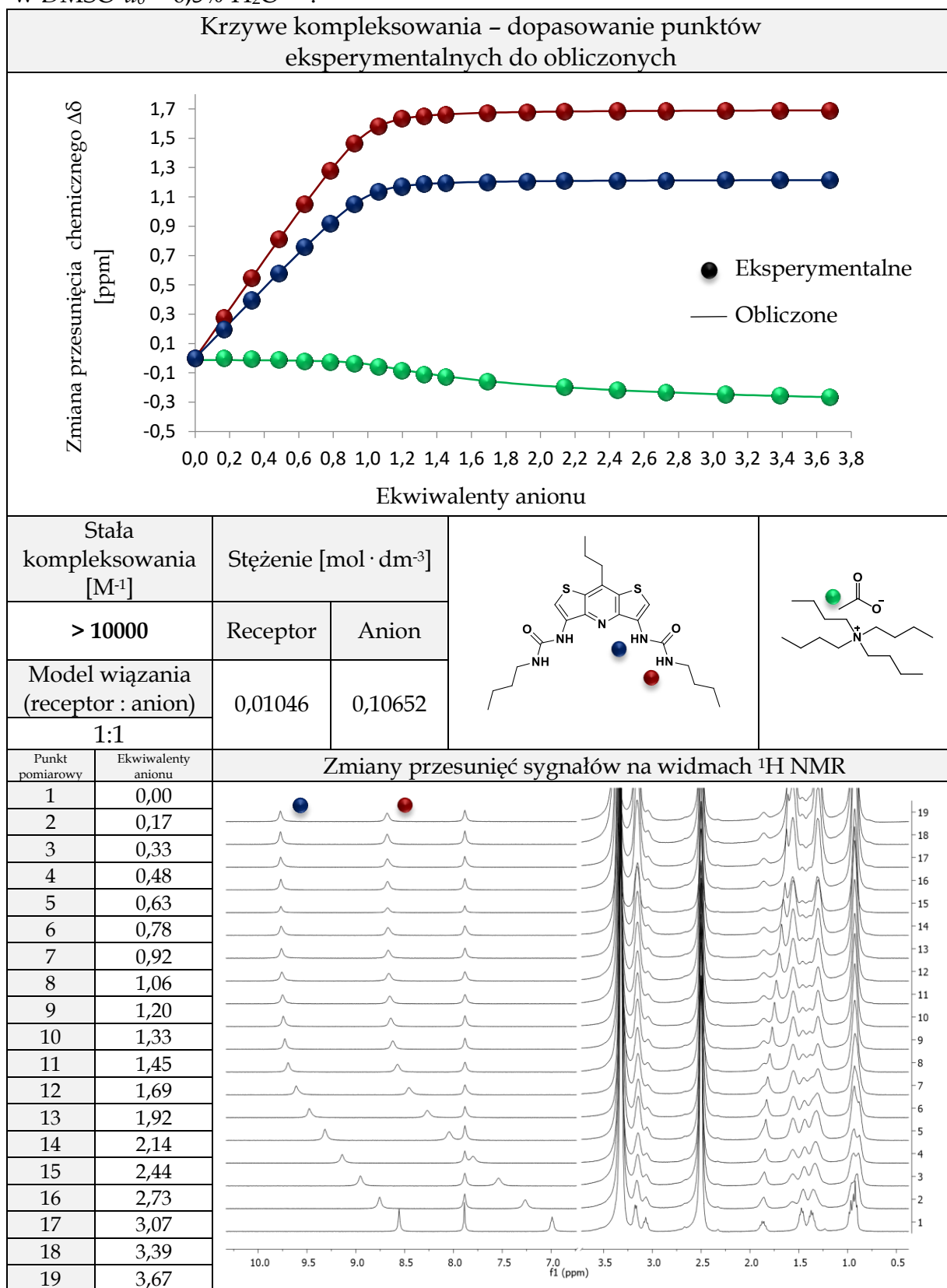
Tabela 5.5. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.8** anionem Cl^- w $\text{DMSO-}d_6$ + 0,5% H_2O ^[a,b].

Krzywe kompleksowania – dopasowanie punktów eksperymentalnych do obliczonych			
Brak dopasowania z powodu mieszanego modelu wiązania			
Stała kompleksowania [M ⁻¹]	Stężenie [mol · dm ⁻³]		
-	Receptor	Anion	
Model wiązania (receptor : anion) 1:1	0,01052	0,10069	
Punkt pomiarowy	Ekwiwalenty anionu	Zmiany przesunięć sygnałów na widmach ^1H NMR	
1	0,00		
2	0,16		
3	0,31		
4	0,46		
5	0,60		
6	0,74		
7	0,87		
8	1,00		
9	1,13		
10	1,25		
11	1,37		
12	1,59		
13	1,81		
14	2,01		
15	2,30		
16	2,57		
17	2,89		
18	3,19		
19	3,46		

^[a] Próby obliczenia globalnych stałych kompleksowania zostały wykonane za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

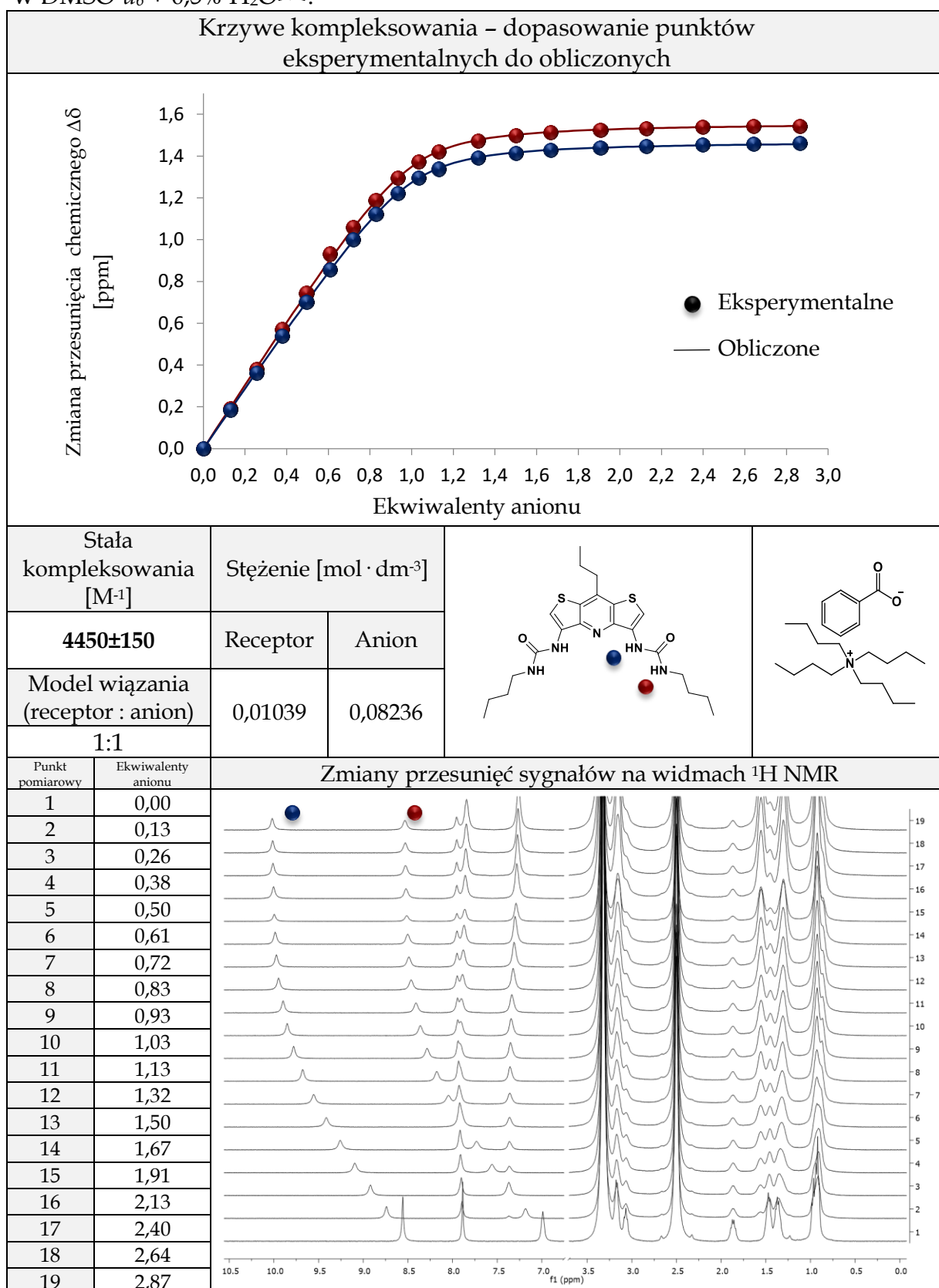
Tabela 5.6. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.8** anionem MeCO_2^- w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}$ ^[a,b].



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

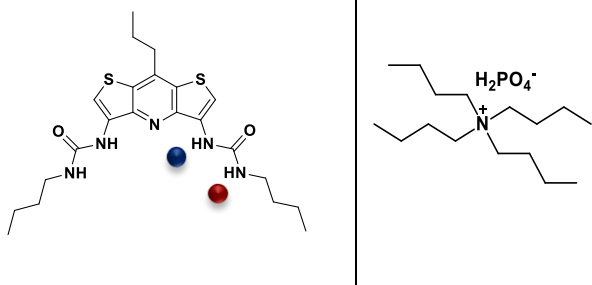
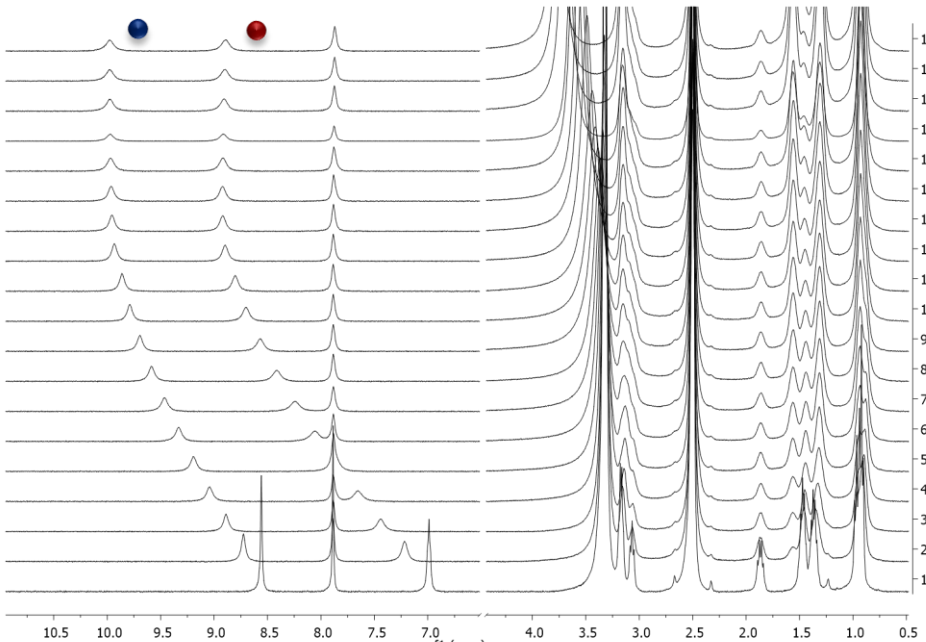
Tabela 5.7. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.8** anionem PhCO_2^- w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^{[a,b]}$.



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

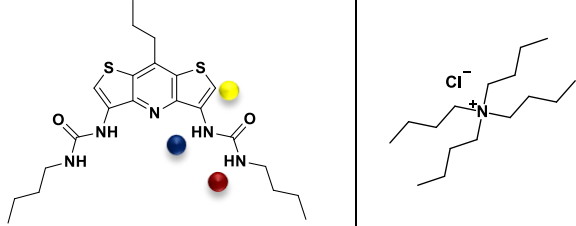
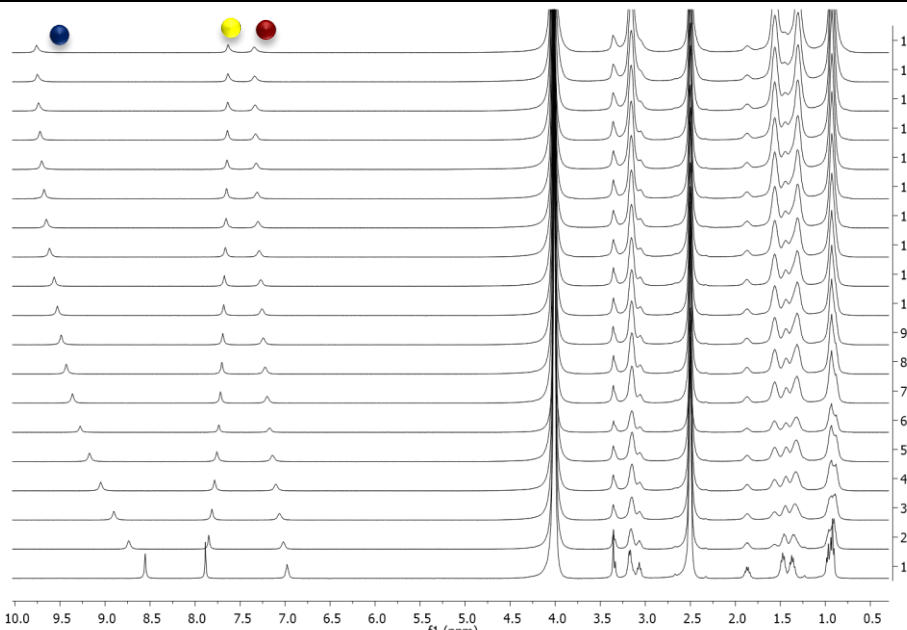
Tabela 5.8. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.8** anionem H_2PO_4^- w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^{[a,b]}$.

Krzywe kompleksowania – dopasowanie punktów eksperymentalnych do obliczonych			
Brak dopasowania z powodu mieszanego modelu wiązania			
Stała kompleksowania [M ⁻¹]	Stężenie [mol · dm ⁻³]		
-	Receptor	Anion	
Model wiązania (receptor : anion)	0,01052	0,07564	
-			
Punkt pomiarowy	Ekwiwalenty anionu	Zmiany przesunięć sygnałów na widmach ^1H NMR	
1	0,00		
2	0,12		
3	0,23		
4	0,34		
5	0,45		
6	0,55		
7	0,65		
8	0,75		
9	0,85		
10	0,94		
11	1,03		
12	1,20		
13	1,36		
14	1,51		
15	1,73		
16	1,93		
17	2,17		
18	2,40		
19	2,60		

^[a] Próby obliczenia globalnych stałych kompleksowania zostały wykonane za pomocą programu HypNMR2008;

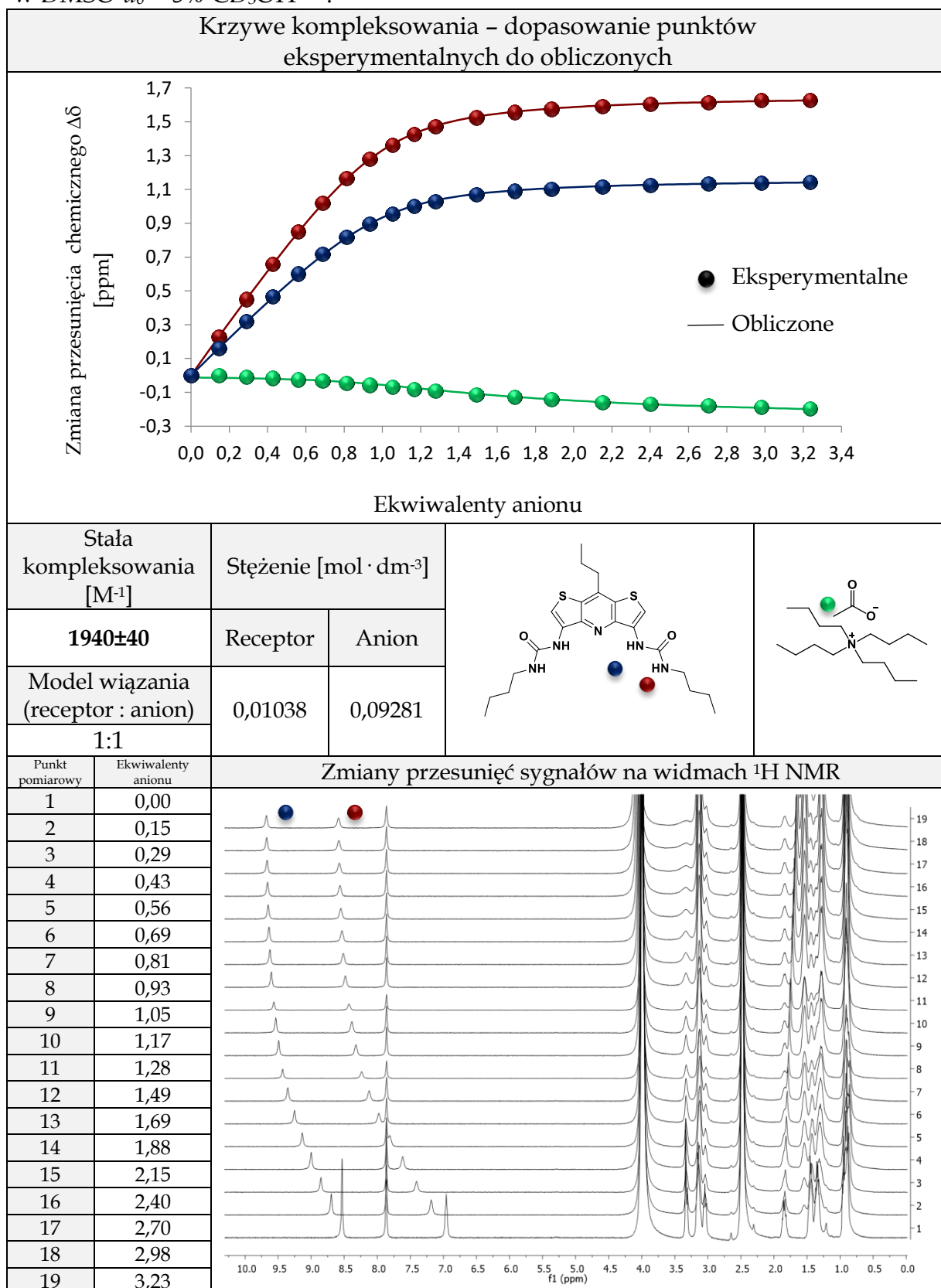
^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

Tabela 5.9. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.8** anionem Cl^- w $\text{DMSO-}d_6$ + 5% CD_3OH ^[a,b].

Krzywe kompleksowania – dopasowanie punktów eksperymentalnych do obliczonych			
Brak dopasowania z powodu mieszanego modelu wiązania			
Stała kompleksowania [M ⁻¹]	Stężenie [mol · dm ⁻³]		
-	Receptor	Anion	
Model wiązania (receptor : anion) 1:1	0,01042	0,09895	
Punkt pomiarowy	Ekwiwalenty anionu	Zmiany przesunięć sygnałów na widmach ^1H NMR	
1	0,00		
2	0,16		
3	0,31		
4	0,45		
5	0,59		
6	0,73		
7	0,86		
8	0,99		
9	1,12		
10	1,24		
11	1,36		
12	1,58		
13	1,80		
14	2,00		
15	2,28		
16	2,55		
17	2,87		
18	3,17		
19	3,43		

^[a] Próby obliczenia globalnych stałych kompleksowania zostały wykonane za pomocą programu HypNMR2008;
^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

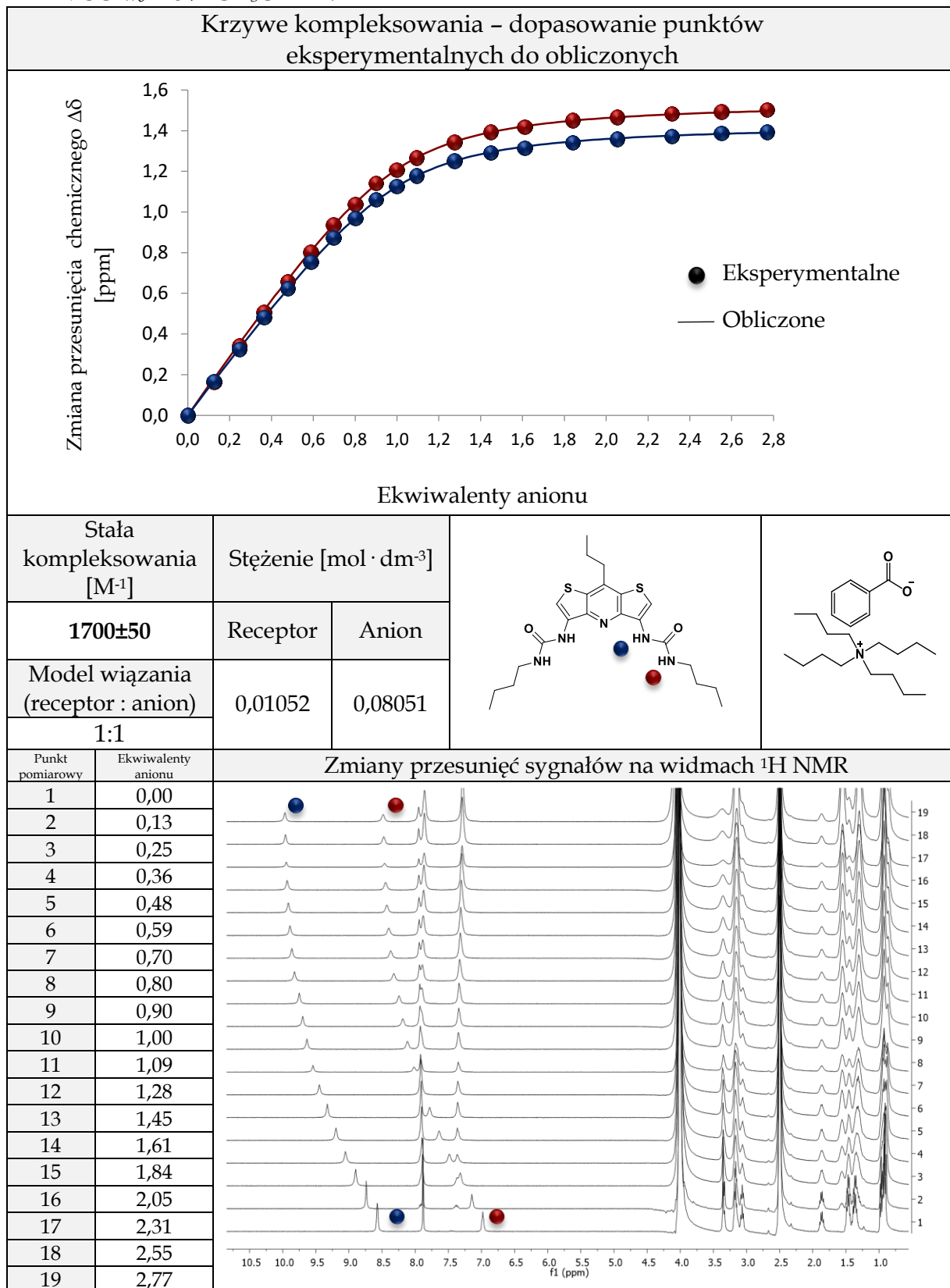
Tabela 5.10. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.8** anionem MeCO_2^- w $\text{DMSO-}d_6 + 5\% \text{CD}_3\text{OH}^{[a,b]}$.



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

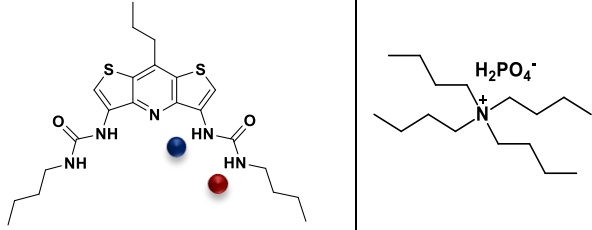
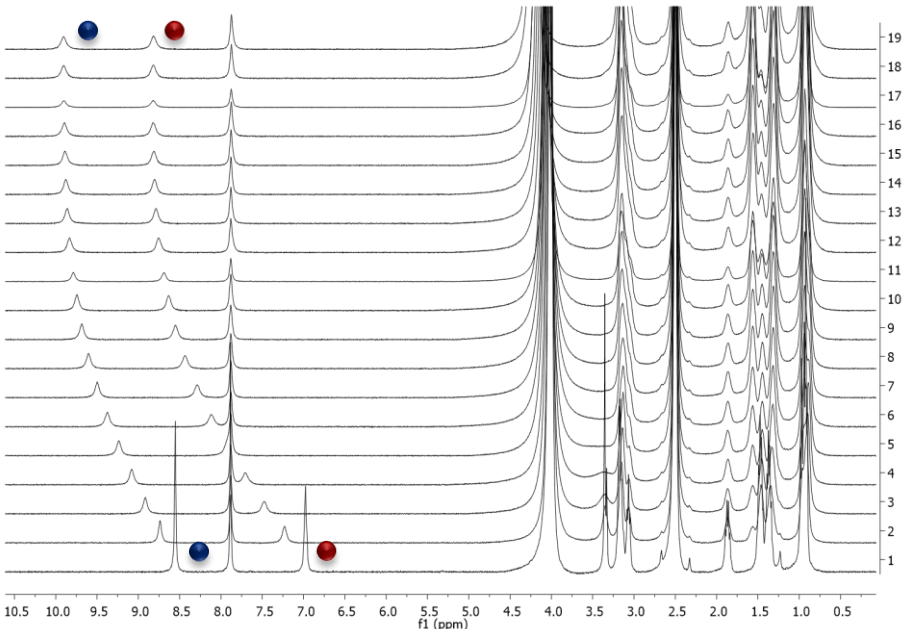
Tabela 5.11. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.8** anionem PhCO_2^- w $\text{DMSO-}d_6 + 5\% \text{CD}_3\text{OH}$ ^[a,b].



