

PRACA  
DOKTORSKA



**SYLWIA WASIŁEK**

**Wykorzystanie platform mocznikowych w syntezie  
receptorów - ich badania strukturalne i zdolności do  
kompleksowania anionów**

A-21-6  
K-g-152  
K-c-132  
K-c-124  
K-c-123

Praca doktorska przedstawiona Radzie Naukowej

Instytutu Chemii Organicznej

Polskiej Akademii Nauk

Promotor: prof. dr hab. Janusz Jurczak

Warszawa 2019

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.413/19



30000000132795





SYLWIA WASIŁEK

Wykorzystanie platform moczniokowych w syntezie  
receptorów - ich badania strukturalne i zdolności do

kompleksowania anionów

A-51-8  
K-4-152  
K-2-152  
K-2-154  
K-2-153

Praca doktorska przedłożona Radzie Naukowej



B. org. 413/19

Promotor: prof. dr hab. Janusz Jurczak

Warszawa 2019

***Panu Profesorowi Januszowi Jurczakowi***  
*dziękuję za możliwość wykonywania tej pracy*  
*opiekę, nieocenioną pomoc w realizacji badań,*  
*wyrozumiałość, życzliwość i poświęcony mi czas.*





***Dr Dawidowi Lichosytowi** bardzo dziękuję  
za przekazaną wiedzę, umiejętności i nieocenioną pomoc.*

*Dziękuję Koleżankom i Kolegom z Zespołu VIII IChO PAN  
za stworzenie wspaniałej i inspirującej atmosfery pracy  
w szczególności dr Kajetanowi Dąbrowie oraz  
dr Filipowi Ulatowskiemu za pomoc, cenne wskazówki  
oraz dobre słowa.*





*Moim **Najbliższym** za wsparcie i nieustającą wiarę we mnie*





Część doświadczalna badań została wykonana w Instytucie Chemii Organicznej, Polskiej Akademii Nauk w latach 2015-2019. Wyniki opisanych badań zostały częściowo opublikowane w:

"Exploring the Chiral Recognition of Carboxylates by C<sub>2</sub>-Symmetric Receptors Bearing Glucosamine Pendant Arms" **Lichosyt, D.; Wasilek, S.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* 2016, 81 (17), 7342**

oraz zaprezentowane na konferencjach:

Progress in Organic Chemistry 2016; Gdańsk, nagroda: Best Student Poster Award

Chemistry Beyond Nature 2018, Poznań

Balticum Organicum Synteticum 2018, Tallin

YoungChem 2018, Bydgoszcz

14th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry 2018, Lecce

Pozostałe publikacje:

"The influence of binding site geometry on anion binding selectivity: a case study of macrocyclic receptors built on an azulene skeleton" **Lichosyt, D.; Wasilek, S.; Jurczak, J. *Chem. Eur. J.* 2018, 24, 11683**



## Wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń

Ac	- grupa acetylowa
ACN	- acetonitryl
Ala	- alanina
Asn	- asparagina
$\alpha$	- selektywność
BINOL	- 1,1'-bi-2-naphthol
Bn	- grupa benzylowa
Boc	- grupa <i>tert</i> -butoksykarbonylowa
<i>n</i> -Bu	- grupa butylowa
<i>sec</i> -Bu	- grupa 1-metylopropylowa
<i>t</i> -Bu	- grupa 1,1-dimetyloetylowa
CHEQ	- obniżenie intensywności fluorescencji (ang. <i>chelation enhanced quenching</i> )
CSA	- czynnik przesunięcia chemicznego (ang. <i>chiral shift agent</i> )
DCM	- dichlorometan
DFT	- teoria funkcjonału gęstości (ang. <i>density functional theory</i> )
DMF	- <i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMSO	- dimetylosulfotlenek
DNA	- kwas deoskrybonukleinowy
DNB	- grupa 3,5-dinitrobenzylowa
ESI	- jonizacja przez rozpylanie w polu elektrycznym
Et	- grupa etylowa
Form	- grupa formylowa
Gln	- kwas glutaminowy
HBTU	- heksafluorofosforan 2-(1 <i>H</i> -benzotriazolo-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametylouroniowy
HRMS	- wysokorozdzielcza spektrometria mas
Leu	- leucyna
Man	- migdalan
Me	- grupa metylowa
NMR	- spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
PCT	- fotoindukowany transfer ładunku
PET	- fotoindukowane przeniesienie elektronu
Ph	- grupa fenylowa
Phe	- fenyloalanina
Phg	- fenylogllicyna
PhLac	- fenylomaślan
Piv	- grupa piwaloilowa
PPA	- kwas polifosforowy
<i>i</i> -Pr	- grupa izopropylowa
Ser	- seryna
RAS	- Rentgenowska Analiza Strukturalna
T3P	- bezwodnik kwasu propylofosfonowego
TBA	- kation tetrabutylamoniowy
TEA	- trietyloamina
THF	- tetrahydrofuran
Thr	- treonina
TLC	- chromatografia cienkowarstwowa
Trp	- tryptofan
Val	- walina

## Streszczenie Rozprawy Doktorskiej

Celem przedstawionej pracy jest synteza nowych chiralnych receptorów oraz zbadanie ich powinowactwa do anionów karboksylanowych, umożliwiające stereoróżnicowanie. Chiralne receptory zostały zaprojektowane z wykorzystaniem metody przyłączenia chiralnego fragmentu do wyselekcjonowanych arbitralnie platform, odpowiedzialnych za wiązanie anionów karboksylanowych za pomocą bloków budulcowych zawierających donory wiązań wodorowych. Ponadto, jako elementy wnoszące chiralność do struktury receptora zostały wykorzystane zabezpieczone pochodne glukozaminy oraz kwasu glukuronowego, niezwykle atrakcyjne ze względu na ich łatwą dostępność, inherentną chiralność oraz szerokie możliwości modyfikacji.

Przeprowadzone w ramach rozprawy doktorskiej badania miały na celu: (i) zaprojektowanie i syntezę szeregu chiralnych receptorów, różniących się geometrią miejsca wiążącego, charakterem donorów wiązania wodorowego oraz chiralnym fragmentem; (ii) zbadanie właściwości kompleksotwórczych otrzymanych receptorów oraz ich zdolności do chiralnego rozpoznawania anionów; (iii) studia strukturalne otrzymanych receptorów i ich kompleksów z anionami, technikami <sup>1</sup>H-NMR i RAS.

Wyniki zaprezentowane w części *Badania Własne* wykazały zależność chiralnego rozpoznania od medium, w którym zachodzi kompleksowanie i powstawanie ich diastereomerycznych kompleksów z chiralnymi receptorami. W grupie prostych diamidowych receptorów, najlepszym powinowactwem do anionów karboksylanowych charakteryzowały się ligandy zawierające pięcioczłonowy pierścień aromatyczny, przy czym najefektywniejsze w procesach różnicowania okazały się receptory będące pochodnymi azulenu. Ewaluacja receptorów o dobrze zdefiniowanych szkieletach, zdolnych do wiązania karboksylanów w wymagających rozpuszczalnikach (np. DMSO z dodatkiem wody) wykazała, że do osiągnięcia satysfakcjonujących wartości chiralnego rozpoznania ważne jest nie tylko odpowiednie rozmieszczenie donorów wiązań wodorowych oraz ich liczba, ale także odpowiednia ich konformacja, która powinna zapewniać efektywną interakcję chiralnego fragmentu z łańcuchem bocznym chiralnego gościa. Badania wpływu zmiany grup zabezpieczających obecnych w podstawnikach cukrowych wykazały, że możliwe jest sterowanie kierunkiem chiralnego rozpoznania.

Wiedza uzyskana podczas przeprowadzanych badań zapewnia głębszy wgląd w zależności pomiędzy wielkością i geometrią luki wiążącej oraz rozmieszczeniem donorów wiązań wodorowych, a także związkiem pomiędzy ich konformacją a charakterem fragmentu chiralnego, co w konsekwencji sprzyja lepszemu ocenie chiralnego rozpoznania. Przeprowadzone przeze mnie badania otwierają więc drogę do ich praktycznego wykorzystania, szczególnie w asymetrycznej katalizie, rozdziale racemicznych mieszanin czy transporcie chiralnych molekuł.

## Summary of Ph.D. Thesis

The purpose of this Ph.D dissertation is the synthesis of new chiral receptors and the study of their affinity to carboxylate anions. The new chiral receptors were designed applying the method of attaching a chiral fragment to arbitrarily selected platforms, responsible for binding of carboxylate anions using building blocks containing hydrogen bond donors. In addition, the protected derivatives of glucosamine and glucuronic acid have been used as elements contributing to chirality, which constitute an extremely attractive building blocks due to its easy availability, inherent chirality and wide modification possibilities.

Conducted research within the framework of the doctoral thesis were aimed at: (i) designing and synthesis of a series of chiral receptors that differ in geometry of the binding site, the nature of hydrogen bond donors as well as chiral fragments; (ii) investigating the complex-forming properties of the receptors obtained and their ability to chiral recognition of anions; (iii) structural studies of the receptors obtained and their complexes with anions, using NMR and RAS techniques.

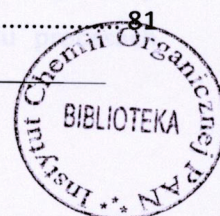
The results presented in the part "Own Research" show the dependence of chiral recognition on the medium in which the complexation and formation of diastereomeric complexes takes place. In the group of simple diamide receptors the highest affinity to carboxylate anions was shown by ligands based on the five-membered aromatic ring, especially by azulene-derived receptors. Evaluation of receptors with well-defined backbones to bind carboxylates in demanding solvents, i.e. DMSO with added water, showed that to achieve satisfactory chiral recognition values it is important not only the appropriate distribution of hydrogen bond donors and their number, but also their correct conformation, which should ensure effective interactions of the chiral fragment with the side-chain of the chiral guest. Studies on the impact of changing protecting groups of the sugar substituent, and hence its size and nature, have shown that it is possible to control the direction of chiral recognition.

The knowledge obtained during our studies provides a deeper insight into the relationship between the size and geometry of the binding pocket and the distribution of hydrogen bond donors, as well as the relationship between their conformation and the nature of the chiral fragment, which in turn promotes better assessment of the chiral diagnosis. Thus, my research opens the way to their practical use, especially in asymmetric catalysis, the distribution of racemic mixtures and chiral molecule transport.



## SPIS TREŚCI

1	ZAŁOŻENIA I CEL PRACY.....	15
2	CZĘŚĆ LITERATUROWA.....	19
2.1	Wprowadzenie .....	19
2.2	Chiralne rozpoznanie – mechanizm i czynniki wpływające na enancjoselektywność .....	21
2.3	Wiązanie wodorowe.....	25
2.3.1	Wstęp – oddziaływania międzycząsteczkowe .....	25
2.3.2	Charakterystyka wiązania wodorowego <sup>43,44</sup> .....	27
2.3.3	Charakterystyczne bloki budulcowe zawierające donory wiązania wodorowego .....	31
2.4	Przegląd chiralnych receptorów oddziałujących za pomocą wiązań wodorowych.....	35
2.4.1	Wstęp .....	35
2.4.2	Receptory amidowe i tioamidowe .....	36
2.4.3	Receptory mocznikowe i tiomocznikowe.....	40
2.4.4	Receptory dimocznikowe i ditiomocznikowe.....	43
2.4.5	Receptory hybrydowe .....	58
2.5	Podsumowanie .....	61
3	BADANIA WŁASNE .....	63
3.1	Wprowadzenie .....	63
3.2	Wybór platform.....	68
3.2.1	Proste platformy dla receptorów amidowych .....	68
3.2.2	Proste platformy dla receptorów mocznikowych .....	69
3.2.3	Platformy o hybrydowym charakterze.....	70
3.3	Chiralne cukrowe bisamidy prostych platform aromatycznych.....	72
3.3.1	Synteza .....	72
3.3.2	Badanie właściwości kompleksujących oraz chiralnego rozpoznania z udziałem receptorów 3.29 – 3.33 .....	74
3.3.3	Konkluzje .....	79
3.4	Chiralne cukrowe bismoczniki prostych platform.....	80
3.4.1	Synteza .....	80
3.4.2	Badanie właściwości kompleksujących oraz chiralnego rozpoznania z użyciem receptorów 3.38 – 3.40 .....	81



3.4.3	Konkluzje .....	82
3.5	Chiralne cukrowe receptory hybrydowe zabezpieczone per-OAc glu .....	83
3.5.1	Synteza .....	83
3.5.2	Badanie właściwości kompleksujących oraz chiralnego rozpoznania z użyciem receptorów opartych o platformy hybrydowe <b>3.41, 3.42</b> oraz <b>3.48</b> .....	86
3.5.3	Analiza strukturalna.....	92
3.5.4	Konkluzje .....	95
3.6	Chiralne cukrowe receptory hybrydowe zabezpieczone per-OBn glu .....	96
3.6.1	Synteza .....	96
3.6.2	Badanie właściwości kompleksujących oraz chiralnego rozpoznania z użyciem receptorów <b>3.56 – 3.59</b> .....	98
3.6.3	Konkluzje .....	102
4	PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....	103
5	CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA .....	107
5.1	Synteza .....	107
5.1.1	Uwagi ogólne.....	107
5.1.2	Syntezy receptorów i substratów do ich syntezy .....	109
5.2	Pomiary zdolności kompleksotwórczych otrzymanych receptorów .....	127
5.2.1	Uwagi ogólne.....	127
5.2.2	Miareczkowania.....	128
5.3	Dane krystalograficzne .....	163
5.3.1	Uwagi ogólne.....	163
5.3.2	Dane eksperymentalne .....	164
6	LITERATURA.....	167



## 1 ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Chemia supramolekularna, określona przez Noblistę Jean-Marie Lehna „chemią poza cząsteczką”, zajmuje się badaniem zarówno prostych, jak i wysoce skomplikowanych systemów chemicznych, zbudowanych z fragmentów oddziałujących ze sobą za pomocą niekowalencyjnych wiązań międzycząsteczkowych. Co więcej, od przeszło ćwierćwiecza stała się ona jednym z głównych obszarów badawczych, przyczyniając się do powstania wielu nowych dziedzin w fizyce czy biologii, a szeroki zakres zastosowania tej interdyscyplinarnej gałęzi chemii zapewnia niezwykle podatny grunt dla kreatywności uczonych kierujących ambitnymi zespołami.<sup>1</sup>

Nie dziwi więc, że zainteresowania Zespołu VIII Instytutu Chemii Organicznej PAN pod kierownictwem Prof. Janusza Jurczaka, od wielu lat koncentrowały się wokół ważnych zagadnień chemii supramolekularnej z naciskiem na molekularne rozpoznanie anionów, a szczególnie na chiralne rozpoznanie anionów karboksylanowych. W obszarze tych badań prowadzonych w naszych grupach badawczych powstało wiele znakomitych prac doktorskich m.in. autorstwa Agnieszki Szumnej,<sup>2</sup> Daniela Gryki,<sup>3</sup> Piotra Piątka,<sup>4</sup> Michała Chmielewskiego,<sup>5</sup> Tomasza Zielińskiego,<sup>6</sup> Adama Sobczuka,<sup>7</sup> Kajetana Dąbrowy,<sup>8</sup> Jarosława Grandy,<sup>9</sup> Dawida Lichosyta<sup>10</sup> czy Agnieszki Cholewiak.<sup>11</sup>

Problematyka kompleksowania anionów jest niezwykle ważnym zagadnieniem z punktu widzenia ich znaczenia w wielu fundamentalnych procesach chemicznych, biologicznych, czy tych związanych z ochroną środowiska.<sup>12</sup> Liczne monografie oraz prace przeglądowe dotyczące tej tematyki odzwierciedlają wciąż aktualne i ciągle wzrastające wysokie zainteresowanie naukowców chemią supramolekularną anionów.<sup>13-18</sup> Dlatego też, zasadnym jest podejmowanie kolejnych badań, pozwalających na zrozumienie procesów kompleksowania anionów przez syntetyczne receptory, które mogą prowadzić do wyselekcjonowania prawidłowości umożliwiających coraz bardziej efektywne projektowanie receptorów.

Ogromny postęp poczyniony w molekularnym rozpoznaniu anionów nie znajduje pełnego odzwierciedlenia w ich chiralnym rozpoznaniu. Chiralne rozpoznanie należy do jednych z najsubtelniejszych rodzajów selektywności i wymaga niezwykle precyzyjnej organizacji przestrzennej receptora. Jednocześnie, zjawisko to powszechnie występuje w wielu procesach

występujących w Naturze, często będąc ich fundamentalnym etapem. Ogromna liczba cząsteczek występujących w organizmach żywych jest chiralna, co w konsekwencji pozwala na oddziaływania pomiędzy nimi, a to jest domeną chiralnego rozpoznania. Najbardziej spektakularnym fenomenem jest fakt, że enancjomery chiralnych cząsteczek mogą wywoływać zupełnie inne reakcje w żywych organizmach. Dotyczy to np. wiązania małych chiralnych molekuł przez makrocząsteczki (białkowe receptory) w naturalnych szlakach komunikacyjnych (neurotransmitery, hormony), percepcji zmysłowej (odmienny zapach enancjomerów) czy działania syntetycznych leków (np. odkrycie mutagenicznego charakteru (S) enancjomeru talidomidu).<sup>19</sup> Co więcej, chiralne rozpoznanie ma także istotne znaczenie dla chemii analitycznej podczas oddziaływania analitu z fazą stacjonarną w trakcie rozdziału chromatograficznego, ekstrakcji do fazy stałej czy transportu przez membrany. Z powyższych powodów szczególnie ważne staje się zrozumienie podstawowych procesów chiralnego rozpoznania.

Pomimo tak dużego znaczenia omawianego zagadnienia, problem chiralnego rozpoznaniu przy użyciu syntetycznych receptorów, w porównaniu z rozpoznaniem molekularnym, jest stosunkowo mało poznany. Zaprojektowanie receptora efektywnie enancjoróżnicującego aniony wiąże się ze znajomością dotychczasowych doniesień literaturowych, przybliżonym wymodelowaniem kompleksów gość-receptor oraz intuicją badacza. Mimo obecnych w literaturze prac dotyczących syntezy i ewaluacji chiralnych receptorów, wciąż praktycznie niemożliwe wydaje się przewidzenie ich właściwości enancjoróżnicujących przed wykonaniem syntezy, a po jej wykonaniu - bez czasochłonnych i kosztownych badań. Wynika to z faktu, że nawet niewielkie zmiany w strukturze receptora mogą mieć niebagatelny wpływ na jego rolę w enancjoróżnicowaniu chiralnych molekuł, co utrudnia określenie ogólnych zasad projektowania selektywnych receptorów. W konsekwencji obserwuje się deficyt prac poświęconych podstawowym badaniom, określającym wpływ czynników strukturalnych na enancjoselektywność modelowych receptorów oraz trwałości tworzenia przez nich diastereomerycznych kompleksów.

Z uwagi na przedstawione wyżej powody, zdecydowałam się wykorzystać wnioski z badań moich Kolegów z Zespołu, dotyczących molekularnego rozpoznania i rozszerzyć tę wiedzę na badania chiralnego rozpoznania. Za podstawowe cele mojej pracy doktorskiej postanowiłam przyjąć:

1. zaprojektowanie szeregu chiralnych receptorów, różniących się złożonością i geometrią luki wiążącej;
2. opracowanie dogodnych i ogólnych metod syntetycznych, pozwalających na proste i efektywne otrzymanie chiralnych receptorów;

3. ewaluację uzyskanych ligandów pod kątem powinowactwa do anionów karboksylanowych oraz ich możliwości enancjoróżnicujących

Istotnym aspektem przedstawionej pracy doktorskiej jest zgłębienie wiedzy dotyczącej chiralnego rozpoznania, szczególnie anionów, poczynając od sprawdzenia czy do efektywnego enancjoróżnicowania konieczne jest otrzymanie skomplikowanych i wymagających syntetycznie struktur, przez ewaluację wpływu charakteru oraz rozmieszczenia donorów wiązań wodorowych w luce wiążącej, po analizie znaczenia rodzaju chiralnego fragmentu w ligandzie.

W związku z tym postanowiłam otrzymać szereg chiralnych receptorów, wykorzystując metodę przyłączenia chiralnego fragmentu do wyselekcjonowanych arbitralnie platform, odpowiedzialnych za wiązanie anionu, za pomocą bloków budulcowych zawierających donory wiązań wodorowych. Ponadto, jako elementy wnoszące chiralność, postanowiłam wykorzystać zabezpieczone pochodne glukozaminy oraz kwasu glukuronowego, które stanowią niezwykle atrakcyjne bloki budulcowe ze względu na ich łatwą dostępność, inherentną chiralność oraz szerokie możliwości modyfikacji.

Chcąc przybliżyć Czytelnikowi zagadnienia związane z chiralnym rozpoznaniem, w *Części Literaturowej* omówię znaczenie chiralnego rozpoznania, definicję oraz szereg czynników, które mają znaczący wpływ na ten typ selektywności. Następnie przedstawię znaczenie oddziaływań niekowalencyjnych, głównie wiązań wodorowych, które będzie bezpośrednim wprowadzeniem do przeglądu literaturowego neutralnych chiralnych receptorów.



## 2 CZĘŚĆ LITERATUROWA

### BLOKI BUDULCOWE DONORÓW WIĄZANIA WODOROWEGO JAKO ELEMENT ENANCJOSELEKTYWNYCH RECEPTORÓW ANIONÓW

#### 2.1 Wprowadzenie

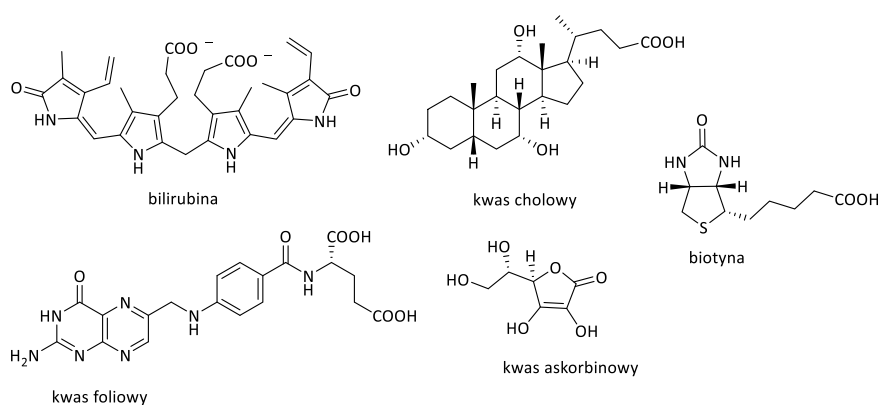
**Badania zjawiska chiralności odgrywają znaczącą rolę w zrozumieniu wielu procesów występujących w Naturze.** Chemiczna oraz biologiczna aktywność chiralnych substancji bardzo często zależy od ich stereochemii. Optycznie czynne izomery mogą różnić się smakiem czy zapachem, a receptory w naszych organizmach mogą wykazywać większe powinowactwo do jednego enancjomeru w porównaniu do drugiego, dając odmienne odpowiedzi dla nich obu. Życie na Ziemi opiera się na L-aminokwasach oraz D-cukrach, które tworzą bardziej złożone homochiralne struktury: białka, polisacharydy czy kwasy nukleinowe, natomiast biologiczne zjawiska komplementarności, takie jak oddziaływania enzym-substrat, lek-biocząsteczka, przeciwciało-antygen, podkreślają znaczenie enancjospecyficznych procesów w organizmach żywych. Potrzeba zrozumienia i naśladowania Natury jest siłą napędową rosnącego zainteresowania tym obszarem badań.

**Nowe, precyzyjnie zaplanowane chiralne receptory otwierają także szereg praktycznych możliwości.** Jednym z obszarów silnie eksplorowanych przez wiele grup badawczych jest asymetryczna synteza.<sup>20-22</sup> Pomimo wielu sukcesów w tej dziedzinie, praktyczne otrzymanie homochiralnych związków wciąż pozostaje wyzwaniem. Badania nad chiralnym rozpoznanem mogą umożliwić zaprojektowanie efektywnych katalizatorów dla **asymetrycznej katalizy** lub tworzyć chiralne fazy stacjonarne dla **rozdzielenia mieszanin racemicznych**. Ponadto, chiralne receptory mogą być wykorzystywane jako nośniki jonów **w procesach transportowych** lub mogą stanowić fragmenty membran **jako sensory na chiralne jony**.

Pierwsze prace traktujące o enancjoselektywnych receptorach na chiralne sole amoniowe pojawiły się zaledwie kilka lat po opublikowaniu w 1967 roku pionierskiej pracy omawiającej kompleksowanie kationów litowców przez etery koronowe.<sup>23</sup> **Rozwój badań dotyczących chemii koordynacyjnej anionów**, zapoczątkowany w 1968 roku publikacją dotyczącą enkapsulacji jonów halogenkowych przez makrobicykliczne sole amoniowe,<sup>24</sup> **przez długi czas pozostawał w cieniu intensywnych prac**



**badawczych nad kompleksowaniem jonów dodatnich**, zarówno kationów metali,<sup>25</sup> jak i chiralnych soli amoniowych.<sup>26-28</sup> Różnica w dynamice rozwoju wspomnianych gałęzi chemii supramolekularnej wynika z przeciwstawnych cech kationów i anionów. Przede wszystkim, aniony: (i) są na ogół większe niż ich izoelektronowe kationowe odpowiedniki; (ii) mają mniejszy stosunek ładunku do promienia jonowego; (iii) są silniej solwatowane; (iv) mogą występować tylko w wąskim zakresie pH; (v) występują w różnych kształtach, poczynając od sferycznych (np.  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ), przez liniowe ( $\text{CN}^-$ ,  $\text{N}_3^-$ ), trygonalne płaskie ( $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{NO}_3^-$ ), tetraedryczne ( $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ), oktaedryczne, aż po te o skomplikowanej strukturze, takie jak np. helisa DNA; (vi) są wysyczone koordynacyjnie; (vii) są wysoce polaryzowalne. Wymienione właściwości wymuszają na eksperymentatorze zaprojektowanie odpowiednio dużego receptora, o odpowiedniej geometrii, dostosowanej do docelowego anionu, który ponadto będzie efektywnie wiązał jon w pożądanym medium rozpuszczalnikowym. Aktualne doniesienia literaturowe wskazują na pewne zależności pomiędzy budową receptora a strukturą anionu, i tak np. halogenki charakteryzujące się sferyczną budową, będą skutecznie wiązane przez makrocycliczne receptory o odpowiednio dużej luce wiążącej,<sup>29</sup> a płaskie, trygonalne azotany, będą bardzo dobrze rozpoznawane przez receptory o symetrii  $\text{C}_3$ .<sup>30</sup>



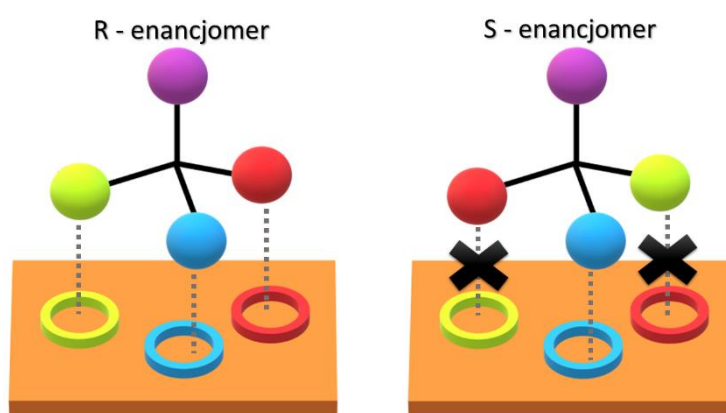
*Rysunek 2.1 Przykłady bioaktywnych związków posiadających grupę karboksylową*

Równie dużym wyzwaniem okazało się zaprojektowanie struktury gospodarza, który będzie selektywnie oddziaływał z jonem karboksylanowym. Karboksylany stanowią przykład anionów o pseudotrygonalnym kształcie, a ich ładunek ujemny jest zdelokalizowany na dwa atomy tlenu. **Ze względu na obecność grupy karboksylowej w wielu bioaktywnych związkach**, m.in. bilirubinie, kwasach żółciowych, kwasie foliowym (witamina B9), kwasie askorbinowym (witamina C), czy biotynie (witamina H) (Rysunek 2.1), a więc **w połączeniach o potencjalnym zastosowaniu w medycynie**, czy w tych **biorących aktywny udział w wielu procesach metabolicznych**, karboksylany **stanowią bardzo ważne obiekty w badaniach kompleksowania anionów**, chociażby ze względu na ich znaczenie terapeutyczne lub ze względu na to, że biorą aktywny udział w procesach

metabolicznych. Co więcej, znaczna część z nich to związki optycznie czynne, co stymuluje rozwój chiralnego wariantu ich rozpoznawania.

## 2.2 Chiralne rozpoznanie – mechanizm i czynniki wpływające na enancjoselektywność

Podstawą procesu chiralnego rozpoznania jest tworzenie się diastereoizomerycznych kompleksów w wyniku oddziaływania chiralnego receptora z chiralnym substratem. Jeśli występuje różnica w energii swobodnej Gibbsa ( $\Delta G$ ) pomiędzy utworzonymi diastereoizomerycznymi kompleksami, to możemy mówić o chiralnym rozpoznanu. Pierwszym, i jak dotąd bardzo często używanym modelem wyjaśniającym naturę tego zjawiska jest tzw. *reguła trzech punktów oddziaływania* („*three point attachment*”). Zakłada ona występowanie trzech zdefiniowanych punktów oddziaływań pomiędzy chiralnym receptorem a enancjomerem substratu, przy czym przynajmniej jedno z nich musi być stereochemicznie zależne (Rysunek 2.2). Warty podkreślenia jest także fakt, że nie wszystkie wspomniane oddziaływania muszą posiadać charakter wiążący. Ze stereochemicznego punktu widzenia, odpychanie dipoli zwróconych do siebie tymi samymi biegunami jednoimiennych ładunków czy steryczne oddziaływanie, może być tak samo efektywne jak przyciąganie. Możemy sobie wyobrazić sytuację, gdzie występuje chiralne rozpoznanie, przy czym dwa z trzech oddziaływań ma charakter odpychający a jedno wiążący lub inny przypadek, w którym wszystkie oddziaływania są przyciągające, lecz jeden z enancjomerów jest wiązany z większą stałą trwałości. W praktyce, chiralne rozpoznanie występuje, gdy zamiana jednego enancjomeru na drugi powoduje utratę lub zmianę przynajmniej jednego z oddziaływań.



Rysunek 2.2 Model wyjaśniający stereochemiczną zależność chiralnego rozpoznania

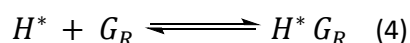
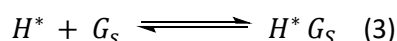
Należy zwrócić także uwagę, że przedstawiony powyżej model jest modelem geometrycznym, umożliwiającym uzasadnienie obserwowanej selektywności czy ułatwiającym zaprojektowanie receptora, niemniej jednak musi być stosowany z pewną dozą ostrożności. Efekt oddziaływania, który makroskopowo obserwujemy jest uśrednieniem wszystkich składowych występujących podczas kompleksowania, przy czym modelowe oddziaływanie nie musi być dominujące. Zgodnie z definicją, całkowita energia swobodna Gibbsa ( $\Delta G_{całk}$ ) jest równa zmianie entalpii oraz entropii zachodzącego procesu według wzoru (1):

$$\Delta G_{całk} = \Delta H - T\Delta S \quad (1)$$

Okazuje się, że czynnik entropowy może mieć niebagatelny wpływ na selektywność powstającego kompleksu,<sup>31</sup> przy czym entropia w porównaniu do entalpii procesu wiązania gościa, jest trudna do przewidzenia, szczególnie w przypadku porównania kompleksów będących w diastereoizomerycznej relacji.

W badaniach chiralnego rozpoznania wykorzystuje się najczęściej wyznacznik efektywności oddziaływania z anionem, czyli stałą trwałości powstającego kompleksu **K**, która jest związana z różnicą wolnej energii Gibbsa, logarytmiczną zależnością zgodnie z równaniem (2). Za miarę chiralnego rozpoznania określa się stosunek otrzymanych stałych trwałości  $\alpha$  lub różnicę energii swobodnej Gibbsa ( $\Delta\Delta G$ ) dla diastereoizomerycznych kompleksów (Równanie 6). Relację stałych powinowactwa powstających diastereoizomerów dla modelu wiązania gość : gospodarz równego 1 : 1, obrazują równania 3 - 5, gdzie  $H^*$  oznacza homochiralnego gospodarza, natomiast  $G_R$  i  $G_S$  oznaczają odpowiednie enancjomery gościa.

$$\Delta G = -RT\ln K \quad (2)$$



$$K_S = \frac{[H^* G_S]}{[H^*] \cdot [G_S]}; \quad K_R = \frac{[H^* G_R]}{[H^*] \cdot [G_R]} \quad (5)$$

$$\alpha = \frac{K_S}{K_R} \quad (6)$$

Wartość stałej trwałości kompleksu jest wypadkową wszystkich interakcji pomiędzy anionem a receptorem występujących **w danym środowisku**. Swobodna energia Gibbsa powstającego kompleksu ( $\Delta G_{całk}$ ) zawiera składowe pochodzące od: (a) energii oddziaływań międzycząsteczkowych

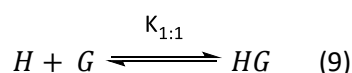
( $E_{inter}$ ) pomiędzy receptorem a gościem; (b) różnicy energii pochodzącej od zmian konformacyjnych gościa (jego preorganizacji) i gospodarza ( $\Delta E_{intra}$ ), podczas tworzenia się kompleksu (wymuszenie zmiany kątów torsyjnych, wypłaszczenie, rozciągnięcie wiązania, itd.); (c) energii swobodnej solwatacji ( $\Delta G_{solw}$ ), która z kolei jest różnicą energii swobodnej solwatacji kompleksu ( $\Delta G_{solw}^{HG}$ ) a energią solwatacji wolnego receptora ( $\Delta G_{solw}^H$ ) oraz wolnego gościa ( $\Delta G_{solw}^G$ ).<sup>32</sup>

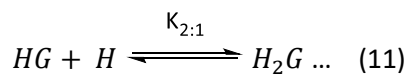
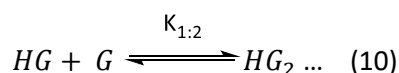
$$\Delta G_{całk} = E_{intra} + \Delta E_{inter} + \Delta G_{solw} \quad (7)$$

$$\Delta G_{solw} = \Delta G_{solw}^{HG} - \Delta G_{solw}^H - \Delta G_{solw}^G \quad (8)$$

Wszystkie trzy wkłady zależą zarówno od struktury gościa, jak i gospodarza. Niestety, o ile pierwsze dwa możemy przewidzieć, tak obecny stan wiedzy nie pozwala na oszacowanie wpływu struktury receptora na wartość energii swobodnej solwatacji podczas kompleksowania. Doniesienia literaturowe wskazują, że wraz ze wzrostem polarności rozpuszczalnika obserwujemy spadek siły wiązania gościa. Wynika to najprawdopodobniej z silniejszej solwatacji zarówno anionu, jak i miejsc wiążących receptora, co przekłada się na słabsze oddziaływanie gość – gospodarz. Zgodnie z szeregiem:  $CCl_4 > CH_2Cl_2 > CHCl_3 > CH_3CN > (CH_3)_2SO > CH_3OH > H_2O$ ,<sup>33</sup> po zmianie rozpuszczalnika np. z chloroformu na DMSO, może się okazać, że wartość stałej trwałości kompleksu  $K$  wynosząca dla  $CHCl_3$  kilka tysięcy dla DMSO spadnie prawie do zera. Prezentacja wyników w różnych rozpuszczalnikach przez różne grupy badawcze, utrudnia rzetelne porównanie uzyskanych danych do opisanych w literaturze receptorów. Podobnie sprawa przedstawia się w przypadku chiralnego rozpoznania. Składowa  $\Delta G_{solw}$ , zgodnie ze wzorem (8), jest zależna od zmiany solwatacji powstających diastereoizomerycznych kompleksów. Zmiana tej energii będzie inna, zarówno dla obu enancjomerów, jak i dla powstających par chiralny gospodarz – chiralny gość, w zależności do wybranego rozpuszczalnika, w którym przebiega kompleksowanie. Zatem, enancjoselektywność ( $\alpha$ ) danego receptora wobec wybranej pary enancjomerów będzie się zmieniać w zależności od użytego rozpuszczalnika.

Z najprostszą i, z interpretacyjnego punktu widzenia, najlepszą sytuacją mamy do czynienia, gdy powstający kompleks występuje wyłącznie w stechiometrii 1:1. Niestety, dość często zdarza się, że pomimo wysiłku włożonego w zaprojektowanie receptora w układzie powstają z jego udziałem także kompleksy o wyższej stechiometrii. Dzieje się tak, gdy cząsteczka gospodarza kompleksuje więcej niż jedną cząsteczkę gościa, lub odwrotnie, jedna molekula gościa wiąże się z kilkoma cząsteczkami gospodarza. Równania 9 - 11 opisują równowagi tego typu.





Porównywanie stałych trwałości dla takich złożonych układów jest problematyczne i obecnie nie ma w literaturze ustalonych standardów. Natomiast konfrontacji otrzymanych stałych powinowactwa do gościa możemy dokonać na dwa sposoby:

- można zestawić ze sobą stałe trwałości odpowiadające kolejnym stopniom kompleksowania tj.  $K_R^{1:1}$  z  $K_S^{1:1}$ ;  $K_R^{1:2}$  z  $K_S^{1:2}$  itd., przy czym w takiej sytuacji gdy powstają wyłącznie kompleksy  $HG$  oraz  $HG_2$ , przy niedomiarze gościa, efektywność rozpoznania będzie dobrze opisana przez stosunek  $K_R^{1:1} / K_S^{1:1}$ ; natomiast przy jego nadmiarze poprzez  $K_R^{1:2} / K_S^{1:2}$ ;
- można zestawić ze sobą sumaryczne stałe trwałości kompleksów  $\beta_i$  (zdefiniowane za pomocą równań 12 - 13) tj.  $\beta_{i,R} / \beta_{i,S}$ .

$$\beta_{1:2} = K^{1:1} \cdot K^{1:2} \quad (12)$$

$$\beta_{xm} = \frac{[H_x G_m]}{[H]^x [G]^m} \quad (13)$$

Rozważając czynniki wpływające na chiralne rozpoznanie, nie można zapominać o wkładzie efektów wynikających z samej budowy gościa. Homochiralny receptor będzie wykazywał różne enancjoselektywności w zależności od struktury gościa, a mianowicie: (i) od rodzaju i liczby posiadanych przez niego grup funkcyjnych, które mogą dodatkowo oddziaływać z receptorem lub (ii) od odległości centrum stereogenicznego od fragmentu, który w założeniu ma odpowiadać za chiralne rozpoznanie. Okazuje się, że receptor, który wykazuje wysokie chiralne rozpoznanie np. dla pary enancjomerów kwasu migdałowego, nie jest równie efektywny dla enancjomerów jego metylowej pochodnej.<sup>34</sup>

Pomimo wielu doniesień literaturowych dotyczących chiralnego rozpoznania, mnogość czynników wpływających na chiralne rozpoznanie, a także trudność przewidzenia ich wkładu w kompleksowanie powoduje, że precyzyjne zaprojektowanie efektywnego receptora jest zadaniem niezwykle trudnym. Nawet niewielkie zmiany któregoś z czynników, mogą mieć nieprzewidywany i silny wpływ na selektywność i moc wiązania. Nadal praktycznie niemożliwe jest przewidzenie właściwości enancjoróżnicujących receptora przed wykonaniem syntezy i przeprowadzeniem czasochłonnych i kosztownych badań. W efekcie istnieje niewiele prac o fundamentalnym podejściu do chiralnego rozpoznania,<sup>35</sup> co więcej, brak ogólnych zasad doboru, zarówno rozpuszczalnika, jak i struktury badanych anionów, utrudnia rzetelne porównanie ze sobą znanych z literatury ligandów.

## 2.3 Wiązanie wodorowe

### 2.3.1 Wstęp – oddziaływania międzycząsteczkowe

Podstawą chemii supramolekularnej są oddziaływania niekowalencyjne występujące pomiędzy molekułami. Termin „niekowalencyjne” obejmuje szeroki zakres interakcji zarówno przyciągających jak i odpychających.<sup>36,37</sup> Przede wszystkim są to: oddziaływania elektrostatyczne, wiązania wodorowe, oddziaływanie  $\pi$ - $\pi$ , oddziaływania typu jon-dipol, dipol-dipol (w tym dipol indukowany), siły van der Waalsa lub dyspersyjne Londona, oddziaływania kation – układ elektronów  $\pi$ , oddziaływania anion – układ elektronów  $\pi$  (Tabela 2.1). Aby zachodziło kompleksowanie, nie jest konieczne występowanie wszystkich wymienionych interakcji pomiędzy gościem i gospodarzem, a ich obecność jest głównie podyktowana strukturą obu indywiduów. Co więcej, podczas rozważania tego typu układów supramolekularnych, należy także wziąć pod uwagę możliwość występowania wymienionych oddziaływań zarówno pomiędzy gościem a gospodarzem, jak i otoczeniem (solwatacja, tworzenie par jonowych, itd.).

Tabela 2.1 Charakterystyka oddziaływań międzycząsteczkowych

Rodzaj oddziaływania	Energia [kJ·mol <sup>-1</sup> ]	Zasięg	Ukierunkowanie	Występowanie
elektrostatyczne	bardzo silne [100 - 350]	daleki (1/d <sup>2</sup> )	przyciągające lub odpychające	pomiędzy naładowanymi indywiduami np. w NaCl
wodorowe	stosunkowo silne [4 - 120]	średni	przyciągające	pomiędzy dodatnio spolaryzowanym atomem wodoru a ujemnie spolaryzowanym atomem np. oddziaływania w cząsteczce H <sub>2</sub> O
$\pi$ - $\pi$	silne	średni	przyciągające lub odpychające	pomiędzy pierścieniami aromatycznymi np. pierścienie aromatycznych zasad azotowych w DNA
jon-dipol	silne [50 - 200]	krótki	przyciągające	pomiędzy naładowanym indywiduum a dipolem np. kation sodu Na <sup>+</sup> a cząsteczki wody
dipol-dipol	średnie [5 - 50]	krótki (1/d <sup>3</sup> )	przyciągające	pomiędzy molekułami posiadającymi moment dipolowy np. H <sub>2</sub> O
dipol – indukowany dipol	słabe	bardzo krótki (1/d <sup>6</sup> )	przyciągające	pomiędzy molekułami posiadającymi permanentny moment dipolowy a cząsteczką o wyindukowanym momencie dipolowym przez pole elektryczne
dyspersyjne siły Londona lub van der Waalsa	bardzo słabe < 5	bardzo krótki (1/d <sup>6</sup> )	przyciągające	pomiędzy niepolarnymi molekułami (węglowodory), gazami szlachetnymi

Tabela 2.1 przedstawia charakterystykę występowania każdego z wyżej wymienionych oddziaływań, zilustrowanych przykładami. Do najsilniejszych, energetycznie porównywalnych z wiązaniami kowalencyjnymi, należą oddziaływania elektrostatyczne (jonowe), które występują pomiędzy dwoma naładowanymi indywiduami. Oddziaływanie  $\pi$ - $\pi$ , zwane także  $\pi$ -stackingiem, możemy zaobserwować pomiędzy dwoma pierścieniami aromatycznymi, przy czym najsilniej oddziałują ze sobą pierścienie aromatyczne bogate w elektrony (posiadające np. elektrodonujące grupy) z pierścieniami aromatycznymi w nie ubogimi. Oddziaływanie jon-dipol, dipol-dipol oraz dipol-indukowany dipol charakteryzują molekuły posiadające moment dipolowy. Solwatacja kationu sodu przez cząsteczki polarnego rozpuszczalnika, np. wody, jest świetnym przykładem oddziaływania typu jon-dipol, natomiast oddziaływania pomiędzy samymi cząsteczkami wody reprezentuje występowanie dipol-dipol. Co ważne, ze względu na obecność w spolaryzowanej cząsteczce jednocześnie cząstkowego ładunku dodatniego oraz ujemnego, charakter tych oddziaływań zawsze będzie przyciągający. Do najsłabszych interakcji należą siły van der Waalsa oraz dyspersyjne siły Londona. Pomimo położenia na samym końcu zestawienia, oddziaływania te potrafią mieć kluczowy wpływ na siłę tworzącego się kompleksu. Oczywiście lista występujących oddziaływań niekowalencyjnych nie kończy się na uprzednio wymienionych. Inne, mniej popularne, aczkolwiek występujące w układach supramolekularnych oddziaływania to np. wiązanie halogenowe<sup>38,39</sup> czy chalkogenkowe.<sup>40</sup>

Aby zrozumieć mechanizm powstawania kompleksu, powinno się rozważyć występowanie wszystkich prawdopodobnych oddziaływań. Podobnie w przypadku planowania receptora, biorąc pod uwagę możliwości jakie niosą ze sobą poszczególne typy oddziaływań, możemy tak zaprojektować receptor, aby posiadał on pożądaną funkcję.<sup>41</sup>

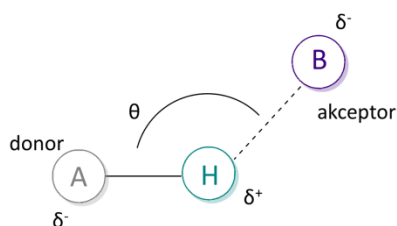
Pierwsze generacje receptorów anionów wykorzystywały głównie oddziaływania elektrostatyczne.<sup>42</sup> Niestety, niedogodności związane z niską selektywnością, działaniem w wąskim zakresie pH, obecnością konkurującego przeciwjonu z docelowym anionem, oraz brakiem kierunkowości, skierowały zainteresowanie badaczy w stronę elektrycznie obojętnych ligandów. Ze względu na szereg zalet oraz szerokie spektrum motywów posiadających donory wiązania wodorowego, to ten właśnie rodzaj oddziaływań zagościł na stałe w paletce rozwiązań projektujących selektywne receptory na aniony. Mając na uwadze znaczenie oraz obecną wysoką popularność wykorzystania wiązania wodorowego przy konstrukcji receptorów na aniony, ten rodzaj interakcji postanowiłam omówić szerzej w kolejnym rozdziale.



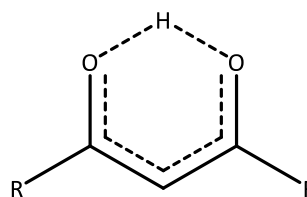
### 2.3.2 Charakterystyka wiązania wodorowego<sup>43,44</sup>

Definicja wiązania wodorowego według dyrektywy Międzynarodowej Unii Chemii Czystej i Stosowanej (IUPAC) z 2011 roku brzmi: *Wiązanie wodorowe jest efektywnym wzajemnym oddziaływaniem (interakcją) pomiędzy atomem wodoru pochodzącym z molekuly lub fragmentu X-H molekuly (gdzie X jest bardziej elektroujemny niż H) i atomem Y lub grupą atomów w tej samej lub innej molekule.*<sup>45</sup> Innymi słowy, **wiązanie wodorowe występuje pomiędzy dodatnio spolaryzowanym atomem wodoru a wolną parą elektronową atomu o ujemnym cząstkowym ładunku (Rysunek 2.3a)**, przy czym oddziaływanie to może posiadać charakter zarówno wewnątrzcząsteczkowy (Rysunek 2.3b) jak i międzycząsteczkowy (Rysunek 2.3c). W literaturze wiązanie wodorowe zapisuje się zazwyczaj jako D-H...A, gdzie D oznacza donor wiązania wodorowego, natomiast A jego akceptor. Mając na uwadze szereg elektroujemności O – 3,44; N – 3,04; S – 2,58; C – 2,55; H – 2,20; P – 2,1, im większa jest różnica tych wartości pomiędzy atomem wodoru a atomem pierwiastka do niego przyłączonego, tym silniejsze wiązanie wodorowe może zostać wytworzone.

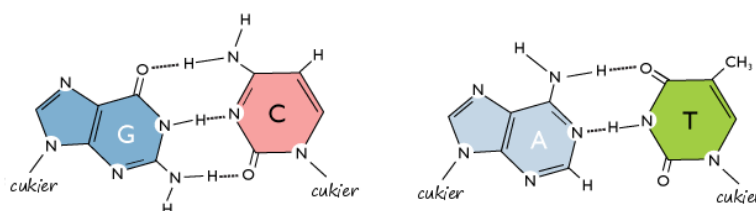
a)



b)



c)



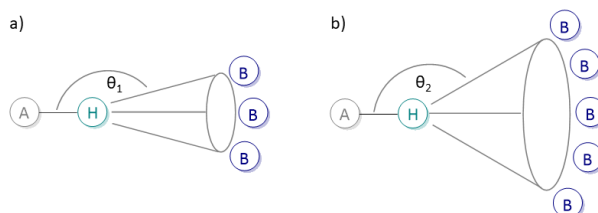
Rysunek 2.3. a) wiązanie wodorowe; b) wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe; c) międzycząsteczkowe wiązania wodorowe na przykładzie komplementarności zasad azotowych

Wiązanie wodorowe można skategoryzować na kilka sposobów. Ze względu na siłę powstającego oddziaływania, przyjęto ogólny podział na: silne, umiarkowane oraz słabe. Tabela 2.2 przedstawia krótką charakterystykę każdego z nich. Należy zaznaczyć, że ze względu na arbitralność wprowadzonego podziału, dotyczy on układów najbardziej typowych oraz ma znaczenie poglądowe.

Tabela 2.2. Właściwości oddziaływań wodorowych (D - H = donor wiązania wodorowego; A = akceptor wiązania wodorowego)

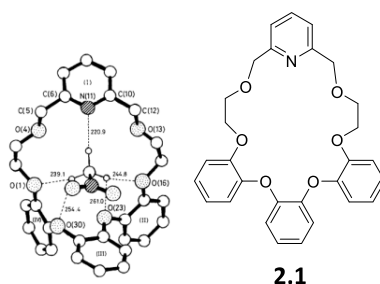
	Silne	Umiarkowane	Słabe
Energia wiązania [kJ·mol <sup>-1</sup> ]	60 - 120	16 - 60	< 15
Długość wiązania [Å]	D---H = H---A	D---H < H---A	D---H << H---A
H---A	1,2 - 1,5	1,5 - 2,2	2,2 - 3,2
D---A	2,2 - 2,5	2,5 - 3,2	3,2 - 4,0
Kąt wiązania [°]	175 - 180	130 - 180	90 - 150
Przykłady	gąbki protonowe; kompleksy HF; dimery mocnych kwasów i zasad w fazie gazowej	kwasy organiczne i nieorganiczne; alkohole; biocząsteczki	C-H wiązanie wodorowe; O/N-H...π wiązanie wodorowe

Silne wiązania wodorowe mają charakter podobny do wiązań kowalencyjnych. Atom wodoru znajduje się najbliżej środka ciężkości pomiędzy donorem a akceptorem, a kąt pomiędzy nimi jest bliski 180°. Takim rodzajem oddziaływania charakteryzują się mocne kwasy i dobre akceptory wiązania wodorowego, np. H<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> lub tzw. gąbki protonowe.<sup>46</sup> Oddziaływania o umiarkowanej sile występują pomiędzy neutralnym donorem a neutralnym akceptorem. Wraz z malejącą energią wiązania rośnie odległość pomiędzy atomami, natomiast kąt zawiera się pomiędzy 130 a 180°, powodując nieznaczne zgięcie wiązania, co się wiąże z pewnymi konsekwencjami. Podczas gdy liniowe wiązanie wymaga stałej pozycji atomu wodoru wobec akceptora, dla nieliniowego istnieje wiele możliwych lokacji, które tworzą stożkowy kształt wokół pozycji liniowej (Rysunek 2.4a). Im mniejszy kąt (a dokładniej jego sinus), tym większy stożek, zatem statystycznie więcej prawdopodobnych ułożeń donora i akceptora wobec siebie (Rysunek 2.4b). Przedstawiony model efektu statystycznego nosi nazwę poprawki stożkowej i wykorzystywany jest m.in. w analizie dystrybucji kąta wiązania wodorowego w układach supramolekularnych.<sup>47</sup>



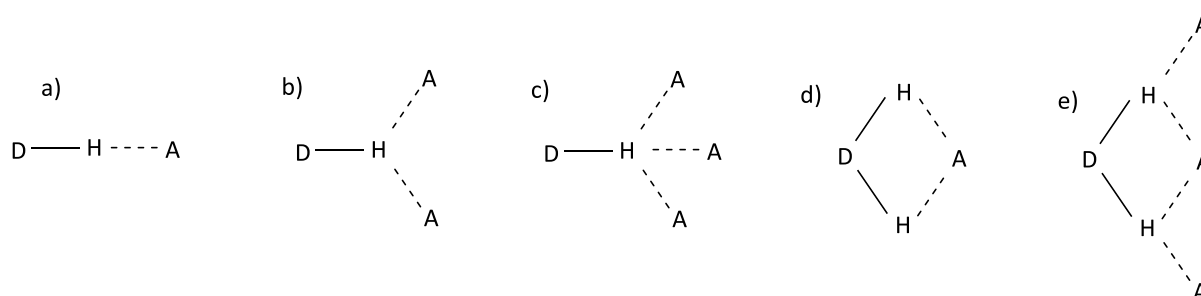
Rysunek 2.4. Model korekcji stożkowej wiązania wodorowego. a) kąt  $\vartheta_1$  jest duży i zbliżony do 180° – niewiele możliwych ułożeń geometrycznych donora i akceptora wobec siebie; b) kąt  $\vartheta_1 > \vartheta_2$  – wiele możliwości położenia donora wobec akceptora

Energia poniżej  $15 \text{ kJmol}^{-1}$  charakteryzują się słabe wiązania wodorowe. Pomimo relatywnie niskiej energii, przy odpowiedniej aranżacji i zwielokrotnieniu mogą one odgrywać znaczącą rolę w stabilizacji struktur cząsteczek. Wykazują się znacznym odchyleniem do nieliniowości oraz niekonwencjonalnymi typami donorów i akceptorów wiązania wodorowego tj.  $\text{C-H}\cdots\text{O}$ ,  $\text{C-H}\cdots\pi$ , układ pierścieni aromatycznych lub alkinów, a nawet metali przejściowych. Dodatkowe wzmocnienie wiązania  $\text{C-H}\cdots\text{B}$ , można uzyskać poprzez zwiększenie kwasowości atomu wodoru, przyłączając do atomu węgla grupę funkcyjną wyciągającą elektrony np.  $\text{NO}_2$ . Eleganckim przykładem takiego zabiegu jest kompleks eteru koronowego **2.1** z cząsteczką nitrometanu (Rysunek 2.5).<sup>48</sup>



Rysunek 2.5. Struktura krystalograficzna kompleksu eteru koronowego **2.1** z cząsteczką nitrometanu przedstawiająca wiązanie wodorowe  $\text{C-H}\cdots\text{N}$  ( $2.21 \text{ \AA}$ ) oraz  $\text{C-H}\cdots\text{O}$  ( $2.41 \text{ \AA}$ ).

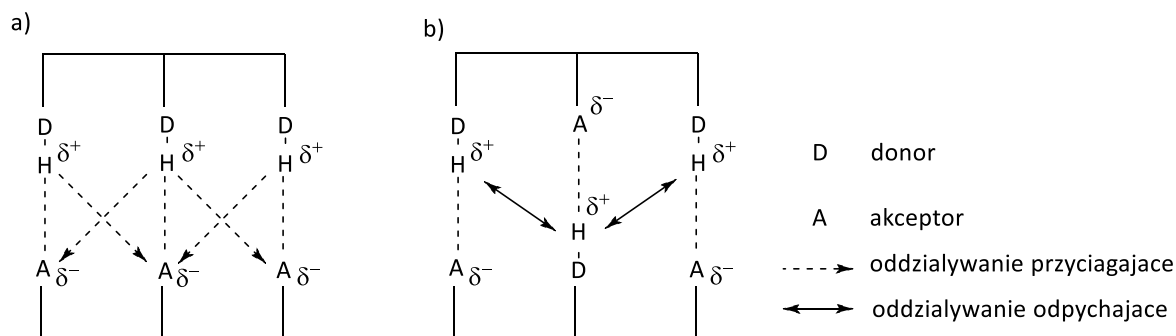
Gdy atom wodoru znajduje się pomiędzy dwoma silnie elektroujemnymi pierwiastkami, tworzy się liniowe wiązanie dwucentrowe (Rysunek 2.6a). Istnieje również możliwość tworzenia się wiązania wodorowego pomiędzy więcej niż dwoma centrami o zmultiplikowanym charakterze, zarówno donorowym jak i akceptorowym. Poglądowe, schematyczne przykłady różnych rodzajów bezpośredniego wiązania wodorowego przedstawione na Rysunku 2.6, są określane mianem *pierwszorzędowych oddziaływań wiązania wodorowego*.



Rysunek 2.6. Różne typy geometrii wiązania wodorowego a) liniowe dwucentrowe; b) donujące dwurozwidłone; c) donujące trójrozwidłone; d) akceptorowe dwurozwidłone; e) trzycentrowe dwurozwidłone

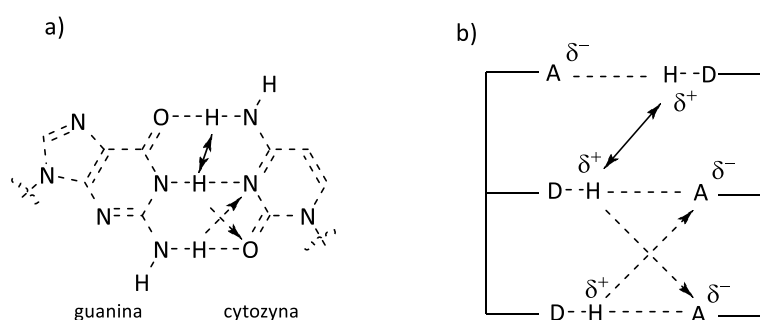
Rozpatrując sytuację, gdy wiązania wodorowe występują blisko siebie, jak w przypadku oddziaływań zasad azotowych w łańcuchu DNA, zauważymy, że siła wiązania wodorowego będzie zależała od sposobu ułożenia kolejnych akceptorów i donorów. Dzięki przyciąganiu pomiędzy cząstkowymi

ładunkami atomów siła wiązania wzrasta, natomiast jeżeli możliwe jest odpychanie się ładunków, energia wiązania wodorowego będzie mała. Taki typ oddziaływań nazywany jest *drugorzędnymi oddziaływaniami wiązań wodorowych*. Schematyczny rysunek opisanego tu zjawiska przedstawia Rysunek 2.7. Szereg trzech akceptorów AAA został zestawiony z szeregiem trzech donorów DDD. Co istotne, może między nimi występować jedynie oddziaływanie przyciągające. Natomiast, gdy rozważymy przykład mieszanego szeregu ADA z DAD, oprócz pierwszorzędowych wiązań wodorowych pojawią się także oddziaływanie odpychające.



Rysunek 2.7 a) przyciągające oddziaływania drugiego rzędu pomiędzy szeregiem AAA z DDD; b) odpychające oddziaływania drugiego rzędu w mieszanym szeregu

Na Rysunku 2.8 został przedstawiony wspomniany wcześniej przykład oddziaływania ze sobą zasad azotowych oraz schemat występujących między nimi wiązań wodorowych. Tworzące komplementarną parę cytozyna (C) - guanidyna (G) oddziałują ze sobą za pomocą trzech pierwszorzędowych oddziaływań (tradycyjnych wiązań wodorowych) oraz drugorzędowych, zarówno przyciągających jak i odpychających.



Rysunek 2.8. a) pierwszorzędowe i drugorzędowe oddziaływanie wiązań wodorowych na przykładzie pary zasad w DNA guaniny i cytozyny; b) schematyczna reprezentacja tej pary.

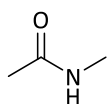
Oddziaływania wodorowe bez wątpienia odgrywają kluczową rolę w chemii supramolekularnej. Zarówno w układach biologicznych jak i w chemicznych badaniach rozpoznania molekularnego.

Donory wiązania wodorowego są elementami wielu bloków budulcowych różniących się od siebie geometrią, kwasowością lub możliwością ich ukierunkowania. W następnym rozdziale chciałabym przybliżyć Czytelnikowi najbardziej popularne bloki budulcowe, wykorzystywane przy projektowaniu „szytych na miarę” receptorów rozpoznania molekularnego anionów.

### 2.3.3 Charakterystyczne bloki budulcowe zawierające donory wiązania wodorowego

Zaprojektowanie luki wiążącej receptora, zdolnej do silnego i selektywnego wiązania anionu, wymaga uwzględnienia dwóch kluczowych czynników: liczby i rodzaju donorów wiązania wodorowego oraz ich aranżacji w przestrzeni. W zróżnicowanym arsenale motywów zawierających donory wiązania wodorowego można znaleźć takie bloki budulcowe jak: (tio/sulfo)amidy,<sup>49-51</sup> (tio)moczniki,<sup>52-54</sup> heterocykliczne NH donory (pirole,<sup>17,55</sup> karbazole,<sup>56,57</sup> indole<sup>58-60</sup> oraz triazole.<sup>61</sup> **Pośród najczęściej wybieranych**, posiadających wiele zalet, np. możliwość wydajnego i szybkiego ich otrzymania, swobody ich łączenia w bardziej złożone struktury, łatwego zwiększania kwasowości protonu oraz rozpowszechnienie w związkach naturalnych, **są amidy i moczniki**. Niezwykle istotne z punktu widzenia chiralnego rozpoznania anionów, odpowiednio zaaranżowane w przestrzeni mogą one stanowić platformy doskonale dopasowane do anionów karboksylanowych.

Grupa amidowa jest szeroko rozpowszechniona w strukturach białek. Wiązania wodorowe pomiędzy grupą NH a karbonylowym atomem tlenu tworzą ich drugorzędową strukturę. **Dzięki elektrowyciągającemu charakterowi grupy karbonylowej, amidy są silnymi, ukierunkowanymi donorami wiązania wodorowego**. Najprostszym przedstawicielem z tej grupy jest N-metyloacetamid **2.2** (Rysunek 2.9).<sup>62</sup> Stałe trwałości kompleksów otrzymane w mało konkurującym rozpuszczalniku jakim jest chloroform, pokazują wyższe powinowactwo tego receptora do oksoanionów. Uzyskane wyniki przedstawione są w Tabeli 2.3, których wartości autorzy tłumaczą czynnikami entropowymi oraz zwiększonym ujemnym ładunkiem na atomie tlenu anionów.



**2.2**

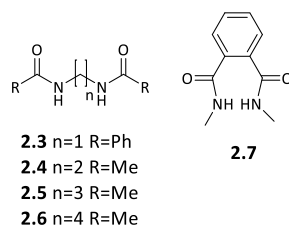
Rysunek 2.9 N-metyloacetamid **2.2**

Tabela 2.3. Stałe trwałości kompleksowania anionów przez **2.2** w  $CDCl_3$

Anion	$K_a [M^{-1}]$
$H_2PO_4^-$	26
$PhCOO^-$	14
$Cl^-$	10
$Br^-$	8
$I^-$	5

Analogiczną selektywność zaobserwowano dla receptorów posiadających dwie grupy amidowe.<sup>62</sup> Ta sama grupa badawcza przeprowadziła badania dla diamidowych receptorów alifatycznych oraz

aromatycznych **2.3 - 2.7** (Rysunek 2.10). Otrzymane wyniki zostały przedstawione w Tabeli 2.4. Receptory **2.3 - 2.7** wiązały wszystkie aniony z wyższymi stałymi w porównaniu do monoamidu **2.2**, przy czym, wraz z wydłużaniem mostka alifatycznego pomiędzy grupami amidowymi, wartości stałych tworzenia kompleksów zmniejszały się, najprawdopodobniej ze względu na konieczność przyjęcia niekorzystnej konformacji. Z kolei, wysokie powinowactwo w przypadku receptora **2.4**, zawierającego dwuwęglowy mostek, w porównaniu z pozostałymi receptorami świadczy o występowaniu efektu chelatowego.

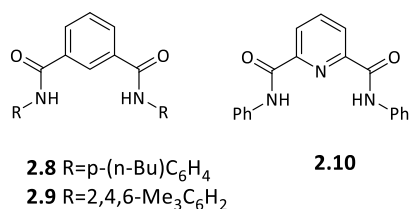


Rysunek 2.10. Diamidowe receptory **2.3-2.7**

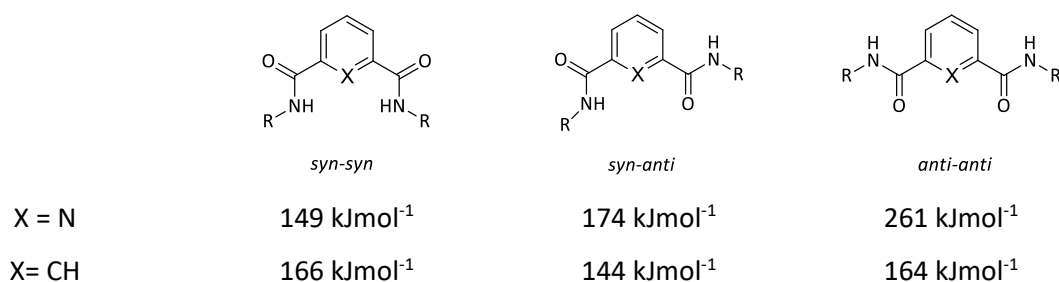
Tabela 2.4. Stałe trwałości kompleksowania anionów przez receptory **2.3-2.7** w  $CDCl_3$

	<b>2.3</b>	<b>2.4</b>	<b>2.5</b>	<b>2.6</b>	<b>2.7</b>
<b>PhCOO<sup>-</sup></b>	53	338	78	48	54
<b>Cl<sup>-</sup></b>	<10	108	37	29	21
<b>Br<sup>-</sup></b>	<5	18	21	28	16
<b>I<sup>-</sup></b>	<5	39	27	26	9

Crabtree<sup>63</sup> jako pierwszy zaprezentował wykorzystanie szeregu 1,3-dipodstawionych izoftalamidów (**2.8** i **2.9**) oraz 2,6-dipodstawionej pirydyny **2.10**, w kompleksowaniu anionów (Rysunek 2.11). Autorzy wykazali za pomocą Rentgenowskiej Analizy Strukturalnej (RAS), wspomaganą badaniem w podczerwieni, wiązanie anionu bromkowego za pomocą atomów wodoru ugrupowania amidowego. Stwierdzono także dużo wyższe powinowactwo pochodnych kwasu izoftalowego **2.8** i **2.9** do anionów karboksylanowych w porównaniu do pochodnej pirydynowej ( $K_a = 19\ 800$ ,  $2800$  i  $525$ , odpowiednio dla receptorów **2.8**, **2.9** oraz **2.10**). Tak duży spadek w stałej tworzenia wiązania octanu tłumaczy się niekorzystnym oddziaływaniem wolnej pary elektronowej, zlokalizowanej na atomie azotu pierścienia pirydynowego.

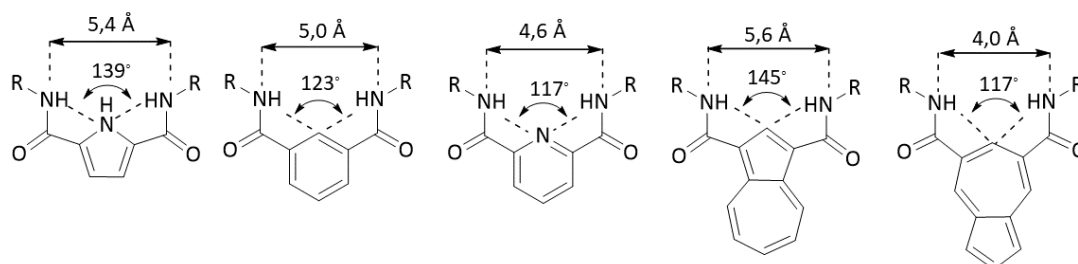


Rysunek 2.11 Receptory **2.8 - 2.10**



Rysunek 2.12 Wartości energii poszczególnych konformerów diamidowych pochodnych kwasu izoftalowego i dipikolinowego

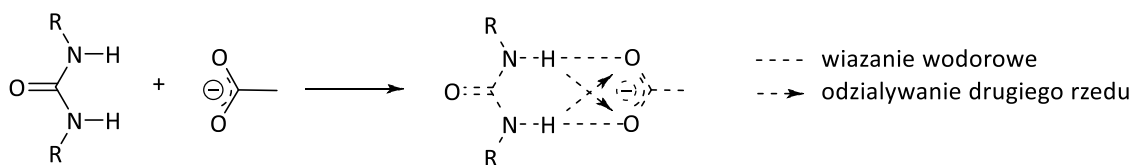
Przedstawione na Rysunku 2.12 1,3-dipodstawione sztywne platformy aromatyczne mogą występować w trzech konformacjach. Obliczenia energii dla poszczególnych konformerów odpowiednich platform wykonała w 1992 roku grupa Huntera.<sup>64</sup> Otrzymane wyniki pokazały, że w przypadku 2,6-dipodstawionej pirydyny najniższą energią charakteryzuje się konformację *syn-syn*, wynikająca z oddziaływania pary elektronowej zlokalizowanej na atomie azotu z atomami wodoru grupy amidowej. Stabilizacja przy udziale jednego wiązania wodorowego charakteryzuje konformację *syn-anti*, która, będzie posiadała wyższą energię. Najbardziej niekorzystne oddziaływania pomiędzy karbonyłowymi atomami tlenu grupy amidowej a pirydynowym atomem azotu występuje w konformacji *anti-anti*, jej energia wynosi aż 261 kJmol<sup>-1</sup>. Inaczej sytuacja wygląda w przypadku 1,3-dipodstawionych izoftalanów, gdzie konformacja *syn-syn* charakteryzuje się najwyższą energią. Badania wykonane za pomocą techniki NOESY (ang. *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*) potwierdziły dane otrzymane z obliczeń. Przedstawione dipodstawione platformy są dziś jednymi z najczęściej wykorzystywanych bloków budulcowych w projektowaniu selektywnych receptorów na aniony.<sup>65</sup> Oprócz nich, wykorzystuje się także 2,5-dipodstawione pirole<sup>55,66-68</sup> oraz 1,3- lub 5,7- dipodstawione azuleny.<sup>69-71</sup> Rysunek 2.13 przedstawia porównanie geometrycznych parametrów wymienionych bloków budulcowych.



Rysunek 2.13. Bloki budulcowe wykorzystywane do konstrukcji receptorów na aniony oraz ich parametry geometryczne dla konformacji *syn-syn* wyznaczone za pomocą RAS; pomiar w 100K (R=n-Bu)<sup>6</sup>



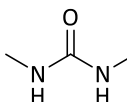
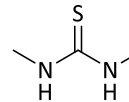
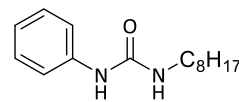
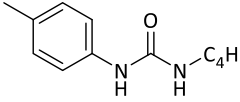
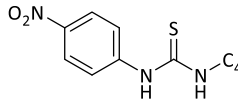
Drugim, należącym do zestawu najczęściej występujących donorów wiązania wodorowego w receptorach anionów są moczniki i tiomoczniki. Ze względu na ich doskonałe dopasowanie do tego typu anionu są one najczęściej badane i wykorzystywane przy projektowaniu selektywnych receptorów jonów karboksylanowych (Schemat 2.1).<sup>72</sup>



Schemat 2.1. Oddziaływanie grupy mocznikowej z anionem karboksylanowym za pomocą wiązań wodorowych pierwszego i drugiego rzędu

Proste N,N-dialkilmoczniki i tiomoczniki zbadano pod kątem powinowactwa do anionów karboksylanowych. W DMSO, który należy do grona polarnych i wymagających rozpuszczalników, stała trwałości kompleksu receptora **2.11** z anionem octanowym wynosiła  $45 \text{ M}^{-1}$ , natomiast dla analogicznego tiomocznikowego odpowiednika **2.12** powinowactwo do tego samego anionu było blisko ośmiokrotnie wyższe, tłumaczone jest to wyższą kwasowością tego receptora ( $\text{pK}_a = 21$ ,  $\text{pK}_a = 26.9$ , odpowiednio dla **2.11** i **2.12**). Podobny efekt zwiększenia kwasowości mocznikowych protonów, z czym wiąże się zwiększenie stałej trwałości powstających kompleksów, można uzyskać poprzez przyłączenie grup elektronowyciągających (Tabela 2.5).

Tabela 2.5. Stałe trwałości kompleksów  $K_a$  [ $\text{M}^{-1}$ ] dla receptorów **2.11**,<sup>52</sup> **2.12**,<sup>52</sup> **2.13**,<sup>52</sup> **2.14**<sup>52</sup> oraz **2.15**<sup>73</sup> z anionami karboksylanowymi

					
<b>AcO<sup>-</sup></b>	45 <sup>a</sup> , 1300 <sup>b</sup>	340 <sup>a</sup>	<sub>-d</sub>	<sub>-d</sub>	501 000 <sup>c</sup>
<b>PhCOO<sup>-</sup></b>	<sub>-d</sub>	<sub>-d</sub>	150 <sup>a</sup>	370 <sup>a</sup>	<sub>-d</sub>

jako rozpuszczalnik użyto: <sup>a</sup>DMSO-d<sub>6</sub>; <sup>b</sup>CDCl<sub>3</sub>; <sup>c</sup>ACN-d<sub>3</sub>;

<sup>d</sup>nie wyznaczono

Przedstawione funkcje będące donorami wiązania wodorowego mogą występować jednocześnie w różnych kombinacjach tworząc lukę wiążącą receptora, natomiast sposób ich ułożenia (aranżacji) w przestrzeni luki wiążącej receptora zależy od kształtu anionu, dla którego chcemy uzyskać selektywność. Ze względu na ich duże znaczenie w rozpoznaniu molekularnym anionów,

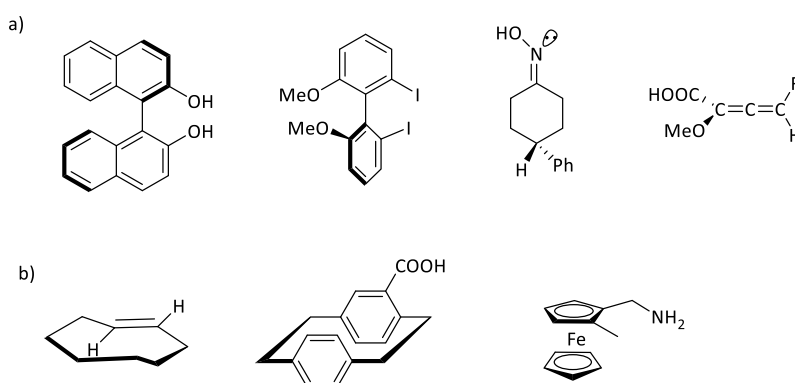
postanowiłam rozpatrzeć rolę jaką mogą pełnić w układach mających wykazywać chiralne rozpoznanie i przedstawić przegląd literaturowy neutralnych receptorów z podziałem według wbudowanych donorów wiązania wodorowego.

## 2.4 Przegląd chiralnych receptorów oddziałujących za pomocą wiązań wodorowych

### 2.4.1 Wstęp

Podczas wnikliwej analizy doniesień literaturowych wyłaniają się **dwie główne strategie** dotyczące konstrukcji chiralnych receptorów anionów. **Pierwsza koncepcja zakłada symetryczne przyłączenie funkcji wiążącej anion do sztywnej platformy**, dopasowanej do anionów karboksylowych a następnie przyłączenie chiralnego elementu. Druga zaś, wykorzystuje inherentność chiralnych właściwości cząsteczki i po przyłączeniu w odpowiedni sposób donorów wiązania wodorowego pozwala na uzyskanie chiralnej luki wiążącej.

Pośród najczęściej wybieranych chiralnych bloków budulcowych wyróżniają się łatwo dostępne i tanie naturalne źródła chiralności, takie jak aminokwasy,<sup>74-76</sup> cukry,<sup>77</sup> cyklodekstryny,<sup>78,79</sup> steroidy,<sup>80</sup> oraz syntetyczne – makrocykle czy kaliksareny,<sup>81</sup> które mogą być dodatkowo modyfikowane w celu osiągnięcia pożądanych stereochemicznych właściwości. Gdy mówimy o chiralności, musimy pamiętać, że oprócz najbardziej znanej i najczęściej przedstawianej chiralności punktowej, cząsteczki mogą charakteryzować się także chiralnością osiową np. atropoizomeryczne *orto*-podstawione bifenyle (np. BINOL), alleny (Rysunek 2.14a), czy chiralnością płaszczyznową np. atropoizomeria (*E*)-cyklooktenu, pochodne ferrocenu (Rysunek 2.14b).



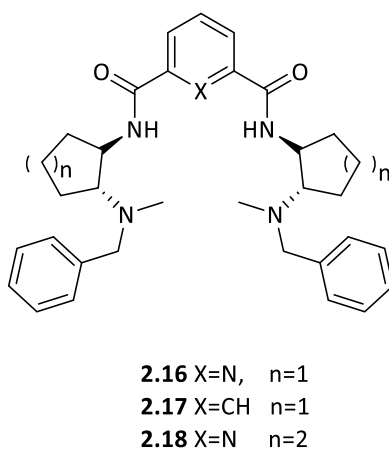
Rysunek 2.14 Przykłady chiralności a) osiowej; b) płaszczyznowej

Jak wspomniałam wcześniej zaprojektowanie luki wiążącej zdolnej do silnego i selektywnego wiązania wybranego anionu wymaga uwzględnienia dwóch kluczowych czynników: liczby i rodzaju donorów wiązania wodorowego oraz ich aranżacji w przestrzeni. Dlatego w dalszej części tego

rozdziału przedstawię przegląd literaturowy z podziałem na najczęściej wykorzystywane donory wiązania wodorowego.

## 2.4.2 Receptory amidowe i tioamidowe

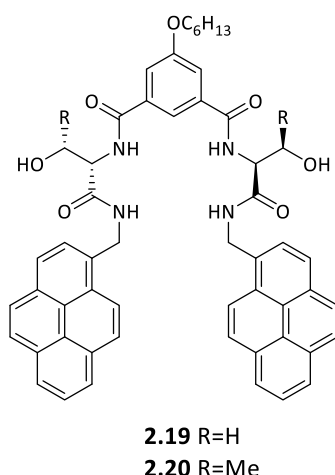
Przedstawione w *Rozdziale 2.3.3* diamidowe pochodne prostych związków aromatycznych znalazły istotne zastosowanie jako platformy w chiralnym rozpoznaniu anionów. Wykorzystując ich zalety otrzymano i zbadano rodzinę pochodnych 1,2-dipostawionych cyklicznych amin **2.16** - **2.18** (Rysunek 2.15).<sup>82,83</sup> Ligandy zaprojektowano tak, aby porównać zdolności do enancjodyskryminacji chiralnej pochodnej 1,3-diamidu kwasu ftalowego, zawierającej pięciocząłowy pierścień cyklopropanu **2.17** z analogiczną pochodną 2,6-dipodstawionej pirydyny **2.16** oraz wpływ wielkości pierścienia alkanowego dla pochodnej azotowej **2.16** i **2.18**. Receptory przetestowano w stosunku do chiralnych anionów kwasów karboksylowych, śledząc techniką <sup>1</sup>H NMR możliwości separacji referencyjnych protonów dla ich mieszanin racemicznych w CDCl<sub>3</sub>. Pirydynowe chiralne odczynniki przesunięcia chemicznego (CSA – *chiral shift agents*) **2.16** i **2.18** powodowały większe rozseparowanie badanych sygnałów. Co więcej, ligand posiadający sześciocząłowy pierścień wykazywał  $\Delta\Delta\delta \geq 0.04$  ppm dla wszystkich badanych gości. Udowodniono, że badane receptory mogą być stosowane jako CSA.



Rysunek 2.15. Chiralne receptory **2.16-2.18** wykorzystujące pochodne 1,2-diaminowe związki cykliczne badane pod kątem chiralnych odczynników przesunięcia chemicznego

W 2018 roku ukazała się praca traktująca o chiralnym rozpoznaniu tetramidowych fluorescencyjnych receptorów **2.19** i **2.20**, wykorzystujących geometrię diamidowej pochodnej kwasu izoftalowego (Rysunek 2.16).<sup>84</sup> Przyłączone symetrycznie jednostki pirenowe odpowiadały za fluorescencję, natomiast blokami wprowadzającymi chiralność były pochodne seryny lub treoniny. Porównanie właściwości wiążących oraz zdolności do enancjoselektywnego kompleksowania anionów za pomocą fluorescencji w acetonitrylu wykazało, że **2.20** posiadający większe zatłoczenie w pobliżu luki

wiążącej, cechował się niższymi stałymi trwałości powstających kompleksów (stałe trwałości dla acetylowanej pochodnej leucyny  $K_D = 1,03 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$  i  $K_L = 2,62 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$  oraz  $K_D = 6,19 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$  i  $K_L = 1,33 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ , odpowiednio dla receptora **2.19** i **2.20**), jednocześnie wykazując lepsze chiralne rozpoznanie (w przypadku leucyny  $K_D/K_L = 3,9$  i  $K_D/K_L = 4,6$  odpowiednio dla **2.19** i **2.20**). Uzyskaną enancjoselektywność dla treoninowego gospodarza **2.20** potwierdzono za pomocą miareczkowania pod kontrolą  $^1\text{H}$  NMR w DMSO- $d_6$ , gdzie obliczony stosunek stałych trwałości wynosił  $K_D/K_L = 2,10$  dla leucyny. Otrzymane rezultaty wskazują na znaczący wpływ medium rozpuszczalnikowego na chiralne rozpoznanie.

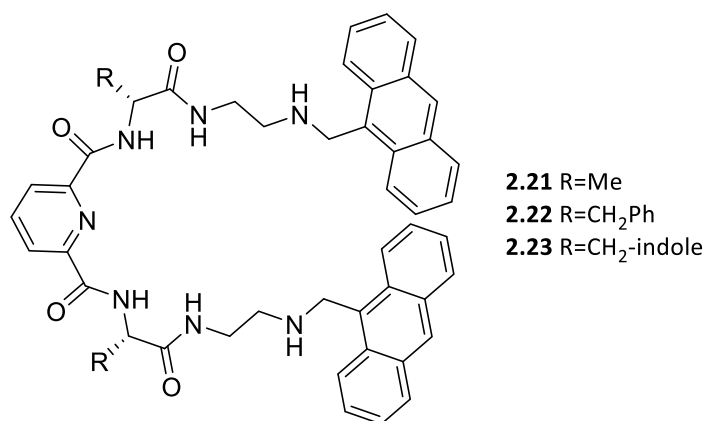


Rysunek 2.16. Tetraamidowe, fluorescencyjne receptory **2.19** (z pochodną seryny) i **2.20** (z pochodną treoniny)

Podobne podejście zastosowano przy konstrukcji grupy receptorów **2.21-2.23**,<sup>85</sup> gdzie diamidowa pochodna pirydyny pełniła funkcję luki wiążącej, natomiast chiralny blok stanowiły reszty alaniny, fenyloalaniny, bądź tryptofanu (Rysunek 2.17). Dzięki przyłączonym jednostkom antracenowym możliwe było przeprowadzenie badań za pomocą miareczkowania fluorescencyjnego w DMSO, natomiast jako referencyjny anion przyjęto fenyloalaninę zabezpieczoną grupą *tert*-butoksykarbonylową (*t*-Boc). Otrzymane wyniki przedstawione w Tabeli 2.6, pokazują, że najlepsze właściwości enancjoselektywne wykazywał ligand **2.23** zawierający w swojej budowie pochodną indolu, która pozwala na powstawanie dodatkowych wiązań wodorowych.

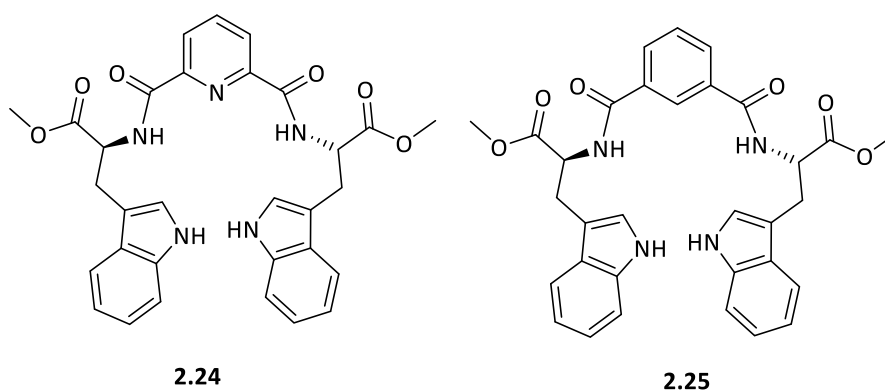
Tabela 2.6. Stałe trwałości oraz chiralne rozpoznanie  $K_D/K_L$  dla receptorów **2.21**, **2.22** oraz **2.23** z anionami soli TBA odpowiednio D- i L-Phe w DMSO.

Anion	Receptor <b>2.21</b>		Receptor <b>2.22</b>		Receptor <b>2.23</b>	
	K [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_D/K_L$	K [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_D/K_L$	K [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_D/K_L$
<b>D-Phe</b>	$5,94 \cdot 10^3$	3,19	$7,64 \cdot 10^3$	2,55	$1,24 \cdot 10^3$	4,98
<b>L-Phe</b>	$1,86 \cdot 10^3$		$3,00 \cdot 10^3$		$2,49 \cdot 10^3$	



Rysunek 2.17. Receptory **2.21** -**2.23** będące pochodnymi 2,6-diamidowej pirydyny

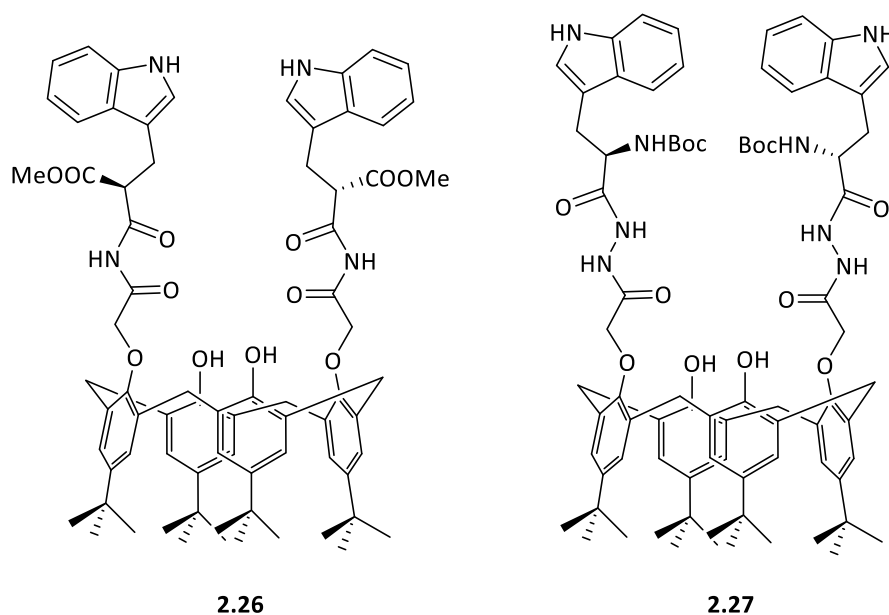
Inspirowane receptorami Gale'a<sup>86</sup> symetryczne ligandy **2.24** i **2.25** (Rysunek 2.18),<sup>87</sup> zawierające w swojej strukturze cząsteczki tryptofanu, zostały zbadane pod kątem powinowactwa do achiralnych anionów oraz chiralnego rozpoznania za pomocą miareczkowania pod kontrolą <sup>1</sup>H NMR w DMSO-d<sub>6</sub> z dodatkiem 0,5% H<sub>2</sub>O. Podczas gdy pochodna izoftalowa **2.25** praktycznie nie oddziaływała z badanymi anionami, receptor **2.24** tworzył kompleksy o stechiometrii 1:2 z anionami chlorkowymi oraz fluorkowymi natomiast z octanem - kompleks o stechiometrii 1:1. Dlatego, postanowiono kontynuować badania enancjoselektywności tylko dla receptora **2.24**. Jak się okazało, gospodarz **2.24** wykazywał większe powinowactwo do enancjomeru L badanych pochodnych seryny oraz alaniny, a chiralne rozpoznanie było dla nich na poziomie  $K_L/K_D = 1,40$  i  $K_L/K_D = 1,65$ .



Rysunek 2.18. Receptory **2.24** oraz **2.25**

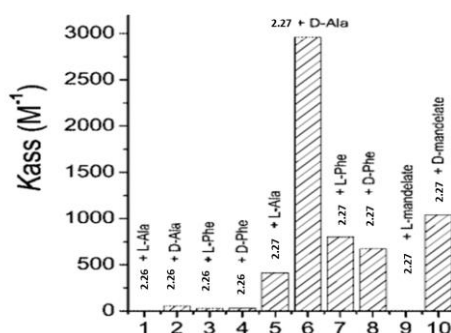
Pochodne tryptofanu są chętnie wykorzystywane jako bloki budulcowe w projektowaniu receptorów na aniony ze względu na ich łatwą dostępność, a także na możliwość wykorzystania strategii budowania kieszeni wiążącej wokół inherentnie chiralnej cząsteczki. Przekładem takiego podejścia są pokazane na Rysunku 2.19 receptory **2.26** i **2.27**, zaprojektowane z wykorzystaniem kaliksarenu.<sup>88</sup> Ligandy posiadały przyłączone symetrycznie dwie cząsteczki tryptofanu za pomocą wiązań amidowych, które miały za zadanie tworzyć miejsce wiązania anionu. Badania powinowactwa dla

serii chiralnych anionów karboksylanowych wywodzących się z kwasu migdałowego, fenyloglicyny, *N*-Boc-fenyloglicyny oraz *N*-Boc-feniloalaniny, przeprowadzono metodą miareczkowania fluorescencyjnego w DMSO.



Rysunek 2.19. Receptory **2.26** oraz **2.27**

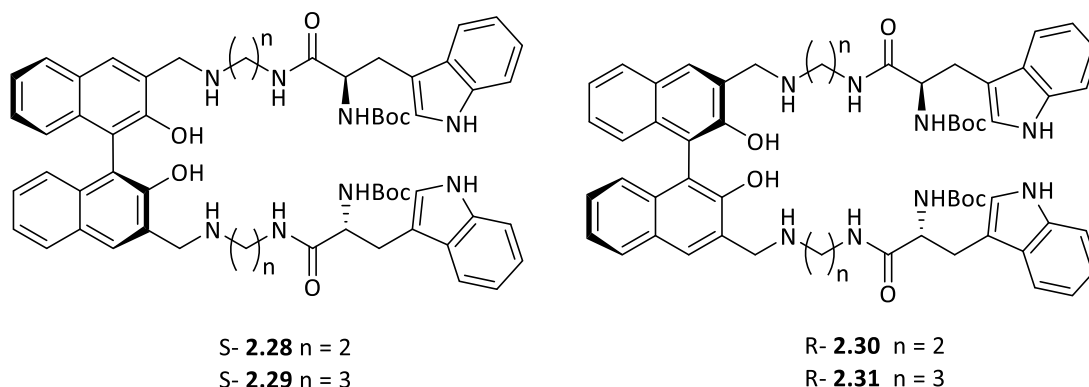
Wyniki miareczkowań przedstawione na Rysunku 2.20 pokazują zależności stałych trwałości powstających kompleksów receptorów **2.26** i **2.27** z wymienionymi wyżej anionami. Jak widać, receptor **2.26**, posiadający tylko dwie funkcje amidowe praktycznie nie oddziaływał z badanymi anionami, natomiast receptor **2.27** wykazywał bardzo dobre chiralne rozpoznanie względem pary enancjomerów alaniny oraz anionów kwasu migdałowego.



Rysunek 2.20 Wyniki miareczkowań receptorów **2.26** oraz **2.27**

1,1'-Bi-2-naftol (BINOL), będący niezwykle atrakcyjną cząsteczką o inherentnej chiralności jest chętnie wykorzystywanym blokiem budulcowym w syntezie receptorów kationów<sup>28,89</sup> i anionów<sup>90,91</sup> oraz ich użycia do otrzymywania katalizatorów.<sup>92-94</sup> Wykorzystując sztywną strukturę BINOL-u otrzymano

i zbadano za pomocą fluorymetrycznego miareczkowania w chloroformie cztery nowe ligandy **2.28** - **2.31**, Rysunek 2.21).

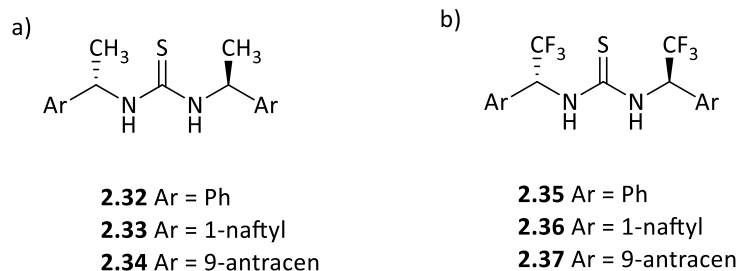


*Rysunek 2.21. BINOLowe receptory **2.28** - **2.31***

Wszystkie receptory cechowały się wysokimi stałymi trwałości kompleksów z badanymi anionami karboksylanowymi, co jest zrozumiałe w tak mało konkurencyjnym rozpuszczalniku. Ponadto najwyższe chiralne rozpoznanie uzyskano dla pary enancjomerów feniloalaniny zabezpieczonej grupą N-butoksykarbonylową  $K_S/K_R = 5,92$  dla **2.28**, oraz  $K_S/K_R = 5,13$  dla **2.29**, przy czym dla R-BINOLu uzyskano odwrócenie enancjoselektywności  $K_S/K_R = 1/5,18$  oraz  $K_S/K_R = 1/4,49$  odpowiednio dla **2.30** i **2.31**.

#### 2.4.3 Receptory mocznikowe i tiomocznikowe

Kolejnym elementem strukturalnym, ważnym w konstrukcji receptorów anionów jest układ mocznikowy. Ilustrują to proste i efektywne 1,3-dipodstawione mocznikowe receptory o symetrii  $C_2$ , które przeanalizowano pod kątem zdolności do chiralnego rozpoznania anionów.<sup>95,96</sup> W celu zbadania wpływu wielkości zawady sterycznej otrzymano receptory **2.32** - **2.34** (Rysunek 2.22a), w których funkcję tiomocznikową połączono odpowiednio z podstawnikiem fenylowym, 1-naftylowym oraz 9-antracenyowym za pomocą mostka metinowego. Dodatkowo, dla każdego receptora otrzymano jego odpowiednik z grupą trifluorometylową zamiast grupy metylowej, syntezując receptory **2.35** - **2.37** (Rysunek 2.22b). Ligandy dedykowane rozpoznaniu anionu kwasu migdałowego zbadano pod kątem enancjoselektywności tego procesu poprzez miareczkowanie pod kontrolą  $^1\text{H}$  NMR w konkurencyjnym rozpuszczalniku, jakim jest  $\text{DMSO-d}_6$ .

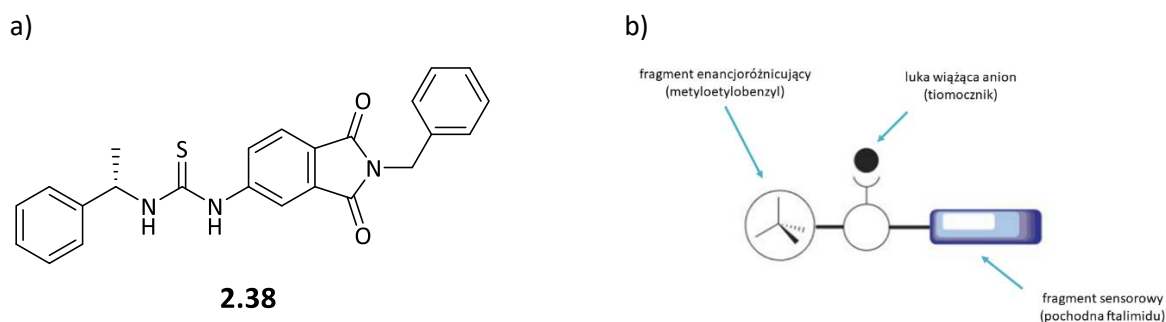


Rysunek 2.22. Proste symetryczne tiomocznikowe receptory **2.32-2.37**

Zamiana grupy metylowej na grupę trifluorometylową (obie stwarzają niemalże identyczne zawady steryczne) spowodowała dziesięciokrotny wzrost stałych trwałości powstających kompleksów, przy czym najwyższą wartość  $K_R = 447 \text{ M}^{-1}$  i  $K_S = 205 \text{ M}^{-1}$ , odpowiednio dla R- i S-enancjomeru, a w konsekwencji najlepsze chiralne rozpoznanie ( $K_S/K_R = 2,08$ ) odnotowano dla posiadającego naftylowy podstawnik receptora **2.36** w porównaniu do jego metylowego odpowiednika **2.33**  $K_R = 14 \text{ M}^{-1}$  i  $K_S = 18 \text{ M}^{-1}$  oraz  $K_S/K_R = 1,28$ . Zastąpienie naftylowego podstawnika fenylowym oraz antracenyowym powodowało zarówno spadek powinowactwa do pochodnej kwasu migdałowego jak i obniżenie enancjoselektywności,  $K_S/K_R = 1,64$  i  $K_S/K_R = 1,38$  odpowiednio dla **2.35** i **2.37**. Uzyskane wyniki pokazują, jak istotną rolę w chiralnym rozpoznanie odgrywają niewielkie zmiany w strukturze receptora.

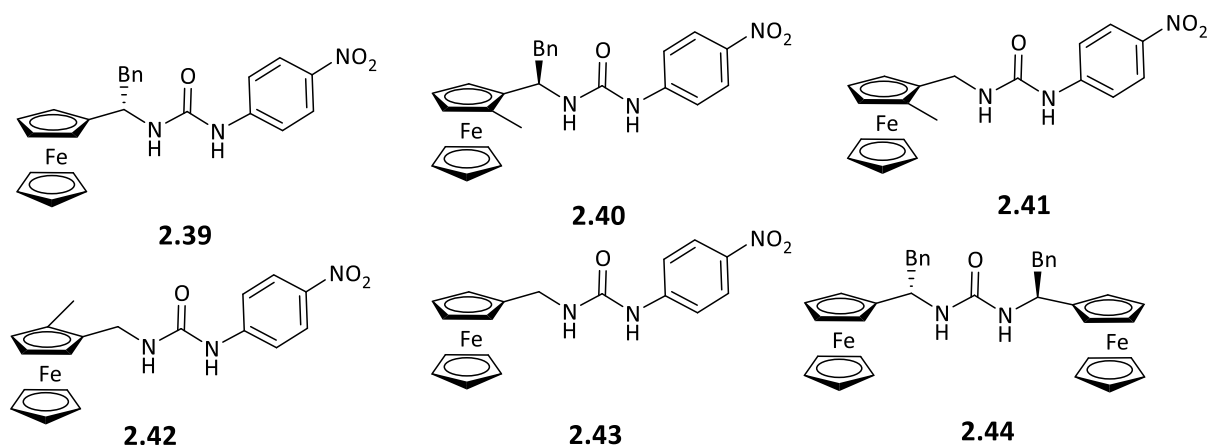
Przykładem niesymetrycznego tiomocznikowego receptora, zaprojektowanego tak, aby pełnił rolę chiralnego chemosensora, jest pokazany na Rysunku 2.23a ligand **2.38**.<sup>97</sup> Grupa tiomocznikowa odpowiedzialna za wiązanie anionu została połączona z jednej strony z pochodną ftalimidu mającą stanowić funkcję sensorową, natomiast z drugiej z chiralną pochodną benzylową służącą za fragment enancjoróżnicujący (Rysunek 2.23b). Podczas ewaluacji enancjoselektywnych właściwości ligandu **2.38**, za pomocą miareczkowania pod kontrolą UV-Vis w acetonitrylu, obserwowano niewielkie zmiany absorpcji w czasie dodawania anionów odpowiednich enancjomerów kwasu mlekowego. Dopiero zestawienie zmiany absorpcji z odwrotnością stężenia gościa, pokazało wyraźne różnice dla powstających kompleksów oraz pozwoliło na obliczenie odpowiednich stałych trwałości dla obu enancjomerów gościa i wyznaczenie  $K_D/K_L = 1,93$ .





Rysunek 2.23 a) receptor **2.38**; b) schemat chemosensora **2.38**

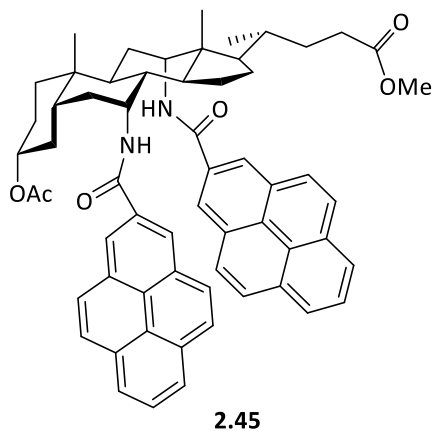
Innym przykładem inteligentnie zaprojektowanych ligandów jest rodzina chiralnych, elektrochemicznie funkcjonalnych, receptorów opracowanych przez grupę Tuckera.<sup>98,99</sup> Zbadali oni szereg ligandów zawierających w swojej strukturze jednostkę (tio)mocznikową jako centrum wiążące anion, do której z jednej strony przyłączony został nitrobenzen (którego obecność umożliwiła badania w UV), natomiast z drugiej, za pomocą mostka metinowego, dołączona została ferrocenowa pochodna, będąca jednostką aktywną elektrochemicznie. Za pomocą miareczkowania pod kontrolą UV-Vis w acetonitrylu wyznaczono wpływ zawady sterycznej na chiralne rozpoznanie. Przeprowadzono ewaluację receptorów **2.39** - **2.44** z zestawem wybranych chiralnych anionów (Rysunek 2.24).



Rysunek 2.24. Ferrocenowe chiralne receptory **2.39-2.44**

Kwas cholowy ze względu na łatwą dostępność oraz na inherentną chiralność jest atrakcyjny jako element budulcowy chiralnych receptorów do rozpoznawania anionów. Przykładem takiego liganda jest chiralny receptor **2.45** (Rysunek 2.25) będący równocześnie fluorescencyjnym sensorem dzięki dwóm podstawnikom pirenowym.<sup>80</sup> Badania dotyczące potencjalnej enancjoselektywności liganda **2.45** przeprowadzono za pomocą miareczkowania fluorescencyjnego w acetonitrylu, wobec pary enancjomerów kwasu migdałowego. Wyniki badań pokazały praktycznie niezauważalne zmiany intensywności fluorescencji dla enancjomeru R w porównaniu do enancjomeru S, gdzie ta zmiana

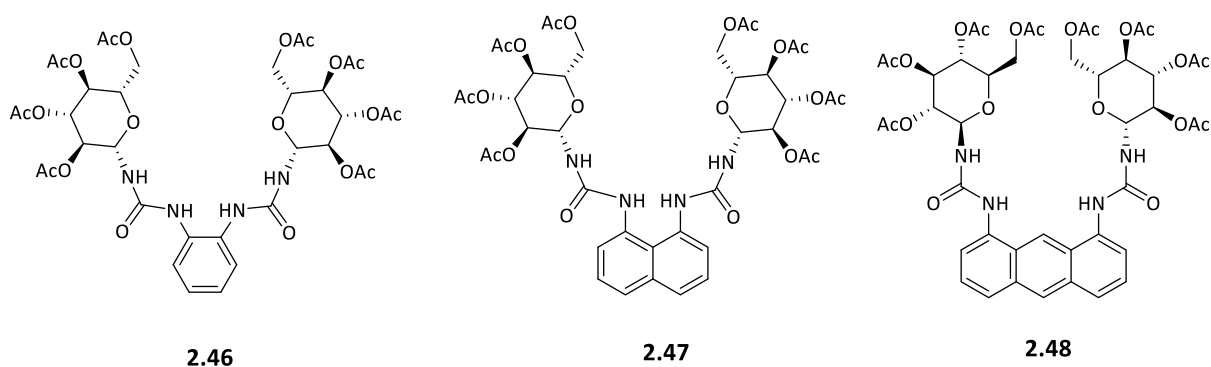
była znaczna i pozwoliła na wyznaczenie stałej trwałości kompleksu jako  $K_S=3.43 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ . Chiralne rozpoznanie anionów kwasu migdałowego oszacowano na  $K_S/K_R = 5.0$ .



Rysunek 2.25. Receptor **2.45**

#### 2.4.4 Receptory dimocznikowe i ditiomocznikowe

Jedna z prac opublikowanych wcześniej przez nasz Zespół przedstawia badania dotyczące wpływu wielkości luki wiążącej na kompleksowanie anionów oraz chiralne rozpoznanie przez rodzinę trzech symetrycznych pochodnych mocznikowo-glukopiranozowych **2.46** - **2.48** (Rysunek 2.26).<sup>100</sup> Badane receptory różniły się geometrią i wielkością kieszeni wiążącej, przy czym najmniejszą lukę posiadał receptor naftalenowy **2.47**, nieco większą benzenowy **2.46**, a największą antracenowy **2.48**.



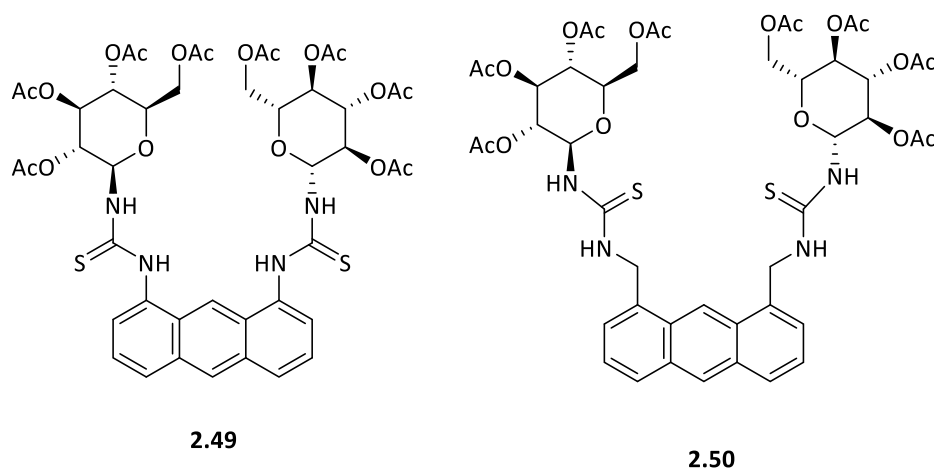
Rysunek 2.26. Mocznikowo-glukopiranozowe receptory **2.46** - **2.48**

Wstępne badania miareczkowania modelowych karboksylanów octanu i benzoesu, przeprowadzone pod kontrolą  $^1\text{H}$  NMR w DMSO- $d_6$  z dodatkiem 0,5%  $\text{H}_2\text{O}$ , wykazały dla wszystkich trzech receptorów silniejsze powinowactwo do mniejszego i bardziej zasadowego anionu kwasu octowego. Zestawione ze sobą stałe trwałości kompleksów obu anionów ( $K_{\text{octan}}/K_{\text{benzoesan}}$ ) wyznaczają

zależność wielkości luki wiążącej od stosunku tych stałych. Okazało się, że dla receptora **2.48** stosunek ten wynosił 10, natomiast dla dwóch pozostałych wynosił 5 i 3, odpowiednio dla **2.47** i **2.46**. Następnie, za pomocą tej samej techniki, sprawdzono powinowactwo otrzymanych receptorów do anionów kwasów migdałowego oraz pochodnych tryptofanu (N-Boc-Trp). Oba receptory **2.46** i **2.47**, posiadające mniejsze luki wiążące, charakteryzowały się niskim wynikiem chiralnego rozpoznania anionów i tak dla receptora **2.46** było to 1.05 oraz 0.88, natomiast dla **2.47** - 1.07 oraz 1.12, odpowiednio dla migdałanu i zabezpieczonego aminokwasu. Natomiast w przypadku receptora **2.48**, uzyskano względnie dobre wyniki  $K_D/K_L = 1.25$  oraz 1.81. W dalszej kolejności, przeprowadzono analogiczne badania receptora **2.48** z N-Boc-Phe oraz N-Boc-Val, dla których otrzymano satysfakcjonujące wyniki stosunku stałych trwałości kompleksów  $K_D/K_L = 2.42$  oraz 2.07, odpowiednio dla waliny i fenyloalaniny.

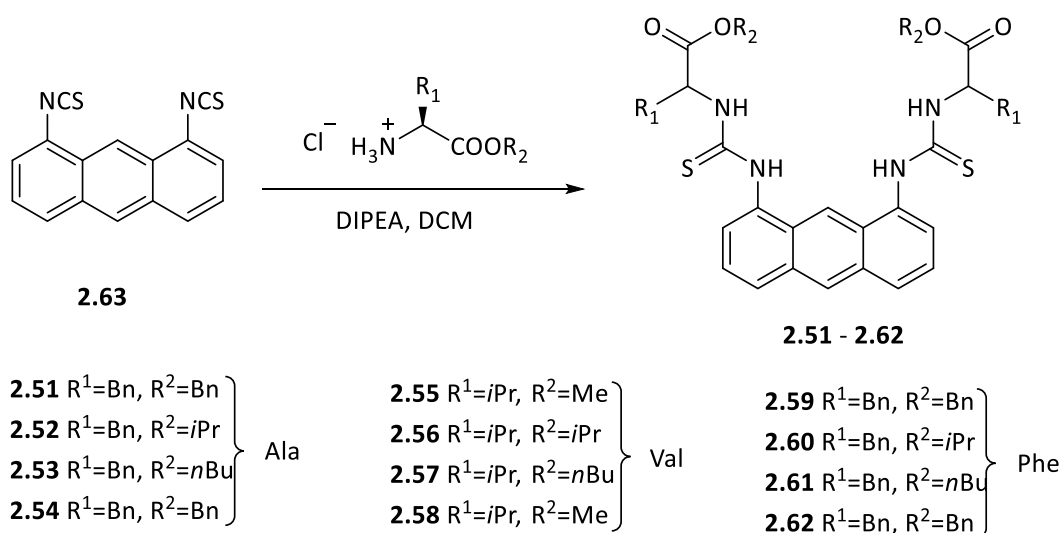
Analogiczne tiomocznikowe fluorescencyjne chemosensory, wykorzystujące platformę antracenową zostały opublikowane przez Kima i współpracowników.<sup>101</sup> Autorzy koreańscy otrzymali receptory **2.49** i **2.50** (Rysunek 2.27) i przeprowadzili pomiary pod kątem chiralnego rozpoznania dla dwóch zestawów anionów: N-Boc oraz DNB zabezpieczonych soli TBA  $\alpha$ -aminokwasów tj. alaniny (Ala), waliny (Val), treoniny (Thr), leucyny (Leu), fenyloglicyny (Phg) oraz fenyloalaniny (Phe), za pomocą miareczkowania pod kontrolą UV-Vis w acetonitrylu. Dodatek pochodnych aminokwasów zarówno do roztworu receptora **2.49**, jak i **2.50** powodował obniżenie intensywności fluorescencji w wyniku reakcji kompleksowania (chelation-enhanced quenching - CHEQ). W przypadku receptora **2.49** efekt CHEQ wytłumaczono przez fotoindukowane przeniesienie ładunku (photoinduced charge transfer - PCT), natomiast efekt CHEQ dla receptora **2.50** poprzez fotoindukowane przeniesienie elektronu (photoinduced electron transfer - PET). Porównanie serii wyników uzyskanych dla N-bokowanych aminokwasów, do anionów posiadających DNB jako grupę zabezpieczającą pokazało, że w drugim przypadku, efekt obniżenia intensywności fluorescencji jest jeszcze większy. Wytłumaczeniem tego jest obecność grup nitrowych, które zazwyczaj dodatkowo obniżają fluorescencję zarówno PET jak i PCT. Efekt obniżenia fluorescencji dla receptora **2.49**, z D- i L-N-Boc-fenyloglicyną wynosił odpowiednio 22.5% i 26.1%, natomiast w przypadku D- i L-N-DNB-fenyloglicyny, było to już 66.6% i 63.9%. Uzyskane stałe trwałości kompleksów zostały obliczone przy wykorzystaniu przybliżenia Benesi-Hildebrandta. Najlepszy wynik enancjoselektywnego wiązania uzyskano dla N-Boc-fenyloglicyny. Receptor **2.49** wiązał odpowiednio enancjomery D i L ze stałymi trwałości 2160 i 11800  $M^{-1}$ , dając stosunek stałych  $K_D/K_L = 5.50$ . Odwrotnie było w przypadku receptora **2.50**, dla którego stała trwałości tworzenia kompleksu z enancjomerem D wyniosła 2300  $M^{-1}$ , natomiast dla L- enancjomeru - 23900  $M^{-1}$ . Stosunek stałych  $K_L/K_D = 10.4$ . Tę intrygującą zależność wytłumaczono poprzez powstawanie oddziaływania CH -  $\pi$ , pomiędzy szkieletem antracenu a grupą metylenową

w kompleksie receptor **2.50** – alanina. Taki rodzaj interakcji jest niemożliwy dla receptora **2.49**, który w swojej strukturze nie posiada grup metylenowych, potencjalnie odpowiedzialnych za labilność konformacyjną całego układu. Jednak bliższe przyjrzenie się informacjom zawartym w „Supporting Information” wskazuje na błędną interpretację danych przez koreańskich autorów. Jurczak i współpracownicy w swojej pracy<sup>76</sup> poddał w wątpliwość wyniki otrzymane przez Koreańczyków, przeprowadzając kompetytywne miareczkowanie <sup>1</sup>H NMR receptora **2.49** z *N*-Boc – Ala i *N*-Boc – Val. Wyznaczone chiralne rozpoznanie wyniosło w tym przypadku 1.31 i 1.22 w porównaniu do przedstawionych w pracy 5.50 i 4.30, odpowiednio dla alaniny i waliny. Uzyskane stosunki stałych trwałości potwierdzono miareczkowaniem fluorymetrycznym. Wyniki uzyskane przez grupę Kima obarczone są potężnym błędem wynikającym z wykorzystania przybliżenia Benesiego-Hildebrandta, ze względu na skomplikowany mechanizm wygaszania fluorescencji.



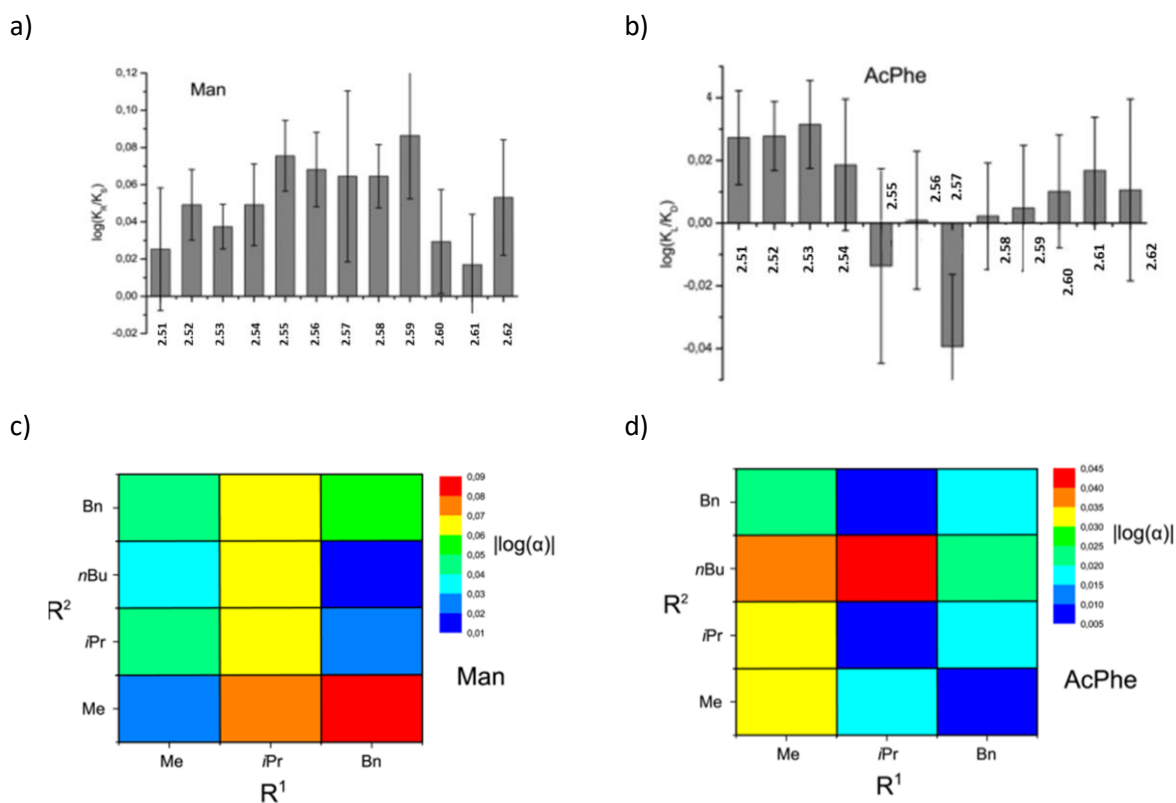
Rysunek 2.27. Antracenowe receptory **2.49** oraz **2.50**

1,10-Ditiomocznikową pochodną antracenową wykorzystano do otrzymania statycznej biblioteki tiomocznikowych receptorów zawierających pochodne różnych aminokwasów.<sup>76</sup> 12 nowych ligandów (Rysunek 2.28) otrzymano w reakcji ditioizocyjania **2.63** z pochodnymi trzech aminokwasów (alaniną (Ala), waliną (Val) oraz fenyloalaniną (Phe)). W celu zbadania wpływu wielkości grupy estrowej na wartość stałej trwałości oraz chiralne rozpoznanie wykorzystano cztery estry o rozmaitych wielkościach oraz kształcie: metylowy, izopropylowy, *n*-butylowy oraz benzylowy.



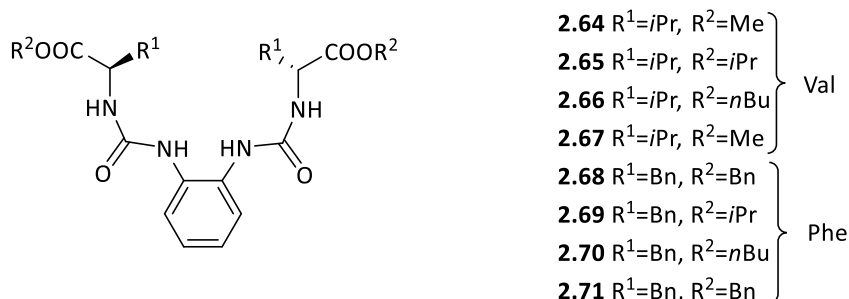
*Rysunek 2.28 1,10-Ditiomocznikowe receptory 2.51 – 2.62*

Zdolność do enancjoselektywnego wiązania karboksylanów zbadano za pomocą kompetytywnego miareczkowania pod kontrolą <sup>1</sup>H NMR<sup>102</sup> w acetonitrylu-d<sub>3</sub> z modelowymi parami enancjomerów anionów kwasu migdałowego oraz N-Ac-Phe. Porównania dokonano zestawiając ze sobą  $K' = K/(K(R_1 = \text{Me}))$  dla stałego R<sub>2</sub> i danego anionu. Najwyższymi stałymi charakteryzowały się receptory będące pochodnymi waliny **2.55 - 2.58** ( $K' = 2,33 - 2,91$ ), pomimo posiadania największego objętościowo podstawnika izopropylowego (według parametrów sterycznych Tafta),<sup>103,104</sup> natomiast pochodne fenyloalaniny cechowały się średnim powinowactwem ( $K'=0,50 - 0,76$ ) (Rysunek 2.29c). Analogiczne porównanie wykonano dla podstawnika grupy estrowej przyjmując  $K'=K/K(R_2 = \text{Me})$ . W tym przypadku efekt podstawnikowy ( $i\text{Pr} < n\text{Bu} < \text{Bn} \approx \text{Me}$ ) był o wiele mniejszy (Rysunek 2.29d). Wszystkie badane receptory wykazywały większe powinowactwo do enancjomeru R migdałanu (Rysunek 2.29a), podczas gdy taka selektywność nie występowała dla pary enancjomerów fenyloalaniny (Rysunek 2.29b). Uzyskane stosunki  $K_R/K_S$  badanych receptorów zawierały się w przedziale 1,0 - 1,22 co kwalifikuje się do dosyć niskich wartości chiralnego rozpoznania. Opisane badania pokazują istotny wpływ podstawników sterycznych na wysokość stałej trwałości kompleksów.

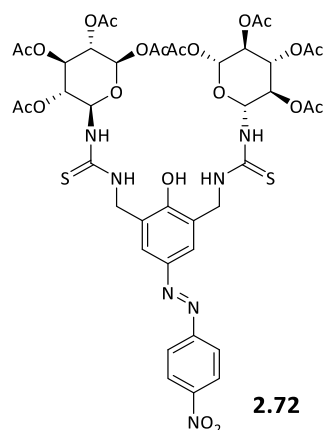


Rysunek 2.29 (a,b) dystrybucja enancjoselektywności ( $\log(\alpha)$ ) receptorów z anionami kwasu migdałowego oraz acetylowanej fenyloalaniny; (c,d) graficzna analiza wpływu grup  $R^1$  i  $R^2$  na enancjoselektywność receptorów z anionami kwasu migdałowego oraz acetylowanej fenyloalaniny

Podobną analizę wykonano dla rodziny ligandów 1,2-dimocznikowego benzenu.<sup>75</sup> Używając techniki miareczkowania pod kontrolą UV-Vis (w acetonitrylu) porównano dwie grupy receptorów pochodnych waliny oraz fenyloalaniny o różnych podstawnikach w grupie estrowej (**2.64** - **2.71**, Rysunek 2.30). Otrzymano bardzo zbliżone wyniki jak w przypadku wyżej opisanych receptorów antracenowych. Zarówno enancjoselektywność opisanych receptorów była niska, jak i wystąpiła silna zależność wartości stałych trwałości od wielkości podstawników.



Rysunek 2.30. Biblioteka receptorów 1,2-dimocznikowego benzenu

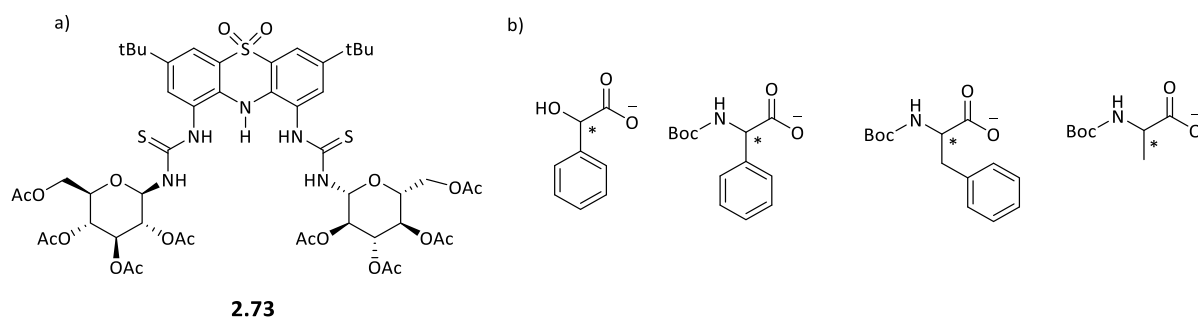


Rysunek 2.31. Chromoforowy receptor **2.72**

Przykładem receptora z intencjonalnie wprowadzonym fragmentem chromoforowym, który został zaprojektowany pod kątem chiralnego rozpoznania jest związek **2.72** (Rysunek 2.31).<sup>105</sup> W swojej strukturze zawierał on ugrupowania tiomocznikowe odpowiedzialne za wiązanie jonów karboksylanowych, fragmenty glukopiranozowe odpowiedzialne za chiralność oraz układ azofenolowy będący chromoforem. Badania pod kątem chiralnego rozpoznania przeprowadzono techniką miareczkowania pod kontrolą UV w acetonitrylu. Ligand **2.72** wykazywał dobrą enancjoselektywność dla anionów wywodzących się z  $\alpha$ -aminokwasów, zabezpieczonych grupą *tert*-butoksykarbonylową (*t*-Boc), z preferencją dla D-aminokwasów oraz chiralnym rozpoznaniem dla alaniny na poziomie 3.60 (Tabela 2.7). W przypadku anionów soli tych samych aminokwasów, zabezpieczonych grupą dinitrobenzylową (DNB), enancjoselektywność ( $K_D/K_L$ ) określić można jako średnią, plasującą się pomiędzy 1.10 a 2.55. Dla sensora **2.72** przeprowadzono również badania z chiralnymi solami naproksenu oraz kwasu 2-fenylpropionowego, dla których stosunek stałych trwałości kompleksów  $K_R/K_S$  wynosił odpowiednio 1.86 oraz 2.95.

Tabela 2.7. Stałe trwałości kompleksów dla receptora **2.72** z solami TBA aminokwasów zabezpieczonych grupą *t*-butyloksykarbonylową (*t*-Boc) w acetonitrylu (model wiązania 1:1)

Anion	$K_D$ [ $M^{-1}$ ]	$K_D/K_L$	$K_L$ [ $M^{-1}$ ]
<b>fenyloglicyna</b>	$3.80 \times 10^4$	1.16	$3.27 \times 10^4$
<b>leucyna</b>	$2.98 \times 10^4$	2.22	$1.34 \times 10^4$
<b>walina</b>	$1.64 \times 10^4$	1.43	$1.15 \times 10^4$
<b>treonina</b>	$6.89 \times 10^4$	3.13	$2.20 \times 10^4$
<b>alanina</b>	$2.28 \times 10^3$	3.60	$6.33 \times 10^2$



Rysunek 2.32. a) Fenotiazynowy receptor dimocznikowy **2.73**; b) ewaluowane aminokwasy

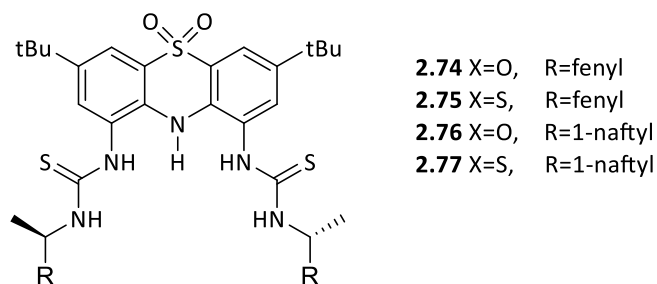
Węgierska grupa Huszthy'ego, prowadząca szerokie badania dotyczące podstaw zjawiska chiralnego rozpoznania kationów i anionów oraz ich zastosowań, opracowała kilka dimocznikowych receptorów o symetrii  $C_2$ . Wykorzystali oni m.in. sztywną platformę 5,5-dioksofenotiazyny, której diaminową pochodną poddali reakcji z izocyjanianem per-O-acetylowanej glukozaminy, otrzymując receptor **2.73** (Rysunek 2.32).<sup>106</sup> Zsyntezowany w ten sposób ligand poddano badaniom pod kątem enancjoselektywnego rozpoznania anionów, wykorzystując technikę miareczkowania pod kontrolą UV/Vis w acetonitrylu, używając sole TBA kwasów z centrum stereogenicznym na  $\alpha$  atomie węgla (Rysunek 2.32b, Tabela 2.8). Badania wykazały, że grupy znajdujące się przy centrum stereogenicznym mają wyraźny wpływ na enancjoselektywność. W przypadku anionów posiadających grupę fenyłową przyłączoną do  $\alpha$ -atomu węgla (migdałan, fenyloglicyna), chiralne rozpoznanie było umiarkowane. Gdy pierścień aromatyczny był odsunięty od centrum stereogenicznego o grupę metylenową (fenyloalanina), obserwowano znikomą enancjoselektywność. Natomiast gdy aromatyczny podstawnik zamieniono na alifatyczny (alanina), w ogóle nie obserwowano różnicowania enancjomerów przez receptor. Zauważono również, że odsunięcie pierścienia fenyłowego od grupy karboksylowej o grupę metylenową, zmniejsza oddziaływanie pomiędzy anionem a receptorem. Sprawdzone także wpływ grupy zabezpieczającej anion na chiralne rozpoznanie, mierząc stałe trwałości dla aminokwasów zabezpieczonych grupą formylową (Form), acetylową (Ac), t-butyloksykarbonylową (Boc) oraz piwaloilową (Piv). Najlepsze chiralne rozpoznanie receptor **2.73** wykazywał dla aminokwasów zabezpieczonych Boc oraz Piv, dla aminokwasów zabezpieczonych grupą formylową, wpływ na enancjoselektywność był nieznaczny.



Tabela 2.8. Stałe trwałości kompleksów dla receptora **2.73** w acetonitrylu

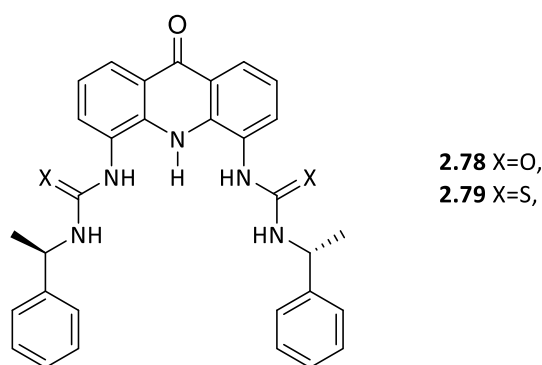
Anion	logK	$\Delta\log K$
(R)-Man	4.92	0.19
(S)-Man	4.73	
(R)-Boc-Phg	5.43	0.22
(S)-Boc-Phg	5.21	
(R)-Boc-Phe	5.88	0.09
(S)-Boc-Phe	5.79	
(R)-Boc-Ala	5.94	0.04
(S)-Boc-Ala	5.90	

Tę samą pochodną fenotiazynową wykorzystano następnie do otrzymania szeregu ligandów **2.74** - **2.77** (Rysunek 2.33) i zbadania ich właściwości stereoróżnicujących.<sup>107</sup> Sprawdzone wpływ kwasowości donorów wiązania wodorowego oraz wielkości podstawnika aromatycznego połączone z funkcją tio(mocznikową) za pomocą mostka metinowego.



Rysunek 2.33. Fenotiazynowe receptory **2.74** - **2.77**

Badaniu poddano identyczny zestaw enancjomerycznych par aminokwasów, jak w przypadku glukopirazonowej pochodnej (Rysunek 2.32b). Mocznikowe pochodne **2.74** oraz **2.76** cechowały się niższą absorpcją oraz mniejszymi zmianami fluorescencji w porównaniu do tiomocznikowych ligandów **2.75** i **2.77** co uniemożliwia wyznaczenie wiarygodnych stałych trwałości kompleksów za pomocą miareczkowania pod kontrolą UV-Vis w acetonitrylu. Zarówno receptor **2.74** zawierający w swojej strukturze jednostkę benzylową, jak i receptor **2.76** będący naftylową pochodną, wykazywały niewielką enancjoselektywność, przy czym receptor związany z większym podstawnikiem aromatycznym wykazywał nieznacznie wyższe różnice np. dla N-Boc-Phg  $\Delta\log K = 0,24$  w porównaniu do  $\Delta\log K = 0,03$ , odpowiednio dla **2.74** i **2.76**. Przedstawione wyniki sugerują, że chiralne rozpoznanie zależy od bardzo subtelnych efektów.