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

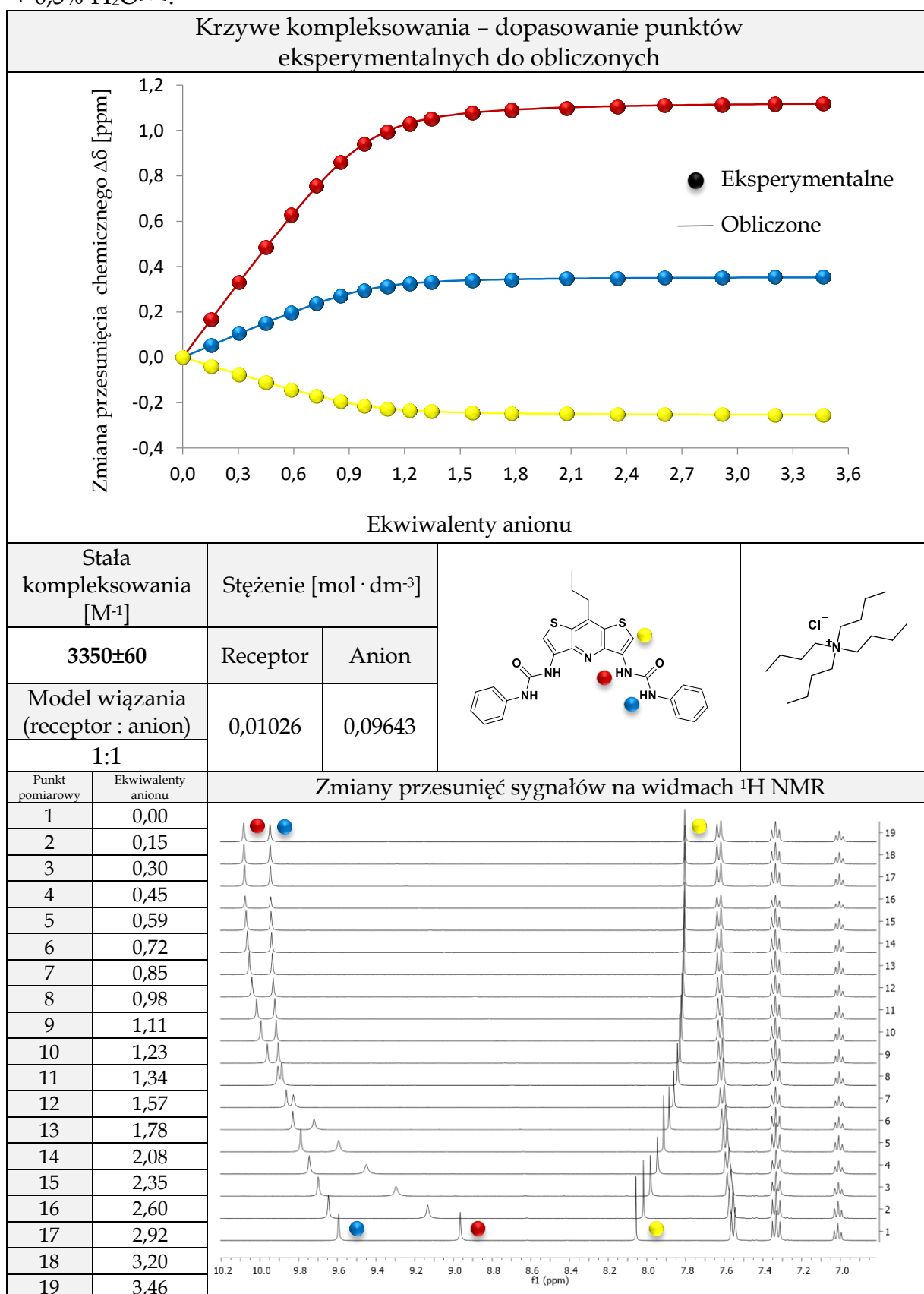
Tabela 5.12. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.8** anionem H_2PO_4^- w $\text{DMSO}-d_6 + 5\% \text{CD}_3\text{OH}$ ^[a,b].

Krzywe kompleksowania – dopasowanie punktów eksperymentalnych do obliczonych			
Brak dopasowania z powodu mieszanego modelu wiązania			
Stała kompleksowania [M ⁻¹]	Stężenie [mol · dm ⁻³]		
-	Receptor	Anion	
Model wiązania (receptor : anion)	0,01041	0,08836	
-	Zmiany przesunięć sygnałów na widmach ^1H NMR		
Punkt pomiarowy	Ekwiwalenty anionu		
1	0,00		
2	0,14		
3	0,27		
4	0,40		
5	0,53		
6	0,65		
7	0,77		
8	0,89		
9	1,00		
10	1,11		
11	1,21		
12	1,41		
13	1,61		
14	1,79		
15	2,04		
16	2,28		
17	2,57		
18	2,83		
19	3,07		

^[a] Próby obliczenia globalnych stałych kompleksowania zostały wykonane za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

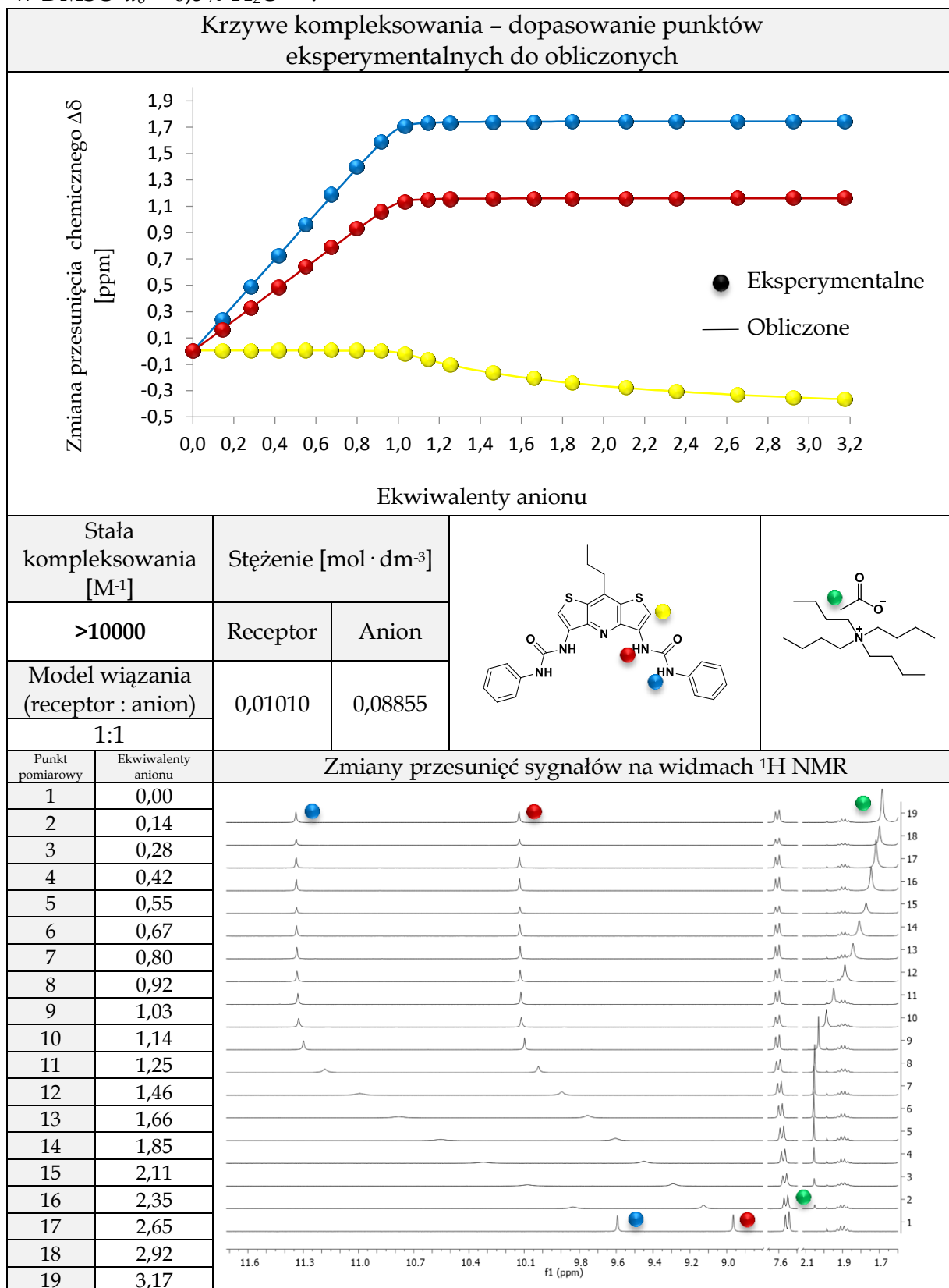
Tabela 5.13. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.9** anionem Cl^- w $\text{DMSO-}d_6$ + 0,5% H_2O ^[a,b].



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

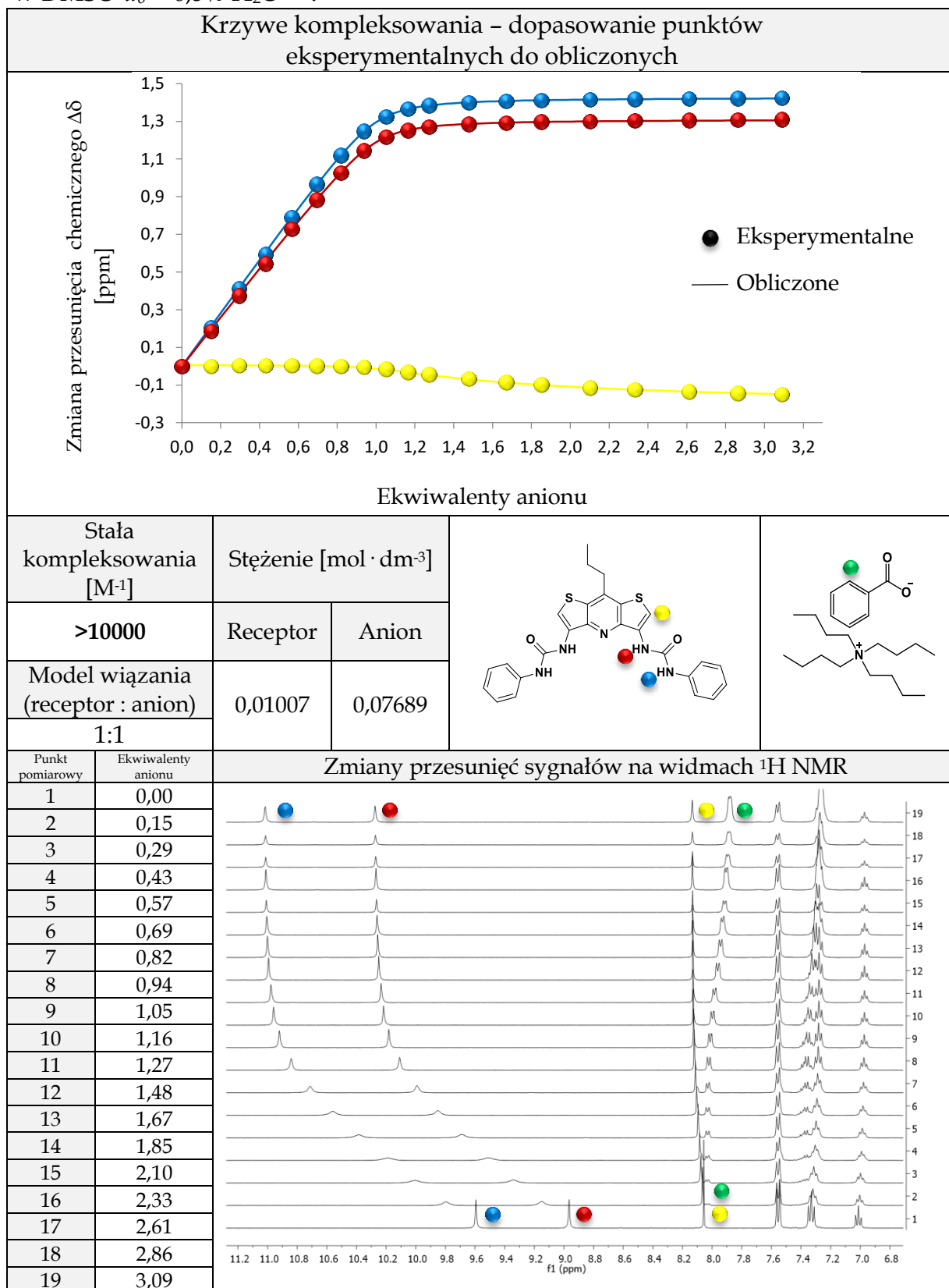
Tabela 5.14. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.9** anionem MeCO_2^- w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}$ ^[a,b].



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

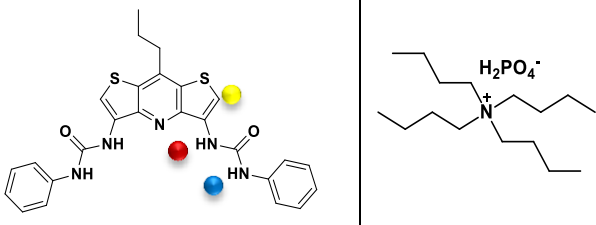
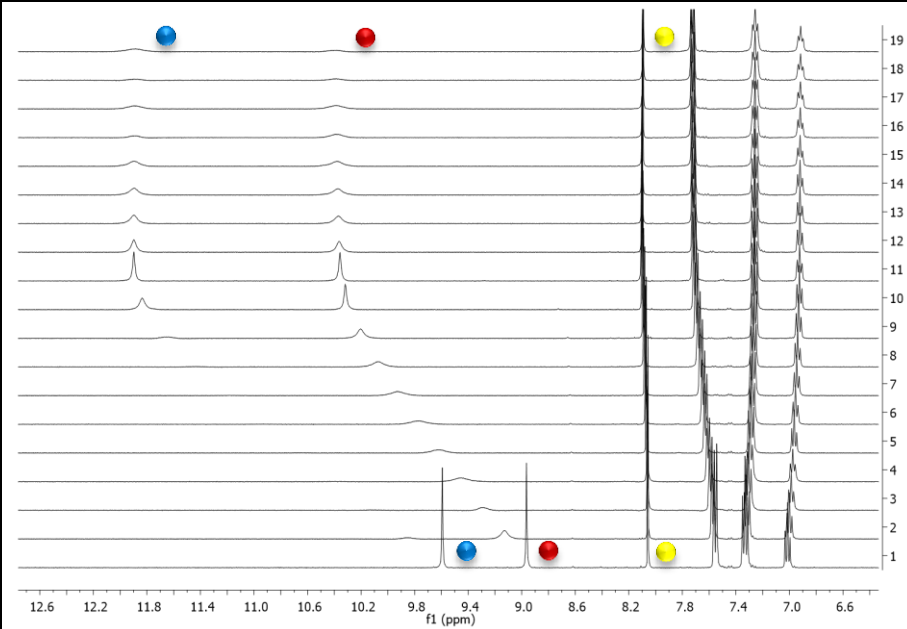
Tabela 5.15. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.9** anionem PhCO_2^- w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}$ ^[a,b].



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

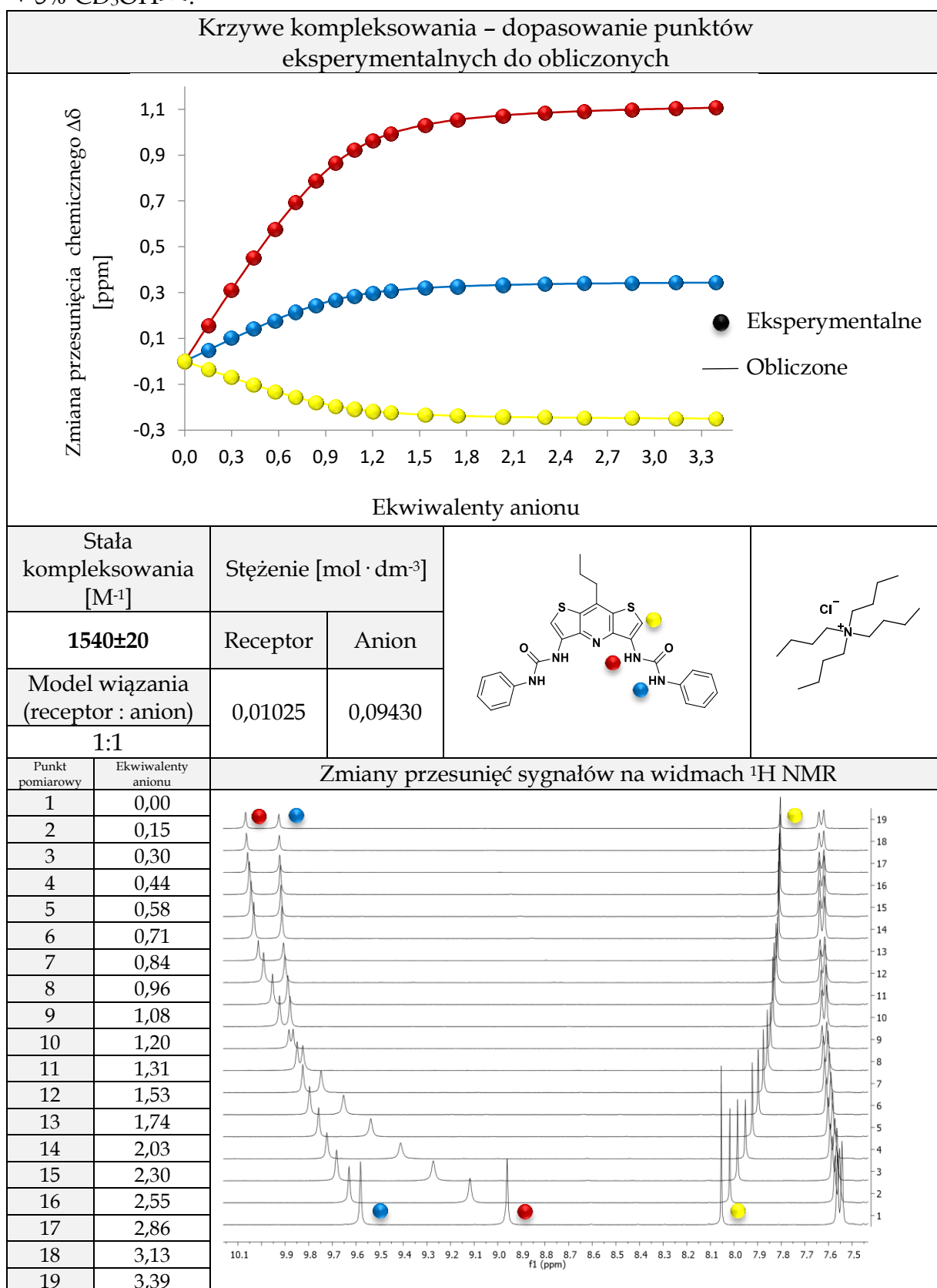
Tabela 5.16. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.9** anionem H_2PO_4^- w $\text{DMSO}-d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^{[a,b]}$.

Krzywe kompleksowania – dopasowanie punktów eksperymentalnych do obliczonych			
Brak dopasowania z powodu mieszanego modelu wiązania			
Stała kompleksowania [M ⁻¹]	Stężenie [mol · dm ⁻³]		
-	Receptor	Anion	
Model wiązania (receptor : anion)	0,01010	0,07389	
-			
Punkt pomiarowy	Ekwiwalenty anionu	Zmiany przesunięć sygnałów na widmach ^1H NMR	
1	0,00		
2	0,12		
3	0,24		
4	0,35		
5	0,46		
6	0,56		
7	0,67		
8	0,76		
9	0,86		
10	0,95		
11	1,05		
12	1,22		
13	1,38		
14	1,54		
15	1,76		
16	1,96		
17	2,21		
18	2,44		
19	2,65		

^[a] Próby obliczenia globalnych stałych kompleksowania zostały wykonane za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

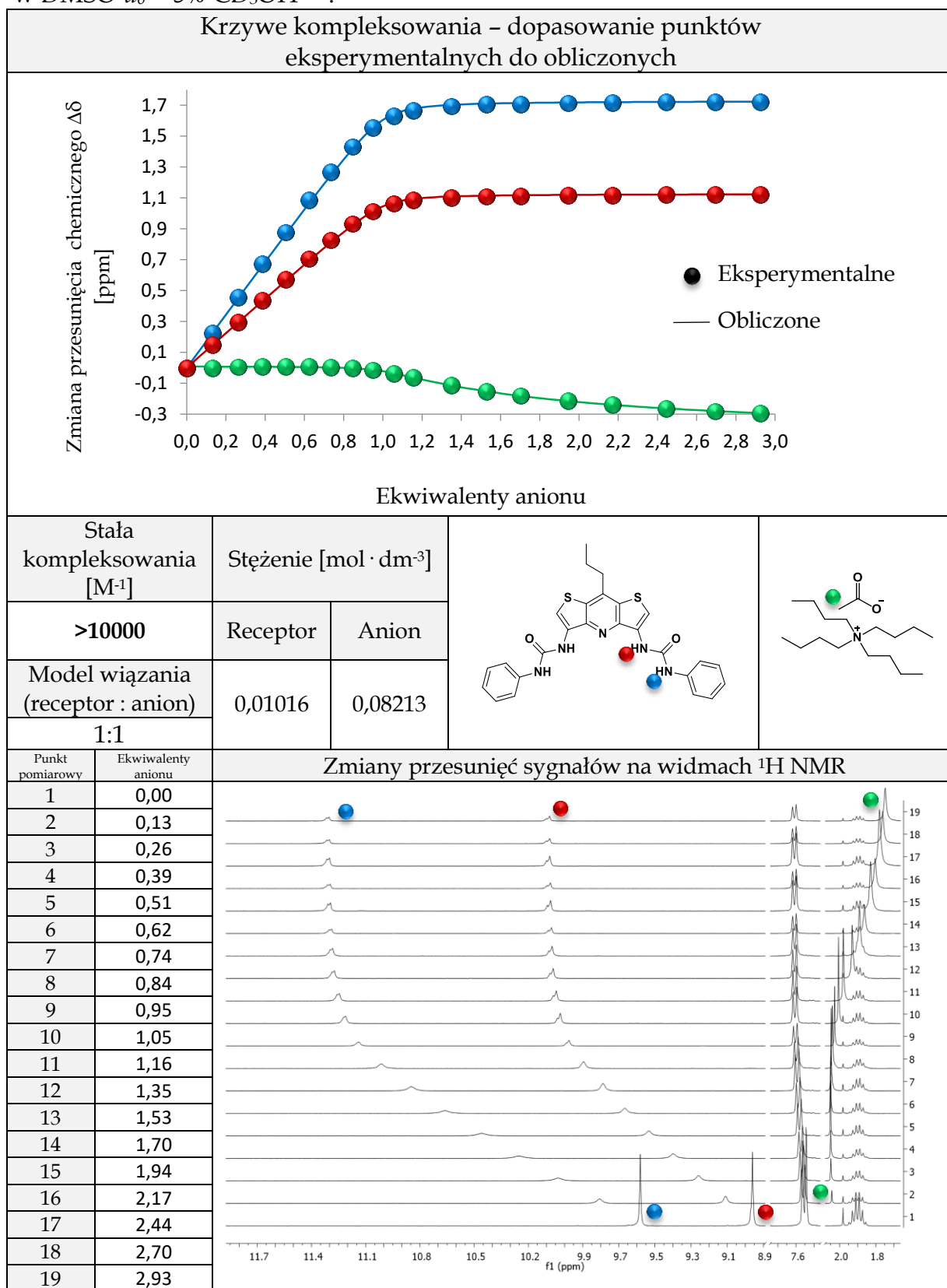
Tabela 5.17. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.9** anionem Cl^- w $\text{DMSO-}d_6$ + 5% CD_3OH ^[a,b].