Rysunek 2.34. Receptory wykorzystujące platformę akrydyn-9-onu

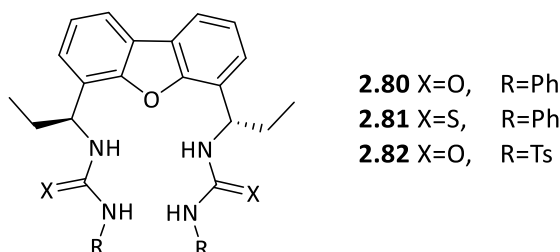
Huszthy i współpracownicy otrzymali także dwa receptory (mocznikowy **2.78** i tiomocznikowy **2.79**, Rysunek 2.34) oparte na platformie akrydyn-9-onu.<sup>108</sup> Wyniki badań przeprowadzonych za pomocą miareczkowania pod kontrolą UV-Vis w acetonitrylu, z dodatkiem 1% DMSO z wykorzystaniem referencyjnych anionów z centrum stereogenicznym na  $\alpha$ -atomie węgla (Rysunek 2.32b), wykazały szczególnie wysoki stopień chiralnego rozpoznanie dla *N*-Boc-Ala przez receptor mocznikowy **2.78** ( $\Delta\log K = -0,56$ ;  $\alpha = 3,6$ ), w porównaniu do anionów posiadających podstawnik aromatyczny (Tabela 2.9). Co więcej, zmiana grupy mocznikowej na tiomocznikową miała znaczący wpływ na chiralne rozpoznanie fenyloglicyny, gdzie  $\Delta\log K = 0,08$ ;  $\alpha = 1,2$  dla receptora **2.78** i  $\Delta\log K = 0,26$ ;  $\alpha = 1,8$  dla ligandu **2.79**.

Tabela 2.9. Stałe trwałości kompleksów dla receptora **2.78** i **2.79** w acetonitrylu z dodatkiem 1% DMSO

Anion	Receptor <b>2.78</b>		Receptor <b>2.79</b>	
	logK	$\Delta\log K$	logK	$\Delta\log K$
(R)-Man	5,37	-0,01	5,52	0,20
(S)-Man	5,38		5,32	
(R)-Boc-Phg	5,81	0,08	5,8	0,26
(S)-Boc-Phg	5,73		5,54	
(R)-Boc-Phe	6,38	0,05	6,43	0,06
(S)-Boc-Phe	6,33		6,37	
(R)-Boc-Ala	6,08	-0,56	6,18	-0,25
(S)-Boc-Ala	6,64		6,43	

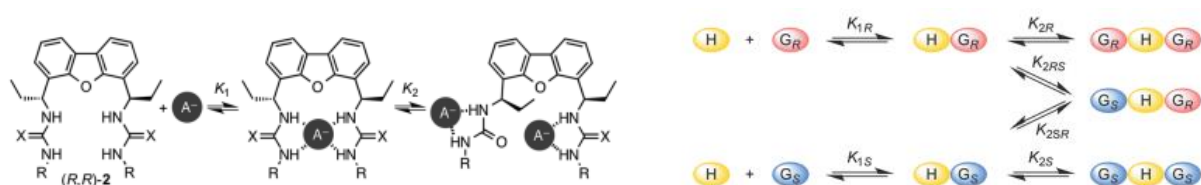
W ubiegłym roku ukazała się publikacja prezentująca badania dotyczące enancjoselektywności symetrycznych dimocznikowych receptorów tworzących kompleksy gospodarz:gość o stechiometrii

1:2.<sup>109</sup> Autorzy otrzymali trzy receptory **2.80** – **2.82** (Rysunek 2.35), wykorzystując pochodną dibenzofuranu stanowiącą trzon strukturalny receptorów oraz umieścili źródło chiralności pomiędzy platformą a donorami wiązania wodorowego. Następnie postanowili zbadać ich zdolność do enancjoselektywnego wiązania anionów karboksylanowych za pomocą miareczkowania pod kontrolą <sup>1</sup>H NMR, planując ich wykorzystanie jako odczynników przesunięcia chemicznego (CSA).

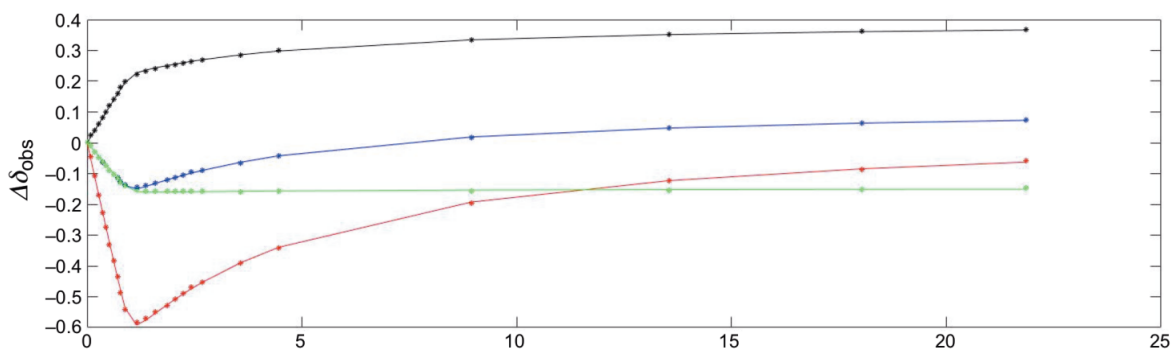


Rysunek 2.35. Dibenzofuranowe receptory **2.80** – **2.82**

Jako sygnał referencyjny w tych badaniach wybrano ten pochodzący od atomu wodoru przyłączonego do  $\alpha$ -atomu węgla anionu kwasu migdałowego. We wstępnych badaniach sprawdzono wpływ rozpuszczalnika na możliwości enancjoselektywnego rozpoznania przez receptor **2.80**, prowadząc miareczkowania mieszaniny racemicznej DL-TBAM w trzech rozpuszczalnikach: CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub> oraz w acetonie-d<sub>6</sub>. Największe rozsuniecie enancjomerycznych sygnałów po dodaniu dwóch ekwiwalentów gościa uzyskano dla chloroformu  $\Delta\Delta\delta = 0,051\text{ppm}$ , następnie dla acetonu  $\Delta\Delta\delta = 0,042\text{ppm}$ , a najmniejsze dla DMSO  $\Delta\Delta\delta = 0,026\text{ppm}$ , co więcej, najlepsze rozseparowanie śledzonego sygnału osiągnięto dla 0,5eq mieszaniny w acetonie (wynosiło ono  $\Delta\Delta\delta = 0,063\text{ppm}$ ). Charakterystyczne przesunięcia sygnałów w widmie <sup>1</sup>H NMR (Rysunek 2.36) podczas miareczkowania świadczą o zmianach konformacyjnych liganda oraz o powstawaniu kompleksu o złożonej stechiometrii, w tym wypadku mieszanych 1:1 oraz 1:2. Zaproponowany przez Autorów model wiązania został przedstawiony na Schemacie 2.2.



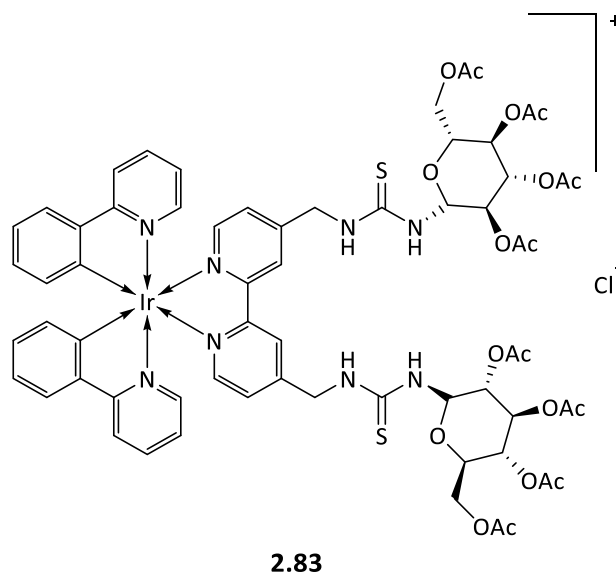
Schemat 2.2 Proponowany model wiązania anionu



Rysunek 2.36. Charakterystyczny ruch sygnałów na widmie NMR oraz wykresie zmiany przesunięcia od liczby ekwiwalentów receptora

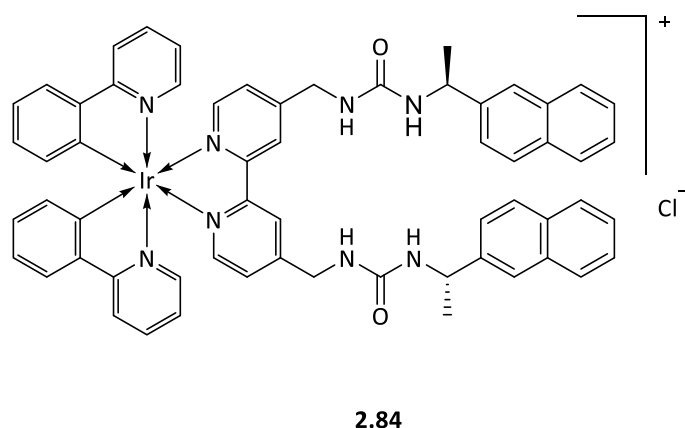
Receptory **2.81** i **2.82** także wykazywały enancjoselektywność wobec mieszaniny racemicznej DL-TBAM, przy czym tiomocznikowy analog **2.81** zachowywał się porównywalnie do liganda **2.80** lecz obserwowano mniejszą różnicą przesunięć chemicznych  $\Delta\Delta\delta = 0,041$  ppm dla dwóch ekwiwalentów. Dla tosyłowej pochodnej, wartość  $\Delta\Delta\delta$  wrastała w sposób ciągły wraz z dodatkiem receptora osiągając  $\Delta\Delta\delta=0,53$  ppm, co sugeruje powstawanie kompleksu o stechiometrii gospodarz:gość 1:1. Dla najlepszego w tym zestawieniu receptora **2.80**, autorzy przetestowali jego wpływ na szereg mieszanin racemicznych pochodnych  $\alpha$ -hydroksykwasów oraz  $\alpha$ -aminokwasów.

Podjęciem łączącym funkcje fosforyzującego sensora z preorganizowaną kieszenią wiążącą jony karboksylanowe oraz fragmentem chiralnym, zaprezentowali Yoon i współpracownicy. Jako sztywną platformę wykorzystali oni aminową pochodną kompleksu irydu (III), którą poddali reakcji z tioizocyjanianem pochodnej per-O-acetylowanej glukozaminy, otrzymując receptor **2.83** (Rysunek 2.37).<sup>110</sup> Badania pod kątem chiralnego rozpoznania przeprowadzono za pomocą miareczkowania pod kontrolą UV-Vis oraz fosforescencji w acetonitrylu z dwoma zestawami N-zabezpieczonych aminokwasów: alaniny (Ala), waliny (Val), treoniny (Thr), leucyny (Leu), fenyloglicyny (Phg) oraz fenyloalaniny (Phe).



Rysunek 2.37. Fosforencyjny receptor irydowy **2.83**

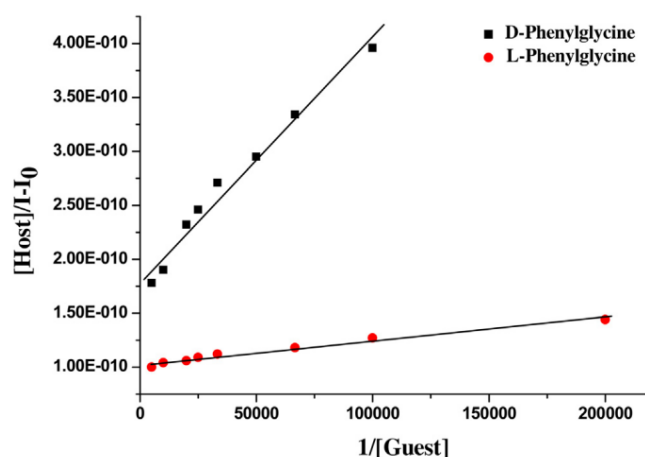
Receptor **2.83** wykazywał wysokie stałe trwałości powstających kompleksów i charakteryzował się większym powinowactwem do D enancjomerów, podczas analizy aminokwasów zabezpieczonych grupą *tert*-butoksykarbonylową (*t*-Boc), przy czym najlepsze chiralne rozpoznanie uzyskano dla leucyny ( $K_D = 1,1 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ ,  $K_L = 4,71 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ ;  $K_D/K_L = 3,16$ ). Podczas badania liganda **2.83** z grupą aminokwasów zabezpieczonych grupą 3,5-dinitrobenzylową, obserwowano większy efekt wygaszania fosforescencji oraz wyższe powinowactwo do izomerów L badanych anionów, w porównaniu do poprzednio badanego zestawu aminokwasów. Najwyższą enancjoselektywność receptor **2.83** wykazywał dla pary enancjomerów treoniny równą  $K_L/K_D = 3,04$  ( $K_D = 5,07 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ ,  $K_L = 1,54 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ ).



Rysunek 2.38 Fosforencyjny receptor irydowy **2.84**

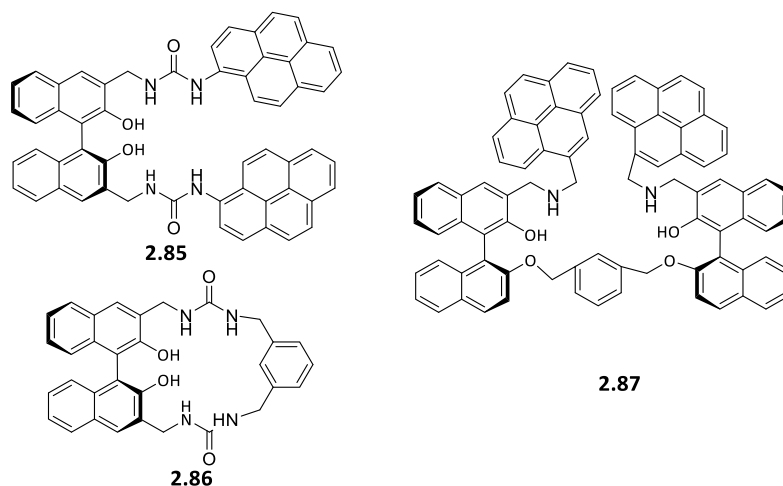
Wykorzystując tę samą irydową platformę skonstruowano dimocznikowy receptor **2.84** (Rysunek 2.38) z przyłączonym chiralnym fragmentem 1-naftyloetylowym.<sup>111</sup> Analizę pod kątem chiralnego rozpoznania przeprowadzono techniką miareczkowania pod kontrolą UV-Vis w acetonitrylu,

wykorzystując, tak jak poprzednio właściwości fosforyzujące kompleksu irydowego (III). Badany ligand wykazywał się niezwykle wysoką enancjoselektywnością *N*-Boc-Phg, wiążąc parę enancjomerów w stosunku  $K_D/K_L = 5,0$ . Rysunek 2.39 przedstawia liniową zależność równania Benasi-Hildebranda intensywności fosforescencji do odwrotności stężenia gościa, który dowodzi wysokiej wartości chiralnego rozpoznanie dla tego anionu.



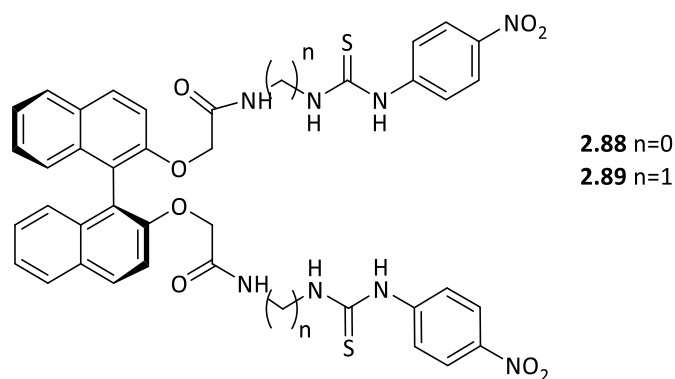
Rysunek 2.39. Liniowa zależność intensywności fosforescencji do odwrotności stężenia gościa

Reprezentatywną grupą chiralnych receptorów na aniony, posiadających w swojej strukturze BINOL są ligandy **2.85** - **2.87** (Rysunek 2.40).<sup>112</sup> Do sztywnej platformy przyłączono po dwie grupy mocznikowe, mające za zadanie stworzenie odpowiedniej kieszeni wiążącej aniony karboksylanowe oraz dodatkowo funkcje pirenowe odpowiedzialne za odpowiedź fluorescencyjną (receptory **2.85** i **2.87**).



Rysunek 2.40. Rodzina BINOLowych receptorów **2.85** - **2.87**

Związki **2.85** - **2.87** przebadano pod kątem chiralnego rozpoznania z zestawem tetrabutylamoniowych soli aminokwasów zabezpieczonych grupą *tert*-butoksykarbonylową (Phe, Leu, Ala, Ser) za pomocą miareczkowania fluorescencyjnego w DMSO. Wszystkie ligandy cechowały się wyższym powinowactwem do enancjomerów D. Receptor **2.85** wykazywał największe chiralne rozpoznanie dla pochodnej alaniny  $\Delta I_D/\Delta I_L = 6,1$ , co również zostało potwierdzone za pomocą widm  $^1\text{H}$  NMR, poprzez obserwację i porównanie przesunięć N-H protonów dla obu enancjomerów ( $\Delta\delta = 0,154$  oraz  $\Delta\delta = 0,139$ , odpowiednio dla D- i L- alaniny). W porównaniu do liniowych receptorów **2.85** i **2.87**, których intensywność fluorescencji malała w każdym przypadku, dodatek anionu do makrocyclicznego gospodarza **2.86** powodował odmienne zachowanie, a mianowicie wzmocnienie sygnału przy 258 nm, spadek przy 342 nm oraz wzmocnienie przy 370 nm. Najwyższą enancjoselektywność otrzymano dla receptora **2.87** w stosunku do enancjomerycznej pary pochodnej alaniny  $\Delta I_D/\Delta I_L = 12,95$ .

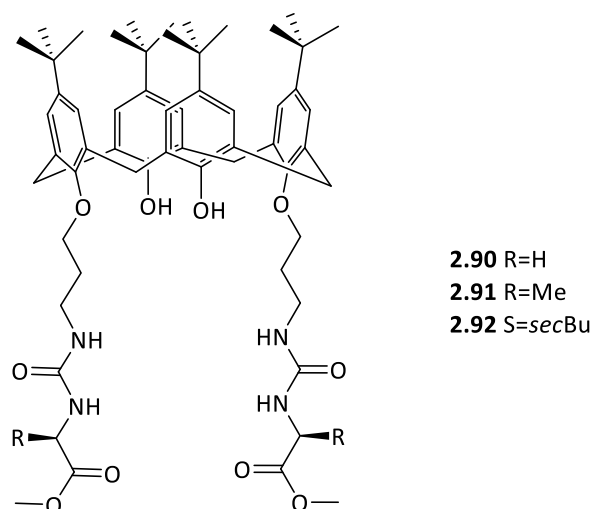


Rysunek 2.41. Symetryczne BiNOLowe receptory **2.88** i **2.89**

BINOL wykorzystano także do zaprojektowania kolorymetrycznych receptorów **2.88** i **2.89** (Rysunek 2.41).<sup>113</sup> Do chiralnej sztywnej platformy przyłączono symetrycznie funkcje tiomocznikowe oraz grupy *p*-nitrofenylowe. Receptory różniły się od siebie oddaleniem luki wiążącej od fragmentu chiralnego za pomocą dwóch grup metylenowych. Wstępne badania enancjoselektywności dla obu gospodarzy przeprowadzono wykonując widma absorpcji we fluorescencji w DMSO dla pary anionów kwasu migdałowego. Podczas gdy dodatek enancjomerycznego gościa do receptora **2.88** powodował niemal identyczne wygaszanie fluorescencji dla obu izomerów (po czym można wnioskować że ligand wykazuje niskie enancjoselektywne właściwości), wydajność wygaszania dla receptora **2.89** była równa  $\Delta I_D/\Delta I_L = 3,3$ . Wykonano także eksperymenty prowadzące do wyznaczenia stałych trwałości oraz  $\Delta I_D/\Delta I_L$  dla anionowych pochodnych kwasu jabłkowego oraz fenyloglicyny, zarówno **2.88** jak i **2.89** nie wykazywał chiralnego rozpoznania wobec badanych gości. W celu dalszej ewaluacji receptora **2.89** wobec pary enancjomerów kwasu migdałowego przeprowadzono miareczkowanie pod kontrolą  $^1\text{H}$  NMR w DMSO- $d_6$  dla mieszaniny racemicznej oraz pojedynczych izomerów.

Zaobserwowano zmiany przesunięcia tiomocznikowych protonów w dół pola, przy czym maksymalne przesunięcia wynosiły  $\delta = 10,23$  oraz  $\delta = 9,20$  ppm gdy działano D enancjomerem oraz  $10,97$  i  $\delta = 9,39$  gdy działano L enancjomerem. Otrzymaną enancjoselektywność wytłumaczono występowaniem dodatkowego oddziaływania  $\pi - \pi$  receptora **2.89** z D-migdałanem, którego obecność potwierdzono za pomocą modelowania molekularnego.

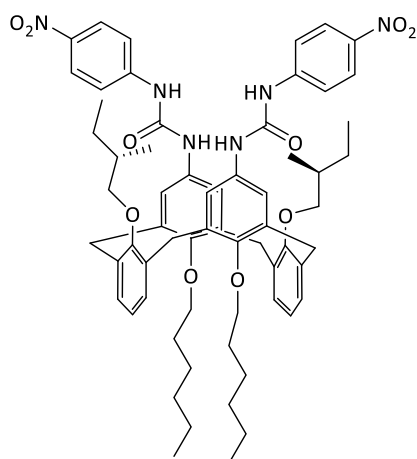
Równie chętnie wykorzystywanym blokiem budulcowym są kaliksareny. Receptory **2.90** - **2.92** (Rysunek 2.42)<sup>114</sup> powstały z symetrycznego przyłączenia funkcji mocznikowych do dolnej obręczy kaliksarenu, a następnie zostały przebadane za pomocą miareczkowania pod kontrolą  $^1\text{H}$  NMR (w  $\text{CDCl}_3$  oraz acetonie- $d_6$ ). Zaskakująco, wszystkie ligandy tworzyły kompleksy o wyższych stałych trwałości w acetonie w porównaniu do chloroformu, który jest mniej kompetytywnym medium rozpuszczalnikowym. Przyczyną takiego stanu rzeczy są silne wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe, które w bardziej polarnym rozpuszczalniku, jakim jest aceton, zostają zerwane, umożliwiając tworzenie się kompleksów z anionem. Najwyższą enancjoselektywnością wobec badanej pary enancjomerów fenyloalaniny charakteryzował się receptor **2.92** ( $K_D/K_L = 4,14$ ), w porównaniu do  $K_D/K_L = 3,55$  oraz  $K_D/K_L = 1,96$  odpowiednio dla **2.91** i **2.90**.



Rysunek 2.42. Symetryczne receptory **2.90** - **2.92**

W przypadku receptora **2.93** funkcje mocznikowe przyłączono do górnej obręczy kaliksarenu (Rysunek 2.43).<sup>115</sup> Jego właściwości wiążące badano za pomocą miareczkowania pod kontrolą  $^1\text{H}$  NMR w  $\text{DMSO}-d_6$ . Podczas ewaluacji tego gospodarza wobec szeregu różnych chiralnych karboksylanów (Phe, N-AcPhe, N-Ac-Leu, N-Ac-Trp oraz Man) wykazano, że **2.93** nie wykazywał znaczącej enancjoselektywności wobec zabezpieczonych aminokwasów, natomiast dla wolnej fenyloalaniny stosunek stałych trwałości dla obu stereozomerów wyniósł  $K_D/K_L = 2,86$ .



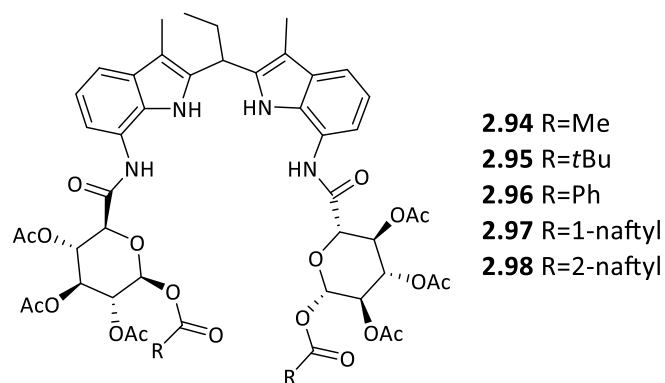


**2.93**

*Rysunek 2.43. Symetryczny receptor 2.93*

#### 2.4.5 Receptory hybrydowe

Pośród efektywnych receptorów na chiralne karboksylany istnieją także ligandy skonstruowane z jednoczesnym wprowadzaniem do struktury receptora donorów wiązania wodorowego o różnym charakterze. Dobrym, reprezentatywnym przykładem jest utworzenie hybrydy dwóch cząsteczek indolu za pomocą mostka metinowego wspólnie z dwoma funkcjami amidowymi, co tworzy lukę wiążącą anion. Wykorzystując tę koncepcję hybrydową w oparciu o 7,7'-Diamino-2,2'-diindolylmetane (DIM) zaprojektowano szereg chiralnych receptorów **2.94 -2.98** (Rysunek 2.44).<sup>34</sup> Otrzymano w naszym Zespole ligandy, które zostały następnie przebadane pod kątem zdolności do chiralnego rozpoznania anionów za pomocą miareczkowania pod kontrolą <sup>1</sup>H NMR w wysoce kompetytywnym rozpuszczalniku jakim jest DMSO-d<sub>6</sub> z dodatkiem 0,5% H<sub>2</sub>O. Receptory różniły się grupą zabezpieczającą grupy hydroksylowej na anomerycznym atomie węgla co pokazane zostało na Rysunku 2.40. Wyniki rozpoznania chiralnego szeregu anionów z użyciem opisanych wyżej receptorów zamieszczone są w Tabeli 2.10.



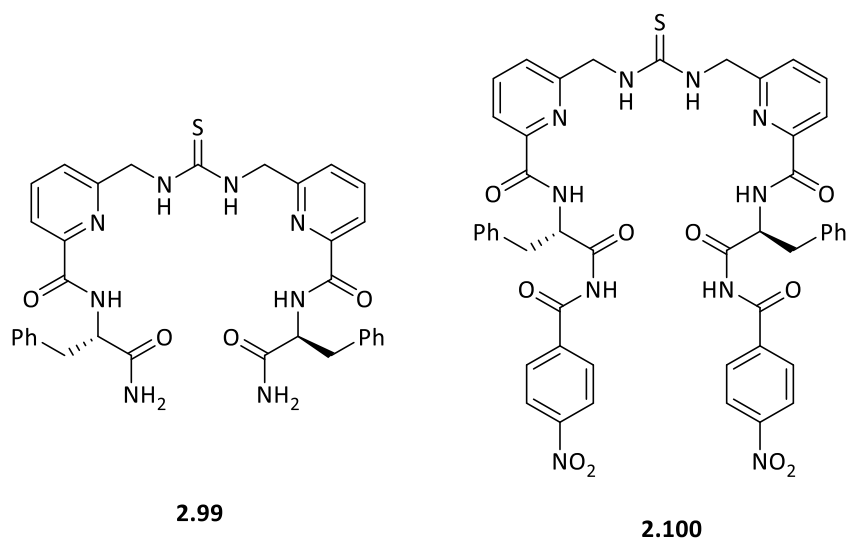
Rysunek 2.44. Cukrowe receptory **2.94** -**2.98**

Wyniki te pokazują bardzo wysokie stosunki stałych trwałości diastereoizomerycznych kompleksów, co świadczy o doskonałym dopasowaniu luki wiążącej do badanych anionów oraz o odpowiednim ulokowaniu fragmentu chiralnego. Co więcej, zaobserwowano znaczący wzrost chiralnego rozpoznania dla receptorów posiadających aromatyczny podstawnik, co może wskazywać na obecność dodatkowych oddziaływań typu  $\pi$ - $\pi$ .

Tabela 2.10. Chiralne rozpoznanie aminokwasów w postaci soli tetrabutylamoniowych przez receptory **2.94** -**2.98** w DMSO -  $d_6$  + 5%  $H_2O$  za pomocą miareczkowania pod kontrolą  $^1H$  NMR

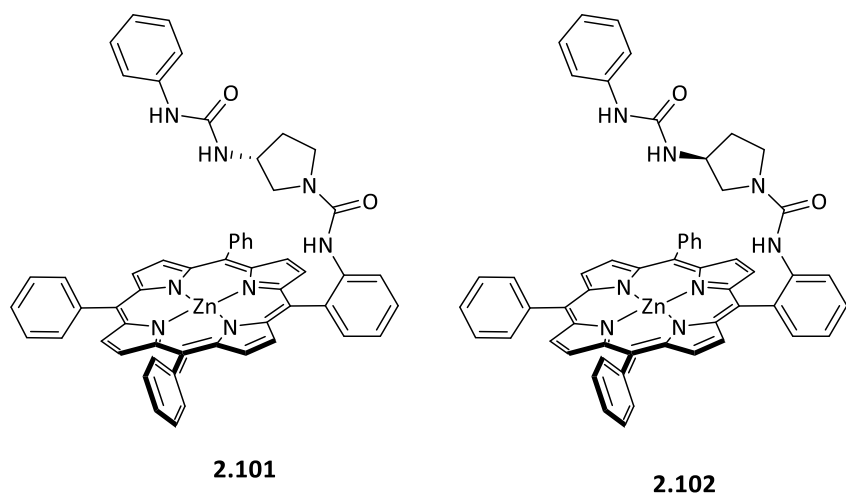
Anion	Receptor									
	<b>2.94</b>	$K_R/K_S$	<b>2.95</b>	$K_R/K_S$	<b>2.96</b>	$K_R/K_S$	<b>2.97</b>	$K_R/K_S$	<b>2.98</b>	$K_R/K_S$
<b>S-PhLac</b>	259		328		250		317		304	
<b>R-PhLac</b>	952	3,68	790	2,41	859	3,44	1312	4,14	1053	3,46
<b>S-Man</b>	119		105		97		115		107	
<b>R-Man</b>	233	1,95	205	1,96	187	1,92	245	2,12	209	1,95
<b>R-NBoc-Trp</b>	88		89		78		104		100	
<b>S-NBocTrp</b>	227	2,57	270	3,03	281	3,61	401	3,85	353	3,53

Innym przykładem hybrydowych receptorów są acykliczne ligandy **2.99** oraz **2.100** z centralnie umieszczoną funkcją tiomocznikową (Rysunek 2.45).<sup>116</sup> Miareczkowania pod kontrolą  $^1H$  NMR w mieszaninie 10% DMSO- $d_6$  w  $CD_3Cl$  serii zabezpieczonych aminokwasów (Ala, Phe, Asn, Gln, Trp, Ser) pokazały, że receptor **2.99** wykazywał niewielkie właściwości enancjoselektywnego wiązania aminokwasów. Jednakże, cechował się wysoką selektywnością wobec poszczególnych par gości, np. kompleks powstający pomiędzy **2.99** a N-Ac-Trp miał 30 razy wyższą stałą niż kompleks **2.99** N-Ac-Ser. Z kolei, gospodarz **2.100** wykazywał chiralne rozpoznanie dla enancjomerycznej pary N-acetylowanej pochodnej tryptofanu ( $K_L = 1925$ ,  $K_D = 3785 M^{-1}$ ).



*Rysunek 2.45. Hybrydowe receptory 2.99 i 2.100*

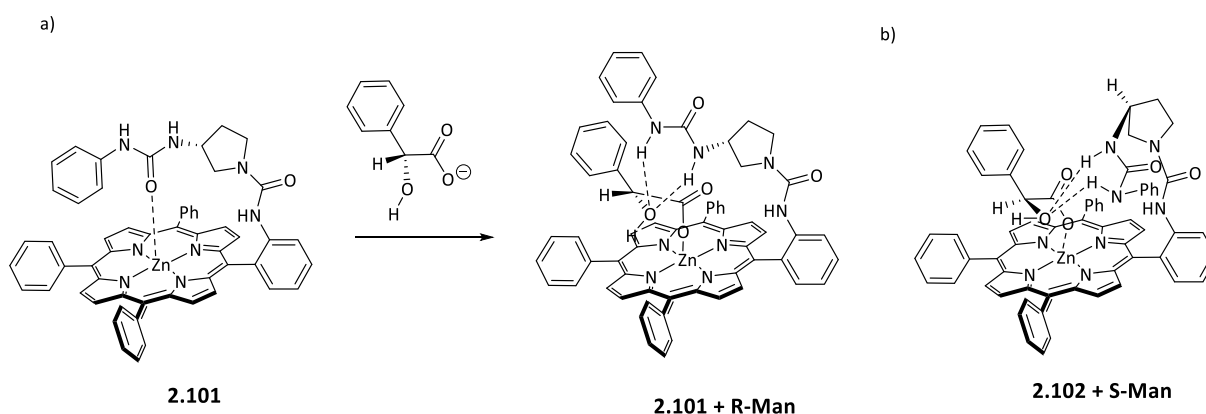
Interesującym przykładem pokazującym jak niewielkie zmiany w strukturze receptora mogą mieć wpływ na chiralne rozpoznanie są receptory **2.101** i **2.102** różniące się konfiguracją absolutną atomu węgla chiralnego fragmentu (Rysunek 2.46).<sup>117</sup> Badania właściwości wiążących ligandów skonstruowanych na sztywnej porfirynej platformie wobec enancjomerycznej pary anionów kwasu migdałowego przeprowadzono za pomocą miareczkowań pod kontrolą UV-Vis oraz <sup>1</sup>H NMR w chloroformie.



*Rysunek 2.46. Porfiryne receptory 2.101 i 2.102*

Niewielka różnica pomiędzy receptorami, jaką jest przeciwna konfiguracja absolutna na atomie węgla łączącym funkcję mocznikową z pozostałą częścią liganda powodowała odwrócenie chiralnego rozpoznania dla migdałanu. Receptor **2.101** wykazywał większe powinowactwo do stereizomeru R, przy czym  $K_R/K_S = 3,0$ , natomiast gospodarz **2.102** wiązał enancjomer S z większą stałą trwałości  $K_R/K_S = 0,32$ . Autorzy także zaproponowali model wiązania dla obu receptorów, który jest przedstawiony

na Rysunku 2.47. Atom tlenu mocznikowej grupy karbonylowej dla receptorów w stanie wolnym (bez dodatku gościa), koordynuje do atomu cynku znajdującego się w porfiryńowym układzie, w momencie dodawania anionu, receptor zaczyna się preorganizować. Częsteczka anionu oddziałuje z jednej strony z metalowym centrum, z drugiej za pomocą wiązań wodorowych z funkcją mocznikową. Ligand **2.101** może korzystniej oddziaływać z R-migdałanem, ze względu na lepsze dopasowanie do wnęki porfiryńowej, przy czym nie ma oddziaływań sterycznych z grupą fenylową, jednocześnie jeśli stereoisomer S wiąże się w podobny sposób, będzie występowała interakcja fenyłowego podstawnika z powierzchnią porfiryńy.



Rysunek 2.47 Model wiązania enancjomerów anionów kwasu migdałowego a) receptora **2.101** z R-migdałanem; b) receptora **2.102** z S-migdałanem

## 2.5 Podsumowanie

W Części Literaturowej niniejszej pracy starałam się przybliżyć Czytelnikowi złożoność zagadnienia jakim jest projektowanie neutralnych chiralnych receptorów na aniony. Nie budzi wątpliwości jak ogromne znaczenie niesie ze sobą zjawisko chiralności w układach biologicznych, a także rozpowszechnienie anionów karboksylanowych wśród cząsteczek. Podczas projektowania odpowiednich chiralnych i enancjoselektywnych ligandów, a następnie ich ewaluacji należy wziąć pod uwagę wiele czynników takich jak model oddziaływania anion-receptor, energia solwatacji, możliwość powstawania złożonych układów, wpływ medium rozpuszczalnikowego na powstające pary diastereoizomeryczne czy wreszcie odpowiednie zaprojektowanie geometrii luki wiążącej anion oraz chiralnego fragmentu.

Przedstawiony przeze mnie przegląd literaturowy chiralnych, neutralnych i acyklicznych receptorów wykorzystujących funkcje donorów wiązania wodorowego miał za zadanie pokazać różne podejścia

do zagadnienia chiralnego rozpoznania. Przede wszystkim możemy wyróżnić dwie główne strategie komponowania takich ligandów. Pierwszą, w której najpierw opracowuje się dobrze dopasowaną do anionów karboksylanowych kieszeń wiążącą, a następnie przyłącza się do niej chiralne fragmenty oraz drugą, gdzie lukę wiążącą kreuje się dookoła inherentnie chiralnej molekuly. Obie koncepcje spełniają swoją funkcję pod kątem opracowania efektywnych receptorów.

Należy także zwrócić uwagę na stałe elementy z których „uszyte” są poszczególne ligandy. Typowy receptor posiada lukę wiążącą zbudowaną z odpowiednich motywów donorów wiązania wodorowego, chiralny fragment odpowiedzialny za wnoszenie chiralności oraz z zamysłem ma spełniać określone funkcje np. być sensorem fluorescencji poprzez przyłączenie jednostek pirenowych czy nitrobenzenu, wykazywać aktywność elektrochemiczną (dołączenie ferrocenu), być odczynnikiem przesunięcia chemicznego, czy wykazywać chiralne rozpoznanie w wysoce polarnych rozpuszczalnikach tj. DMSO z dodatkiem wody (odpowiednio zaplanowana geometria luki wiążącej).

Rola jaką pełnią poszczególne motywy wiązania wodorowego jest niebagatelna. Od ich liczby, rozmieszczeni oraz kwasowości będzie zależało jak efektywny będzie ligand w danym rozpuszczalniku. Jak widzieliśmy w przytoczonych przykładach wystarczy niewielka modyfikacja, aby zmienić właściwości enancjoselektywne gospodarza.

## 3 BADANIA WŁASNE

### 3.1 Wprowadzenie

Szerokie badania w Zespole VIII Instytutu Chemii Organicznej poświęcono prostym achiralnym ligandom amidowym i mocznikowym, rozwiniętym następnie na bardziej złożone struktury. Wyniki otrzymane w pracach doktorskich moich kolegów<sup>2-11</sup> dały mi solidne podstawy do rozpoczęcia prac badawczych oraz punkt wyjścia mojej dysertacji. Ze względu na wysokie znaczenie chiralnych anionów karboksylanowych, o czym wspominałam w *Rozdziale 2*, postanowiłam otrzymać oraz zbadać właściwości enancjoróżnicujące szeregu chiralnych receptorów, różniących się budową platformy, donorami wiązań wodorowych oraz chiralnym fragmentem. Do osiągnięcia tego celu najbardziej odpowiednie (ze względu na łatwość syntezy oraz wysokie możliwości otrzymania całej rodziny receptorów) wydało się wykorzystanie podejścia polegającego na przyłączeniu chiralnego fragmentu do szkieletu wiążącego, za pomocą ugrupowań będących donorami wiązań wodorowych. Biorąc po uwagę złożoność zaplanowanych przeze mnie badań, zdecydowałam się podzielić opis materiału badawczego na pięć części:

Część pierwsza:

1. wybór chiralnego fragmentu;
2. dobór metody badania właściwości kompleksotwórczych;
3. dobór modelowych chiralnych anionów;
4. wybór prostych platform dla receptorów amidowych;
5. wybór prostych platform dla receptorów mocznikowych;
6. wybór platform o hybrydowym charakterze dla chiralnych receptorów.

Część druga:

1. synteza prostych modelowych chiralnych receptorów amidowych;
2. badanie właściwości kompleksotwórczych - dobór medium rozpuszczalnikowego i jego wpływ na chiralne rozpoznanie;
3. porównanie właściwości enancjoróżnicujących ze względu na geometrię obszaru wiążącego.

Część trzecia:

1. synteza prostych modelowych chiralnych receptorów mocznikowych;

2. porównanie właściwości kompleksotwórczych oraz enancjoróżnicujących mocznikowych receptorów z ligandami amidowymi.

Część czwarta:

1. synteza chiralnych receptorów wykorzystujących platformy o hybrydowym charakterze;
2. porównanie właściwości kompleksotwórczych ( $^1\text{H}$  oraz RAS) i chiralnego rozpoznania dla szeregu hybrydowych receptorów z per-O-Ac-glukozaminą jako fragmentem chiralnym.

Część piąta:

1. synteza chiralnych receptorów wykorzystujących platformy o hybrydowym charakterze z per-O-Bn-glukozaminą jako fragmentem chiralnym;
2. porównanie właściwości kompleksotwórczych ( $^1\text{H}$  NMR) i chiralnego rozpoznania, dla szeregu hybrydowych receptorów różniących się chiralnym fragmentem.

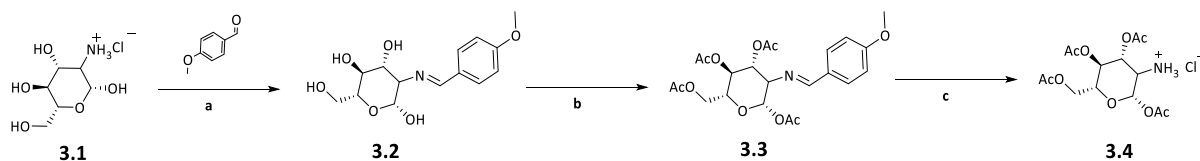
Tak zaplanowane prace badawcze pozwoliły mi na otrzymanie i zbadanie szeregu nowych chiralnych receptorów, a także szczegółowe porównanie wpływu kształtu luki wiążącej i rodzaju donorów wiązań wodorowych oraz wpływu zmiany chiralnego fragmentu na zdolności enancjoróżnicujące zaplanowanych receptorów.

**Wybór chiralnego fragmentu** stanowi istotny element procesu projektowania chiralnego receptora. Niezwykle ważna jest jego budowa, wielkość (objętość) oraz możliwości oddziaływania z chiralnym gościem. W swojej pracy postanowiłam wykorzystać pochodne cukrowe, które są tanie, łatwo dostępne, w prosty sposób mogą zostać przyłączone do platformy oraz umożliwiają wprowadzanie licznych modyfikacji ze względu na posiadanie grup hydroksylowych, które można w dosyć prosty sposób zabezpieczać za pomocą rozmaitych grup o różnym charakterze elektronowym, wielkości czy możliwości interakcji z gościem. Ze względu na charakter grup funkcyjnych (grupa karboksylowa lub aminowa), które miały stanowić miejsce przyłączenia elementów cukrowych zdecydowałam się otrzymać i wykorzystać pochodne glukozaminy oraz kwasu glukuronowego.

### **3.1.1 Otrzymywanie pochodnej per-O-Ac-glukozaminy**

Grupę aminową komercyjnie dostępnego chlorowodoru glukozaminy **3.1** najpierw zabezpieczyłam za pomocą aldehydu anyżowego. Tak otrzymaną pochodną **3.2** poddałam reakcji z bezwodnikiem octowym w obecności pirydyny, a następnie za pomocą 5M kwasu chlorowodorowego w acetonie

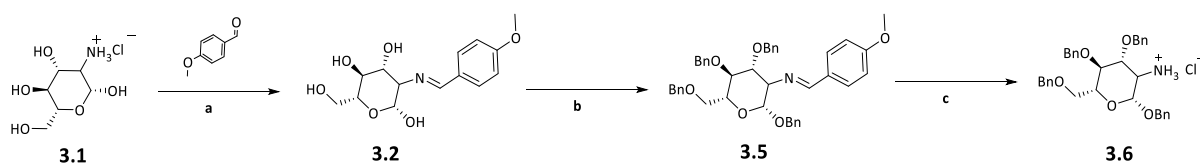
zdejtałem zabezpieczenie iminowe z **3.3** uzyskując zabezpieczony chlorowodorek **3.4** z bardzo dobrą wydajnością (Schemat 3.1).



Schemat 3.1. Synteza *per-O-Ac*-glukozaminy; (a) NaOH, 0°C, 1,5h (73,7%); (b) Ac<sub>2</sub>O, pyr, 0°C, 2h, potem rt 12h (86%); (c) 5M HCl, aceton, następnie Et<sub>2</sub>O, 1h, (96%).

### 3.1.2 Otrzymywanie pochodnej *per-O-Bn*-glukozaminy

W celu porównania wpływu chiralnych fragmentów na zaplanowane badania rozpoznania chiralnego anionów, otrzymałam benzylowaną pochodną glukozaminy (Schemat 3.2). Zabezpieczoną iminą pochodną **3.2** benzylowałam za pomocą bromku benzyłu w obecności wodoru sodu i tak otrzymany związek **3.5** przekształciłam w chlorowodorek **3.6**, analogicznie jak w przypadku otrzymywania pochodnej acetylowej glukozaminy.

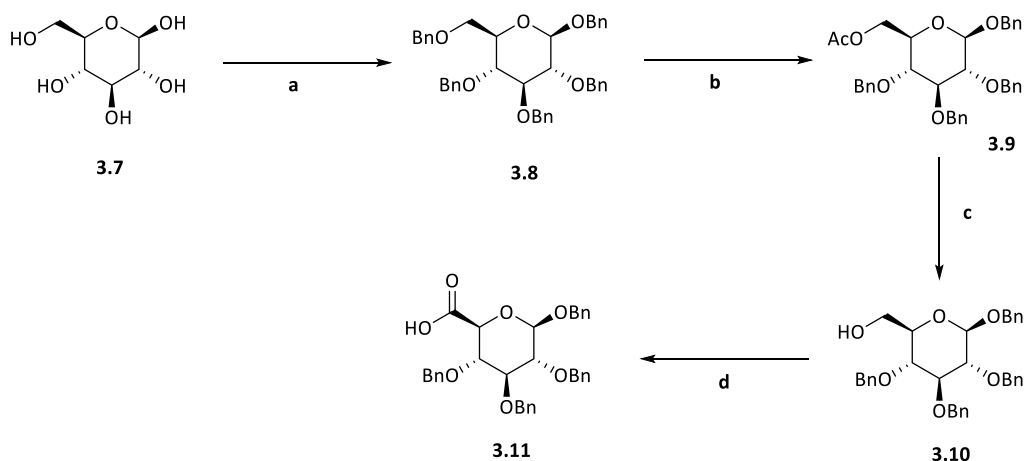


Schemat 3.2. Synteza *per-O-Bn*-glukozaminy; (a) NaOH, 0°C, 1,5h (73,7%); (b) BnBr, NaH, DMF, 0°C, potem rt 12h (60%); (c) 5M HCl, aceton, następnie Et<sub>2</sub>O, 1h, (50%).

### 3.1.3 Otrzymywanie *per-O-Bn* pochodnej kwasu glukuronowego

W celu otrzymania liganda **3.58** opisanego na stronie 101 konieczne było uzyskanie benzylowanej pochodnej kwasu glukuronowego. Metoda literaturowe<sup>118</sup> zakłada otrzymanie estru benzylowego wyjściowego kwasu glukuronowego, a następnie benzylowanie jego grup hydroksylowych z wykorzystaniem tlenku srebra (I) i zasadową hydrolizę całkowicie zabezpieczonego estru. Niestety, o ile ester benzylowy udało mi się otrzymać, to benzylowanie nie zachodziło wydajnie i w efekcie otrzymywałam mieszaninę różnie zabezpieczonych pochodnych, które trudno było rozdzielić. Postanowiłam więc opracować własne rozwiązanie tego problemu; benzylicząc glukozę **3.7**, otrzymałam produkt **3.8**, który następnie poddałam selektywnej reakcji debenzylowania i acetylowania grupy hydroksylowej na atomie węgla C<sub>6</sub>.<sup>119</sup> Monoacetylową pochodną **3.9** poddałam z kolei hydrolizie za pomocą metanolanu sodu, otrzymując związek **3.10**, który w wyniku utlenienia pierwszorzędowej grupy hydroksylowej odczynnikami Jonesa dawał pożądaną zabezpieczoną kwas glukuronowy **3.11** (Schemat 3.3).





Schemat 3.3. Otrzymywanie per-O-Bn-kwasu glukuronowego; (a) BnBr, NaH, DMF, 0°C, potem 12h rt (57,9%); (b) AcOH:Ac<sub>2</sub>O 1:5, ZnCl<sub>2</sub>, 0°C, 1,5h (72,9%); (c) NaOMe, 12h (61%); (d) odczynnik Jonesa (2,5M CrO<sub>3</sub> w H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), aceton, 12h (40%).

Posiadając w dyspozycji zestaw gotowych do badań chiralnych prekursorów, gwarantujących możliwość otrzymania chiralnych receptorów, należało przeanalizować odpowiednie, rokujące największe nadzieje metody, pozwalające na skuteczne **badanie ich zdolności kompleksotwórczych oraz chiralnego rozpoznania w roztworze**.<sup>120</sup> Istnieje kilka metod umożliwiających wyznaczenie stałych trwałości powstających kompleksów supramolekularnych (np. mikrokalorymetria, spektrofotometria), jednak najpopularniejszą jest miareczkowanie pod kontrolą <sup>1</sup>H NMR. Wykorzystanie spektrometrii <sup>1</sup>H NMR dostarcza, oprócz wyznaczenia stałej kompleksowania, informacji o strukturze powstającego kompleksu. Dzięki możliwości śledzenia zmian przesunięć chemicznych protonów gospodarza i/lub gościa, indukowanych podczas tworzenia się kompleksu, możemy wnioskować zarówno o modelu wiązania, jak i o zmianach konformacyjnych. Metoda ta pozwala na wskazanie protonów, które bezpośrednio oddziałują z anionem (zazwyczaj w tym przypadku obserwuje się ich największe przesunięcia w widmie, sięgające nawet kilku ppm). Podejście to daje szansę na uchwycenie powstawania innych słabych oddziaływań, obserwowania procesów zrywania wiązań wodorowych, czy dopasowywania liganda do miareczkowanego gościa. Wszystkie te procesy wywołują mniejsze, aczkolwiek zauważalne, zmiany przesunięć chemicznych. Z metodologicznego punktu widzenia, pomiar polega na dodawaniu niewielkich porcji gościa w postaci soli tetrabutylamoniumowej (roztwór A) do roztworu gospodarza (roztwór B), i po wymieszaniu, na rejestracji widma <sup>1</sup>H NMR. Jeśli badany proces tworzenia się i dysocjacji powstającego kompleksu jest wystarczająco szybki w skali NMR, na widmie obserwujemy uśrednione sygnały, będące średnią ważoną, pochodzące od wolnego liganda i tworzonego kompleksu. Rosnące stężenie anionu (rosnąca liczba dodanych ekwiwalentów gościa) powoduje przesunięcia obserwowanych protonów w kierunku położeń odpowiadających skompleksowanej strukturze gościa. Otrzymana zależność pomiędzy zmianą przesunięć  $\delta$  lub  $\Delta\delta$ , a zmianą stężenia lub

ekwiwalentów gościa jest izotermą wiązania i nazywana jest krzywą miareczkowania. Dzięki odpowiednim modelom matematycznym, przy użyciu dedykowanych programów wykonujących obliczenia (HypNMR, Bindfit czy EQNMR)<sup>121</sup> możliwe jest wyznaczenie stałych trwałości kompleksów nawet dla bardziej złożonych układów niż model 1:1 (gospodarz : gość). Co ważne, niegdyś przy wykorzystaniu zwykłych programów matematycznych wyznaczano i podawano stałe trwałości dla poszczególnych protonów, które uczestniczyły bezpośrednio w wiązaniu wodorowym. Dziś dzięki takim programom jak HypNMR, które obliczają stałą na podstawie krzywych teoretycznych wszystkich przesuwających się protonów możliwe jest wyznaczenie dużo dokładniejszej tzw. globalnej stałej.<sup>121</sup>

Mimo wielu zalet, metoda miareczkowania pod kontrolą <sup>1</sup>H NMR posiada pewne ograniczenia. Stałe trwałości  $K_a$ , wyznaczone w danych warunkach, których wartości wynoszą powyżej 10 000 M<sup>-1</sup> i poniżej 5 M<sup>-1</sup>, obciążone są bardzo dużym błędem i nie mogą być traktowane jako wiarygodne.<sup>122</sup> W takim przypadku rozwiązaniem jest zmiana warunków przeprowadzanego eksperymentu. Zazwyczaj, stosuje się rozpuszczalnik, który jest dużo bardziej konkurencyjnym medium w stosunku do uprzednio używanego, np. mieszaninę DMSO-*d*<sub>6</sub> z dodatkiem wody (od 0.5% do kilkunastoprocentowej jej zawartości).

Biorąc pod uwagę zalety metody miareczkowania pod kontrolą <sup>1</sup>H NMR, tj. możliwość obserwowania zachowania przesuwających się sygnałów pochodzących od donorów wiązania wodorowego, co było dla mnie niezwykle istotne i umożliwiło na głębsze spojrzenie w sposób powstawania kompleksu, postanowiłam wykorzystać tę technikę do swoich badań. W pierwszym etapie badań postanowiłam przetestować różne mieszaniny rozpuszczalników dla jednej pary gość - gospodarz, w celu doboru odpowiedniego medium, które zapewniłoby rzetelne porównanie otrzymanych stałych oraz stosunków stałych trwałości dla chiralnego rozpoznania.

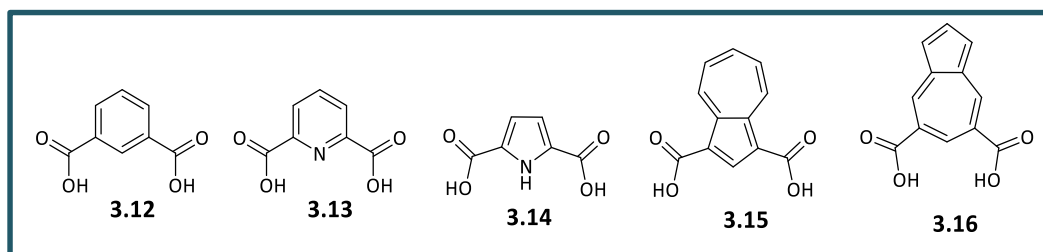
W przypadku chiralnego rozpoznania, niezwykle trudno jest **dobrać modelowe chiralne aniony**. Wynika to z faktu, że w literaturze nie istnieją żadne standardy co do wyboru chiralnych gości, a wyselekcjonowane zestawy anionów zależą od intuicji i doświadczenia danej grupy badawczej. Podobnie jest w przypadku liczby egzaminowanych par enancjomerów. W swojej pracy zdecydowałam się zbadać dla wszystkich receptorów dwie modelowe pary enancjomerów: anion kwasu migdałowego, który posiada grupę hydroksylową przy  $\alpha$  atomie węgla i analogiczną do niego, zabezpieczoną grupą acetylową, pochodną fenyloglicyny. Taka para wybranych modelowych anionów pozwala także na porównanie wpływu grupy funkcyjnej przy  $\alpha$  atomie węgla. Dodatkowo, dla receptorów, które wykazywały satysfakcjonujące chiralne rozpoznanie w bardziej kompetytywnych

układach rozpuszczalnikowych, zdecydowałam się na zbadanie szerszego spektrum anionowych gości.

## 3.2 Wybór platform

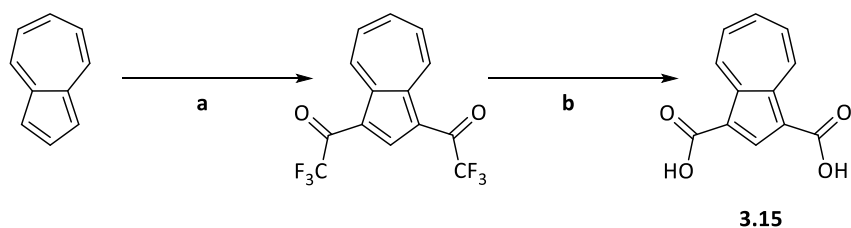
### 3.2.1 Proste platformy dla receptorów amidowych

Badania nad chiralnym rozpoznaniem anionów postanowiłam rozpocząć od otrzymania najprostszych receptorów skonstruowanych z aromatycznych platform, do których w łatwy sposób można przyłączyć chiralny fragment za pomocą ugrupowań amidowych będących donorami wiązania wodorowego.

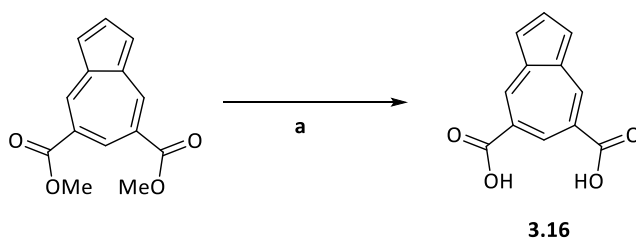


Rysunek 3.1

Mając na uwadze popularność pochodnych kwasów karboksylowych, takich jak izoftalowy **3.12** oraz dipikolinowy **3.13**, w syntezie receptorów na aniony, zdecydowałam się użyć je na początku swoich badań. Kwasy te, wykorzystują geometrię sześciocząłowego pierścienia aromatycznego, natomiast chcąc zbadać wpływ wielkości i geometrii luki wiążącej na chiralne rozpoznanie, konieczny był dobór innych szkieletów opartych o geometrię pierścieni pięciocząłowego i siedmiocząłowego. Czerpiąc z wiedzy i badań moich kolegów z Zespołu<sup>6,10</sup> zdecydowałam się posłużyć dikarboksyłowymi pochodnymi azulenu zarówno sfunkcjonalizowanego w pierścieniu 5-cząłowym **3.15**, jak i w 7-cząłowym **3.16**. Azulen jest niezwykle ciekawą cząsteczką ze względu na unikatową geometrię, posiadany wewnętrzny moment dipolowy oraz na to, że stanowi on efektywny chromofor. Wyniki badań przedstawione w doktoratach T. Zielińskiego i D. Lichosyta wykazały, że receptory oparte o wspomniane bloki budulcowe efektywnie wiążą aniony. Pożądane dikwasy azulenowe otrzymałam za pomocą opracowanych w naszym zespole metod (Schematy 3.4<sup>69</sup> i 3.5<sup>71</sup>).

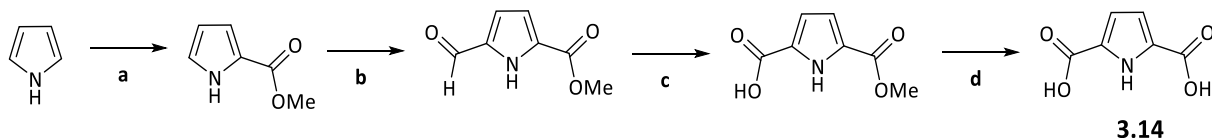


Schemat 3.4 Otrzymywanie platformy **3.15**; (a) TFAA; (b) 1.KOH, 2.HCl;



Schemat 3.5. Otrzymywanie platformy **3.16**; (a) 1.KOH, 2.HCl.

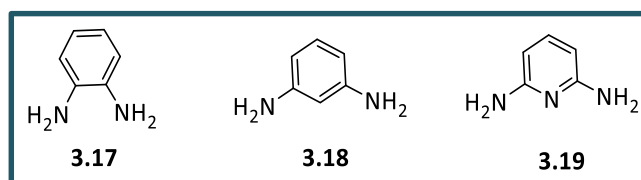
Równoległe, w celu uzupełnienia zestawu prostych aromatycznych platform, postanowiłam otrzymać 2,5-dikarboksylową pochodną pirolu **3.14**. Cząsteczka ta posiada dodatkowy donor wiązania wodorowego, co czyni ją z definicji hybrydową platformą, jednak z uwagi na prostotę tego szkieletu zdecydowałam się umieścić ją w tej grupie receptorów. Dikwas **3.14** otrzymałam za pomocą ścieżki syntetycznej zaprezentowanej na Schemacie 3.6.<sup>123</sup>



Schemat 3.6. Synteza platformy **3.14**; (a) 1.  $\text{Cl}_3\text{COCOCl}$ , 2. MeOH; (b)  $\text{POCl}_3$ , DMF; (c)  $\text{KMnO}_4$ , aceton; (d) NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$ .

Tak dobrany zestaw prostych platform dla receptorów amidowych, zaprezentowany na Rysunku 3.1, pozwoli na porównanie wpływu wielkości i geometrii luki wiążącej na chiralne rozpoznanie anionów.

### 3.2.2 Proste platformy dla receptorów mocznikowych

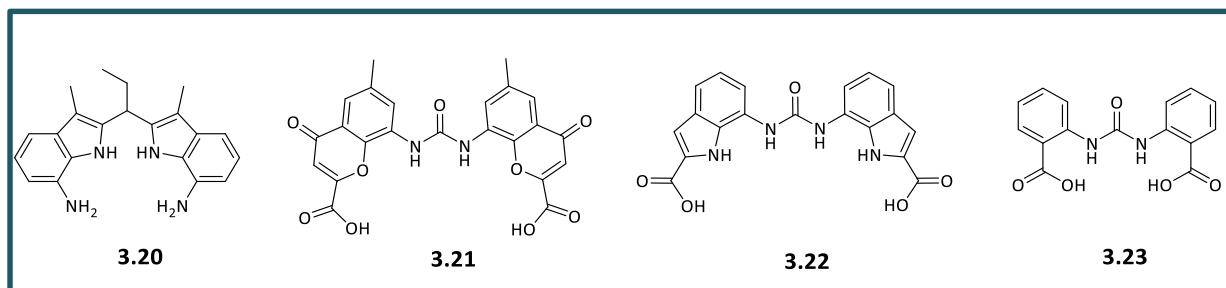


Rysunek 3.2

Kolejnym etapem w ewaluacji prostych chiralnych receptorów było otrzymanie dimocznikowych ligandów, które uzyskane w prosty sposób, stanowiłyby odnośniki dla diamidowych receptorów.

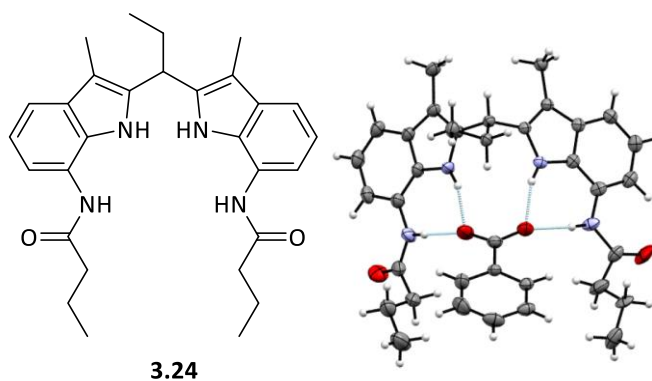
Ewaluowane receptory posiadałyby przede wszystkim inną geometrię miejsca wiążącego, z uwagi na posiadanie innego rodzaju donorów wiązań wodorowych (amid vs. mocznik), a także większą ich liczbę, co powinno spowodować silniejsze wiązanie gościa. Mając na uwadze prostotę syntetyczną do otrzymania docelowych ligandów, zdecydowałam się wykorzystać handlowo dostępne diaminy 1,2- i 1,3-benzenu (odpowiednio **3.17** i **3.18**) oraz 2,6-diaminopirydynę **3.19**.

### 3.2.3 Platformy o hybrydowym charakterze



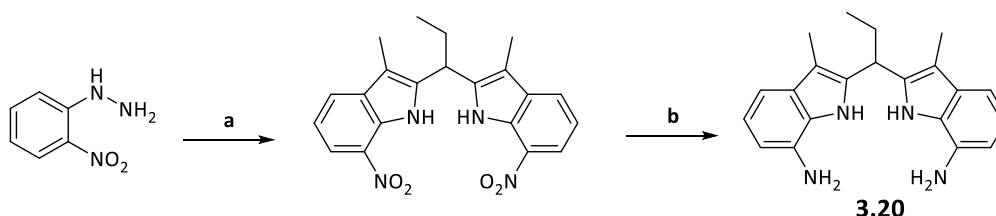
Rysunek 3.3

Naturalnym krokiem podczas zgłębiania wiedzy dotyczącej chiralnego rozpoznania było dla mnie wyselekcjonowanie ze znanych w literaturze platform o dobrze zdefiniowanej geometrii, charakteryzujących się wysokim powinowactwem do anionów karboksylanowych w wymagających mieszaninach rozpuszczalnikowych. Z reguły zwiększenie liczby i rodzaju donorów wiązań wodorowych, należyte ich rozmieszczenie w przestrzeni z wykorzystaniem szkieletów o odpowiednich właściwościach elektronowych, pozwala na uzyskanie efektywnej luki wiążącej. Opracowana w naszym Zespole hybrydowa platforma diindolometanowa (DIM) **3.20** stanowi świetny przykład takiego motywu.<sup>124</sup> Alifatyczny diamidowy receptor **3.24** wykazywał znakomite powinowactwo do anionów karboksylanowych w mieszaninach DMSO z H<sub>2</sub>O lub z MeOH. Na Rysunku 3.4 przedstawiony jest sposób wiązania anionu kwasu benzoowego w kompleksie **3.24**⋯PhCOO<sup>-</sup>, wynikającym ze struktury Rentgenowskiej Analizy Strukturalnej (RAS). Warto podkreślić doskonałe dopasowanie luki wiążącej do geometrii anionu karboksylanowego. Dzięki obecności atomu węgla o hybrydyzacji sp<sup>3</sup> łączącego obie pochodne indolu, cząsteczka receptora może łatwo dopasowywać się do cząsteczki gościa.



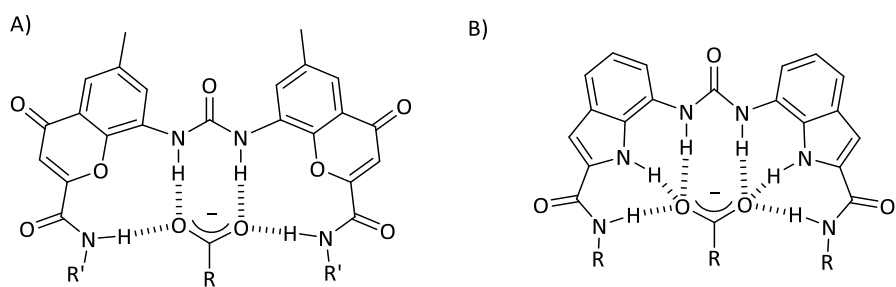
Rysunek 3.4. Diindolometanowy receptor **3.24** i struktura jego kompleksu z anionem benzoesanowym (RAS) **3.24-PhCOO<sup>-</sup>**.

Należy zaznaczyć, że DIM-owa platforma została już z powodzeniem wykorzystana w naszym Zespole do badań nad chiralnym rozpoznaniem, o czym wspominałam w *Części Literaturowej* (s. 58 - 59). Otrzymane wtedy receptory posiadały dwa ugrupowania amidowe i wykazywały wysokie chiralne rozpoznanie w stosunku do chiralnych anionów karboksylanowych. Biorąc pod uwagę, że szkielet diindolometanowy otrzymuje się szybko i w dosyć prosty sposób (Schemat 3.7) oraz że posiada on dwie grupy aminowe, postanowiłam sprawdzić i porównać wpływ cukrowej części zabezpieczonej grupami OAc na chiralne rozpoznanie z analogicznym bisamidowym receptorem z pochodnymi cukrowymi zabezpieczonymi grupami benzyłowymi. Zdecydowałam się więc dokonać syntezy takiego receptora i wykorzystać go do chiralnego rozpoznawania anionów.



Schemat 3.7. Synteza szkieletu DIIM **3.20**; (a) 1. EtCHO, AcOH; 2. HCl, 100°C, 1h; (b) H<sub>2</sub>, Pd/C 10%, MeOH;

Spośród literaturowych przykładów interesujących motywów strukturalnych spełniających wymagania dla tej grupy platform, wybrałam dodatkowo dwa bloki budulcowe: mocznik ketonowej pochodnej chromenu **3.21**<sup>125,126</sup> oraz mocznik pochodnej indolowej **3.22**<sup>127,128</sup>. Obie platformy mają podobny rozkład donorów wiązań wodorowych: w centralnej części znajduje się ugrupowanie mocznikowe, które łączy ze sobą symetrycznie dwie jednostki posiadające grupy amidowe tworząc receptory o symetrii C<sub>2</sub>. Co więcej, w przypadku platformy **3.21** maksymalna liczba donorów wiązań wodorowych wynosi 4, natomiast dla indolowej pochodnej **3.22** wiązań takich może powstawać 6. Proponowany model wiązania anionów karboksylowych przez receptory obu platform **3.21** i **3.22** przedstawiony jest na Rysunku 3.5.



Rysunek 3.5. Wiązanie jonów karboksylanowych przez platformy **3.21** (A) i **3.22** (B).

Dodatkowo postanowiłam otrzymać układ **3.23** stanowiący najprostszy odpowiednik referencyjny dla platform **3.21** i **3.22**, którym jest mocznik łączący dwie grupy fenylowe z blokami amidowymi w pozycji *orto*.

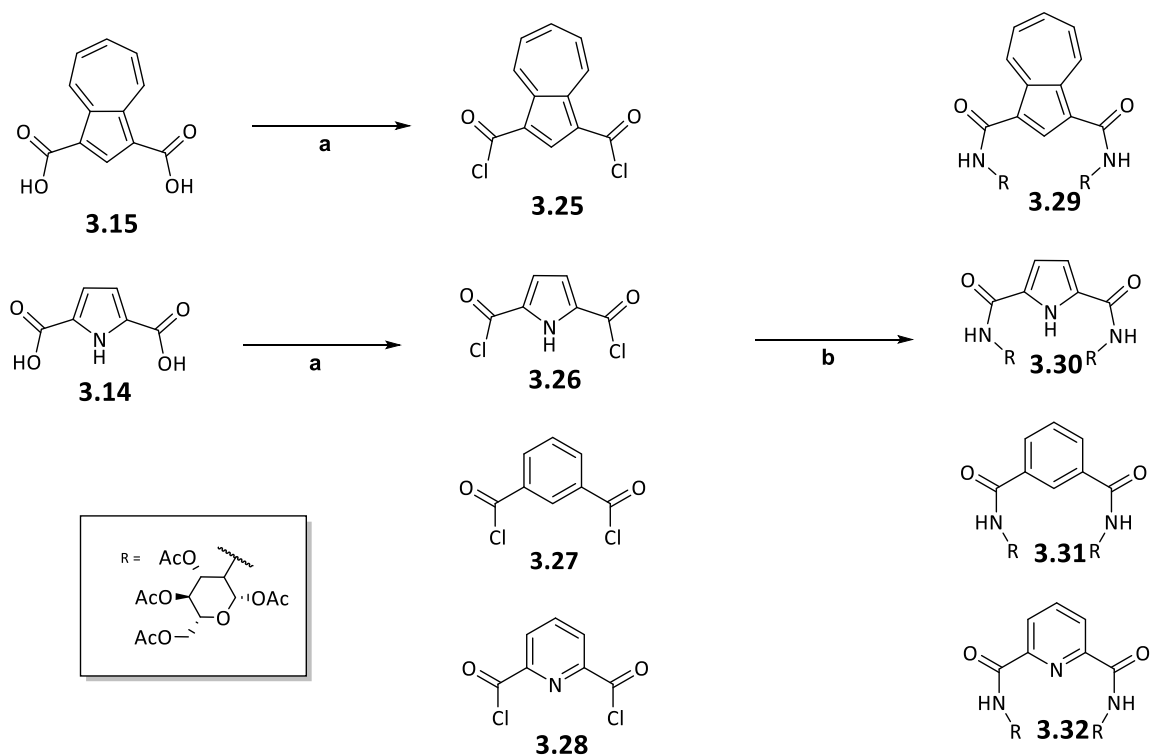
Ze względu na modyfikacje wprowadzone przeze mnie do literaturowych ścieżek syntetycznych podczas otrzymywania powyższych platform (**3.21** i **3.22**), oraz nową ścieżkę syntetyczną dla platformy **3.23**, ich syntezę przedstawię i omówię w *Rozdziale 3.4.1*.

### 3.3 Chiralne cukrowe bisamidy prostych platform aromatycznych

#### 3.3.1 Synteza

Chcąc otrzymać proste bisamidowe receptory postanowiłam wykorzystać reakcję dichlorków kwasowych z chlorowodorkiem glukozaminy. Syntezę rozpocząłam od uzyskania odpowiednich pochodnych kwasów karboksylowych **3.25** i **3.26** poprzez reakcję wcześniej otrzymanych dikwasów **3.15** oraz **3.14** z chlorkiem tionylu w katalitycznej obecności DMF. Następnie zsyntezowane krystaliczne dichlorki oraz dostępne handlowo kwasu izoftalowego **3.27** oraz dipikolinowego **3.28**, poddałam bezpośrednio reakcji z chlorowodorkiem glukozaminy **3.4** w bezwodnym dichlorometanie w obecności trietyloaminy, prowadząc każdą reakcję przez noc (Schemat 3.8). Ze względu na prowadzone w dalszej kolejności pomiary analityczne, niezwykle ważne było dla mnie uzyskanie związków o bardzo wysokiej czystości. Niestety za pomocą zwykłej chromatografii kolumnowej okazało się to niemożliwe. Dlatego też, postanowiłam wykorzystać preparatywną wysokosprawną chromatografię kolumnową. Podczas rozdziału, przy ciśnieniu powyżej 5hPa na wejściu do kolumny, następowała częściowa deprotekcja grup hydroksylowych, w efekcie czego otrzymywałam mieszaninę docelowego produktu oraz częściowo zabezpieczonego związku. Zdecydowałam się na skonstruowanie własnej aparatury do rozdziału, która obejmowała wykorzystanie wysokosprawnej pompy (regulacja przepływu

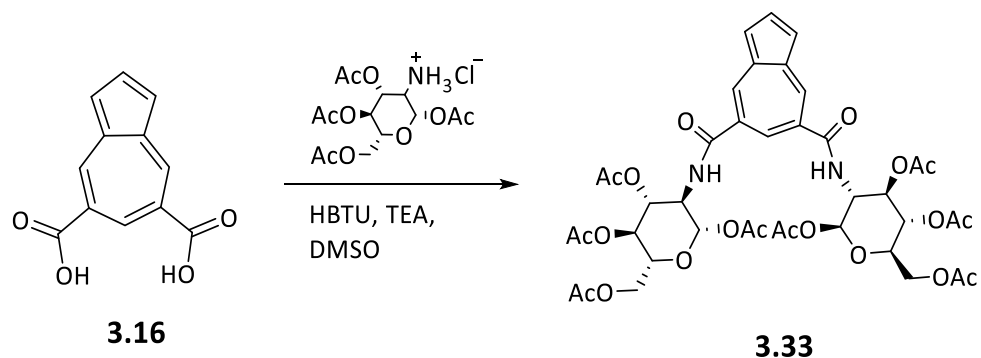
i kontrola ciśnienia), detektora oraz pojemników napełnianych przez mnie silikazalem o wielkości ziaren 0,08 mm oraz 200 mesh. Dzięki możliwości napełniania pojemników, z powodzeniem uniknęłam trudności z rozpuszczalnością niektórych związków, nakładając je na celit (dzięki temu związek jest zmywany z celitu i równomiernie wchodzi na czoło żelu w kolumnie) oraz mogłam dopasować wielkość kolumn, tak aby uzyskać odpowiednio „bezpieczne” ciśnienie dla moich docelowych związków.



Schemat 3.8. Otrzymywanie prostych bisamidowych receptorów; (a)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{DMF}_{\text{kat}}$ , DCM, grzanie; (b) chlorowodorek glukozaminy **3.4**, TEA, DCM.

Mając na uwadze wysoką reaktywność pozycji 1,3 w pierścieniu azulenowym, uzyskanie receptora **3.33** nie było możliwe w analogicznej reakcji otrzymywania odpowiedniego dichlorku kwasowego z kwasu dikarboksylowego i  $\text{SOCl}_2$ . Zdecydowałam posłużyć się często wykorzystywanym do tworzenia wiązań amidowych odczynnikiem sprzęgającym HBTU (Schemat 3.9). Podjęłam także próbę otrzymania tą metodą receptora **3.29**, jednak okazała się ona dużo mniej wydajna niż poprzez dichlorek kwasowy **3.24**.





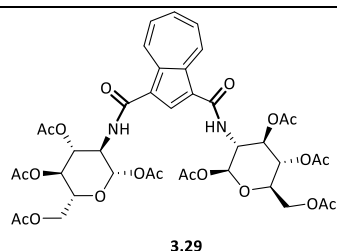
Schemat 3.9. Otrzymywanie receptora **3.33**.

### 3.3.2 Badanie właściwości kompleksujących oraz chiralnego rozpoznania z udziałem receptorów **3.29 – 3.33**

Przed przystąpieniem do właściwych badań wszystkich receptorów z tej grupy, postanowiłam przetestować kilka mieszanin rozpuszczalnikowych dla jednego wybranego receptora. Bazując na przesłankach literaturowych wybór mój padł na ligand **3.29**. Dla receptora **3.29** wykonałam szereg miareczkowań w różnych mieszaninach rozpuszczalnikowych z parą enancjomerów anionów kwasu migdałowego (Tabela 3.1). Tak przeprowadzony eksperyment pozwolił mi na dobranie optymalnego rozpuszczalnika do dalszych pomiarów, a także na zbadanie wpływu medium w którym odbywa się kompleksowanie na chiralne rozpoznanie.

Pierwszym, i zgoła oczekiwanym wnioskiem, jest zmiana siły oddziaływania receptora z anionem wraz z zwiększającą się polarnością układu, w którym wykonywany jest pomiar. Dla aprotowych polarnych mieszanin rozpuszczalników, których polarność rośnie w szeregu  $CD_3CN < CD_3CN + 0,5\% H_2O < CD_3CN + 5\% H_2O < DMSO_d_6 + 0,5\% H_2O$ , sukcesywny dodatek wody do rozpuszczalnika powoduje obniżanie się stałych trwałości powstających kompleksów zarówno z jednym jak i drugim enancjomerem. Natomiast dużo bardziej interesujące jest w jaki sposób medium wpływa na możliwości enancjoróżnicujące gościa. Dla mieszanin z dużym dodatkiem wody praktycznie nie obserwujemy chiralnego rozpoznania, co jest najprawdopodobniej związane z wytworzeniem się otoczki solwatacyjnej zarówno wokół liganda jak i anionu, która uniemożliwia różnicujące oddziaływanie pomiędzy obydwoimi typami molekuł.

Tabela 3.1 Wyniki miareczkowań (stałe trwałości oraz chiralne rozpoznanie) dla receptora **3.29** oraz pary enancjomerów kwasu migdałowego w różnych mieszaninach rozpuszczalnikowych.



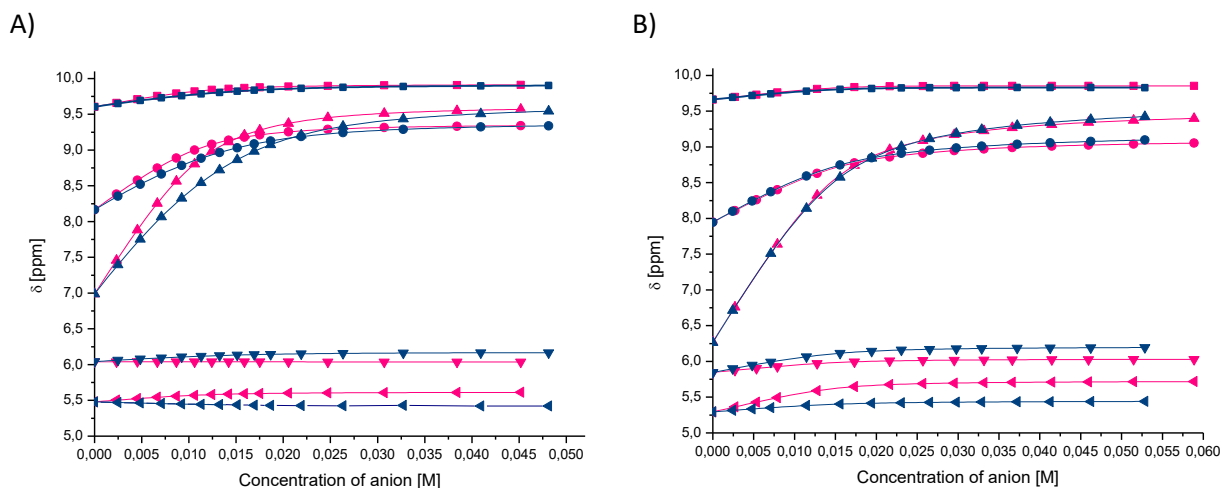
Mieszanina rozpuszczalników	Anion <sup>[a]</sup>	K [M <sup>-1</sup> ] <sup>[b]</sup>	K <sub>S</sub> /K <sub>R</sub>
CD <sub>3</sub> CN	(R) - Man	K <sub>R1:1</sub> >10 000 <sup>[c]</sup> K <sub>R1:2</sub> = 207	_ [c]
	(S) - Man	K <sub>S1:1</sub> >10 000 <sup>[c]</sup> K <sub>S1:2</sub> = 143	
CD <sub>3</sub> CN + 0,5% H <sub>2</sub> O	(R) - Man	K <sub>R1:1</sub> = 4348 K <sub>R1:2</sub> = 276	<b>0,32</b> <b>0,70</b>
	(S) - Man	K <sub>S1:1</sub> = 1417 K <sub>S1:2</sub> = 195	
CD <sub>3</sub> CN + 5% H <sub>2</sub> O	(R) - Man	11.4	<b>1.34</b>
	(S) - Man	15.5	
DMSO <sub>d6</sub> + 0,5% H <sub>2</sub> O	(R) - Man	11.3	<b>0,99</b>
	(S) - Man	11,2	
CDCl <sub>3</sub>	(R) - Man	K <sub>R1:1</sub> = 2656 K <sub>R1:2</sub> = 98.7	<b>0.50</b> <b>0.62</b>
	(S) - Man	K <sub>S1:1</sub> = 1342 K <sub>S1:2</sub> = 61.4	

<sup>[a]</sup> Aniony zostały użyte w postaci soli TBA;

<sup>[b]</sup> stałe wyznaczone za pomocą programu HypNMR dla modelu wiązania 1:1 lub 1:2 (receptor:anion);

<sup>[c]</sup> stała kompleksowania powyżej limitu stosowalności w technice miareczkowania <sup>1</sup>H NMR (K<sub>a</sub> >10<sup>4</sup>).

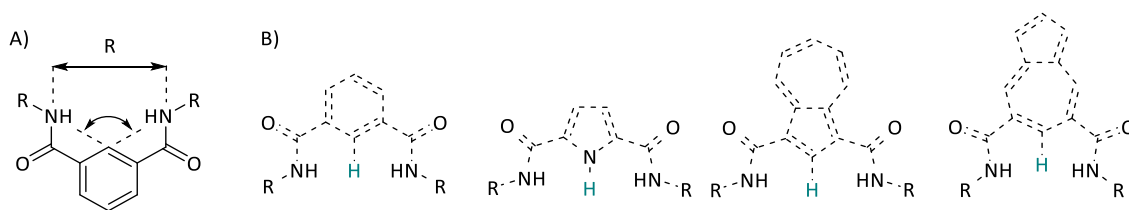
Porównanie otrzymanych wyników dla polarnej mieszaniny CD<sub>3</sub>CN + 0,5% H<sub>2</sub>O z niepolarnym chloroformem, pokazuje jak duży wpływ na chiralne rozpoznanie ma medium w którym powstaje kompleks. Różnica w sposobie solwatacji indywiduów znajdujących się w mieszaninie, a co za tym idzie, ich kształt i sposób oddziaływania pomiędzy sobą, powoduje powstawanie zupełnie innych kompleksów. Analiza porównawcza przesunięć chemicznych dla oddziałujących protonów w obu rozpuszczalnikach pozwala na głębsze spojrzenie na źródło obserwowanych różnic (Rysunek 3.6).



Rysunek 3.6. Krzywe miareczkowania dla receptora **3.30** z anionem pary enancjomerów (niebieski – S; różowy – R) kwasu migdałowego w postaci soli TBA w A)  $CD_3CN + 0,5\% H_2O$ ; B)  $CDCl_3$ .

Dla miareczkowania w mieszaninie acetonitrylu z wodą wyraźnie widać, że różnicowanie zachodzi głównie w okolicy luki wiążącej, ale też przez fragmenty cukrowe, natomiast w przypadku badań w niepolarnym  $CDCl_3$ , nie obserwujemy znaczących zmian dla protonów aromatycznych i amidowych. Różnice w przesunięciach chemicznych dla obu enancjomerów występują dopiero dla sygnałów pochodzących od cukrowych protonów, należących do chiralnego fragmentu receptora. Zachowania obserwowanych sygnałów świadczą o różnym sposobie powstawania kompleksów w zależności od rozpuszczalnika, pomimo, że w obu przypadkach najlepsze dopasowanie danych eksperymentalnych otrzymałam dla modelu mieszanego 1:1 z 1:2 (ligand : anion) sposoby solwatowania, a co za tym idzie powstawanie różnych kompleksów o charakterze diastereoizomerów jest zależne zarówno do rozpuszczalnika jak i od anionu. Niepolarny chloroform nieefektywnie solwatuje polarną część zarówno anionu jak i gospodarza, przez co nie ma wpływu na wiązanie gościa, natomiast oddziaływanie rozpuszczalnika z łańcuchem bocznym badanego anionu wpływa na różnice w oddziaływaniu z chiralnym fragmentem receptora.

Dalsze badania dla tej serii receptorów zdecydowałam się przeprowadzić w  $CD_3CN + 0,5\% H_2O$  dla którego zakres otrzymanych stałych trwałości kompleksów (pomiędzy  $10^2 - 10^4 M^{-1}$ ) był optymalny dla rzetelnego porównywania ich ze sobą. W pierwszym kroku, postanowiłam przeprowadzić wstępne badania powinowactwa bisamidowych receptorów do achiralnego anionu kwasu benzoowego. Tabela 3.2 przedstawia porównanie parametrów geometrycznych luki wiążącej wyznaczonych dla achiralnych analogów otrzymanych przez mnie receptorów (Rysunek 2.13, *Rozdział 2.3.3*),<sup>6</sup> z powinowactwem do anionu kwasu benzoowego oraz maksymalnego przesunięcia protonów znajdujących się najbliższej miejsca oddziaływania z gościem.



Rysunek 3.7. Dane pomocnicze dla Tabeli 3.2; A) reprezentatywny przykład parametrów R oraz  $\alpha$ ; B) protony (zaznaczone kolorem zielonym) dla których podano maksymalne przesunięcia

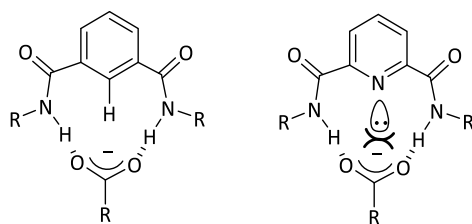
Tabela 3.2. Porównanie parametrów geometrycznych luki wiążącej wyznaczonych dla achiralnych analogów otrzymanych receptorów<sup>6</sup>, z powinowactwem do anionu kwasu benzooesowego oraz maksymalne przesunięcia protonów znajdujących się najbliższej miejsca oddziaływania z gościem.

Receptor	3.33	3.32	3.31	3.30	3.29
$K [M^{-1}]^{[a]}$	463	49	1352	$K_{R1:1} = >10^4$ $K_{R1:2} = 758$	$K_{R1:1} = >10^4$ $K_{R1:2} = 568$
$\Delta\delta_{max} [ppm]$	0,327	-	0,773	4,160	1,610
$R [A]^{[b]}$	4,0	4,6	5,0	5,4	5,6
$\alpha [^\circ]^{[b]}$	117	117	123	139	145

[a] szacowany błąd <10%; aniony użyte w postaci soli TBA

[b] parametry geometryczne wyznaczone dla konformacji syn-syn za pomocą RAS dla R=n-Bu<sup>6</sup>

Analiza danych zawartych w Tabeli 3.2 pokazuje rosnącą tendencję powinowactwa receptora do anionu benzooesanowego wraz z powiększaniem się miejsca wiążącego (odległością protonów amidowych od siebie). Ligandy **3.30** i **3.29** oparte na pierścieniu pięciocłonowym wiązały gościa z najwyższymi stałymi  $K > 10^4 M^{-1}$ , co więcej, stechiometria powstających kompleksów miała charakter 1:2 (ligand : anion). Świadczy to o najlepiej dopasowanej geometrii platformy do wiązania anionu karboksylanowego. Potwierdza to także ocena maksymalnego przesunięcia dla protonów umiejscowionych w luce wiążącej. Im lepiej dopasowany jest anion do luki receptora, tym większe przesunięcia sygnałów są obserwowane. Z jednej strony, bliskość gościa zmienia otoczenie chemiczne wokół danego atomu wodoru, z drugiej, umożliwia zaangażowanie go w tworzenie wiązania wodorowego (sygnały przesuwiają się w „dół pola”). W przypadku całkowicie aromatycznych platform może wytworzyć się słabe wiązanie wodorowe pomiędzy donorem C-H a anionem, natomiast dla pochodnej pirolowej **3.30** donorem jest N-H, który tworzy silne oddziaływanie (stąd też bardzo duże wartości  $\Delta\delta_{max} = 4,16 ppm$ ). Dla pochodnej kwasu dipikolinowego **3.32**, położenie stałej trwałości jest zaburzone będąc o rząd wielkości niższa w porównaniu do receptora **3.33** o mniejszej luce, co jest efektem oddziaływania anionu z wolną parą elektronową znajdującą się na atomie azotu pirydyny, która ulokowana równoległe do pierścienia aromatycznego oddziałuje z anionem w sposób odpychający, przez co osłabia interakcję z donorami wiązań wodorowych (Rysunek 3.8).



Rysunek 3.8. Porównanie wiązania anionu karboksylanowego przez pochodną kwasu izoftalowego oraz pochodną kwasu dipikolinowego. Efekt odpychania anionu przez wolną parę elektronową i osłabiania interakcji pomiędzy gościem a gospodarzem.

Badania pod kątem możliwości różnicowania enancjomerycznych par anionów dla rodziny bisamidowych receptorów przeprowadziłam również w mieszaninie  $\text{CD}_3\text{CN} + 0,5\% \text{H}_2\text{O}$ . Dla każdego z receptorów stechiometria wiązania chiralnego gościa była taka sama jak w przypadku anionu kwasu benzoesowego (Tabela 3.3). Co więcej, za wyjątkiem receptora **3.33**, proste ligandy wiązały anion pochodnej fenyloglicyny z wyższymi stałymi, co może świadczyć o występowaniu jednego, lub więcej, dodatkowego wiązania wodorowego, stabilizującego strukturę kompleksu i co należy podkreślić, żaden z nich nie wykazywał chiralnego rozpoznania względem badanego gościa. W przypadku pary enancjomerów anionów kwasu migdałowego, tylko ligandy oparte na szkielecie jednostki azulenowej wykazywały chiralne rozpoznanie względem tego anionu. Zarówno receptor **3.33**, jak i **3.29** charakteryzował się wyższym powinowactwem do enancjomeru (R) (Rysunek 3.9).

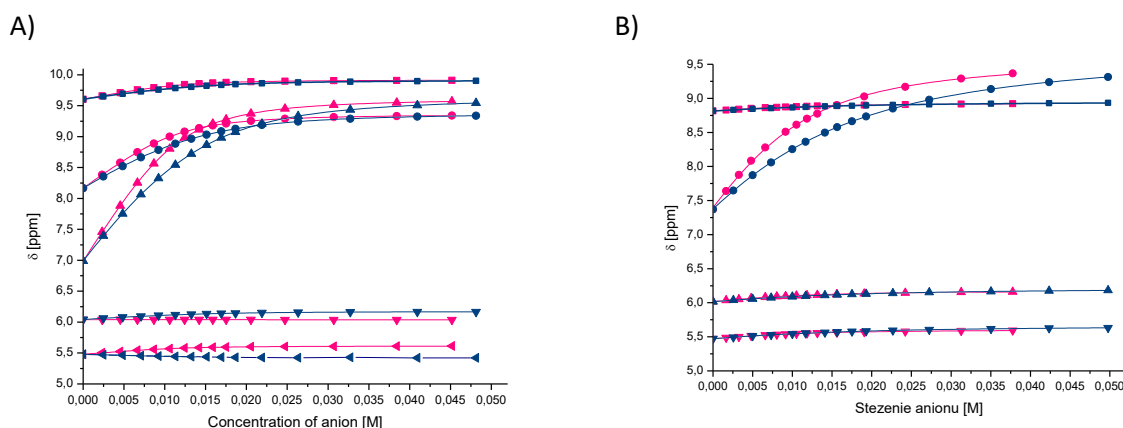
Tabela 3.3. Stałe trwałości kompleksów  $K$  [ $\text{M}^{-1}$ ] dla receptorów **bisamidowych** z anionami chiralnymi w  $\text{ACN} + 0,5\% \text{H}_2\text{O}$ , mierzone za pomocą techniki miareczkowania  $^1\text{H NMR}$  w  $298\text{K}^a$ .

	<b>3.33</b>		<b>3.32</b>		<b>3.31</b>		<b>3.30</b>		<b>3.29</b>	
	$K$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$K$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$K$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$K$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$K$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$
	234	<b>0,46</b>	10,6	<b>0,94</b>	166	<b>0,95</b>	$K_{R1:1} = 1360$	<b>0,9</b>	$K_{R1:1} = 4348$	<b>0,32</b>
	107		9,9		159		$K_{R1:2} = 106$		$K_{R1:2} = 276$	
							$K_{S1:1} = 1227$	<b>0,57</b>	$K_{S1:1} = 1417$	<b>0,7</b>
							$K_{S1:2} = 61$		$K_{S1:2} = 195$	
	133	<b>1,05</b>	18,4	<b>1,1</b>	347	<b>1,05</b>	$K_{R1:1} = 6888$	<b>0,89</b>	$K_{R1:1} = >10^4$	[b]
	140		20,2		332		$K_{R1:2} = 364$		$K_{R1:2} = 1778$	
							$K_{S1:1} = 6156$	<b>0,94</b>	$K_{S1:1} = 5030$	
							$K_{S1:2} = 343$		$K_{S1:2} = 570$	

[a] szacowany błąd <10%; aniony użyte w postaci soli TBA

[b] nie wyznaczono poziomu chiralnego rozpoznania ponieważ stała kompleksowania powyżej limitu stosowalności w technice miareczkowania  $^1\text{H NMR}$  ( $K$  a  $>10^4$ ).

Przebiegi krzywych miareczkowania dla obu ligandów wskazują, że różnicowanie dla pochodnej 5,7-dipodstawionego azulenu zachodzi tylko i wyłącznie w sposobie wiązania anionu przez amidowe protony receptora, natomiast w przypadku receptora 1,3-dipodstawionym pięciocłonowym pierścieniem swój udział mają także jednostki cukrowe, które w zależności od badanego enancjomeru inaczej przesuwają się na widmie (Rysunek 3.9). Świadczy to o bliskiej odległości fragmentów chiralnych od luki wiążącej i możliwości ich wpływu na poziom rozpoznania anionu.



Rysunek 3.9. Krzywe miareczkowania z anionem pary enancjomerów (niebieski – S; różowy – R) kwasu migdałowego w postaci soli TBA dla receptorów A) 3.29 B) 3.33

### 3.3.3 Konkluzje

Przeprowadzone badania dla rodziny chiralnych prostych bismidowych receptorów pokazały, że medium w którym zachodzi kompleksowanie ma niebagatelny wpływ na sposób powstawania kompleksów, a co za tym idzie na różnicowanie enancjomerów. Przeprowadzona analiza jest niezwykle istotna z punktu widzenia danych obecnych w literaturze. Jak już wspominałam wcześniej, w przypadku chiralnego rozpoznania nie ma ustalonych standardów co do wyboru rozpuszczalnika, wyniki są zazwyczaj podawane dla konkretnego medium, a dla autorów częściej ma znaczenie podanie jak najwyższej wartości niż głębsze wniknięcie w problem. Na podstawie podanych przeze mnie danych w Tabeli 3.1, przedstawiających wpływ środowiska na chiralne rozpoznanie, gdzie im bardziej polarne medium, tym trudniej uzyskać satysfakcjonujące wyniki, ze względu na wysoką solwatację zarówno gościa jak i gospodarza, wydaje się istotne poszukiwanie takich ligandów, które będą zdolne wykazywać chiralne rozpoznanie dla wysoce kompetytywnego środowiska takiego jak DMSO z dużym dodatkiem wody lub samej wody.

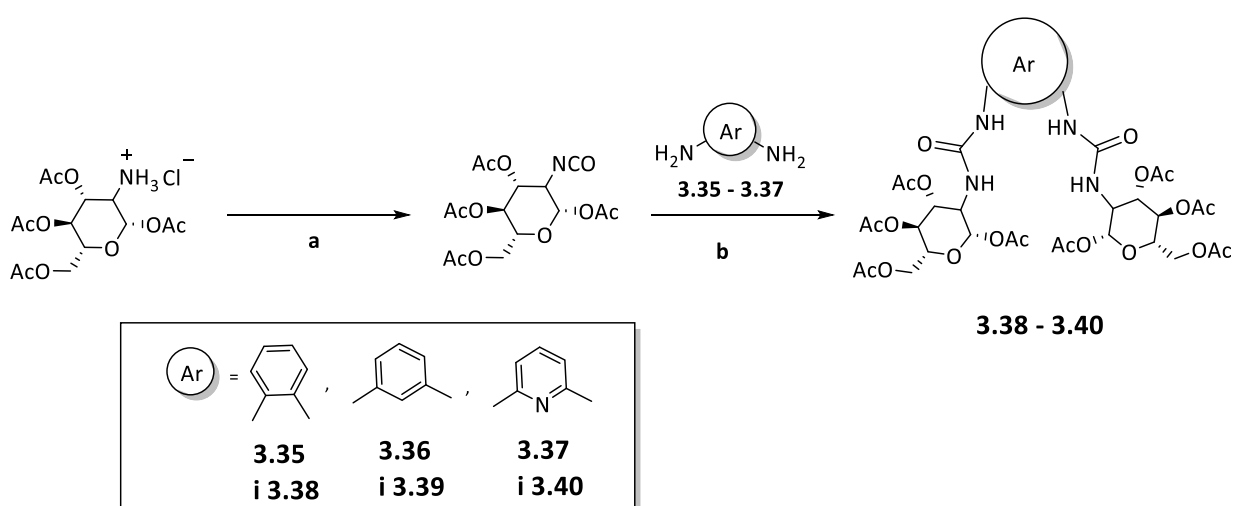
Porównanie parametrów geometrycznych pokazało, że najlepsze dopasowanie do anionu karboksylanowego wykazują receptory oparte na pięciocłonowym pierścieniu, tworząc mieszane kompleksy o stechiometrii 1:2 ligand : anion.

Przeprowadzone eksperymenty z chiralnymi gośćmi wykazały, że pochodne kwasu izoftalowego **3.31**, dipikolinowego **3.32** oraz 2,5-pirolowego **3.30** wiążą pary ewaluowanych enancjomerów w taki sam sposób w granicy błędu wyznaczonych stałych. Natomiast pochodne azulenowe, efektywnie różnicują aniony kwasu migdałowego.

### 3.4 Chiralne cukrowe bismoczniki prostych platform

#### 3.4.1 Synteza

Synteza chiralnych bismocznikowych receptorów zakładała wykorzystanie tanich, dostępnych handlowo diamin z izocyjanianem per-OAc-glukozaminy. Odpowiedni izocyjanian generowałam z chlorowodoru glukozaminy wykorzystując zmodyfikowaną metodę literaturową, gdzie reakcję prowadziłam w 0°C, w układzie dwufazowym DCM:NaHCO<sub>3</sub> w stosunku 1:1 v/v, z nadmiarem (5eq) fosgenu. Co ważne, niezbędne było utrzymywanie temperatury poniżej 5°C, ponieważ po jej przekroczeniu bardzo szybko powstawał z dwóch jednostek cukrowych symetryczny mocznik, który był trudny do całkowitego oddzielenia z mieszaniny reakcyjnej. Następnie, do wysuszonego izocyjanianu wkraplałam odpowiednią aminę (**3.35 – 3.37**) w warunkach bezwodnych z THF jako rozpuszczalnik, otrzymując oczekiwane dimoczniki **3.38 – 3.40** (Schemat 3.10).



Schemat 3.10 Otrzymywanie odpowiednich bismocznikowych chiralnych receptorów **3.38 – 3.40**; (a) COCl<sub>2</sub>, DCM/NaHCO<sub>3</sub>, (b) odpowiednia amina, DCM, T.

### 3.4.2 Badanie właściwości kompleksujących oraz chiralnego rozpoznania z użyciem receptorów **3.38** – **3.40**

Właściwości kompleksujące oraz zdolność do chiralnego rozpoznania chiralnych anionów przez otrzymane bismocznikowe receptory, postanowiłam zbadać w mieszaninie acetonitrylu z dodatkiem 0,5% wody, aby móc je także porównać z serią diamidowych ligandów. Niestety, receptor **3.38** będący pochodną 1,2- diamino benzenu nie rozpuszczał się w tym medium rozpuszczalnikowym, najprawdopodobniej ze względu na tworzące się silne wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe. Pozostałe wyniki przedstawiłam w Tabeli 3.4

Tabela 3.4. Stałe trwałości kompleksów  $K$  [ $M^{-1}$ ] dla receptorów **3.339** i **3.40** z anionami chiralnymi w ACN + 0,5%  $H_2O$ , mierzone za pomocą techniki miareczkowania  $^1H$  NMR w 298K<sup>a</sup>.

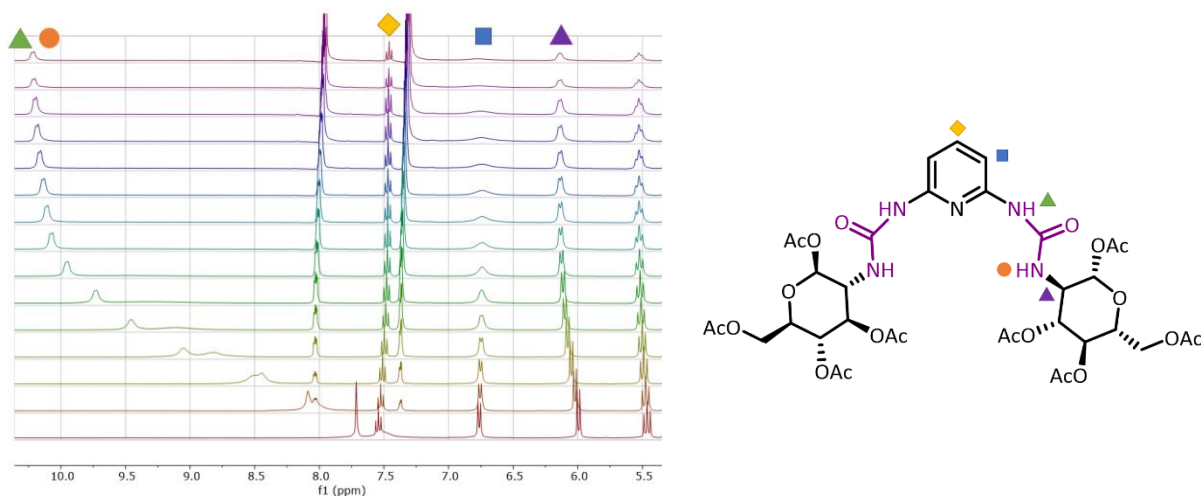
	<b>3.38</b>		<b>3.39</b>		<b>3.40</b>	
	K [ $M^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	K [ $M^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	K [ $M^{-1}$ ]	$K_S/K_R$
<b>PhCOO<sup>-</sup></b>	-	-	$K_{R1:1}= 1081$ $K_{R1:2}= 113$	-	_b	_b
<b>(R) - Man</b>	-	-	74	<b>0,57</b>	269	<b>1,18</b>
<b>(S) - Man</b>	-	-	42		317	
<b>D-N-Ac-Phg</b>	-	-	82	<b>0,73</b>	543	<b>1,01</b>
<b>L-N-Ac-Phg</b>	-	-	60		548	

[a] szacowany błąd <10%; aniony użyte w postaci soli TBA

[b] skomplikowany model wiązania

Ligand **3.39** tworzył z achiralnym anionem benzoosanowym kompleks o stechiometrii 1:2.. W przypadku analogicznego receptora o szkieletce pirydynowym (**3.40**) dopasowanie danych eksperymentalnych z uwzględnieniem donorów wiązań wodorowych nie było możliwe ze względu na powstawanie dużo bardziej złożonego modelu kompleksowania. Analizując zmierzone widma  $^1H$  NMR podczas miareczkowania anionu kwasu benzoosowego dostrzegłam dziwne zachowanie się sygnałów pochodzących zarówno od aromatycznych, jak i cukrowych protonów, które wraz ze wzrastającą liczbą ekwiwalentów dodawanego gościa zaczynają się „wypłaszczać” i rozmywać. Może to świadczyć o tworzeniu się równowag pomiędzy różnymi formami kompleksów z anionem karboksylanowym.





Rysunek 3.10. Fragment przebiegu miareczkowań  $^1\text{H}$  NMR soli TBA kwasu benzoowego z receptorem **3.40**.

Badania prostych bismocznikowych receptorów pod kątem ich zdolności do chiralnego rozpoznania wykazały, że receptor **3.39** oparty na platformie 1,3- diaminowej w przypadku anionów kwasu migdałowego cechował się tworzeniem kompleksów o modelu 1:1 oraz różnicowaniem jego enancjomerów na poziomie  $K_S/K_R = 0,57$ . Dla enancjomerycznej pary acetylowanej fenyloglicyny stałe trwałości kompleksów są nieco wyższe, analogicznie jak w przypadku innych receptorów z aminokwasami; dodatkowo różnicowanie dla tej pary enancjomerów przez receptor **3.39** wyniosło  $K_S/K_R = 0,73$ . Pirydynowy bismocznikowy ligand **3.40** dla obu par chiralnych anionów tworzył kompleksy o modelu 1:1 oraz o wyższych stałych trwałości, w porównaniu z receptorem **3.39**, przy czym praktycznie nie wykazywał chiralnego rozpoznania (izotermy miareczkowania przedstawione są w Części Eksperymentalnej). Co więcej, podobnie jak w przypadku anionu kwasu benzoowego, wraz ze zwiększającą się liczbą dodawanych ekwiwalentów gościa obserwowałam rozmywanie się sygnału aromatycznego oraz sygnałów cukrowych.

### 3.4.3 Konkluzje

Badania przeprowadzone dla szeregu bismocznikowych receptorów prostych platform wykazały, że receptor **3.39** efektywnie enancjoróżnicuje ewaluowane chiralne aniony na bardzo zbliżonym poziomie w mieszaninie acetonitrylu z dodatkiem 0,5%  $\text{H}_2\text{O}$ . Obecność atomu azotu w pirydynowym receptorze **3.40** spowodowała zarówno wzrost powinowactwa do badanych gości jak i zmianę modelu ich kompleksowania, co odbija się w widmach dla sygnałów cukrowych oraz aromatycznych

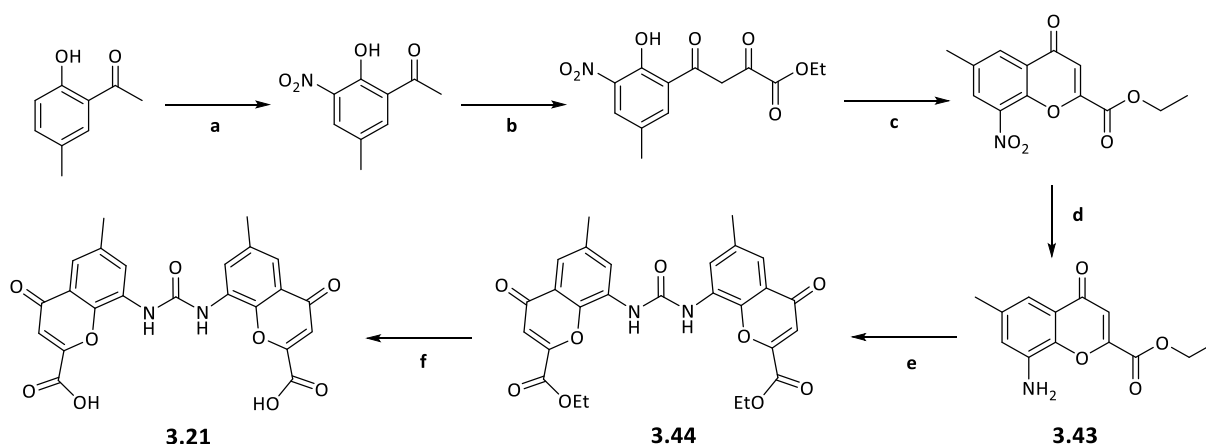
w postaci rozmywających się sygnałów, jest to jedyny taki przypadek pośród badanych przeze mnie receptorów.

### 3.5 Chiralne cukrowe receptory hybrydowe zabezpieczone per-OAc glu

#### 3.5.1 Synteza

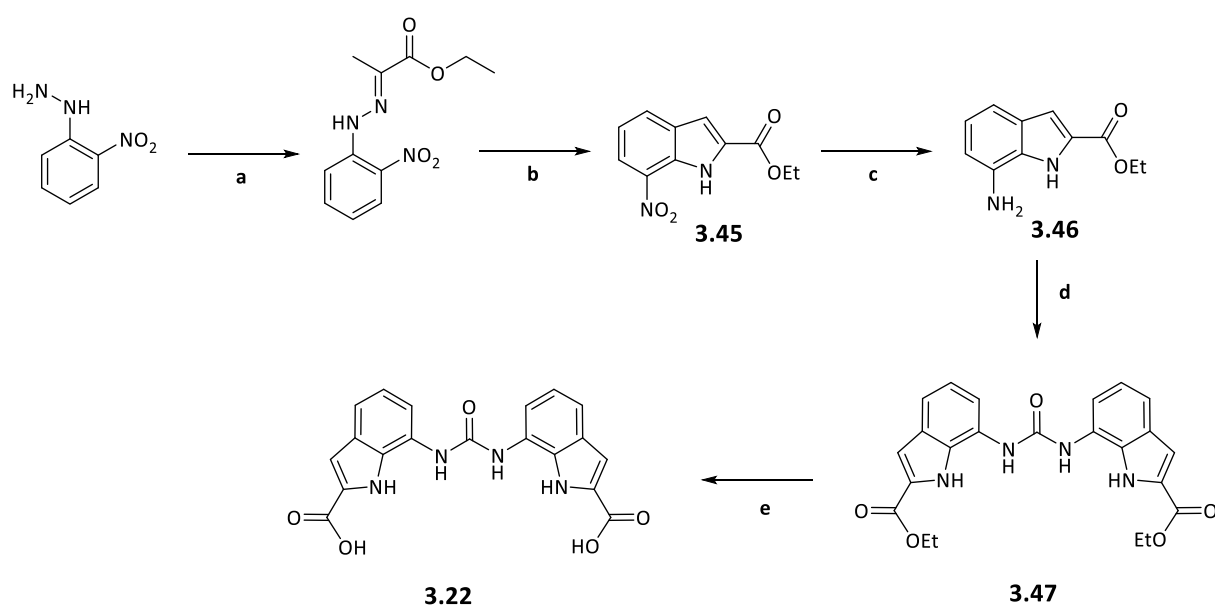
W celu otrzymania hybrydowych receptorów **3.41** oraz **3.42** konieczne było w pierwszym rzędzie zoptymalizowanie syntez odpowiednich platform. Szkielety wiążące **3.21** oraz **3.22** otrzymałam wprowadzając modyfikacje do przepisów literaturowych, które przedstawiam w dalszej części pracy.

**Otrzymywanie platformy ketonowej pochodnej chromenu 3.21.** Ścieżka syntetyczna do uzyskania szkieletu **3.21** obejmowała osiem etapów, z których pierwsze trzy (nitrowanie (a), kondensację aldolową (b) oraz wewnątrzcząsteczkową kondensację 2-hydroksy-4-metyloacetofenonu (c)) przeprowadziłam zgodnie z przepisami literaturowymi<sup>129</sup> (Schemat 3.11). Metodę otrzymywania aminy **3.43** przeprowadziłam zauważając, że podczas zakwaszania mieszaniny poreakcyjnej związek ten wypada w postaci czystego osadu, który następnie odsączyłam, otrzymując produkt ze znacznie wyższą wydajnością (94%) w porównaniu do wydajności literaturowej (74%), unikając jednocześnie chromatografii kolumnowej. W celu uzyskania odpowiedniego diestru etylowego **3.44** przeprowadziłam reakcję aminy **3.43** z fosgenem, wytwarzając najpierw odpowiedni izocyjanian, a następnie dodając drugą porcję aminy do uzyskania pożądanego związku **3.44**. Dikwas **3.21** otrzymałam z niemal 100% wydajnością stosując roztwór wodorotlenku sodu w etanolu po uprzednim zakwaszeniu stężonym kwasem solnym (Schemat 3.11).



Schemat 3.11. Otrzymywanie platformy **3.21**; (a)  $\text{HNO}_3/\text{AcOH}$   $15^\circ\text{C}$ ; (b) 1.  $\text{EtONa}$ ; 2. Diester etylowy kwasu szczawiowego; (c)  $\text{AcOH}$ , stęż.  $\text{HCl}$ ,  $80^\circ\text{C}$ ; (d)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$  (10%),  $\text{rt}$ ,  $\text{AcOH}$ ; (e) 1. 0,1M  $\text{NaOH}$  w etanolu; 2.  $\text{HCl}$  stęż.

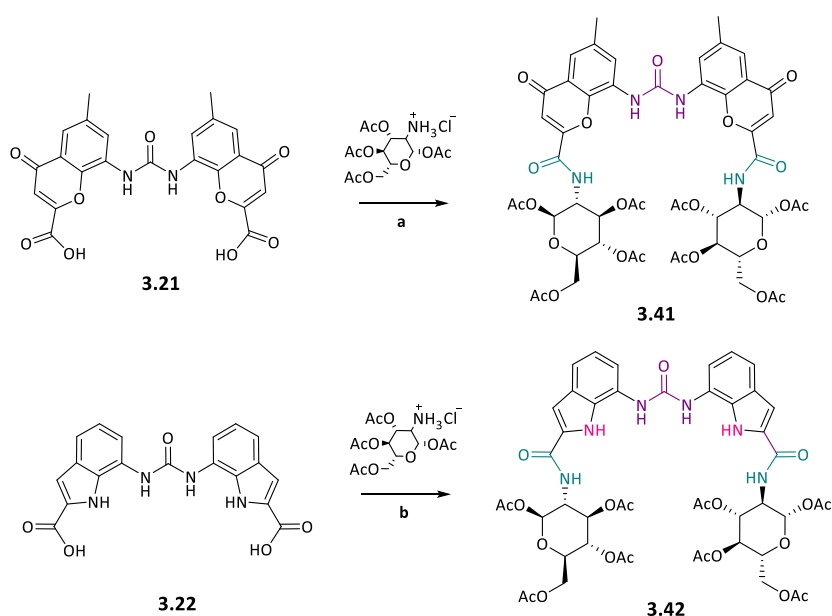
Docelowy **mocznik pochodnej indolu 3.22** otrzymałam w sześciu etapach (Schemat 3.12). Problematyczne okazało się uzyskanie z zadawalającą wydajnością produktu wewnątrzcząsteczkowej kondensacji związku **3.45**. Wydajność, w głównej mierze, zależała od jakości wykorzystywanego kwasu polifosforowego (PPA). W przypadku gdy korzystałam z dostępnego handlowo kwasu, wydajność procesu była bardzo niska i oscylowała około 20%, natomiast gdy do reakcji wykorzystywałam PPA przygotowany przeze mnie w laboratorium, produkt uzyskałam z wydajnością 79%. Podobnie jak poprzednio, produkt sprzęgania dwóch amin **3.46** z mocznikiem **3.47** otrzymałam w reakcji z fosgenem rozpuszczonym w toluenie. Co więcej, w tym przypadku skorzystałam z podejścia wykorzystującego układ dwufazowy: dichlorometan/nasycony wodny roztwór wodorowęglanu sodu, który wydaje się bezpieczniejszym rozwiązaniem ze względu na toksyczność fosgeny. W analogicznej próbie otrzymania produktu sprzęgania jak w przypadku szkieletu **3.44**, nie udało się uzyskać pożądanego produktu **3.47**. Natomiast podczas hydrolizy diestru **3.44** nie wystarczyły dość łagodne warunki jak w poprzednim przypadku. Konieczne było ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej diestru w 0.1M NaOH w etanolu, następnie zatężenie i potraktowanie mieszaniny reakcyjnej stężonym kwasem solnym w celu uzyskania produktu **3.22**.



Schemat 3.12. Otrzymywanie platformy **3.22**. (a)  $\text{CH}_3\text{COCOOEt}$ , EtOH; (b) 1.PPA; 2.  $\text{H}_2\text{O}$ ; (c)  $\text{H}_2$ , Pd/C (10%), rt, MeOH; (d)  $\text{COCl}_2$ , DCM:NaHCO<sub>3</sub> nasycony; (e) 1. 0,1M NaOH w etanolu, 80°C; 2. HCl stęż.

Mając do dyspozycji pożądaną szkielety dikwasowe **3.21** oraz **3.22** przystąpiłam do optymalizacji metody otrzymywania odpowiednich receptorów **3.41** i **3.42**. Najbardziej oczywiste wydawało się

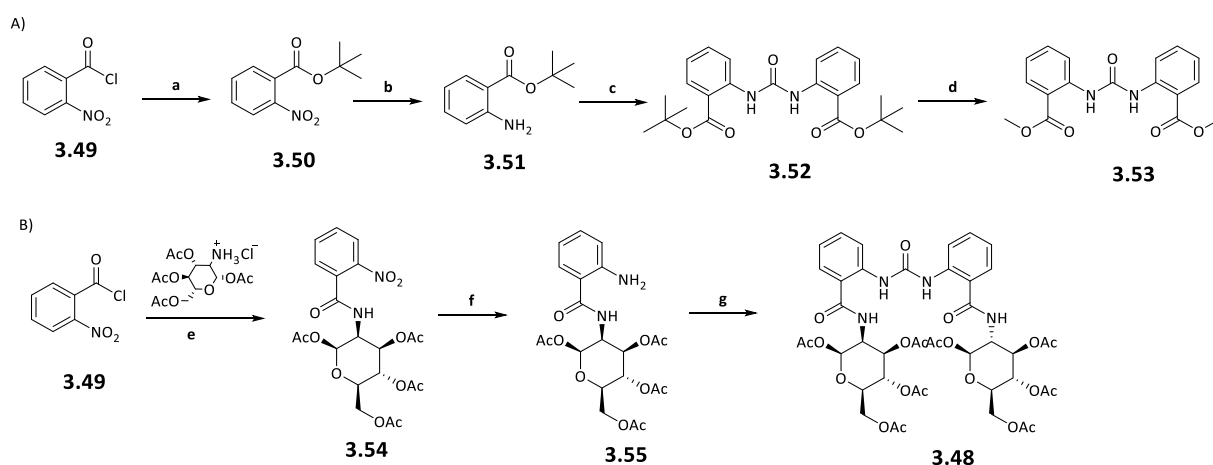
otrzymanie odpowiednich dichlorków kwasowych, które następnie mogły zostać poddane reakcji z chlorowodorkiem glukozaminy. Niestety, w reakcji z chlorkiem tionylu ( $\text{SOCl}_2$ ) wydajność odpowiednich chlorków kwasowych była bardzo niska. Kolejną próbą było zastosowanie odczynnika sprzęgającego HBTU (Schemat 3.13), wykorzystywanego z powodzeniem w syntezie peptydów. Istotną rolę odegrał tu wykorzystany rozpuszczalnik oraz kolejność dodawania komponentów. Czysty produkt z zadawalającą wydajnością osiągnęłam dzięki wprowadzeniu do mieszaniny reakcyjnej kolejno: dikwasu, HBTU, TEA oraz chlorowodorku per-O-acetylowanej glukozaminy. Spośród dwóch rozpuszczalników wykorzystywanych w optymalizacji reakcji, wyższą wydajność dla receptora **3.41** otrzymałam wykorzystując bezwodny dimetyloformamid (DMF) (52%) w porównaniu z DMSO (46%), natomiast zaskakujący był fakt, że w przypadku receptora **3.42**, czysty produkt otrzymałam z wyższą wydajnością przeprowadzając reakcję w DMSO, w porównaniu z reakcją prowadzoną w DMF.



Schemat 3.13. Otrzymywanie receptorów **3.41** i **3.42**. (a) HBTU, TEA, DMF; (b) HBTU, TEA, DMSO.

Aby otrzymać receptor 3.48 będący najprostszym odpowiednikiem dla platform **3.21** i **3.22** postanowiłam analogicznie otrzymać najpierw dikwas **3.23**, który następnie chciałam poddać reakcji z chlorowodorkiem glukozaminy. Związkiem wyjściowym był chlorek kwasu 2-nitrobenzylowego **3.49**, który zdecydowałam się przeprowadzić w ester tert-butyłowy **3.50**, następnie po zredukowaniu grupy nitrowej, otrzymaną aminę **3.51** poddać reakcji sprzęgania za pomocą CDI (Schemat 3.14A). Dalej, podjęłam próbę hydrolizy otrzymanego diestru tert-butyłowego **3.52**, niestety za każdym razem otrzymywałam produkt transestryfikacji **3.53**. Aby ominąć problemy związane z otrzymaniem odpowiedniego dikwasu, podjęłam decyzję o syntezie bezpośrednio do receptora **3.48** z pominięciem

platformy **3.23** (Schemat 3.13B). Chlorek kwasu 2-nitrobenzylowego **3.49** poddałam reakcji z chlorowodorkiem glukozaminy **3.4** otrzymując cukrową pochodną **3.54**, którą następnie poddałam reakcji redukcji grupy nitrowej za pomocą wodoru w obecności katalizatora Pd/C (10%) otrzymując aminę **3.55** z akceptowalną wydajnością. Problematyczne okazało się jednak sprzęgnięcie ze sobą dwóch jednostek aminowych. Zarówno analogiczne próby otrzymania mocznika, jak w przypadku poprzednich platform zawodziły (ze względu na powstawanie cyklicznego związku), tak i w reakcji z CDI nie udało mi się otrzymać docelowego receptora. Dopiero wkraplanie połowy ekwiwalenta fosgeny do zawiesiny aminy w suchym THF, w obecności pirydyny, pozwoliło na otrzymanie pożądanego związku **3.48** z zadowalającą wydajnością (Schemat 3.14B)



Schemat 3.14. Otrzymywanie receptora **3.48**. (a) *t*-BuOH, TEA, DCM; (b) H<sub>2</sub>, Pd/C 10%, MeOH; (c) CDI, THF; (d) TFA; (e) TEA, DCM; (f) H<sub>2</sub>, Pd/C 10%, MeOH; (g) COCl<sub>2</sub>, THF, pyr.

### 3.5.2 Badanie właściwości kompleksujących oraz chiralnego rozpoznania z użyciem receptorów opartych o platformy hybrydowe **3.41**, **3.42** oraz **3.48**

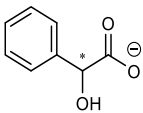
W tym podrozdziale omówię wyniki uzyskane dla receptorów hybrydowych platform. Mając na uwadze podobieństwo strukturalne receptorów **3.41** oraz **3.42** z jednostką mocznikową umieszczoną w ich centrum, dokonam analizy porównawczej obu ligandów w dalszej części niniejszej dyskusji. Celowo, ligand **3.48**, który uzyskałam w nastawieniu aby porównać go z bardziej skomplikowanymi hybrydami przeanalizuję oddzielnie, co wyjaśnię w dalszej części tego rozdziału.

#### Badania właściwości kompleksotwórczych hybrydowego liganda **3.48**

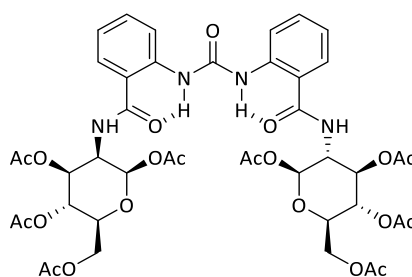
W Rozdziale 3.2.4, w którym omówiłam wybór hybrydowych platform, wspominałam o otrzymaniu hybrydowego prostego odnośnika dla platform **3.41** i **3.42** i porównania wyników dla tego receptora

z odpowiednimi pochodnymi chromenu oraz indolu. Niestety, wstępne badania właściwości kompleksujących tego liganda dla anionu kwasu benzoowego wykazały, że pomimo czterech donorów wiązań wodorowych, receptor **3.48** wiąże aniony karboksylanowe z bardzo niskimi stałymi, nawet w acetonitrylu z dodatkiem 0,5% wody (Tabela 3.5). Najprawdopodobniej, bloki amidowe przyjmują w tym przypadku konfigurację *anti-anti* tworząc z NH mocznika wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe w luce wiążącej liganda, które uniemożliwiają efektywne wiązanie anionu; przewidywany model powstawania wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych przedstawiłam na Rysunku 3.11. Konformacja jaką przyjmują ugrupowania amidowe, powoduje także umiejscowienie ramion cukrowych na zewnątrz, w znacznej odległości od siebie, co uniemożliwia skuteczne enancjoróżnicowanie anionów.

Tabela 3.5. Stałe trwałości kompleksów dla receptora **3.48** z solami TBA anionów oraz chiralne rozpoznanie w  $CD_3CN + 0,5\% H_2O$  mierzone za pomocą techniki miareczkowania  $^1H$  NMR w 298K<sup>a</sup>.

	PhCO <sub>2</sub> <sup>-</sup>				
	K <sup>a</sup> [M <sup>-1</sup> ]	K <sup>a</sup> [M <sup>-1</sup> ]	K <sub>S</sub> /K <sub>R</sub>	K <sup>a</sup> [M <sup>-1</sup> ]	K <sub>S</sub> /K <sub>R</sub>
Receptor <b>3.48</b>	27	K <sub>R</sub> = 15,62 K <sub>S</sub> = 15,68	<b>1,00</b>	K <sub>R</sub> = 20,80 K <sub>S</sub> = 20,30	<b>0,98</b>

<sup>a</sup> Szacowany błąd <10%; aniony użyto w postaci ich soli TBA;



Rysunek 3.11 Proponowany model tworzenia się wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych w receptorze **3.48**

Biorąc pod uwagę otrzymane wyniki, nie jest możliwe rzetelne porównanie stałych trwałości tej prostej platformy z **3.41** i **3.42**, ze względu na różnice środowiska przeprowadzanych eksperymentów. Dlatego też, w dalszej części omówię oddzielnie hybrydowe ligandy **3.41** i **3.42**.

## Badania właściwości kompleksotwórczych hybrydowych ligandów 3.41 i 3.42

Badania nad właściwościami kompleksotwórczymi ligandów **3.41** i **3.42** względem anionów kwasów karboksylowych rozpoczęłam od przeprowadzenia szeregu miareczkowań pod kontrolą  $^1\text{H}$  NMR z zestawem achiralnych anionów karboksylowych w dwóch mieszaninach rozpuszczalników (DMSO- $d_6$  z dodatkiem 0,5% i 5% wody), w celu zbadania wpływu wielkości anionu na siłę oddziaływania z receptorami (Tabela 3.6).

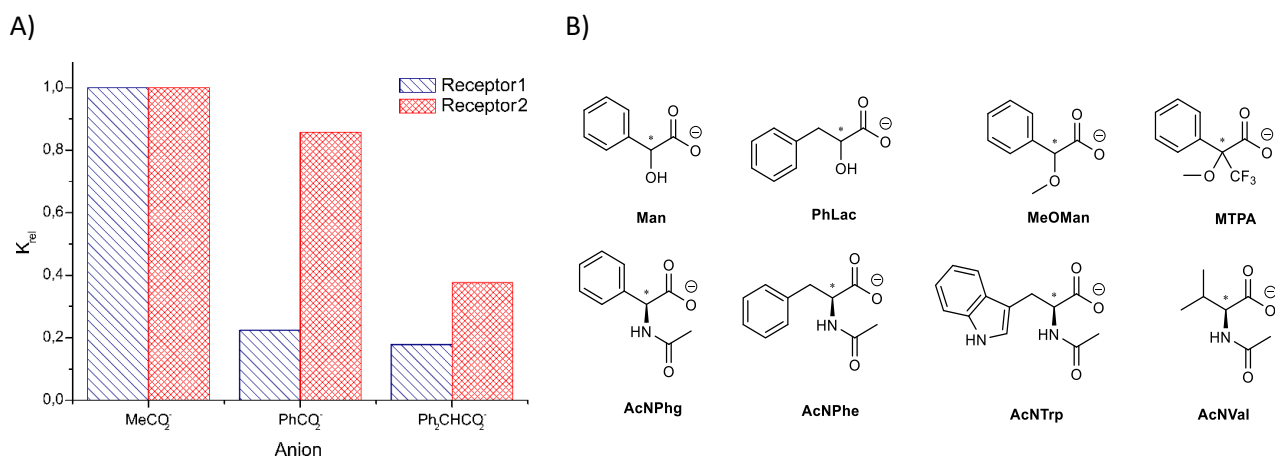
Tabela 3.6. Stałe trwałości kompleksów  $K$  [ $\text{M}^{-1}$ ] dla receptorów **3.41** i **3.42** z anionami achiralnymi w DMSO z różną zawartością wody, mierzone za pomocą techniki miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR w 298K<sup>a</sup>.

Receptor	woda [%]	Stała trwałości [ $\text{M}^{-1}$ ]		
		$\text{MeCO}_2^-$	$\text{PhCO}_2^-$	$\text{Ph}_2\text{CHCO}_2^-$
<b>3.41</b>	0.5	<sup>b</sup>	$>10^4$	3500
<b>3.42</b>	0.5	$>10^4$	$>10^4$	2570
<b>3.41</b>	5	$>10^4$	2580	2050
<b>3.42</b>	5	2030	1740	765

<sup>a</sup> Szacowany błąd <10%; aniony użyto w postaci ich soli TBA;

<sup>b</sup> Niemożliwe wyznaczenie stałych trwałości ze względu na powolną wymianę w skali NMR;

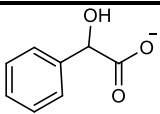
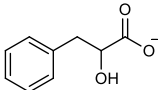
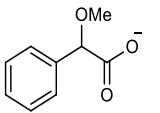
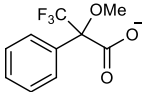
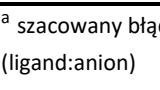
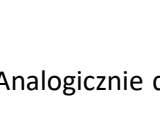
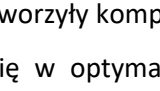
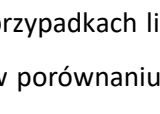
Zgodnie z przewidywaniami, w przypadku receptora **3.41** w szeregu o rosnącej „objętości” karboksylanów wraz ze zwiększaniem się zawady sterycznej jonu, maleje stała trwałości kompleksu. Warto również zwrócić uwagę na relatywne stosunki stałych odpowiednich anionów standaryzowanych do  $K_{\text{Octan}}$  (Rysunek 3.12A). W przypadku receptora **3.42**, stała trwałości octanu jest porównywalna do stałej trwałości dla benzoesu. Sugeruje to, że receptory różnią się znacznie zawadami sterycznymi, co znajduje odzwierciedlenie w procesach wiązania odpowiednich jonów.