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

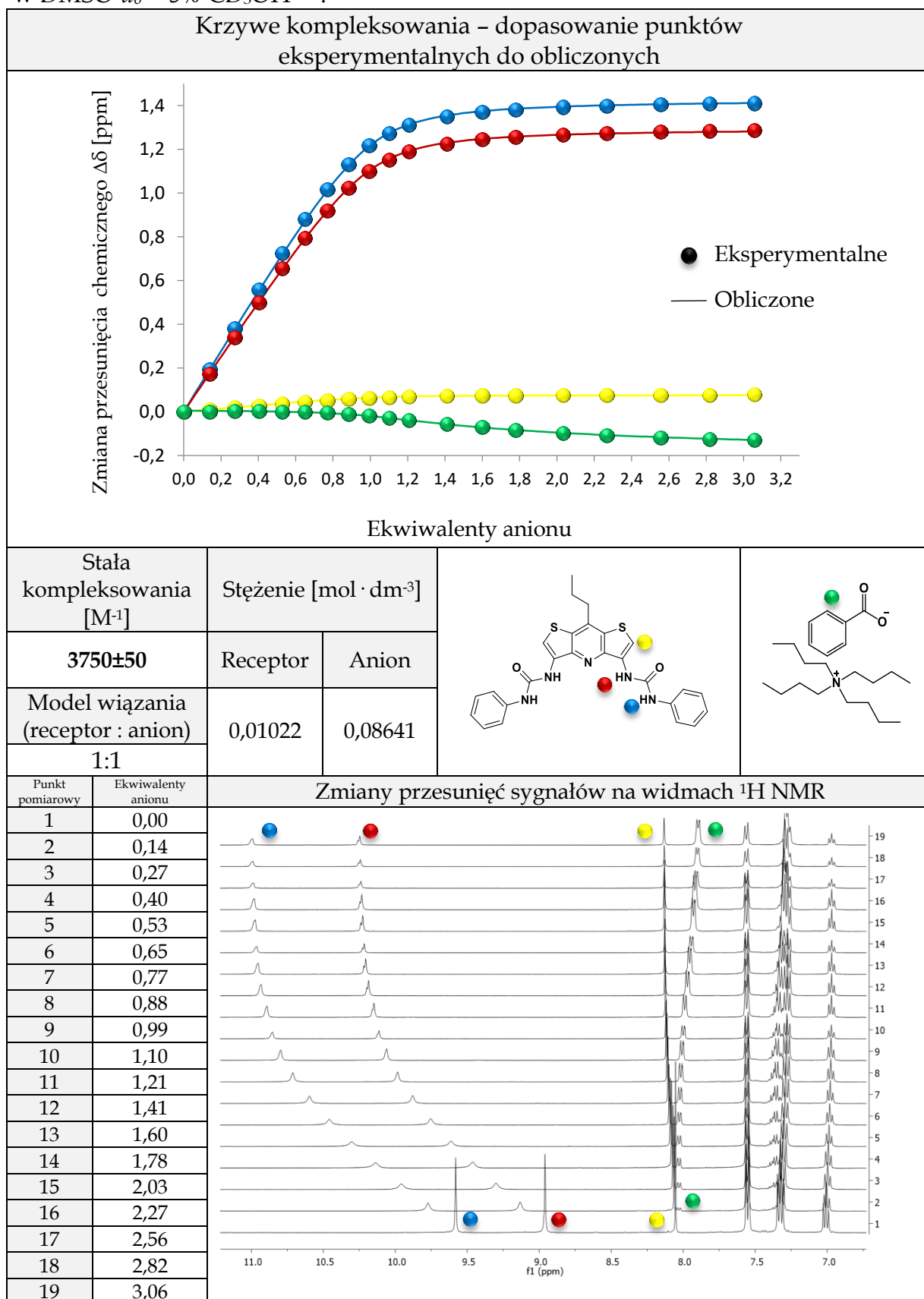
Tabela 5.18. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.9** anionem MeCO_2^- w $\text{DMSO-}d_6 + 5\% \text{CD}_3\text{OH}$ ^[a,b].



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

Tabela 5.19. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.9** anionem PhCO_2^- w $\text{DMSO-}d_6 + 5\% \text{CD}_3\text{OH}^{[a,b]}$.



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

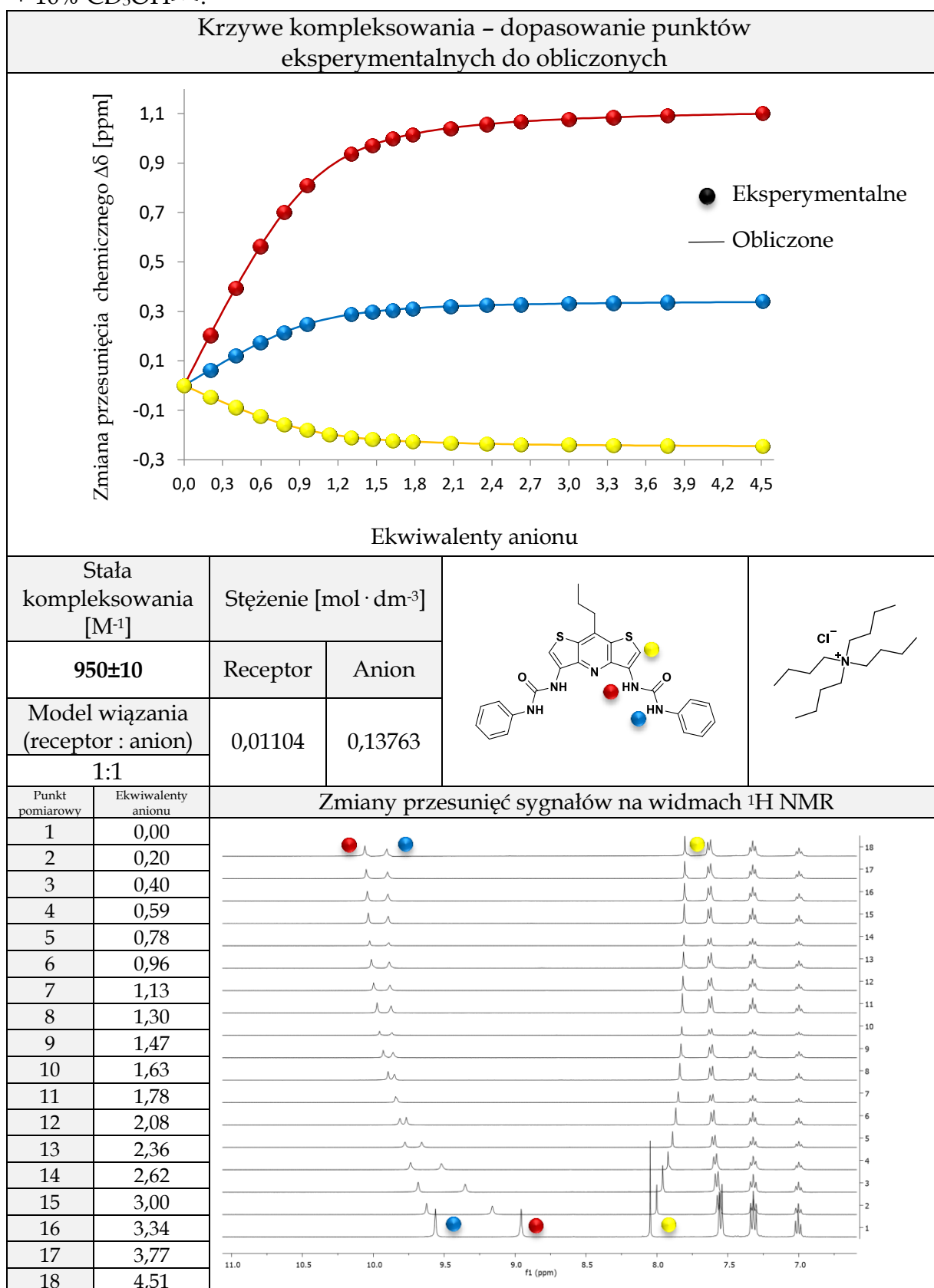
Tabela 5.20. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.9** anionem H_2PO_4^- w $\text{DMSO-}d_6 + 5\% \text{CD}_3\text{OH}^{[a,b]}$.

Krzywe kompleksowania – dopasowanie punktów eksperymentalnych do obliczonych			
Brak dopasowania z powodu mieszanego modelu wiązania			
Stała kompleksowania [M ⁻¹]	Stężenie [mol · dm ⁻³]		
-	Receptor	Anion	
Model wiązania (receptor : anion)	0,01005	0,08025	
-	Zmiany przesunięć sygnałów na widmach ^1H NMR		
Punkt pomiarowy	Ekwiwalenty anionu		
1	0,00		
2	0,15		
3	0,30		
4	0,44		
5	0,58		
6	0,71		
7	0,84		
8	0,96		
9	1,08		
10	1,20		
11	1,31		
12	1,53		
13	1,74		
14	2,03		
15	2,30		
16	2,55		
17	2,86		
18	3,13		
19	3,39		

^[a] Próby obliczenia globalnych stałych kompleksowania zostały wykonane za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

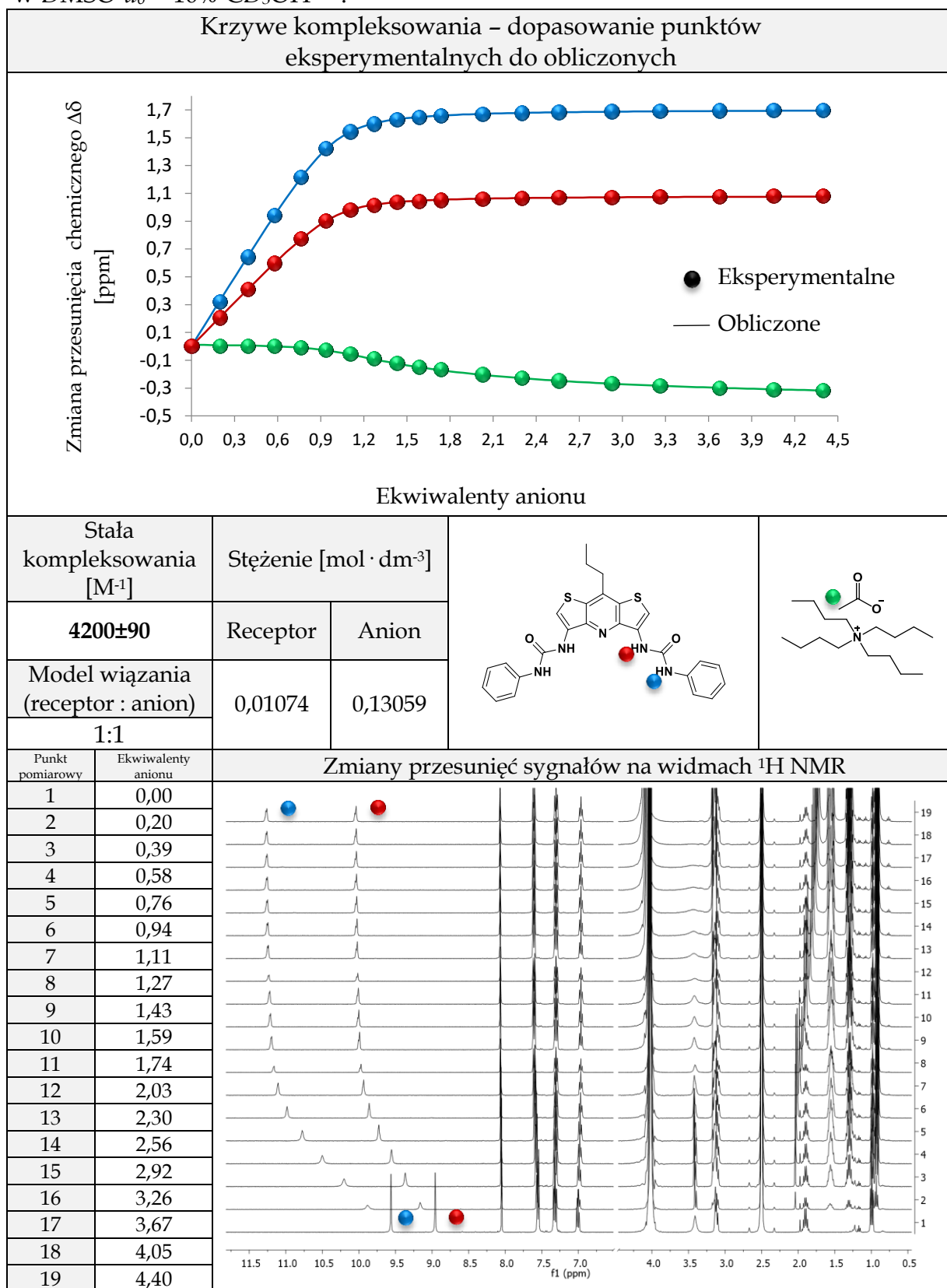
Tabela 5.21. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.9** anionem Cl^- w $\text{DMSO-}d_6$ + 10% CD_3OH ^[a,b].



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

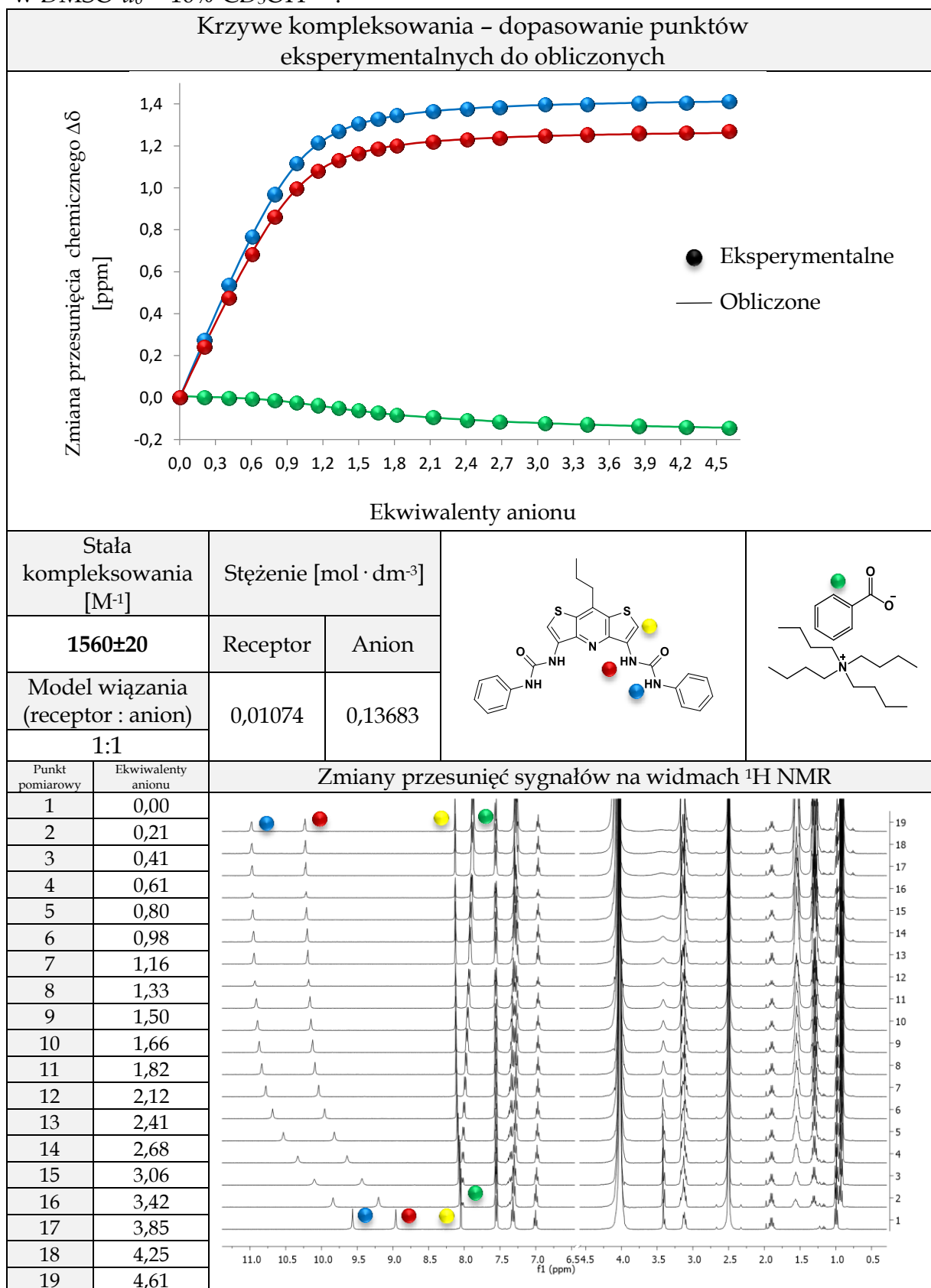
Tabela 5.22. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.9** anionem MeCO_2^- w $\text{DMSO-}d_6 + 10\% \text{CD}_3\text{OH}^{[a,b]}$.



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

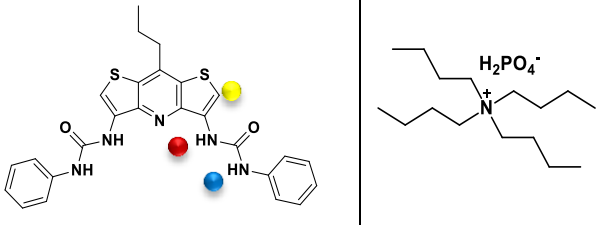
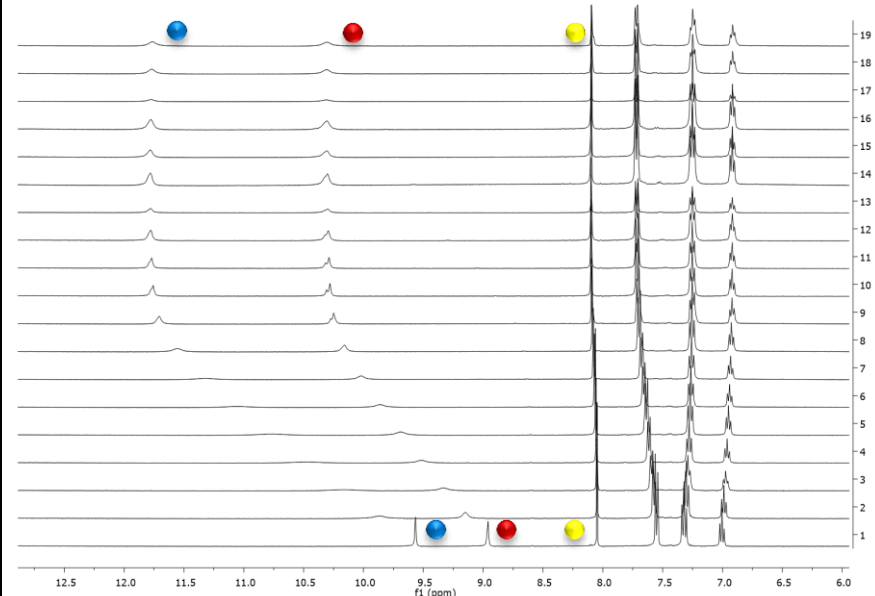
Tabela 5.23. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.9** anionem PhCO_2^- w $\text{DMSO-}d_6 + 10\% \text{CD}_3\text{OH}^{[a,b]}$.



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

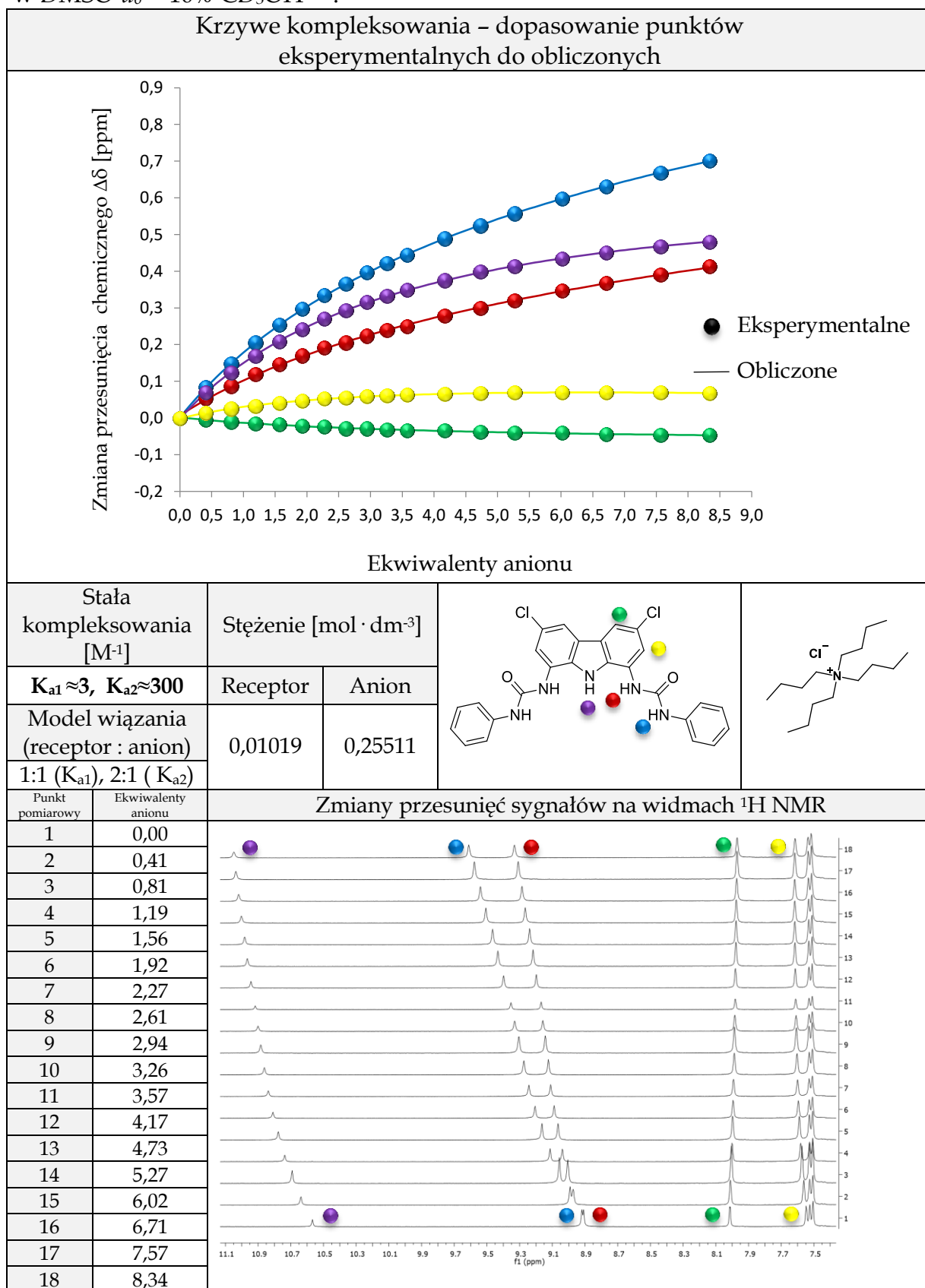
Tabela 5.24. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.9** anionem H_2PO_4^- w $\text{DMSO-}d_6 + 10\% \text{CD}_3\text{OH}^{[a,b]}$.

Krzywe kompleksowania – dopasowanie punktów eksperymentalnych do obliczonych			
Brak dopasowania z powodu mieszanego modelu wiązania			
Stała kompleksowania [M ⁻¹]	Stężenie [mol · dm ⁻³]		
-	Receptor	Anion	
Model wiązania (receptor : anion)	0,01104	0,09784	
-			
Punkt pomiarowy	Ekwiwalenty anionu	Zmiany przesunięć sygnałów na widmach ^1H NMR	
1	0,00		
2	0,15		
3	0,29		
4	0,42		
5	0,55		
6	0,68		
7	0,81		
8	0,93		
9	1,04		
10	1,16		
11	1,27		
12	1,48		
13	1,68		
14	1,87		
15	2,13		
16	2,38		
17	2,68		
18	2,95		

^[a] Próby obliczenia globalnych stałych kompleksowania zostały wykonane za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

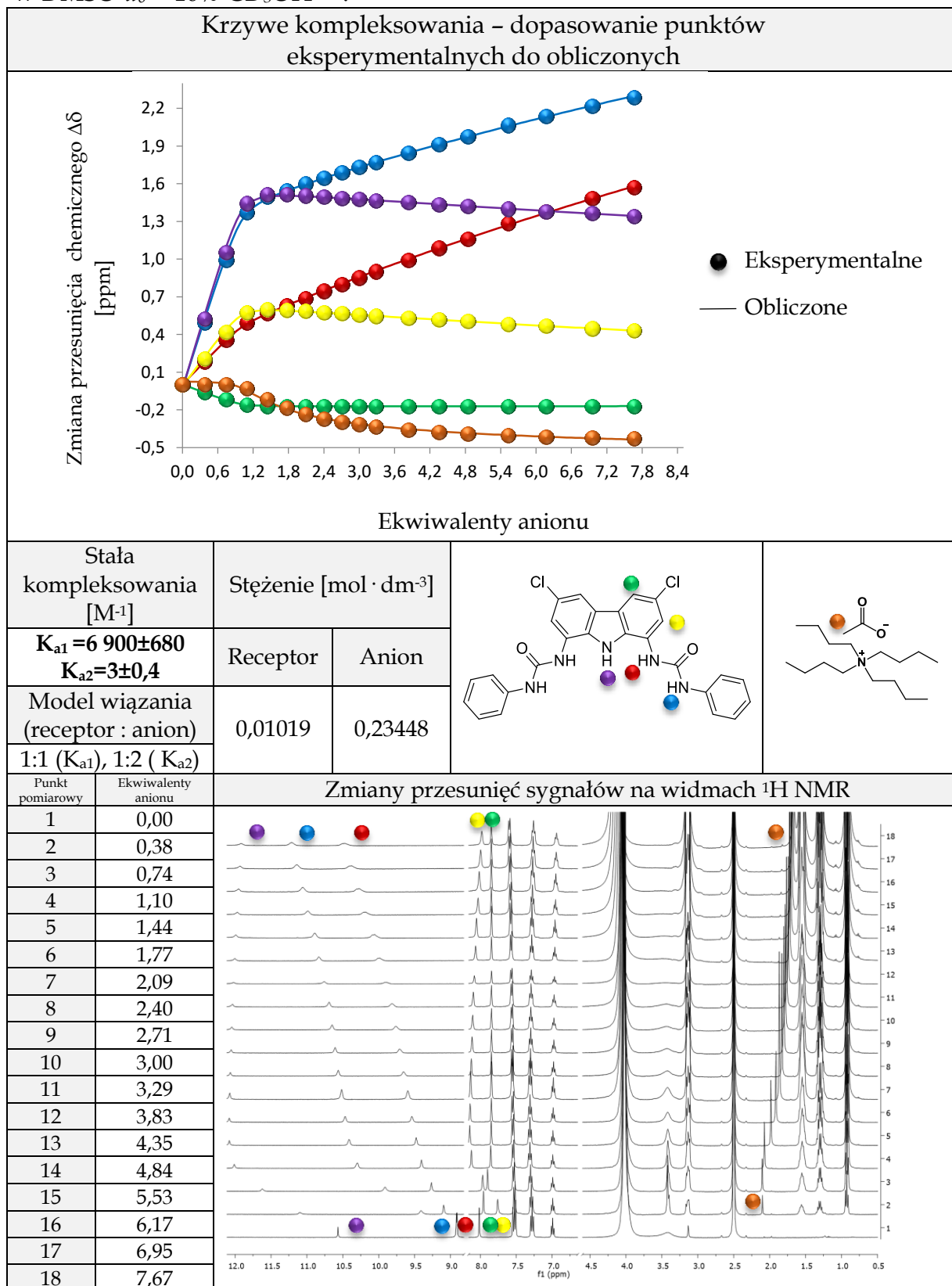
Tabela 5.25. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.10** anionem Cl^- w $\text{DMSO-}d_6 + 10\% \text{CD}_3\text{OH}^{[a,b]}$.



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

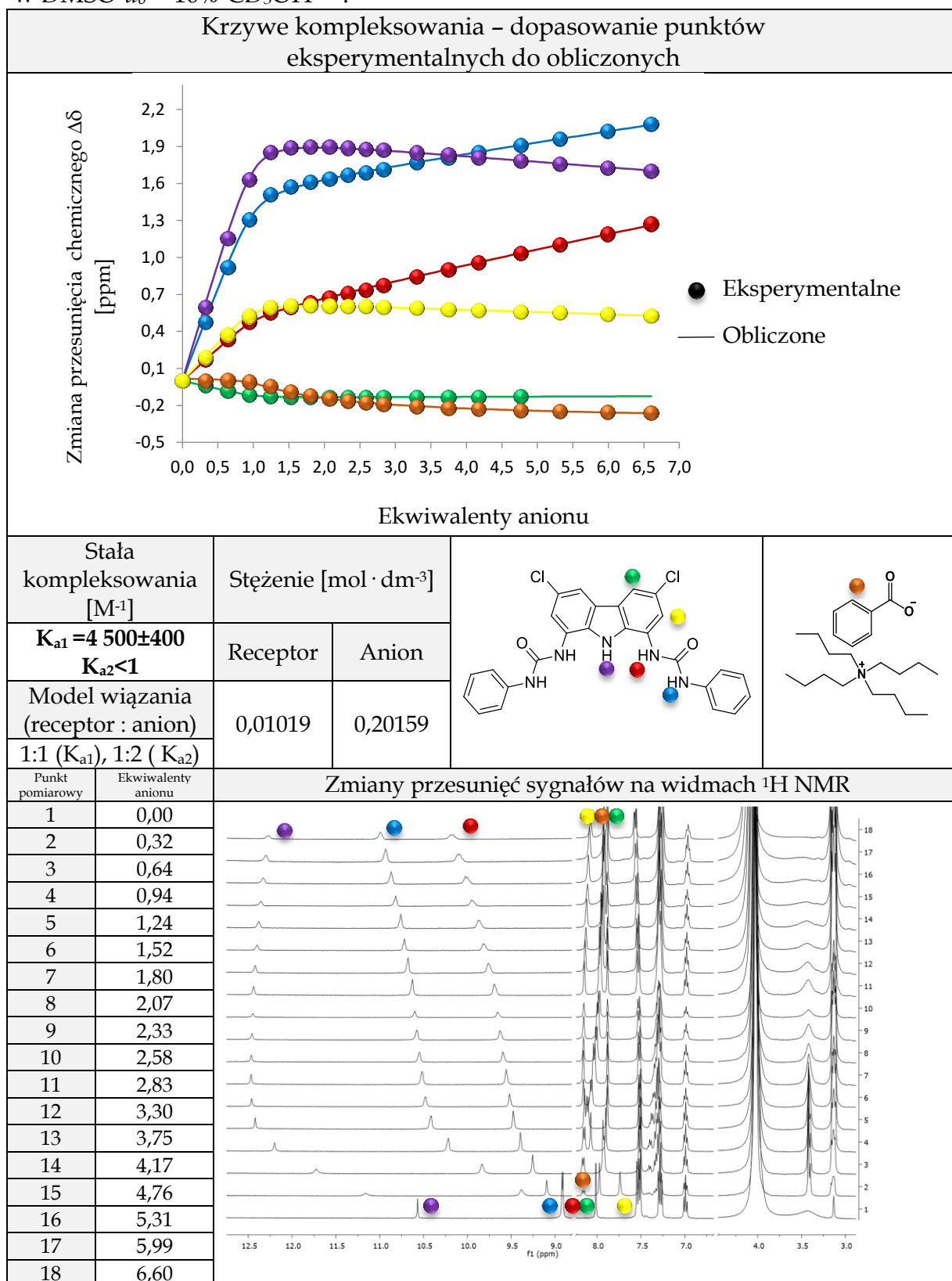
Tabela 5.26. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.10** anionem MeCO_2^- w $\text{DMSO}-d_6 + 10\% \text{CD}_3\text{OH}$ ^[a,b].



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

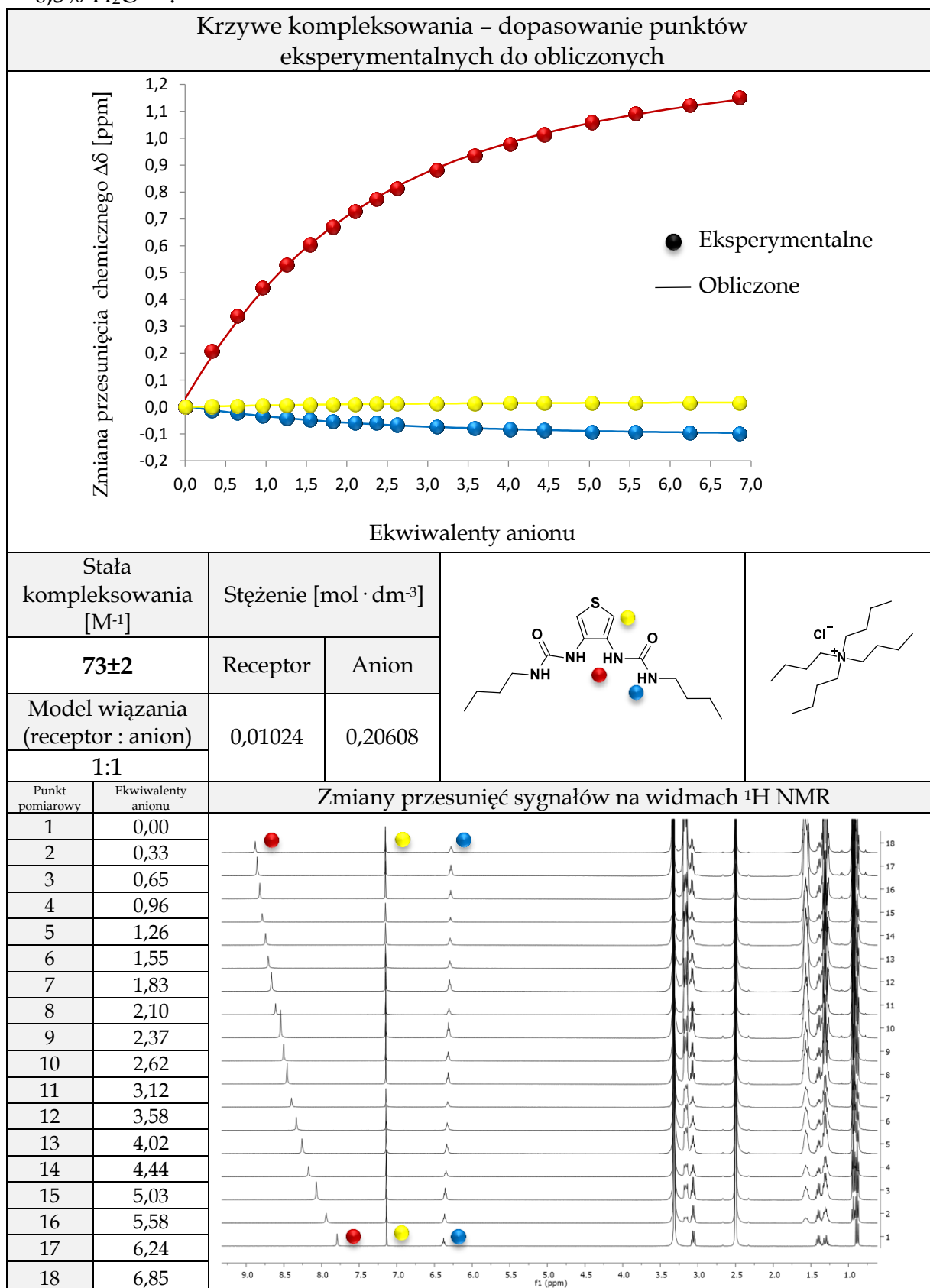
Tabela 5.27. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.10** anionem PhCO_2^- w $\text{DMSO-}d_6 + 10\% \text{CD}_3\text{OH}^{[a,b]}$.



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

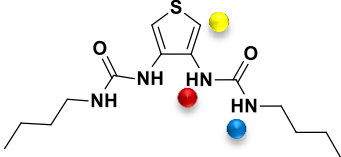
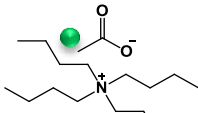
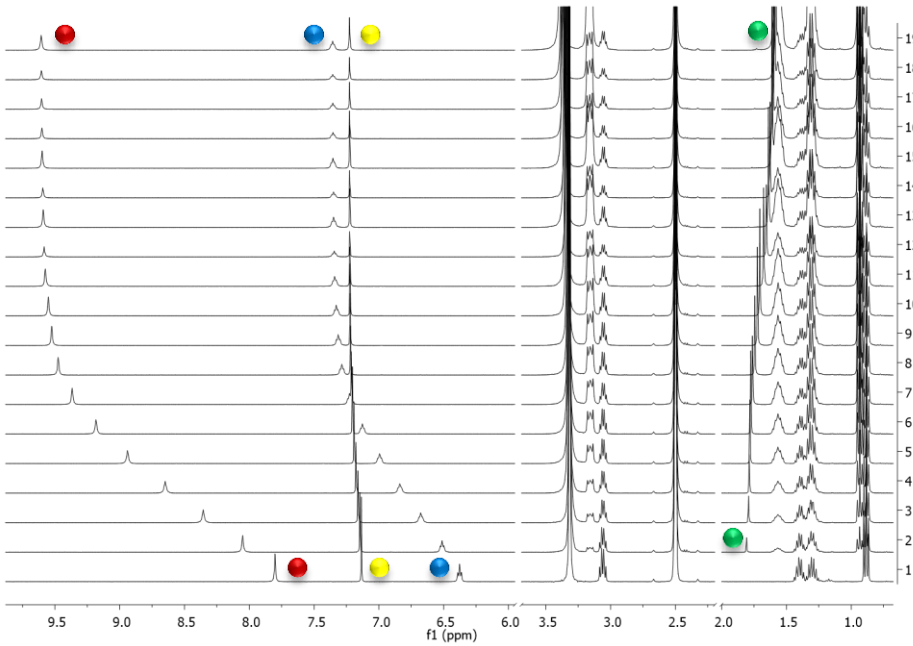
Tabela 5.28. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.7** anionem Cl^- w $\text{DMSO-}d_6$ + 0,5% H_2O ^[a,b].



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

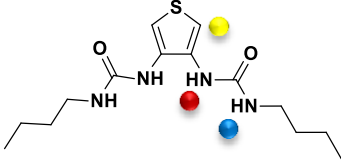
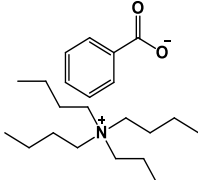
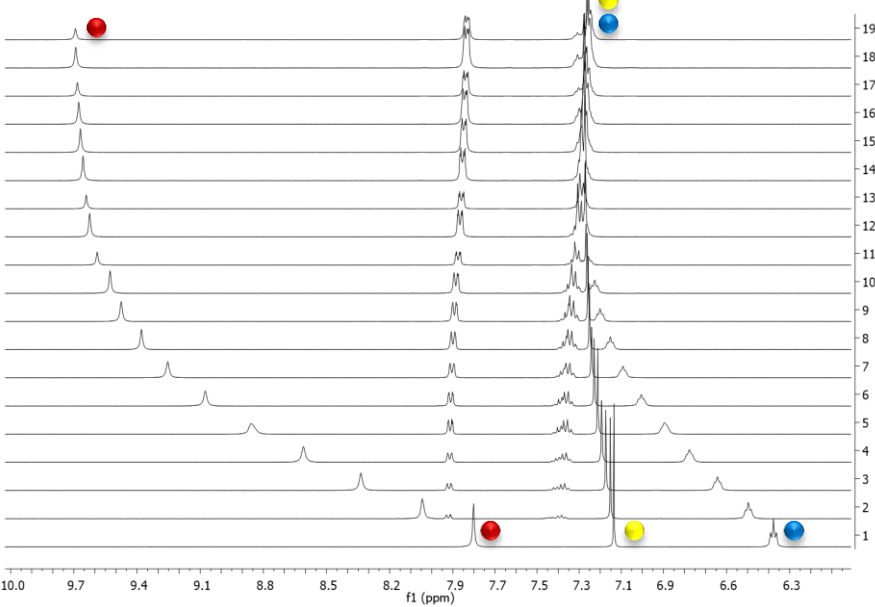
Tabela 5.29. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.7** anionem MeCO_2^- w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^{[a,b]}$.

Krzywe kompleksowania – dopasowanie punktów eksperymentalnych do obliczonych			
Brak dopasowania z powodu mieszanego modelu wiązania			
Stała kompleksowania [M ⁻¹]	Stężenie [mol · dm ⁻³]		
-	Receptor	Anion	
Model wiązania (receptor : anion)	0,01008	0,12439	
-			
Punkt pomiarowy	Ekwiwalenty anionu	Zmiany przesunięć sygnałów na widmach ^1H NMR	
1	0,00		
2	0,20		
3	0,40		
4	0,59		
5	0,77		
6	0,95		
7	1,12		
8	1,29		
9	1,45		
10	1,61		
11	1,91		
12	2,20		
13	2,47		
14	2,72		
15	3,08		
16	3,42		
17	3,83		
18	4,20		
19	4,55		

^[a] Próby obliczenia globalnych stałych kompleksowania zostały wykonane za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

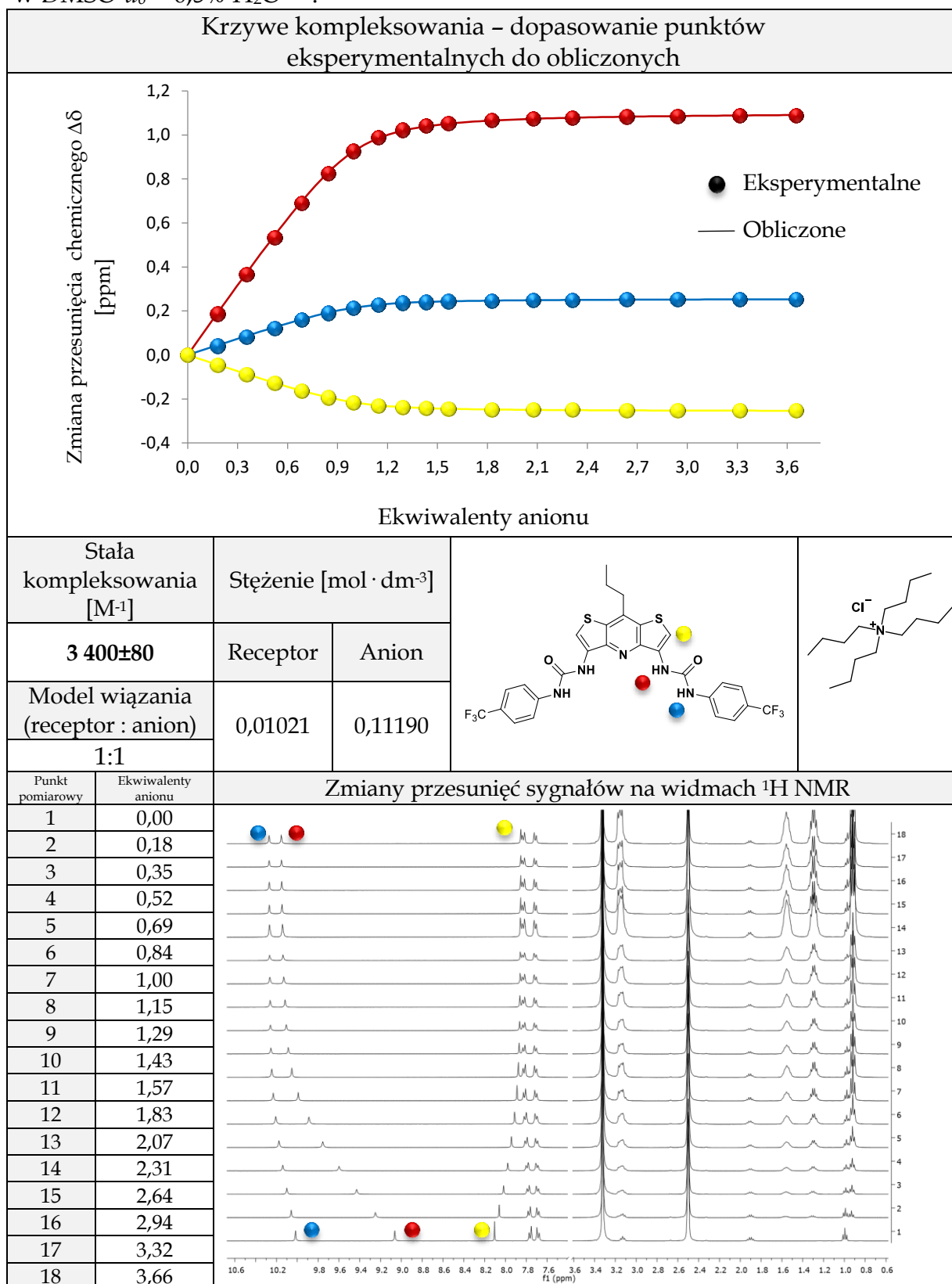
Tabela 5.30. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.7** anionem PhCO_2^- w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^{[a,b]}$.

Krzywe kompleksowania – dopasowanie punktów eksperymentalnych do obliczonych			
Brak dopasowania z powodu mieszanego modelu wiązania			
Stała kompleksowania [M ⁻¹]	Stężenie [mol · dm ⁻³]		
-	Receptor	Anion	
Model wiązania (receptor : anion)	0,01008	0,11059	
-			
Punkt pomiarowy	Ekwiwalenty anionu	Zmiany przesunięć sygnałów na widmach ^1H NMR	
1	0,00		
2	0,18		
3	0,35		
4	0,52		
5	0,69		
6	0,84		
7	1,00		
8	1,15		
9	1,29		
10	1,43		
11	1,70		
12	1,95		
13	2,19		
14	2,42		
15	2,74		
16	3,04		
17	3,40		
18	3,74		
19	4,04		

^[a] Próby obliczenia globalnych stałych kompleksowania zostały wykonane za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

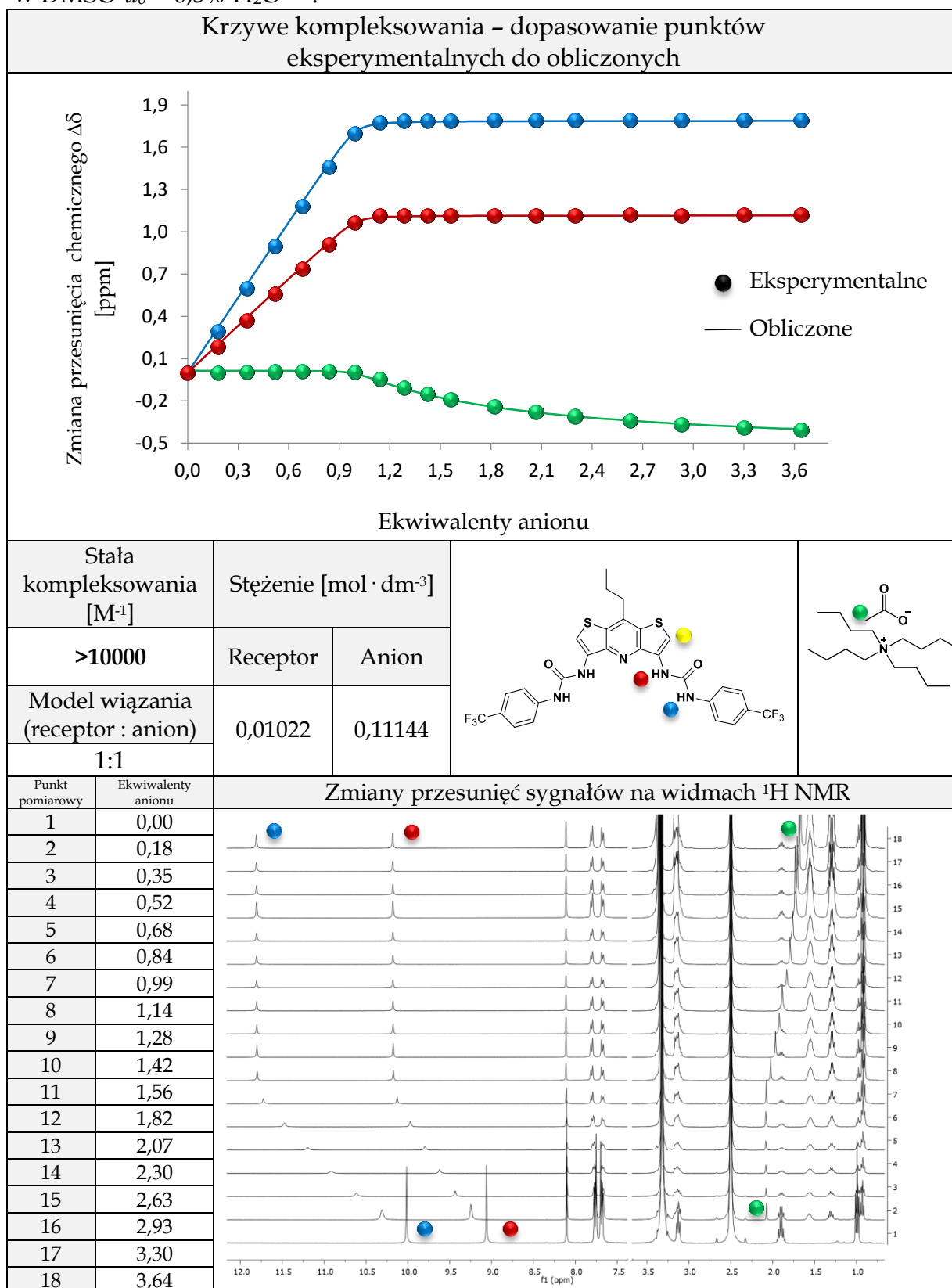
Tabela 5.31. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.13** anionem Cl^- w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^{[a,b]}$.