Rysunek 3.12 A) Wykres relatywnych stałych trwałości anionów karboksylowych standaryzowanych do stałej wiązania octanu ( $K_{\text{rel}} = K_{\text{anion}}/K_{\text{Octan}}$ ); B) struktury ewaluowanych anionowych gości

W kolejnym etapie badań, skupiłam się na analizie receptorów **3.41** i **3.42** pod kątem chiralnego rozpoznania. Mając na uwadze wyniki otrzymane we wstępnych badaniach z achiralnymi anionami, pomiary wykonywałam w DMSO-<sub>6</sub> z 5% dodatkiem wody. W celu zbadania zależności pomiędzy powinowactwem badanych ligandów a strukturą anionów wyselekcjonowałam strukturalnie różnych gości będących pochodnymi  $\alpha$ -hydroksykwasów oraz N-acetylowanymi aminokwasami (Rysunek 3.12B).

Tabela 3.7. Stałe trwałości kompleksów receptorów **3.41** i **3.42** z solami TBA szeregu pochodnych 2-hydroksykwasów oraz chiralne rozpoznanie w DMSO - d<sub>6</sub> + 5% H<sub>2</sub>O.

Anion	Receptor <b>3.41</b>		Receptor <b>3.42</b>	
	K <sup>a</sup> [M <sup>-1</sup> ]	K <sub>S</sub> /K <sub>R</sub>	K <sup>a</sup> [M <sup>-1</sup> ]	K <sub>S</sub> /K <sub>R</sub>
	214		299	
	375	<b>1.76</b>	307	<b>1.03</b>
	628	<b>1.22</b>	704	<b>1.07</b>
	512		656	
	3890	<b>2.00</b>	496	<b>1.04</b>
	7802		515	
	61	<b>1.55</b>	21	<b>1.13</b>
	95		23	

<sup>a</sup> szacowany błąd <10%; miareczkowanie przeprowadzone technika pod kontrolą <sup>1</sup>H NMR w 298K; model wiązania 1:1 (ligand:anion)

Analogicznie do wyników badań z prostymi achiralnymi anionami karboksylanowymi, oba receptory tworzyły kompleksy o stechiometrii 1:1 (receptor:anion), których wartości stałych trwałości zawierały się w optymalnym zakresie dla techniki miareczkowania pod kontrolą <sup>1</sup>H NMR. We wszystkich przypadkach ligand **3.41** wykazywał wyższe powinowactwo do anionów o konfiguracji absolutnej (S) w porównaniu do enancjomeru (R). Dla szeregu pochodnych  $\alpha$ -hydroksykwasów enancjoróżnicujące możliwości receptora **3.41** zawierały się w przedziale 1.2 – 2.0, natomiast w przypadku receptora **3.42** nie obserwowałam znaczących różnic pomiędzy stałymi trwałości odpowiednich par anionów. Wyniki pokazane w Tabeli 3.7 dla receptora **3.41** wskazują, że obecność atomu wodoru jako dodatkowego donora wiązania wodorowego nie jest istotna dla efektywnego chiralnego rozpoznania. Sugeruje to, że ligand **3.42** rozpoznaje chiralnych gości poprzez steryczne oddziaływania z jednostkami cukrowymi. Przedstawiona hipoteza odnajduje swoje odzwierciedlenie w zależności wielkości chiralnego rozpoznania od struktury anionu dla szeregu pochodnych kwasu migdałowego. Oddalenie pierścienia fenyłowego od centrum stereogenicznego  $\alpha$ -hydroksykwasu, poprzez grupę



metylenową spowodowało zmniejszenie chiralnego rozpoznania z 1.8 na 1.2, odpowiednio dla anionu kwasu migdałowego i anionu kwasu fenylomlekowego, natomiast zastąpienie protonu przy  $\alpha$  atomie węgla grupą trifluorometylową  $\text{CF}_3$  przyczyniło się do znacznego spadku stałych trwałości. Taki efekt najprawdopodobniej spowodowany jest z jednej strony dużym zatłoczeniem w luce wiążącej, ze względu na obecność grupy  $-\text{CF}_3$ , która może utrudniać tworzenie się wiązania wodorowego z receptorem, z drugiej zaś elektroakceptorowym wpływem podstawnika, powodującym rozmycie ładunku ujemnego i osłabienie siły wiązania wodorowego. Co ciekawe, wartości stałych trwałości dla metylowej pochodnej kwasu migdałowego **OMeMan** były nawet 20-krotnie wyższe w porównaniu do stałych trwałości z anionem migdałanowym. Obserwowany efekt najprawdopodobniej wynika z różnic w solwatacji obu anionów ze względu na obecność lub brak grupy hydroksylowej, która może oddziaływać z rozpuszczalnikiem zarówno jako donor wiązania wodorowego jak i jego akceptor. Należy zauważyć, że podobnych trendów w stałych trwałości nie wykazuje receptor **3.42**. Możliwe, że indolowy ligand tworzy dodatkowe wiązanie wodorowe z grupą hydroksylową migdałanu, które kompensuje różnice w solwatacji pomiędzy anionem kwasu migdałowego a jego O-metylową pochodną.

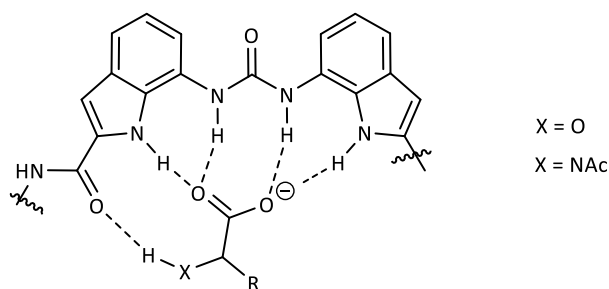
Tabela 3.8. Stałe trwałości kompleksów receptorów **3.41** i **3.42** z solami TBA szeregu pochodnych aminokwasów oraz chiralne rozpoznanie w  $\text{DMSO}-d_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .

Anion	Receptor 3.41		Receptor 3.42	
	$K^a [\text{M}^{-1}]$	$K_S/K_R$	$K^a [\text{M}^{-1}]$	$K_S/K_R$
N-Ac-Phg	246	1.41	1664	1.09
	174		1810	
N-Ac-Phe	$_{-b}$	$_{-b}$	2891	1.1
	$_{-b}$		2630	
N-Ac-Trp	423	1.25	2705	1.02
	339		2637	
N-Ac-Val	514	1.26	3900	1.04
	408		3734	

<sup>a</sup> szacowany błąd <10%; miareczkowanie przeprowadzone techniką pod kontrolą  $^1\text{H NMR}$  w 298K

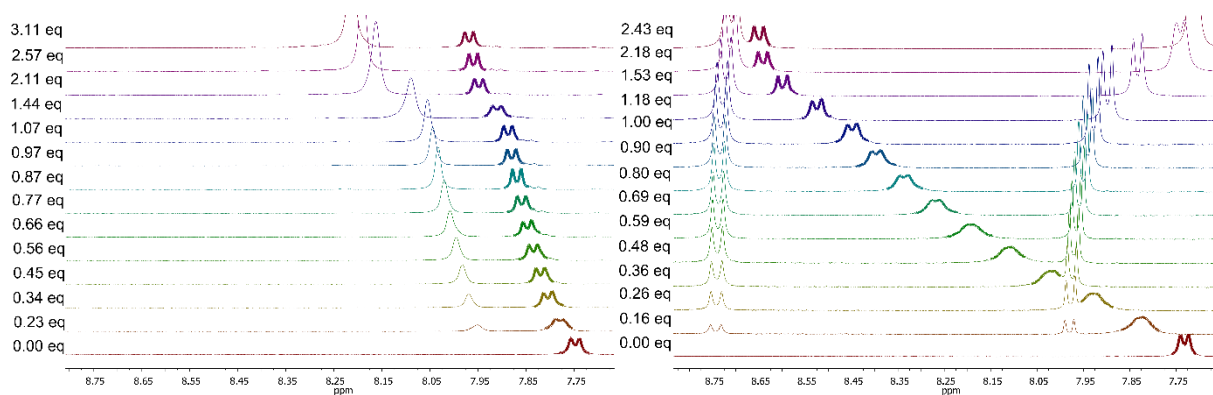
<sup>b</sup> nie można dopasować do modelu 1:1

Porównanie wartości stałych trwałości dla szeregu N-acetylowanych pochodnych aminokwasów (Tabela 3.8) obu receptorów pokazuje, że receptor **3.42** tworzy kompleksy o wyższych (rząd wielkości) stałych kompleksowania. Co więcej, ligand **3.42** wiąże aminokwasy dużo silniej niż pochodne  $\alpha$ -hydroksykwasów. Tak znaczące różnice stałych trwałości pomiędzy obydwojema receptorami sugerują występowanie dodatkowego oddziaływania zaangażowanego w wiązanie anionu przez receptor **3.42**, którego model przedstawiam na Rysunku 3.13.



Rysunek 3.13 Proponowany możliwy model wiązania anionu przez receptor **3.42**

Bliższa analiza przesunięć chemicznych protonu pochodzącego od amidu N-Ac-fenyloglicyny, podczas miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR receptora anionem, pokazuje różnice w oddziaływaniu tego aminokwasu z receptorami **3.41** i **3.42**. Podczas powstawania kompleksu pomiędzy receptorem **3.42** a N-Ac-Phg, obserwujemy dużo większe przesunięcie monitorowanego sygnału w porównaniu do chromenowego receptora (Rysunek 3.14). Takie zachowanie sygnału świadczy o zaangażowaniu tego protonu w tworzenie wiązania wodorowego, co potwierdza proponowany możliwy model wiązania przez receptor **3.42**.



Rysunek 3.14. Fragmenty przebiegu miareczkowań  $^1\text{H}$  NMR soli TBA N-acetylofenyloglicyny z receptorami **3.41** (po lewej) i **3.42** (po prawej). Sygnał pochodzący od amidu pochodnej badanego aminokwasu został pogrubiony.

Dodatek receptora **3.42** do roztworu anionu w przeciwieństwie do dodatku receptora **3.41**, nie powodował znaczących zmian w przesunięciach chemicznych protonów pochodzących od jednostek cukrowych. Oznacza to, że cukrowe fragmenty liganda **3.42** nie oddziałują z łańcuchem bocznym anionu podczas kompleksowania, co wyjaśniałoby tak niskie możliwości enancjodyskryminujące tego receptora. Co więcej, sygnał pochodzący od jego amidowego protonu nie wykazuje znaczących przesunięć, co sugeruje jego brak zaangażowania w tworzenie wiązania wodorowego.

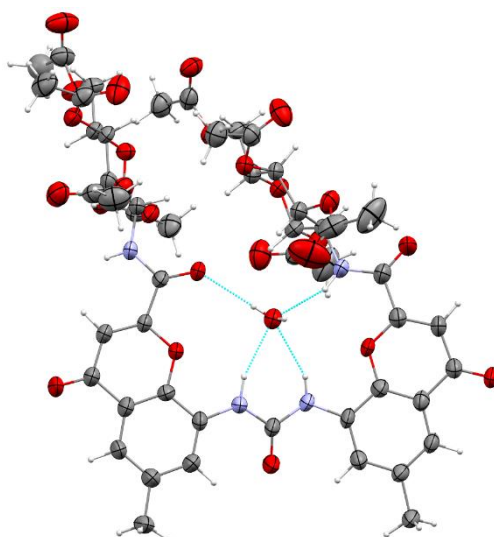
Najprawdopodobniej ugrupowania amidowe receptora **3.42** przyjmują konformację *syn-anti* lub *anti-anti*, powodując zorientowanie cukrowych ramion „na zewnątrz” luki wiążącej, a co za tym idzie, uniemożliwienie oddziaływania sterycznego z łańcuchem bocznym anionu.

### 3.5.3 Analiza strukturalna

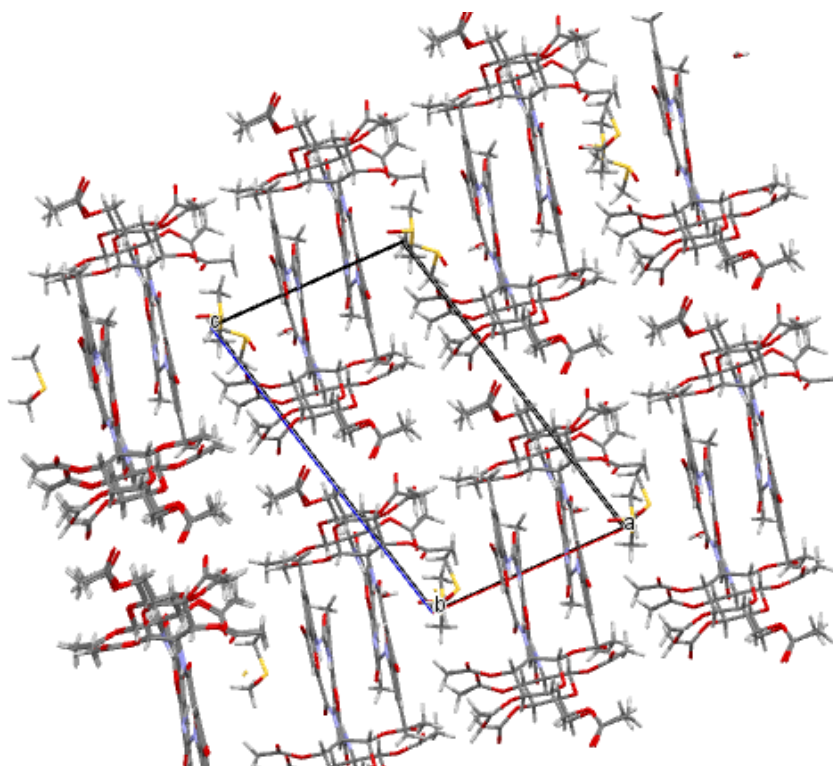
Dla obu receptorów udało mi się uzyskać monokryształy, poprzez powolne odparowanie roztworu receptorów w DMSO z dodatkiem wody. Otrzymane wyniki RAS pozwoliły mi na analizę strukturalną powstających kompleksów w ciele stałym.

#### **Badania strukturalne receptora 3.41**

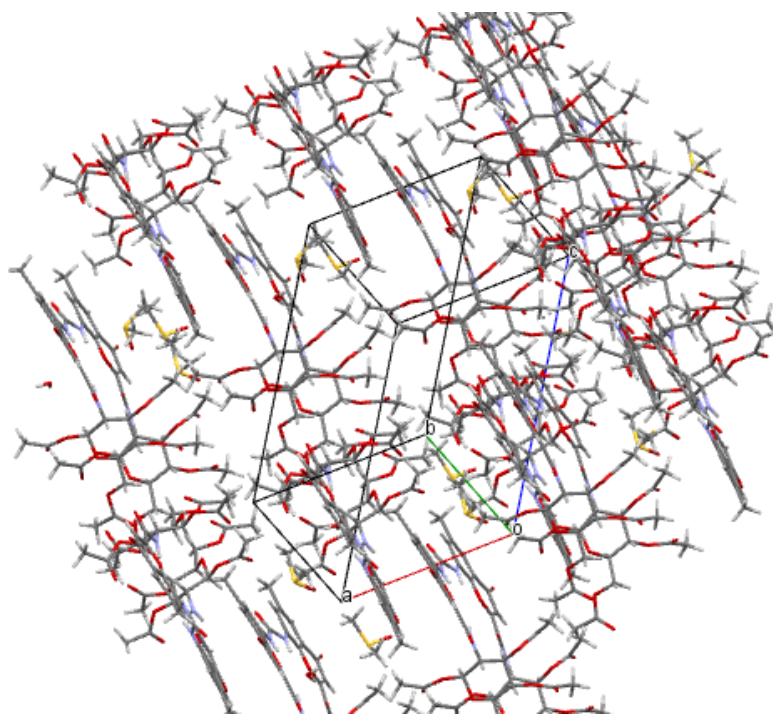
Monohydrat **3.41**·H<sub>2</sub>O krystalizuje w układzie trójskośnym, w grupie przestrzennej P-1. Komórka elementarna zawiera dwie molekuly receptora **3.41**, nieco różniące się konformacyjnie, oraz nieuporządkowane cząsteczki rozpuszczalników (DMSO i wody). Analizując jedną z molekuł przedstawioną na Rysunku 3.15 widać wyraźnie, że receptor przyjmuje konformację z trzema konwergentnie skierowanymi donorami wiązania wodorowego NH, które uczestniczą w wiązaniu jednej cząsteczki wody umieszczonej wewnątrz luki wiążącej. Ta sama molekula H<sub>2</sub>O tworzy wiązanie wodorowe, jako jego donor, z atomem tlenu pochodzącym od *anti* ustawionego ugrupowania amidowego. Cząsteczki cukru ułożone są prostopadle do platformy i niemal równoległe do siebie w odległości 5,61 Å i 5,70 Å (odległości pomiędzy anomerycznymi atomami węgla dla dwóch niezależnych struktur w komórce). Obecność konformacji *syn-anti* (wynikającej z stabilizacyjnych oddziaływań z rozpuszczalnikiem), a co za tym idzie bliskie umiejscowienie fragmentów cukrowych obok luki wiążącej w ciele stałym może wyjaśniać efektywność receptora chromenowego **3.41** w chiralnym rozpoznaniu. Co więcej, cząsteczki receptora oddziałują ze sobą pierścieniami aromatycznymi ( $\pi$ -stacking) o odległości pomiędzy pierścieniami równej 3,33 Å, natomiast molekuly receptora zamykają cząsteczki rozpuszczalnika, tworząc klatraty (Rysunek 3.16 i 3.17)



Rysunek 3.15. Monohydrat receptora **3.41**· $\text{H}_2\text{O}$  (struktura z termicznymi elipsoidami narysowanymi z poziomem prawdopodobieństwa 50%)



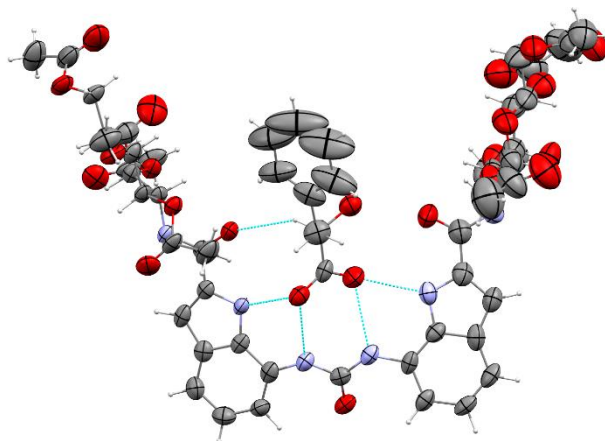
Rysunek 3.16. Upakowanie receptora **3.41** w kryształ (rzut 1)



Rysunek 3.17. Upakowanie receptora **3.41** w kryształach (rzut 2)

### **Badania strukturalne receptora 3.42**

Powolne odparowanie roztworu receptora **3.42** w DMSO w obecności anionu (R)-fenylomlekowego zaowocowało otrzymaniem monokryształu zawierającego kompleks **3.42C(R)-PhLac**. Kompleks ten także krystalizuje w układzie trójskośnym, w grupie przestrzennej P-1. Jedna komórka elementarna zawiera dwie nieco różniące się struktury kompleksów. Receptor **3.42** wiąże grupę karboksylową anionu za pomocą czterech silnych wiązań wodorowych (2,73, 2,83, 2,93 i 2,86 Å) pochodzących od donorów wiązań wodorowych: mocznika i indolu (Rysunek 3.18). Oba ugrupowania amidowe są zorientowane na zewnątrz luki wiążącej, przy czym jedno z nich jest zaangażowane w tworzenie wiązania wodorowego z grupą hydroksylową anionu, natomiast drugie z grupą karbonylową mocznika innej cząsteczki, co stabilizuje upakowanie w kryształach. Należy podkreślić, że zorientowanie ramion cukrowych na zewnątrz wyklucza efektywne oddziaływanie z łańcuchem bocznym anionu (odległości pomiędzy cząsteczkami mierzone od anomerycznego węgla 13,47 i 13,69 Å dla niezależnych struktur).



Rysunek 3.18. Kompleks receptora **3.42C(R)-PhLac**. (struktura z termicznymi elipsoidami narysowanymi z poziomem prawdopodobieństwa 50%)

### 3.5.4 Konkluzje

Wyniki otrzymane dla prostego mocznikowego receptora **3.48** niestety nie pozwoliły na porównanie tego prostego układu do analogicznych ligandów **3.41** i **3.42**. Receptor wykazywał bardzo niskie powinowactwo do anionów karboksylanowych, pomimo posiadania czterech donorów wiązań wodorowych. Otrzymane wyniki pokazują, że najistotniejsza nie jest liczba donorów wiązań wodorowych, ale ich odpowiednie ułożenie w przestrzeni.

Badania miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR przeprowadzone w roztworze wykazały, że receptory **3.41** oraz **3.42** mają wysokie powinowactwa do anionów karboksylanowych, w bardzo wymagającym medium rozpuszczalnikowym, jakim jest DMSO- $d_6$  z dodatkiem 5% wody. Receptor **3.41**, posiadający mniejszą liczbę donorów wiązania wodorowego w porównaniu do receptora **3.42** lepiej dopasowuje się do achiralnych anionów karboksylanowych. Ponadto, receptor **3.42** silniej wiąże pochodne aminokwasów dzięki możliwości wytworzenia dodatkowego wiązania wodorowego z łańcuchem bocznym anionów. Ligand **3.41** wykazuje znacząco wyższe enancjoselektywności w porównaniu do receptora **3.42** dla wszystkich badanych anionów. Niekonwergentnie ułożone grupy amidowe (konformacja *anti-anti*) w przypadku liganda **3.42** skutkują powstawaniem dużej przestrzeni pomiędzy jednostkami cukrowymi, co uniemożliwia efektywne oddziaływanie z anionem. Badania pokazują jak niezwykle istotna jest nie tylko geometria kieszeni wiążącej, ale także odpowiednia konformacja bloków będących donatorami wiązań wodorowych.

## 3.6 Chiralne cukrowe receptory hybrydowe zabezpieczone per-OBn glu

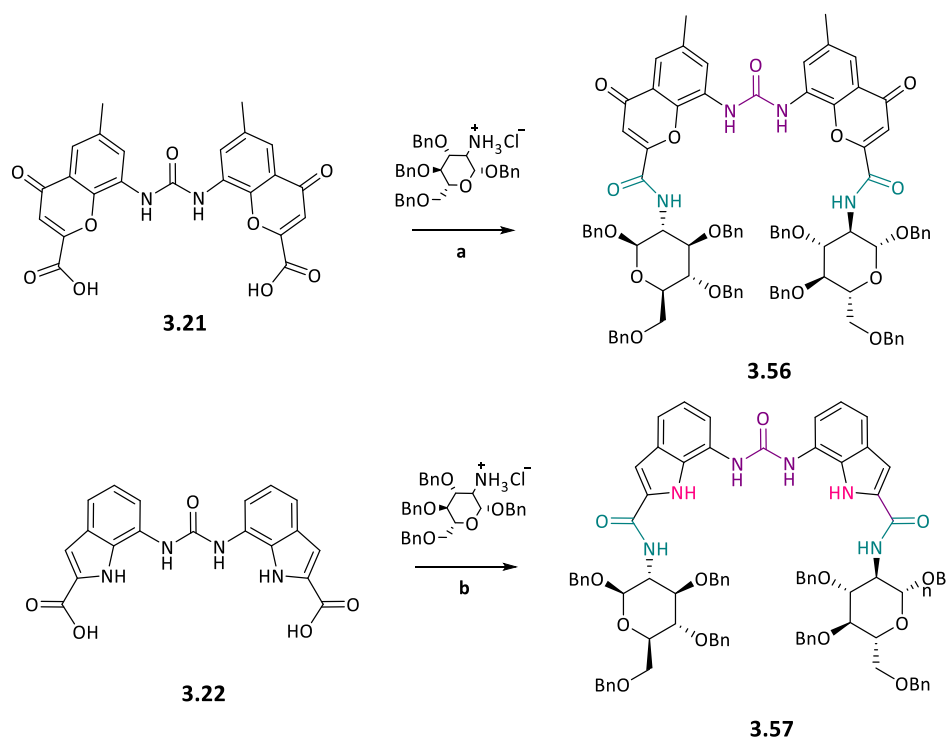
### 3.6.1 Synteza

W ostatniej części mojej pracy doktorskiej postanowiłam sprawdzić wpływ chiralnego fragmentu receptorów na możliwości i kierunek chiralnego rozpoznania anionów z ich udziałem. Chcąc zbadać efekt zmiany zabezpieczeń na grupach hydroksylowych jednostek cukrowych wyselekcjonowałam trzy spośród badanych platform:

1. mocznik ketonowej pochodnej chromenu **3.21**, który charakteryzował się atrakcyjnymi wynikami, w celu dokonania analizy wpływu chiralnego fragmentu na chiralne rozpoznanie;
2. mocznik pochodnej indolowej **3.22**, w celu sprawdzenia czy zmiana charakteru cukrowych ramion na większe „zmusi” ligand do enancjoróżnicowania anionowych gości;
3. pochodną diindolometanową, w celu porównania z opublikowanymi wcześniej wynikami przeprowadzonymi w naszym Zespole badań dla receptora amidowego **3.59**<sup>34</sup> (*Część literaturowa str. 58*), który charakteryzował się tworzeniem kompleksów o stechiometrii 1:1 (ligand : anion) oraz atrakcyjnie wysokim poziomem chiralnego rozpoznania.

#### Otrzymywanie receptorów **3.56** i **3.57**

Mając opracowane ścieżki syntetyczne do otrzymywania acetylowanych analogów docelowych ligandów **3.56** i **3.57**, zdecydowałam się powtórzyć je dla benzylowanych pochodnych zgodnie ze Schematem 3.15, otrzymując docelowe związki z dobrymi wydajnościami.



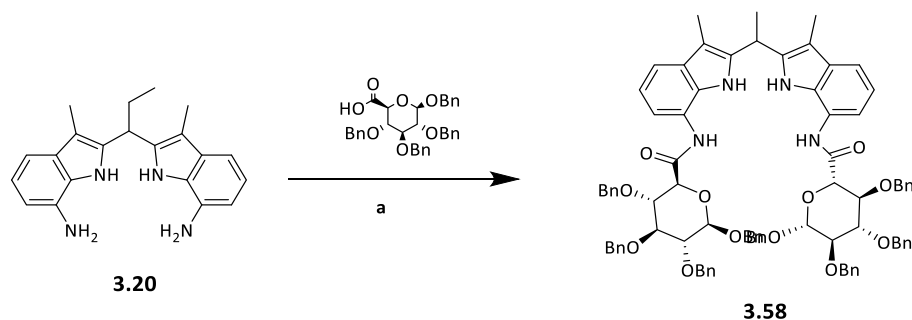
Schemat 3.15. Otrzymywanie receptorów 3.56 i 3.57 (a) HBTU, TEA, DMF; (b) HBTU, TEA, DMSO

### Otrzymywanie receptora 3.58

W pierwszym założeniu przyjąłem, że synteza receptora 3.58 nie powinna sprawiać większych problemów. W literaturze znalazłem dobrze opracowaną metodę generowania biblioteki cukrowych pochodnych receptorów opartych o platformę DIM-ową, z wykorzystaniem chlorku kwasowego kwasu glukuronowego.<sup>34</sup> Niestety, próba otrzymania receptora 3.58 za pomocą chlorku kwasowego per-O-benzylowanego kwasu glukuronowego 3.11 nie powiodła się i w efekcie otrzymywałem monopodstawiony związek. Dlatego też, zdecydowałem się wykorzystać HBTU jako odczynnik sprzęgający do tworzenia wiązania amidowego, który we wcześniejszych proponowanych przeze mnie syntezach dawał dobre rezultaty. W tak zaplanowanym podejściu nie udało mi się jednak otrzymać docelowego receptora, a tylko mieszaninę mono- i dipodstawionego związku, które trudno było rozdzielić. Postanowiłem wypróbować inny odczynnik sprzęgający, którym był bezwodnik propylofosfonowy (T3P). Dopiero ta metoda pozwoliła na otrzymanie wyłącznie dipodstawionego docelowego związku 3.58 z dobrą wydajnością (Schemat 3.16). W trakcie oczyszczania związku 3.58 pojawił się jednak kolejny problem. Mianowicie, w środowisku kwasowym platforma DIM-owa ulegała rozkładowi (wystarczył kwaśny odczyn chlorku metylenu używanego do oczyszczania związku). Dlatego też, chlorek metylenu do chromatografii odkwaszałem „trzymając” go nad węglanem sodu, a chromatografię kolumnową prowadziłem wykorzystując układ DCM/metanol



z dodatkiem 0,1% amoniaku. Dodatkowo, żel krzemionkowy potrzebny do wykonania rozdzielu mieszałam z 5% wagowym dodatkiem  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Dopiero w takich warunkach udało mi się oczyścić i uzyskać bez następczego rozkładu docelowy receptor **3.58**.



Schemat 3.16. Otrzymywanie receptora **3.58**; a) TEA, T3P, DCM, rt

### 3.6.2 Badanie właściwości kompleksujących oraz chiralnego rozpoznania z użyciem receptorów **3.56 – 3.59**

#### Właściwości kompleksujące receptorów **3.56** i **3.57**

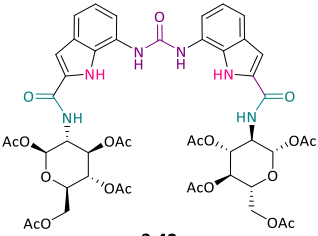
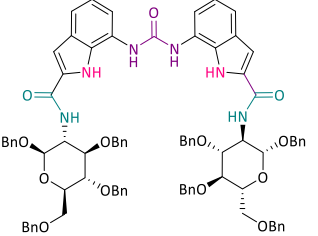
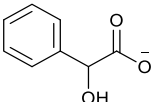
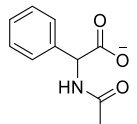
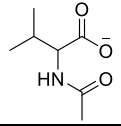
Właściwości kompleksujące benzylowych receptorów badałam w tym samym medium rozpuszczalnikowym ( $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ ) co ich acetylowe analogi. Tabela 3.9 przedstawia wyniki serii miareczkowań dla receptora chromenowego **3.57**. W Tabeli 3.9 umieściłam w celach porównawczych także wyniki uzyskane dla receptora **3.41**.

Ligand **3.56** we wszystkich przypadkach tworzył kompleksy o wyższych stałych trwałości w porównaniu do jego per-O-acetylowanego odpowiednika **3.41**. Jest to najprawdopodobniej konsekwencja efektu hydrofobowego, wywołanego obecnością umiejscowionych blisko fragmentów chiralnych niepolarnych grupam benzylowych. Oznacza to, że ujemny fragment anionu znajduje się nieco bliżej centrum wiążącego receptora. Dowodzi tego również wynik otrzymany dla pochodnej waliny jako gościa. Ligand **3.41** oddziałuje z parą enancjomerów tego aminokwasu z niższymi stałymi trwałości w porównaniu do **3.56**, wykazując chiralne rozpoznanie względem tej pary enancjomerycznych anionów na poziomie 1,26 (co nie jest zbyt dobrym wynikiem, ale wyraźnie wskazującym na enancjoróżnicowanie), natomiast gospodarz **3.56** tworzy kompleksy o wyższych stałych trwałości, jednocześnie w ogóle nie wykazując chiralnego rozpoznania pary pochodnej waliny ( $K_S/K_R = 0,97$ ). Świadczy to o braku dodatkowych oddziaływań odpowiedzialnych za tworzenie się zróżnicowanych energetycznie diastereomerycznych kompleksów.



Analogiczne porównanie przeprowadziłam dla benzylowej pochodnej receptora **3.57** wykonując miareczkowania w DMSO-d<sub>6</sub> z dodatkiem 5% wody dla anionów kwasu migdałowego, acetylowanej pochodnej glicyny oraz waliny. Tabela 3.10 przedstawia otrzymane wyniki.

Tabela 3.10 Porównanie chiralnego rozpoznania dla receptora indolowego z różnymi grupami zabezpieczającymi na jednostce cukrowej. Wyniki miareczkowań w DMSOd6 + 5% H2O, model 1:1.

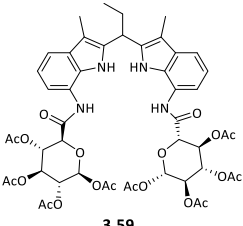
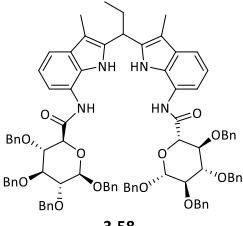
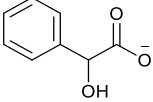
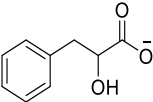
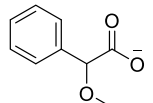
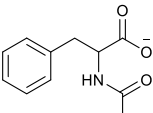
		 <b>3.42</b>		 <b>3.57</b>	
		K	K <sub>S</sub> /K <sub>R</sub> (K <sub>R</sub> /K <sub>S</sub> )	K	K <sub>S</sub> /K <sub>R</sub> (K <sub>R</sub> /K <sub>S</sub> )
	R	298	<b>1,03</b>	149	<b>1,0</b>
	S	307		151	
	R	1663	<b>0,91</b>	750	<b>1,26</b>
	S	1810		818	
	R	3900	<b>1,04</b>	2642	<b>1,12</b>
	S	3734		2356	

[a] szacowany błąd <10%; aniony użyte w postaci soli TBA

Analizując otrzymane stałe trwałości kompleksów dla wybranych par chiralnych anionów nie obserwuje się efektu hydrofobowego, tak jak w przypadku ketonowej pochodnej chromenu **3.41**, wręcz przeciwnie, odpowiednie stałe trwałości kompleksów są dużo niższe. Dla struktury krystalograficznej uzyskanej dla receptora **3.42** jego ramiona, będące pochodnymi cukrowymi, znajdują się dosyć daleko od siebie; podobna sytuacja najprawdopodobniej występuje w przypadku benzylowej pochodnej, gdzie duża odległość cukrowych ramion z niepolarnymi grupami benzylowymi receptora **3.57** nie powoduje występowania efektu hydrofobowego, a także wzmocnienia chiralnego rozpoznania anionów przez tego gospodarza.

Tabela 3.11 przedstawia porównanie wyników receptora DIM-owego **3.59** zabezpieczonego grupami acetylowymi z otrzymaną przeze mnie analogiczną pochodną **3.58** zabezpieczoną grupami benzylowymi.

Tabela 3.11 Porównanie chiralnego rozpoznania dla receptora DIMowego z różnymi grupami zabezpieczającymi na jednostce cukrowej. Wyniki miareczkowań w DMSO-d<sub>6</sub> + 0,5% H<sub>2</sub>O, model 1:1.<sup>[b]</sup>

		 3.59		 3.58	
		K <sup>[a]</sup>	K <sub>S</sub> /K <sub>R</sub> (K <sub>R</sub> /K <sub>S</sub> )	K	K <sub>S</sub> /K <sub>R</sub> (K <sub>R</sub> /K <sub>S</sub> )
	R	233 <sup>[a]</sup>	<b>0,51 (1,95)</b> <sup>[a]</sup>	143	<b>1,28 (0,78)</b>
	S	119 <sup>[a]</sup>		183	
	R	952 <sup>[a]</sup>	<b>0,27 (3,68)</b> <sup>[a]</sup>	524	<b>0,73 (1,36)</b>
	S	259 <sup>[a]</sup>		385	
	R	2284 <sup>[a]</sup>	<b>0,98 (1,02)</b> <sup>[a]</sup>	1916	<b>1,60 (0,62)</b>
	S	2236 <sup>[a]</sup>		3062	
	R	K <sub>R1:1</sub> = 1016	<b>1,76 (0,56)</b>	194	<b>1,80 (0,55)</b>
	S	K <sub>R1:2</sub> = 89		350	
		K <sub>S1:1</sub> = 1804	<b>0,90 (1,10)</b>		
		K <sub>S1:2</sub> = 80			

<sup>[a]</sup> dane opublikowane DOI: 10.1002/chem.201502932

<sup>[b]</sup> szacowany błąd <10%; aniony użyte w postaci soli TBA

Ligand **3.59** z peracetylowanymi pochodnymi kwasu glukuronowego, w przeciwieństwie do receptora **3.58**, skutecznie różnicował enancjomeryczne pary  $\alpha$ -hydroksykwasów, co sugeruje, że obecność donora wiązania wodorowego o małej objętości jest niezbędna do efektywnego rozpoznawania chiralnych anionów przez ten receptor. Prawdopodobnie, grupa hydroksylowa anionu, która jest donorem wiązania wodorowego, oddziałuje z atomami tlenu grup acetylowych fragmentu cukrowego. Co więcej, dodatkowe, wiązanie wodorowe, występuje tylko dla jednego enancjomeru umożliwiając efektywne różnicowanie diastereomerycznych kompleksów. Dla receptora **3.59** wykonałam dodatkowo pomiar z N-Ac-Phe, w celu sprawdzenia możliwości enancjoróżnicujących tego liganda dla aminokwasów. Co ciekawe, receptor **3.59** tworzył z pochodną fenyloalaniny kompleksy o stechiometrii: 1:2 gospodarz : gość, różnicując parę tych anionów na poziomie  $K_{S1}/K_{R1} = 1,76$  oraz o stechiometrii: 1:2 bez wyraźnego różnicowania ( $K_{S2}/K_{R2} = 0,90$ ).

Brak karbonylowych atomów tlenu w grupach zabezpieczających w przypadku liganda **3.58** uniemożliwia tworzenie się efektywnego, dodatkowego wiązania wodorowego, przez co aniony  $\alpha$ -hydroksykwasów nie są skutecznie różnicowane. Natomiast, zwiększenie objętości podstawnika

przy anomerycznym atomie węgla anionu z grupy hydroksylowej na metoksylową lub amidową powoduje, że receptor **3.58** wykazuje chiralne rozpoznanie rzędu  $K_S/K_R = 1,60$  oraz  $K_S/K_R = 1,80$ , odpowiednio dla pary enancjomerów kwasu metoksyfenylooctowego oraz N-Ac-fenylalaniny. Dla tego liganda wydaje się bardzo istotnym jaką wielkość ma podstawnik przy centrum stereogenicznym.

### 3.6.3 Konkluzje

Zmiana grup zabezpieczających dla mocznika ketonowej pochodnej chromenu spowodowała wzrost stałych trwałości powstających kompleksów. Dla wszystkich badanych anionów obserwowałam odwrócenie chiralnego rozpoznania (receptor **3.56** wykazywał wyższe powinowactwo do enancjomeru (R) w porównaniu do receptora **3.41**). Największe chiralne rozpoznanie obserwowałam dla pary enancjomerów kwasu fenylomlekowego z ligandem **3.56**. Jest to także najwyższy wynik chiralnego rozpoznania jaki udało mi się osiągnąć w tak wymagającym rozpuszczalniku jakim jest DMSO- $d_6$  z dodatkiem 5% wody.

W przypadku mocznika pochodnej indolu zamiana grup zabezpieczających nie spowodowała znacznego wzmocnienia chiralnego rozpoznania badanych anionów. Oznacza, to że najprawdopodobniej receptor **3.57** przyjmuje niekorzystną, z punktu widzenia efektywnego enancjoróżnicowania anionu, konformację bloków będących donorami wiązań wodorowych, uniemożliwiająca chiralne rozpoznanie.

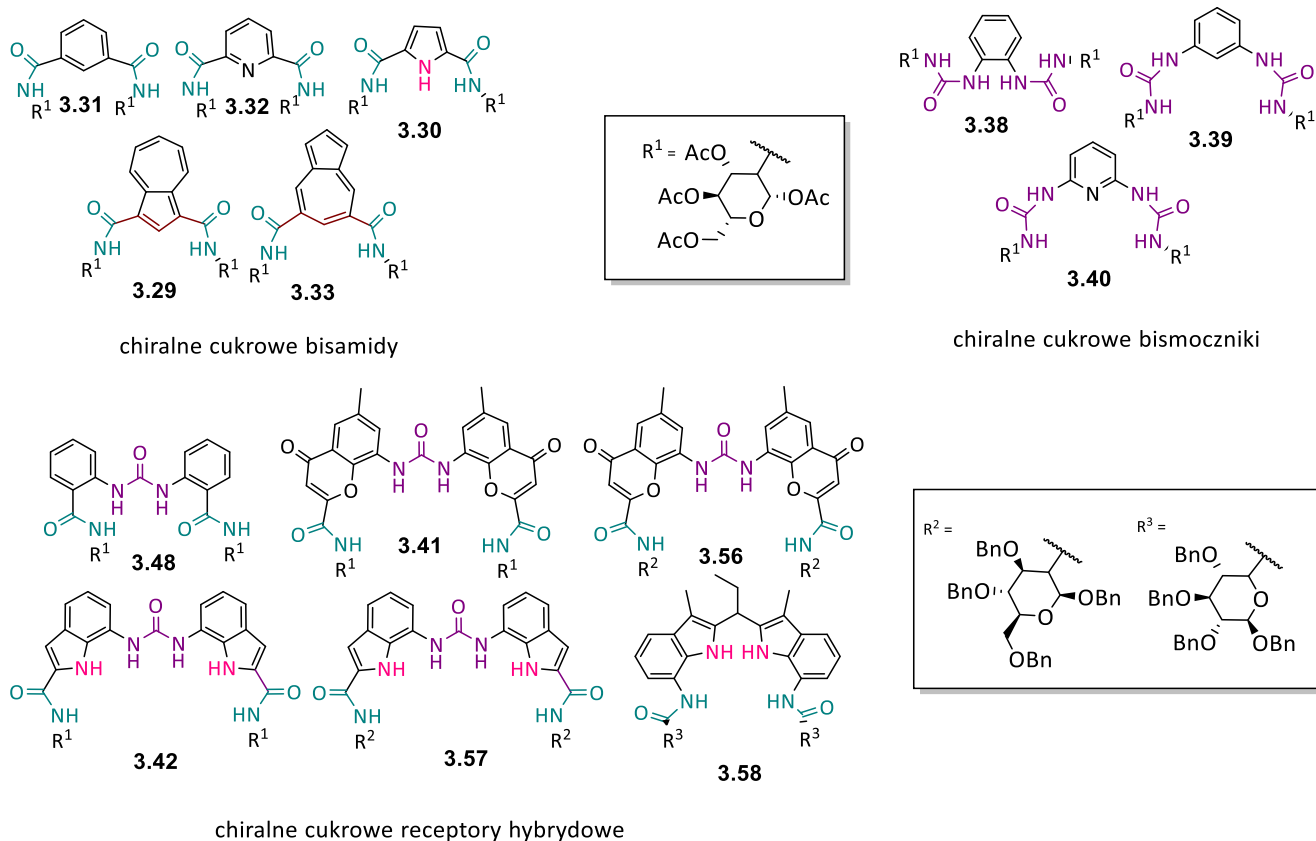
Porównanie cukrowych pochodnych DIM-u pokazało, że zmiana charakteru grup zabezpieczających fragmentów cukrowych ma wpływ na efektywność chiralnego rozpoznania różnych anionów. Obecność acetylowych grupa zabezpieczających w przypadku receptora **3.59** warunkowała skuteczne enancjoróżnicowanie  $\alpha$ -hydroksykwasów, przy czym brak grupy hydroksylowej w strukturze anionu powodował obniżenie chiralnego rozpoznania. Zmiana grup zabezpieczających spowodowała, że receptor **3.58** rozpoznawał  $\alpha$ -hydroksykwasy na bardzo niskim poziomie (ze względu na brak możliwości tworzenia dodatkowego efektywnego wiązania wodorowego). Natomiast, zmiana charakteru fragmentów cukrowych spowodowała enancjoróżnicowanie pary enancjomerów kwasu metoksyfenylooctowego oraz N-Ac-fenylalaniny.

Przeprowadzone badania pokazują, że wielkość, kształt, charakter elektronowy oraz możliwość tworzenia dodatkowych oddziaływań chiralnego fragmentu receptora ma istotne znaczenie dla chiralnego rozpoznania anionów.

## 4 PODSUMOWANIE I WNIOSKI

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

1. zaprojektowaniem i syntezą szeregu chiralnych receptorów, różniących się geometrią miejsca wiążącego, charakterem donorów wiązań wodorowych oraz chiralnym fragmentem;
2. zbadaniem właściwości kompleksotwórczych otrzymanych receptorów oraz ich zdolności do chiralnego rozpoznawania anionów;
3. badaniami strukturalnymi otrzymanych receptorów i ich kompleksów z anionami, z użyciem technik NMR i RAS.



Rysunek 4.1 Otrzymane chiralne cukrowe receptory

Z przekonaniem mogę stwierdzić, że wszystkie założone przeze mnie cele zostały osiągnięte. W ramach przedstawionej dysertacji zaprojektowałam i dokonałam syntezy 14 nowych chiralnych receptorów anionów pokazanych na Rysunku 4.1. Zbadałam powinowactwo tak otrzymanych receptorów do chiralnych anionów karboksylanowych, a także wykazałam ich zdolność do chiralnego rozpoznania. Otrzymane wyniki pozwoliły mi na głębsze wniknięcie w mechanizmy chiralnego rozpoznania oraz krytyczne spojrzenie na dane literaturowe.

Rezultaty moich badań pozwoliły na sformułowanie poniższych konkluzji:

1. Badania prostych receptorów diamidowych o zróżnicowanej geometrii luki wiążącej pokazało, że najlepsze dopasowanie do anionów karboksylanowych posiadają receptory zawierające w swej strukturze pięciocłonowe pierścienie pirolu oraz azulenu, przy czym nawet bardzo wysokie powinowactwo receptora do achiralnego anionu nie gwarantuje satysfakcjonującego chiralnego rozpoznania jego chiralnego analogu. I tak, ewaluacja enancjomerycznej pary anionów kwasu migdałowego z receptorem **3.29**, zawierającym pięciocłonowy pierścień 1,3-dipodstawionego azulenu wykazała, że proporcje powstających diastereomerycznych kompleksów zależą od środowiska w jakim zachodzi kompleksowanie, co radykalnie może wpływać na poziom chiralnego rozpoznania.
2. Uzyskanie satysfakcjonujących wyników enancjoróżnicowania przez np. receptor **3.29** w wymagającym medium (np. DMSO z dodatkiem wody), jest zadaniem trudnym, ze względu na silną solwatację zarówno miejsca wiążącego anion jak i polarnych fragmentów gościa. Dlatego istotne wydaje się poszukiwanie ligandów, których siła oddziaływania z anionem jest wystarczająco duża, aby przewyciężyć interakcję tych indywidualów z rozpuszczalnikiem.
3. Prosty odpowiednik receptorów o centralnie położonym ugrupowaniu mocznikowym **3.48**, pomimo posiadania czterech donorów wiązania wodorowego, tworzył kompleksy z karboksylanami o bardzo niskich stałych trwałości w acetonitrylu z dodatkiem 0,5% wody, najprawdopodobniej tworząc wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe, co pokazuje, że liczba donorów wiązania wodorowego nie jest najistotniejsza, natomiast ważna jest ich kwasowość oraz rozmieszczenie w przestrzeni.
4. Receptory **3.41** oraz **3.42** wykazywały wysokie powinowactwo do anionów karboksylanowych w bardzo polarnym medium, jakim jest DMSO-d<sub>6</sub> z dodatkiem 5% wody, przy czym receptor chromenowy wykazywał znacząco wyższe enancjoselektywności w porównaniu z pochodną indolową. Najlepsze chiralne rozpoznanie uzyskałam dla kwasu metoksyfenylooctowego, które wynosiło  $K_S/K_R = 2,0$ . Przyczynę tak dużych różnic dla obu receptorów wyjaśniłam na podstawie wyników RAS, które wykazały, że funkcje amidowe liganda **3.41** przyjmują konformację *syn-anti*, w konsekwencji czego cukrowe ramiona znajdują się na tyle blisko siebie aby efektywnie oddziaływać z anionowym gościem. Natomiast grupy amidowe w przypadku receptora **3.42** przyjmują konformację *anti-anti*, powodując powstanie dużej przestrzeni pomiędzy jednostkami chiralnymi. Oznacza, to że nie tylko odpowiednie rozmieszczenie oraz liczba donorów wiązania ma istotne znaczenie, ale także odpowiednia konformacja luki wiążącej.

5. Zmiana grupy zabezpieczającej grup hydroksylowych jednostek cukrowych (z OAc na OBn) spowodowała wzrost powinowactwa receptora do anionów karboksylanowych oraz odwrócenie kierunku chiralnego rozpoznania w przypadku pary receptorów **3.41** i **3.56**. Co więcej, wprowadzona modyfikacja, umożliwiła różnicowanie pary anionów kwasu migdałowego  $K_S/K_R = 0,42$  ( $K_R/K_S = 2,36$ ) dla receptora **3.56** ( $K_S/K_R = 1,22$  dla **3.41**). Dla pary ligandów **3.59** i **3.58** analogiczna zmiana grup zabezpieczających spowodowała wymuszenie różnicowania anionów o większym podstawniku przy anomerycznym atomie węgla. Jednocześnie, w przypadku pary receptorów **3.42** i **3.57** nie obserwowałam znaczących różnic w chiralnym rozpoznaniu. Przeprowadzona analiza dla badanych różnych platform pokazuje, że charakter chiralnego fragmentu może mieć niebagatelny wpływ nie tylko na wartość chiralnego rozpoznania, ale także na jego kierunek, co jest niezwykle istotne z punktu widzenia asymetrycznej katalizy czy rozdziału mieszanin racemicznych.
6. Otrzymane wyniki dla dużej serii receptorów pokazują jak bardzo subtelnością selektywnością jest chiralne rozpoznanie, które zależy od wielu, wyżej wymienionych czynników.

Podsumowując, otrzymane i przedstawione przeze mnie wyniki zapewniają głębszy wgląd w zależności pomiędzy wielkością i geometrią luki wiążącej oraz rozmieszczeniem donorów wiązań wodorowych. Zbadałam również dla nich związek pomiędzy ich konformacją a charakterem fragmentu chiralnego, co w konsekwencji sprzyja lepszej ocenie chiralnego rozpoznania. Przeprowadzone przeze mnie badania otwierają więc drogę do ich praktycznego wykorzystania, szczególnie w asymetrycznej katalizie, rozdziale racemicznych mieszanin czy transporcie chiralnych molekuł.





## 5 CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

### 5.1 Synteza

#### 5.1.1 Uwagi ogólne

Do przeprowadzanych przeze mnie syntez wykorzystywałam handlowo dostępne reagenty produkowane przez firmy: Sigma-Aldrich, Fluka, TCI, ABCR oraz POCH, bez dodatkowego oczyszczania. Wykorzystywane rozpuszczalniki były czystości cz.d.a. lub HPLC bez uprzedniego przygotowania. Reakcje wymagające prowadzenia w warunkach bezwodnych prowadziłam w warunkach argonu, a rozpuszczalniki jak i aparaturę suszyłam zgodnie z ogólnie stosowanymi przepisami literaturowymi.<sup>130</sup>

Pomiary NMR zostały wykonane na aparatach Varian400, Varian600, Bruker500. Przesunięcia chemiczne podałam w ppm. Jako wzorzec został zastosowany sygnał resztkowy DMSO:  $^1\text{H}$  NMR  $\delta = 2.50$  ppm,  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta = 39.50$  ppm. Do opisu widm  $^1\text{H}$  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.

Analizy spaleninowe zostały wykonane na aparacie Perkin-Elmer typ 240. Widma masowe wysokiej rozdzielczości były wykonywane z użyciem techniki ESI i analizatorem TOF. Rentgenowska Analiza Strukturalna receptorów wykonano w Pracowni Krystalochemii Uniwersytetu Warszawskiego za pomocą dyfraktometru KM4CCD -axis.

Do chromatografii kolumnowej stosowałam żel krzemionkowy Merck Kieselgel 60 (200 – 400 mesh). Postęp reakcji kontrolowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej TLC na płytkach Merck Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, przy czym substancje wizualizowałam przy użyciu lampy UV lub wywoływacza molibdenowo-cerowego ( $\text{H}_2\text{SO}_4$  24%<sub>wag</sub>,  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$  8.5%<sub>wag</sub>, kwas fosforowo-molibdenowy, 2%<sub>wag</sub>, roztwór wodny).

### Szczegóły przeprowadzania chromatografii kolumnowej za pomocą HPLC

Chromatografię kolumnową przeprowadzałam na specjalnie przygotowanej aparaturze (Rysunek 5.1) wykorzystując pojemniki, które upakowywałam silikazelem o wielkości ziaren 0,08mm oraz 200 mesh, nanosząc na samą górę związek na celicie. Do tłoczenia układu DCM:metanol (gradient od 200:1 do 30:1, v/v) wykorzystywałam wysokosprawną pompę, regulując przepływ oraz ciśnienie, które nie mogło wzrosnąć powyżej 5hPa na wejściu do kolumny. Postęp rozdziału monitorowałam za pomocą detektora ustawionego na długość fali 254nm. Frakcje zawierające czysty produkt łączyłam a rozpuszczalnik odparowywałam na wyparce.



*Rysunek 5.1 Aparatura stosowana do rozdziału chromatograficznego z udziałem wysokosprawnej pompy oraz detektora*

### Szczegóły rozdziału związku 3.59.

Wypełnienie pojemników do rozdziału związków zawierających platformę DIM-ową przygotowywałam dokładnie mieszając 95g żelu krzemionkowego (Merck 0,08mm 200 mesh) z 5g przesianego przez sito  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Układ rozpuszczalnikowy przygotowywałam dodając do 96ml metanolu 4ml 25% wodnego roztworu amoniaku (uzyskując 1% roztwór amoniaku w metanolu), a następnie do dichlorometanu dodawałam odpowiednią objętość tak przygotowanego metanolu w celu otrzymania docelowego układu. DCM przetrzymywałam nad węglanem sodu, a przed każdym wykorzystaniem sprawdzałam jego odczyn. Chromatografię kolumnową przeprowadzałam jak w opisanej wyżej procedurze.

### 5.1.2 Syntezy receptorów i substratów do ich syntezy

#### **Procedura A - ogólna metoda otrzymywania receptorów bisamidowych 3.30 - 3.33.**

Reakcję prowadziłam w warunkach bezwodnych w atmosferze argonu. Dichlorek kwasowy (1,1mmola) rozpuszczałam bądź zawieszałam w suchym dichlorometanie (100ml), następnie dodawałam kroplami przedestylowaną TEA (4,4eq). Po około 5 minutach dodałam chlorowoderek glukozaminy (2,2eq). Następnie mieszaninę reakcyjną mieszałam przez noc w temperaturze pokojowej. Mieszaninę poreakcyjną przemyłam 0,1M HCl (2x50ml), nasyconym NaHCO<sub>3</sub> (2x50ml) oraz wodą (1x50ml). Warstwę organiczną wysuszyłam za pomocą MgSO<sub>4</sub>, rozpuszczalnik odparowałam na wyparce do 1/3 objętości, a do pozostałości dodawałam około 5g celitu. Odparowywanie kontynuowałam na wyparce, a następnie suszyłam pod wysoką próżnią. Chromatografię kolumnową przeprowadzałam zgodnie z opisaną wyżej procedurą. Wszystkie frakcje zawierające czysty związek łączyłam, rozpuszczalnik odparowywałam na wyparce, a następnie rozpuszczałam w niewielkiej ilości DCM lub octanu etylu i wytrącałam heksanem w celu uzyskania ciała stałego, który dalej odsączałam, suszyłam pod wysoką próżnią, otrzymując czyste docelowe receptory.

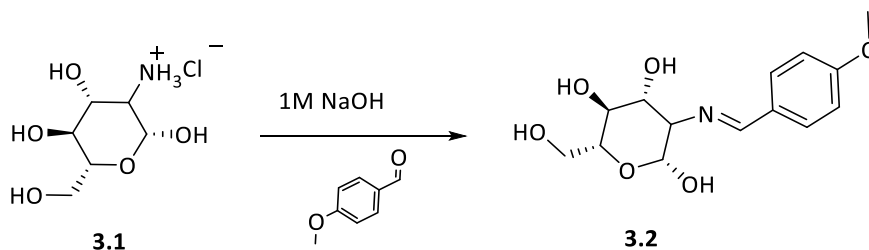
#### **Procedura B – ogólna metoda otrzymywania bismoczników 3.38 - 3.40.**

W pierwszej kolejności, bezpośrednio przed głównym etapem reakcji, generowałam izocyjanian z chlorowodoru glukozaminy. W kolbie 250ml umieszczałam chlorowoderek glukozaminy, następnie zawieszałam go w 75ml dichlorometanu i 75ml nasyconego NaHCO<sub>3</sub>. Kolbę umieszczałam w łaźni woda – stały CO<sub>2</sub> i mieszałam na wysokich obrotach przez około 15 minut. Po tym czasie, wyłączałam mieszanie i oczekiwałam na rozdzielenia się faz. Następnie dodawałam roztwór fosgeny w toluenie (5eq) do warstwy organicznej w jednej porcji, natychmiast rozpoczynając silne mieszanie. Po około 20 minutach rozdzielałam fazy, warstwę organiczną przemywałam nasyconym roztworem NaCl i suszyłam za pomocą MgSO<sub>4</sub> (operacje te należy wykonać szybko, ponieważ izocyjanian może częściowo ulec hydrolizie i przereagować z wytworzeniem mocznika). Rozpuszczalnik usuwałam na wyparce obrotowej, a następnie suszyłam pod wysoką próżnią.

W drugim etapie, reakcję prowadziłam w warunkach bezwodnych w atmosferze argonu; wysuszony izocyjanian rozpuszczałam w suchym THF, a następnie kroplami dodawałam roztwór odpowiedniej aminy (1mmol) z TEA (2,2mmol) w suchym THF. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewałam w 70°C do zaniku substratu oraz produktu monopodstawienia na płytce TLC. Rozpuszczalnik odparowywałam na wyparce, pozostałość reakcyjną rozpuszczałam w DCM i przemywałam 0,1M HCl (2x50ml),

nasyconym NaHCO<sub>3</sub> (2x50ml) oraz wodą (1x50ml). Warstwę organiczną suszyłam za pomocą MgSO<sub>4</sub>, rozpuszczalnik odparowałam na wyparce do 1/3 objętości, a do pozostałości dodawałam około 5g celitu. Chromatografię kolumnową przeprowadzałam zgodnie z opisaną wyżej procedurą.

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.2



Reakcję przeprowadzałam w obecności argonu. Chlorowodorek glukozaminy **3.1** (80g, 0,37mol) rozpuściłam w 400ml 1M NaOH w łaźni 0°C, następnie po 20 minutach dodawałam kroplami anizaldehyd (47,4ml, 0,39mol). Mieszaninę reakcyjną mieszałam przez 1,5h w 0°C. Powstały osad odsączyłam, przemyłam lodowatą wodą, zimnym etanolem oraz eterem dietylowym. Otrzymałam 81,3g (73,7%) białego proszku **3.2**.

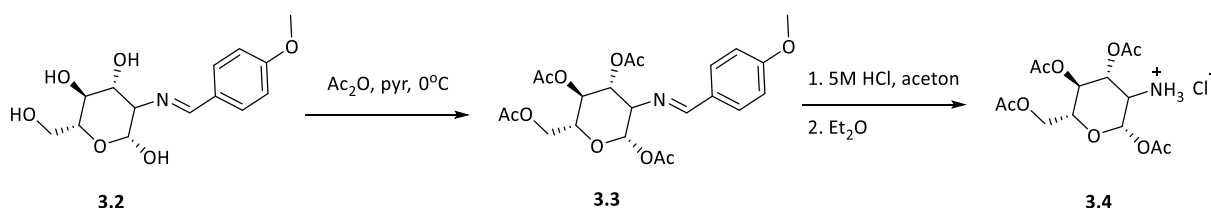
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 8.11 (s, 1H), 7.66–7.72 (m, 2H), 6.96–7.01 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.91 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70–3.75 (m, 1H), 3.40–3.52 (m, 2H), 3.20–3.25 (m, 1H), 3.10–3.17 (m, 1H), 2.76–2.81 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 161.7, 161.5, 130.1, 129.6, 114.4, 96.1, 78.7, 77.3, 75.1, 70.8, 61.7, 55.7.

**Analiza elementarna (%):** obliczono dla: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>: C, 56,56; H, 6,44; N, 4,71; zmierzono: C, 56,34; H, 6,51, N, 4,64.

**HRMS ESI (m/z)** obliczono: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>6</sub>: 298,1291 zmierzono: 298,1285.

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.4



Reakcję prowadziłam w warunkach argonu. Zabezpieczony cukier **3.2** (40g, 0,135mol) w łaźni 0°C zawiesiłam w 200ml pirydyny, po około 5 minutach dodawałam kroplami bezwodnik octowy (57,2ml, 0,6mol). Mieszaninę reakcyjną mieszałam na mieszadle magnetycznym w łaźni 0°C przez 2h, a następnie przez noc w temperaturze pokojowej. W celu zatrzymania reakcji dodałam 250ml lodowatej wody. Wytrącony osad odsączyłam i przemyłam dużą ilością lodowatej wody. Wysuszony osad **3.3** (55g, 86%) rozpuściłam w 440ml acetonu. Do roztworu pochodnej cukrowej **3.3** dodałam

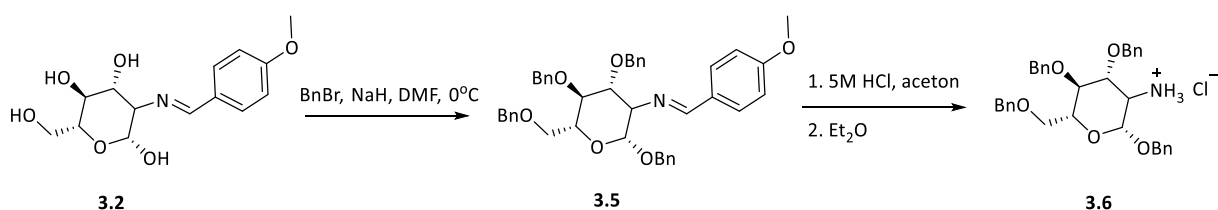
28ml 5M HClu. Mieszaninę reakcyjną mieszałam przez 15 minut, do wytrąconego osadu dodałam 500ml eteru dietylowego i mieszałam przez 1h w temperaturze pokojowej. Uzyskany biały osad odsączyłam, przemyłam eterem dietylowym i wysuszyłam pod próżnią. Otrzymałam 47g (96%) białego proszku **3.4**.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 8.91 (s, 3H), 5.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 10.4, 9.1 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 12.8, 4.6 Hz, 1H), 4.06 – 3.96 (m, 2H), 3.54 (t, *J* = 10.4, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 169.90, 169.69, 169.25, 168.57, 90.05, 71.58, 70.30, 67.81, 61.24, 52.13, 20.92, 20.82, 20.43, 20.30.

**HRMS ESI (m/z)** obliczono: C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>9</sub> + Na: 370,1114 zmierzono: 370,1113.

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.6



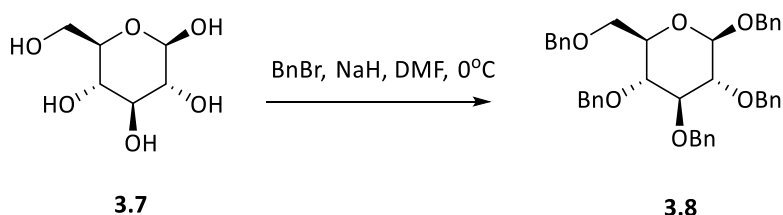
Do roztworu 6,6g (22,2mmol) zabezpieczonego cukru **3.2** w 50ml DMFu w 0°C, bardzo ostrożnie małymi porcjami dodawałam NaH (60%, 5g, 125mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszałam przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie dodałam dużą ilość wody i ekstrahowałam chlorkiem metylenu (3 x 50ml). Fazę organiczną wysuszyłam MgSO<sub>4</sub>, następnie rozpuszczalnik odpędziłam na wyparce. Otrzymany żółtawy lepki osad rozpuściłam w 100ml acetonu i dodałam 7ml 5M HClu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewałam we wrzeniu przez 1h. Wytrącony biały osad odsączyłam, przemyłam acetonem i wysuszyłam pod próżnią. Otrzymałam 8,2g (64,1%) białego proszku.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 8.56 (s, 3H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.25 (m, 17H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 4.95 – 4.77 (m, 4H), 4.76 – 4.62 (m, 2H), 4.61 – 4.49 (m, 3H), 4.01 – 3.93 (m, 1H), 3.76 – 3.57 (m, 4H), 3.04 (dd, *J* = 10.3, 8.3 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 138.12, 136.95, 128.26, 128.24, 128.15, 128.03, 127.75, 127.68, 127.63, 127.60, 127.48, 98.24, 79.28, 78.25, 74.34, 73.88, 73.63, 72.35, 70.60, 68.23, 54.65.

**HRMS ESI (m/z)** obliczono: C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>5</sub> + Na: 540.2763 zmierzono: 540.2758.

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.8



Zabezpieczony cukier **3.8** otrzymałam wykorzystując zmodyfikowaną procedurę. [cyt] Do zawiesiny 9g (0,05mol) w 200ml DMFu dodałam 6g NaH (60% in oil), mieszaninę reakcyjną mieszałam przez 30 minut w 0°C, następnie kroplami dodawałam bromek benzylu (21,5ml). Po 10 minutach od zakończenia wkrapiania BnBr zdjęłam łaźnię chłodzącą i mieszaninę mieszałam przez 2,5h w temperaturze pokojowej. Po tym czasie powtórzyłam procedurę dodawania wodoru sodu oraz bromku benzylu. Po kolejnych 2,5h dodałam pozostałą ilość NaH (w sumie dodałam 16g, 0,4mol) oraz BnBr (w sumie dodałam 53,4ml, 0,45mol) i zostawiłam na mieszadle magnetycznym na noc. Następnie dodałam ostrożnie około 25ml metanolu. Rozpuszczalnik odparowałam na wyparce, pozostałość rozpuściłam w DCMie, przemyłam wodą oraz solanką, fazę organiczną wysuszyłam za pomocą MgSO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odpędziłam na wyparce otrzymując olej. Produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie heksan:octan. Frakcje, które zawierały pożądany produkt (niestety trudno było otrzymać czysty związek) połączyłam i za pomocą łaźni ultradźwiękowej wymusiłam wypadanie osadu produktu. Powstały osad odsączyłam otrzymując 18,3g (58%) czystego białego proszku.