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

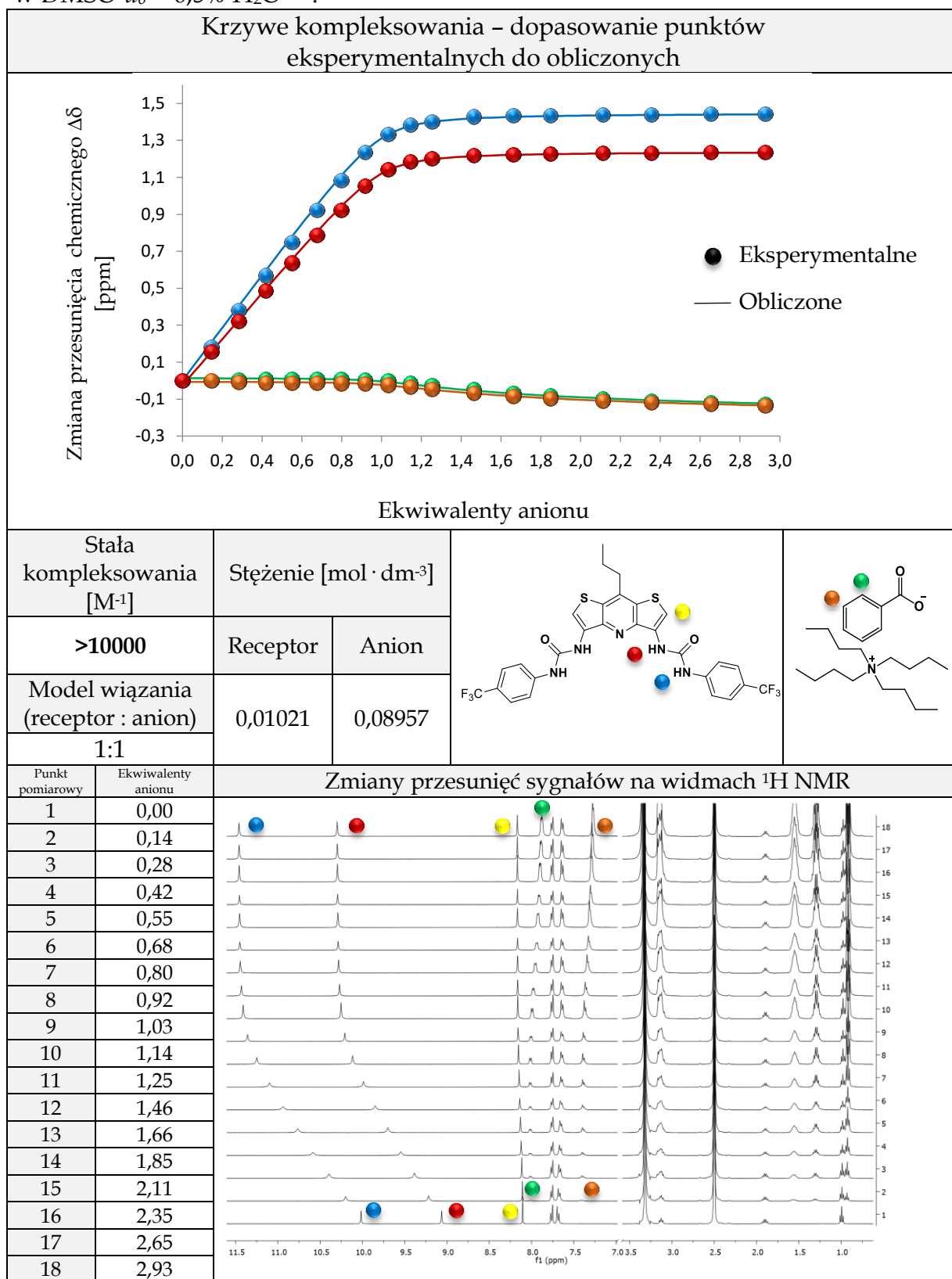
Tabela 5.32. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.13** anionem MeCO_2^- w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^{[a,b]}$.



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

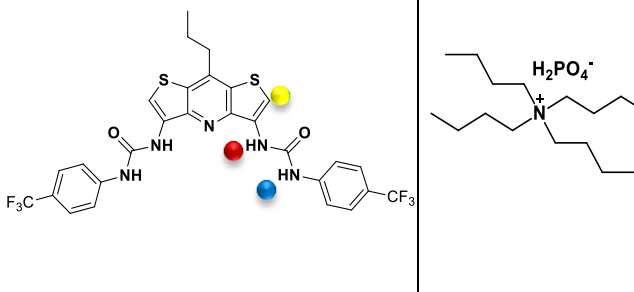
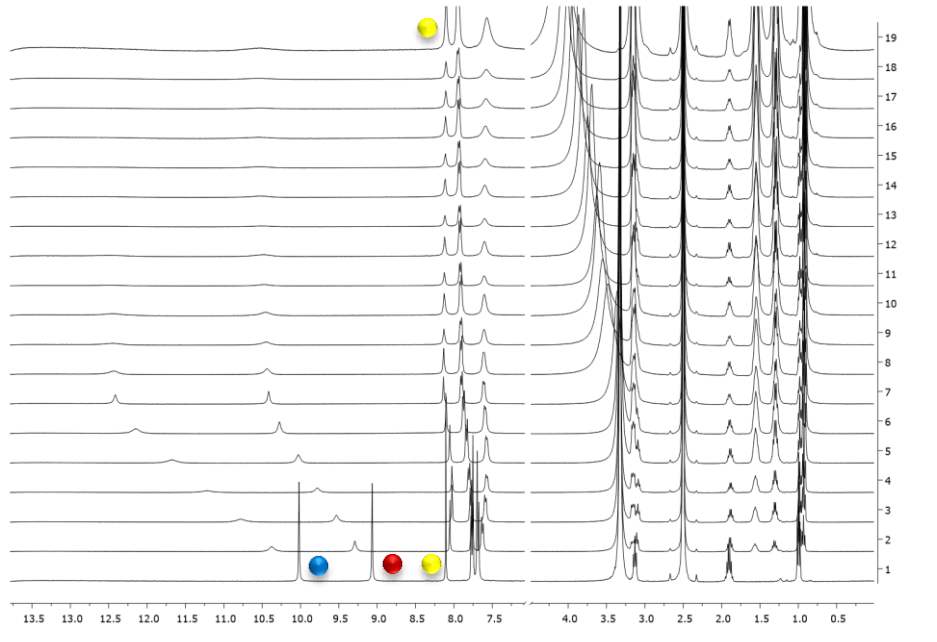
Tabela 5.33. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.13** anionem PhCO_2^- w $\text{DMSO}-d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}$ ^[a,b].



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

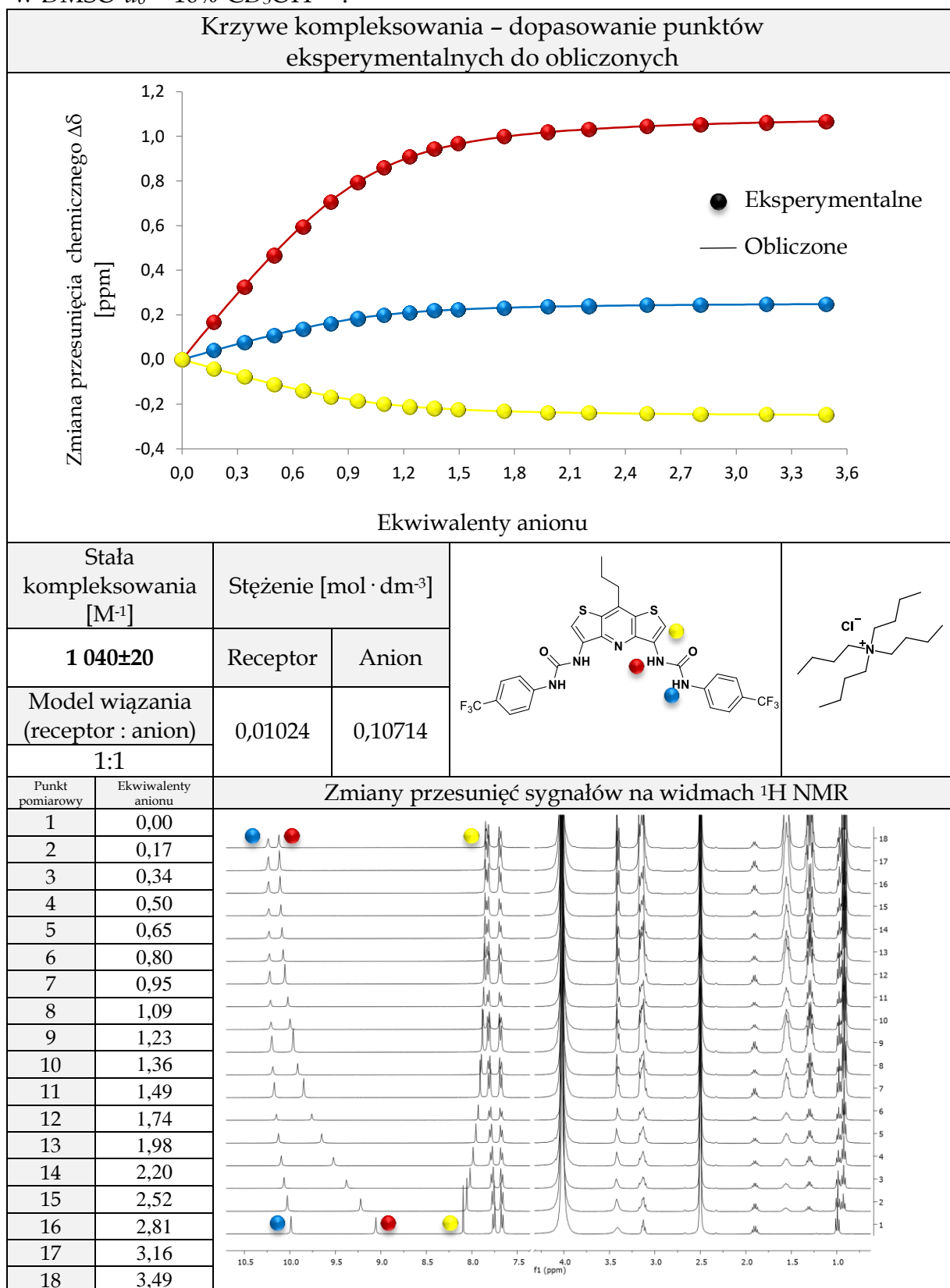
Tabela 5.34. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.13** anionem H_2PO_4^- w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^{[a,b]}$.

Krzywe kompleksowania – dopasowanie punktów eksperymentalnych do obliczonych			
Brak dopasowania z powodu mieszanego modelu wiązania			
Stała kompleksowania [M ⁻¹]	Stężenie [mol · dm ⁻³]		
-	Receptor	Anion	
Model wiązania (receptor : anion)	0,010276	0,13135	
-	Zmiany przesunięć sygnałów na widmach ^1H NMR		
Punkt pomiarowy	Ekwiwalenty anionu		
1	0,00		
2	0,21		
3	0,41		
4	0,61		
5	0,80		
6	0,98		
7	1,16		
8	1,34		
9	1,50		
10	1,67		
11	1,83		
12	2,13		
13	2,42		
14	2,69		
15	3,07		
16	3,43		
17	3,86		
18	4,26		
19	4,62		

^[a] Próby obliczenia globalnych stałych kompleksowania zostały wykonane za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

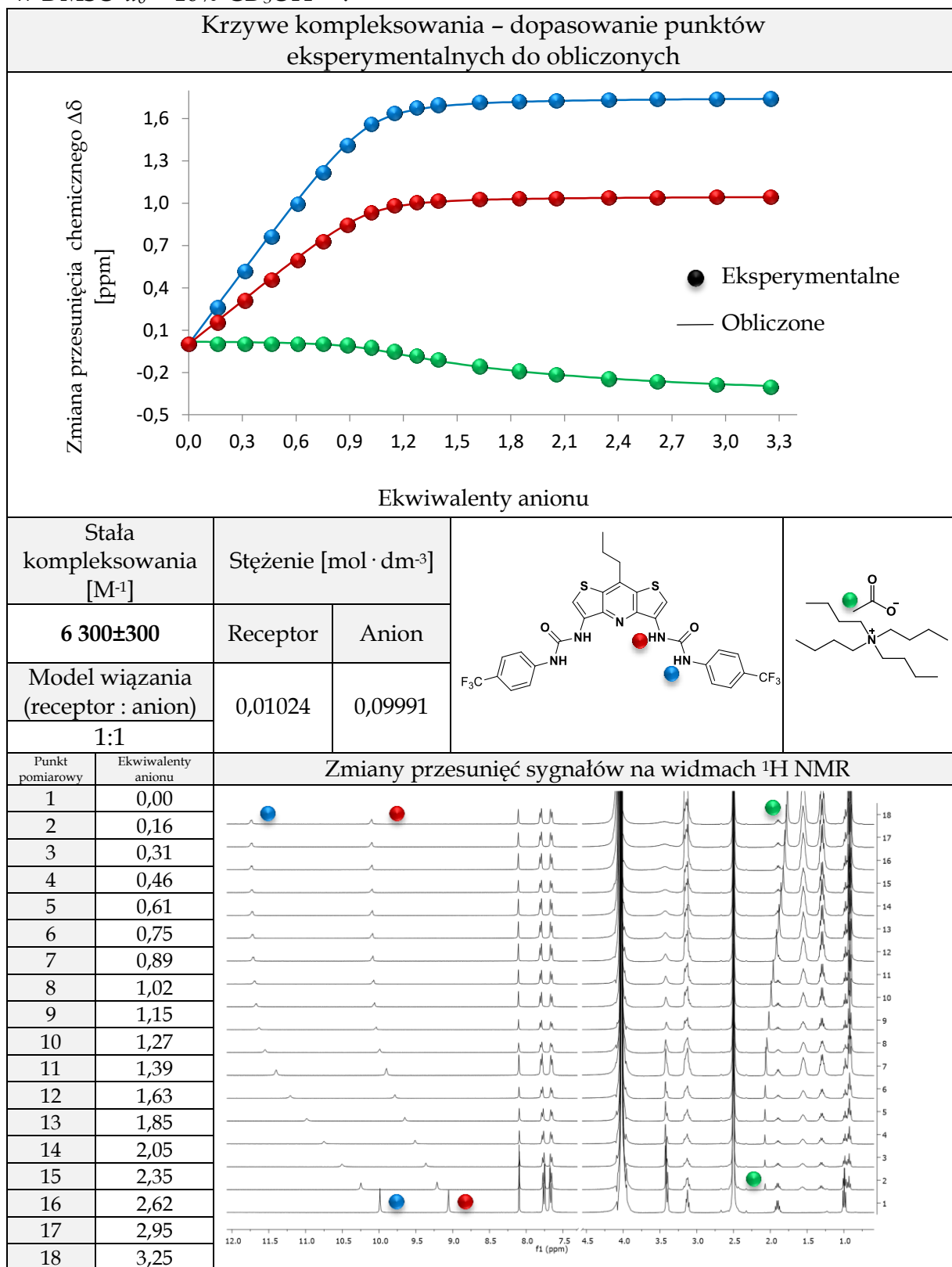
Tabela 5.35. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.13** anionem Cl^- w $\text{DMSO-}d_6 + 10\% \text{CD}_3\text{OH}^{[a,b]}$.



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

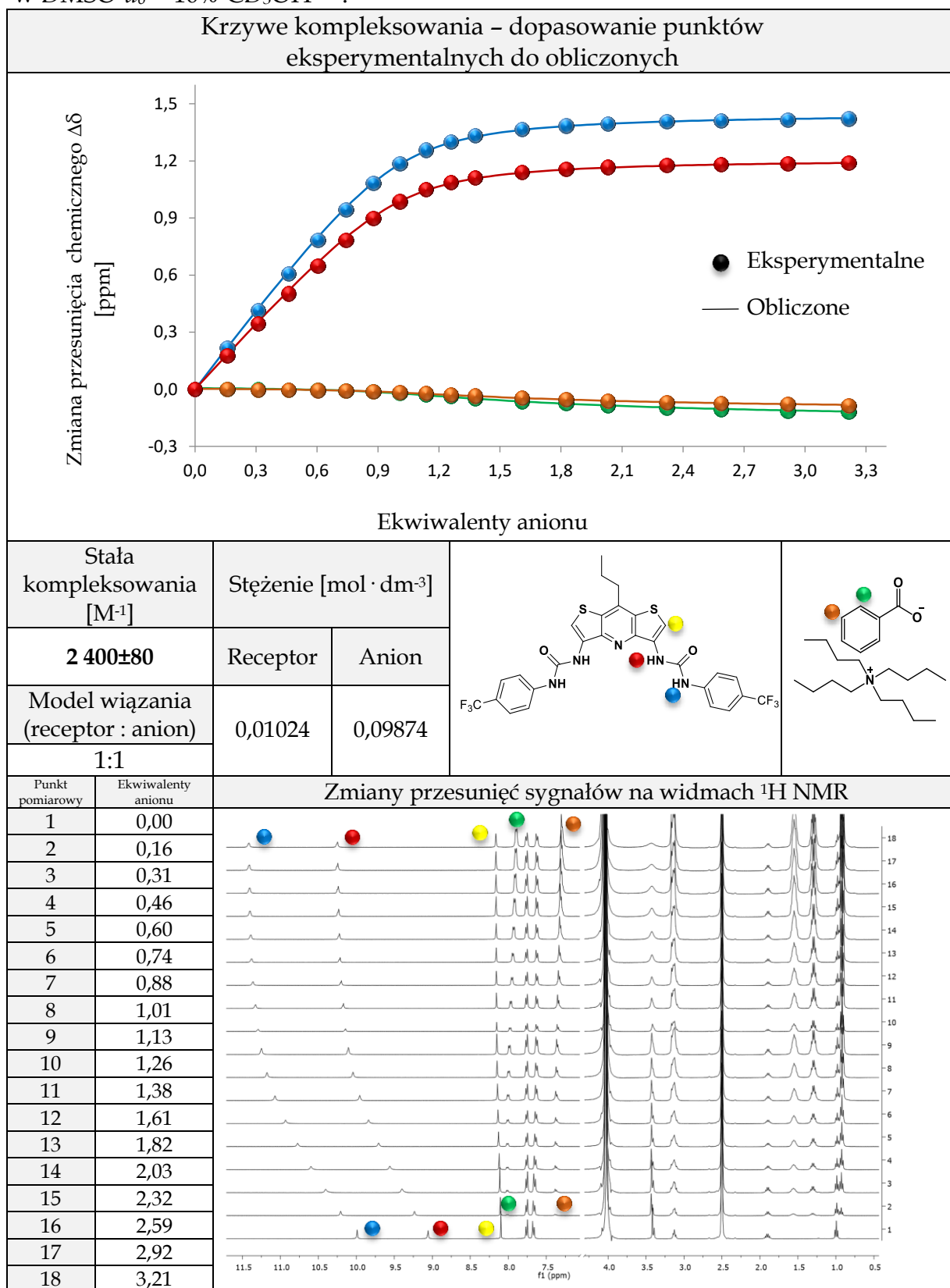
Tabela 5.36. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.13** anionem MeCO_2^- w $\text{DMSO-}d_6 + 10\% \text{CD}_3\text{OH}$ ^[a,b].



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

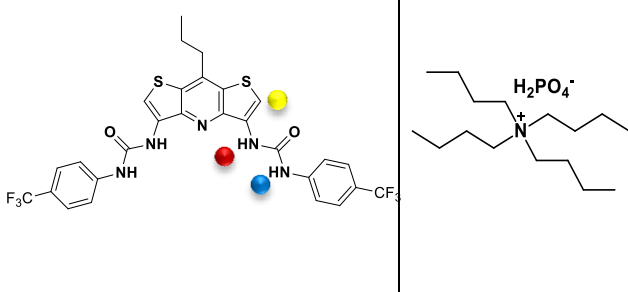
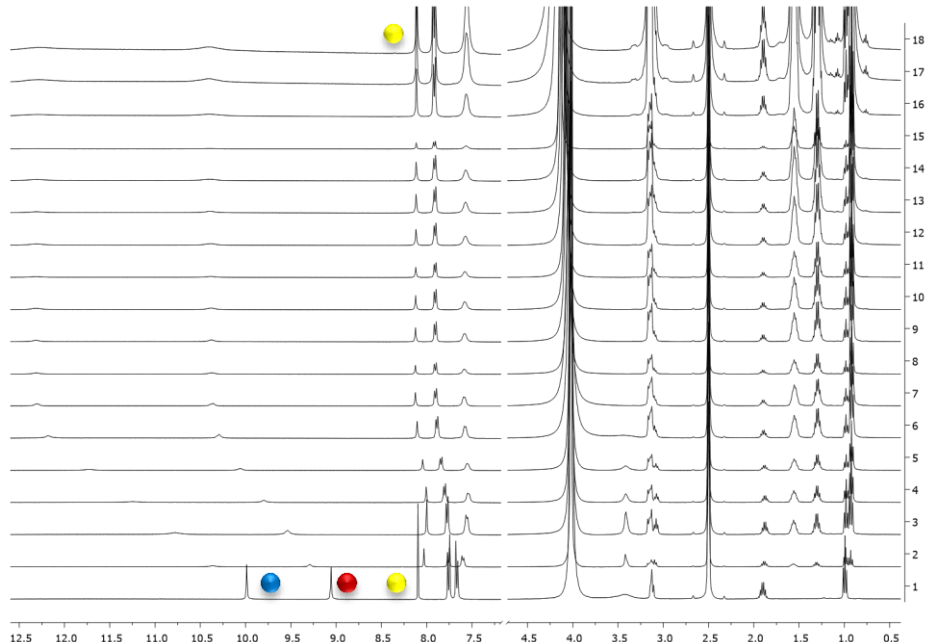
Tabela 5.37. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.13** anionem PhCO_2^- w $\text{DMSO-}d_6 + 10\% \text{CD}_3\text{OH}^{[a,b]}$.



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

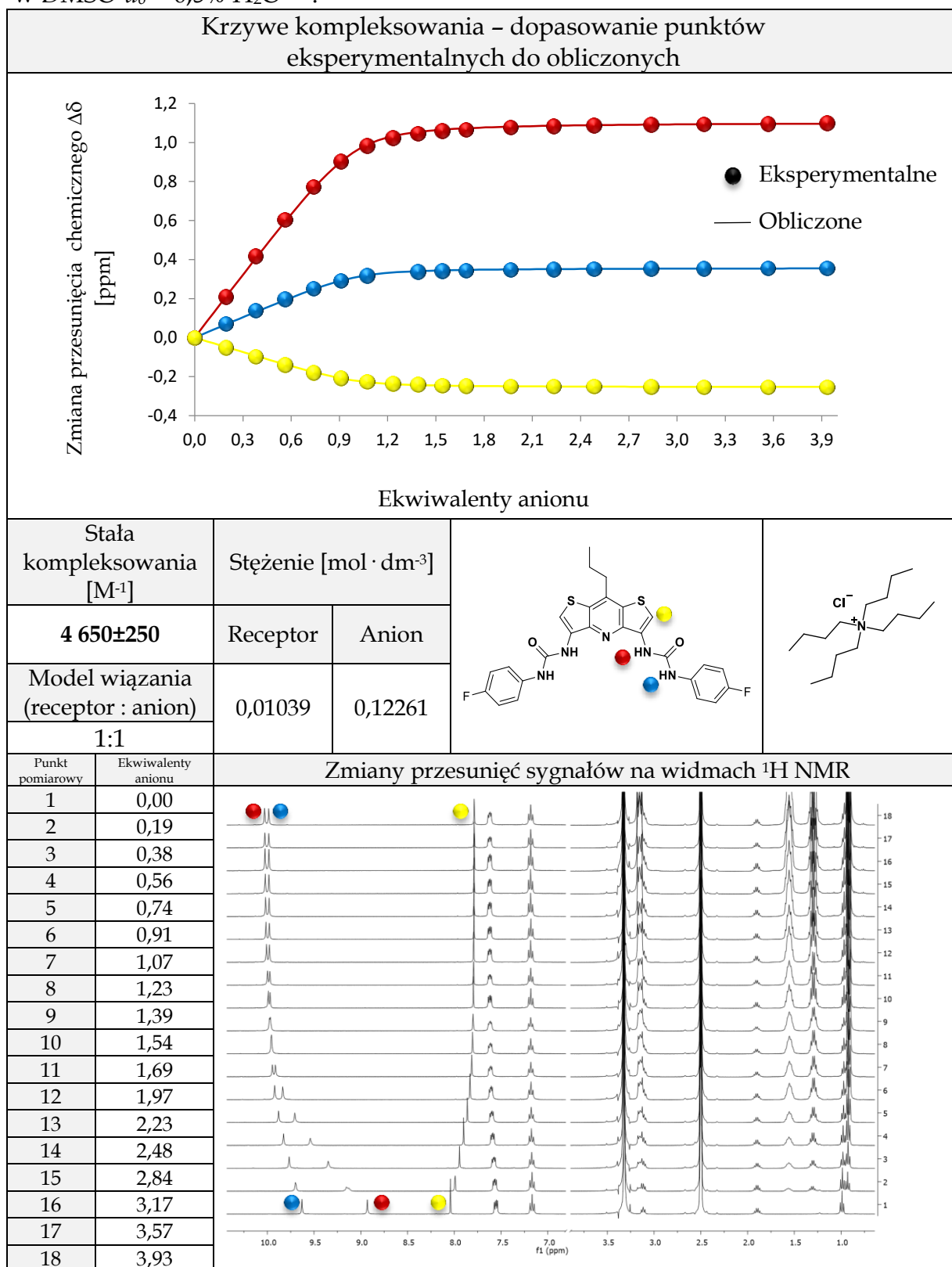
Tabela 5.38. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.13** anionem H_2PO_4^- w $\text{DMSO-}d_6 + 10\% \text{CD}_3\text{OH}^{[a,b]}$.