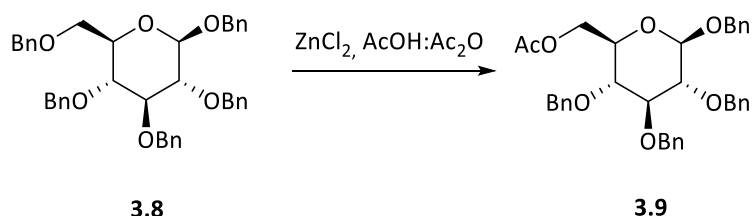
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 7.41 – 7.15 (m, 25H), 4.89 – 4.78 (m, 3H), 4.76 – 4.69 (m, 2H), 4.69 – 4.58 (m, 3H), 4.58 – 4.50 (m, 3H), 3.76 – 3.60 (m, 3H), 3.57 (ddd, *J* = 9.9, 4.8, 1.9 Hz, 1H), 3.54 – 3.46 (m, 1H), 3.36 (dd, *J* = 9.1, 7.8 Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 138.27, 128.23, 128.21, 128.16, 128.11, 128.08, 127.68, 127.62, 127.54, 127.52, 127.39, 127.34, 101.83, 83.74, 81.75, 77.69, 74.45, 73.91, 73.87, 73.71, 72.30, 70.22, 68.72.

**Analiza elementarna (%):** obliczono: C<sub>41</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub>: C, 78,08; H, 6,71; zmierzono: C, 78,30; H, 6,78.

**HRMS ESI (m/z):** obliczono dla: C<sub>41</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub> + Na: 653,2879 zmierzono: 653,2888.

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.9



Do ostudzonego *freshly fused* ZnCl<sub>2</sub> (5,27g, 39mmol) dodałam 30ml mieszaniny AcOH:Ac<sub>2</sub>O 1:5, otrzymaną zawiesinę rozproszyłam w łaźni ultradźwiękowej. Następnie kroplami dodawałam roztwór **3.8** (4,88g, 7,7mmol) w 30ml mieszaniny AcOH:Ac<sub>2</sub>O 1:5 w 0°C. Mieszaninę reakcyjną mieszałam przez 1,5h w temperaturze pokojowej. Po tym czasie dodałam 200ml lodowatej wody

i powstałą mieszaninę dwufazową umieściłam w suchym lodzie do czasu, aż woda zaczęła zamarzać, następnie kolbę wytrząsałam do czasu aż zaczął wypadać osad, który odsączyłam i wysuszyłam. Otrzymałam 3,3g (73%) białego proszku **3.9**.

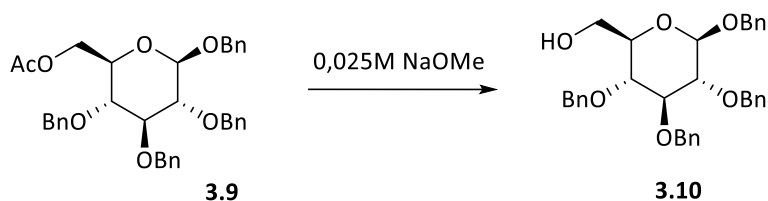
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 7.39 – 7.23 (m, 27H), 4.89 – 4.80 (m, 4H), 4.80 – 4.71 (m, 3H), 4.65 (dd, *J* = 14.0, 9.5 Hz, 4H), 4.54 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 3.4 Hz, 3H), 3.72 – 3.61 (m, 3H), 3.48 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 170.28, 138.08, 137.57, 128.31, 128.28, 128.21, 128.17, 127.85, 127.80, 127.72, 127.67, 127.62, 127.50, 127.47, 101.74, 83.70, 81.69, 77.30, 74.55, 73.94, 73.79, 72.01, 70.28, 62.74, 20.66.

**Analiza elementarna (%):** obliczono: C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>O<sub>7</sub>: C, 74,21; H, 6,57; zmierzono: C, 74,08; H, 6,45.

**HRMS ESI (m/z)** obliczono dla: C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>O<sub>7</sub> + Na: 605,2515 zmierzono: 605,2524.

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.10



Związek **3.9** (3,285g, 5,6mmol) zawiesiłam w 270ml 0,025M świeżo przygotowanego metanolanu sodu. Mieszaninę reakcyjną mieszałam przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie dodałam lodowatej wody, powstały osad odsączyłam i wysuszyłam otrzymując 1,86g (61%) białego proszku **3.10**.

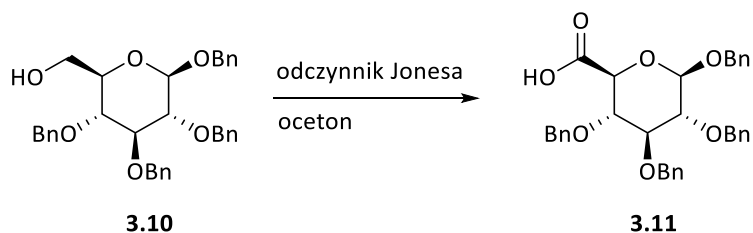
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 7.40 – 7.20 (m, 20H), 4.92 – 4.54 (m, 10H), 3.72 (dd, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.68 – 3.56 (m, 2H), 3.48 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 138.70, 138.47, 137.73, 128.30, 128.23, 128.16, 128.14, 127.73, 127.69, 127.66, 127.59, 127.56, 127.39, 101.82, 83.86, 81.87, 77.65, 75.47, 74.47, 73.86, 73.74, 70.13, 60.33.

**Analiza elementarna (%):** obliczono: C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>: C, 75,53; H, 6,71; zmierzono: C, 75,45; H, 6,86.

**HRMS ESI (m/z)** obliczono dla: C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub> + Na: 563,2410 zmierzono: 563,2419.

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.11





Reakcję prowadziłam w obecności argonu. Związek **3.10** (2g, 3,7mmol) rozpuściłam w 37ml acetonu, następnie kroplami dodawałam 3,26ml (8,1mmol) odczynnika (2,5M CrO<sub>3</sub> w H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Mieszaninę reakcyjną mieszałam przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie dodałam wody, tak aby rozpuścić powstałe związki nieorganiczne, następnie mieszaninę ochładzałam. Powstały osad odsączyłam, rozpuściłam w dichlorku metylenu do którego dodałam wody i chłodziłam w lodówce. Powstały osad odsączyłam otrzymując 0,8g (40%) czystego białego proszku **3.11**.

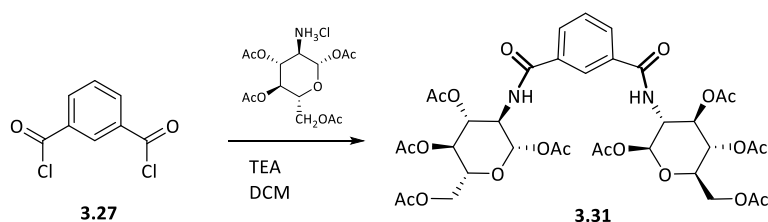
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 13.19 (s, 1H), 7.41 – 7.20 (m, 20H), 4.90 – 4.53 (m, 10H), 3.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.69 (p, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 170.02, 138.47, 138.30, 128.25, 128.14, 128.11, 127.72, 127.66, 127.63, 127.60, 127.53, 127.44, 127.42, 102.04, 82.73, 81.45, 79.36, 74.44, 73.89, 73.77, 73.71, 70.56.

**Analiza elementarna (%):** obliczono dla: C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub> · 0,5H<sub>2</sub>O: C, 72,45; H, 6,26; zmierzono: C, 72,42; H, 6,30;

**HRMS ESI (m/z)** obliczono dla: C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub> + Na: 577,2202 zmierzono: 577,2209.

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.31



Receptor **3.31** otrzymałam zgodnie z procedurą A z wykorzystaniem dichlorku **3.27** (0,5g 2,5mmol) otrzymując produkt (1,5g, 75%) w postaci białego proszku.

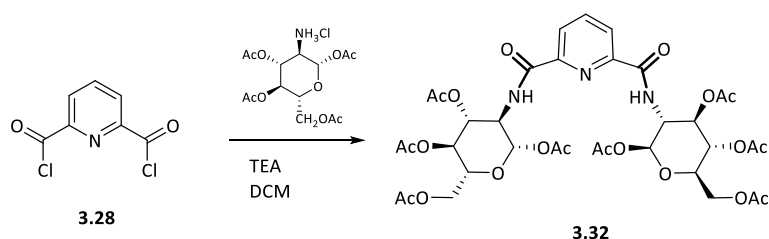
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 8.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.37 (t, *J* = 9.9 Hz, 2H), 4.99 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.24 (m, *J* = 10.2 Hz, 4H), 4.01 (m, *J* = 11.3 Hz, 4H), 2.03 (s, 6H), 2.00 (s, 6H), 2.00 (s, 6H), 1.86 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 170.00, 169.59, 169.23, 168.79, 165.85, 134.25, 129.84, 128.64, 126.15, 91.81, 72.35, 71.67, 68.03, 61.47, 52.67, 20.46, 20.45, 20.37, 20.21.

**Analiza elementarna (%):** obliczono dla: C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>20</sub> · 0.5 H<sub>2</sub>O C, 51.86; H, 5.44; N, 3.36; zmierzono: C, 51.57; H, 5.54, N, 3.36.

**HRMS ESI (m/z)** obliczono dla: C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>20</sub> + Na: 847.2385 zmierzono: 847.2356.

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.32



Receptor **3.32** otrzymałam zgodnie z procedurą A z wykorzystaniem dichlorku **3.28** (0,51g 2,5mmol) otrzymując produkt (1,35g, 65%) w postaci białego proszku.

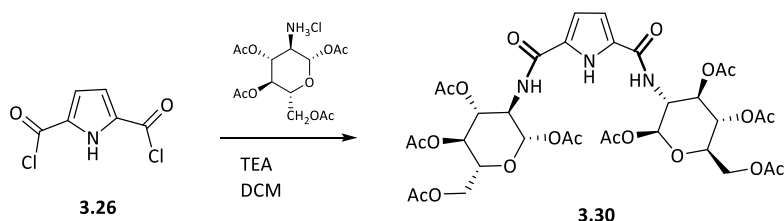
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 8.32 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 8.21 – 8.16 (m, 2H), 8.11 (dd, *J* = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.62 – 5.54 (m, 2H), 5.19 (t, *J* = 9.8 Hz, 2H), 4.27 (dt, *J* = 13.5, 5.8 Hz, 4H), 4.12 (dd, *J* = 12.4, 2.2 Hz, 2H), 3.99 (ddd, *J* = 10.0, 4.7, 2.3 Hz, 2H), 2.04 (s, 6H), 2.04 (s, 6H), 1.99 (s, 6H), 1.87 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 172.14, 171.27, 170.51, 170.11, 164.60, 149.16, 140.75, 125.63, 93.40, 73.83, 73.20, 68.91, 62.71, 54.53, 21.02, 20.97, 20.90, 20.87.

**Analiza elementarna (%):** obliczono: C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>20</sub> + Na: 848.2338 zmierzono: 848.2311.

**HRMS ESI (m/z):** obliczono dla: C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>20</sub>: C, 50.91; H, 5.25; N, 5.09; zmierzono: C, 50.89; N, 5.30; N, 5.13.

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.30



Receptor **3.30** otrzymałam zgodnie z procedurą A z wykorzystaniem dichlorku **3.26** (155mg 1mmol) otrzymując produkt (320mg, 42%) w postaci białego proszku.

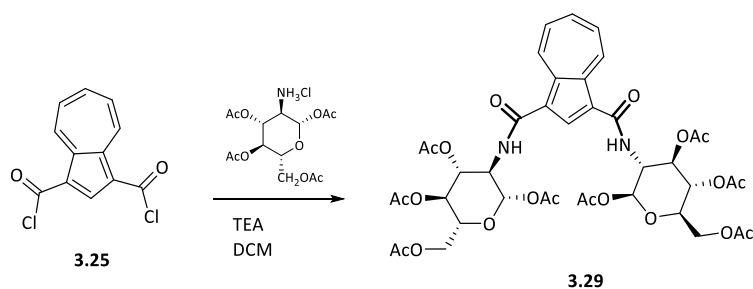
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 11.82 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.67 (s, 2H), 5.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.30 (t, *J* = 10.1 Hz, 2H), 4.96 (t, *J* = 9.7 Hz, 2H), 4.28 – 4.09 (m, 4H), 4.03 (t, *J* = 11.1 Hz, 4H), 2.02 (s, 6H), 2.00 (s, 6H), 1.99 (s, 6H), 1.86 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 169.98, 169.53, 169.23, 168.81, 159.65, 128.39, 111.95, 91.76, 72.25, 71.54, 68.09, 61.46, 52.07, 20.51, 20.45, 20.36, 20.28.

**Analiza elementarna (%):** obliczono: C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>20</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 49.10; H, 5.45; N, 5.05; zmierzono: C, 49.13; H, 5.26; N, 5.02.

**HRMS ESI (m/z):** obliczono: C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>20</sub> + Na: 836.2338 zmierzono: 836.2349.

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.29



Receptor **3.29** otrzymałam zgodnie z procedurą A z wykorzystaniem dichlorku **3.25** (380mg 1,5mmol) otrzymując produkt (750mg, 57%) w postaci fioletowego proszku.

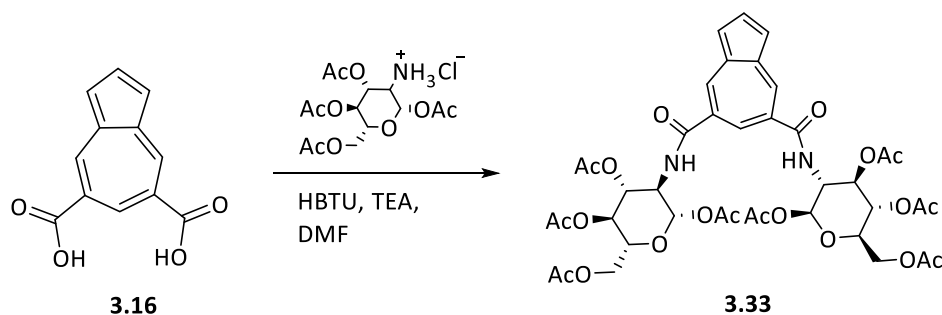
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 9.47 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 8.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.06 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 9.7 Hz, 2H), 5.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.44 (t, *J* = 9.9 Hz, 2H), 5.00 (t, *J* = 9.4 Hz, 2H), 4.30 (dd, *J* = 36.2, 9.4 Hz, 4H), 4.04 (d, *J* = 11.7 Hz, 4H), 2.04 (s, 12H), 2.00 (s, 6H), 1.87 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 169.99, 169.66, 169.24, 168.91, 164.96, 141.36, 140.31, 138.75, 135.76, 128.68, 119.81, 92.03, 72.60, 71.60, 68.18, 61.51, 52.19, 20.55, 20.48, 20.38, 20.30.

**Analiza elementarna (%)** obliczono: C<sub>40</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>20</sub>: C, 54,92.10; H, 5.30; N, 3,20; zmierzono: C, 54,86; H, 5,44; N, 3,15.

**HRMS ESI (m/z)** obliczono: C<sub>40</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>20</sub> + Na: 897.2542 zmierzono: 897.2515.

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.33

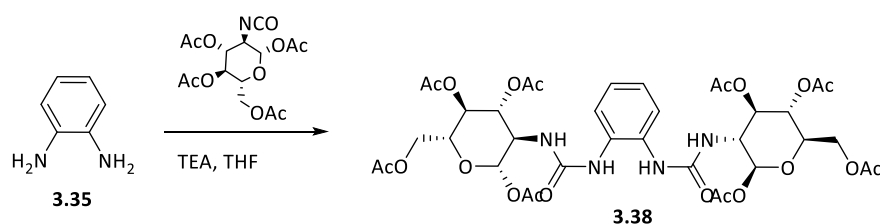


Reakcję prowadziłam w warunkach bezwodnych. Dikwas **3.16** (216mg, 1mmol) rozpuściłam w 12ml bezwodnego DMFu. Następnie dodałam 1,4ml (10mmol) trietyloaminy oraz HBTU (1,5g, 4mmol). Po około 10 minutach dodałam chlorowodorek glukozaminy (1,5g, 4mmol). Reakcję pozostawiłam na mieszadle magnetycznym na noc w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną zatężyłam do około 1/3 objętości, następnie dodałam wody (10ml). Wytrącony osad odsączyłam i przemyłam wodą. Związek **3.33** oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej. Otrzymałam 0,5g (57%) niebieskiego proszku **3.33**.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 8.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.75 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 5.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.41 (t, *J* = 9.9 Hz, 2H), 5.02 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.30 – 4.20 (m, 4H), 4.08 – 4.01 (m, 4H),

	2.05 (s, 6H), 2.04 (s, 6H), 2.01 (s, 6H), 1.92 (s, 6H).
<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ = 170.01, 169.72, 169.25, 168.89, 168.86, 138.74, 137.22, 136.40, 135.48, 127.39, 124.35, 91.80, 72.38, 71.69, 68.04, 61.49, 53.35, 45.79, 20.48, 20.39, 20.27.
<b>Analiza elementarna (%)</b>	obliczono: C <sub>40</sub> H <sub>46</sub> N <sub>2</sub> O <sub>20</sub> : C, 54,92.10; H, 5.30; N, 3,20; zmierzono: C, 54,81; H, 5,44; N, 3,15.
<b>HRMS ESI (m/z)</b>	obliczono: C <sub>40</sub> H <sub>46</sub> N <sub>2</sub> O <sub>20</sub> + Na: 897.2542 zmierzono: 897.2523.

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.38



Receptor **3.38** otrzymałam zgodnie z procedurą B z wykorzystaniem diaminy **3.35** (200mg 1,85mmol) otrzymując produkt (810mg, 51%) w postaci białego proszku.

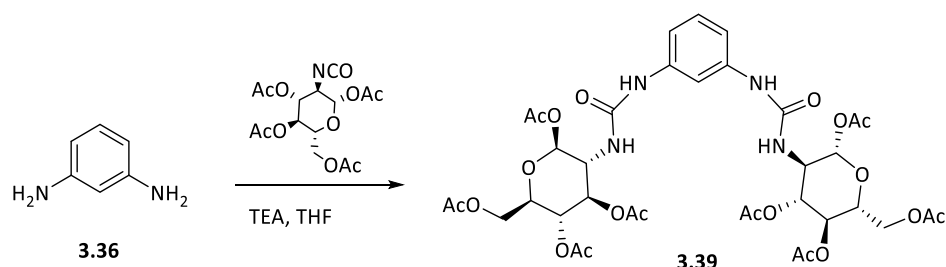
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ = 7.93 (s, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.56 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 5.82 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 5.30 (t, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 4.89 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 4.19 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.00 (m, <i>J</i> = 11.9 Hz, 4H), 3.90 (m, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 2.05 (s, 6H), 2.01 (s, 6H), 1.98 (s, 6H), 1.94 (s, 6H).
--	---

<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ = 169.96, 169.70, 169.24, 168.98, 155.51, 131.25, 123.76, 123.60, 92.13, 72.37, 71.29, 68.34, 61.55, 53.08, 20.57, 20.45, 20.38, 20.37.
---	---

<b>Analiza elementarna (%)</b>	Obliczono: C <sub>36</sub> H <sub>46</sub> N <sub>4</sub> O <sub>20</sub> ·H <sub>2</sub> O: C, 49.54; H, 5.54; N, 6.42; zmierzono: C, 49.78; H, 5.50; N, 5.52.
--------------------------------	---

<b>HRMS ESI (m/z)</b>	obliczono: C <sub>36</sub> H <sub>46</sub> N <sub>4</sub> O <sub>20</sub> + Na: 877.2603 zmierzono 877.2583.
-----------------------	--

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.39



Receptor **3.36** otrzymałam zgodnie z procedurą B z wykorzystaniem diaminy **3.39** (200mg 1,85mmol) otrzymując produkt (1,115g, 70,5%) w postaci białego proszku.

<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ = 8.63 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 6.06 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 5.89 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 5.35 (t, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H),
--	--

4.91 (t,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 4.26 – 3.85 (m, 8H), 2.04 (s, 6H), 2.02 (s, 6H), 1.99 (s, 6H), 1.93 (s, 6H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):**

$\delta = 169.97, 169.67, 169.23, 168.92, 154.47, 140.39, 128.76, 111.16, 107.53, 92.22, 72.42, 71.30, 68.27, 61.59, 52.83, 20.55, 20.46, 20.36$  (2C).

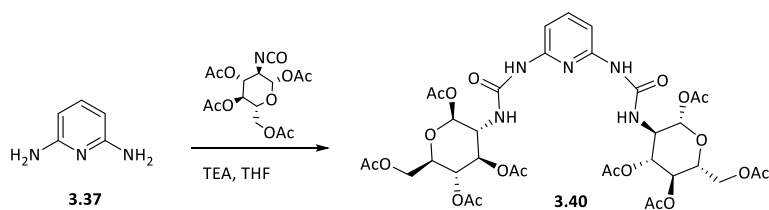
**Analiza elementarna (%)**

obliczono  $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{20}$ : C, 50.59; H, 5.42; N, 6.55; zmierzono: C, 50.30; H, 5.44; N, 6.48.

**HRMS ESI (m/z)**

obliczono:  $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{20} + \text{Na}$ : 877.2603 zmierzono; 877.2615.

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.40



Receptor **3.40** otrzymałam zgodnie z procedurą B z wykorzystaniem diaminy **3.37** (250mg 2,3mmol) otrzymując produkt (635mg, 32,4%) w postaci białego proszku.

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 9.05$  (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.00 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.44 (t,  $J = 9.8$  Hz, 2H), 4.92 (t,  $J = 9.7$  Hz, 2H), 4.21 (dd,  $J = 12.3, 4.5$  Hz, 2H), 4.03 (m,  $J = 11.6, 6.0$  Hz, 4H), 3.93 (q,  $J = 18.7, 9.1$  Hz, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.02 (s, 6H), 1.99 (s, 6H), 1.88 (s, 6H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):**

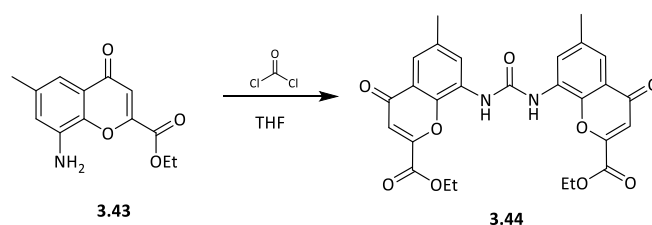
$\delta = 169.96, 169.53, 169.23, 168.86, 154.07, 150.68, 103.76, 92.12, 72.30, 71.46, 68.26, 61.57, 53.17, 20.51, 20.43, 20.34, 20.29$ .

**Analiza elementarna (%)**

obliczono  $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_{20} \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 48.11; H, 5.42; N, 8.02; zmierzono: C, 47.93; H, 5.35; N, 7.89.

**HRMS ESI (m/z)**

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.44



Substrat **3.43** (1,360 g, 5,5 mmol) rozpuściłam w 30 ml suchego THF. Do 100 ml kolbki dwuszyjnej zaopatrzonej w chłodnicę i przemytej argonem, dodałam 23 ml 20% fosgenu w toluenie. Następnie powoli i ostrożnie dodałam 16ml aminy i mieszaninę ogrzewałam w 60°C przez 15 minut. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, odparowałam rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie dodałam pozostałą część aminy i ogrzewałam pod chłodnicą zwrotną przez

noc. Do mieszaniny reakcyjnej dodałam kilka kropeł wody, powstały osad odsączyłam i przemyłam zimnym THF. Produkt oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej, otrzymując 1,06 g (74,5%) produktu **3.44**.

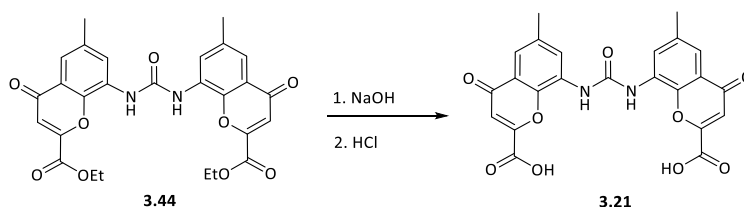
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 9.23 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.53 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.47 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 178.19, 161.97, 152.31, 150.07, 143.81, 136.78, 129.17, 124.68, 123.90, 117.35, 115.28, 63.87, 21.64, 14.01

**Analiza elementarna (%):** obliczono dla: C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> · 2H<sub>2</sub>O: C, 58.27; H, 5.07; N, 5.03; zmierzono: C, 58.03; H, 4.96; N, 5.09

**HRMS ESI (m/z)** obliczono: C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> + Na: 543.1375 zmierzono: 543.1380

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.21



W kolbce 100ml umieściłam substrat **3.44** (1,301 g 2,5 mmol) i załam go schłodzonym 0.1 M etanolem roztworem NaOH. Zostawiłam w łaźni chłodzącej na kilkanaście minut. Następnie mieszaninę reakcyjną pozostawiłam w temperaturze pokojowej na noc. Beżową zawiesinę zakwaśiłam kilkoma kroplami stężonego HCl, otrzymując żółty osad. Osad odsączyłam, przemyłam wodą oraz chlorkiem metylenu. Otrzymałam 1,141 g (98%) żółtego ciała stałego **3.21**.

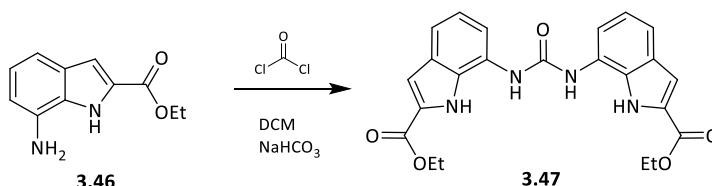
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 9.42 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.41 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 177.44, 161.50, 152.94, 152.49, 145.05, 135.27, 128.64, 127.27, 123.86, 117.84, 113.38, 20.94

**Analiza elementarna (%):** obliczono dla: C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>: C, 59.49; H, 3.47; N, 6.03; zmierzono: C, 59,25; H, 3.49, N, 5.87

**HRMS ESI (m/z)** obliczono: C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> + Na: 485.0603 zmierzono: 485.0597

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.47



W litrowej kolbie rozpuściłam substrat **3.46** (0.9g, 4.4mmol) w 200 ml dichlorku metylenu, dodałam 200ml nasyconego wodnego roztworu NaHCO<sub>3</sub>. Do warstwy organicznej dodałam fosgen (3.6ml, 5.28mmol) i mieszaninę zostawiłam na noc na silne mieszanie. Rozdzieliłam fazy i fazę organiczną suszyłam MgSO<sub>4</sub>. Otrzymałam 0.9g (94%) szarego proszku.

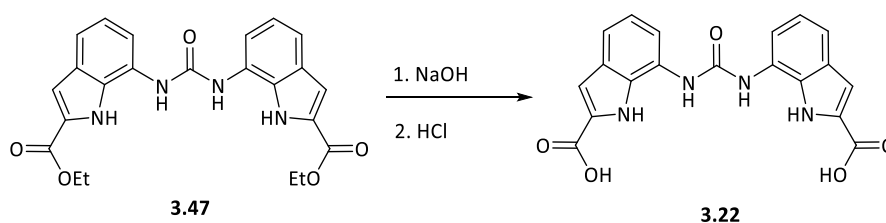
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 11.70 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 161.20, 153.13, 129.23, 128.18, 127.15, 125.16, 120.67, 116.51, 114.87, 108.24, 60.50, 14.25.

**Analiza elementarna (%)** obliczono dla: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> · H<sub>2</sub>O: C, 61.05; H, 5.35; N, 12.38; zmierzono: C, 6.12; H, 5.23; N, 12.32.

**HRMS ESI (m/z)** obliczono dla: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> + Na: 457.1488 zmierzono: 457.1488

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.22



Substrat **3.47** (1.05g, 2.42mmol) zawiesiłam w 266ml 0.1M NaOH w 98% etanolu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewałam do wrzenia przez 2h a następnie Zatężyłam do około 1/3 objętości. Wytrącony osad odsączyłam, przemyłam wodą oraz etanolem. Otrzymałam 830mg (91%) produktu w postaci szarego proszku.

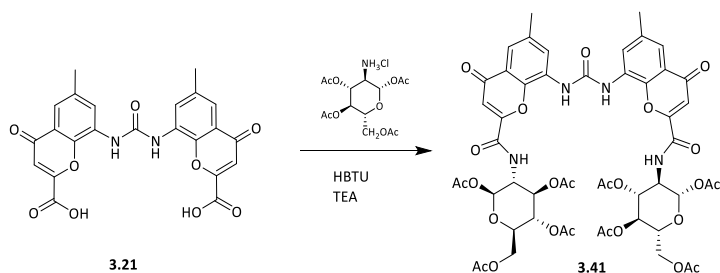
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 11.55 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 162.72, 153.17, 129.05, 128.37, 124.99, 120.50, 116.51, 114.69, 107.86

**Analiza elementarna (%)** obliczono dla: C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> · H<sub>2</sub>O: C, 57.58; H, 4.07; N, 14.14; zmierzono: C, 57.74; H, 4.00; N, 14.14

**HRMS ESI (m/z)** obliczono dla: C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> + Na: 401.0851 zmierzono: 401.0862

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.41



W dostatecznie wysuszonej kolbie umieściłam substrat **3.21** (232mg, 0.5mmol) i po zawieszeniu go w 10 ml DMF, dodałam TEA (0.281ml, 2mmol) oraz HBTU (455mg, 1.2 mmol). Po 10 minutach dodałam glukozaminę (417mg, 1.2 mmol) i mieszaninę pozostawiłam na 48h. Następnie dodałam 10 ml wody i wytrącony osad odsączyłam, przemyłam wodą oraz chlorkiem metylenu. Receptor **3.41** oczyściłam za pomocą chromatografii (układ DCM:metanol) otrzymując 260 mg żółtego osadu (47%).

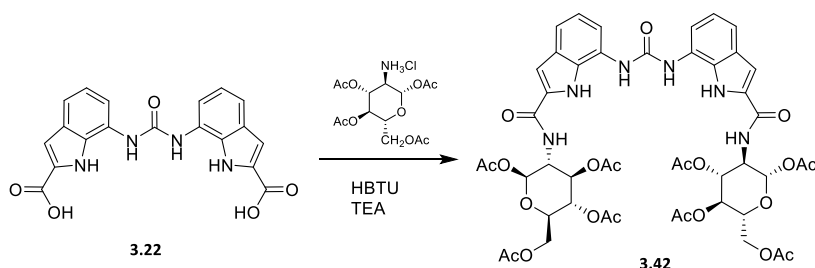
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 9.18 (s, 1H), 9.13 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.37 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.01 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 2H), 4.11 – 4.07 (m, 1H), 4.05 – 4.01 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 177.04, 169.99, 169.25, 168.89, 159.91, 154.44, 152.11, 144.22, 135.44, 128.47, 126.00, 123.68, 117.64, 111.06, 91.46, 71.95, 71.71, 67.77, 61.43, 52.96, 26.35, 20.96, 20.43 (dd, *J* = 23.0, 12.2 Hz).

**Analiza elementarna (%):** obliczono dla: C<sub>51</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>25</sub> · 2H<sub>2</sub>O: C, 52.85; H, 5.04; N, 4.83; zmierzono: C, 52.98; H, 5.11; N, 4.79

**HRMS ESI (m/z)** obliczono dla: C<sub>51</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>25</sub> + Na: 1145.2942 zmierzono: 1145.2975

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.42



Reakcję prowadziłam w warunkach bezwodnych, substrat **3.22** (500 mg, 1.32 mmol) i po zawieszeniu go w 10 ml DMSO, dodałam TEA (1.86ml, 13.2mmol) oraz HBTU (2.00 g, 5.29 mmol). Po 10 minutach dodałam glukozaminę (2.762 g, 7.93 mmol) i mieszaninę pozostawiłam na 48h. Następnie dodałam 10 ml wody i wytrącony osad odsączyłam, przemyłam wodą oraz chlorkiem metylenu. Receptor 2 oczyściłam za pomocą chromatografii (układ DCM:metanol) otrzymując 650 mg białego osadu (47%).

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 11.49 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* =



7.6 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.03 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.93 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.39 (t,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 5.01 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 2H), 4.08 – 3.99 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.87 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):**

$\delta = 170.04, 169.53, 169.28, 168.82, 161.08, 153.13, 130.58, 128.37, 128.34, 124.88, 120.41, 116.21, 114.30, 103.44, 91.81, 72.26, 71.70, 68.05, 61.47, 52.29, 20.51, 20.49, 20.42, 20.26$

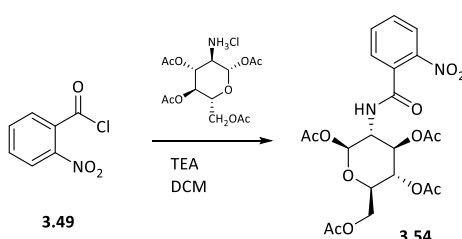
**Analiza elementarna (%)**

obliczono dla:  $\text{C}_{47}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_{21}$ : C, 52.61; H, 5.26; N, 7.83; zmierzono: C, 52.72; H, 5.28; N, 7.70

**HRMS ESI (m/z)**

obliczono dla:  $\text{C}_{47}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_{21} + \text{Na}$ : 1036.3080 zmierzono: 1036.3083

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.54



Reakcję prowadziłam w warunkach bezwodnych. Chlorek **3.49** (0,92g, 4,95mmol) rozpuściłam w bezwodnym DCM (50ml), następnie dodałam kroplami TEA (2,16ml, 18mmol). Po około 5 minutach dodałam chlorowodorek glukozaminy (1,73g, 4,5mmol). Reakcję mieszałam przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę poreakcyjną przemyłam 0,1M HCl (2x50ml), nasyconym  $\text{NaHCO}_3$  (2x50ml) oraz wodą (1x50ml). Warstwę organiczną wysuszyłam  $\text{MgSO}_4$  i zatężyłam na wyparce. Do pozostałości dodałam dużą ilość heksanu, wytrącony beżowy osad odsączyłam i wysuszyłam. Otrzymałam X

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 8.93$  (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J = 8.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.82 (td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.36 (dd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 5.80 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.28 (dd,  $J = 10.6, 9.4$  Hz, 1H), 4.97 (t,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 1H), 4.13 (m,  $J = 10.6, 9.0$  Hz, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):**

$\delta = 169.98, 169.73, 169.22, 168.88, 165.58, 146.69, 133.87, 132.06, 130.95, 128.49, 124.16, 91.47, 71.88, 71.57, 68.08, 61.46, 52.32, 20.48, 20.46, 20.36$  (2C).

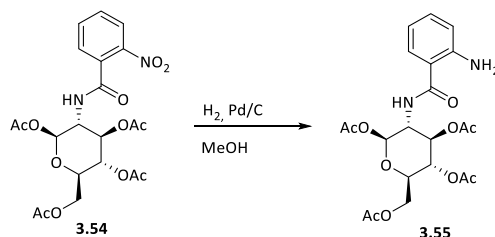
**Analiza elementarna (%)**

obliczono:  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{12}$ : C, 50,81; H, 4,87; N, 5,64; zmierzono: C, 50,98; H, 4,71; N, 5,69.

**HRMS ESI (m/z)**

obliczono:  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{12} + \text{Na}$ : 519,1227 zmierzono: 519,1220.

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.55



Nitropochodną **3.54** (750mg, 1,5mmol) rozpuściłam w 35ml metanolu, zaarganowałam, następnie dodałam 75mg 10% Pd/C. Wodór z balonika przepuszczalam przez mieszaninę reakcyjną. Postęp reakcji sprawdzałam za pomocą TLC. Reakcję prowadziłam do momentu, gdy nie było widocznej plamki od substratu (produkt jest słabo rozpuszczalny w metanolu, wypada w postaci „gąbczastego” osadu). Węgiel odsączyłam na celicie, przemywając dużą ilością metanolu z dodatkiem dichlorku metylenu, do momentu, aż nie miałam pewności, że cały osad produktu się rozpuścił i znajdował się w przesączu. Metanol odpędziłam na wyparce. Czysty produkt **3.55** otrzymałam po krystalizacji z metanolu w postaci puchatych szarawych kryształków (570mg, 81%).

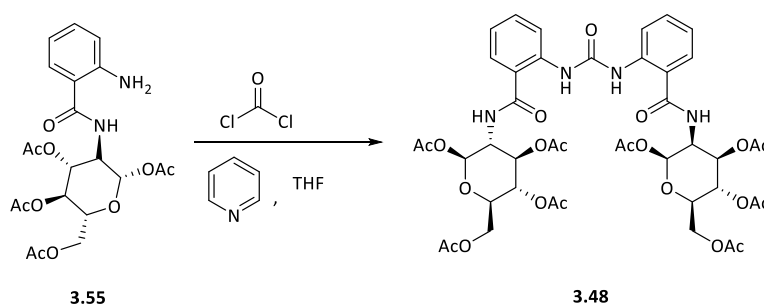
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 8.24 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 8.5, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.52 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 5.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 10.4, 9.4 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.26 – 4.16 (m, 2H), 4.02 (dd, *J* = 12.4, 2.2 Hz, 1H), 3.95 (ddd, *J* = 10.2, 4.6, 2.4 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 1.0 Hz, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 169.99, 169.60, 169.22, 168.84, 168.81, 149.42, 131.92, 127.70, 116.27, 114.63, 114.55, 91.98, 72.39, 71.67, 68.06, 61.50, 51.98, 20.46 (2C), 20.37, 20.25

**Analiza elementarna (%):** obliczono: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>: C, 54,08; H, 5,62; N, 6,01; zmierzono: C, 54,11; H, 5,74; N, 5,90.

**HRMS ESI (m/z):** obliczono: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> + Na: 489.1485 zmierzono: 489.1485.

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.48



Reakcję prowadziłam w warunkach bezwodnych. Aminę **3.55** (500mg, 1,07mmol) zawiesiłam w 40ml bezwodnego THFu, dodałam pirydynę (0,095ml, 1,18mmol). Następnie powoli kroplami dodawałam fosgen (0,28ml, 0,65mmol). Mieszaninę mieszałam w temperaturze pokojowej przez noc, następnie dodałam 0,05ml fosgenu i pozostawiłam mieszając jeszcze przez 2h. Rozpuszczalnik odpędziłam na pompce wodnej pod wyciągiem. Pozostałość rozpuściłam w dichlorometanie i przemyłam wodą oraz 0,1M HCl'em, fazę wodną wysuszyłam MgSO<sub>4</sub>. DCM odpędziłam na wyparce, produkt oczyszczałam

za pomocą chromatografii kolumnowej wykorzystując zaprojektowaną aparaturę. Czysty produkt otrzymałam po krystalizacji z dichlorometanu i heksanu w postaci białego proszku (335mg, 62,5%).

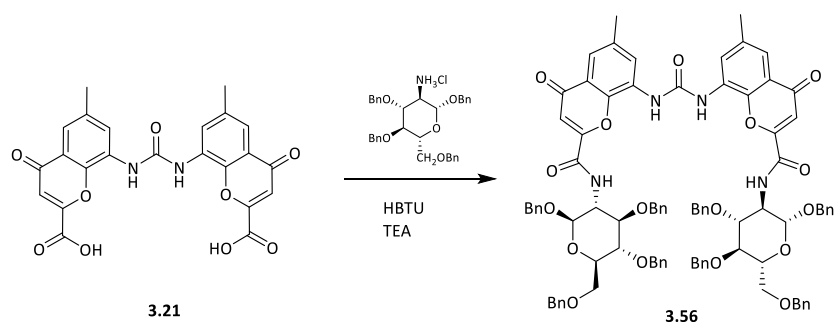
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 10.40 (s, 2H), 8.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.13 (d, *J* = 8.8, 2H), 7.48 (m, 4H), 7.11 (t, *J* = 7.6, 2H), 5.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.34 (t, *J* = 9.9 Hz, 2H), 5.03 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.02 (s, 6H), 2.00 (s, 6H), 1.90 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 170.01, 169.70, 169.21, 168.80, 168.57, 151.74, 139.41, 131.97, 127.68, 121.71, 120.96, 120.67, 91.80, 72.38, 71.71, 67.93, 61.46, 52.26, 20.44, 20.37 (2C), 20.20.

**Analiza elementarna (%):** obliczono: C<sub>43</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>21</sub>: C, 53,86; H, 5,26; N, 5,84; zmierzono: C, 53,63; H, 5,23; N, 5,72.

**HRMS ESI (m/z)** obliczono: C<sub>43</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>21</sub> + Na: 981.2865 zmierzono: 981.2875.

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.56



Receptor **3.56** otrzymałam analogicznie do receptora **3.41**, wykorzystując 300mg (0,65mmol) dikwasu **3.21** oraz 2,1g (3,88mmol) chlorowodoru pre-O-Bn glukozy otrzymując 0,79g (81%) żółtych kryształów **3.56**.

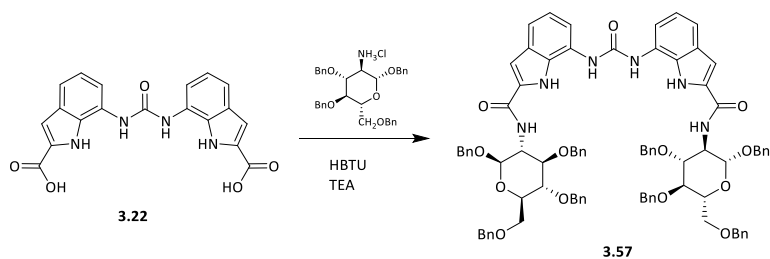
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 9.25 (s, 2H), 8.91 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.343 (s, 2H), 7.53 (d, *J* = 2.1, 2H), 7.34 – 6.96 (m, 40H), 6.82 (s, 2H), 4.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.72 (dd, *J* = 26.6, 12.1 Hz, 5H), 4.67 – 4.53 (m, 9H), 4.51 – 4.47 (m, 4H), 4.04 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 9.4 Hz, 2H), 3.77 – 3.68 (m, 4H), 3.58 (dq, *J* = 18.1, 9.5, 9.0 Hz, 4H), 2.42 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 177.07, 159.40, 143.98, 138.32, 138.24, 138.13, 137.66, 128.44, 128.24, 128.17, 127.97, 127.89, 127.67, 127.51, 127.42, 127.36, 127.34, 127.14, 123.63, 117.54, 110.81, 99.87, 78.23, 74.09, 74.05, 73.94, 72.45, 70.13, 68.75, 55.46, 21.01

**Analiza elementarna (%):** obliczono: C<sub>91</sub>H<sub>86</sub>N<sub>4</sub>O<sub>17</sub> x H<sub>2</sub>O: C, 71,64; H, 5,81; N, 3,67; zmierzono: C, 71,56; H, 5,80; N, 3,63.

**HRMS ESI (m/z)** obliczono: C<sub>91</sub>H<sub>86</sub>N<sub>4</sub>O<sub>17</sub> + Na: 1529,5886 zmierzono: 1529,5900.

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.57



Receptor **3.57** otrzymałam analogicznie do receptora **3.42**, wykorzystując 100mg (0,26mmol) dikwasu **3.22** oraz 0,86g (1,59mmol) chlorowodoru pre-O-Bn glukozaminy otrzymując 235mg (62,%) beżowego proszku **3.57**.

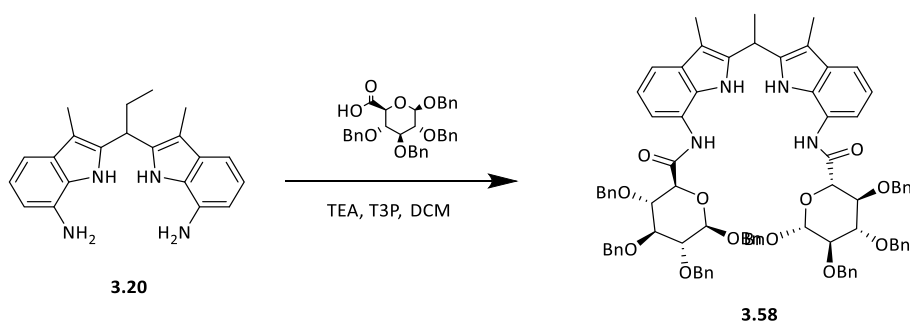
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 11.54 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 5H), 7.29 (dddt, *J* = 18.5, 9.4, 4.9, 2.1 Hz, 6H), 7.25 – 7.14 (m, 10H), 7.04 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.80 – 4.65 (m, 4H), 4.65 – 4.54 (m, 4H), 4.11 (s, 1H), 3.87 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 2H), 3.63 – 3.53 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 161.12, 138.34, 138.32, 138.20, 131.65, 128.54, 128.28, 128.25, 128.11, 128.08, 127.84, 127.61, 127.58, 127.57, 127.45, 127.39, 127.36, 127.16, 124.95, 120.26, 116.00, 113.87, 100.42, 82.16, 78.03, 74.36, 74.02, 72.38, 69.70, 68.85.

**Analiza elementarna (%)** obliczono: C<sub>87</sub>H<sub>84</sub>N<sub>6</sub>O<sub>13</sub> × 2H<sub>2</sub>O: C, 71,69; H, 6,09; N, 5,77; zmierzono: C, 71,63; H, 6,08; N, 5,70.

**HRMS ESI (m/z)** obliczono: C<sub>87</sub>H<sub>84</sub>N<sub>6</sub>O<sub>13</sub> + Na: 1443,5994 zmierzono: 1443,5990.

### SYNTEZA ZWIĄZKU 3.58



Reakcję prowadziłam w warunkach bezwodnych. Świeżo przygotowaną i wysuszoną aminę **3.20** (136mg, 0,4mmol) zgodnie z przepisem literaturowym<sup>34</sup>rozpuściłam w bezwodnym dichlorometanie, dodałam pochodną kwasu glukuronowego **3.11** (380mg, 0,685mmol), w 0°C TEA (955ul, 6,85mmol) oraz kroplami 50% roztwór T3P w DMFie (245ul, 0,4mmol). Reakcję mieszałam przez noc w temperaturze pokojowej. Mieszaninę poreakcyjną przesączyłam przez lejek z silikazelem, przemyłam 1% metanolem w DCMie z dodatkiem amoniaku. Przesącz przemyłam nasyconym NaHCO<sub>3</sub> oraz wodą i suszyłam MgSO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odpędziłam na wyparce. Chromatografię kolumnową przeprowadzałam zgodnie z procedurą opisaną na początku rozdziału. Czysty produkt **3.58** (460mg, 47,5%) w postaci kremowego proszku otrzymałam po krystalizacji z DCMu i heksanu.

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 10.32 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), 7.33 – 7.18 (m, 28H), 7.15 – 6.98 (m, 12H), 6.98 – 6.96 (m, 1H), 6.96 – 6.94 (m, 1H), 4.90 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.70 – 4.64 (m, 5H), 4.57 (dd, *J* = 10.8, 5.7 Hz, 2H), 4.45 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.89 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.84 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.71 (dt, *J* = 11.7, 9.0 Hz, 3H), 3.55 – 3.48 (m, 2H), 2.20 (q, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 166.29, 138.43, 138.25, 137.47, 130.70, 128.25, 128.17, 128.15, 128.14, 127.98, 127.91, 127.83, 127.73, 127.64, 127.62, 127.61, 127.51, 127.45, 122.56, 122.51, 118.56, 114.43, 112.51, 107.17, 106.92, 102.19, 82.97, 82.92, 81.31, 79.40, 74.92, 74.46, 74.42, 74.16, 73.96, 73.93, 70.51, 36.85, 26.07, 12.01, 8.49, 8.42.

**Analiza elementarna (%)** obliczono: C<sub>89</sub>H<sub>88</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>: C, 76,05; H, 6,31; N, 3,99; zmierzono: C, 76,12; H, 6,20; N, 3,84.

**HRMS ESI (m/z)** obliczono: C<sub>89</sub>H<sub>88</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub> + Na: 1427,6296 zmierzono: 1427,6313.

## 5.2 Pomiary zdolności kompleksotwórczych otrzymanych receptorów

### 5.2.1 Uwagi ogólne

Właściwości kompleksotwórcze oraz zdolności do enancjoróżnicowania anionów przez otrzymane receptory wyznaczałam za pomocą miareczkowania pod kontrolą  $^1\text{H}$  NMR. Jako źródło anionów wykorzystywałam odpowiednie sole tetrabutylamonioowe, przy czym benzoesan TBA był handlowo dostępny. W celu uzyskania odpowiednich mieszanin rozpuszczalnikowych do handlowo dostępnego DMSO- $d_6$  lub ACN- $d_3$  (o czystościach 99,8% Euroisotop) dodawałam wodę destylowaną w ilości koniecznej do uzyskania odpowiedniego stężenia. Miareczkowania wykonywałam w probówkach NMR (Wilmad® screw-cap NMR tube 500 MHz), a wszystkie eksperymenty przeprowadziłam w temperaturze 298 K.

#### **Procedura otrzymywania chiralnych soli TBA**

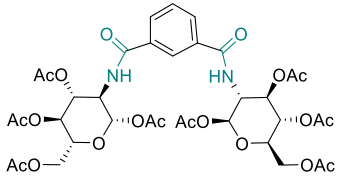
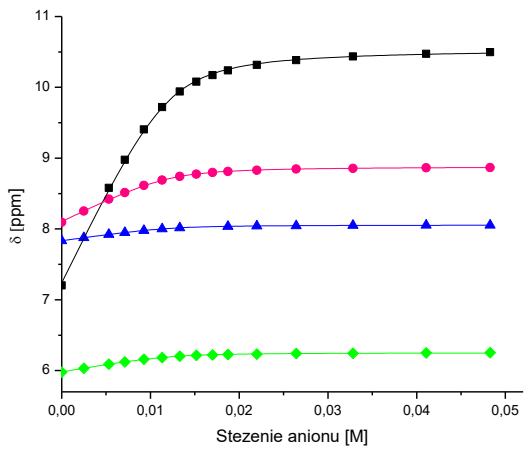
Odpowiednie sole kwasów przygotowywałam przed każdym pomiarem, rozpuszczając naważoną dokładną ilość kwasu w suchym metanolu w fiolce 2ml zakręconą korkiem z septum, następnie dodając dokładnie 0,99 ekwiwalenta metanolowego roztworu  $\text{Bu}_4\text{NOH}$  za pomocą strzykawki Hamilton. Tak przygotowany roztwór suszyłam pod wysoką próżnią w  $60^\circ\text{C}$  przez minimum 12h.

#### **Procedura przeprowadzania miareczkowania $^1\text{H}$ NMR**

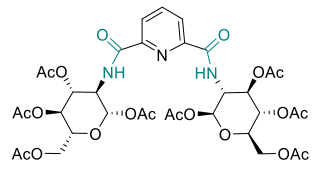
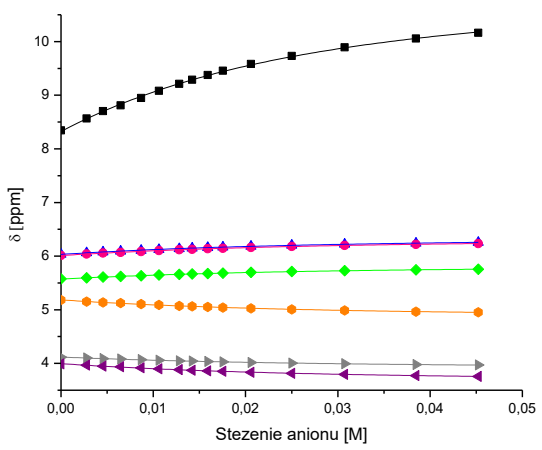
Dla miareczkowań dla par enancjomerów przygotowywałam roztwory receptorów o takim samym stężeniu, rozpuszczając naważki ligandów w 2ml odpowiedniego rozpuszczalnika, następnie umieszczając objętość 0,5 ml roztworu tak przygotowanego roztworu w probówce NMR oraz po 0,4 ml do wysuszonych soli (w celu utrzymywania stałego stężenia receptora w każdym punkcie pomiarowym). Następnie, roztwór receptora (użyte stężenia umieściłam w Tabelach 5.1- 5.69) miareczkowałam przygotowanym roztworem odpowiedniej soli, rejestrując widmo NMR po każdym dodatku gościa. W trakcie jednego eksperymentu zbierałam około 15 punktów pomiarowych. Stałe wiązania obliczyłam ze zmian przesunięć chemicznych najsilniej przesuwających się protonów podczas miareczkowania. Nieliniowe dopasowanie krzywej przeprowadziłam za pomocą programu HypNMR2008 wersja 4.0.71 dopasowując odpowiedni globalny model wiązania (szczegóły, zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych zawarłam w Tabelach 5.1 - 5.69).

## 5.2.2 Miareczkowania

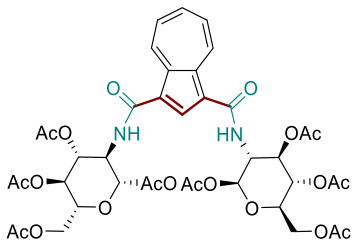
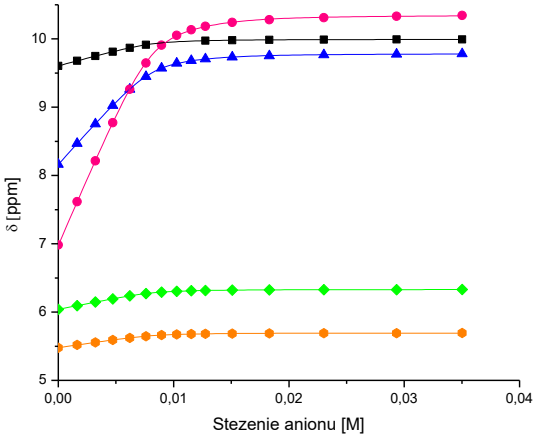
**Tabela 5.1** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.31** z TBA  $\text{PhCOO}^-$  w  $\text{CD}_3\text{CN}$  + 0,5%  $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	1:1	3.131	1352
0.012217	0.10194			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				

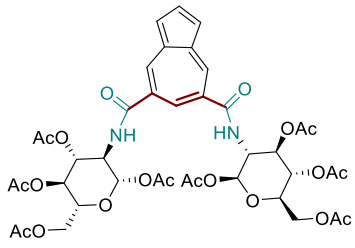
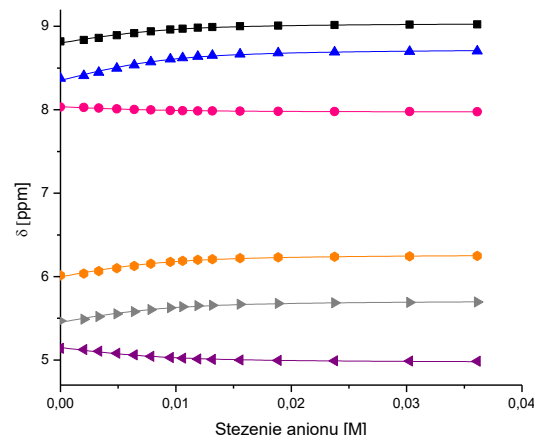
**Tabela 5.2** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.32** z TBA  $\text{PhCOO}^-$  w  $\text{CD}_3\text{CN}$  + 0,5%  $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	1:1	1.6932	49
0.011500	0.095480			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				

**Tabela 5.3** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.29** z TBA  $\text{PhCOO}^-$  w  $\text{CD}_3\text{CN}$  + 0,5%  $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

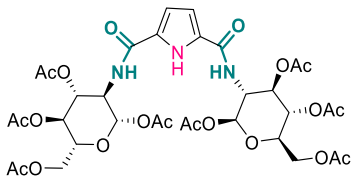
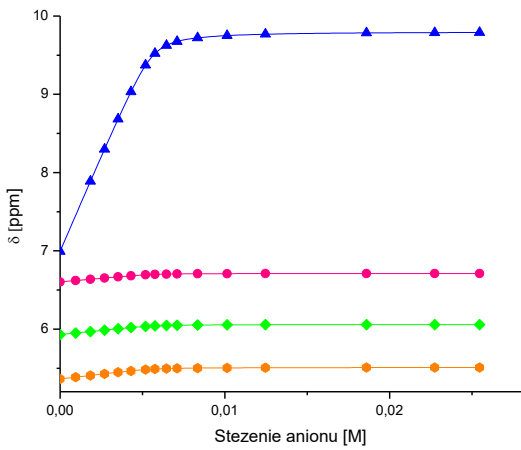
				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	1:1	4.5193	$>10^4$
0.0079683	0.083654	1:2	7.3991	758
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				

**Tabela 5.4** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.33** z TBA  $\text{PhCOO}^-$  w  $\text{CD}_3\text{CN}$  + 0,5%  $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

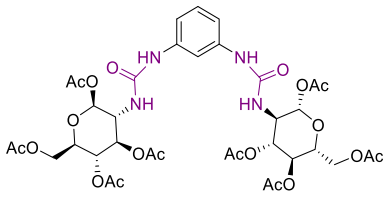
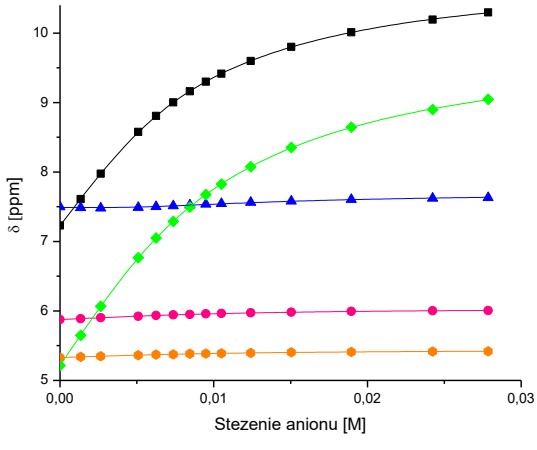
				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	1:1	2.6662	463
0.0082740	0.086290			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				



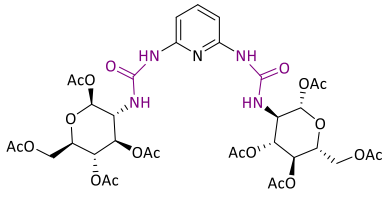
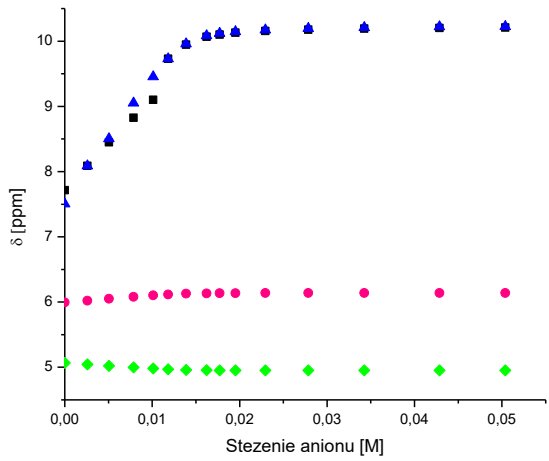
**Tabela 5.5** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.30** z TBA  $\text{PhCOO}^-$  w  $\text{CD}_3\text{CN}$  + 0,5%  $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	1:1	4.82	$>10^4$
0.0055721	0.037763	1:2	7.575	568
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				

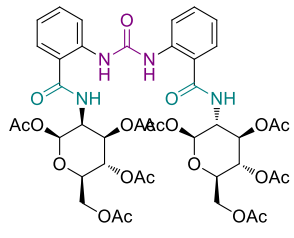
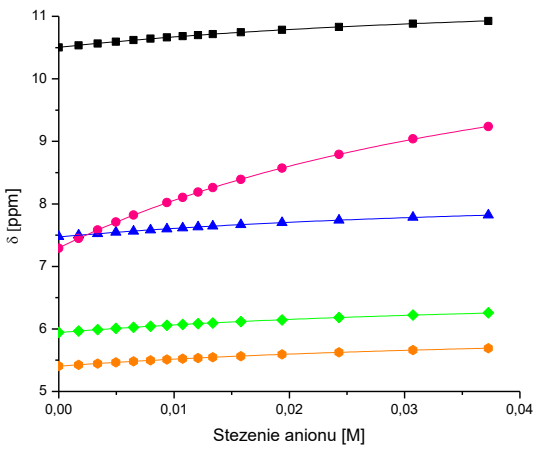
**Tabela 5.6** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.39** z TBA  $\text{PhCOO}^-$  w  $\text{CD}_3\text{CN}$  + 0,5%  $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	1:1	3.3034	1081
0.0059987	0.068805	1:2	5.3591	113
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				

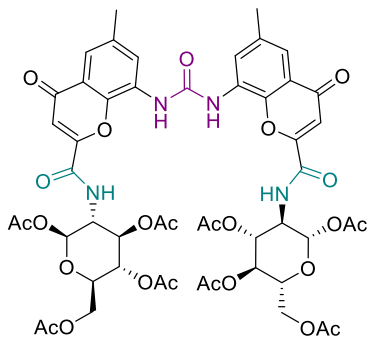
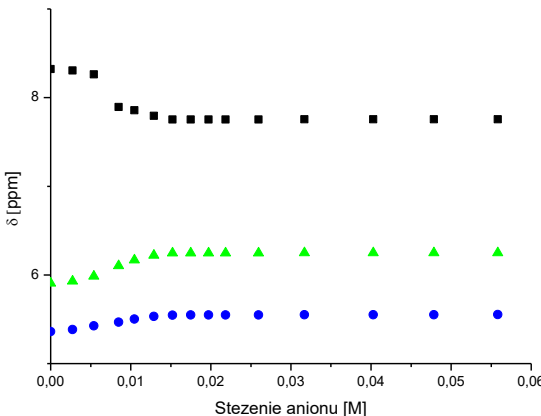
**Tabela 5.7** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.40** z TBA  $\text{PhCOO}^-$  w  $\text{CD}_3\text{CN}$  + 0,5%  $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	1:1	-	-
0.012261	0.10634			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				

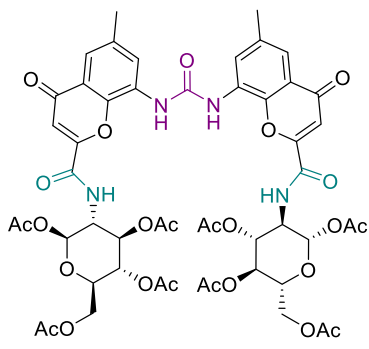
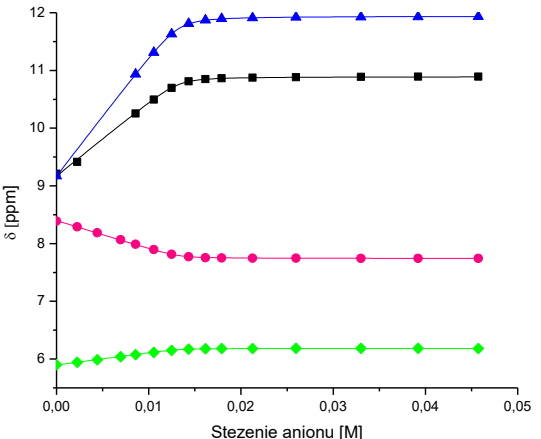
**Tabela 5.8** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.48** z TBA  $\text{PhCOO}^-$  w  $\text{CD}_3\text{CN}$  + 0,5%  $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	1:1	1.4335	27
0.0087873	0.087599			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				

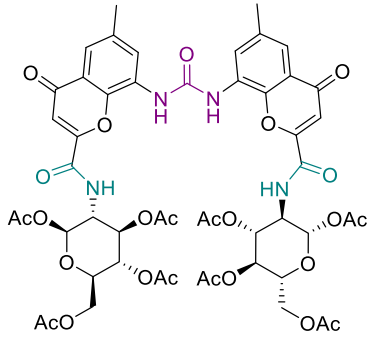
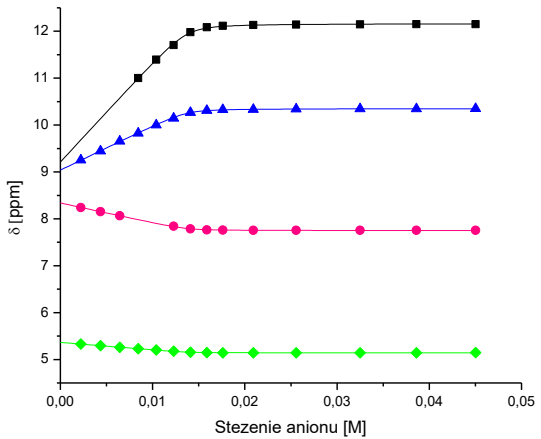
**Tabela 5.9** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.41** z TBA  $\text{MeCOO}^-$  w  $\text{DMSO-d}_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	1:1	-	-
0.013746	0.167523			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				
[c] Nie da się dopasować danych do modelu 1:1				

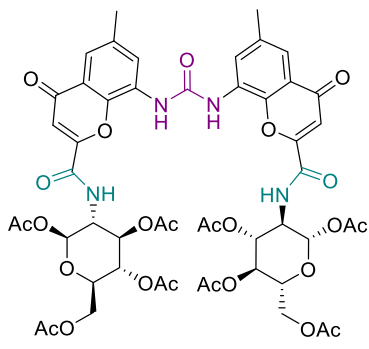
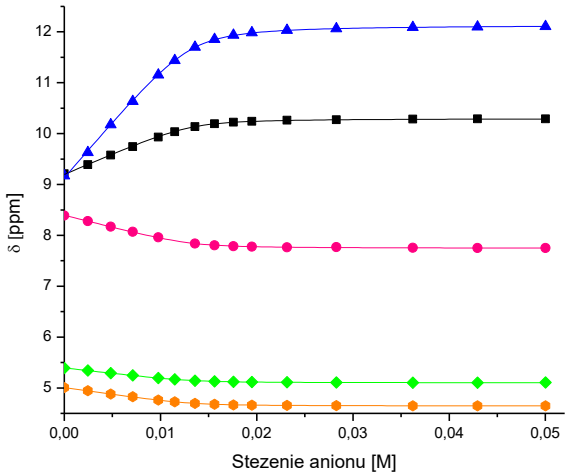
**Tabela 5.10** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.41** z TBA  $\text{MeCOO}^-$  w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	1:1	4.0466	$>10^4$
0.013247	0.137231			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				