Krzywe kompleksowania – dopasowanie punktów eksperymentalnych do obliczonych			
Brak dopasowania z powodu mieszanego modelu wiązania			
Stała kompleksowania [M ⁻¹]	Stężenie [mol · dm ⁻³]		
-	Receptor	Anion	
Model wiązania (receptor : anion)	0,01017	0,14096	
-			
Punkt pomiarowy	Ekwiwalenty anionu	Zmiany przesunięć sygnałów na widmach ^1H NMR	
1	0,00		
2	0,23		
3	0,45		
4	0,66		
5	0,87		
6	1,07		
7	1,26		
8	1,45		
9	1,63		
10	1,81		
11	1,98		
12	2,31		
13	2,62		
14	2,92		
15	3,33		
16	3,72		
17	4,19		
18	4,62		
19	5,01		

^[a] Próby obliczenia globalnych stałych kompleksowania zostały wykonane za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

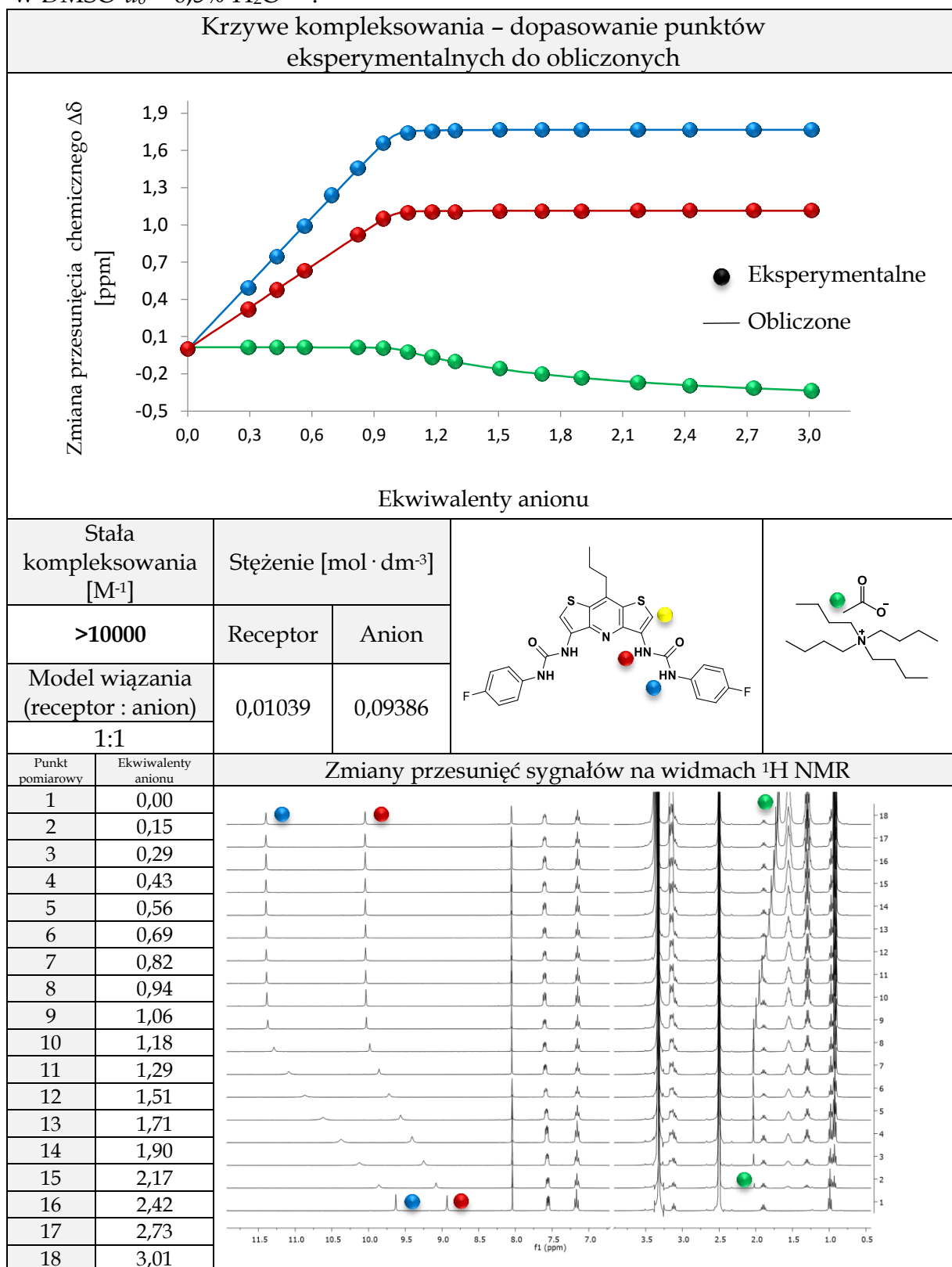
Tabela 5.39. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.14** anionem Cl^- w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^{[a,b]}$.



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

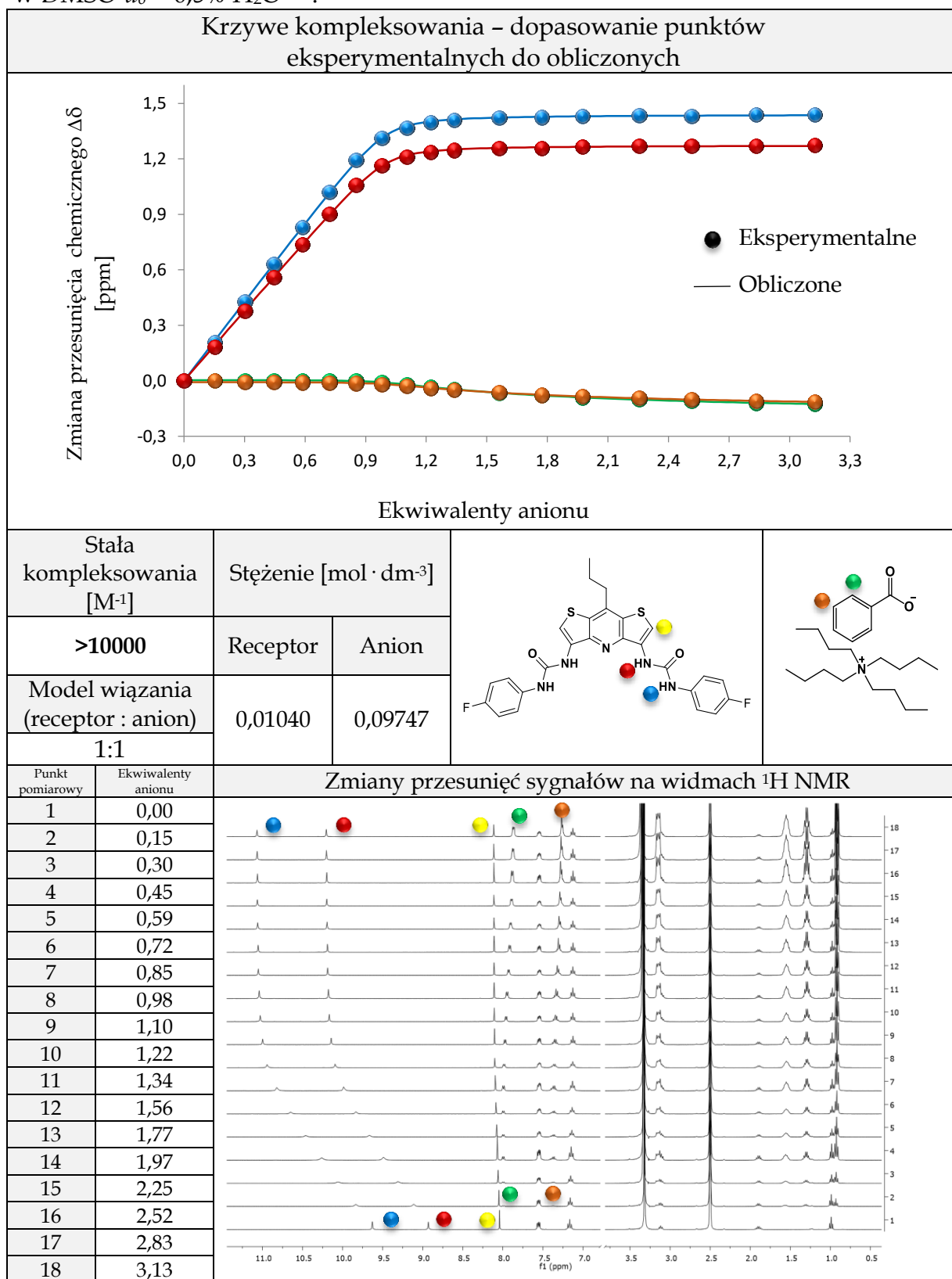
Tabela 5.40. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.14** anionem MeCO_2^- w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}$ ^[a,b].



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

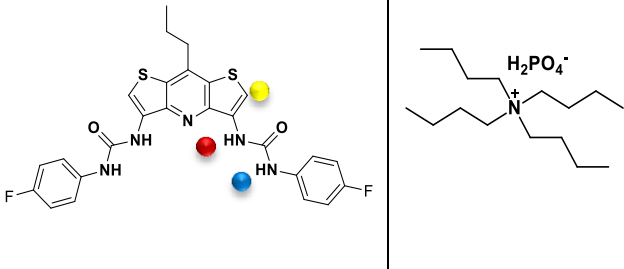
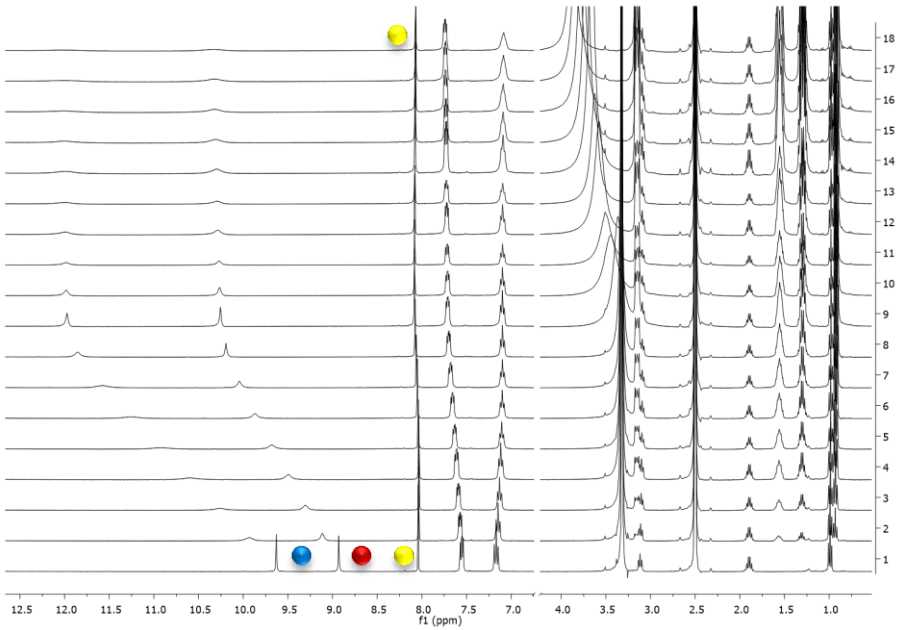
Tabela 5.41. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.14** anionem PhCO_2^- w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}$ ^[a,b].



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

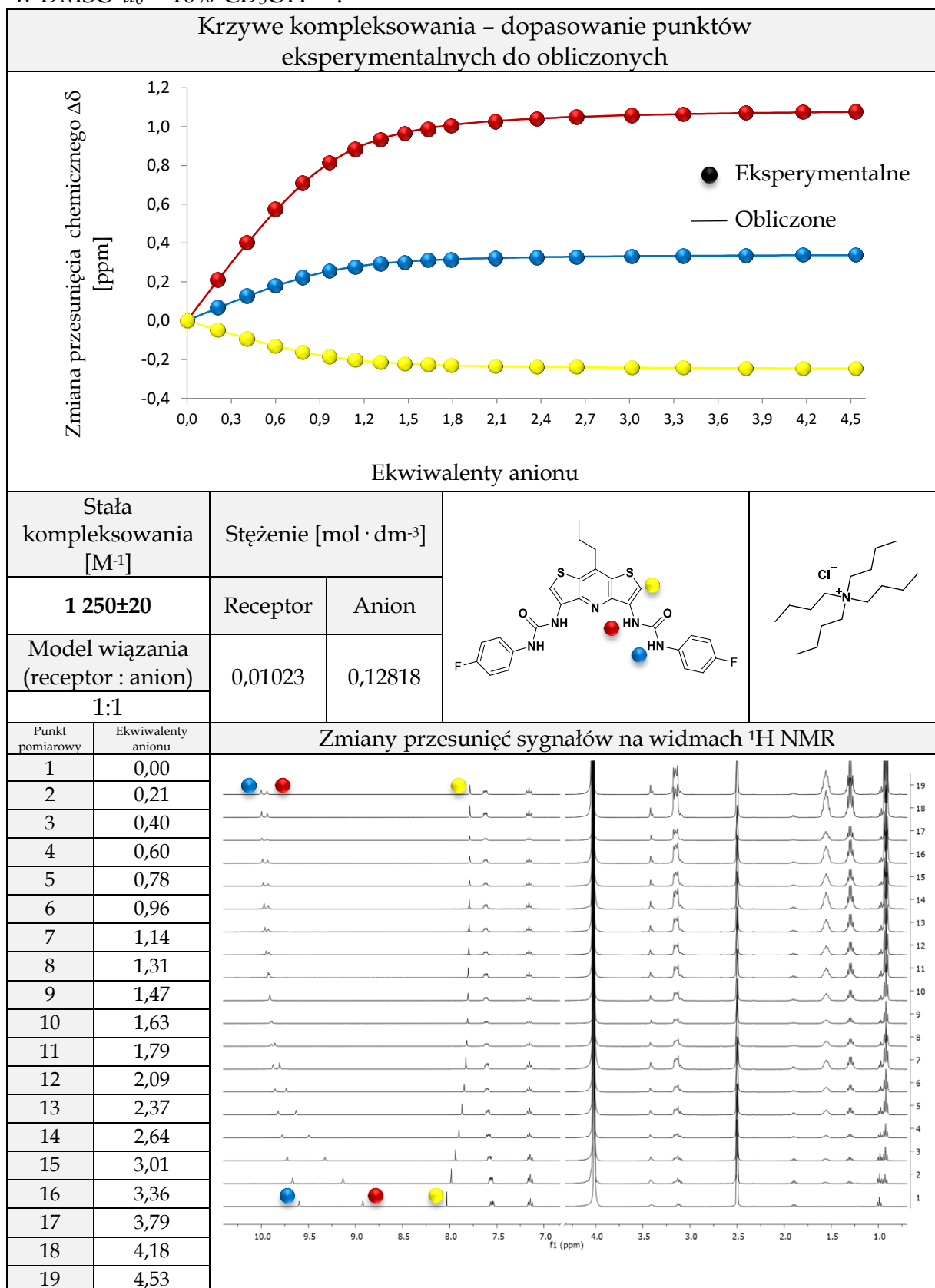
Tabela 5.42. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.14** anionem H_2PO_4^- w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^{[a,b]}$.

Krzywe kompleksowania – dopasowanie punktów eksperymentalnych do obliczonych			
Brak dopasowania z powodu mieszanego modelu wiązania			
Stała kompleksowania [M ⁻¹]	Stężenie [mol · dm ⁻³]		
-	Receptor	Anion	
Model wiązania (receptor : anion)	0,01040	0,09582	
-			
Punkt pomiarowy	Ekwiwalenty anionu	Zmiany przesunięć sygnałów na widmach ^1H NMR	
1	0,00		
2	0,15		
3	0,30		
4	0,44		
5	0,58		
6	0,71		
7	0,84		
8	0,96		
9	1,08		
10	1,20		
11	1,32		
12	1,54		
13	1,74		
14	1,94		
15	2,22		
16	2,47		
17	2,79		
18	3,07		
19	3,33		

^[a] Próby obliczenia globalnych stałych kompleksowania zostały wykonane za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

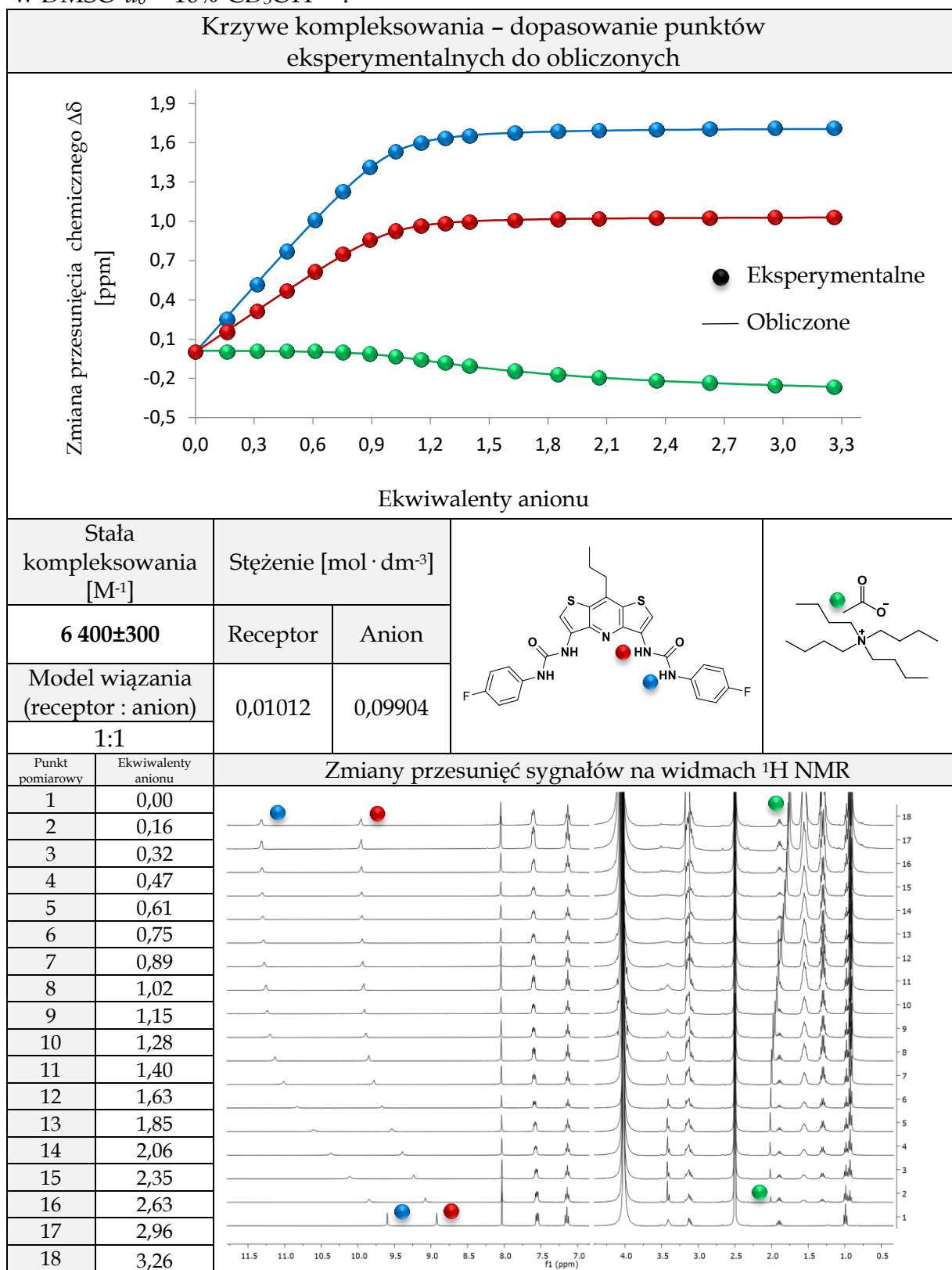
Tabela 5.43. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.14** anionem Cl^- w $\text{DMSO-}d_6 + 10\% \text{CD}_3\text{OH}^{[a,b]}$.



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

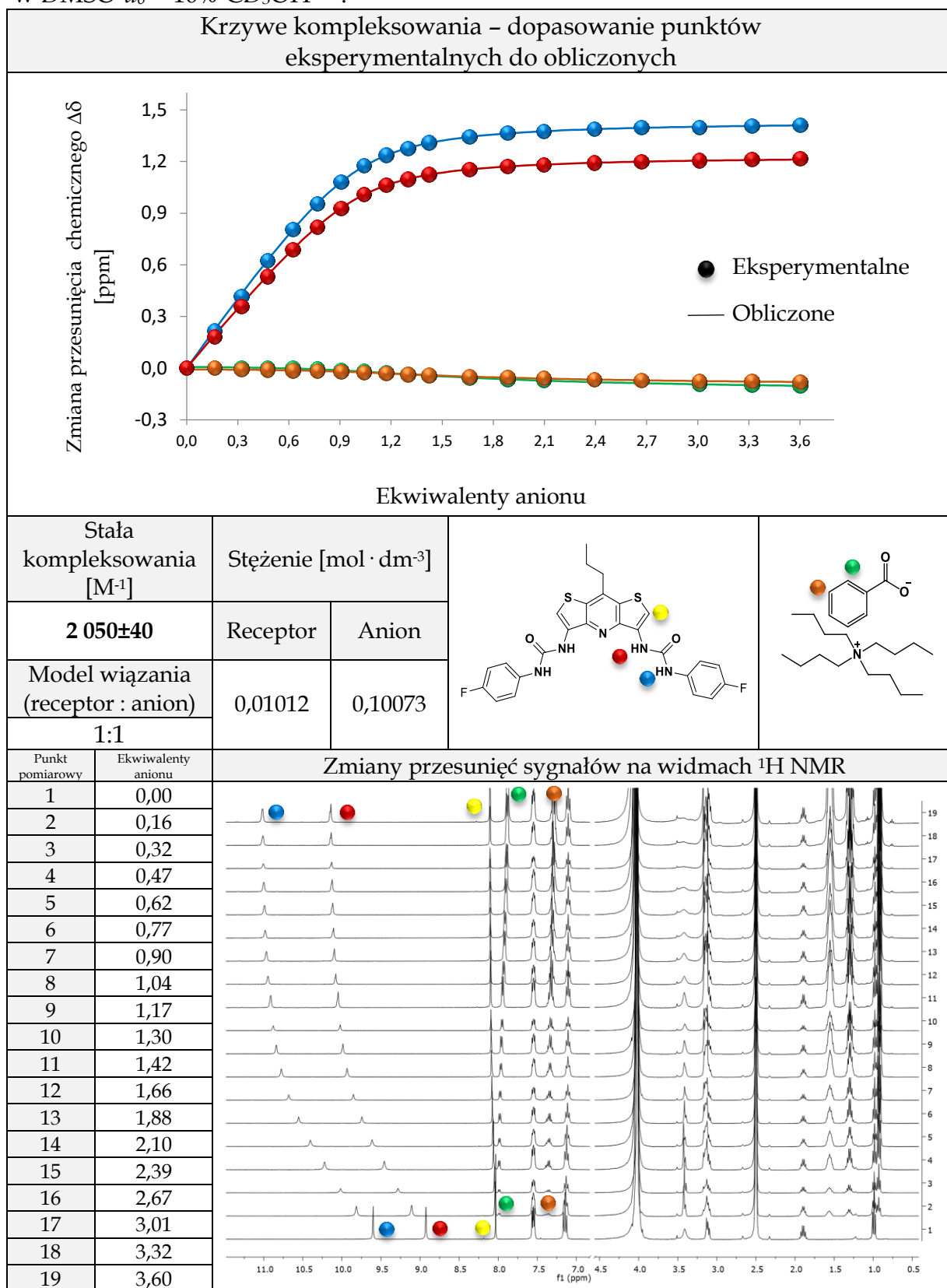
Tabela 5.44. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.14** anionem MeCO_2^- w $\text{DMSO-}d_6 + 10\% \text{CD}_3\text{OH}^{[a,b]}$.



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

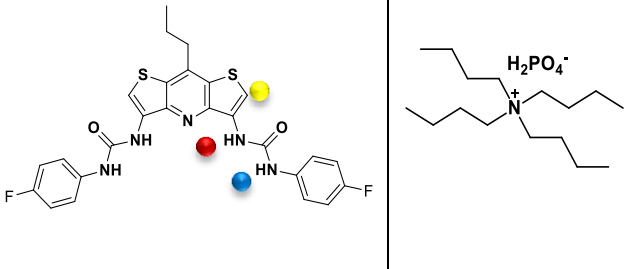
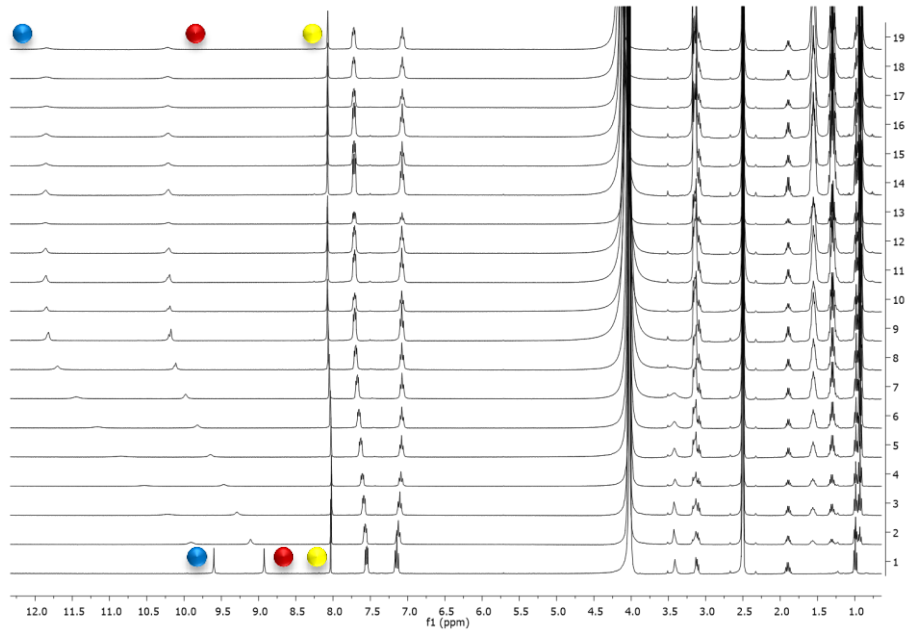
Tabela 5.45. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.14** anionem PhCO_2^- w $\text{DMSO-}d_6 + 10\% \text{CD}_3\text{OH}^{[a,b]}$.



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

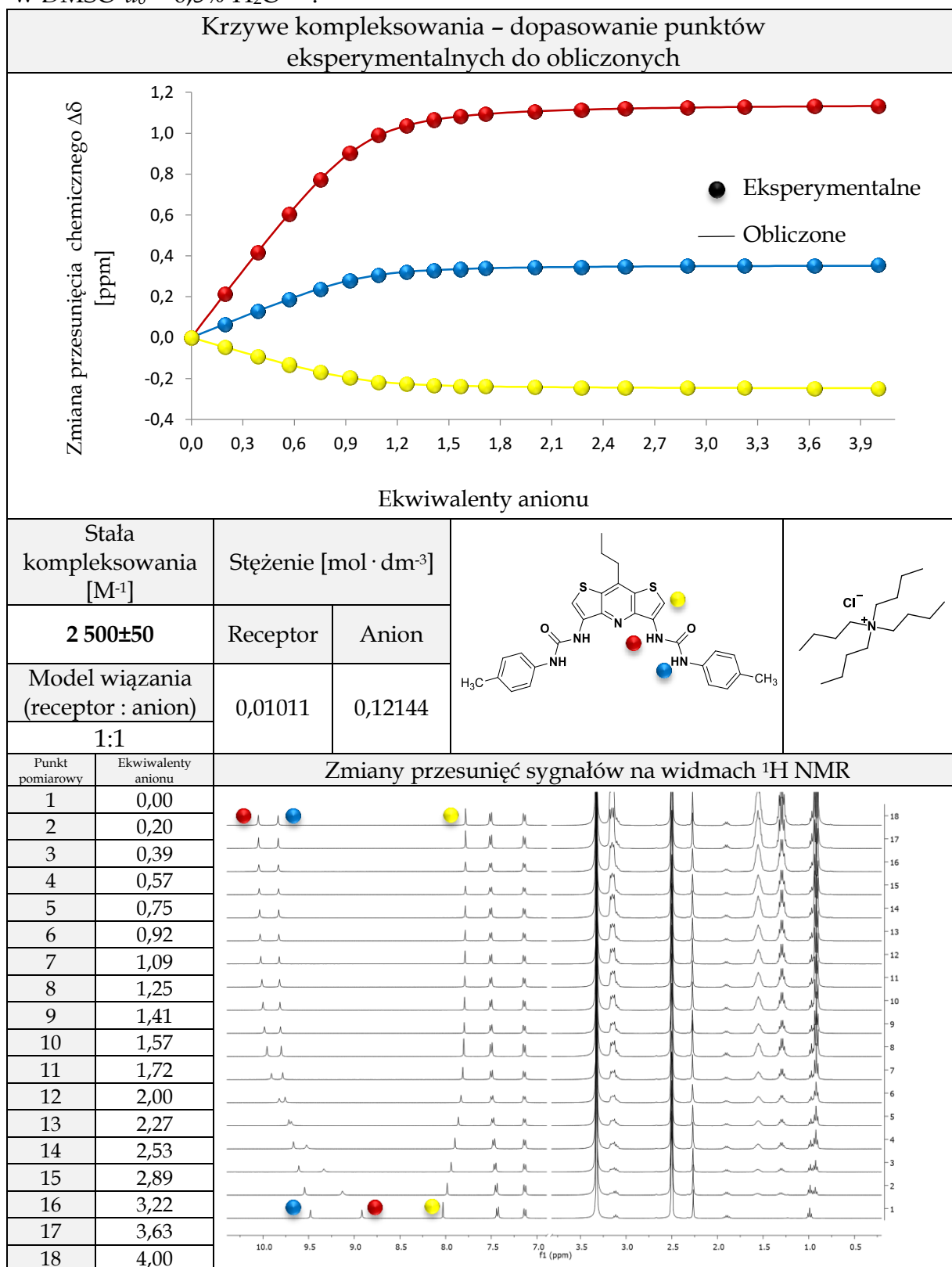
Tabela 5.46. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.14** anionem H_2PO_4^- w $\text{DMSO-}d_6 + 10\% \text{CD}_3\text{OH}^{[a,b]}$.

Krzywe kompleksowania – dopasowanie punktów eksperymentalnych do obliczonych			
Brak dopasowania z powodu mieszanego modelu wiązania			
Stała kompleksowania [M ⁻¹]	Stężenie [mol · dm ⁻³]		
-	Receptor	Anion	
Model wiązania (receptor : anion)	0,01023	0,09361	
-			
Punkt pomiarowy	Ekwiwalenty anionu	Zmiany przesunięć sygnałów na widmach ^1H NMR	
1	0,00		
2	0,15		
3	0,30		
4	0,44		
5	0,57		
6	0,70		
7	0,83		
8	0,96		
9	1,08		
10	1,19		
11	1,31		
12	1,52		
13	1,73		
14	1,93		
15	2,20		
16	2,45		
17	2,77		
18	3,05		
19	3,31		

^[a] Próby obliczenia globalnych stałych kompleksowania zostały wykonane za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

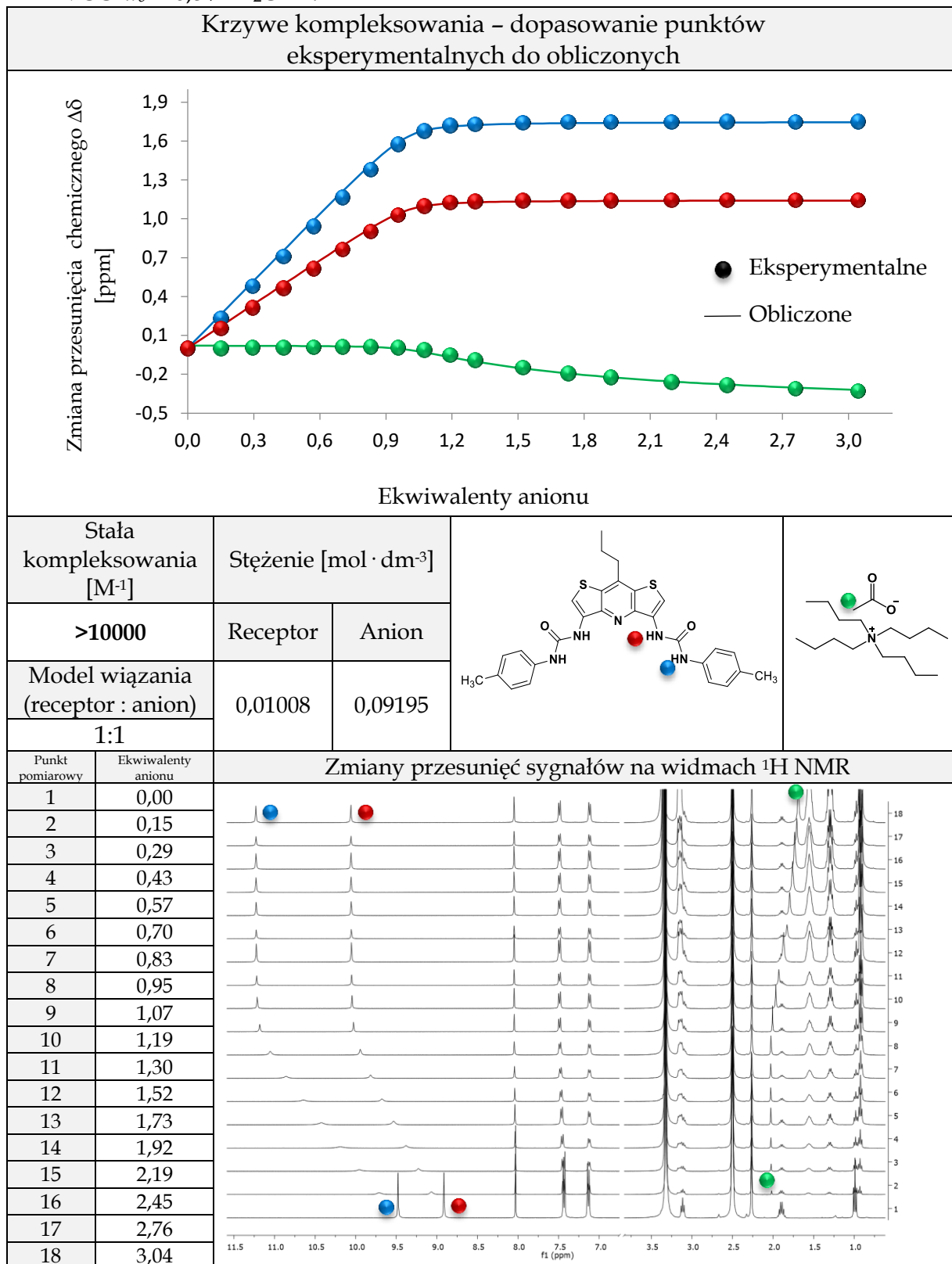
Tabela 5.47. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.15** anionem Cl^- w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^{[a,b]}$.



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

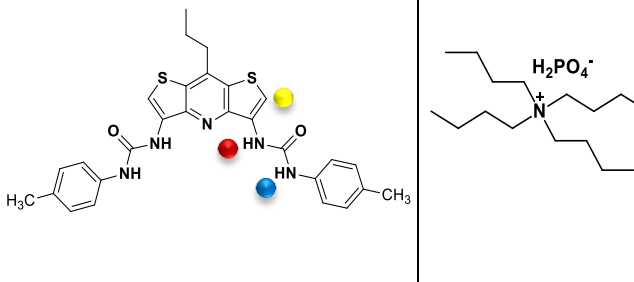
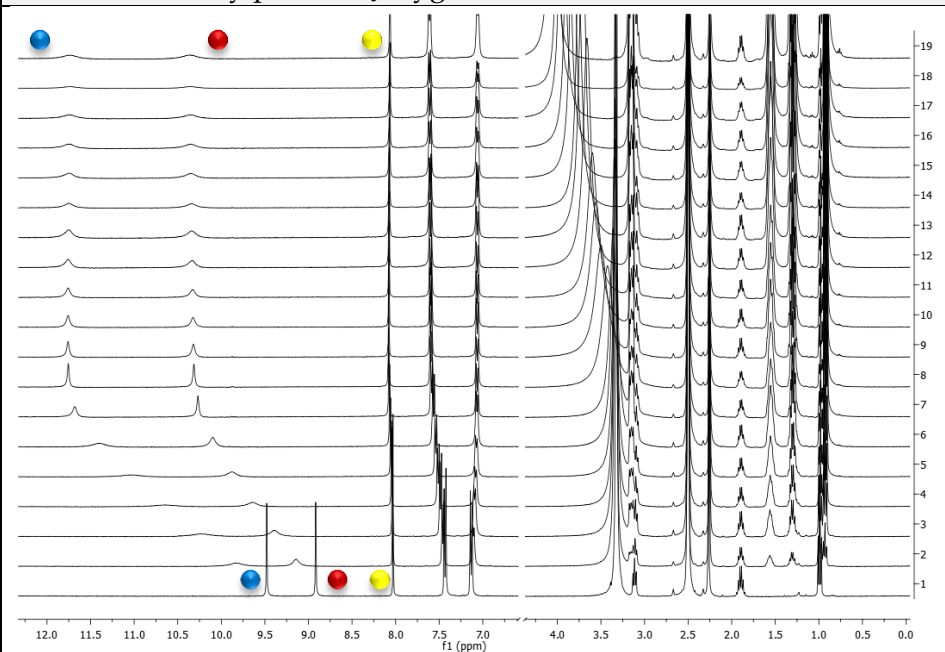
Tabela 5.48. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.15** anionem MeCO_2^- w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}$ ^[a,b].



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

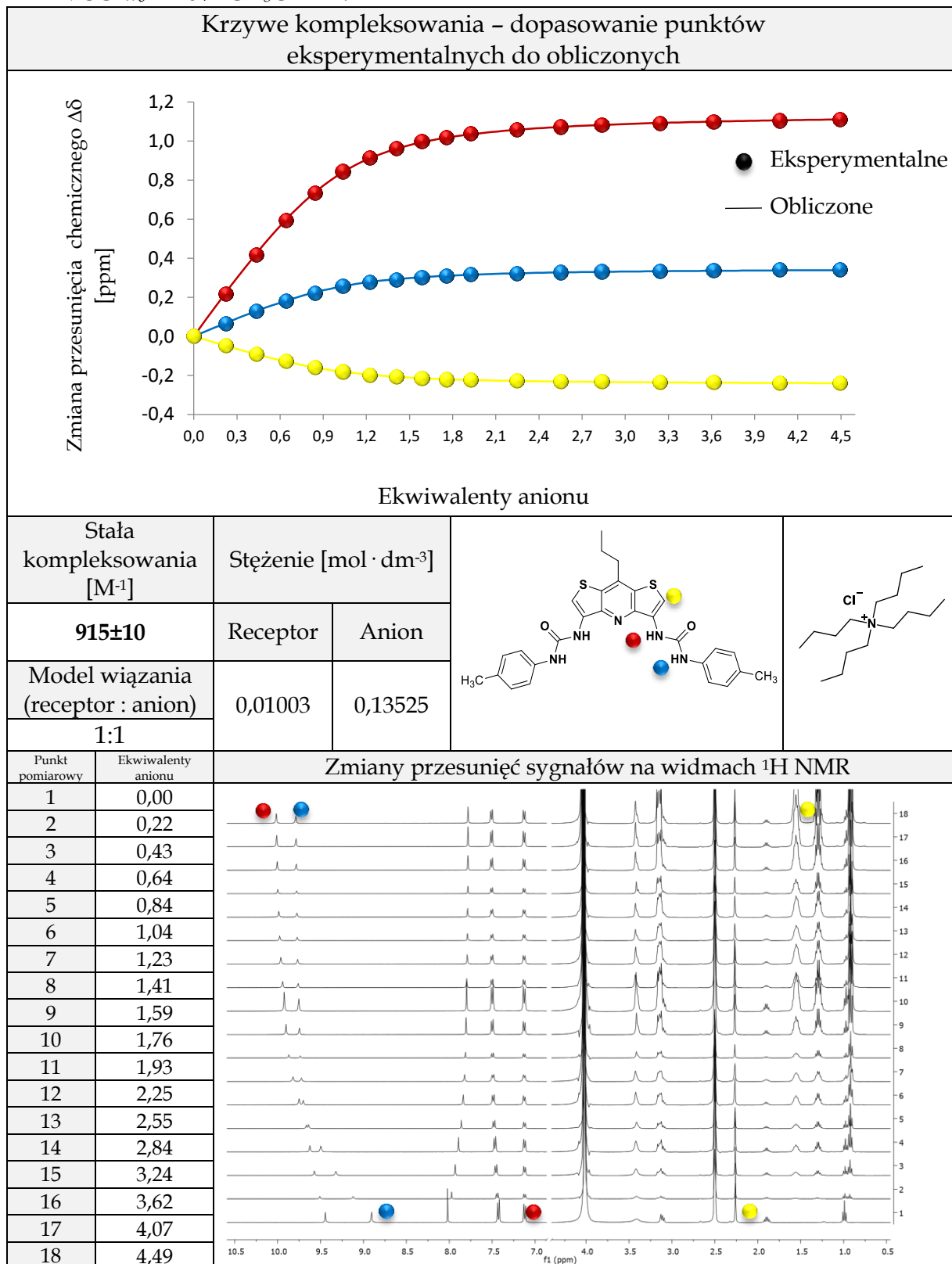
Tabela 5.49. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.15** anionem H_2PO_4^- w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^{[a,b]}$.

Krzywe kompleksowania - dopasowanie punktów eksperymentalnych do obliczonych			
Brak dopasowania z powodu mieszanego modelu wiązania			
Stała kompleksowania $[\text{M}^{-1}]$	Stężenie $[\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}]$		
-	Receptor	Anion	
Model wiązania (receptor : anion)	0,01011	0,12078	
-	Zmiany przesunięć sygnałów na widmach ^1H NMR		
Punkt pomiarowy	Ekwiwalenty anionu		
1	0,00		
2	0,20		
3	0,39		
4	0,57		
5	0,75		
6	0,92		
7	1,09		
8	1,25		
9	1,41		
10	1,56		
11	1,71		
12	1,99		
13	2,26		
14	2,52		
15	2,87		
16	3,21		
17	3,61		
18	3,98		
19	4,32		

^[a] Próby obliczenia globalnych stałych kompleksowania zostały wykonane za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

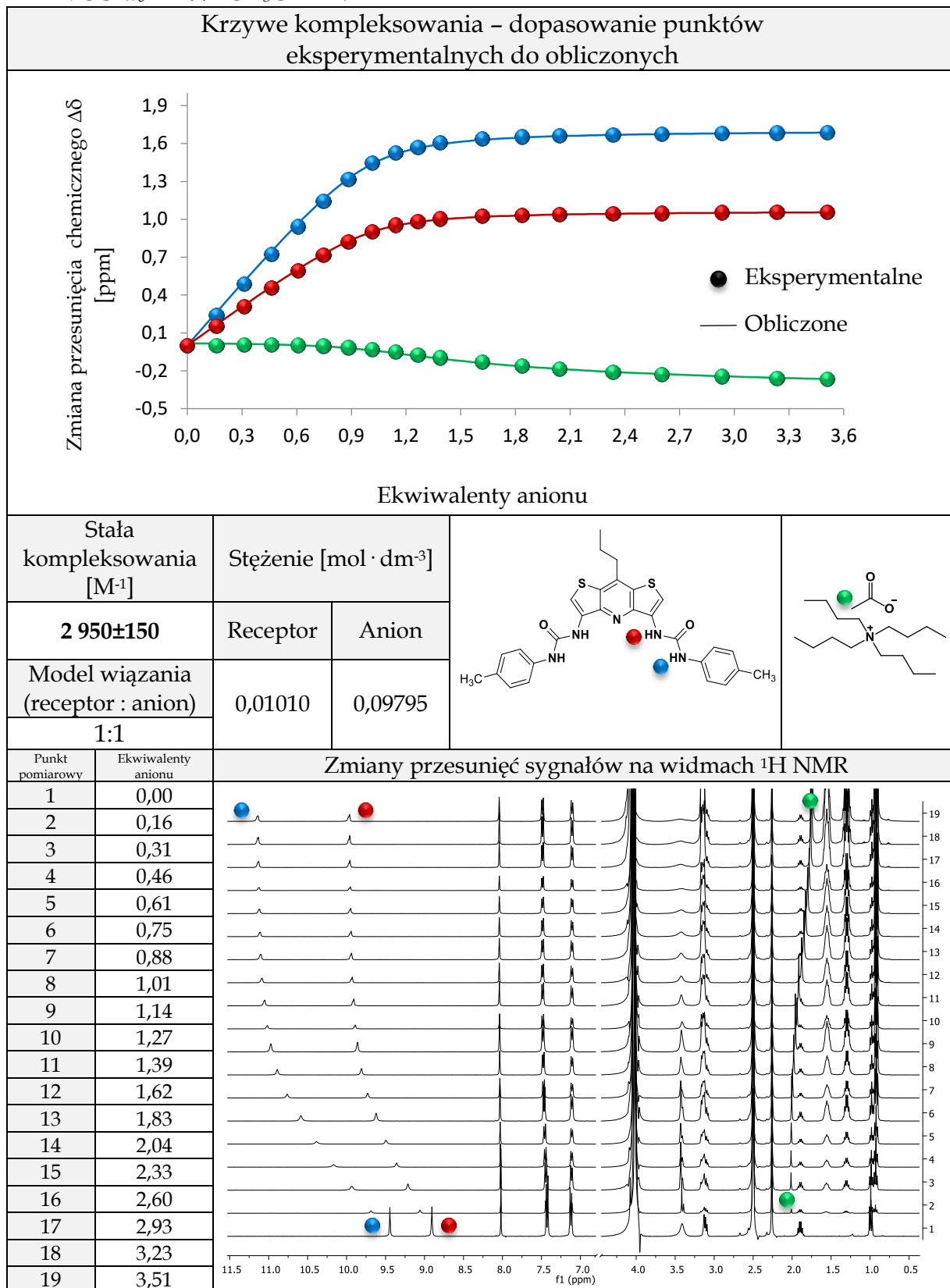
Tabela 5.50. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.15** anionem Cl^- w $\text{DMSO-}d_6 + 10\% \text{CD}_3\text{OH}$ ^[a,b].



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

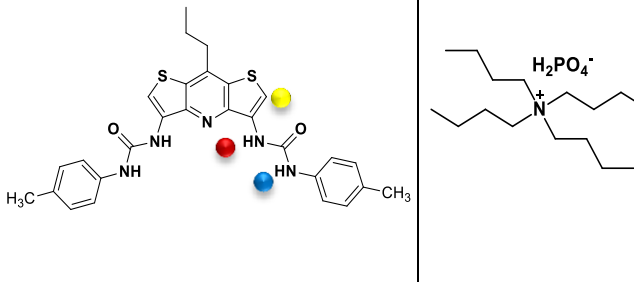
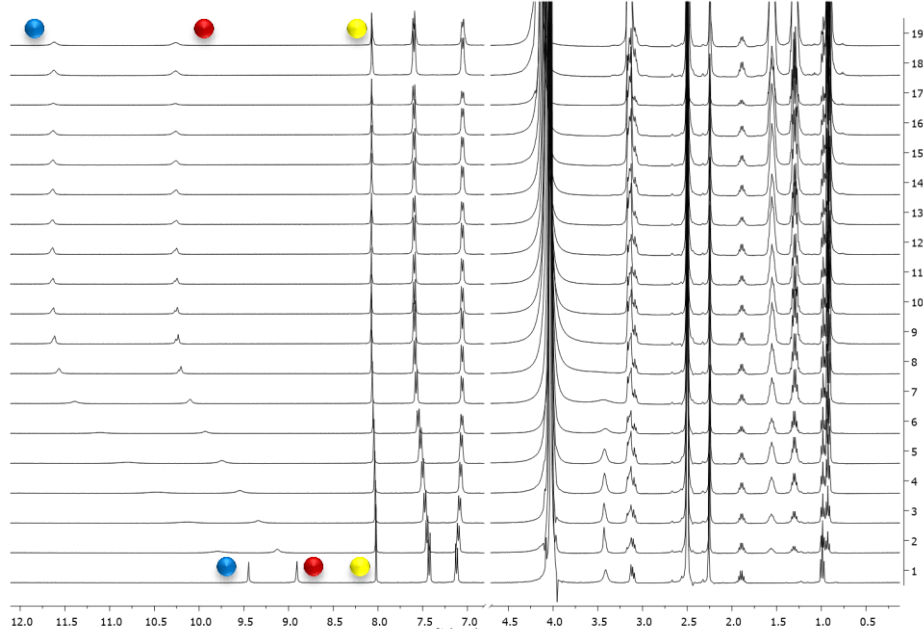
Tabela 5.51. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.15** anionem MeCO_2^- w $\text{DMSO}-d_6 + 10\% \text{CD}_3\text{OH}$ ^[a,b].



^[a] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

Tabela 5.52. Dane z miareczkowania ^1H NMR receptora **3.15** anionem H_2PO_4^- w $\text{DMSO-}d_6 + 10\% \text{CD}_3\text{OH}$ ^[a,b].

Krzywe kompleksowania – dopasowanie punktów eksperymentalnych do obliczonych		
Brak dopasowania z powodu mieszanego modelu wiązania		
Stała kompleksowania [M ⁻¹]	Stężenie [mol · dm ⁻³]	
-	Receptor	Anion
Model wiązania (receptor : anion)	0,01004	0,10495
-		
Punkt pomiarowy	Ekwiwalenty anionu	Zmiany przesunięć sygnałów na widmach ^1H NMR
1	0,00	
2	0,17	
3	0,34	
4	0,50	
5	0,65	
6	0,80	
7	0,95	
8	1,09	
9	1,23	
10	1,36	
11	1,49	
12	1,74	
13	1,98	
14	2,20	
15	2,52	
16	2,81	
17	3,16	
18	3,49	
19	3,85	

^[a] Próby obliczenia globalnych stałych kompleksowania zostały wykonane za pomocą programu HypNMR2008;

^[b] aniony zostały użyte w postaci soli TBA.

5.6. Dane krystalograficzne

Rentgenowskie analizy strukturalne (RAS) wszystkich związków zostały wykonane w Pracowni Krystalochemii Uniwersytetu Warszawskiego za pomocą dyfraktometru KM4CCD k-axis lub BRUKER KAPPA APEXII ULTRA.