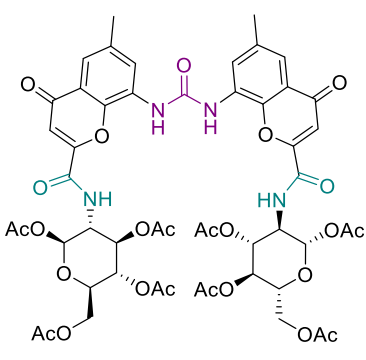
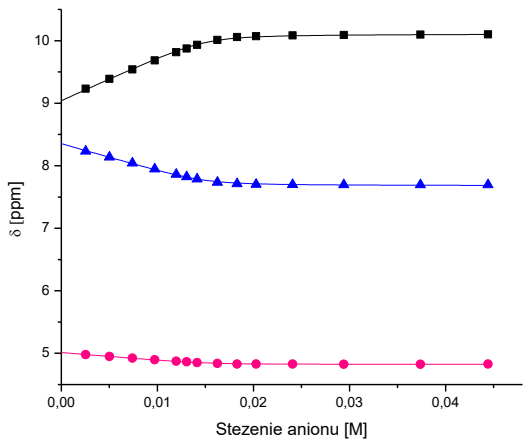
**Tabela 5.11** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.41** z TBA  $\text{PhCOO}^-$  w  $\text{DMSO-d}_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	1:1	4.0533	$>10^4$
0.013746	0.135084			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				

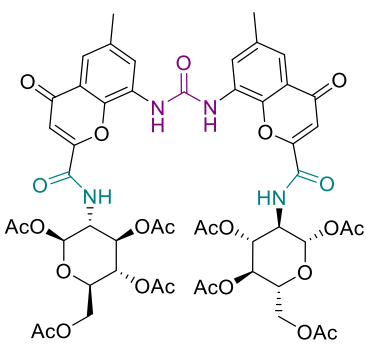
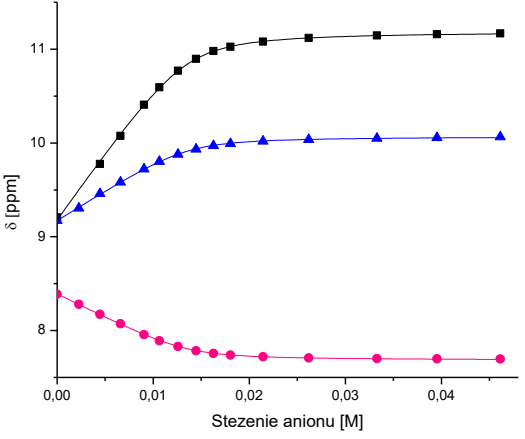
**Tabela 5.12** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.41** z TBA  $\text{PhCOO}^-$  w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	1:1	3.4111	2580
0.013247	0.142663			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				

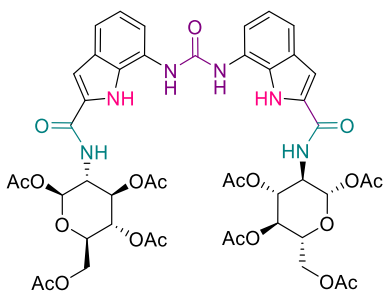
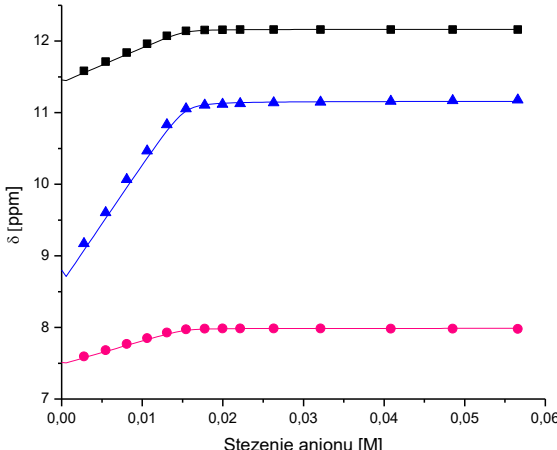
**Tabela 5.13** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.41** z TBA  $\text{Ph}_2\text{COO}^-$  w  $\text{DMSO-d}_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	1:1	3.5444	3500
0.015032	0.155434			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				

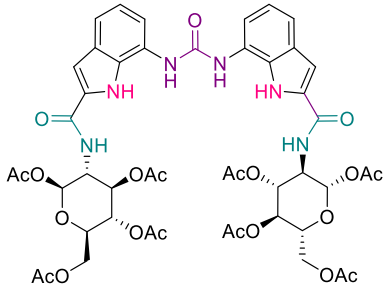
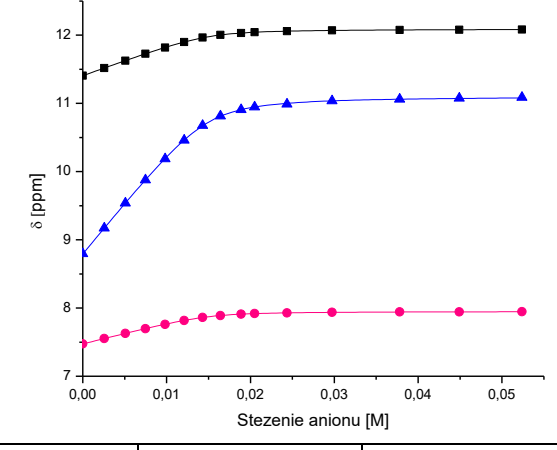
**Tabela 5.14** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.41** z TBA  $\text{Ph}_2\text{COO}^-$  w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	1:1	3.3122	2050
0.013616	0.138364			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				

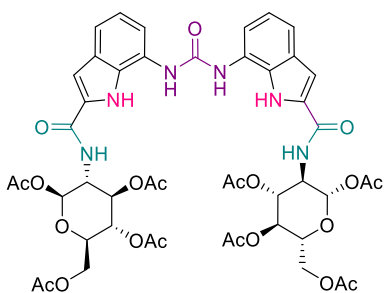
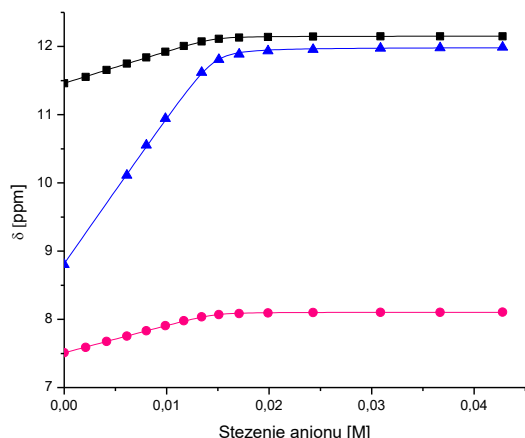
**Tabela 5.15** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.42** z TBA  $\text{MeCOO}^-$  w  $\text{DMSO-d}_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	1:1	4.2255	$>10^4$
0.014688	0.160224			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				

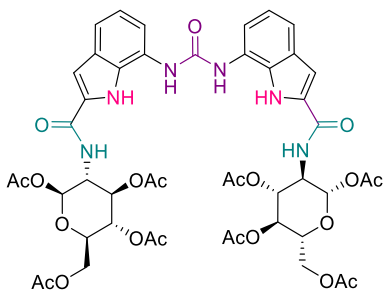
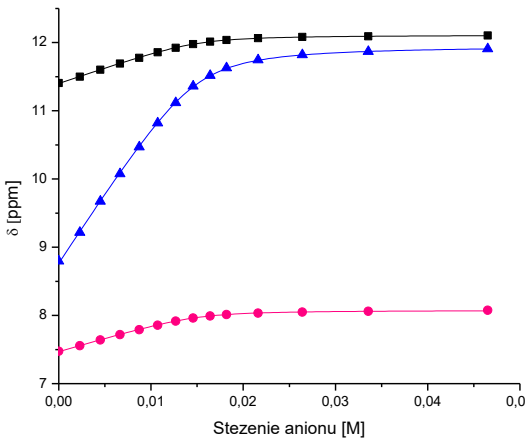
**Tabela 5.16** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.42** z TBA  $\text{MeCOO}^-$  w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	1:1	3.3077	2030
0.015014	0.157186			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				

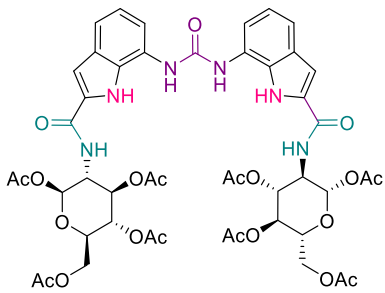
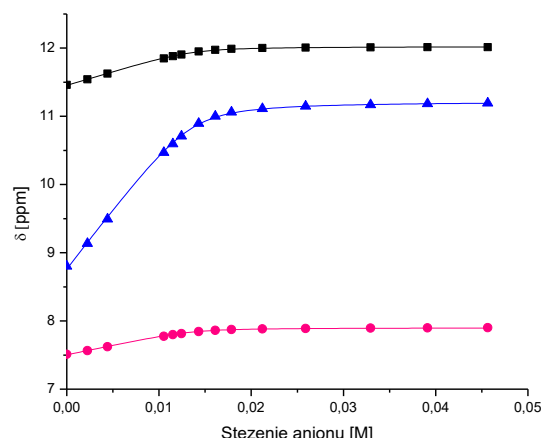
**Tabela 5.17** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.42** z TBA  $\text{PhCOO}^-$  w  $\text{DMSO-d}_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	1:1	4.14(4)	$>10^4$
0.014688	0.128363			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				

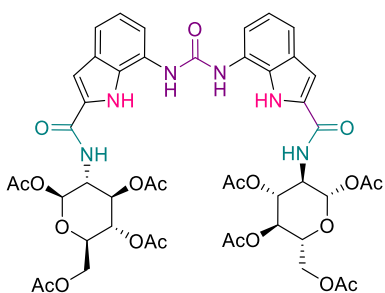
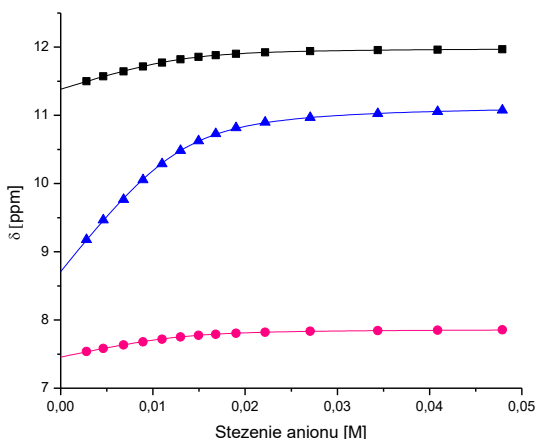
**Tabela 5.18** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.42** z TBA  $\text{PhCOO}^-$  w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	1:1	3.2411	1740
0.015014	0.139544			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				

**Tabela 5.19** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.42** z TBA  $\text{Ph}_2\text{COO}^-$  w  $\text{DMSO-d}_6 + 0,5\%$   $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

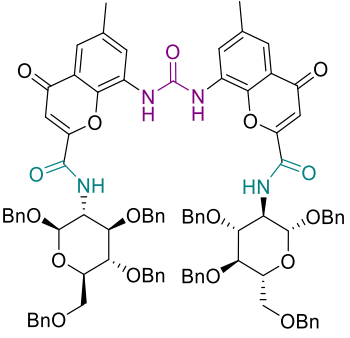
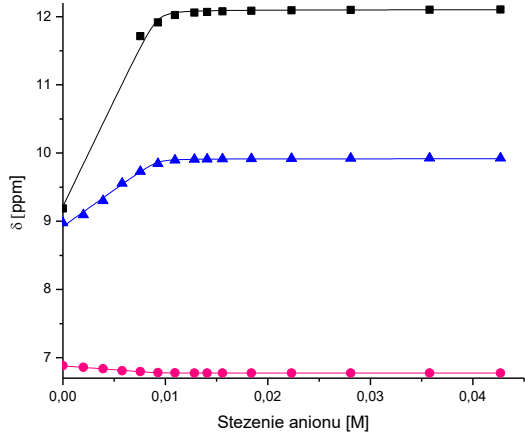
				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	1:1	3.396	2570
0.013654	0.13694			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				

**Tabela 5.20** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.42** z TBA  $\text{Ph}_2\text{COO}^-$  w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\%$   $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

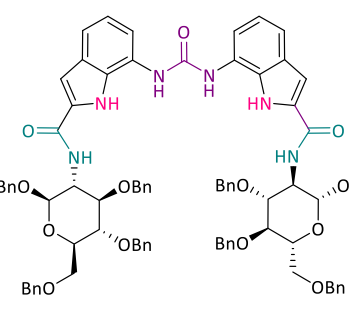
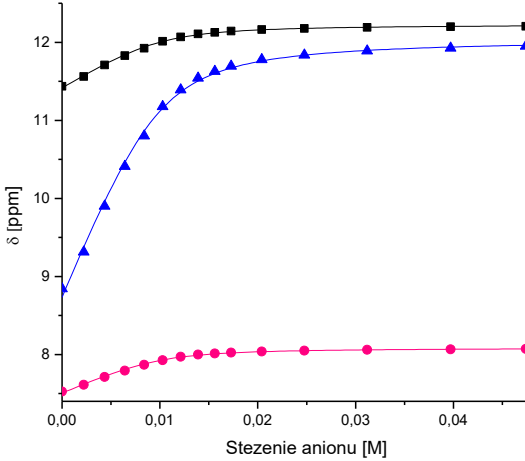
				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	1:1	2.8838	765
0.013293	0.143011			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				



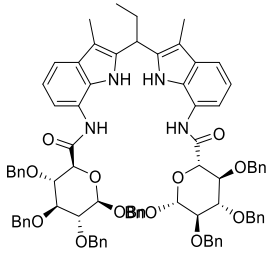
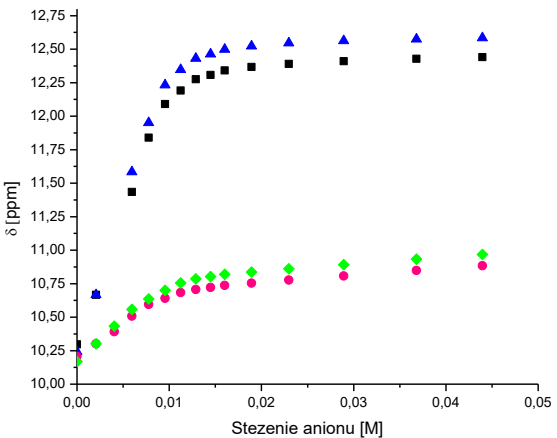
**Tabela 5.21** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.56** z TBA  $\text{PhCOO}^-$  w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	1:1	4.5185	$>10^4$
0.0092047	0.10203			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				

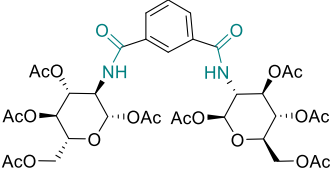
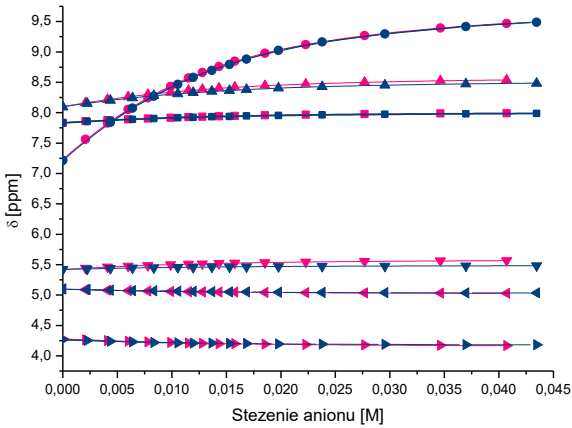
**Tabela 5.22** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.57** z TBA  $\text{PhCOO}^-$  w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	1:1	2.9571	906
0.010031	0.11324			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				

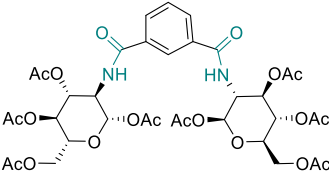
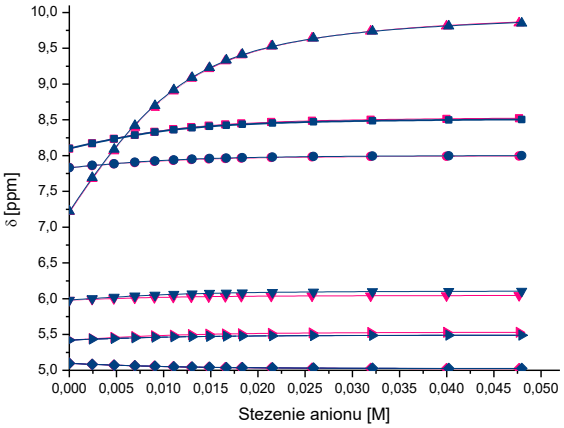
**Tabela 5.23** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.58** z TBA  $\text{PhCOO}^-$  w  $\text{DMSO-d}_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

				
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
Ligand	Anion	-	-	-
0.010094	0.10499	-	-	-
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;				
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.				

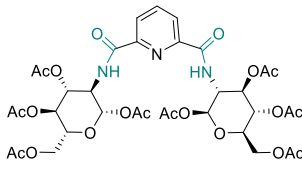
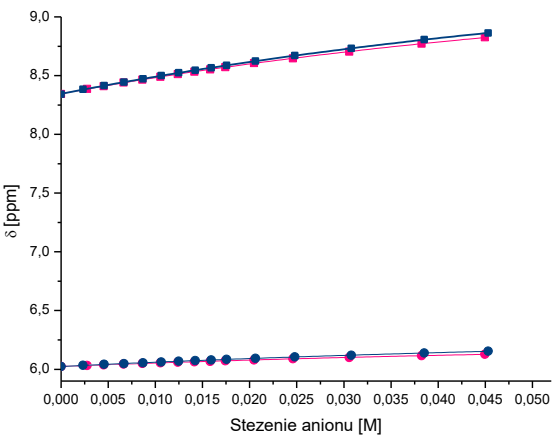
**Tabela 5.24** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.31** z parą enancjomerów TBA kwasu migdałowego w  $\text{CD}_3\text{CN} + 0,5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

					
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]					
	L	A			
R	0.010780	0.085935			
S		0.091740			
		Enancjomer R		Enancjomer S	
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	2.2215	166	<b>0,95</b>	2.201	159
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					

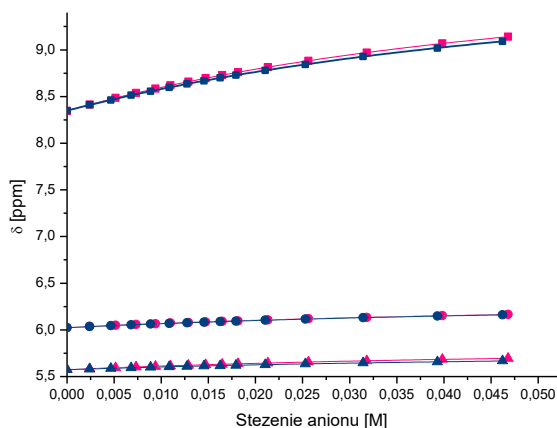
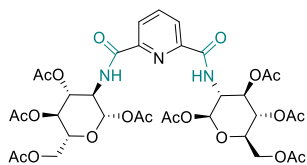
**Tabela 5.25** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.31** z parą enancjomerów TBA N-Ac-Phg w  $\text{CD}_3\text{CN} + 0,5\%$   $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

					
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]					
	L	A			
R	0.011274	0.099206			
S		0.099810			
	Enancjomer R		Enancjomer S		
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	2.5221	332	<b>1,05</b>	2.5401	347
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					

**Tabela 5.26** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.32** z parą enancjomerów TBA kwasu migdałowego w  $\text{CD}_3\text{CN} + 0,5\%$   $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

					
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]					
	L	A			
R	0.010242	0.094917			
S		0.095629			
	Enancjomer R		Enancjomer S		
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	1.0272	10,6	<b>0,94</b>	0.9977	9,95
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					

**Tabela 5.25** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.32** z parą enancjomerów TBA **N-Ac-Phg** w  $\text{CD}_3\text{CN} + 0,5\%$   $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>



Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]

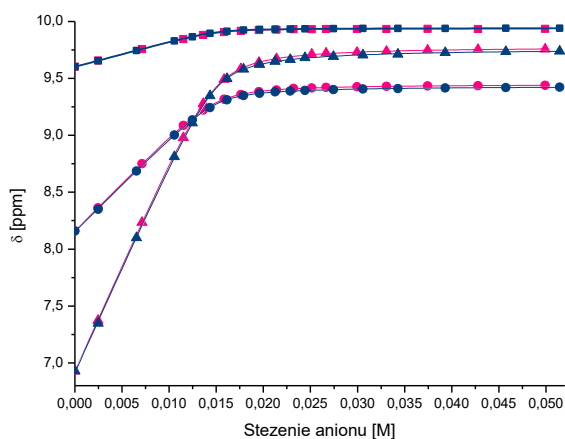
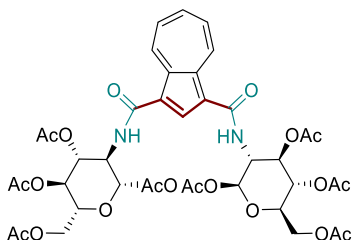
	L	A
R	0.011474	0.098818
S		0.097567

model	Enancjomer R			Enancjomer S	
	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	1.266	18,5	1,1	1.3052	20,2

[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;

[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.

**Tabela 5.26** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.29** z parą enancjomerów TBA **kwasy migdałowego** w  $\text{CD}_3\text{CN}$ .<sup>[a,b]</sup>



Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]

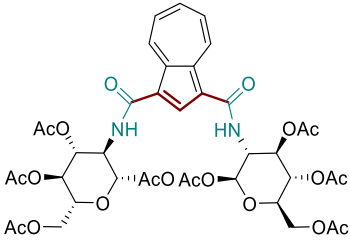
	L	A
R	0.014926	0.14975
S		0.13999

model	Enancjomer R			Enancjomer S	
	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	4.1214	$>10^4$	-	4.3311	$>10^4$
1:2	6.2772	207		6.6014	143

[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;

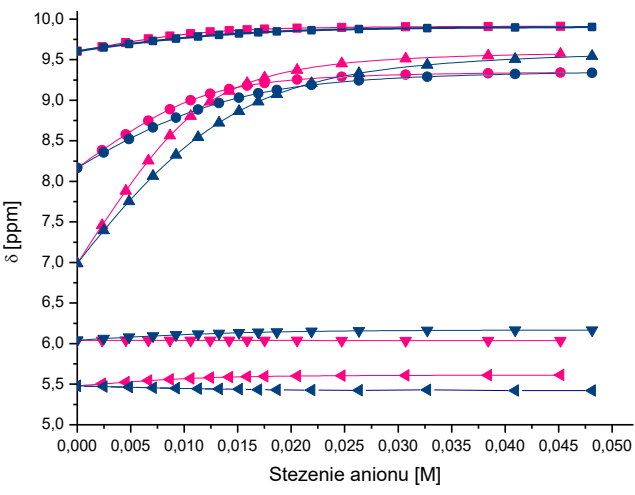
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.

**Tabela 5.27** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.29** z parą enancjomerów TBA kwasu migdałowego w  $\text{CD}_3\text{CN} + 0,5\%$   $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>



Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]

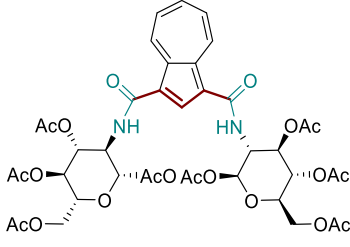
	L	A
R	0.010263	0.095355
S		0.101599



	Enancjomer R			Enancjomer S	
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	3.6384	4349	0,32	3.1519	1417
1:2	6.0792	276	0,70	5.4428	195

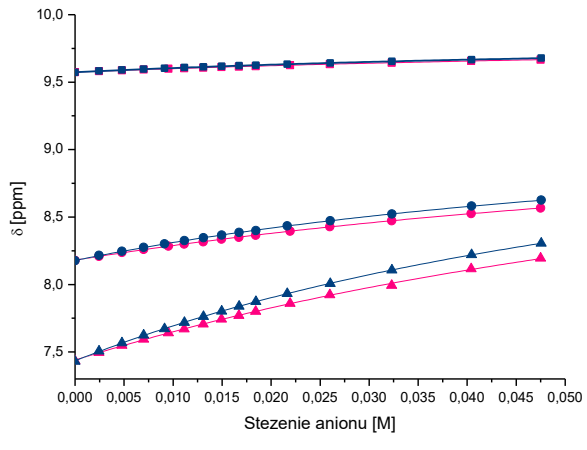
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;  
 [b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.

**Tabela 5.28** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.29** z parą enancjomerów TBA kwasu migdałowego w  $\text{CD}_3\text{CN} + 5\%$   $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>



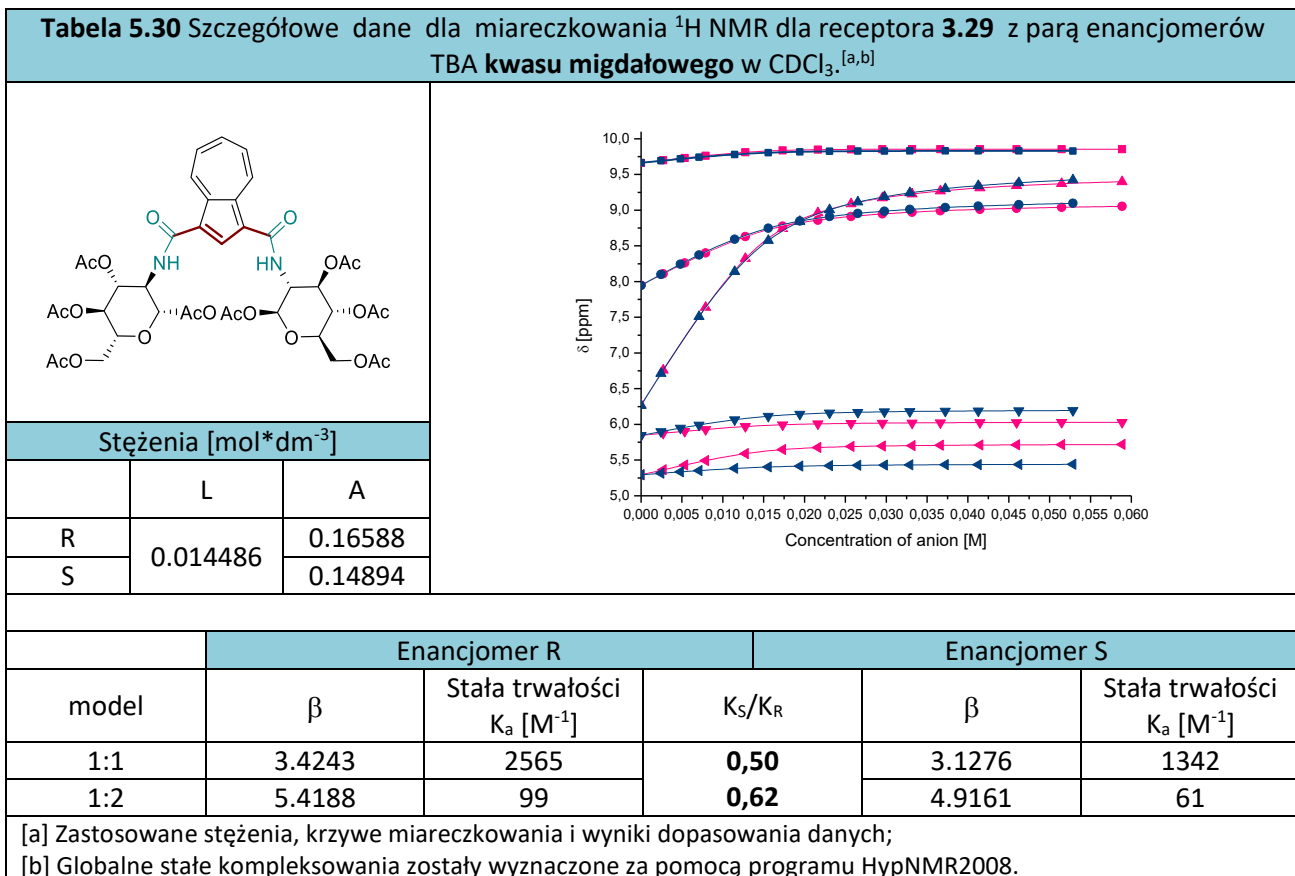
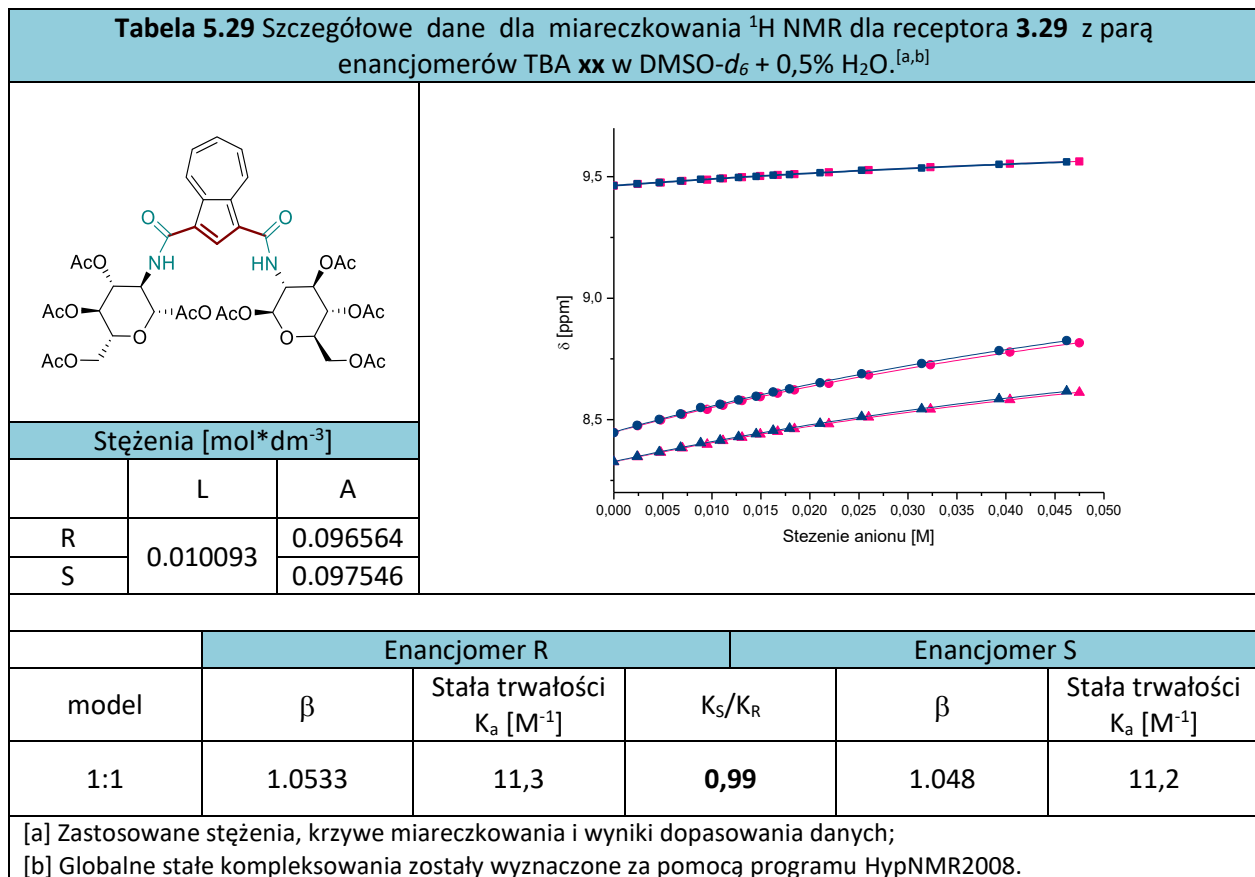
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]

	L	A
R	0.010239	0.10028
S		0.10039

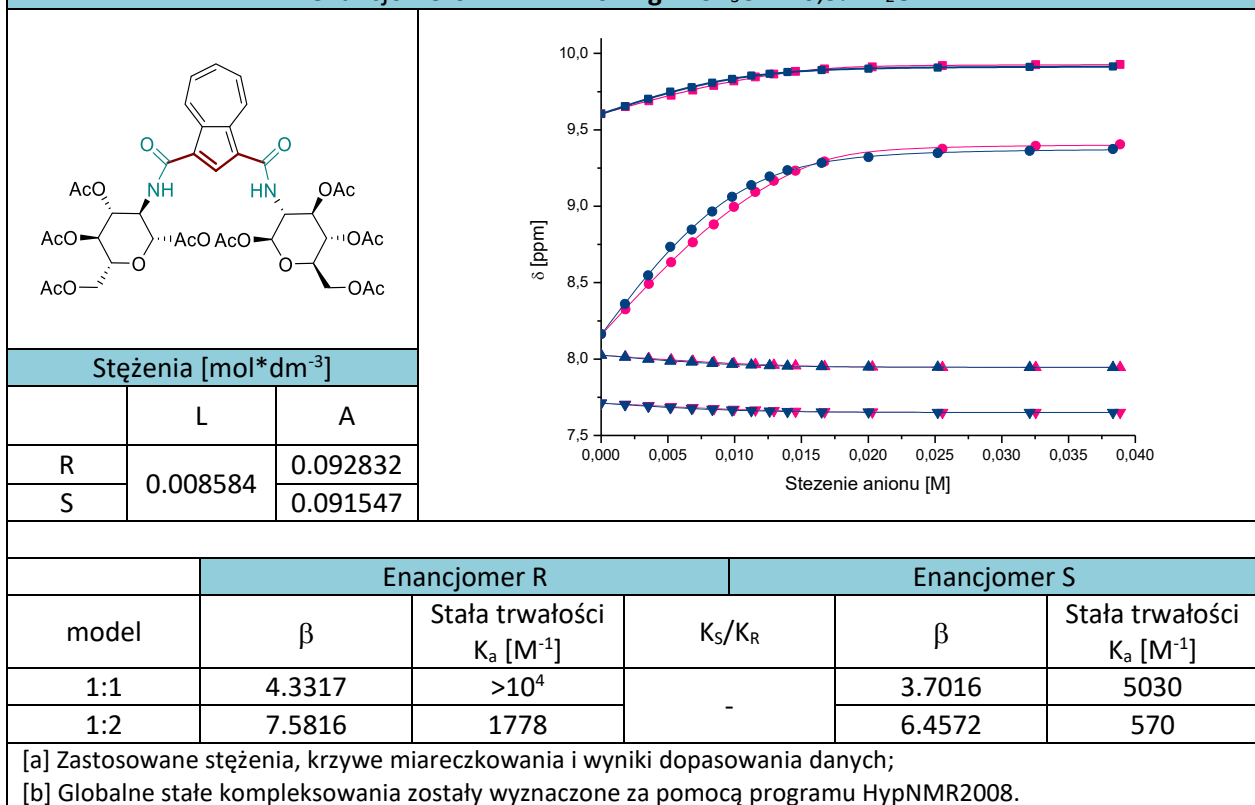


	Enancjomer R			Enancjomer S	
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	1.0576	11,4	<b>1,34</b>	1.1897	15,5

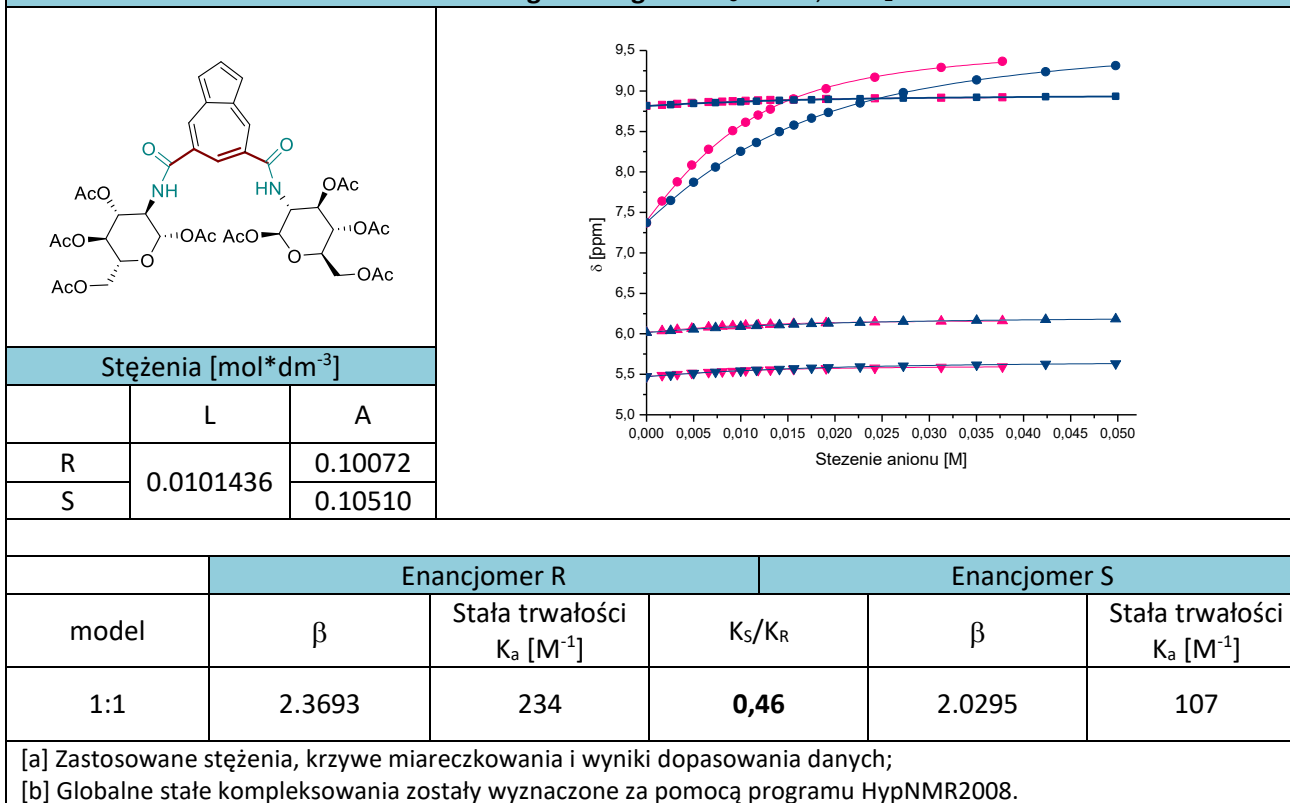
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;  
 [b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.



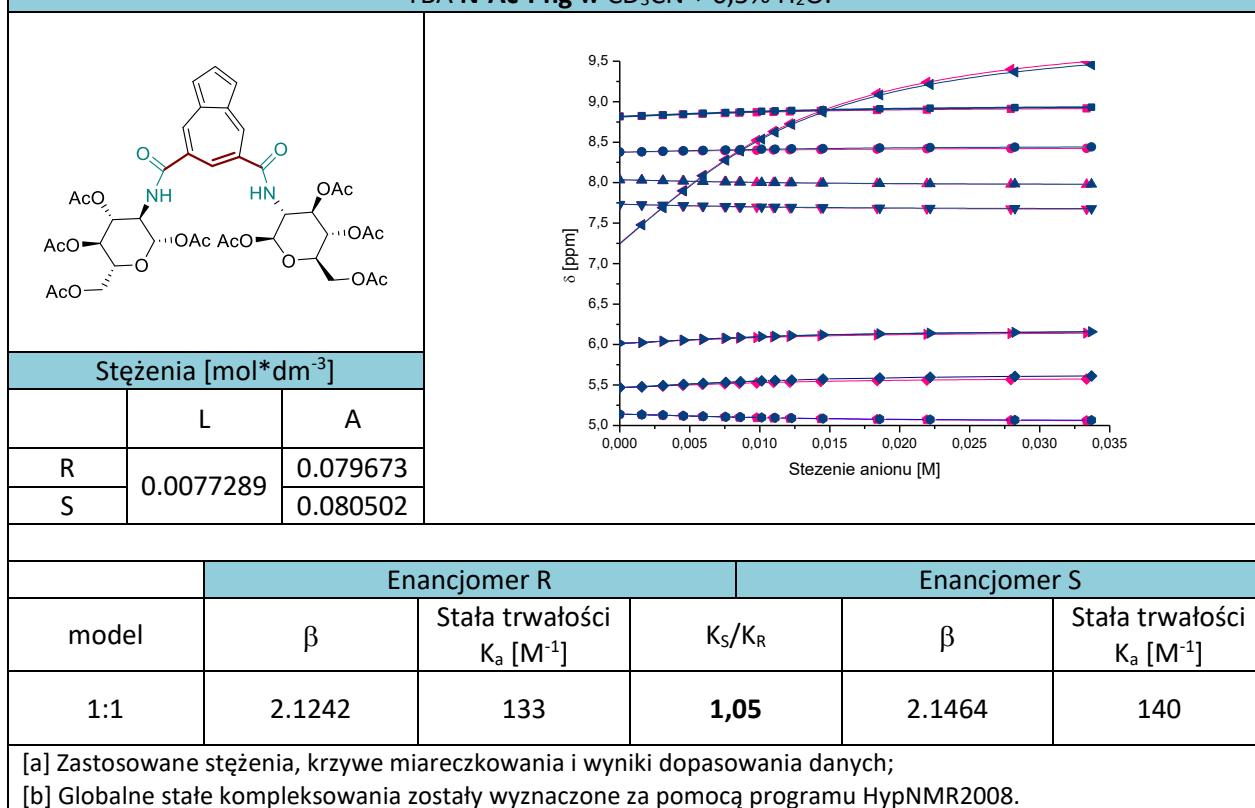
**Tabela 5.31** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.29** z parą enancjomerów TBA N-Ac-Phg w  $\text{CD}_3\text{CN} + 0,5\%$   $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>



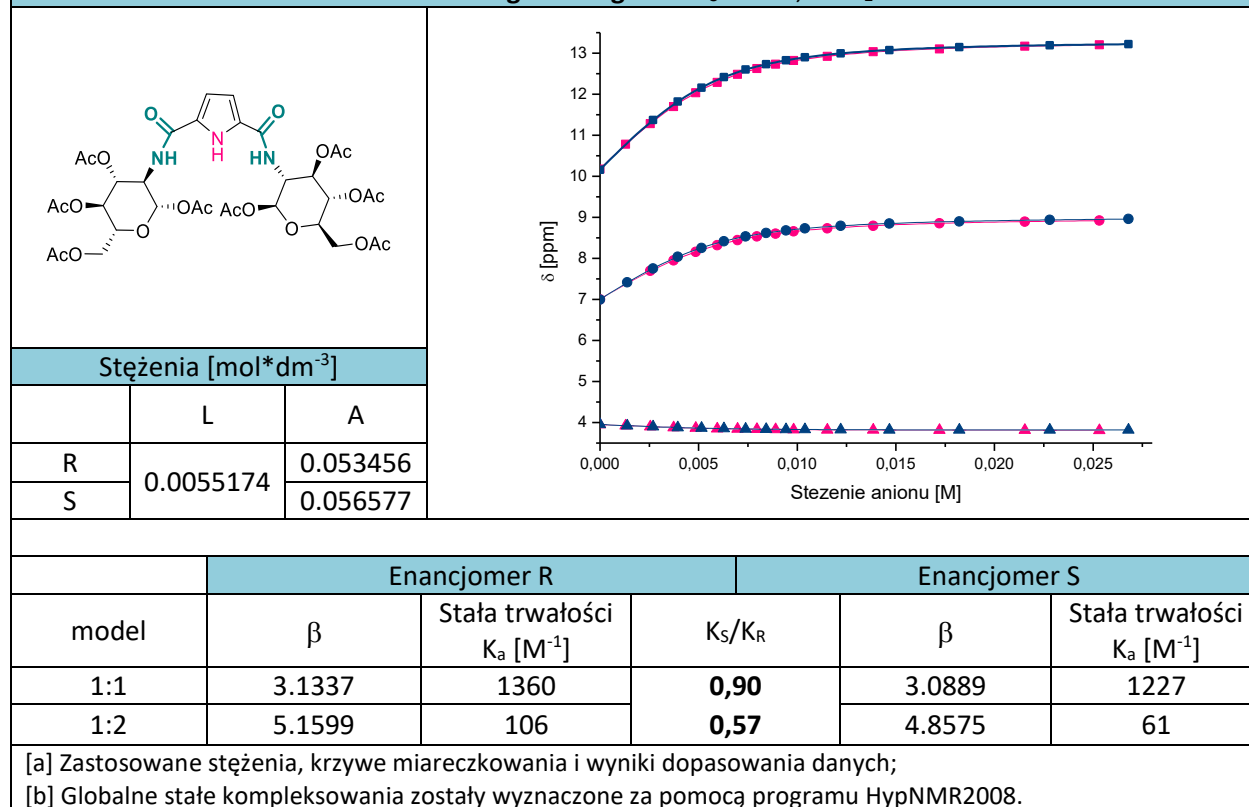
**Tabela 5.32** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.33** z parą enancjomerów TBA kwasu migdałowego w  $\text{CD}_3\text{CN} + 0,5\%$   $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>



**Tabela 5.33** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.33** z parą enancjomerów TBA N-Ac-Phg w  $\text{CD}_3\text{CN} + 0,5\%$   $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>



**Tabela 5.34** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.30** z parą enancjomerów TBA kwasu migdałowego w  $\text{CD}_3\text{CN} + 0,5\%$   $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>





**Tabela 5.35** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.30** z parą enancjomerów TBA N-Ac-Phg w  $\text{CD}_3\text{CN} + 0,5\%$   $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]					
	L	A			
R	0.0053958	0.046972			
S		0.047101			

	Enancjomer R			Enancjomer S		
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	
1:1	3.8381	6888	<b>0,89</b>	3.7893	6153	
1:2	6.3997	364		<b>0,94</b>	6.3252	343

[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;  
 [b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.

**Tabela 5.36** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.39** z parą enancjomerów TBA kwasu migdałowego w  $\text{CD}_3\text{CN} + 0,5\%$   $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

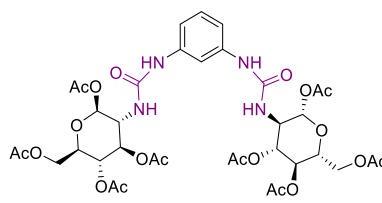
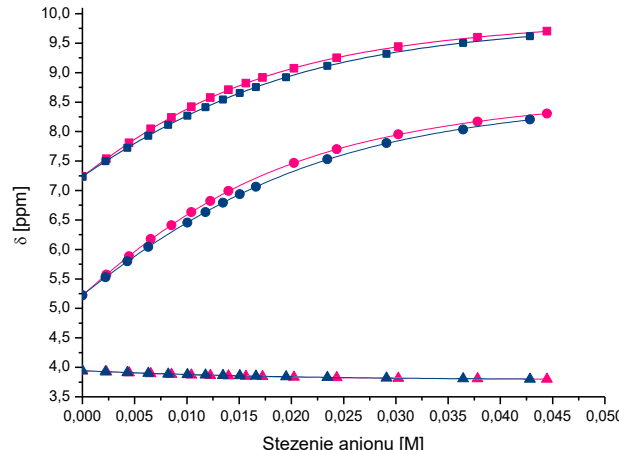
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]					
	L	A			
R	0.0091046	0.071603			
S		0.105268			

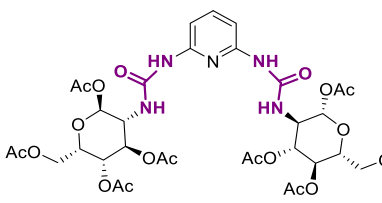
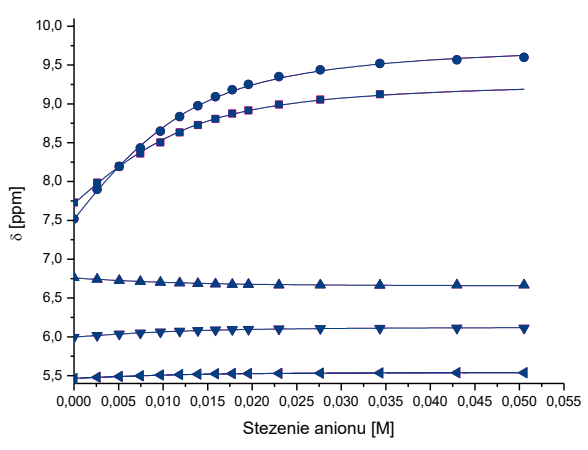
	Enancjomer R			Enancjomer S		
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	
1:1	1.8673	74	<b>0,57</b>	1.6225	42	

[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;  
 [b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.

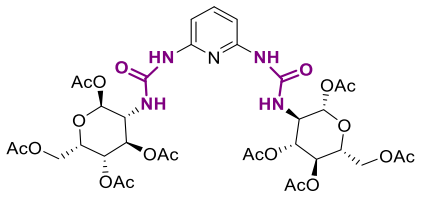
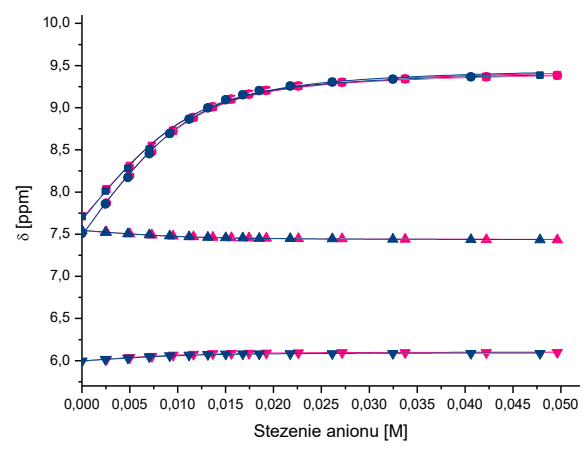
**Tabela 5.37** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.39** z parą enancjomerów TBA N-Ac-Phg w  $\text{CD}_3\text{CN} + 0,5\%$   $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

					
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]					
	L	A			
R	0.010462	0.093858			
S		0.090407			
		Enancjomer R		Enancjomer S	
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	1.9131	82	<b>0,73</b>	1.775	60
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					

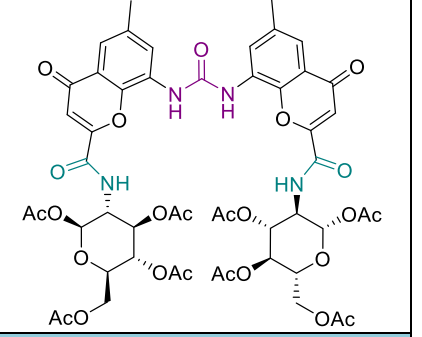
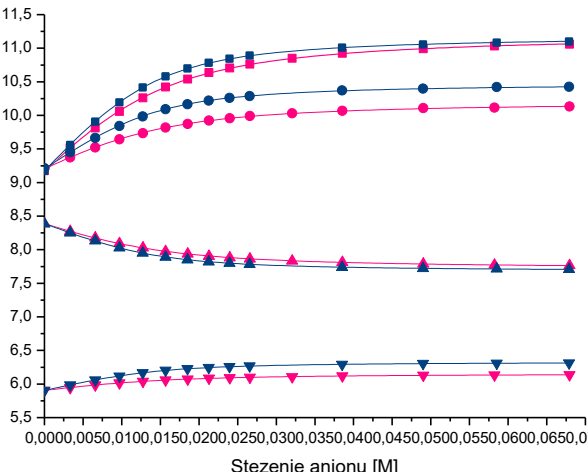
**Tabela 5.38** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.40** z parą enancjomerów TBA kwasu migdałowego w  $\text{CD}_3\text{CN} + 0,5\%$   $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

					
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]					
	L	A			
R	0.011844	0.106638			
S		0.107185			
		Enancjomer R		Enancjomer S	
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	2.4304	269	<b>1,18</b>	2.5021	317
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					

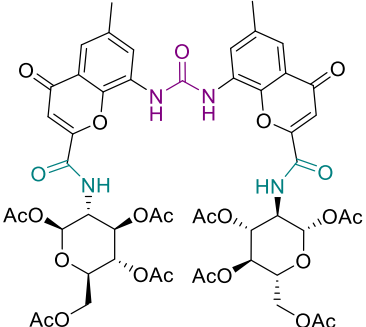
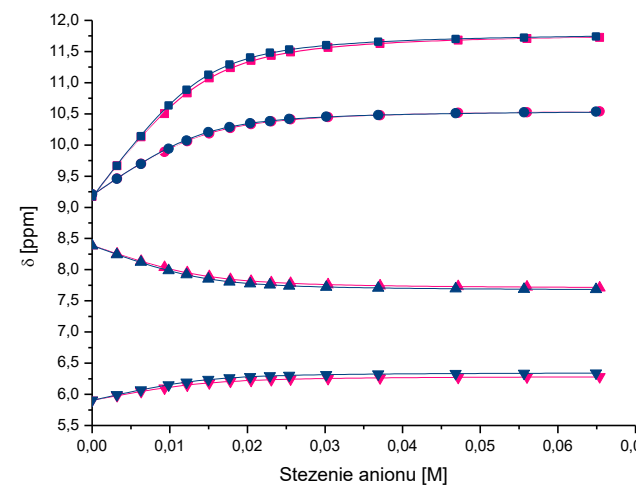
**Tabela 5.39** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.40** z parą enancjomerów TBA N-Ac-Phg w  $\text{CD}_3\text{CN} + 0,5\%$   $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

					
<b>Stężenia [<math>\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}</math>]</b>					
	L	A			
R	0.012196	0.10476			
S		0.10080			
		<b>Enancjomer R</b>		<b>Enancjomer S</b>	
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	2.7352	543	<b>1,01</b>	2.7392	548
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					

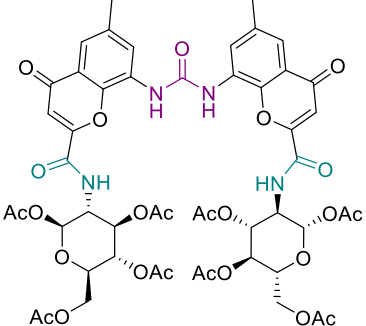
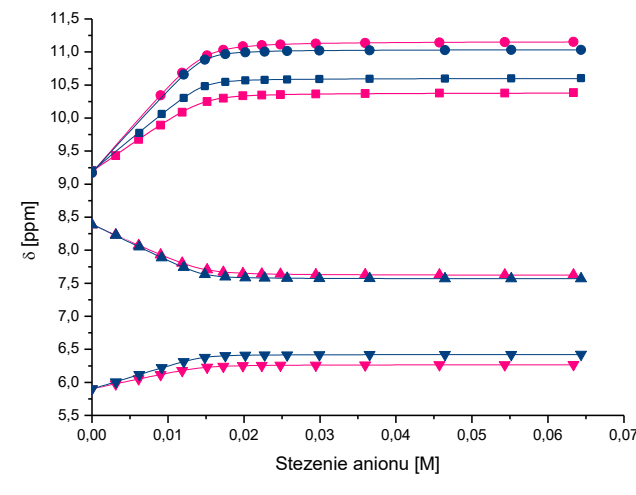
**Tabela 5.40** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.41** z parą enancjomerów TBA kwasu migdałowego w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\%$   $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

					
<b>Stężenia [<math>\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}</math>]</b>					
	L	A			
R	0.013789	0.203859			
S		0.203677			
		<b>Enancjomer R</b>		<b>Enancjomer S</b>	
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	2.3294	214	<b>1,76</b>	2.5695	375
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					

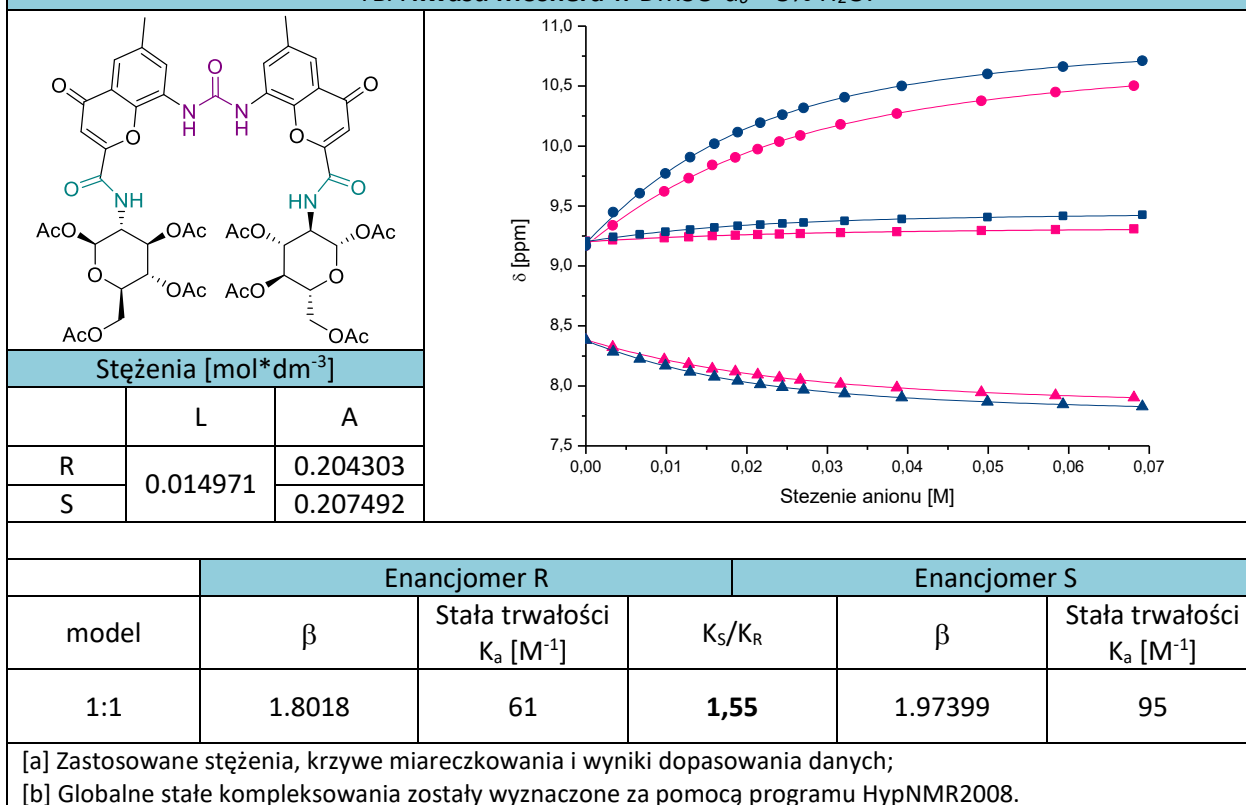
**Tabela 5.41** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.41** z parą enancjomerów TBA kwasu fenylomlekowego w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

					
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]					
	L	A			
R	0.014245	0.196096			
S		0.194745			
	Enancjomer R		Enancjomer S		
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	2.7066	512	<b>1,22</b>	2.7973	628
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					

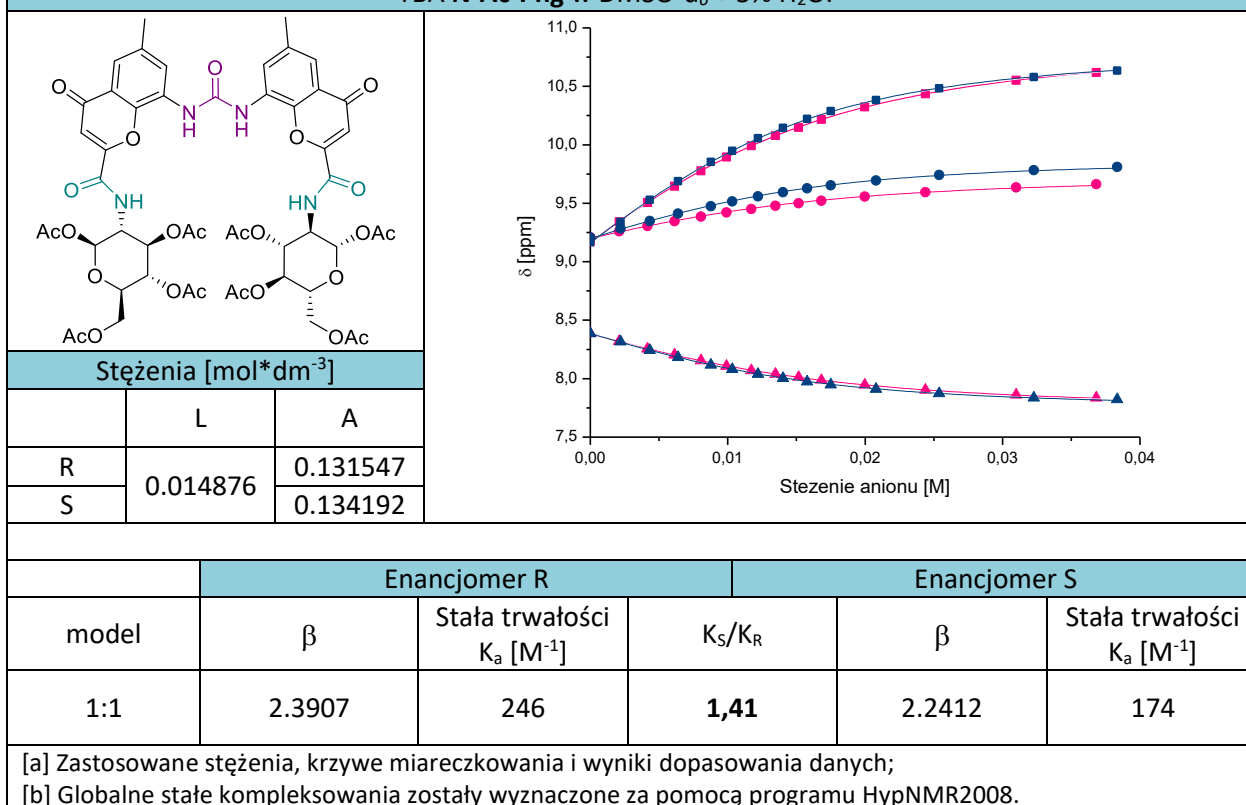
**Tabela 5.42** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.41** z parą enancjomerów TBA **OMeMan** w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

					
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]					
	L	A			
R	0.014642	0.190076			
S		0.193102			
	Enancjomer R		Enancjomer S		
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	3.5911	3890	<b>2,00</b>	3.8922	7802
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					

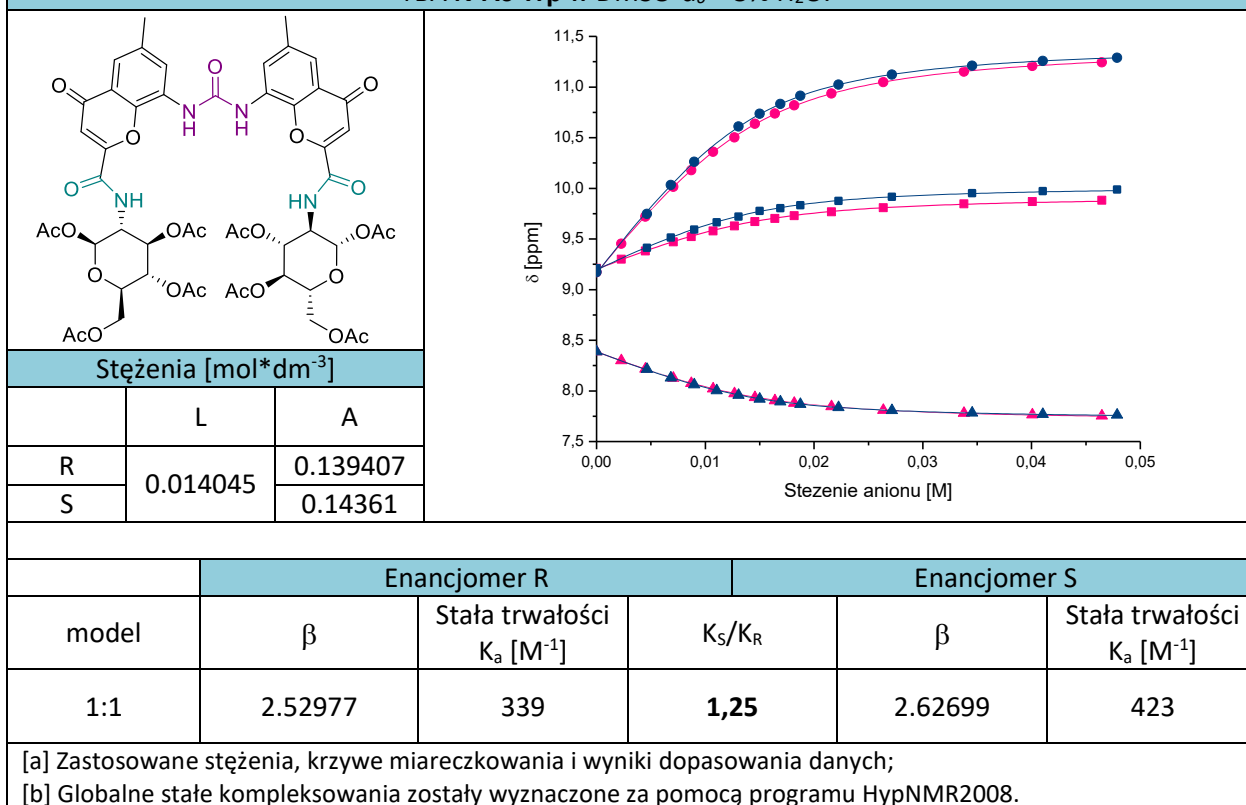
**Tabela 5.43** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.41** z parą enancjomerów TBA kwasu Moshera w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>