Do procesu krystalizacji wykorzystywałam roztwory receptorów z badanymi anionami w postaci soli otrzymane w pomiarach badania zdolności kompleksotwórczych w roztworze (w miareczkowaniach pod kontrolą ^1H NMR). Po zakończonych pomiarach roztwory receptorów z nadmiarem (2 - 8 ekwiwalentów) soli przefiltrowałam przez bawełnianą watę, a następnie przepłukałam niewielką ilością rozpuszczalnika DMSO (~1 ml). Następnie każdy z przesączy podzieliłam na równe części przenosząc je do trzech szklanych fiolek. Dwie z trzech fiolek zakręciłam plastikowym korkiem z septum, jedną zostawiałam otwartą. Septa nakłuwałam igłą, a następnie wszystkie przygotowane w fiolkach roztwory umieszczałam w pojemniku wypełnionym wodą do takiego poziomu, aby woda nie wlewała się do fiolek. Pojemnik zakręcałam. W ten sposób możliwa była dyfuzja par wody do roztworów receptorów z anionami w postaci soli. W odstępach 3-4 dni sprawdzałam postępy krystalizacji. Gdy pojawiły się kryształy, zabezpieczałam fiolkę do momentu pomiaru.

Tabela 5.53. Dane krystalograficzne i parametry udokładnienia struktury dla kryształów receptorów **3.7** i **3.9** oraz kompleksu **3.9**·TBA⁺PhCO₂⁻.

Związek	3.7	3.9	3.9·TBA ⁺ PhCO ₂ ⁻
Wzór	C ₁₄ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	C ₂₈ H ₂₉ N ₅ O ₃ S ₃	C ₂₀₄ H ₂₈₀ N ₂₄ O ₂₀ S ₁₂
<i>M_x</i> [g mol ⁻¹]	312.43	579.74	3773.22
<i>T</i> [K]	100(2)	100(2)	100(2)
<i>λ</i> [Å]	1.71073	1.54178	0.71073
Wymiary kryształu [mm]	0.096 x 0.402 x 0.435	0.165 x 0.172 x 0.316	0.167 x 0.196 x 0.360
Układ krystalograficzny	trójskośny	jednoskośny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	P-1	C2/ <i>c</i>	P2 ₁ / <i>n</i>
Parametry komórki elementarnej	<i>a</i> = 13.7836(19) Å <i>b</i> = 15.489(2) Å <i>c</i> = 17.282(2) Å <i>α</i> = 90.424(4)° <i>β</i> = 110.870(3)° <i>γ</i> = 107.986(3)°	<i>a</i> = 107.342(4) Å <i>b</i> = 18.3506(7) Å <i>c</i> = 46.4959(17) Å <i>β</i> = 113.4770(10)°	<i>a</i> = 22.6919(17) Å <i>b</i> = 27.504(2) Å <i>c</i> = 32.801(2) Å <i>β</i> = 93.8825(19)°
<i>V</i> [Å ³]	3250.3(8)	84006.(6)	20425.(3)
<i>Z</i>	8	120	4
<i>D</i> [g cm ⁻³]	1.277	1.375	1.227
<i>μ</i> [mm ⁻¹]	0.210	2.746	0.196
<i>F</i> (000)	1344	36480	8096
<i>θ</i> _{min} , <i>θ</i> _{max}	2.42°, 25.05°	2.07°, 66.50°	2.10°, 25.05°
Zakres wskaźników refleksów	-16 ≤ <i>h</i> ≤ 15 -18 ≤ <i>k</i> ≤ 18 0 ≤ <i>l</i> ≤ 20	-127 ≤ <i>h</i> ≤ 127 -21 ≤ <i>k</i> ≤ 21 -55 ≤ <i>l</i> ≤ 54	-27 ≤ <i>h</i> ≤ 27 -32 ≤ <i>k</i> ≤ 32 -39 ≤ <i>l</i> ≤ 39
Refleksy zarejestrowane/niezależne	11541 / 11541 <i>R</i> _{int} = 0.2192	517776 / 73766 <i>R</i> _{int} = 0.0961	350493 / 36136 <i>R</i> _{int} = 0.0458
Kompletność	99.9%	-	99.9%
Poprawka na absorpcję	multi-scan	multi-scan	multi-scan
<i>T</i> _{max} , <i>T</i> _{min}	0.980, 0.914	-	0.968, 0.933
Dane / więzy / parametry	11541 / 1 / 840	73766 / 378 / 6057	36136 / 42 / 2528
GoF (<i>F</i> ²)	1.075	1.058	1.069
Czynnik rozbieżności; <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	10438 reflksów; <i>R</i> 1 = 0.0359, <i>wR</i> 2 = 0.0798 Wszystkie refleksy <i>R</i> 1 = 0.0436, <i>wR</i> 2 = 0.0844	29712 refleksów; <i>R</i> 1 = 0.0947, <i>wR</i> 2 = 0.1908 Wszystkie refleksy <i>R</i> 1 = 0.1629, <i>wR</i> 2 = 0.2316	26823 refleksów; <i>R</i> 1 = 0.0518, <i>wR</i> 2 = 0.1212 Wszystkie refleksy <i>R</i> 1 = 0.0775, <i>wR</i> 2 = 0.1365
<i>ρ</i> _{max} , <i>ρ</i> _{min} [e Å ⁻³]	0.047	0.691, -0.582	0.585, -0.427

Tabela 5.54. Dane krystalograficzne i parametry udokładnienia struktury dla kryształów receptorów **3.14** i **3.17** oraz kompleksu **3.14**·TBA⁺Cl⁻.

Związek	3.14	3.14 ·TBA ⁺ Cl ⁻	3.17
Wzór	C ₂₈ H ₂₉ F ₂ N ₅ O ₄ S ₃	C ₄₂ H ₅₇ ClF ₂ N ₆ O ₂ S ₂	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ S ₂
<i>M_x</i> [g mol ⁻¹]	633.74	815.50	471.58
<i>T</i> [K]	100(2)	100(2)	130(2)
<i>λ</i> [Å]	0.71073	0.71073	1.54178
Wymiary kryształu [mm]	0.104 × 0.273 × 0.559	0.034 × 0.246 × 0.296	0.080 × 0.126 × 0.342
Układ krystalograficzny	jednoskośny	jednoskośny	trójskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁	<i>P</i> -1
Parametry komórki elementarnej	<i>a</i> = 10.2142(5) Å <i>b</i> = 22.3169(11) Å <i>c</i> = 12.6528(6) Å <i>β</i> = 90.0136(12)°	<i>a</i> = 8.4288(4) Å <i>b</i> = 28.6479(13) Å <i>c</i> = 17.9789(8) Å <i>β</i> = 99.7682(13)°	<i>a</i> = 8.9004(3) Å <i>b</i> = 9.8794(3) Å <i>c</i> = 14.3328(5) Å <i>α</i> = 77.5449(8)° <i>β</i> = 73.2297(7)° <i>γ</i> = 65.2252(7)°
<i>V</i> [Å ³]	2884.2(2)	4278.4(3)	1089.10(6)
<i>Z</i>	4	4	2
<i>D</i> [g cm ⁻³]	1.459	1.266	1.438
<i>μ</i> [mm ⁻¹]	0.314	0.238	2.464
<i>F</i> (000)	1320	1736	492
<i>θ</i> _{min} , <i>θ</i> _{max}	3.15°, 25.05°	2.90°, 25.05°	3.24°, 67.99°
Zakres wskaźników refleksów	-12 ≤ <i>h</i> ≤ 12 -26 ≤ <i>k</i> ≤ 26 -15 ≤ <i>l</i> ≤ 15	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 10 -34 ≤ <i>k</i> ≤ 34 -21 ≤ <i>l</i> ≤ 21	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 10 -11 ≤ <i>k</i> ≤ 11 -17 ≤ <i>l</i> ≤ 17
Refleksy zarejestrowane/niezależne	38247 / 5095 <i>R</i> _{int} = 0.0254	70952 / 15117 <i>R</i> _{int} = 0.0415	23718 / 3967 <i>R</i> _{int} = 0.0190
Kompletność	99.8%	99.8%	99.8%
Poprawka na absorpcję	multi-scan	multi-scan	multi-scan
<i>T</i> _{max} , <i>T</i> _{min}	0.968, 0.844	0.992, 0.933	0.827, 0.486
Dane / więzy / parametry	5095 / 0 / 407	15117 / 43 / 1098	3967 / 0 / 308
GoF (<i>F</i> ²)	1.040	1.028	1.063
Czynnik rozbieżności; <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	4639 refleksów; <i>R</i> 1 = 0.0319, <i>wR</i> 2 = 0.0829 Wszystkie refleksy <i>R</i> 1 = 0.0360, <i>wR</i> 2 = 0.0861	13305 refleksów; <i>R</i> 1 = 0.0365, <i>wR</i> 2 = 0.0762 Wszystkie refleksy <i>R</i> 1 = 0.0473, <i>wR</i> 2 = 0.0807	3811 refleksów; <i>R</i> 1 = 0.0285, <i>wR</i> 2 = 0.0716 Wszystkie refleksy <i>R</i> 1 = 0.0294, <i>wR</i> 2 = 0.0722
Ekstynkcja	0.0008(3)	-	0.0079(4)
<i>ρ</i> _{max} , <i>ρ</i> _{min} [e · Å ⁻³]	0.731, -0.452	0.216, -0.227	0.363, -0.237

6. CYTOWANA LITERATURA

- (1) Gale, P. A. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 82.
- (2) Gale, P. A.; Howe, E. N. W.; Wu, X. *Chem. Commun.* **2016**, 1, 351.
- (3) Scheele, J.; Timmerman, P.; Reinhoudt, D. N. *Chem. Commun.* **1998**, 2613.
- (4) Dydio, P.; Detz, R. J.; Reek, J. N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 10817.
- (5) Lichosyt, D.; Dydio, P.; Jurczak, J. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, 22, 17673.
- (6) Dydio, P.; Lichosyt, D.; Zieliński, T.; Jurczak, J. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, 18, 13686.
- (7) Dydio, P.; Zieliński, T.; Jurczak, J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1076.
- (8) Zieliński, T.; Dydio, P.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 568.
- (9) Amendola, V.; Bonizzoni, M.; Esteban-Gómez, D.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Sancenón, F.; Taglietti, A. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 1451.
- (10) Evans, N. H.; Beer, P. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 11716.
- (11) Szumna, A. *Praca doktorska*; Instytut Chemii Organicznej PAN: Warszawa, 2000.
- (12) Chmielewski, M. *Praca Doktorska*; Instytut Chemii Organicznej PAN: Warszawa, 2003.
- (13) Zieliński, T. *Praca Doktorska*; Instytut Chemii Organicznej PAN: Warszawa, 2006.
- (14) Pawlak, M. *Praca Doktorska*; Instytut Chemii Organicznej PAN: Warszawa, 2007.
- (15) Sobczuk, A. *Praca Doktorska*; Instytut Chemii Organicznej PAN: Warszawa, 2008.
- (16) Dąbrowa, K. *Praca Doktorska*; Instytut Chemii Organicznej PAN: Warszawa, 2013.
- (17) Duszewski, P. *Praca Doktorska*; Instytut Chemii Organicznej PAN: Warszawa, 2015.
- (18) Niedbała, P. *Praca Doktorska*; Instytut Chemii Organicznej PAN: Warszawa, 2017.
- (19) Sadowska-Kuzioła, A. *Praca Doktorska*; Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego: Warszawa, 2017.
- (20) Lichosyt, D. *Praca Doktorska*; Instytut Chemii Organicznej PAN: Warszawa, 2018.
- (21) Charon, M. *Praca Magisterska*; Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego: Warszawa, 2004.
- (22) Dydio, P. *Praca Magisterska*; Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego: Warszawa, 2008.
- (23) Granda, J. *Praca Doktorska*; Instytut Chemii Organicznej PAN: Warszawa, 2014.
- (24) Hamankiewicz, P. *Praca Doktorska*; Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego: Warszawa, 2014.
- (25) Ulatowski, F. *Praca Doktorska*; Instytut Chemii Organicznej PAN: Warszawa, 2012.
- (26) Pikus, G. *Praca Doktorska*; Instytut Chemii Organicznej PAN: Warszawa, 2016.
- (27) Ko, S. K.; Kim, S. K.; Share, A.; Lynch, V. M.; Park, J.; Namkung, W.; Van

- Rossom, W.; Busschaert, N.; Gale, P. A.; Sessler, J. L.; Shin, I. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 885.
- (28) Keegan, J.; Kruger, P. E. .; Nieuwenhuyzen, M.; O'Brien, J. and Martin, N. *Chem. Commun.* **2001**, 2192.
- (29) Coles, S. J.; Frey, J. G.; Gale, P. a; Hursthouse, M. B.; Light, M. E.; Navakhun, K.; Thomas, G. L. *Chem. Commun.* **2003**, 568.
- (30) Lehn, J. M. *Supramolecular Chemistry. 1 ed*; 1995.
- (31) Choi, K.; Hamilton, A. D. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 101.
- (32) Chmielewski, M. J.; Zieliński, T.; Jurczak, J. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 1087.
- (33) Dydio, P.; Zieliński, T.; Jurczak, J. *Chem. Commun.* **2009**, 4560.
- (34) Zieliński, T.; Kędziołek, M.; Jurczak, J. *Chem. - A Eur. J.* **2008**, *14*, 838.
- (35) Dydio, P.; Zieliński, T.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1525.
- (36) Dabrowa, K.; Ulatowski, F.; Lichosyt, D.; Jurczak, J. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5927.
- (37) Blažek Bregović, V.; Basarić, N.; Mlinarić-Majerski, K. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *295*, 80.
- (38) Dąbrowa, K.; Niedbała, P.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3576.
- (39) Schalley, C. A. *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2012.
- (40) Park, C. H.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2431.
- (41) Voth, A. R.; Khuu, P.; Oishi, K.; Ho, P. S. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 74.
- (42) 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.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1619.
- (43) 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.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1637.
- (44) Bondy, C. R.; Loeb, S. J. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 77.
- (45) Lee, H. J.; Choi, Y. S.; Lee, K. B.; Park, J.; Yoon, C. J. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 7010.
- (46) Li, A.-F.; Wang, J.-H.; Wang, F.; Jiang, Y.-B. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3729.
- (47) Bordwell, F. G.; Algrim, D. J.; Harrelson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5903.
- (48) Zieliński, T.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4081.
- (49) Inoue, Y.; Kanbara, T.; Yamamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5167.
- (50) Weber, E.; Ahrendta, J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, No. 1, 467.
- (51) Ilioudis, C. A.; Tocher, D. A.; Steed, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12395.
- (52) Schottel, B. L.; Chifotides, H. T.; Dunbar, K. R. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 68.
- (53) Rosokha, Y. S.; Lindeman, S. V.; Rosokha, S. V.; Kochi, J. K. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, *43*, 4650.
- (54) Gokel, G. W.; Barbour, L. J.; De Wall, S. L.; Meadows, E. S. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *222*, 127.
- (55) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. *Epoch* **1990**, *112*, 5525.
- (56) Gonnade, R. G.; Shashidhar, M. S.; Bhadbhade, M. M. *J. Indian Inst. Sci.* **2007**, *87*, 149.
- (57) Bleiholder, C.; Werz, D. B.; Köppel, H.; Gleiter, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2666.

- (58) Jaksch, S.; Da Silva, F. F.; Denifl, S.; Echt, O.; Märk, T. D.; Scheier, P. *Chem. - A Eur. J.* **2009**, *15*, 4190.
- (59) Schmidtchen, F. P.; Berger, M. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1609.
- (60) Stibor, I.; Hafeed, D. S. M.; Lhoták, P.; Hodačová, J.; Koča, J.; Čajan, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1997**, *127*, 673.
- (61) Shukla, R.; Kida, T.; Smith, B. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3099.
- (62) Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456.
- (63) Beer, P. D.; Shade, M. *Chem. Commun.* **1997**, *24*, 2377.
- (64) Suksai, C.; Tuntulani, T. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *255*, 163.
- (65) Llinares, J. M.; Powell, D.; Bowman-James, K. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 57.
- (66) Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 191.
- (67) Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4419.
- (68) Fitzmaurice, R. J.; Kyne, G. M.; Douheret, D.; Kilburn, J. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, *7*, 841.
- (69) Sessler, J. L.; Davis, J. M. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 989.
- (70) Gale, P. A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3746.
- (71) Gale, P. a. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *199*, 181.
- (72) Fabbrizzi, L. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *205*, 85.
- (73) Gale, P. A.; Anzenbacher Jr., P.; Sessler, J. L. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *222*, 57.
- (74) Sessler, J. L.; Camiolo, S.; Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 17.
- (75) Aydin, F.; Tunoglu, N.; Aykac, D.; Arslan, N. B.; Kazak, C. *Turkish J. Chem.* **2012**, *36*, 764.
- (76) Gale, P. A.; Busschaert, N.; Haynes, C. J. E.; Karagiannidis, L. E.; Kirby, I. L. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 205.
- (77) Gale, P. A.; García-Garrido, S. E.; Garric, J. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 151.
- (78) Caltagirone, C.; Gale, P. A.; Review, T.; Caltagirone, C.; Gale, P. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 520.
- (79) Singh, A. S.; Sun, S. S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1880.
- (80) Sanchez, G.; Espinosa, A.; Curiel, D.; Tarraga, A.; Molina, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9725.
- (81) Beer, P. D.; Gale, P. A. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2001**, *40*, 486.
- (82) Kolesnichenko, I. V.; Anslyn, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2385.
- (83) Tena-Solsona, M.; Rieß, B.; Grötsch, R. K.; Löhner, F. C.; Wanzke, C.; Käsdorf, B.; Bausch, A. R.; Müller-Buschbaum, P.; Lieleg, O.; Boekhoven, J. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 15895.
- (84) Lehn, J.-M. *Science (80-.)*. **1993**, *260*, 1762.
- (85) Oshovsky, G. V.; Reinhoudt, D. N.; Verboom, W. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2007**, *46*, 2366.
- (86) Kavallieratos, K.; Bertao, C. M.; Crabtree, R. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1675.
- (87) Yamnitz, R. C.; Saeedeh, N.; Carasel, I. A.; Winter, R. K.; Gokel, G. W. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2838.
- (88) Yin, Z.; Li, Z.; Yu, A.; He, J.; Cheng, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6803.
- (89) Caltagirone, C.; Bazzicalupi, C.; Isaia, F.; Light, M. E.; Lippolis, V.; Montis, R.; Murgia, S.; Olivari, M.; Picci, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2445.
- (90) Snellink-Ruel, B. H. M.; Antonisse, M. M. G.; Engbersen, J. F. J.; Timmerman, P.; Reinhoudt, D. N. *European J. Org. Chem.* **2000**, 165.

- (91) Bühlmann, P.; Nishizawa, S.; Xiao, K. P.; Umezawa, Y. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1647.
- (92) Kadam, S. A.; Martin, K.; Haav, K.; Toom, L.; Mayeux, C.; Pung, A.; Gale, P. A.; Hiscock, J. R.; Brooks, S. J.; Kirby, I. L.; Busschaert, N.; Leito, I. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5145.
- (93) Brooks, S. J.; Gale, P. A.; Light, M. E. *Chem. Commun.* **2005**, 4696.
- (94) Martin, K.; Nöges, J.; Haav, K.; Kadam, S. A.; Pung, A.; Leito, I. *European J. Org. Chem.* **2017**, 5231.
- (95) Tobler, H. J.; Bauder, A.; Günthard, H. H. *J. Mol. Spectrosc.* **1965**, *18*, 239.
- (96) Zieliński, T.; Kędziołek, M.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6231.
- (97) Mathias, L. J.; Overberger, C. G. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1701.
- (98) Cho, E. J.; Moon, J. W.; Ko, S. W.; Lee, J. Y.; Kim, S. K.; Yoon, J.; Nam, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12376.
- (99) Xu, G.; Tarr, M. A. *Chem. Commun.* **2004**, 1050.
- (100) Lee, J. Y.; Cho, E. J.; Mukamel, S.; Nam, K. C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 943.
- (101) Chakraborty, S.; Tarr, M. A. *Can. J. Chem.* **2007**, *85*, 153.
- (102) Eun, J. C.; Byung, J. R.; Young, J. L.; Kye, C. N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2607.
- (103) Ghosh, K.; Panja, S.; Bhattacharya, S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 72772.
- (104) Jeong, H. A.; Cho, E. J.; Yeo, H. M.; Ryu, B. J.; Nam, K. C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 851.
- (105) Hamankiewicz, P.; Granda, J. M.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5608.
- (106) Sessler, J. L.; Mody, T. D.; Ford, D. A.; Lynch, V. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1992**, *31*, 452.
- (107) Dahan, A.; Ashkenazi, T.; Kuznetsov, V.; Makievski, S.; Drug, E.; Fadeev, L.; Bramson, M.; Schokoroy, S.; Rozenshine-Kemelmakher, E.; Gozin, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2289.
- (108) Gross, D. E.; Mikkilineni, V.; Lynch, V. M.; Sessler, J. L. *Supramol. Chem.* **2010**, *22*, 135.
- (109) Choi, Y.; Kim, T.; Jang, S.; Kang, J. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 794.
- (110) Hu, Z. Q.; Cui, C. L.; Lu, H. Y.; Ding, L.; Yang, X. D. *Sensors Actuators, B Chem.* **2009**, *141*, 200.
- (111) Kwon, J. Y.; Jang, Y. J.; Kim, S. K.; Lee, K. H.; Kim, J. S.; Yoon, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5155.
- (112) Gale, P. A.; Camiolo, S.; Chapman, C. P.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5095.
- (113) Camiolo, S.; Gale, P. A.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E.; Shi, A. *J. Chem. Commun.* **2002**, 758.
- (114) Jurczak, J.; Dydio, P.; Stepniak, P.; Zielinski, T. *RSC Adv.* **2016**, *6* (47), 41568.
- (115) Li, R.; Evans, L. S.; Larsen, D. S.; Gale, P. A.; Brooker, S. *New J. Chem.* **2004**, *28* (11), 1340.
- (116) Evans, L. S.; Gale, P. A.; Light, M. E.; Quesada, R. *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1019.
- (117) Curiel, D.; Espinosa, A.; Más-Montoya, M.; Sánchez, G.; Tárraga, A.; Molina, P. *Chem. Commun.* **2009**, 7539.
- (118) Jurczak, J.; Dydio, P.; Stepniak, P.; Zielinski, T. *Sensors Actuators B Chem.* **2016**, *237*, 621.
- (119) González, J. F.; Rocchi, D.; Tejero, T.; Merino, P.; Menéndez, J. C. *J. Org. Chem.*

2017, 82, 7492.

- (120) Chmielewski, M. J.; Charon, M.; Jurczak, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3501.
- (121) Lee, S. K.; Han, Y.; Choi, Y.; Kang, J. J. *Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2012**, 74, 177.
- (122) Chmielewski, M. *Synthesis (Stuttg.)*. **2010**, 18, 3067.
- (123) Thangadurai, T. D.; Singh, N. J.; Hwang, I.; Lee, J. W.; Chandran, R. P.; Kim, K. S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5461.
- (124) Fielding, L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6151.
- (125) Dydio, P.; Lichosyt, D.; Jurczak, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2971.
- (126) Jurczak, J.; Chmielewski, M. J.; Dydio, P.; Lichosyt, D.; Ulatowski, F.; Zieliński, T. *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 1543.
- (127) Hoffmeister, F. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1888**, 24, 247.
- (128) Brugier, D.; Outurquin, F.; Pauimier, C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10331.
- (129) Kavallieratos, K.; Bertao, C. M.; Crabtree, R. H.; Ar, H. C. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1675.
- (130) Frassinetti, C.; Alderighi, L.; Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A.; Ghelli, S. *Anal. Bioanal. Chem.* **2003**, 376, 1041.
- (131) Li, Q.; Li, J.; Yang, R.; Deng, L.; Gao, Z.; Liu, D. *Dye. Pigment.* **2012**, 92, 674.
- (132) Abdo, N. I.; El-Shehawy, A. A.; El-Barbary, A. A.; Lee, J. S. *European J. Org. Chem.* **2012**, 5540.
- (133) Wen, L.; Rasmussen, S. C. *J. Chem. Crystallogr.* **2007**, 37, 387.
- (134) Pendergast, W.; Johnson, J. V.; Dickerson, S. H.; Dev, I. K.; Duch, D. S.; Ferone, R.; Hall, W. R.; Humphreys, J.; Kelly, J. M.; Wilson, D. C. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2279.
- (135) Njoroge, F. G.; Vibulbhan, B.; Pinto, P.; Chan, T.-M.; Osterman, R.; Remiszewski, S.; Del Rosario, J.; Doll, R.; Girijavallabhan, V.; Ganguly, A. K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 445.
- (136) Mellor, J. M.; Mittoo, S.; Millar, R. W. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8019.
- (137) Strazzolini, P.; Giumanini, A. G.; Runcio, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1387.
- (138) Wen, L.; Nietfeld, J. P.; Amb, C. M.; Rasmussen, S. C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8529.
- (139) Pittelkow, M.; R. Lewinsky; J. B. Christensen. *Org. Synth.* **2007**, 84, 209.
- (140) Bąk, K. M.; Chmielewski, M. J. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 1305.
- (141) *Spartan'10 for Windows*; Wavefunction Inc.: California, USA, 2011.
- (142) Hansch, C.; Leo, A. *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*; Wiley- Interscience: New York, 1979.
- (143) Armarego, W. L. E.; Li, C.; Chai, L. *Purification of Laboratory Chemicals, Fifth Edition*; 2003.



B. Org. 402/18

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.402/18



8000000332671