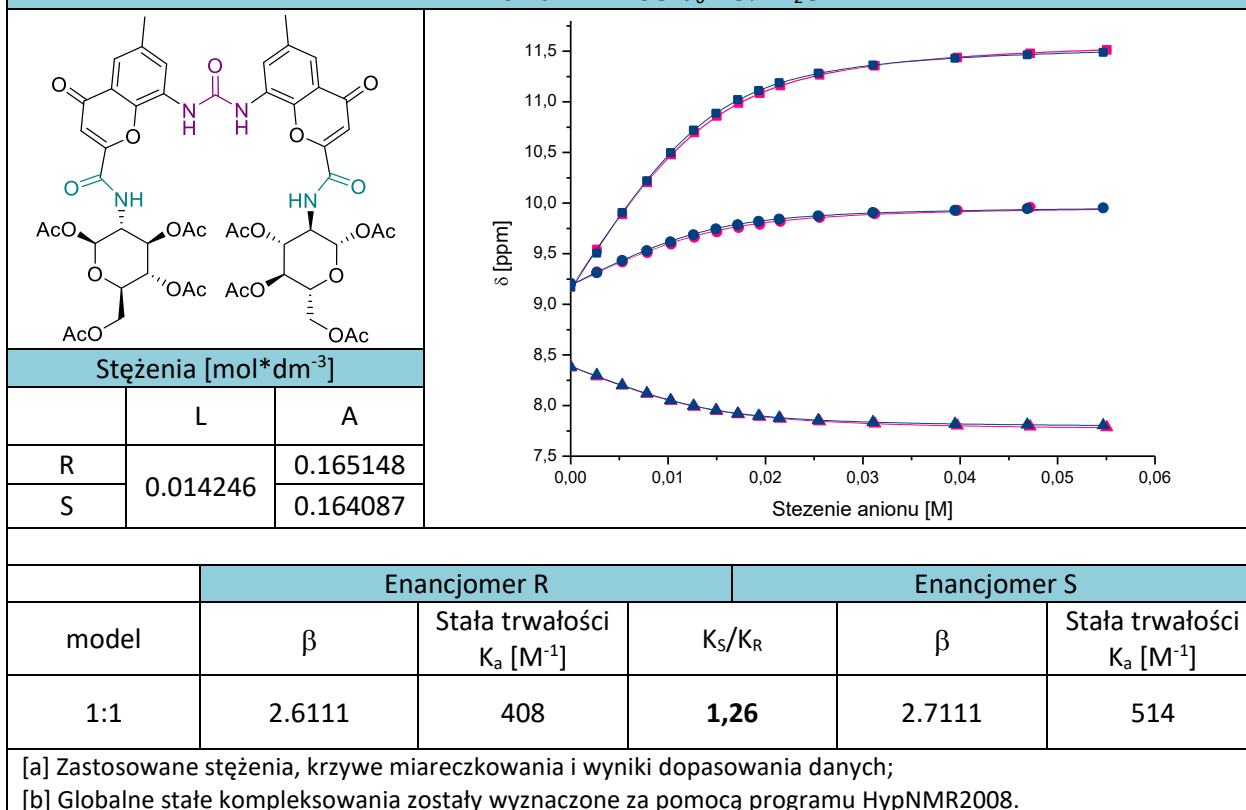
**Tabela 5.44** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.41** z parą enancjomerów TBA N-Ac-Phg w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>



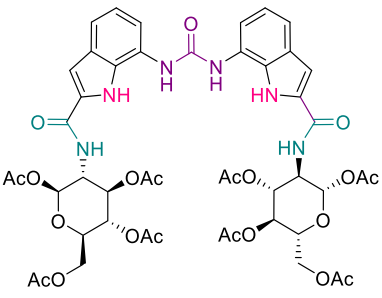
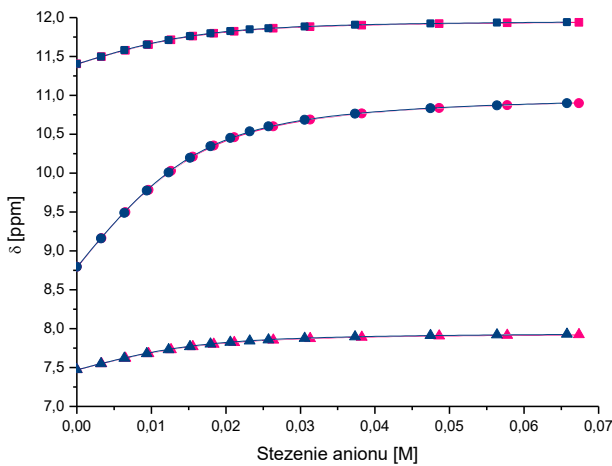
**Tabela 5.45** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.41** z parą enancjomerów TBA N-Ac-Trp w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>



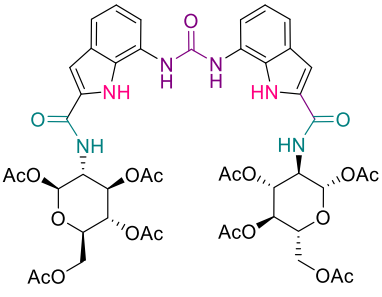
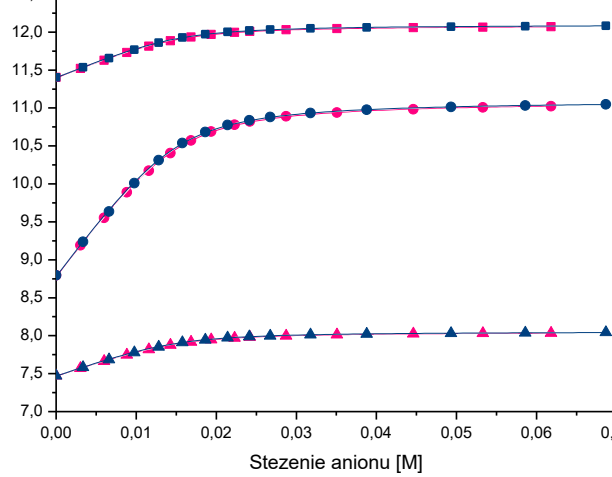
**Tabela 5.46** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.41** z parą enancjomerów TBA N-Ac-Val w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>



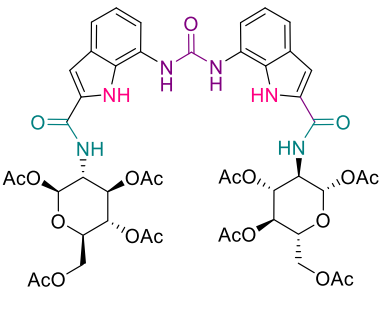
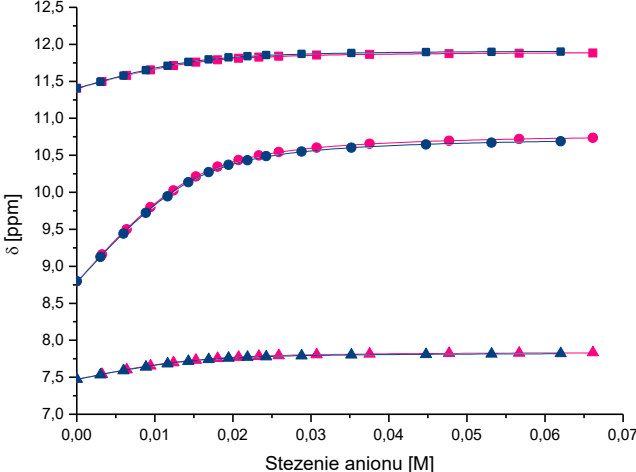
**Tabela 5.47** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.42** z parą enancjomerów TBA kwasu migdałowego w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

					
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]					
	L	A			
R	0.015391	0.202118			
S		0.197238			
		Enancjomer R		Enancjomer S	
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	2.4703	299	<b>1,03</b>	2.4869	307
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					

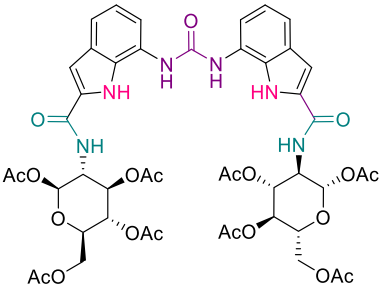
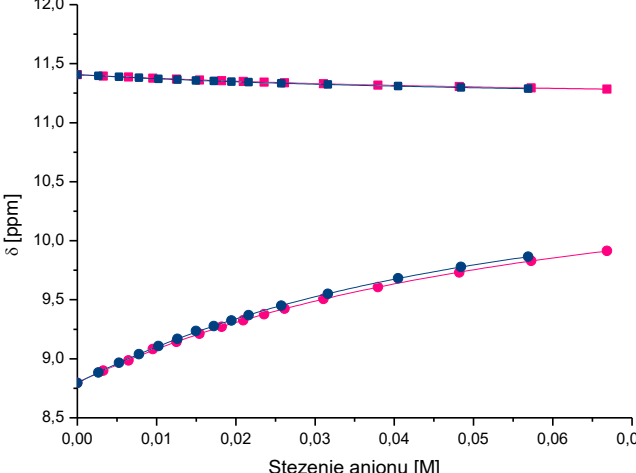
**Tabela 5.48** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.42** z parą enancjomerów TBA kwasu fenylomlekowego w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

					
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]					
	L	A			
R	0.015194	0.185456			
S		0.205062			
		Enancjomer R		Enancjomer S	
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	2.8160	656	<b>1,07</b>	2.8467	704
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					

**Tabela 5.49** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.42** z parą enancjomerów TBA **OMeMAN** w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

					
<b>Stężenia [mol*dm<sup>-3</sup>]</b>					
	L	A			
R	0.014830	0.198377			
S		0.186048			
	<b>Enancjomer R</b>		<b>Enancjomer S</b>		
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [M <sup>-1</sup> ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [M <sup>-1</sup> ]
1:1	2.6955	496	<b>1,04</b>	2.7118	515
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					

**Tabela 5.50** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.42** z parą enancjomerów TBA **kwasu Moshera** w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

					
<b>Stężenia [mol*dm<sup>-3</sup>]</b>					
	L	A			
R	0.015023	0.200484			
S		0.189655			
	<b>Enancjomer R</b>		<b>Enancjomer S</b>		
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [M <sup>-1</sup> ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [M <sup>-1</sup> ]
1:1	1.313(8)	21	<b>1,13</b>	1.365(7)	23
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					



**Tabela 5.51** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.42** z parą enancjomerów TBA N-Ac-Phg w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]	
	A
R	0.155414
S	0.150199

	L	A
R	0.014693	0.155414
S		0.150199

	Enancjomer R			Enancjomer S	
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	3.254(7)	1810	<b>1,09</b>	3.22(1)	1664

[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;  
 [b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.

**Tabela 5.52** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.42** z parą enancjomerów TBA N-Ac-Phe w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]	
	A
R	0.19470
S	0.184201

	L	A
R	0.01418	0.19470
S		0.184201

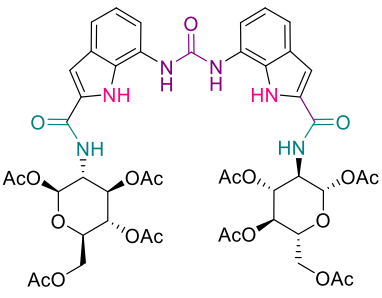
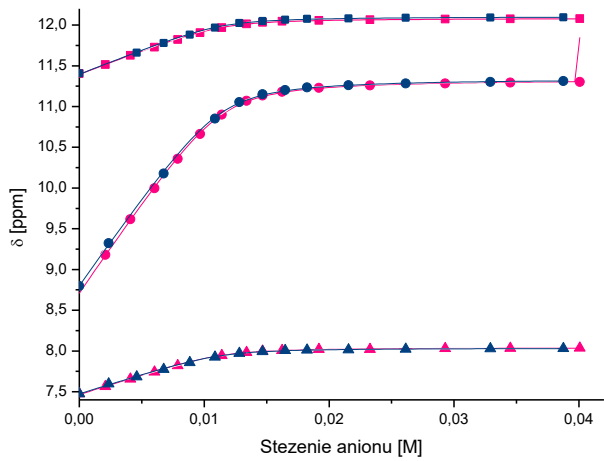
  

	Enancjomer R			Enancjomer S	
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	3.4222	2630	<b>1,1</b>	3.4611	2891

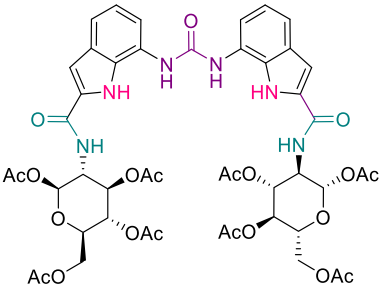
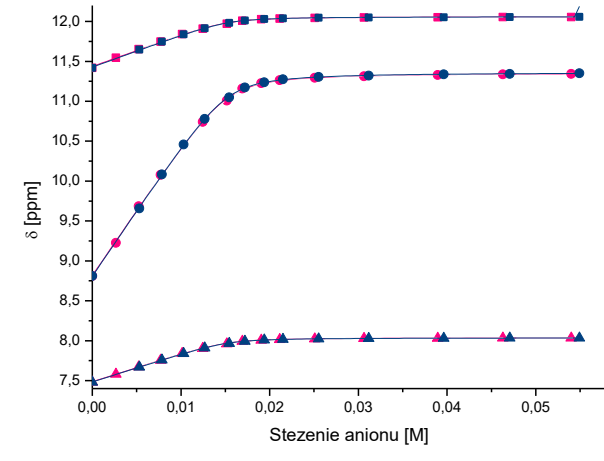
  

[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;  
 [b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.

**Tabela 5.53** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.42** z parą enancjomerów TBA N-Ac-Trp w DMSO- $d_6$  + 5%  $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

					
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]					
	L	A			
R	0.011423	0.106396			
S		0.119502			
	Enancjomer R		Enancjomer S		
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	3.4211	2637	<b>1,02</b>	3.4322	2705
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					

**Tabela 5.54** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.42** z parą enancjomerów TBA N-Ac-Val w DMSO- $d_6$  + 5%  $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

					
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]					
	L	A			
R	0.015331	0.161986			
S		0.164775			
	Enancjomer R		Enancjomer S		
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	3.5722	3734	<b>1,04</b>	3.5911	3900
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					

**Tabela 5.55** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.48** z parą enancjomerów TBA kwasu migdalowego w  $\text{CD}_3\text{CN} + 0,5\%$   $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

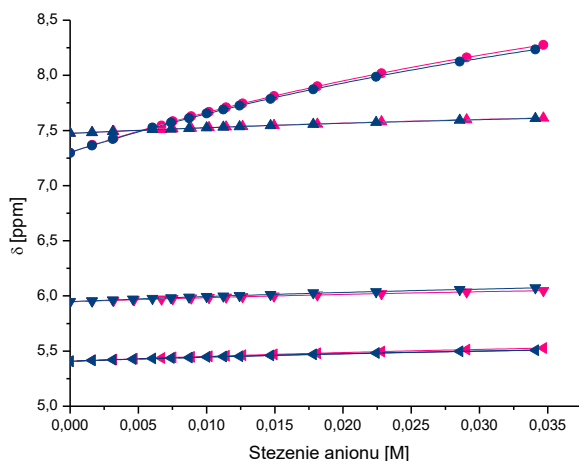
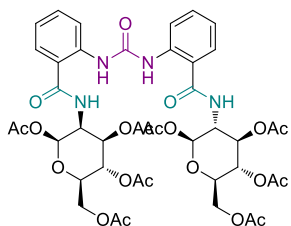
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		
	L	A
R	0.0075525	0.082858
S		0.081435

	Enancjomer R			Enancjomer S	
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	1.1938	15,62	<b>1,00</b>	1.1953	15,68

[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;  
 [b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.



**Tabela 5.56** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.48** z parą enancjomerów TBA N-Ac Phg w  $\text{CD}_3\text{CN} + 0,5\%$   $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

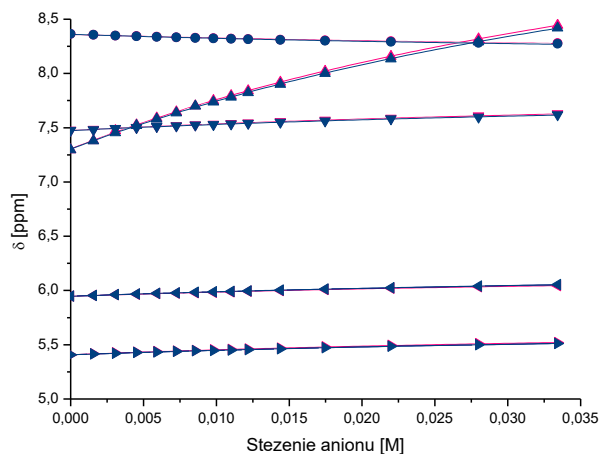
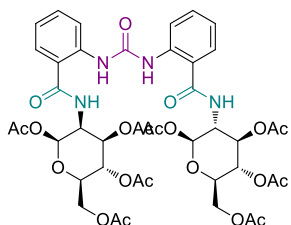
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]		
	L	A
R	0.0078733	0.079827
S		0.079827

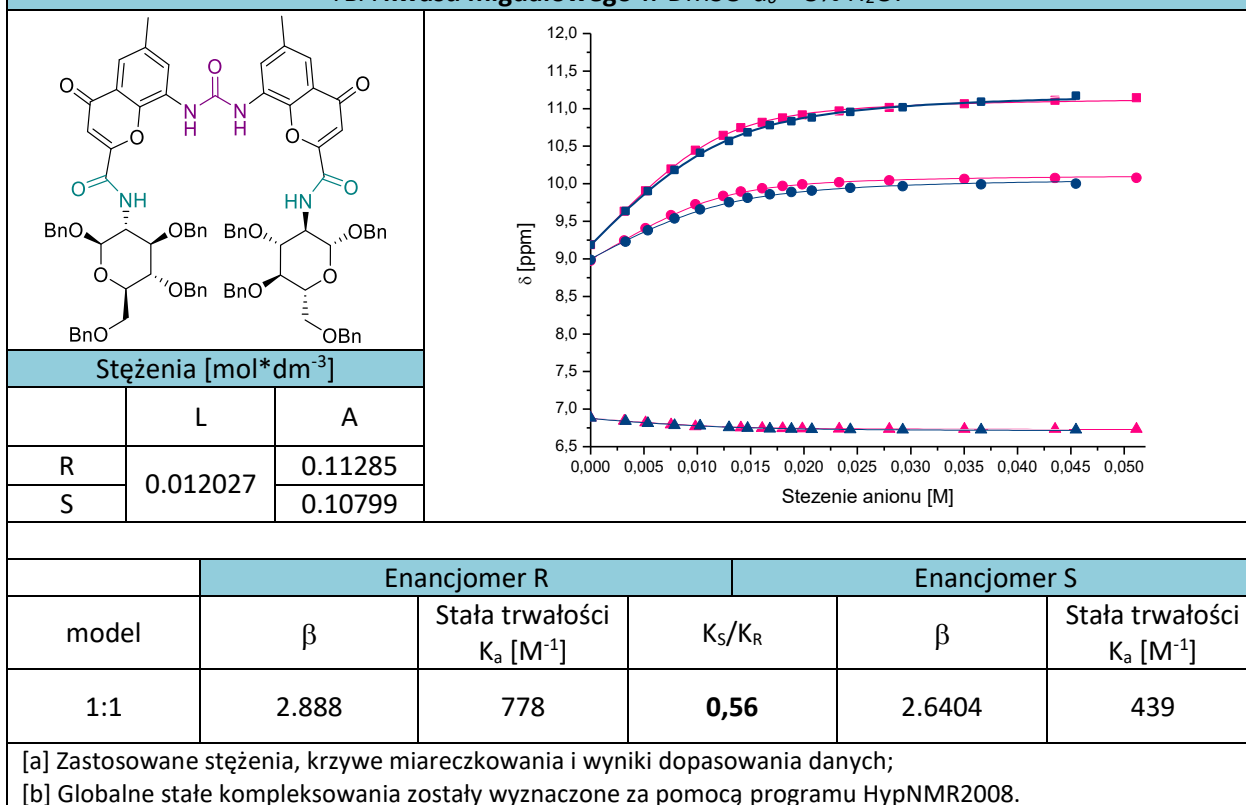
	Enancjomer R			Enancjomer S	
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	1.318	20,80	<b>0,98</b>	1.3073	20,30

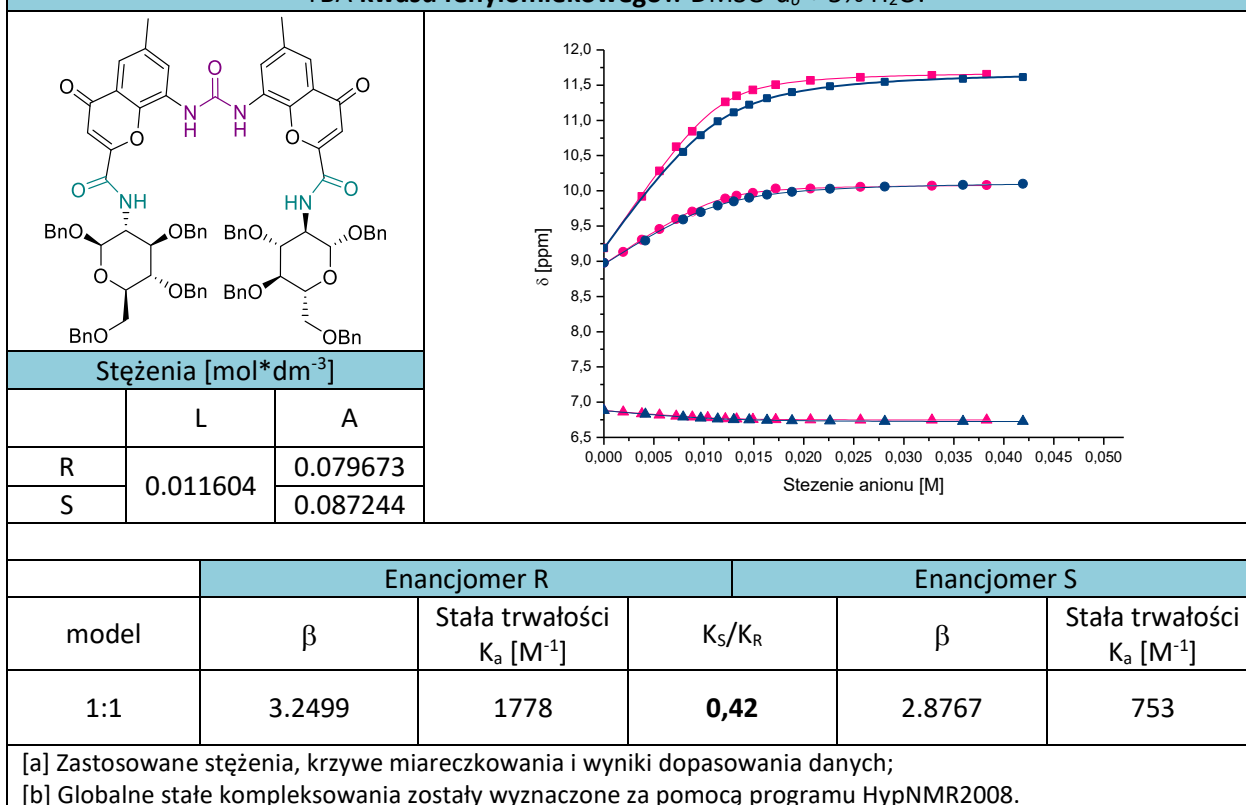
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;  
 [b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.



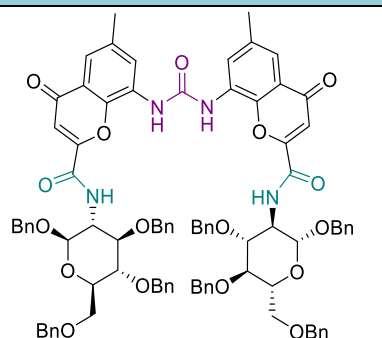
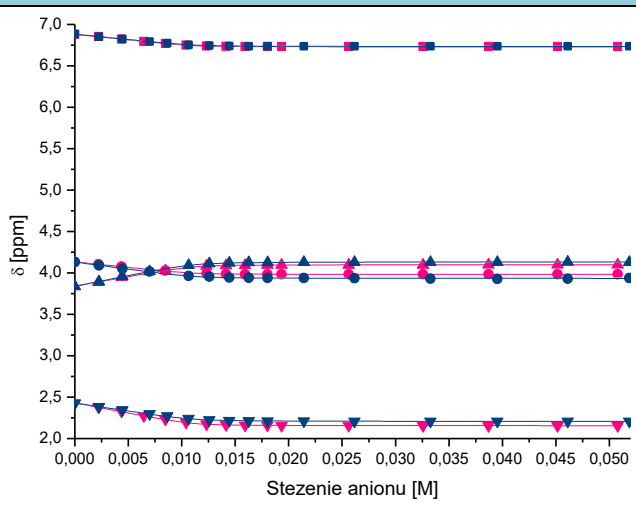
**Tabela 5.57** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.56** z parą enancjomerów TBA kwasu migdałowego w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>



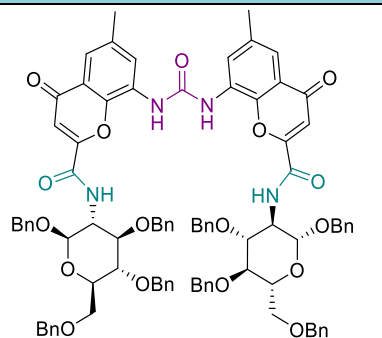
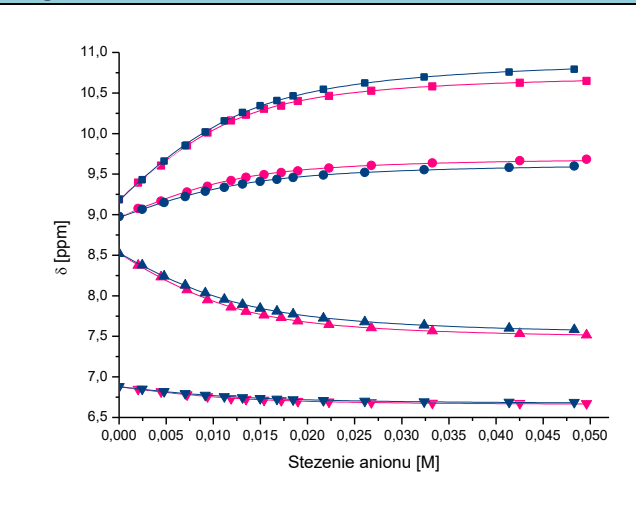
**Tabela 5.58** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.56** z parą enancjomerów TBA kwasu fenylomlekowego w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>



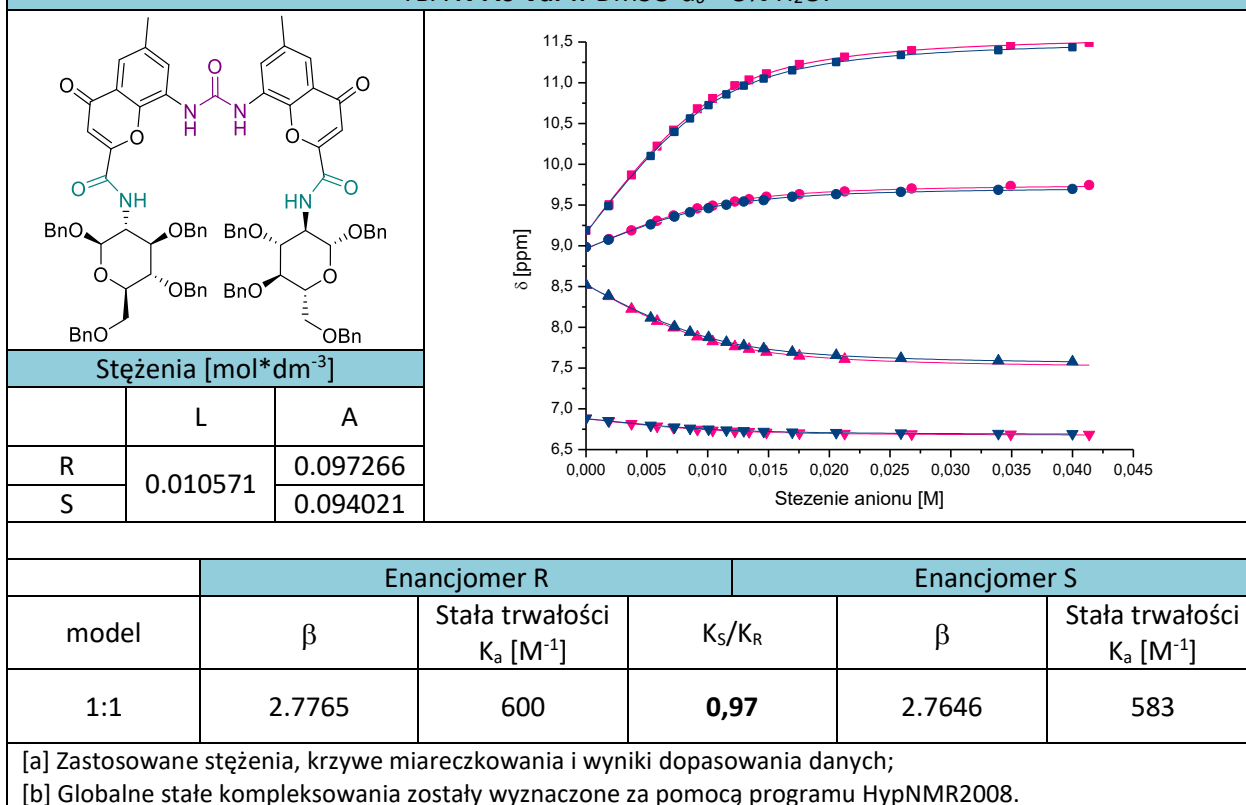
**Tabela 5.59** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.56** z parą enancjomerów TBA **OMeMan** w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

					
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]					
	L	A			
R	0.011089	0.135447			
S		0.138309			
		Enancjomer R		Enancjomer S	
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	3.8545	7152	<b>0,68</b>	3.6834	4835
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					

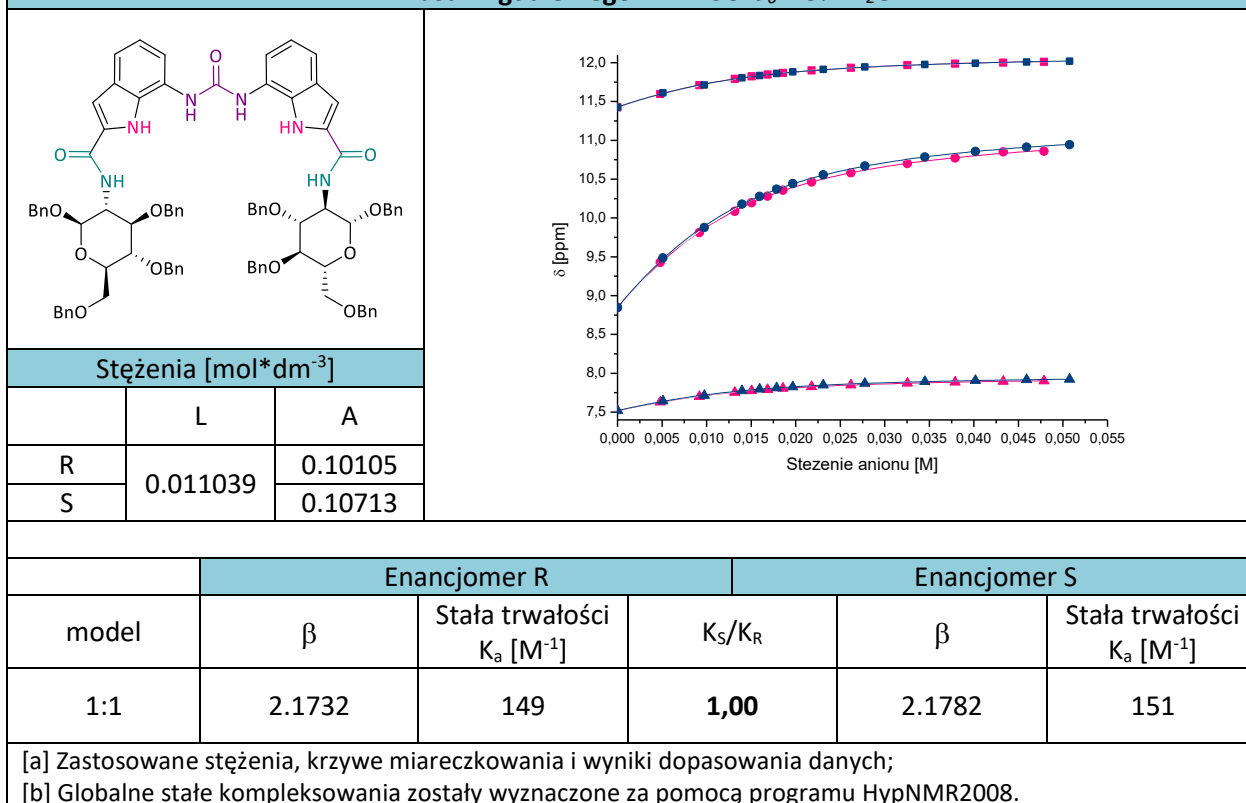
**Tabela 5.60** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.56** z parą enancjomerów TBA **N-Ac-Phg** w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

					
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]					
	L	A			
R	0.011811	0.10326			
S		0.10054			
		Enancjomer R		Enancjomer S	
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	2.5236	334	<b>0,76</b>	2.4037	253
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					

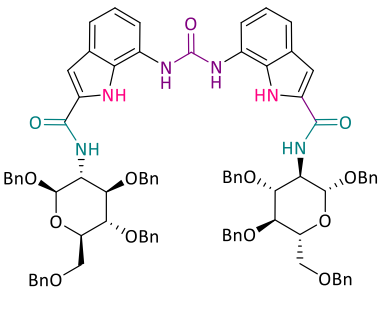
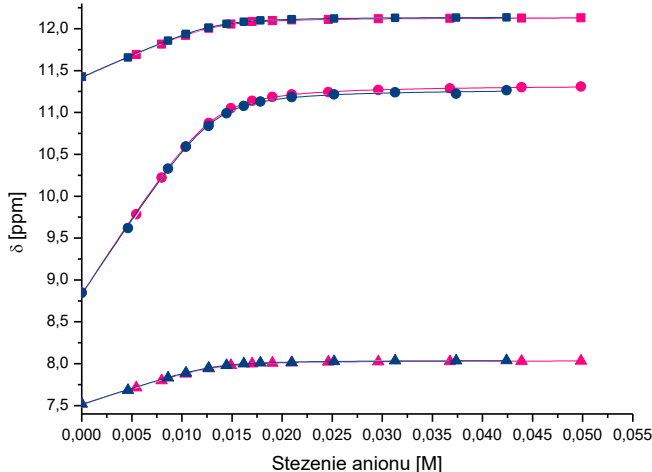
**Tabela 5.61** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.56** z parą enancjomerów TBA N-Ac-Val w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>



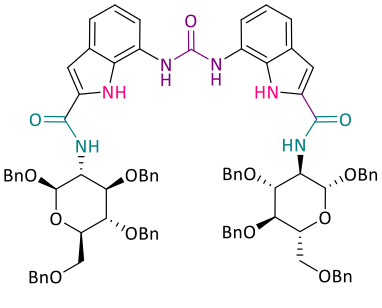
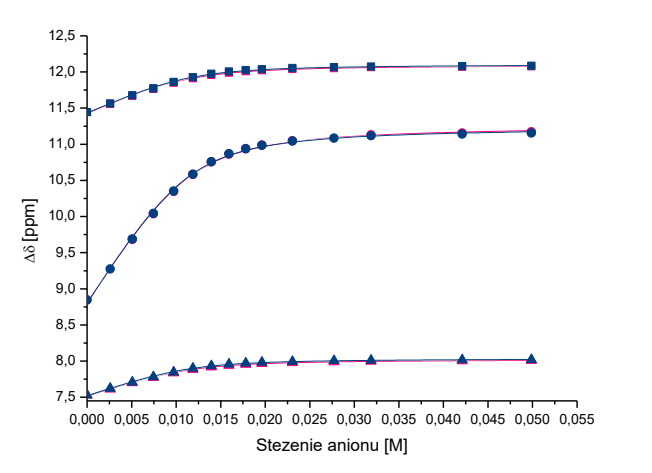
**Tabela 5.62** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.57** z parą enancjomerów TBA kwasu migdałowego w  $\text{DMSO-d}_6 + 5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>



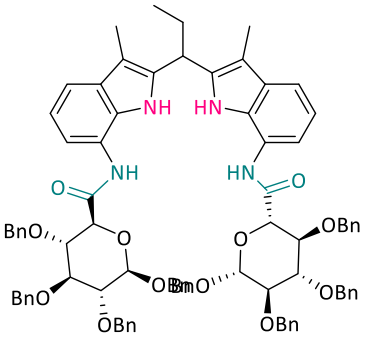
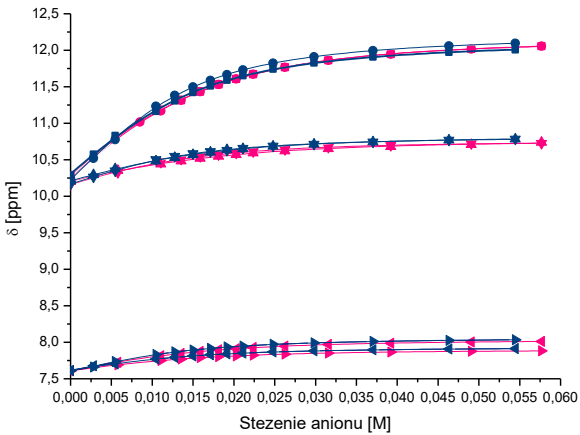
**Tabela 5.63** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.57** z parą enancjomerów TBA N-Ac-Val w DMSO- $d_6$  + 5%  $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

					
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]					
	L	A			
R	0.013222	0.11415			
S		0.097144			
	Enancjomer R		Enancjomer S		
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	3.3728	2356	<b>1,12</b>	3.4173	2642
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					

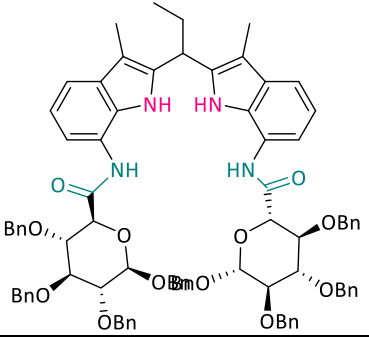
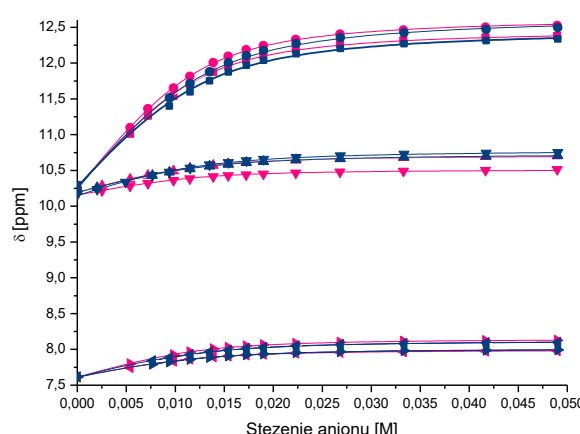
**Tabela 5.64** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.57** z parą enancjomerów TBA N-Ac-Phg w DMSO- $d_6$  + 5%  $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

					
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]					
	L	A			
R	0.011689	0.10688			
S		0.10688			
	Enancjomer R		Enancjomer S		
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	2.8752	750	<b>1,26</b>	2.9127	817
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					

**Tabela 5.65** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.58** z parą enancjomerów TBA kwasu mlekowego w  $\text{DMSO-d}_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

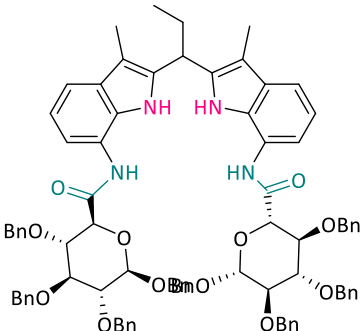
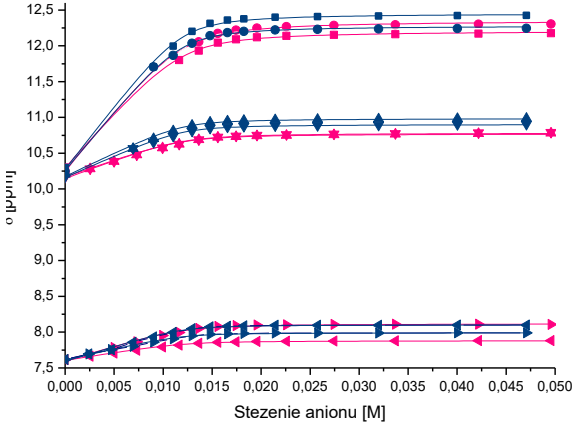
					
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]					
	L	A			
R	0.011823	0.12175			
S		0.11496			
	Enancjomer R		Enancjomer S		
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	2.1552	143	<b>1,28</b>	2.2630	183
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					

**Tabela 5.66** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.58** z parą enancjomerów TBA kwasu fenylomlekowego w  $\text{DMSO-d}_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

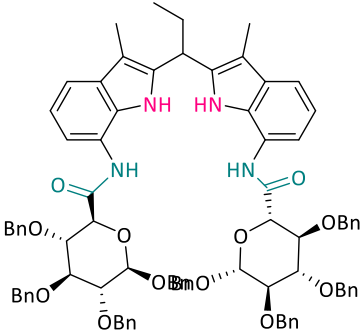
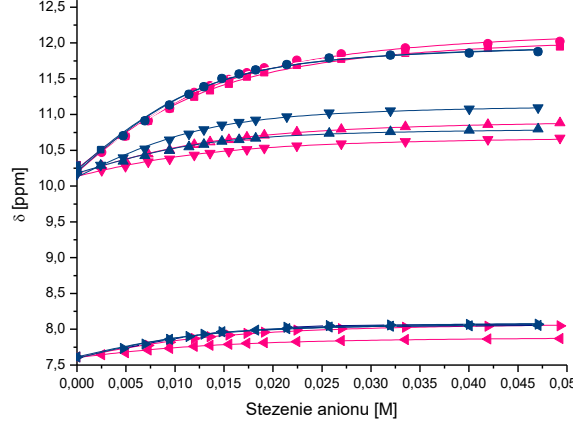
					
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]					
	L	A			
R	0.012303	0.10219			
S		0.10419			
	Enancjomer R		Enancjomer S		
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	2.7197	524	<b>0,73</b>	2.5852	385
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					



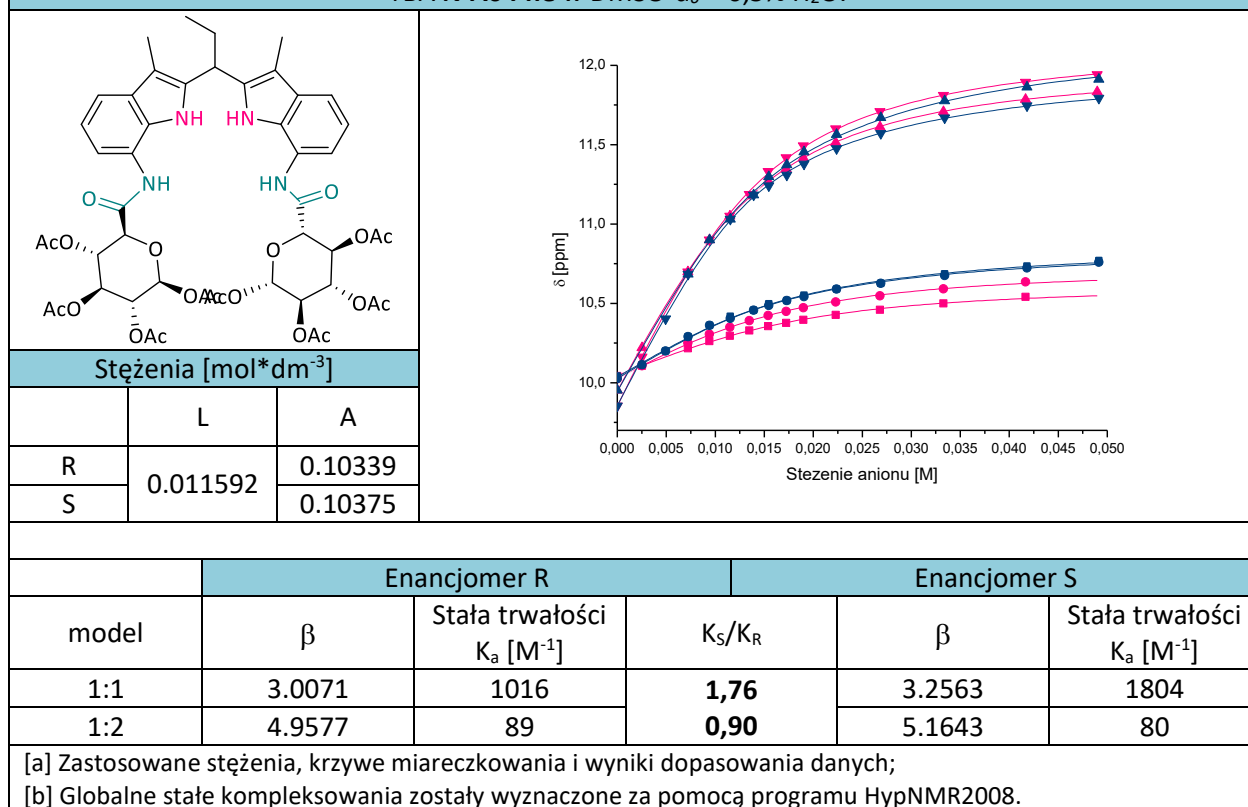
**Tabela 5.67** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.58** z parą enancjomerów TBA OMeMan w DMSO- $d_6$  + 0,5%  $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

					
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]					
	L	A			
R	0.012027	0.10468			
S		0.09936			
		Enancjomer R		Enancjomer S	
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	3.2824	1916	<b>1,60</b>	3.4860	3062
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					

**Tabela 5.68** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.58** z parą enancjomerów TBA N-Ac-Phe w DMSO- $d_6$  + 0,5%  $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>

					
Stężenia [ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ]					
	L	A			
R	0.012288	0.10407			
S		0.09933			
		Enancjomer R		Enancjomer S	
model	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]	$K_S/K_R$	$\beta$	Stała trwałości $K_a$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
1:1	2.2879	194	<b>1,80</b>	2.5446	350
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych;					
[b] Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008.					

**Tabela 5.69** Szczegółowe dane dla miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR dla receptora **3.58** z parą enancjomerów TBA N-Ac-Phe w  $\text{DMSO-d}_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}$ .<sup>[a,b]</sup>



## 5.3 Dane krystalograficzne

### 5.3.1 Uwagi ogólne

Rentgenowska analiza strukturalna (RAS) receptorów została wykonana w Pracowni Krystalochemii Uniwersytetu Warszawskiego za pomocą dyfraktometru KM4CCD k-axis lub BRUKER KAPPA APEXII ULTRA z wykorzystaniem promieniowania MOK $\alpha_1$  lub  $\text{CuK}\alpha_1$  i monochromatora grafitowego. Uzyskane dane z pomiarów zostały poddane korekcji na efekty polaryzacyjne i Lorentza z uwzględnieniem poprawki na absorpcję przy użyciu metody wieloskanowej lub empirycznej. Analiza i redukcja danych została przeprowadzona przy użyciu programów Oxford Diffraction lub Agilent. Struktury zostały rozwiązane metodami bezpośrednimi i udokładnione za pomocą programów SHELXL231 oraz WinGX232. Udokładnienia bazowały na kwadratach czynników struktury ( $F^2$ ) z pominięciem tych o wyjątkowo ujemnych wartościach. W większości przypadków pozycje atomów wodoru wyznaczono z map gęstości elektronowej i udokładniono izotropowo. W obliczeniach użyto współczynników rozpraszania atomów z Tablic 4.2.4.2 oraz 6.1.1.4.

Dane krystalograficzne dla struktur przedstawionych w niniejszej pracy zdeponowałam w Centrum Danych Krystalograficznych Cambridge (numery CCDC zamieściłem w Tabelach 5.70 – 5.71). Kopie danych można uzyskać bezpłatnie na wniosek do CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EW, Wielka Brytania (Fax: Int code + (1223) 336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk ).

Graficzne reprezentacje struktur przygotowałam za pomocą programów Mercury CSD (Mercury CSD 2.0; CF Macrae, IJ Bruno, JA Chisholm, PR Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek i PA Wood, J. Appl. Cryst., 41, 466-470, 2008) oraz POV-Ray. Parametry elipsoidalne na wszystkich projekcjach ORTEP ustawiłem na poziomie prawdopodobieństwa 50%.

### 5.3.2 Dane eksperymentalne

<b>Tabela 5.70. Dane krystalograficzne dla struktury 3.41 *H<sub>2</sub>O.<sup>a</sup></b>	
Numer CCDC:	1437145
Wzór empiryczny:	C <sub>111.30</sub> H <sub>139.90</sub> N <sub>8</sub> O <sub>58.50</sub> S <sub>4.65</sub>
Temperatura:	100(2)K
Długość fali:	$\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna:	Triclinic, P-1
Parametry komórki elementarnej:	$\underline{a} = 11.3435(3) \text{ \AA}$ , $\underline{\alpha} = 105.6600(10)^\circ$ , $\underline{b} = 15.0588(5) \text{ \AA}$ , $\underline{\beta} = 100.4930(10)^\circ$ , $\underline{c} = 20.0689(6) \text{ \AA}$ , $\underline{\gamma} = 99.5980(10)^\circ$
Objętość komórki:	3160.20(17) $\text{\AA}^3$
Z	1
Gęstość kryształu:	1.406 g/cm <sup>3</sup>
F (000):	1406
Liczba refleksów (wszystkie/niezależne):	72460/21810
Kompletność do kąta theta:	99,8%
Poprawka na absorbcję:	Multi-scan
Transmisja (min./max):	0,870
Parametr G-o-F dla F <sup>2</sup> :	1.041
Monokryształ otrzymałam poprzez powolne odparowanie roztworu receptora <b>3.41</b> w DMSO/H <sub>2</sub> O	

Tabela 5.71. Dane krystalograficzne dla struktury <b>3.42*PhLac</b> . <sup>a</sup>	
Numer CCDC:	1437146
Wzór empiryczny:	C <sub>154</sub> H <sub>226</sub> N <sub>14</sub> O <sub>54</sub> S <sub>5</sub>
Temperatura:	100(2)K
Długość fali:	$\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna:	Triclinic, P-1
Parametry komórki elementarnej:	$a=9.5057(4) \text{ \AA}$ , $\alpha=86.241(2)^\circ$ , $b=18.8467(8) \text{ \AA}$ , $\beta=85.5566(19)^\circ$ , $c=23.7866(10) \text{ \AA}$ , $\gamma=89.253(2)^\circ$
Objętość komórki:	3160.20(17) $\text{\AA}^3$
Z	1
Gęstość kryształu:	1.292 g/cm <sup>3</sup>
F (000):	1760
Liczba refleksów (wszystkie/niezależne):	81132/23726
Kompletność do kąta theta:	95.8%
Poprawka na absorbcję:	Multi-scan
Transmisja (min./max):	0.850
Parametr G-o-F dla F <sup>2</sup> :	1.080
<sup>a</sup> Monokryształ otrzymałam poprzez powolne odparowanie roztworu receptora <b>3.42</b> w DMSO/H <sub>2</sub> O w obecności TBA PhLac.	



## 6 LITERATURA

- (1) Lehn, J.-M. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 4763.
- (2) Szumna, A. Praca doktorska, IChO PAN, **2000**.
- (3) Gryko, D. Praca doktorska, IChO PAN, **1997**.
- (4) Piątek, P. Praca doktorska, UW, **1999**.
- (5) Chmielewski, M. Praca doktorska, IChO PAN, **2003**.
- (6) Zieliński, T. Praca doktorska, IChO PAN, **2006**.
- (7) Sobczuk, A. Praca doktorska, IChO PAN, A. **2008**.
- (8) Dąbrowa, K. Praca doktorska, IChO PAN, **2013**.
- (9) Granda, J. Praca doktorska, IChO PAN, **2014**.
- (10) Lichosyt, D. Praca doktorska, IChO PAN, **2018**.
- (11) Cholewiak, A. Praca doktorska, IChO PAN, **2018**.
- (12) Gale, P. A.; Howe, E. N. W.; Wu, X. *Chem* **2016**, *1*, 351.
- (13) Amendola, V.; Fabbri, L.; Mosca, L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3889.
- (14) Gale, P. A.; Gunnlaugsson, T. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3595.
- (15) Wenzel, M.; Hiscock, J. R.; Gale, P. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 480.
- (16) Kubik, S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3648.
- (17) Dydio, P.; Lichosyt, D.; Jurczak, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2971.
- (18) Caltagirone, C.; Gale, P. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 520.
- (19) Ito, T.; Ando, H.; Suzuki, T.; Ogura, T.; Hotta, K.; Imamura, Y.; Yamaguchi, Y.; Handa, H. *Science* **2010**, *327*, 1345.
- (20) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638.
- (21) Anebouselvy, K.; Shruthi, K. S.; Ramachary, D. B. *Eur. J. Org. Chem* **2017**, 5460.
- (22) De Rosa, M.; La Manna, P.; Talotta, C.; Soriente, A.; Gaeta, C.; Neri, P. *Front. Chem.* **2018**, *6*, 84.
- (23) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017.
- (24) Park, C. H.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2431.
- (25) Iskrenova-Tchoukova, E.; Kalinichev, A. G.; Kirkpatrick, R. J. *Langmuir* **2010**, *26*, 15909.
- (26) Helgeson, R. C.; Timko, J. M.; Moreau, P.; Peacock, S. C.; Mayer, J. M.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6762.

- (27) Cram, D. J.; Helgeson, R. C.; Sousa, L. R.; Timko, J. M.; Newcomb, M.; Moreau, P.; de Jong, F.; Gokel, G. W.; Hoffman, D. H.; Domeier, L. A.; Peacock, S. C.; Madan, K.; Kaplan, L. *Pure Appl. Chem.* **1975**, *43*, 327.
- (28) Tyszka, A.; Pikus, G.; Dąbrowa, K.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 6502.
- (29) Dąbrowa, K.; Ulatowski, F.; Lichosyt, D.; Jurczak, J. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5927.
- (30) Singh, A. S.; Sun, S.-S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1880.
- (31) Jadhav, V. D.; Schmidtchen, F. P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2329.
- (32) Cai, W.; Yu, Y.; Shao, X. *J. Mol. Model.* **2005**, *11*, 186.
- (33) Schmidtchen, F. P.; Berger, M. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1609.
- (34) Granda, J. M.; Jurczak, J. *Chem.: Eur. J.* **2015**, *21*, 16585.
- (35) Khose, N. V.; John, E. M.; Pandey, D. A.; Borovkov, V.; Karnik, V. A. *Symmetry* **2018**, *10*.
- (36) Schalley, P. D. C. A. *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry, 1&2*, Wiley-VCH, Weinheim **2012**.
- (37) Steed, J.W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd., Wiltshire, **2009**.
- (38) Tepper, R.; Schubert, U. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6004.
- (39) Voth, A. R.; Khuu, P.; Oishi, K.; Ho, P. S. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 74.
- (40) Bleiholder, C.; Werz, D. B.; Köppel, H.; Gleiter, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2666.
- (41) Sanchez, G.; Espinosa, A.; Curiel, D.; Tarraga, A.; Molina, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9725.
- (42) Llinares, J. M.; Powell, D.; Bowman-James, K. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 57.
- (43) George Pimentel, A. M. *The Hydrogen Bond*; Franklin Classics, **2018**.
- (44) Minch, M. J. *J. Chem. Educ.* **1999**, *76*, 759.
- (45) 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.; Kjærgaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1637.
- (46) Katz, H. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5027.
- (47) Kroon, J.; Kanters, J. A. *Nature* **1974**, *248*, 667.
- (48) Weber, E.; Franken, S.; Puff, H.; Ahrendt, J. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1986**, 467.
- (49) Caltagirone, C.; Bates, G. W.; Gale, P. A.; Light, M. E. *Chem. Comm.* **2008**, 61.
- (50) Chmielewski, M. J.; Jurczak, J. *Chem.: Eur. J.* **2006**, *12*, 7652.
- (51) Bondy, C. R.; Loeb, S. J. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 77.
- (52) Nishizawa, S.; Bühlmann, P.; Iwao, M.; Umezawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6483.
- (53) Gómez, D. E.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Monzani, E. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1495.
- (54) Li, A.-F.; Wang, J.-H.; Wang, F.; Jiang, Y.-B. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3729.
- (55) Camiolo, S.; Gale, P. A.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E.; Shi, A. J. *Chem. Comm.* **2002**, 758.

- (56) Chmielewski, M. J.; Charon, M.; Jurczak, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3501.
- (57) Martin, K.; Nöges, J.; Haav, K.; Kadam, S. A.; Pung, A.; Leito, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 5231.
- (58) Zieliński, T.; Dydio, P.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 568.
- (59) Bates, G. W.; Triyanti; Light, M. E.; Albrecht, M.; Gale, P. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8921.
- (60) Pfeffer, F. M.; Lim, K. F.; Sedgwick, K. J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1795.
- (61) Juwarker, H.; Lenhardt, J. M.; Pham, D. M.; Craig, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3740.
- (62) Werner, F.; Schneider, H.-J. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 465.
- (63) Kavallieratos, K.; Bertao, C. M.; Crabtree, R. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1675.
- (64) Hunter, C. A.; Purvis, D. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1992**, *31*, 792.
- (65) Gale, P. A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 465.
- (66) Li, M.; Mosel, S.; Knauer, S. K.; Schmuck, C. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2312.
- (67) Maity, D.; Matković, M.; Li, S.; Ehlers, M.; Wu, J.; Piantanida, I.; Schmuck, C. *Chem.: Eur. J.* **2017**, *23*, 17356.
- (68) Schmuck, C.; Hernandez-Folgado, L. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2390.
- (69) Lichosyt, D.; Dydio, P.; Jurczak, J. *Chem.: Eur. J.* **2016**, *22*, 17673.
- (70) Lichosyt, D.; Wasilek, S.; Dydio, P.; Jurczak, J. *Chem.: Eur. J.* **2018**, *24*, 11683.
- (71) Zieliński, T.; Kędziorek, M.; Jurczak, J. *Chem.: Eur. J.* **2008**, *14*, 838.
- (72) Jorgensen, W. L.; Pranata, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2008.
- (73) Nishizawa, S.; Kato, R.; Hayashita, T.; Teramae, N. *Anal Sci* **1998**, *14*, 595.
- (74) Bao, W.; Wang, Z.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 591.
- (75) Ulatowski, F.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 962.
- (76) Ulatowski, F.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4235.
- (77) Granda, J. M.; Jurczak, J. In *Carbohydrate Chemistry*, of the Royal Society of Chemistry: **2014**; *40*, 445.
- (78) Rekharsky, M.; Inoue, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4418.
- (79) Dodziuk, H.; Koźmiński, W.; Ejchart, A. *Chirality* **2004**, *16*, 90.
- (80) Liu, S. Y.; Law, K. Y.; He, Y. B.; Chan, W. H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7857.
- (81) Zhang, X. X.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3313.
- (82) Peña, C.; González-Sabín, J.; Alfonso, I.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7709.
- (83) Peña, C.; González-Sabín, J.; Alfonso, I.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1981.
- (84) Kondo, S.-i.; Sato, K.; Matsuta, Y.; Osawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2018**, *91*, 875.
- (85) Xu, K.-X.; Qing, G.-Y.; He, Y.-B.; Qin, H.-J.; Hu, L. *Supramol. Chem.* **2007**, *19*, 403.
- (86) Bates, G. W.; Gale, P. A.; Light, M. E. *Chem. Comm.* **2007**, 2121.



- (87) Caltagirone, C.; Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Isaia, F.; Garau, A.; Lippolis, V. *Supramol. Chem.* **2012**, *24*, 95.
- (88) Qing, G. y.; He, Y. b.; Wang, F.; Qin, H. j.; Hu, C. g.; Yang, X. *Eur. J. Org. Chem* **2007**, *2007*, 1768.
- (89) Ma, T.-H.; Zhang, A.-J.; Dong, M.; Dong, Y.-M.; Peng, Y.; Wang, Y.-W. *J. Lumin.* **2010**, *130*, 888.
- (90) Lu, Q.-S.; Dong, L.; Zhang, J.; Li, J.; Jiang, L.; Huang, Y.; Qin, S.; Hu, C.-W.; Yu, X.-Q. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 669.
- (91) Boer, S. A.; Foyle, E. M.; Thomas, C. M.; White, N. G. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 2596.
- (92) Kumaraswamy, G.; Sastry, M. N. V.; Jena, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8515.
- (93) Faller, J. W.; Sams, D. W. I.; Liu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1217.
- (94) Okada, M.; Kaneko, K.; Yamanaka, M.; Shirakawa, S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3747.
- (95) Trejo-Huizar, K. E.; Ortiz-Rico, R.; Peña-González, M. d. I. A.; Hernández-Rodríguez, M. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 2610.
- (96) Hernández-Rodríguez, M.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7673.
- (97) Griesbeck, A. G.; Hanft, S.; Díaz Miara, Y. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, *9*, 1385.
- (98) Mulas, A.; Willener, Y.; Carr-Smith, J.; Joly, K. M.; Male, L.; Moody, C. J.; Horswell, S. L.; Nguyen, H. V.; Tucker, J. H. R. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 7268.
- (99) Willener, Y.; Joly, K. M.; Moody, C. J.; Tucker, J. H. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1225.
- (100) Hamankiewicz, P.; Granda, J. M.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5608.
- (101) Kim, Y. K.; Lee, H. N.; Singh, N. J.; Choi, H. J.; Xue, J. Y.; Kim, K. S.; Yoon, J.; Hyun, M. H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 301.
- (102) Whitlock, B. J.; Whitlock, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3910.
- (103) Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2729.
- (104) Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4534.
- (105) Choi, M. K.; Kim, H. N.; Choi, H. J.; Yoon, J.; Hyun, M. H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4522.
- (106) Kormos, A.; Móczár, I.; Pál, D.; Baranyai, P.; Kupai, J.; Tóth, K.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 62.
- (107) Pál, D.; Móczár, I.; Kormos, A.; Baranyai, P.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 918.
- (108) Pál, D.; Móczár, I.; Kormos, A.; Baranyai, P.; Óvári, L.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 1335.
- (109) Ito, S.; Okuno, M.; Asami, M. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 213.
- (110) Li, Y.; Liu, Y.; Nam, D.; Park, S.; Yoon, J.; Hyun, M. H. *Dyes and Pigments* **2014**, *100*, 241.
- (111) Hu, Y.; Li, Y.; Joung, J. F.; Yin, J.; Park, S.; Yoon, J.; Hyun, M. H. *Sensors and Actuators B: Chem.* **2017**, *241*, 224.
- (112) Wang, F.; Nandhakumar, R.; Hu, Y.; Kim, D.; Kim, K. M.; Yoon, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11571.

- (113) Hu, C.; He, Y.; Chen, Z.; Huang, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 104.
- (114) Yakovenko, A. V.; Boyko, V. I.; Kalchenko, V. I.; Baldini, L.; Casnati, A.; Sansone, F.; Ungaro, R. J. *Org. Chem.* **2007**, *72*, 3223.
- (115) Qing, G. Y.; He, Y. B.; Zhao, Y.; Hu, C. G.; Liu, S. Y.; Yang, X. *Eur. J. Org. Chem* **2006**, *2006*, 1574.
- (116) Kyne, G. M.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B.; Mendoza, J. d.; Kilburn, J. D. *J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1* **2001**, 1258.
- (117) Nandipati, V.; Akinapelli, K.; Koya, L.; Starnes, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 985.
- (118) Barrett, A. G. M.; Lee, A. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2818.
- (119) Boyi, Q.; Xun, L.; Jianbo, W.; Xiaolong, L.; Li, H.; Yong, W. *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 390.
- (120) Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305.
- (121) Lowe, A. J.; Pfeffer, F. M.; Thordarson, P. *Supramol. Chem.* **2012**, *24*, 585.
- (122) Fielding, L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6151.
- (123) Zieliński, T.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4081.
- (124) Dydio, P.; Zieliński, T.; Jurczak, J. *Chem. Comm.* **2009**, 4560.
- (125) Torre, M. F. d. I.; Campos, E. G.; González, S.; Morán, J. n. R.; Caballero, M. C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3945.
- (126) de la Torre, M. F.; González, S.; Campos, E. G.; Mussons, M. L.; Morán, J. R.; Caballero, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8591.
- (127) Caltagirone, C.; Gale, P. A.; Hiscock, J. R.; Brooks, S. J.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E. *Chem. Comm.* **2008**, 3007.
- (128) Sambrook, M. R.; Hiscock, J. R.; Cook, A.; Green, A. C.; Holden, I.; Vincent, J. C.; Gale, P. A. *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 5605.
- (129) Anderluh, M.; Marc, G.; Dolenc, M. S. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1461.
- (130) Armarego, W. L. F.; Chai C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann, Oxford, **2003**.



B. Org. 413/19





Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.413/19



30000000132795